

in the symptoms of nasal hyperreactivity. In humans, nasal challenge with PGD₂ induces a sustained nasal obstruction but not sneezing or rhinorrhea (47). Whether murine mast cells express CRTH2 is not well known, and further investigations are needed to determine whether the effect of CRTH2 on nasal hyperreactivity is due to the control of Th2 responses or to a direct effect on mast cells.

Treatment with ramatroban, a CRTH2/TP dual antagonist, induced a reduction in several indicators of JCP such as sneezing, Cry j 1-specific IgG1 production, and Cry j 1-induced IL-4 production. It is known that ramatroban suppresses allergic responses including nasal signs both in vivo and in vitro (11, 24, 46, 48). For example, ramatroban significantly inhibited sneezing and nasal rubbing induced by Ag in actively sensitized C57BL/6 mice and guinea pigs (46, 48). Our present results are consistent with these reports and support the findings seen in CRTH2^{-/-} mice that suggest a proinflammatory role of CRTH2 in allergic rhinitis. On the other hand, treatment with ramatroban was less effective than CRTH2 deficiency in all parameters of investigation. One of the possible reasons is that ramatroban antagonizes not only CRTH2 but also TP. Since it is not fully elucidated whether signals through TP, especially in mice, are proinflammatory or antiinflammatory in allergic rhinitis, simultaneous blockage with TP may affect changes of the outcomes induced by CRTH2 antagonism.

In conclusion, we developed a novel model of murine allergic rhinitis that mimics pollinosis. Additionally, we found that CRTH2 plays an essential role in the initiation of allergic rhinitis in mice. These results suggest that this murine model will be useful for elucidating the pathophysiology of allergic rhinitis, especially JCP. These observations may provide a basis for developing therapeutic approaches for managing allergic rhinitis, specifically by inhibiting PGD₂-CRTH2 interactions in the nose of individuals with allergic rhinitis.

Acknowledgments

The authors thank Yuko Okano for her editorial assistance, and Ryohel Oya and Fumika Uno for their technical assistance in immunohistochemistry.

Disclosures

The authors have no financial conflicts of interest.

References

1. Bousquet, J., V. P. Cauwenberge, and N. Khaltaev. 2001. ARIA Workshop Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108 (Suppl.): S153-S161.
2. Asher, M. I., S. Montefort, B. Bjorksten, C. K. Lai, D. P. Strachan, S. K. Weiland, H. Williams, and the ISSAC Phase Three Study Group. 2006. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368: 733-743.
3. Okuda, M. 2003. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91: 288-296.
4. Harold, S. N. 2005. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115: 676-684.
5. Okano, M., K. Nishizaki, M. Abe, M. M. Wang, D. P. Strachan, A. R. Satoskar, Y. Masuda, and D. A. Ham. 1999. Strain-dependent induction of allergic rhinitis without adjuvant in mice. *Allergy* 54: 593-601.
6. Van de Rijin, M., P. D. Mehlhop, A. Judkins, M. E. Rothenberg, A. D. Luster, and H. C. Oettgen. 1998. A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and colaxin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 65-74.
7. Farraj, A. K., J. R. Harkema, and N. E. Kaminski. 2004. Allergic rhinitis induced by intranasal sensitization and challenge with trimellitic anhydride but not with dinitrochlorobenzene or oxazolone in A/J mice. *Toxicol. Sci.* 79: 315-325.
8. Murasugi, T., Y. Nakagami, T. Yoshitomi, K. Hirahara, M. Yamashita, Y. Taniguchi, M. Sakaguchi, and K. Ito. 2005. Oral administration of a T cell epitope inhibits symptoms and reactions of allergic rhinitis in Japanese cedar pollen allergen-sensitized mice. *Eur. J. Pharmacol.* 510: 143-148.
9. Wang, Y., and C. T. McCusker. 2005. Interleukin-13-dependent bronchial hyperresponsiveness following isolated upper-airway allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 35: 1104-1111.

10. Harris, S. G., J. Padilla, L. Koumas, D. Ray, and R. P. Phipps. 2002. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol.* 23: 144-150.
11. Shiraiishi, Y., K. Asano, T. Nakajima, T. Oguma, Y. Suzuki, T. Shiomi, K. Sayama, K. Niimi, M. Wakaki, and J. Kagyo. 2005. Prostaglandin D₂-induced eosinophilic airway inflammation is mediated by CRTH2 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312: 954-960.
12. Okano, M., T. Fujiwara, Y. Sugata, D. Gotoh, M. Yoshihisa, M. Sogo, W. Tanimoto, M. Yamamoto, R. Matsumoto, N. Eguchi, et al. 2006. Presence and characterization of PGD₂-related molecules in nasal mucosa of patients with allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 20: 342-348.
13. Fujitani, Y., Y. Kanaoka, K. Aritake, N. Udome, K. Okazaki-Hatake, and Y. Urade. 2002. Pronounced eosinophilic lung inflammation and Th2 cytokine release in human lipocalin-type prostaglandin D synthase transgenic mice. *J. Immunol.* 168: 443-449.
14. Honda, K., M. Arima, G. Cheng, S. Taki, H. Hirata, F. Eda, F. Fukushima, M. Yamaguchi, M. Hatanou, T. Tokuhisa, and T. Fukuda. 2003. Prostaglandin D₂ reinforces Th2 type inflammatory responses of airways to low-dose antigen through bronchial expression of macrophage-derived chemokine. *J. Exp. Med.* 198: 533-543.
15. Okano, M., T. Fujiwara, M. Yamamoto, Y. Sugata, R. Matsumoto, K. Fukushima, T. Yoshino, K. Shimizu, N. Eguchi, M. Kuniwa, et al. 2006. Role of prostaglandin D₂ and E₂ terminal synthases in chronic rhinosinusitis. *Clin. Exp. Allergy* 36: 1028-1038.
16. Hirai, H., K. Tanaka, O. Yoshie, K. Ogawa, K. Kenmotsu, Y. Takamori, M. Ichimasa, K. Sugamura, M. Nakamura, S. Takano, and K. Nagata. 2001. Prostaglandin D₂ selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J. Exp. Med.* 193: 255-261.
17. Kostenis, E., and T. Ulven. 2006. Emerging roles of DP and CRTH2 in allergic inflammation. *Trends Mol. Med.* 12: 148-158.
18. Gervais, F. G., R. P. G. Cruz, A. Chateaufort, S. Gale, N. Sawyer, F. Nantel, K. M. Meiters, and G. P. O'Neill. 2001. Selective modulation of chemokinesis, degradation, and apoptosis in eosinophils through the PGD₂ receptors CRTH2 and DP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108: 982-988.
19. Heineemann, A. R., R. Schulz, J. Sabroe, A. Harnell, and B. A. Peskar. 2003. Δ¹²-Prostaglandin J₂, a plasma metabolite of prostaglandin D₂, causes eosinophil mobilization from the bone marrow and primes eosinophils for chemotaxis. *J. Immunol.* 170: 4752-4758.
20. Shichij, M., H. Sugimoto, K. Nagao, H. Inabe, J. A. Encinas, K. Takeshita, and K. B. Bacon. 2003. Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells activation in vivo increases blood leukocyte counts and its blockade abrogates 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin D₂-induced eosinophilia in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307: 518-525.
21. Spik, T., C. Breuninger, V. Angeli, D. Staumont, S. Fleury, M. Capron, F. Trottein, and D. Dombrowicz. 2005. Activation of the prostaglandin D₂ receptor DP2/CRTH2 increases allergic inflammation in mouse. *J. Immunol.* 174: 3703-3708.
22. Chevalier, E., J. Stock, T. Fisher, M. Dupont, M. Fric, H. Fargeau, M. Lepoint, S. Soler, S. Fabien, M. P. Pruniaux, et al. 2005. Cutting edge: Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells plays a restricting role on IL-5 production and eosinophil recruitment. *J. Immunol.* 175: 2056-2060.
23. Nantel, F., C. Fong, S. Lamontagne, D. H. Wright, A. Gaiad, M. Desrosiers, K. M. Meiters, G. P. O'Neill, and F. G. Gervais. 2004. Expression of prostaglandin D synthase and the prostaglandin D₂ receptors DP and CRTH2 in human nasal mucosa. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 73: 87-101.
24. Satoh, T., R. Moroi, K. Aritake, Y. Urade, Y. Kanai, K. Sumi, H. Yokozaki, H. Hirai, K. Nagata, T. Hara, et al. 2006. Prostaglandin D₂ plays an essential role in chronic allergic inflammation of the skin via CRTH2 receptor. *J. Immunol.* 177: 2621-2629.
25. Okano, M., Y. Sugata, T. Fujiwara, R. Matsumoto, M. Nishibori, K. Shimizu, M. Maeda, Y. Kimura, S. Kariya, H. Hattori, et al. 2006. E prostanoic acid (EP2)/EP4-mediated suppression of antigen-specific human T cell responses by prostaglandin E₂. *Immunology* 118: 343-352.
26. Okano, M., H. Hattori, T. Yoshino, Y. Sugata, M. Yamamoto, T. Fujiwara, A. R. Satoskar, A. A. Satoskar, and K. Nishizaki. 2005. Nasal exposure to Staphylococcal enterotoxin enhances the development of allergic rhinitis in mice. *Clin. Exp. Allergy* 35: 506-514.
27. Enander, B., and S. Ahlstedt. 1983. Regional and systemic immune responses to trinitrophenyl derivatives after intranasal and subcutaneous sensitization of mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71: 293-299.
28. Sakurai, K., H. Takenaka, Y. Yoneda, J. Tashiro-Yamaji, Y. Yamamoto, K. Lee, S. Yamaguchi, M. Miyoshi, Y. Kubota, and R. Yoshida. 2005. IgE production after four routes of injections of Japanese cedar pollen allergen without adjuvant: crucial role of resident cells at intraperitoneal or intranasal injection site in the production of specific IgE toward the allergen. *Microbiol. Immunol.* 49: 433-441.
29. Tamura, S., Y. Shoji, K. Hashiguchi, C. Aizawa, and T. Kurata. 1994. Effects of cholera toxin adjuvant on IgE antibody response to orally or nasally administered ovalbumin. *Vaccine* 12: 1238-1239.
30. Bomford, R. 1980. The comparative selectivity of adjuvants for humoral and cell-mediated immunity. I. Effect of the antibody response to bovine serum albumin and sheep red blood cells of Freund's incomplete and complete adjuvants, alhydrogel, Corynebacterium parvum, Bordetella pertussis, muramyl dipeptide and saponin. *Clin. Exp. Immunol.* 39: 426-434.
31. Valensi, J. P. M., J. R. Carlson, and V. G. A. Nest. 1994. Systemic cytokine profiles in BALB/c mice immunized with trivalent influenza vaccine containing MF59 oil emulsion and other advanced adjuvants. *J. Immunol.* 153: 3929-3939.

