

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康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た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	受容体	作用
プロバイオティクス	<i>Lactobacillus</i>	TLR-2?	IL-10
	<i>Enterococcus</i>		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	TLR-2	Th1
	<i>M. vaccae</i>		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, 自己投与ができかつ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 pretreatment 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 FcγRIIb 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, Christodoulopoulos 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

リアルタイムモニター飛散数の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバント療法の臨床研究 免疫療法の効果的な投与方法と作用機序に関する研究

分担研究者 湯田厚司 三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科准教授

研究要旨

本研究では、免疫療法の効果的な投与方法を検討する目的に、既存の皮下注射による免疫療法の現状を検討し、より安全で患者侵襲の少ない舌下免疫療法検討を行った。さらに、未だ解明されていない免疫療法の機序の解明を目的に免疫療法による制御性 T 細胞の解析を行った。成人スギ花粉症で、皮下免疫療法 (n=31)、舌下免疫療法 (n=40)、薬剤による初期療法 (n=25) と飛散後治療 (n=40) をおこなった 4 群の臨床効果と QOL の比較検討を行ったところ、皮下免疫療法は有意にスギ花粉飛散期の症状を抑制していた。舌下免疫療法は皮下注射法には及ばないものの薬物使用を少なくし、初期療法よりも効果が高かった。免疫療法の制御性 T 細胞の検討した結果、免疫療法で誘導される IL-10 を産生する Tr-1 比率が高くなった。また、Tr-1 比率と臨床症状が関連していた。小児スギ花粉症の舌下免疫療法 (n=15) を行い、成人以上に良好な臨床成績を得た。

A. 研究目的

免疫療法はスギ花粉症に有用な治療であり、一部の症例ではあるが根治も可能である。現状では皮下注射による免疫療法が行われ、2000年に発売された標準化エキスによりさらに精度があがったと考えられる。これまでも皮下注射の免疫療法の効果の検討が行われているが、最近になり有効性が証明されてきた初期療法との比較は少なく、現状の薬物治療よりどれほどのメリットがあるかの検討が必要となった。また、免疫療法の問題点として、痛み、通院回数、副反応の3つがあげられ、安全で利便性の高い免疫療法が期待される。新規治療法である舌下免疫は、痛みが無く、在宅で行え、重篤な副反応報告が無いため期待が高い。このような背景で、本研究班でも臨床試験を開始しているが、我々は、本研究班のなかで、舌下免疫療法と皮下注射法による免疫療法や薬物療法を比較し、舌下免疫療法の臨床的意義を検討した。また、免疫療法の機序に制御性 T 細胞の関与が考えられているが、未だ解明には至らない。我々は、皮下および舌下免疫療法施行例の末梢血から T リンパ球を分離し、抗原刺激により誘導される制御性 T 細胞を検討し、作用機序解明の鍵を考えた。

さらに、本邦で初めて小児スギ花粉症に対して舌下免疫療法を開始した。小児は成人に比べて免疫応答が大きいと予想され、舌下免疫療法による大きな変化が期待されるため、試験的な検討を行うこととした。

B. 方法

(1)皮下および舌下免疫療法の効果の検討 成人

スギ花粉症で、皮下免疫療法 (n=31)、舌下免疫療法 (n=40)、薬剤による初期療法 (n=25) と飛散後治療 (n=40) をおこなった 4 群の臨床効果と QOL の比較検討を行った。2008年のスギ花粉飛散期に毎日の症状日記を記載し、鼻アレルギー診療ガイドライン (2005年版) に従ってスコア化した。くしゃみ、鼻汁、鼻閉、目の痒みの症状スコア、薬物使用量を示す薬物スコア、鼻3症状スコアの合計の総鼻スコア、症状薬物スコアを比較した。さらに、スギ花粉飛散ピーク時に来院した際に日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No1) を用いて QOL 調査を行った。

(2)免疫療法の制御性 T 細胞の検討 成人舌下免疫療法を行った例の末梢血を採取し、リンパ球を分離した。CD4 陽性細胞を選択的に採取し、スギ花粉抗原刺激下に培養した。この際に誘導した helper T リンパ球を各種抗体による FACS で分類し、リンパ球特性を分類した。また、抗原刺激により産生されるサイトカインを ELISA および RT-PCR で検討した。

(3)小児スギ花粉症の舌下免疫療法 小児スギ花粉症 15 例 (男児 9 例、女児 6 例、平均 8.8 ± 2.3 歳) を対象に舌下免疫療法を行った。2008年のスギ花粉飛散期の臨床症状を解析した。小児に対する舌下免疫療法の知見はないが、皮下注射法では成人と小児で同じプロトコールで行っていることに準じて、治療スケジュールと投与量は成人と同じとした。そのため、体重あたりのアレルゲン投与量は成人の 2-3 倍となった。また、2009年に向けて新規治療開始 64 例を追加し、大規模例で検討することとした。

本研究の遂行は、三重大学医学部倫理委員会の承認のもとにおこなった。

C. 結果

(1) 皮下および舌下免疫療法の効果の検討 成人の皮下免疫療法は花粉飛散期にも症状スコアは低くかった。舌下免疫療法は、花粉飛散とともに症状が出現するが、初期療法より有意に良好であった。但し、皮下免疫療法よりは劣っていた。薬物スコアも同様に初期療法より低く、舌下免疫療法の位置づけとして、皮下注射法には及ばないものの薬物使用を少なくし、効果が高い治療と考えられた。一方で、皮下免疫療法はこれまでの報告同様に効果が高く、現状では最も効果のある治療と考えられた。QOL 調査では、症状と QOL とともに、皮下免疫療法 > 舌下免疫療法 > 初期治療 > 飛散後薬物治療の順で良く、症状と QOL もよく一致していた。

(2) 免疫療法の制御性 T リンパ球の検討 制御性 T リンパ球の解析で免疫療法を行うと CD4 陽性細胞に占める制御性 T リンパ球の比率が高くなっていった。制御性 T リンパ球のサブタイプのをさらに検討すると、亢進している細胞は IL-10 の蛋白 (ELISA) と mRNA (RT-PCR) が高く発現し、TGF- β には変化がなかった。この結果から、免疫療法で誘導される制御性 T リンパ球は Tr-1 であり、natural regulatory T cell ではなく、induced regulatory T cell であることが示唆された。また、誘導される Tr-1 の変化量に症例の個体差が大きかったが、Tr-1 の比率が高い例ほど花粉飛散期の症状も軽かった。