32. Okano, M., K. Nishizaki, A. R. Satoskar, T. Yoshino, Y. Masuda, and D. A. Harn. 1999. Involvement of carbohydrate on phospholipase A2, a bee-venom allergen, in in vivo antigen-specific IgE synthesis in mice. *Allergy* 54: 811-818.
33. Cosmi, L., F. Annunziato, M. Iasaki, G. Galli, R. M. E. Maggi, K. Nagata, and S. Romagnani. 2000. CRTH2 is the most reliable marker for the detection of circulating human type 2 Th and type 2 T cytotoxic cells in health and disease. *Eur. J. Immunol.* 30: 2972-2979.
34. Iwasaki, M., K. Nagata, S. Takano, K. Takahashi, N. Ishii, and Z. Ikezawa. 2002. Association of a new-type prostaglandin D₂ receptor CRTH2 with circulating T helper 2 cells in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 119: 609-616.
35. Hijinen, D., E. Nijhuis, M. Bruin-Weller, F. Holstege, M. G. Koerkamp, I. Kok, C. Bruijnzeel-Koomen, and E. Knol. 2005. Differential expression of genes involved in skin homing, proliferation, and apoptosis in CD4⁺ T cells of patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 125: 1149-1155.
36. Snapper, C. M., and W. E. Paul. 1987. Interferon-gamma and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate Ig isotype production. *Science* 236: 944-947.
37. Okano, M., T. Yoshino, K. Nishizaki, A. R. Satoskar, F. Brombacher, A. A. Satoskar, M. Abe, Y. Takeda, and D. A. Harn. 2000. Interleukin-4 independent production of Th2 cytokines by nasal lymphocytes and nasal eosinophilia in murine allergic rhinitis. *Allergy* 55: 723-731.
38. Xue, L., S. L. yles, F. R. Wetney, L. Gazi, E. Townsend, M. G. Hunter, and R. Pettipher. 2005. Prostaglandin D₂ causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J. Immunol.* 175: 6531-6536.
39. Tanaka, K., H. Hirai, S. Takano, M. Nakamura, and K. Nagata. 2004. Effects of prostaglandin D₂ on helper T cell functions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316: 1009-1014.
40. Hattori, H., M. Okano, S. Kariya, K. Nishizaki, and A. R. Satoskar. 2006. Signals through CD39 play a critical role in the pathophysiology of *Schistosoma mansoni* egg antigen-induced allergic rhinitis in mice. *Am. J. Rhinol.* 20: 165-169.
41. Monneret, G., S. Gravel, M. Diamond, J. Rokach, and W. S. Powell. 2001. Prostaglandin D₂ is a potent chemoattractant for human eosinophils that acts via a novel DP receptor. *Blood* 98: 1942-1948.
42. Almishri, W., C. Cossette, J. Rokach, J. G. Martin, Q. Hamid, and W. S. Powell. 2005. Effects of prostaglandin D₂, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, and selective DP₁ and DP₂ receptor agonists on pulmonary infiltration of eosinophils in Brown Norway rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313: 64-69.
43. Foster, P. S., S. P. Hogan, A. J. Ramsay, K. I. Maestrelli, and I. G. Young. 1996. Interleukin-5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J. Exp. Med.* 183: 195-201.
44. Asakura, K., H. Saito, M. Watanabe, H. Ogasawara, T. Matsui, and A. Kataura. 1998. Effects of anti-IL-5 monoclonal antibody on the murine model of nasal allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 116: 49-52.
45. Sato, J., K. Asakura, M. Murakami, T. Uede, and A. Kataura. 1999. Suppressive effects of CTLA4-Ig on nasal allergic reactions in presensitized murine model. *Life Sci.* 64: 785-795.
46. Kayasuga, R., Y. Sugimoto, T. Watanabe, and C. Kamei. 2002. Participation of chemical mediators other than histamine in nasal allergy signs: a study using mice lacking histamine H₁ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 449: 287-291.
47. Doyle, W. J., S. Boehm, and D. P. Skoner. 1990. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86: 924-935.
48. Narita, S., K. Asakura, and A. Kataura. 1996. Effects of thromboxane A2 receptor antagonist (Bay u 3395) on nasal symptoms after antigen challenge in sensitized guinea pigs. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 109: 161-166.