(3) 小児舌下免疫療法の解析 全例で安全に在宅投与ができた。スギ花粉飛散期の症状は花粉飛散数が増えると出現したが、非常に軽かった。各症状の平均スコアは花粉飛散ピーク時でも最大で、くしゃみ 0.7 点、鼻汁 0.9 点、鼻閉 0.7 点、眼の痒み 0.9 点であった。薬物スコアも平均で最大 0.6 点と極めて良好であった。5 cm を尺度とする VAS の平均ではくしゃみで 1 cm を超える時期があるが、鼻汁、鼻閉、眼の痒みは 1 cm 未満であった。これらの結果を受けて、2009 年には小児例 64 例を新規に開始し、臨床検討を開始した。本結果は次年度の報告となる。

D. 考察

今回の検討で免疫療法の臨床効果を初期治療と検討でき、効果の高さを証明した。皮下免疫療法

は非常に効果の高い方法であり、現状では最も効果的な治療と考えられる。成人舌下免疫はスギ花粉症治療の切り札とはならないと考えられるが、薬物量を少なくし、初期治療よりも効果の高い治療であることを考えると、手軽に安全に行える有用性の高い方法と考えられた。小児の舌下免疫療法の効果が高いことは大きな収穫であった。皮下注射法と同等以上の効果を得たことは、成人舌下免疫療法での効果不足の欠点を考察する大きなヒントとなるかもしれない。小児舌下免疫療法の抗原投与量は体重あたりに換算すると成人の 2-3 倍にあたるため、成人の抗原投与量を増加すればもっと効果が期待できるかもしれない。小児例の検討を加えればより効率的な治療法への道筋が開く可能性があり、2009 年には小児 64 例を追加し、大規模な検討を開始し、次年度にその結果を報告したい。

今回の検討では免疫療法例の制御性 T リンパ球の解析を行い、Tr-1 が誘導されることを証明した。リンパ球全体での制御性 T リンパ球の比率は小さく、全体像からみれば Tr-1 の変化は大きいとはいえない。しかし、CD4 陽性細胞に占める Tr-1 の変化をみれば、免疫療法により誘導されており、さらには Tr-1 の比率と臨床症状が関連していたことから、免疫療法において自然に存在する制御性 T リンパ球ではなく、誘導される制御性 T リンパ球が機序にかかわることが示唆された。この結果は今後の免疫療法の機序に大きくかかわってくるものと考えている。

E. 結論

成人の皮下および舌下免疫療法と小児の舌下免疫療法の検討を行った。成人の舌下免疫療法は皮下免疫には及ばないが、薬物使用が少なく、初期療法よりも効果が高い結果を得た。小児は皮下免疫療法と同等以上の効果があり、期待のできる治療と考えられる。効果の高かった小児例の大規模な試験を計画し、次年度の準備も行った。免疫療法により、制御性 T リンパ球のうちで Tr-1 の比率が高くなり、臨床症状に関与している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

湯田厚司:スギ花粉症の免疫療法 アレルギーの臨床 28 : 51-57, 2008.

湯田厚司, 大久保公裕, 他:当科におけるスギ花粉

症に対する舌下免疫療法の現状と2年間の治療成績 耳鼻免疫アレルギー26:285-289, 2008.

湯田厚司:小児花粉症の病態とは? Q&A でわかるアレルギー疾患4:458-459, 2008.

湯田厚司, 間島雄一, 他:三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2008年飛散結果と2009年飛散予想 東海花粉症20:26-32, 2009.

清水優 押正徳 湯田厚司, 他:スギ花粉症に対する舌下免疫療法-成人例の検討- 東海花粉症19:71-76, 2008.

押正徳 清水優 湯田厚司, 他:スギ花粉症に対する舌下免疫療法-小児例の検討- 東海花粉症19:62-70, 2008.

湯田厚司, 荻原仁美:スギ花粉症の皮下免疫療法と舌下免疫療法 アレルギーの臨床29:136-141, 2009.

湯田厚司:小児アレルギー性鼻炎の対応 アレルギーの臨床28:1336-1342, 2009.

湯田厚司, 荻原仁美, 他:スギ花粉症に対する皮下および舌下免疫療法の現状と課題 東海花粉症20:64-68, 2009.

2. 学会発表

湯田厚司, 大久保公裕, 他:スギ花粉症舌下免疫療法による末梢血好塩基球ヒスタミン遊離率の変化 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会2008.6.12

湯田厚司:スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状課題 第21回日本口腔・咽頭科学会総会2008.9.11

湯田厚司:スギ花粉症に対する新治療・舌下免疫療法の現状と課題 三重アレルギーカンファレンス2008.9.18

押 正徳, 湯田厚司, 大久保公裕, 他:小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療成績 第47回日本鼻科学会2008.9.26

清水 優, 湯田厚司, 大久保公裕, 他:成人花粉症に対する舌下免疫療法の治療成績 第47回日本鼻科学会2008.9.26

湯田厚司, 宮本由起子, 他:スギ花粉症に対する治療法によるQOLへの影響 第47回日本鼻科学会2008.9.26

宮本由起子, 湯田厚司, 他:アレルギー性鼻炎患者における喘息合併の検討 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会2008.11.26

荻原仁美, 湯田厚司, 他:スギ花粉症に対する免疫療法の治療成績 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会2008.11.27

湯田厚司, 荻原仁美, 他:小児スギ花粉症に対する免疫療法の治療成績 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会2008.11.27

湯田厚司:2009年スギ・ヒノキ科花粉飛散予測情報とその対応 第16回東海生体防御研究会2009.1.10.

湯田厚司:スギ花粉症の診断と治療-急増する小児スギ花粉症への対応- 静岡アレルギー学術講演会2009.1.15.

湯田厚司:スギ花粉症の診断と治療を見直す-急増するスギ・ヒノキ科花粉症の疑問点と対応- 長崎 Airway Forum2009.1.22.

湯田厚司:増加するスギ花粉症への対応-多様化するスギ花粉症治療の盲点- 東京 Airway Forum2009.1.24.

湯田厚司:スギ花粉症の診断と治療を見直す-急増するスギ・ヒノキ科花粉症の疑問点- 佐賀県医師会学術講演会2009.1.30.

湯田厚司:スギ花粉症の診断と治療-急増する小児スギ花粉症への対応- 亀山医師会研修会2009.2.12.

湯田厚司:One airway, one disease-上気道に対する耳鼻咽喉科からのアプローチ- 佐世保 Airway Forum2009.2.13.

湯田厚司:スギ花粉症治療の新展開 - 抗ヒスタミン薬の新概念と舌下免疫療法- 第66回岡崎耳鼻咽喉科医会講演会2009.2.18.

湯田厚司:抗ヒスタミン薬の特性に基づいたスギ花粉症の薬物療法 三重アレルギーフォーラム2009.2.25.

湯田厚司:スギ花粉症の診断と治療を見直す-急増するスギ・ヒノキ科花粉症の疑問点と対応- 第4回秋田アレルギー性鼻炎フォーラム2009.2.28.

湯田厚司:急増する小児スギ花粉症への対応 第5回下野耳鼻咽喉科アレルギー・感染症研究会2009.2.5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

■原著■

当科におけるスギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状と2年間の治療成績

湯田 厚司¹⁾, 大久保公裕²⁾, 服部 玲子¹⁾³⁾, 押 正徳⁴⁾, 清水 優⁴⁾, 間島 雄一¹⁾⁵⁾¹⁾ 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 ²⁾ 日本医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科
³⁾ 国立病院機構三重中央医療センター耳鼻咽喉科 ⁴⁾ 三重大学医学部医学科 ⁵⁾ 市立伊勢総合病院

Clinical results of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis

Atsushi Yuta¹⁾, Kimihiro Okubo²⁾, Reiko Hattori¹⁾³⁾, Masanori Oshi⁴⁾, Yu Shimizu⁴⁾, Yuichi Majima¹⁾⁵⁾¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck-Surgery, Mie University Graduate School of Medicine²⁾ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck-Surgery, Nippon Medical School³⁾ Department of Otorhinolaryngology, Mie-chuo Medical Center⁴⁾ Mie University School of Medicine⁵⁾ Ise General Hospital

ABSTRACT

Background: Antigen-specific immunotherapy is an effective treatment for allergic rhinitis by Japanese cedar pollen (pollinosis). Sublingual immunotherapy (SLIT) is widely used in Europe to avoid the pain of injection or to reduce habitual visits of a hospital. We started SLIT for Japanese cedar pollinosis in 2005, and reported the clinical results for 2 years.

Methods: Two trials, including a randomized placebo controlled double blind trial (n=20, 10 active and 10 placebo) and only active open trial (n=24), were started in 2005. Clinical efficacy of sneezing, rhinorrhea and congestion by SLIT was recorded during the Japanese Cedar pollen-scattering periods in 2006 and 2007. Medication score was also recorded.

Results: Although little clinical efficacy was shown in the first year of 2006, a better efficacy was shown in the second year of 2007. Significant differences of nasal symptoms were observed between an active open trial group and a placebo group. However, significant differences between an active group and a placebo group in double blind study can be shown only in a few days, because of small numbers of placebo subjects.

Conclusion: The trial showed SLIT has a potential for a treatment of Japanese cedar pollinosis.

Key words: allergic rhinitis, antigen-specific immunotherapy, Japanese cedar pollinosis, randomized placebo-controlled double blind study, sublingual immunotherapy

Abbreviations: オープン実薬, オープン試験実薬; 盲検偽薬, 二重盲検試験プラセボ; 盲検実薬, 二重盲検試験実薬; JAU, Japanese allergen unit

はじめに

スギ花粉症にはさまざまな薬効の治療薬が開発されているが、そのほとんどが根治治療薬でなく、症状を緩和する対症療法薬である。唯一、免疫（減感作）療法が一部の症

例で根治でき、スギ花粉の主要抗原である *Cry j1* の蛋白濃度を標準化した注射用治療薬が2000年より市販されている。免疫療法が非常に有望な治療法である反面、免疫療法の抱える問題点もある。その問題点とは、注射時の痛み、頻回の通院、アナフィラキシー等の副反応があげられ、痛みが無く、在宅での投与も可能な新しい投与方法として舌下免疫療法が期待されている。舌下免疫療法は本邦でまだ認可されていないが、既存の注射薬の投与経路を変更した治療として、臨床研究が試みられている。我々も厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業の助成をうけて、倫理委員会の承認のもとにスギ花粉症に

2008年5月28日受稿, 2008年8月4日受理

別冊請求先: 湯田厚司

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

TEL: 059-231-5028, FAX: 059-231-5218

E-mail: yuta-a@clin.medic.mie-u.ac.jp

対する舌下免疫療法を2005年より開始し, スギ花粉飛散期の2シーズンを経過した。

今回, 当科におけるスギ花粉症に対する舌下免疫療法の成人例の現状と2年間の成績について報告する。

当科におけるスギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状

当科では本学部倫理委員会(承認番号573, 574)の承認のもとに2005年11月より中等症以上のスギ花粉症患者を対象として舌下免疫療法を開始した。スギ花粉症の診断は, 血清中のスギ花粉特異的IgE抗体陽性例で, 過去3年間以上のスギ花粉飛散期に症状のある例とした。適応基準は皮下注射による免疫療法のWHO(世界保健機構)の治療指針¹⁾に準じた。

厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業(班長大久保公裕)班研究としてプラセボを用いた多施設二重盲検試験を計画し, 当科で20名の公募を行った。予定数を上回る44名の応募があったため, 実薬のみのオープン試験も加え, 希望者には事前に二重盲検試験群(n=20)と実薬オープン試験群(n=24)の2試験に割り振る旨の説明を行い, 全例が参加した。封筒法による抽選で二重盲検試験群と実薬オープン試験(以下: オープン実薬)群の2群に分けたのちに, 二重盲検試験群20例は来院順に番号つけし, 2年間のプラセボ(以下: 盲検偽薬)群(n=10)と実薬(以下: 盲検実薬)群(n=10)による試験とした。二重盲検試験群は2年間のスギ花粉飛散期の後にキーオープンとした。以上の群分けにより2006年春および2007年春の2シーズンの検討を行った。

舌下免疫の方法

舌下免疫にはトリイ社製標準化アレルギー治療エキス「トリイ」スギ花粉を用い2005年12月初旬より開始した。舌下にバンクズを置き, 2(JAU/ml)×1滴(0.05ml)より開始し2000(JAU/ml)×20滴(1ml)まで4週間で増量する既報²⁾のスケジュールでスギ花粉エキスを滴下した。2分間舌下に保持し, その後に吐き出した。プラセボは治療薬の溶媒を用いた。実薬およびプラセボは無色透明無臭で, グリセリンによる甘味があり, 区別はできない。薬剤滴下はすべて自宅で行った。初年度(2006年)のスギ花粉飛散期は週1回の維持滴下し, その後の花粉非飛散期は2週に1回の滴下を継続した。2007年のスギ花粉飛散期の2月と3月は週1回の滴下を行った。

スギ花粉飛散時期には症状が出現すると考えられるので, 第二世代抗ヒスタミン薬を含む薬剤の使用は自由とした。ただし, 免疫誘導に支障が考えられる内服ステロイドは禁止とした。花粉症治療薬の季節前投与は行わなかったが, 症状発現時期には頓服でなく連続投与も可とした。点眼薬, ステロイド点鼻薬も症状に応じて使用可能とした。