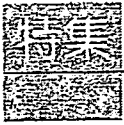
© A A I
 DISTRIBUTION
 PROHIBITED

AUTHOR QUERIES

AUTHOR PLEASE ANSWER ALL QUERIES

1

- A—AU: Please confirm that the title and all author names appear as intended.
- B—AU: Please indicate the correct surname (family name) of each author for indexing purposes.
- C—AU: Supplier okay as set? (as Hamilton Medical site)?
- D—AU: Cite panels *E* and *I* of Fig. 8 in text?
- E—AU: Please verify the bibliographic information in Ref. 1.
- F—AU: Please verify address for correspondence.
- G—AU: Please check that abbreviations/definitions are okay as added?
- H—AU: Please rephrase sentence for improved clarity with regard to the “respective” relationship established.
- I—AU: Change 27 to 28? (as in *Materials and Methods*)
- J—AU: On the proofs, please stipulate that panels *G*, *H*, and *I* be changed to *E*, *F*, and *G*, respectively, on the figure proper (in accordance with the caption and text citations of Fig. 3). Note that the changes can be made digitally at the press (i.e., there is no need to supply new files; instead, mark/annotate the changes on the proofs on Fig. 3).
- K—AU: Phrasing okay as changed to specify that IL-4, IL-5, and IFN- γ were all induced by Cry j
1?
-



IV. 耳鼻科

3) アレルギー性鼻炎の新しい治療薬開発の現状 —免疫療法薬を中心に—

Okano Mitsuhiro

岡野 光博

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学准教授

Summary

アレルギー性鼻炎に対して現在開発が進んでいる免疫療法薬は、抗原特異的な治療薬と非特異的な治療薬に大別できる。抗原特異的な治療薬はアレルゲンエキスの開発ということになるが、非アナフィラキシー型の治療エキスとしてペプチド、化学修飾アレルゲン、キメラタンパクなどが展開されている。さらに治療効率を高めるアジュバントとして、MPLやCpG-DNAが利用されている。抗原非特異的な治療薬としては、アレルギー性鼻炎の病態関連分子を標的とした抗体医薬や衛生仮説を背景とした微生物ワクチンなどが期待されている。

Key Words

ペプチド/化学修飾アレルゲン/アジュバント/抗体医薬/微生物ワクチン

はじめに

現時点でアレルギー性鼻炎の治癒、または長期寛解を期待できる唯一の治療法は特異的免疫療法(減感作療法)である。しかしながら、長期にわたる治療を要する上に効果発現が遅い点や、稀にアナフィラキシーなどの重篤な副反応を生じることから、一般の普及に至っていないのが現状である。現在、これらのデメリットを改善すべく、治療用抗原エキスやアジュバントの開発が進んでいる。また基礎的な検討を介してアレルギー性鼻炎の制御に重要な分子が明らかになりつつあり、非特異的な免疫療法として抗体医薬や微生物ワクチ

ンなどの臨床研究が展開されている(表1)。本稿では、古典的な免疫療法に代わりうる、より即効性でかつ安全性が高く新しい根治療法となりうる治療薬を紹介し、その臨床応用の可能性および考えられる問題点について概説する。

I. 特異的免疫療法薬の開発

1. 治療用抗原エキスの開発

WHO見解書などのガイドラインでは、抗原特異的免疫療法においては一回あたり5~20μgの抗原投与が推奨されている。一方、高用量の抗原投与はアナフィラキシーなどの重篤な副反応を生じるリスクを高める。そこで高い安全性をもちア

表1 研究開発が進んでいる免疫療法薬

特異的免疫療法薬	非特異的免疫療法薬
<ul style="list-style-type: none"> 治療用抗原エキスの開発 <ul style="list-style-type: none"> ペプチド 化学修飾アレルゲン キメラタンパク など アジュバントの開発 <ul style="list-style-type: none"> Monophosphoryl lipid (MPL) DNA Alum リボソーム など 	<ul style="list-style-type: none"> 抗体医薬 <ul style="list-style-type: none"> 抗 IgE 抗体 抗 CCR4 抗体 など 微生物ワクチン <ul style="list-style-type: none"> プロバイオティクス 抗酸菌製剤 (<i>M. vaccae</i> など) など

レルゲン投与量を増加させるための戦略として、原則としてアナフィラキシーをおこさないアレルゲンエキスの開発が進められている。

1) ペプチド

免疫応答の司令塔である T 細胞はアレルゲン全体を認識するのではなく、抗原提示細胞に捕捉されアミノ酸 10 個前後に分解されたアレルゲンペプチド (T 細胞エピトープ) を MHC (major histocompatibility complex) クラス II 分子と共に認識する。ペプチド免疫療法とはこの T 細胞エピトープとなるペプチドを用いた免疫療法である (図 1)。IgE (immunoglobulin E) はアレルゲンの 3 次元的な構造を認識するとされ、アミノ酸残基 15 前後のペプチドは、通常 IgE に認識されない。また抗原やペプチドの高用量投与は免疫寛容を誘導することが実験的・臨床的に知られている。

スギ花粉症においては、Cry j 1 および Cry j 2 上の主要 T 細胞エピトープが同定され、これらをアルギニンダイマーではさみ直列につないだ多重ペプチド (Cry- コンセンサス) が合成され、臨床試験が進められている¹⁾。

一方、ペプチド療法の問題点もいくつか挙げられている。例えば個々の患者 T 細胞が認識するペプ

チドが必ずしも同一でないことがあり、将来はオーダーメイドのペプチド療法が必要かもしれない。さらにネコアレルゲンペプチド (ALLERVAX[®] CAT) など現在までに示された臨床治験ではペプチド投与による気道症状の発現が少なからずみられることから、アナフィラキシーを完全に克服する戦略、例えば後述する抗 IgE 抗体との併用療法の構築も必要であろう²⁾。

2) 化学修飾アレルゲン

グルタルアルデヒドなどによりアレルゲンを重合 (polymerization) させると、IgE への結合性が著明に減弱する。従って短期間に高用量の投与が期待されている。

カモガヤとオリーブのみに花粉症を有する鼻炎患者を対象にした二重盲検試験が報告されている³⁾。投与の翌シーズンにおいてグルタルアルデヒド重合アレルゲンワクチンを投与した群 (n = 28) ではプラセボ群 (n = 25) に比較して、花粉飛散期の症状スコアおよび薬物スコアが有意に低値を示した (p < 0.001)。さらに花粉飛散期の QOL (quality of life) もグルタルアルデヒド重合アレルゲンワクチン投与群で有意に良好であった (p < 0.05)。

MHC (major histocompatibility complex) IgE (immunoglobulin E) QOL (quality of life)