スギ花粉飛散期の観察と評価

2006年および2007年のスギ花粉飛散期(2~3月)に毎日の症状日記を記載させ, くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉の3項目の自覚症状をスコア化した(symptom score)。スコアは, 鼻アレルギー診療ガイドライン2005年³⁾に準じて0から4点の5段階とした。

また, 花粉飛散期に舌下以外に使用した薬剤をスコア化した(medication score)。Medication scoreは追加使用した薬剤を点数化した計算法で, 抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬の内服または点眼を1点, 点鼻ステロイド薬を2点として計算した。1日にどれかの薬剤を使用すれば点数化し, 1日の使用回数に関係なく点数を加算した。

スギ花粉飛散状況は三重大学医学部(津市)内の9階建て建物の屋上に設置したダーラム型花粉収集器のデータを使用した。

解析方法

各群間はMann-Whitney U検定で解析し, $p < 0.05$ を有意とした。

結果

キーオープンによる各群の患者背景(オープン実薬, 盲検偽薬, 盲検実薬の順に示す)は, 年齢がそれぞれ 38.5 ± 13.8 歳, 51.8 ± 11.3 歳, 42.3 ± 11.8 歳で, 男女比がそれぞれ12:11, 2:8, 5:5で, スギ特異的IgE抗体(RAST)のクラス平均がそれぞれ4.0, 4.3, 3.7であった。各群間には有意差を認めなかった(年齢, RAST: Mann-Whitney U test, 性: Chi-square test for independence)。

全例がスケジュール通りに舌下免疫を行い, 最大濃度の2000(JAU/ml)×20滴で維持した。2年間での脱落例(キーオープン後の内訳)は, オープン実薬で2005年開始直後の1例と2006年春シーズン後の4例, 盲検偽薬で2006年春花粉飛散期の2例, 盲検実薬で2005年開始直後の1例と2006年春花粉飛散後の1例であった。脱落例の理由は, オープン実薬の1例で妊娠のため, 1例で転居のため, 盲検偽薬の2例で花粉飛散期の効果がなく症状悪化のためであった。その他の例は自己理由による辞退であった。盲検偽薬の2例は, 脱落理由から辞退時までのデータを採用した。以上により, 2006年のスギ花粉飛散期(初年度)はオープン実薬23例, 盲検偽薬10例(うち2例は脱落時まで), 盲検実薬9例, 2007年の花粉飛散期(2年目)はオープン実薬19例, 盲検偽薬8例, 盲検実薬8例で解析した。

津市でのスギ花粉飛散総数は, 2006年が約2,643個/cm²(飛散開始: 2月15日, 最大飛散: 3月9日の553個/cm²)であり⁴⁾, 2007年が約3,144個/cm²(飛散開始: 2月6日, 最大飛散: 2月24日の572個/cm²)で⁵⁾, ともに中等度飛

□;二重盲検偽薬群, ▲;二重盲検実薬群, ●;オープン実薬群

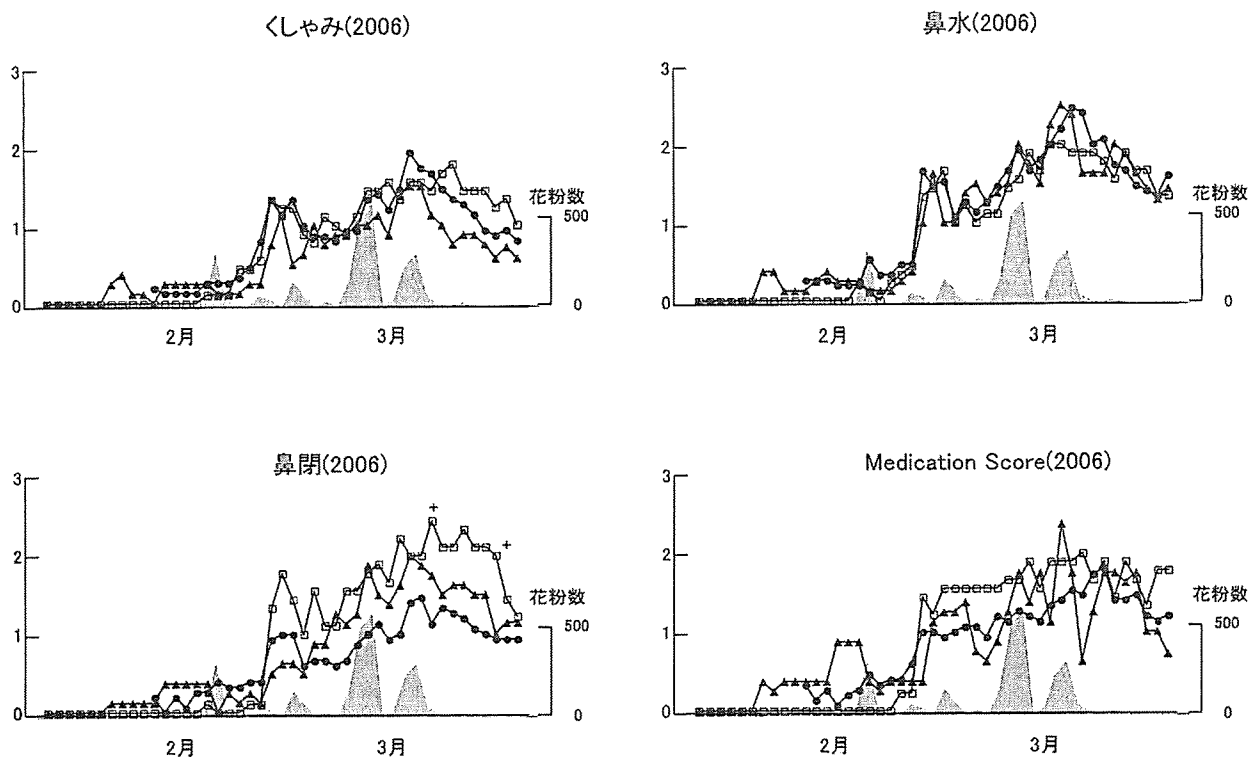


図1 Clinical results of SLIT in 2006 (First year). Symptoms of sneezing, rhinorrhea, nasal obstruction and medication score was scored according to "Practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan (2005)". □; double blind; placebo group, ▲; double blind; active group, ●; open trial; active group, +; $p < 0.05$, vs active group of open trial.

□;二重盲検偽薬群, ▲;二重盲検実薬群, ●;オープン実薬群

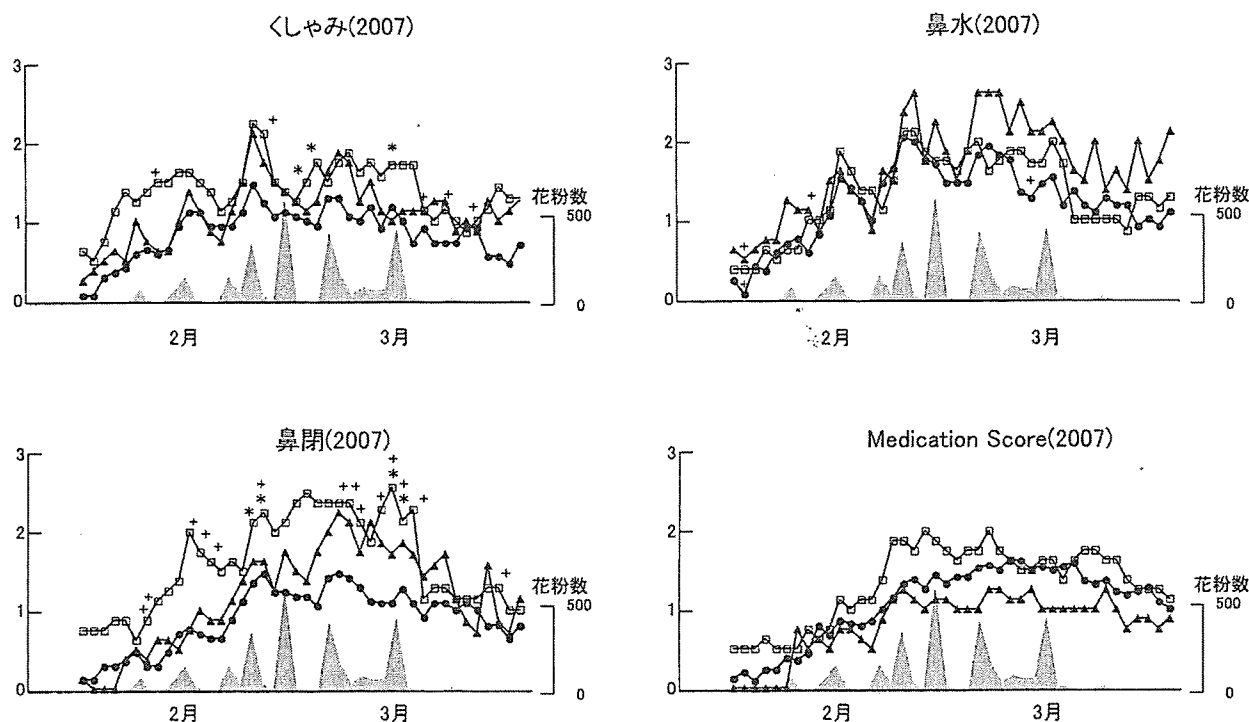


図2 Clinical results of SLIT in 2007 (Second year). Symptoms are scored by the same methods of Fig. 1. □; double blind; placebo group, ▲; double blind; active group, ●; open trial; active group, +; $p < 0.05$, vs active group of open trial, *; $p < 0.05$, between placebo and active group of double blind study.

散であった。2006年が過去23年間で12番目、2007年が10番目に多い飛散数であった。

初年度の2006年の結果を図1に示す。くしゃみ、鼻汁はスギ花粉飛散期全般を通じて各群間に有意差を認めなかった。鼻閉は、オープン実薬が盲検偽薬より全般に良好で、スギ花粉飛散後期で有意に良好であった。Medication scoreは各群で有意な差がなかった。

2年目の2007年は初年度よりも大きな差が認められた(図2)。くしゃみはオープン実薬が盲検偽薬より全期間を通じて良好で、有意に良好な日もあった。二重盲検の偽薬と実薬間では花粉飛散が非常に多い日には差が無いが、全般には盲検偽薬よりも盲検実薬が良い傾向にあり、数日にはあるが有意差が認められた。盲検間では比較症例数が少ないため、有意差がつきにくかったとも考えられた。鼻汁はオープン実薬が盲検偽薬より有意に良好な日が数日あったが、3群間の差は少なかった。鼻閉は、他症状よりも大きな差が出ていた。盲検偽薬よりオープン実薬と盲検実薬が全般に良く、有意な差のある日が多かった。特に盲検偽薬とオープン実薬間で有意差のある日が多かったが、オープン実薬の症例数が多いためと考えられた。これらの症状の結果から、盲検偽薬の症例を増やせばさらに有意差がでることも期待できた。Medication scoreはオープン実薬と盲検実薬が1点前後を維持して全般に良かったが、盲検偽薬との間に有意差はなかった。オープン実薬群と盲検実薬群間では2年間のすべての項目でどのポイントでも有意差がなかった。

考 察

スギ花粉症の免疫療法は現状で唯一根治も可能な治療法である。現在、本邦ではトリイ社から販売されている標準化アレルゲン治療エキス「トリイ」スギ花粉の皮下注射法のみが認可されている。欧州では数社から様々な花粉症に対する舌下用治療薬が発売され、新しい治療法として普及している。舌下法は痛みが無く、在宅治療可能な簡易な方法であるため、欧州で急速に普及した。アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法のメタアナリシスでも効果が報告⁷⁾されており、皮下注射法と同等に近い効果があれば、より侵襲の少ない方法として期待される。

我々は、本邦に特有なスギ花粉症に対しても舌下免疫療法が有効であるかを検討すべく、2005年より倫理委員会の承認の元に舌下免疫療法を開始した。皮下注射法による免疫療法はスギ花粉症に非常に有用な治療法であると認識していたが、痛みや頻回の通院により免疫療法を希望する例は限られており、舌下免疫療法が有効であれば、今後の新しい治療戦略の一つになり得ると考えて検討を開始した。これまでも標準化アレルゲン治療エキス「トリイ」スギ花粉を用いた舌下免疫療法が検討されているが⁸⁾、今回多施設共同でのプラセボを用いた二重盲検試験臨床試験

が計画された。

今回の検討では初年度の2006年には各群間での差が少なかった。初年度に全く効かなかった訳ではなく、盲検実薬群の1例は初年度から無投薬無症状であった。2年間の結果として、全体の平均では2年目でさらに高い効果があった。皮下注射でも2年目でさらに効果が高まるので、舌下免疫療法でも同様の結果が得られたと考えている。皮下注射法の治療期間に関しては3年間は勧められており⁹⁾、3年目でさらに効果が期待できるので、我々も3年間の舌下免疫療法を目指して現在も継続している。