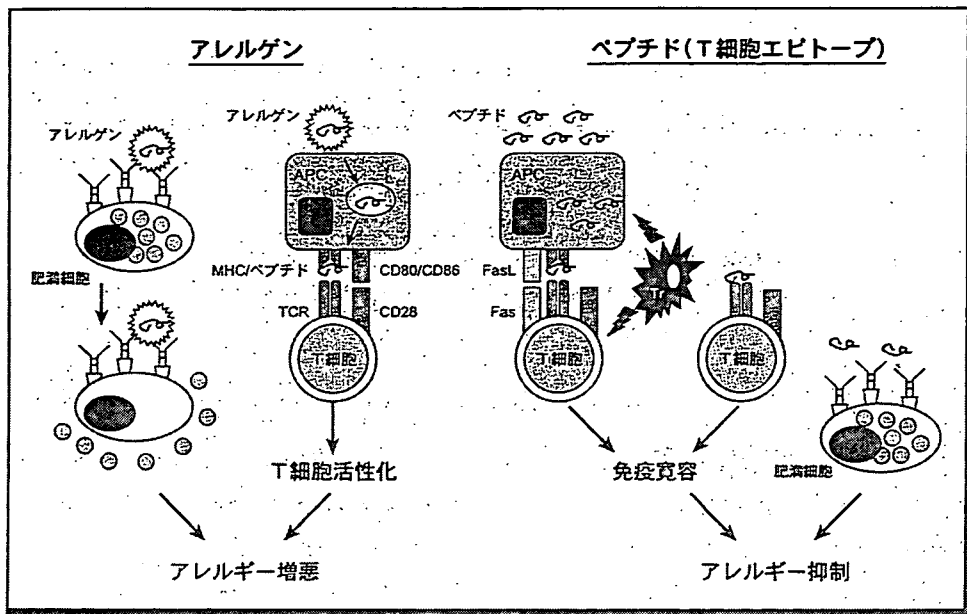


図1 ペプチド免疫療法の作用機序

アレルギーペプチドの投与は、原則的には肥満細胞の脱顆粒をおこすことなく、免疫寛容を誘導する。

多くの報告で全身的な副反応はみられないか軽度であり、10倍量換算の投与でも安全性は通常のアレルゲンエキスと同等であるとの報告もみられる⁴⁾。一方、通常法を含む他の免疫療法との有効性の比較を行った報告はほとんどなく、化学修飾による有効性の改善に関しては今後の検討が必要である。

3) キメラタンパク

より抗原特異的な免疫抑制を誘導する目的で、アレルゲンに抑制シグナルを誘導する分子を遺伝子工学的に結合させたキメラタンパクが考案されている。肥満細胞、好塩基球、あるいは好酸球などには抑制性IgG受容体であるFcγRIIbが発現している。FcγRIIbは細胞質内ドメインにITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) を有しており、この受容体を介するシグナ

ルは肥満細胞/好塩基球の脱顆粒や好酸球性炎症を抑制する⁵⁾。この特性を利用して、ヒトIgGのFc部分にネコ主要アレルゲンであるFel d1を結合させたキメラ抗体gamma-Fel d1 (GFD) が考案されている。GFDはFcγRIIbおよびIgEの両者に結合する。さらにGFDはFel d1によって誘発される局所および全身反応を抑制し、一方GFD自身はアナフィラキシー反応を誘導しないことから、ネコアレルギーに対する新規治療エキスとしての有効性が示された⁶⁾。本キメラタンパクは、花粉やダニなど他の吸入系アレルゲンへの応用も理論的には可能であり、一層の研究の進展が期待されている。

2. アジュバントの開発

アレルゲンエキスの活性を増強することにより有効性を向上することを目的としている。また投

ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)

GFD (gamma-Fel d1)

与アレルギー量を減弱できることから、副反応の防止にもつながる。特に、細菌由来のアジュバントのなかには自然免疫の活性化を介してTh2からTh1への免疫偏向を誘導し、有効性をより向上できることが期待できるものがある。MonophospholipidとCpG-DNAがその代表である。

1) Monophosphoryl lipid (MPL)

Monophosphoryl lipid (MPL) はサルモネラ菌 (*S. Minnesota* R595株) リポ多糖 (LPS) より抽出し、無毒化したものである。Toll-like receptor (TLR)-4 アゴニストとして働き、Th2からTh1への免疫偏向を誘導する。欧州では、アレルギー—モノチロシン—MPL結合エキス (Pollinex® Quattro) が開発され、イネ科花粉やブタクサ花粉などで臨床応用されている。イネ科花粉症を対象とした二重盲検試験 (n = 124) では、花粉飛散前にイネ科花粉—MPL結合エキスを投与 (4回皮下注射) したところ、花粉飛散期の鼻症状、眼症状および症状薬物スコアを有意に改善している⁷⁾。局所反応はPollinex® Quattro投与群で高率であったが、全身反応は二群の間で差を認めなかった。本邦での開発は未だなく、スギやヒノキなど樹木アレルギーにおける有効性の検討が望まれる。

2) CpG-DNA

細菌には、樹状細胞などに発現するTLR-9に結合するDNA配列であるCpGモチーフが選択的かつ豊富に含まれる。TLR-9を介する自然免疫はTh1への免疫偏向を強力に誘導するため、アレルギー治療薬としてCpG-DNA、すなわちTLR-9アゴニストを利用したワクチン開発が進められている。

ただしCpG自身は抗原非特異的に作用し、さらに強力なTh1誘導作用による副作用 (自己免疫

疾患の発生など) が危惧される。そこで抗原特異性を持たせ、かつCpG量を減らすために、CpGとアレルギーを混合するか、あるいは結合する試みがなされている。海外ではブタクサ花粉症患者を対象にブタクサアレルギーAmb a 1にCpGを結合させたワクチン (Amb a 1-immunostimulatory phosphorothioate oligonucleotide conjugate; AIC) を用いた臨床試験が行われている。花粉飛散前に一週おき6回の漸増注射を行うことにより2シーズン目の鼻炎症状の軽快傾向と鼻粘膜局所でのTh1への免疫偏向が誘導される⁸⁾。また最近報告された二重盲検試験では、同様の注射で初年度のみならず2シーズン目の症状をも有意に抑制し、長期にわたる有効性が示された。またAIC投与群ではプラセボ群に比較して、皮膚反応の抑制、飛散期のブタクサ特異的IgE抗体価上昇の抑制、IL (interleukin)-4陽性好塩基球比率の低下がみられた⁹⁾。

II. 非特異的免疫療法薬の開発

1. 抗体医薬

抗体医薬は各種疾患の病態に関連した分子に特異的な抗体を利用した新規治療法である。利点として、作用が標的分子に特異的であること、ヒト化させることにより毒性が少ないこと、血中半減期が長いことなどが挙げられる。一方、欠点としては、高コストであること、および標的となりうる分子が有限 (300 ~ 400分子) と予想され、対象疾患としては癌、免疫疾患、感染症などに限定していることなどが挙げられる (表2)。アレルギー性鼻炎は免疫疾患のひとつとして、その罹患率の多さからも研究開発のターゲットとなっている。現在までに抗IgE抗体および抗CCR4抗体に

MPL (Monophosphoryl lipid) LPS (リポ多糖) TLR (Toll-like receptor)
AIC (Amb a 1-immunostimulatory phosphorothioate oligonucleotide conjugate) IL (interleukin)

表2 本邦での抗体医薬の現状

抗体名	製品名	標的	適応症
上市済み抗体			
トラスツマブ	ハーセプチン	HER2	乳癌
リツキシマブ	リツキサン	CD20	非ホジキンリンパ腫
バシリキシマブ	シムレクト	CD25	急性拒絶反応
バリビスマブ	シナジス	Fタンパク	RSウイルス感染症
インフリキシマブ	レミケード	TNF- α	関節リウマチ
トシリスマブ	アクテムラ	IL-6	キャッスルマン病
ゲムツマブオソガマイシン	マイロターグ	CD33	急性骨髄性白血病
ベバシマブ	アバステン	VEGF	結腸・直腸癌
申請中抗体			
アダリムマブ	ラヒーラ/ヒュミラ	TNF- α	関節リウマチ
オマリスマブ	ゾレア	IgE	気管支喘息
セツキシマブ	アービタックス	EGFR	結腸・直腸癌
開発中(国内)抗体			
マツスマブ		EGFR	胃・肺小細胞・大腸癌
KW-0761		CCR4	血液癌・アレルギー性鼻炎(欧州)
ゴリムマブ		TNF- α	関節リウマチ
BIW-8405		IL-5	気管支喘息