今回の当地区での検討では、2年目で舌下免疫療法が有効な日も多かったが、全般には特筆すべき有効性を示すことができなかった。その大きな理由は症例数が少なく、症例間でのバラツキが大きかったことがあげられる。個々の症例をみると、実薬群でのみ全く症状の無かった例があり、全体の症状平均スコアのグラフをみると実薬群がプラセボ群よりも良好であった。また、初年度のスギ花粉飛散期間中に全く効果がないので試験を辞退した例が2例あったが、キーオープンの結果でいずれも盲検偽薬群であった。このことから、プラセボの例を増やせば有意差を示せる可能性があると考えられた。オープン実薬群と盲検偽薬群間で有意差のある日が多いのに対して、盲検偽薬群と盲検実薬群間では限られた日でのみしか有意差がなかったのは両群の症例数が少ないことによると考えられる。今回は多施設共同での二重盲検試験を計画し、我々はその一部を担当した。多施設での総数は大きいですが、スギ花粉飛散状況は地域により異なるため、広範囲の地域間での比較が困難である。この点を解消するには、一つの地域での多数例の二重盲検試験を行うか、あるいは、地域のスギ花粉飛散状況が異なっても同じ尺度で評価できる方法が望まれる。

本法が、スギ花粉症の究極の根治治療とは考えがたいが、症状スコアを見る限りにおいては薬物療法と同等、またはそれ以上の自覚症状での効果があったと考える。また、2007年の盲検実薬群の medication score が概ね1点程度であったことを考えると、薬剤使用量は非常に少なく、患者にとって利益の高い方法とも考えられる。舌下免疫療法はすでにテレビや新聞などのマスコミで幾度となく取り上げられ、本治療法への患者の期待は高いが、まだ臨床治験もされていないので、保険認可への道のりは遠い。また、本法の普及にむけての解決すべき課題も多く、皮下注射法よりも10倍以上の投与抗原量が必要なため多量の治療薬を必要とするため、費用の面や、普及した場合の需要に十分な供給体制が整うかなどの問題点が考えられる。また、皮下注射法による免疫療法の作用機序がまだ充分解明されていないように、舌下免疫の作用機序についてもまだ不明な点が多い。これらの研究が進めば、本法の普及も現実化するであろう。

本研究の一部は文部科学省科学研究費 15591805 および厚生労働省科学研究費 17220101 の助成を受けている。共著者押正徳と清水優は三重大学医学部医学科学生で学生研修室実習の一環として本研究に参加した。

文 献

- 1) Bousquet, J., Lockey, R., et al.: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**: 558-562, 1998.
- 2) 湯田厚司, 三品朋子, 他: スギ花粉症の新免疫療法・舌下免疫療法. *東海花粉症誌* **18**: 49-53, 2007.
- 3) 後藤 稔, 大久保公裕, 他: スギ花粉症に対する舌下免疫療法. *耳鼻免疫アレルギー* **25**: 257-261, 2007.
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—. 改訂第5版. ライフサイエンスメディカ, 東京, 2005.
- 5) 三品朋子, 湯田厚司, 他: 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2006年飛散結果と2007年飛散予想. *東海花粉症* **18**: 25-30, 2007.
- 6) 湯田厚司, 間島雄一, 他: 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2006年飛散結果と2007年飛散予想. *東海花粉症* **19**: 26-32, 2008.
- 7) Wilson, D.R., Torres Lima, M., et al.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systemic review and meta-analysis. *Allergy* **60**: 4-12, 2005.
- 8) 奥田 稔: スギ花粉症免疫療法の長期予後. *アレルギー* **55**: 655-661, 2006.

5) 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の 2008年飛散結果と2009年飛散予想

湯田厚司¹⁾、島田博匡²⁾、伊藤英樹³⁾、加藤淳也³⁾、平田圭甫⁴⁾、
森外由美⁵⁾、東 薫⁵⁾、田中直幸⁶⁾、岡野 緑⁶⁾、白木美里⁶⁾、
鈴木輝彦⁷⁾、田上 稔⁷⁾、矢尾一二三⁷⁾、中西 徹⁸⁾、見山裕紀⁸⁾、
下仮屋雄二⁸⁾、吉岡友子⁹⁾、竹内千智⁹⁾、岸本真理子⁹⁾、日置 俊¹⁰⁾、
前田るみ子¹⁰⁾、山口珠央¹⁰⁾、山崎康成¹¹⁾、濱浦 健¹²⁾、山田沢美¹²⁾

三重県スギ花粉調査班

- 1) 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 2) 三重県林業研究所森林環境研究科, 3) 山本総合病院検査室,
- 4) 山本総合病院耳鼻咽喉科, 5) 三重県立総合医療センター検査室,
- 6) 鈴鹿中央病院中央検査科, 7) 前田耳鼻咽喉科気管食道科臨床検査部,
- 8) 名張市立病院臨床検査室, 9) 岡波総合病院中央検査部,
- 10) 山田赤十字病院臨床検査部, 11) 尾鷲総合病院血液検査科,
- 12) 紀南病院検査科病理

1 はじめに

スギ花粉症の有病率は増加の一途にあり、特に年少者での増加が著しい。スギ花粉症治療の原則は、第一に抗原回避であり、その手助けとして花粉情報を提供している。我々は、スギ花粉情報として大きく2つのコンセプトを考えている。1つは花粉飛散予想である。花粉飛散の前に、次シーズンはどれくらいの量の花粉が飛散するかを予想する。これにより、花粉飛散期に向かっての予防の程度や気構えが異なってくる。もう一つは、日々の花粉情報である。今日どれくらい飛散したか、明日どれくらい飛散するだろうかを情報提供すれば、抗原回避の参考となり、医療者も患者来院数を予想できる。

このような、われわれの取り組みとして、三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2008年飛散結果と2009年飛散予想を報告する。

2008年スギ・ヒノキ科花粉飛散結果

2008年のスギ花粉飛散予想に関して昨年の第34回東海花粉症研究会の報告をまとめると¹⁾、津市の7月の気象条件は良好で気象条件のみから判断すると中等度以上の飛散

が予想された。近年の温暖化などを考慮すると、気象条件のみからの判断は危険であると提唱し、定点基準木でのフィールド調査の結果を最優先に考えているが、フィールド調査からは、平年よりやや多い飛散が予想され、中等度飛散と考えていた。