ついて臨床試験が行われている。

1) 抗IgE抗体

アレルギー性鼻炎はI型アレルギーであり、アレルギー特異的IgE抗体が発症に中心的に作用することは論をまたない。

抗IgE抗体(オマリスマブ)は、血中のIgEレベルを減少させ、IgEの肥満細胞や好塩基球への固着を阻止することによるI型アレルギーの抑制を目的としている。作用機序としては、血中のIgEレベルを減少することの他に、肥満細胞、好塩基球、あるいは樹状細胞のFc ϵ RI発現を抑制することが知られている。

花粉症患者を対象とした検討で、抗IgE抗体の

投与によって、花粉飛散期の血中IgEを低下させるのみならず、鼻粘膜内のEPX(eosinophil protein X)陽性好酸球数やIgE陽性細胞数の有意な減少がみられる¹⁰⁾。本邦でもスギ花粉症を対象に二重盲検試験が行われた。花粉飛散約1カ月前からの皮下注射によりプラセボ群と比べ有意に鼻症状の改善(軽症化)がみられ、レスキュー薬の使用も有意に少ないことが示された(図2)。一方、注射局所の紅斑や浮腫はプラセボに比べ有意に高率に認め、また因果関係は不明であるが実薬投与群で潰瘍性大腸炎の合併を一例に認めた¹¹⁾。I型アレルギー反応を抑える究極の治療法とも言えるが、厳密な意味での根治療法ではなく、また長期

EPX (eosinophil protein X)

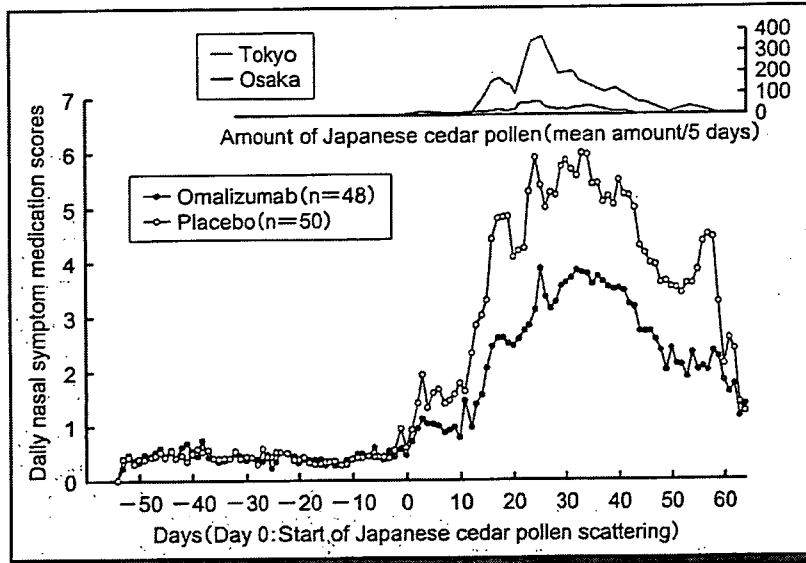


図2 スギ花粉症に対する抗IgE抗体の効果
 抗IgE抗体の投与は、スギ花粉飛散期の症状薬物スコアを有意に改善する。
 (文献11より引用)

的な安全性と有効性は確立していない。

2) 抗CCR4抗体

CCR4はケモカイン受容体であり、リガンドはTARC(CCL17)およびMDC(CCL22)である。これらケモカインのアレルギー性鼻炎における重要性が明らかになっている。例えばアレルギー性鼻炎患者由来の樹状細胞は健常人由来の樹状細胞と比較してMDCの産生能が有意に高く、さらにMDCはアレルギー性鼻炎患者由来のT細胞を選択的に遊走させる¹²⁾。また末梢ではCCR4はTh2細胞に選択的に発現されることから、CCR4をブロックする薬剤はTh2型の疾患に対する治療薬となる可能性が期待されている。抗CCR4抗体(KW-0761)はこれらの炎症細胞の血流から鼻粘膜局所への移行を阻止し、アレルギー性炎症を制御することを目的としている。本邦では成人T細胞白血病やリンパ腫を対象に開発しているが、欧州ではアレルギー性鼻炎を対象に臨床試験を計

画中である。

2. 微生物ワクチン

アレルギー疾患が増加した要因として“衛生仮説(hygiene hypothesis)”，すなわち衛生環境の改善による感染症リスクの低下がアレルギー増加の一因であるという仮説が提唱されている。ガイドラインにも、アレルギー性鼻炎増加の主因のひとつとして副鼻腔炎や幼小児期の感染の減少による鼻粘膜Th1からTh2へのバランスの傾斜が挙げられている。そこで、免疫偏向/抑制を誘導するような微生物や菌体成分を利用したワクチンをアレルギー性鼻炎の治療に用いる試みがなされている(表3)。

1) プロバイオティクス

プロバイオティクスは、腸内フローラのバランスを改善することによりヒトに有益な生理作用をもたらす生きて微生物と定義される。乳酸菌やビフィズス菌がその代表である。出生前後の乳酸菌

表3 微生物ワクチン

微生物ワクチン	菌種	作用機序	作用
プロバイオティクス	<i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>	TLR-2?	IL-10 腸内細菌叢の正常化
CPG-DNA		TLR-9	Treg > Th1
エンドトキシン		TLR-4	Th1 (IL-12)
抗酸菌	BCG <i>M. vaccae</i>	TLR-2	Th1 CD4 ⁺ CD45 ⁺ Rb ^{low}
蠕虫		TLR-3?	IL-10

(*Lactobacillus rhamnosus* LGG 株) 摂取がアトピー性皮膚炎の発症を半減させることが報告され、アレルギー疾患に対する予防および治療効果が注目されるようになった¹³⁾。スギ花粉症患者においても、腸球菌 (*Enterococcus faecalis* FK-23 株) や乳酸菌 (*L. acidophilus* L-92 株)、あるいはビフィズス菌 (*Bifidobacterium longum* BB536 株) の摂取が花粉飛散期の鼻炎症状を軽減させることが報告されている。なかでも BB536 入りのヨーグルト摂取は鼻漏と鼻閉を有意に改善し、さらに花粉飛散に伴う血清 TARC 値の上昇を有意に抑制し、スギ特異的 IgE 抗体価の上昇を抑制する傾向を示した¹⁴⁾。

2) 抗酸菌製剤

結核菌などの抗酸菌は強力な Th1 誘導物質である。榎本らによりツベルクリン反応(ツ反)と血清総 IgE 量が有意に逆相関することが示され、抗酸菌を利用したアレルギー疾患の予防・治療が試みられている¹⁵⁾。マウスアレルギー性鼻炎モデルでは、ツ反試薬 PPD (purified protein derivative) の点鼻投与は抗原特異的 IgE 産生や鼻粘膜内好酸球浸潤を抑制し、予防効果がみられた¹⁶⁾。

花粉症に関しては、非病原性の抗酸菌である

Mycobacterium vaccae や BCG を用いた臨床試験が国内外で進められている。臨床効果に関する結論は未だ示されていないが、少なくともマウスモデルと同様に本製剤投与により血清中アレルギー特異的 IgE 抗体価の抑制が示された¹⁷⁾。

このように微生物ワクチンのアレルギー性鼻炎への効果は期待されるが、一方でいくつかの問題点も指摘されている。例えば BCG 接種による予防効果は、人種など遺伝的素因により左右される可能性が指摘されている。CpG に関してもマウスではその効果に系統差がみられる。臨床効果をより普遍的にするためには pharmacogenetics 的解析により適応となる患者を選択できるような方法を開発する必要があるかもしれない。さらに用いる菌種・菌株の処理方法(生菌または死菌)、投与経路、投与量(菌数)および投与時期(花粉症であれば予防効果か治療効果か)などの詳細な検討が望まれる。

まとめ

以上、アレルギー性鼻炎に対する新しい免疫治療薬として、ペプチド、化学修飾アレルギー、キメラタンパク、アジュバント (MPL, CpG-

PPD (purified protein derivative)

DNA), 抗体医薬, 微生物ワクチンなどを取り上げた。紙面の都合で今回は省いたが, これら以外にも注目される新規治療法として, 抗IL-5などの抗サイトカイン療法, IL-12などをターゲットにした遺伝子治療, あるいはリポソームや Alum をアジュバントとして用いる試みがなされている。また古典的な特異的免疫療法に関しても不便で不快さを伴う経皮的免疫療法から, 自己投与ができれば不快さの少ない経口, 舌下, あるいは経鼻といった局所免疫療法の開発も進みつつある。今回述べた治療法の中には近い将来実用化されるものがあるであろう。その時までには我々は患者の要求に応えられるだけの情報を集積し, その適応について十分に吟味し準備しておく必要がある。

文 献

- 1) Sone T, Morikubo K, Miyahara M et al : T cell epitopes in Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergens: choice of major T cell epitopes in Cry j 1 and Cry j 2 toward design of the peptide-based immunotherapeutics for the management of Japanese cedar pollinosis. *J Immunol* 161 : 448-457, 1998
- 2) Cassale TB, Busse WW, Kline JN et al : Omalizumab pre-treatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 117 : 134-140, 2006
- 3) Alvarez-Ceusta E, Aragonese-Gilsanz E, Martin-Garcia C et al : Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts : changes in quality of life. *Clin Exp Allergy* 35 : 572-578, 2005
- 4) Casanovas M, Sastre J, Fernandez-Neito M et al : Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of *Phleum pratense*. *Clin Exp Allergy* 35:1377-1383, 2005
- 5) Watanabe T, Okano M, Hattori H et al : Roles of Fc γ R II B in nasal eosinophilia and IgE production in murine allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 169 : 105-112, 2004
- 6) Zhu D, Kepley CL, Zhang K et al : A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat Med* 11 : 446-449, 2005
- 7) Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F : A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 56 : 498-505, 2001
- 8) Tulic MK, Fiset P-O, Christodoulouopoulos P et al : Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 113 : 235-241, 2004
- 9) Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG et al : Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Eng J Med* 355 : 1445-1455, 2006
- 10) Plewako H, Arvidsson M, Petruson K et al : The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 110 : 68-71, 2002
- 11) Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T : Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 55 : 376-386, 2006
- 12) Yanai M, Sato K, Aoki K et al : The role of CCL22/ macrophage-derived chemokine in allergic rhinitis. *Clin Immunol* 125 : 291-298, 2007
- 13) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al : Probiotics in primary prevention of atopic diseases : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 357 : 1076-1079, 2001
- 14) Xiao J-Z, Kondo S, Yanagisawa N et al : Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis : a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 36 : 1425-1435, 2006
- 15) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S et al : The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 275 : 77-79, 1997
- 16) Hattori H, Okano M, Yamamoto T et al : Intranasal application of purified protein derivative (PPD) suppresses the initiation but not the exacerbation of allergic rhinitis in mice. *Clinical and Experimental Allergy* 32 : 951-958, 2002
- 17) Cavallo GP, Elia M, Giordano D et al : Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination : preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 1058-1060, 2002

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

研究報告書

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発

分担研究者 久保伸夫 関西医科大学耳鼻咽喉科

研究要旨

2005 年、2006 年スギ花粉症に対してアルゴンプラズマ凝固療法 (APC) の長期間の有効率の変化を検討した。また 2007 年からは中等症以上の小児スギ花粉症患者に炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介表面蒸散術の効果を評価検討した。2005 年のスギ花粉症への APC の有効率は 74% で満足度も 74% だった。花粉飛散量が平年並みの年の有効率は 60% だが、花粉の少ない年の有効率は 92% だった。炭酸ガスレーザー手術では 2005 年と 2007 年ではいくつかの指標で鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療との間に有意差はなかった。小児にへの炭酸ガスレーザー手術では 2007 年度の症状スコアはレーザー群と薬物療法群に有意差はなかった。手術の症状抑制の越年効果はみられなかったが、抗原誘発による粘膜腫脹への越年効果は認められた。

A 研究目的

アレルギー性鼻炎の対する炭酸ガスレーザー治療は我々の施設から 1986 年に初めて報告された治療であり、これまでに 5000 例以上の通年性アレルギー性鼻炎患者に本法を行い、その有効性に関して十分に検証してきたが、国民の 20% 以上が罹患しているスギ・ヒノキ花粉症に関しては、二つの臨床研究を行ったにすぎず、十分に有効性が検証されたとはいえない。しかし、多くの耳鼻咽喉科医療施設では有効性に関する検討が行われないうまま、スギ・ヒノキ花粉症に対しても本法が広く行われている。

本研究の目的は、これまで通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性はある程度確立されている各種の手術治療 (炭酸ガスレーザー、アルゴンプラズマ凝固装置、ラジオ波凝固装置など) による下鼻甲介粘膜蒸散術が、どの程度スギ花粉症に有効であるか QOL と越年効果の点から検討することである。さらに、最近急増している小児花粉症患者に対する効果も検討した。まず、平成 17 年度の本研究補助金により、通年性アレルギー性鼻炎 64 例、スギ花粉症 115 例に対してアルゴンプラズマ凝固療法 (以下 APC) の長期間の有効率の変化

を検討した。平成 18 年度は炭酸ガスレーザーのスギ花粉症への越年効果と QOL 改善効果を検討した。さらに平成 19 年度には小児花粉症に対する炭酸ガスレーザーの治療効果とラジオ波凝固装置による下鼻甲介蒸散術の効果を検討した。

B 研究方法

関西医科大学男山病院および石部耳鼻咽喉科医院を受診したスギ・ヒノキ花粉症 (スギ RAST 2 以上) の患者で手術治療を希望した患者を対象に検討した。手術治療は 11 月から 1 月に行った。花粉飛散期を通じて原則的に点眼薬以外の薬物治療は行わなかった。炭酸ガスレーザー (モリタ製レーザーウイン) による下鼻甲介蒸散術は、鼻粘膜をボスミン加キシロカインで表面麻酔後、下鼻甲介粘膜を表面が白変する程度の出力 (3 W) で後端まで広範囲に照射し蒸散した。週 1 回、連続 3 週間繰り返し照射した。APC による下鼻甲介蒸散術も炭酸ガスレーザーと同様に表面麻酔後に下鼻甲介表面を広範囲に白変する程度に蒸散させた。APC は単回照射のみおこなった。ラジオ波凝固装置 (オリンパス製、CERON) はレベル 2 とし、表面麻酔後下鼻甲介表面にモノポーラブレードを

接触させ ablation し、針状のブレードを下鼻甲介粘膜に刺入し、凝固させた。効果の判定は、鼻内所見、JRQLQ によるアンケートおよびスギ抗原ディスクによる誘発試験によった。また小児に関する炭酸ガスレーザーの評価はエピナスチン投与群との比較において行った。

(倫理面への配慮)