津市における2008年のダラム型花粉収集器によるスギ・ヒノキ科花粉飛散動態を図1に示す。津市では、2月21日が飛散開始日となり、2007年に比べると2週間も遅い飛散開始となった。飛散ピークは3月上旬にあり、3月12日に359個/cm²を3月15日に最大飛散387個/cm²を記録した。総数は2,691個/cm²であった。過去24年間の津市におけるスギ花粉飛散数総数の平均(図2)が3,891個/cm²で、中央値が2,784個/cm²あるので、本年の2,691個/cm²は中央値にあっていたが、平均値からみるとやや少なめであった。平均値が中央値よりも1,000個以上多いのは大量飛散年の影響を大きく受けるためであり、スギ花粉症患者の症状の程度からみると平均値よりも中央値で評価する方が適切と考えており、2008年は中等度飛散と考えた。ヒノキ科花粉は、3月25日が飛散開始日で、4月にはいり本格化し、4月3日に最大飛散170個/cm²を記録した。ヒノキ科花粉の総飛散数は419個/cm²であった。ヒノキ科花粉の飛散時期は平年よりやや前倒しに早く、飛散数は、2007年の約1/4であり、平年値の約1/5であった。スギ花粉飛散開始が2週間も遅く、ヒノキ科花粉飛散時期が早く、花粉飛散のピーク期間が短期間であり、さらにヒノキ科花粉総数が少なかったことから、スギ花粉症患者には楽な季節となっていた。

三重県では、県下10ヵ所で2月から4月を中心にスギ・ヒノキ科花粉飛散を計測している。10ヵ所すべてで、平日は毎日観測しており、ホームページ上(文末Web site併記)で、連日更新している。図2、3に2008年春の県下10ヵ所のスギ・ヒノキ科花粉飛散総数を示す。県下全域でのスギ花粉飛散は、津市の結果に類似し全般に平均値を大きく下回っていた。ヒノキ科花粉は県下各地ともに非常に少ない飛散で、平均値からみると1/5～1/10程度の飛散となっていた。ヒノキ科花粉は中西部の伊賀市・名張市では例年多く、名張市は1027個/cm²の飛散が認められたが、それでも飛散は少ないと判断できる。名張市では2005年に27,549個/cm²という驚異的な飛散歴があり、ヒノキ科花粉の非常に多い地域である。尾鷲市は近隣にスギ・ヒノキ林が多く、花粉産生源でもあるが、花粉総飛散数は決して多いとは言えない。南部の尾鷲市の地形は林野と海との距離が短く、地形勾配も大きいため、北西風が吹くと花粉は市街地を飛び越えて海上に落下してしまうためと考えられる。

これらの結果から、全般的には2008年のスギ・ヒノキ科花粉飛散は、スギは中等度飛散からやや少なく、ヒノキ科花粉は非常に少ない年であったといえる。

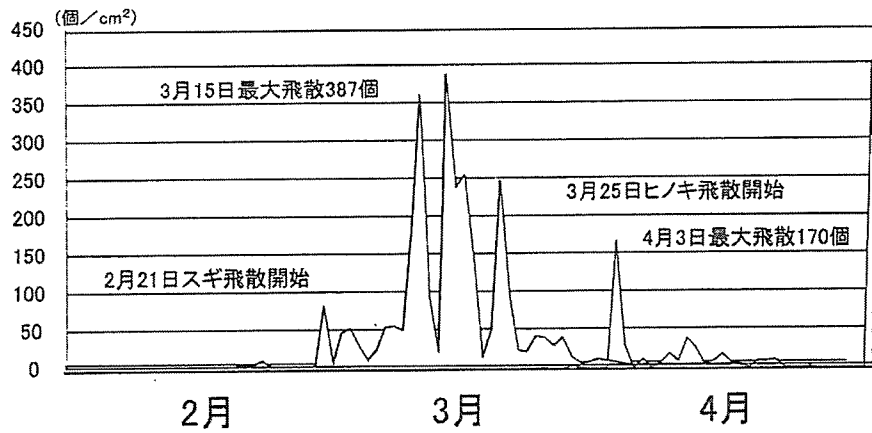


図1 津市における2008年スギ・ヒノキ科花粉飛散動態

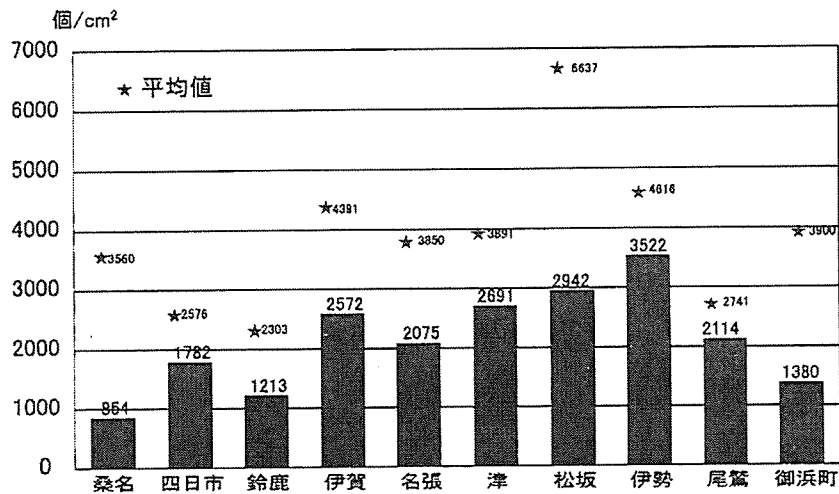


図2 三重県下各地の2008年スギ花粉飛散総数

★はスギ花粉平均飛散数(津市は1993～2007年,伊賀市と御浜町は2001～2007年,その他は1993～2007年)を示す。

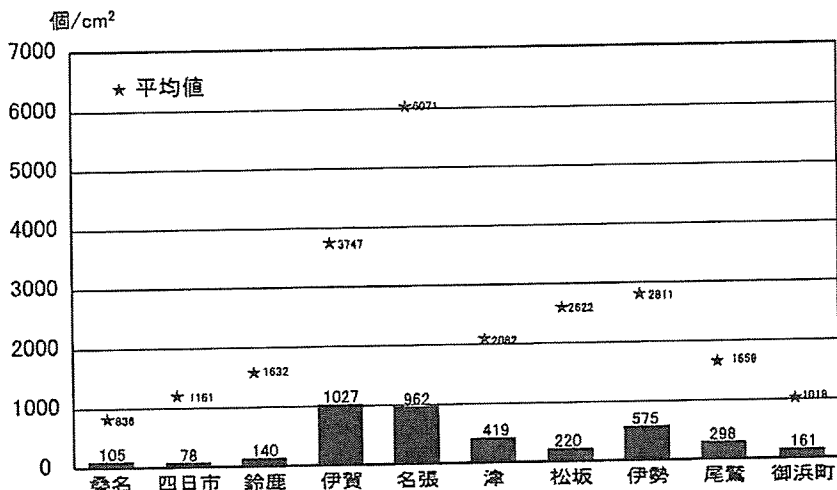


図3 三重県下各地の2008年ヒノキ科花粉飛散総数

★はヒノキ科花粉平均飛散数(2001～2007年)を示す。

2009年スギ・ヒノキ科花粉飛散予想

我々のスギ花粉飛散予想は、前年7月の気象と11月のフィールド調査をもとに行っているが、近年の温暖化と異常気象のため、前年7月の気象は参考とし、11月のフィールド調査のみで予想している。