患者には薬物療法、免疫療法、手術療法などの各種治療の特徴を説明した上で、手術治療を行う上での不利益と危険性(疼痛や術後出血)と術中でも中断が可能であることを説明した。さらに、アレルギー性鼻炎への手術療法は通年性アレルギー性鼻炎に関しては確立された治療であり、治療そのものに倫理上の問題はないが、花粉症への有効性に関してはまだエビデンスが不十分である点を説明し、理解を得た上で本研究への参加の承認を得た。また、患者の個人情報の保護には十分に留意した。

C 研究結果

APC の検討

通年性アレルギー性鼻炎 64 例、スギ花粉症 115 例に対してアルゴンプラズマ凝固療法(以下 APC)の長期間の有効率の変化を検討した。その結果、通年性アレルギー性鼻炎に対しては APC 施行後 6 ヶ月までは各症状、局所所見とも 87~89% の良好な有効率であった。APC 施行 1 年後では鼻閉、局所所見、生活支障度への有効率は 78~79% だが鼻汁、くしゃみへの有効率は 67~69% と症状により効果に差がでてきた。APC 施行 2 年後になると各症状の有効率は 50% 前後となり APC 施行後 1~2 年の間に再照射や他の治療法を考慮する必要のある症例が増えてきた。スギ花粉症への APC の有効率は 74% で満足度も 74% だった。花粉飛散量が平年並みの年の有効率は 60% だが、平年よりかなり少ない年の有効率は 92% だった。花粉症への効果は花粉飛散量により大きく左右された。花粉飛散量がかなり少ない年では、前年に APC を施行された 3 分の 1 の症例で APC

の越年効果が認められた。花粉量が平年並みの年は APC は毎年行うのが望ましいと考えられた。カモガヤ花粉症を合併したスギ花粉症では 14 例中 13 例でカモガヤ花粉飛散終了まで APC の効果は持続した。通年性アレルギー性鼻炎合併スギ花粉症では有効率は単独例と変わりなかったが、満足度では劣った。花粉飛散中の APC の有効率は、飛散前照射より劣るが満足度では変わりなかった。本研究は耳鼻咽喉科臨床誌 99 巻 3 号 203-210(平成 18 年)¹⁾に掲載された。

炭酸ガスレーザーの有効性と患者 QOL 評価患者アンケートによる有効率の検討では、関西地方における花粉飛散数がスギ花粉ヒノキ花粉ともに少なかった 2004 年度は著効 67%、有効 21%、無効 12% であった。スギ花粉ヒノキ花粉ともに大量飛散年であった 2005 年度には著効 29%、有効 45%、無効 26% であった。スギ花粉飛散は少量であったが、ヒノキ花粉は平年並みに飛散して 2006 年度は著効 62%、有効 22%、無効 16% であった。また、JRQLQ による患者の QOL 評価では、総括的状态の評価において、いずれの年度においても同時期に点鼻ステロイド薬による初期治療を行った患者群と同程度であった。この結果は 2000 年度に我々が症状スコアを用いて行った評価と同様であった。患者アンケートによる越年効果の評価では、前年度の APC による検討と同様に大量飛散年の 2005 年には明らかでなかったが、2004 年と 2006 年には約半数で認められ、花粉飛散数に影響されたと思われる。9-10 月に行った季節外の抗原誘発試験による越年効果の評価では明らかな越年効果はみられなかった。以上より、レーザー治療の有効性はスギ抗原飛散量に大きく影響を受ける。QOL 評価での有効性は点鼻ステロイドと同程度であった。花粉量が平年並みの年では越年効果は期待できないと考えられた。カモガヤ花粉症を合併したスギ花粉症では 8 例中 5 例でカモガヤ花粉飛散終了までレーザー治療の効果は持続したことから、下鼻甲介粘膜蒸散術の花粉症への効果は 10 ヶ月未満 6 ヶ月以上持続すると思われた。

小児に対する炭酸ガスレーザー治療の効果

2007年度の関西地方の花粉飛散はスギ、ヒノキともに例年を下回った。symptom scoreはレーザー群とエピナスチン群に優位差はなかった。最重症時のsymptom medication scoreはレーザー群 3.0 ± 1.4 、エピナスチン群 5.2 ± 2.6 であり、レーザー治療群ではエピナスチン群に較べて平均score 1, 2 低く推移した。従って、レーザー治療のmedication scoreは1, 2であり、抗ヒスタミン薬とほぼ同程度といえる。レーザー照射群のアンケート結果は、著効24%、有効36%、無効(1)22%、無効(2)18%であった。コントロール群では、著効28%、有効41%、無効(1)21%、無効(2)15%であった。両群間に明らかな違いはなかった。2007年よりやや飛散量の多かった2006年度に行った成人に対するレーザー治療のアンケート調査では、著効42%、有効42%、無効16%であった。JRQLQによるQOLの評価ではレーザー群とエピナスチン群両群間に、総括的状态、眼症状を含む症状別スコア、臓器別スコアでも両群間に有意差はなかった。項目別評価では屋外活動ではエピナスチン群が、睡眠ではレーザー群が有意にまさっていた。

ラジオ波凝固装置の有効性

ラジオ波凝固装置(CELON)の術後3ヶ月時点でのアンケート結果では、鼻閉への効果は、著効67%(うち症状なし42%)、有効21%、無効13%。鼻汁への効果は、著効63%(うち症状なし63%)、有効25%、無効13%。くしゃみへの効果は、著効71%(うち症状なし71%)、有効21%、無効8%。総合評価では、著効67%(うち症状なし25%)、有効21%、無効13%であった。術後15ヶ月以上経過している12名中10名で著効、有効2名であった。QOL評価では、日常生活への支障がない83%、日常生活への支障がたまにある13%、日常生活への支障がある4%、仕事、勉強に支障がある0%であった。

D考察

通年性アレルギー性鼻炎に対する炭酸ガスレーザーの重症度改善率は我々の検討では照射後1ヵ月で78%、2年で76%であり、本研究で行ったAPCの検討では長期成績において、ややレーザーより劣った。接触型ホットナイフであるラジオ波凝固装置の3ヶ月成績は鼻閉においてレーザーとAPCを上回った。我々は炭酸ガスレーザーとAPCの主な作用機序は扁平上皮化生、上皮下層の瘢痕組織形成と述べている。その点、電気凝固やトリクロール酢酸などによる鼻粘膜表面処理では蛋白変性、炭化、壊死組織を伴うためマクロファージの浸潤が強く、瘢痕組織形成も不十分と考えている⁸。一方、ラジオ波凝固装置は直接的に容積血管を凝固させるため、侵襲的ではあるが鼻閉への有効性は優れると思われる。

スギ花粉症に対する手術療法のコントロールスタディーとしては我々が炭酸ガスレーザーに関して重症度に関して行ったものが唯一のものであり薬物投与群と比較してレーザー手術群が有効であった事を報告している。花粉症に対する効果の判定は花粉の飛散量に大きく左右されるため今回の検討ではシーズンを通しての生活への支障度、QOLを重視した判定基準を用いた。

今回の重症度評価では少量飛散年であった2004年の著効率は67%であり、大量飛散年であった2005年では29%、やや少なかった2006年では62%であった。レーザー治療の治療成績には花粉飛散量が大きく影響した。大量飛散年には薬物の併用が必要になると思われる。我々の通年性アレルギー症例における検討でも炭酸ガスレーザー治療は薬物の有効な中等症以下の重症度症例において薬物を中止できる可能性が高い、薬物無効例では効果は不十分であると述べてきた。今回の検討はスギ花粉症症例においても同様の傾向を示したが、関西地方の平年程度の飛散では半数の患者で点眼薬を除く薬物の投与を中止できるといえる。JRQLQによるQOL評価では少量飛

散年でも大量飛散年でも点鼻ステロイドとほぼ同程度であった。

スギ花粉症に対する炭酸ガスレーザーの越年効果を評価するために行った抗原誘発検査の結果からは越年効果は証明できなかった。しかし、症例数が少ない上、年度間の花粉飛散量の変動が大きく、2005年の大量飛散の影響が off season にも影響している可能性があり、今後改めて検討する必要がある。しかし、昨年度のAPC治療の越年効果に関するアンケート調査では、花粉量が平年並みであれば越年効果は困難と考えられた事と、通年性アレルギー性鼻炎に対する APC の効果が1年を過ぎると落ちてくる事も考え合わせて、薬物抵抗性の花粉症の患者には花粉量が平年並みより少ない年以外は毎年レーザーを受ける事が望ましいと考えた。

カモガヤ花粉症合併例は単独例と比較して重症度、満足度ともほぼ同じであった。カモガヤ花粉症合併例でカモガヤ飛散終了まで効果が持続した事から、越年効果はなくても、少なくともスギ、ヒノキ、カモガヤの飛散が終了する6月までは持続すると考えられた。

小児に対する炭酸ガスレーザーの有効率は抗ヒスタミン薬投与群とほぼ同等度であったが、成人レーザー群の効果を下回っていた。鼻腔が狭いことが主な原因と考えられる。

F 結論

スギ花粉症に対するレーザーなどの手術治療の効果を検討するという本研究の当初の目的のうち、APC の効果、炭酸ガスレーザーの QOL 評価と越年効果、ラジオ波凝固装置の効果に関してはある程度の評価が得られたが、年による花粉飛散数の変動が大きく、今後はどの程度の飛散数なら、どの程度有効であるといった検討が必要と思われる。また小児の有効性の検討はまだ不十分である。さらに花粉症は社会経済的影響の大きな疾患であり、手術療法の費用対効果の検討が必要になる。一般的な達成度は60%程度と思われる。

3年間の検討で、臨床上有益な結果が得られた点で効率的であった。花粉症への治療成績の評価は時間的空間的に変動する花粉飛散数の影響をうける。さらの手術治療の場合は、術者の技術とレーザーなど手術機器の性能が影響する。そのため、質の高いエビデンスを得るためには、多くの研究が必要になる。手術治療とその評価に経験を有している我々が継続して検討することが、本研究の目的の達成には最も効率的と思われる。

G 研究発表

石部司、久保伸夫： アレルギー性鼻炎に対するアルゴンプラズマ凝固療法。耳鼻臨床 99：203-210。2006

久保伸夫 花粉症と周辺アレルギー疾患（手術治療が必要なとき、82-85）診断と治療、2007

久保伸夫 アレルギー性鼻炎 レーザー効果持続時間と適応 小児科臨床、59 2673-2677 2006

久保伸夫 花粉症の外科治療 臨床検査、50 183-187 2006

久保伸夫 アレルギー性鼻炎に対する下鼻甲介手術の適応 耳鼻咽喉科専門医通信、84 8-9

2005 久保伸夫 花粉症に対する外科治療の適応と治療成績 アレルギーの臨床、25 117-123 2005

久保伸夫：花粉症に対する外科治療の適応と治療成績。アレルギーの臨床 25(2)：39~45。2005。学会発表

久保伸夫 シンポジウム アレルギー性鼻炎のレーザー治療、第19回レーザー治療学会 東京 2007

Inside turbinectomy. (invited speaker in Seoul) N. Kubo, 5th ASAN rhinoplasty Symposium, 2007/5

H 知的所有権の出願・取得状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

Ⅲ. 調査概要

街頭QOLアンケート調査

■調査概要

■ 調査目的 本調査は、今シーズンの花粉症(アレルギー性鼻炎)の発症状況と、発症者が花粉症に対し、どのような認識・対処をしているかを把握する事により、今後の花粉症治療の参考資料とする事を目的とした。

■ 調査手法 街頭リクルートによる自記式アンケート

■ 調査対象と
サンプル設計 計 200サンプル

・花粉症アレルギーを持っている人(対象者の自己申告)

※その時症状が出ていなくても「花粉症持ち」の人であれば可

※自分が「花粉症」だと思っていれば、医者診断がなくても可

※今シーズンの発症の有無は問わない

→花粉の飛散状況を考慮し、2回にわけて実施(各回100sずつ)

→性別・年代によりサンプル割付

	計	10代	20代	30代	40代	50代 以上
全体	100	20	20	20	20	20
男性	50	10	10	10	10	10
女性	50	10	10	10	10	10

■ 調査日時 1回目: 3月1日~5日のうち、晴れた日(1日間) →3月2日(水)実施
2回目: 3月22日~25日のうち、晴れた日(1日間) →3月25日(金)実施
花粉飛散状況を考慮し、実査時間帯は15時~19時を中心とした

■ 調査地点 新宿駅周辺 (調査条件を同一にするため、2回とも同じ地点で実施した)

■ 調査実施機関 株式会社 リサーチ・アンド・ディベロプメント
(R&D管理番号:50503-01/50503-02)

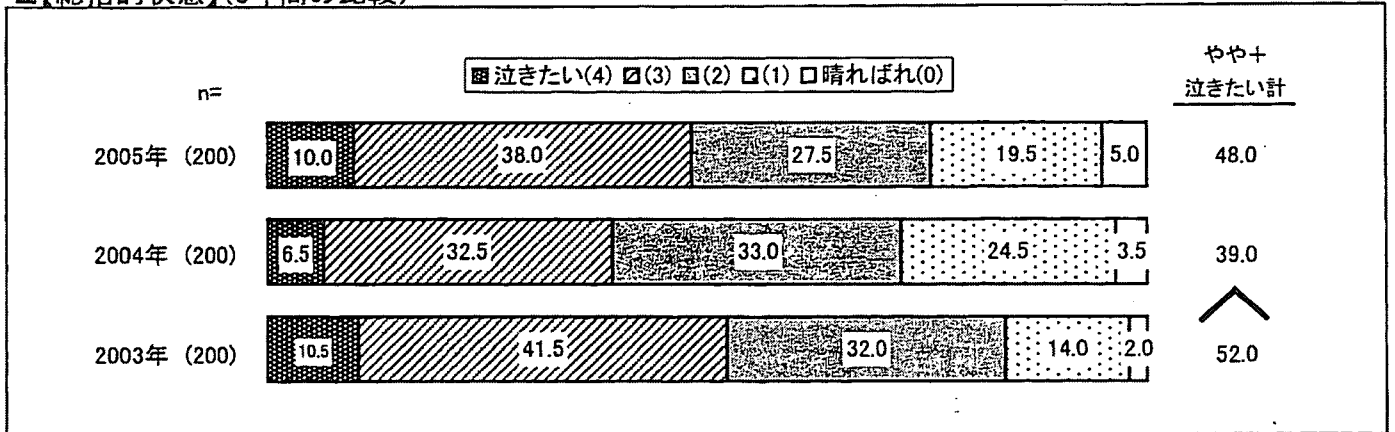
調査結果の要約・まとめ

1. 3年間の比較

◇昨年(2004年)と比べて、今年は症状は重く(ただし「泣きたい計」の割合で統計的有意差はない)、一昨年(2003年)のレベルに近い。
 ◇同様に、「今年、治療のために通院している」割合も昨年に比べると高く、また一昨年も上回っている。

■【総括的状态】(3年間の比較)

* ◀統計的有意差あり (%)



■【通院の有無】(3年間の比較)

(%)