(1) 前年7月(2008年)の気象状況

津市でのスギ花粉飛散はほぼ隔年で増減を繰り返し、7月の気象条件に連動している(図4)。2005年は過去3番目に多い大量飛散で、2006年～2008年は中等度飛散が続いた。この繰り返しからみると2009年は多い年になると考えられる。スギ花粉飛散総数予想の参考となる7月の気象条件を表1に掲げた。津市を参考にすると気象条件は極めてよく、飛散は非常に多いと予想される。気象条件は気象庁のホームページから容易に得られる情報であり、容易に誰もが利用できる情報である。このような情報からスギ花粉飛散予想が可能であれば、全国的な飛散予想も容易となる。

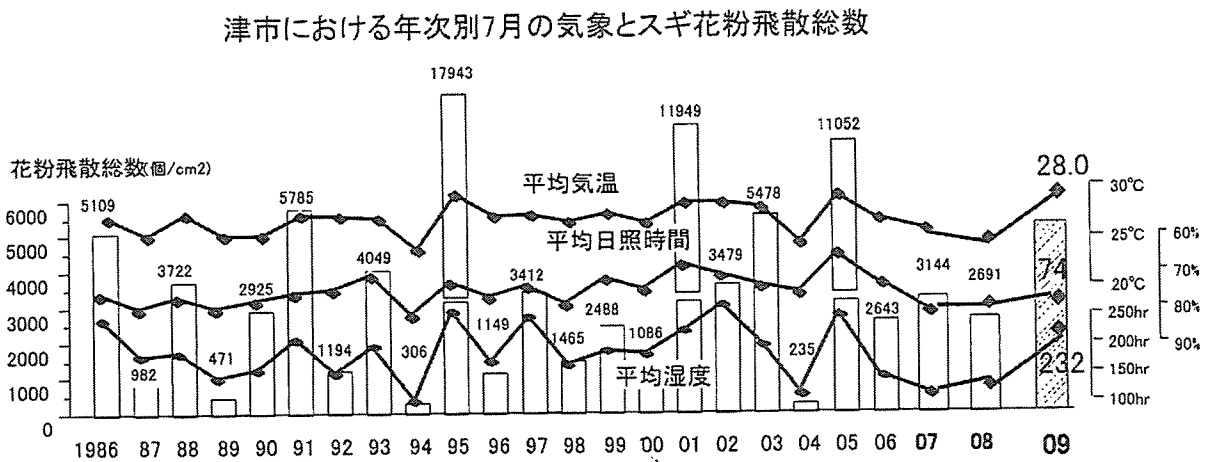


図4 前年夏の気象とスギ花粉飛散総数

表1 三重県下のアメダスによる2008年7月の気象状況

		津市	四日市市	伊賀市	尾鷲市
平均気温	2008年	28.0	26.4	26.9	26.3
	(平年値)	(25.9)	(25.3)	(24.9)	(25.1)
	2007年	25.1	23.9	24.0	24.4
平均相対湿度	2008年	74	82	76	78
	(平年値)	(79)	(79)	(76)	(83)
	2007年	79	85	75	82
日照時間	2008年	232	213	98	198
	(平年値)	(176)	(165)	(156)	(150)
	2007年	131	118	93	118

三重県下4カ所の2008年7月の気象を示す。

しかし、我々は、夏の気象のみから花粉飛散数を予想するのは危険で、あくまでも参考値にすべきであると提唱している。その理由には、近年の温暖化による平均気温の上昇と、異常気象である。30年間の平均気温で示される気温の平年値は10年で更新されるが、最近の平均気温は上昇の一途である。

(2) 基準木でのフィールド調査

我々は1964年に白山町の三重県林業研究所に植林されたスギ交配種を基準木としたフィールド調査を毎年11月に行っている²⁾。スギ交配種23クローン、それぞれ3本ずつの計69本を選定し、毎年同じ木で観察している。日射方向で雄花の着花もかわるため、東西南北4面(69×4=276面)でのスギ雄花着生状況を観測している。本法の対象基準木は多種交配種であることから、平均をとることにより気象条件が変化しても品種による着花のばらつきへの影響が少ない。同研究所の林業技術専門官が目視法で4段階(0点～3点)に分類している。林業技術専門官が測定しており、専門的な目からの判定が可能である。本法により、同じ基準木で1988年より経年的に観測しており、津市でのスギ花粉飛散総数との相関をみている。

本年の着花状況(表2)は、昨年よりやや劣るが中等度に近いと考えられる。

表2 スギ基準木の雄花着花情況

基準木名	NO. 1				NO. 2				NO. 3			
	東	西	南	北	東	西	南	北	東	西	南	北
桑名1	1	2	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3
名賀2	2	1	2	2	0	1	1	0	1	1	1	1
名賀4	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
名賀5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
度会8	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	2
度会9	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
松坂1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
松坂2	1	0	0	1	3	3	3	3	0	0	0	0
多気1	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2	3	1
多気3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3
多気4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
鈴鹿1	3	3	3	3	0	0	0	0	1	1	1	1
鈴鹿2	3	2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3
鈴鹿4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
鈴鹿5	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3
飯南2	3	3	3	3	1	1	1	2	0	0	0	0
飯南3	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	3
飯南5	2	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
飯南6	1	3	2	2	3	2	3	2	3	3	3	3
一志1	2	2	2	2	3	3	2	3	3	3	3	3
一志7	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3
阿山5	3	3	3	2	0	1	2	1	3	3	3	3
熊野4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0

定点基準木23種類×各3本×東西南北4面(276面)の雄花着生状況を林業専門官が目視法により4段階に評価し、0～3点にスコア化した。0：ほとんど無い、全くない、1：樹冠の～1/3に着生、2：樹冠の1/3～2/3に着生、3：樹冠の2/3以上に着生

本年の着花状況と過去の飛散との相関(図5)から2009年は6,000～8,000個強/cm²の大飛散が予想される。これは、2008年の約2.5倍にあたり、過去25年間で4番目の大量飛散と考えられる。

ヒノキ科花粉飛散予想は基準木では行っていないが、2008年のヒノキ科花粉飛散が非常に少なかったため、2009年のヒノキ科花粉飛散はスギ花粉以上に大飛散が予想される。2008年の10倍以上の飛散となるであろう。

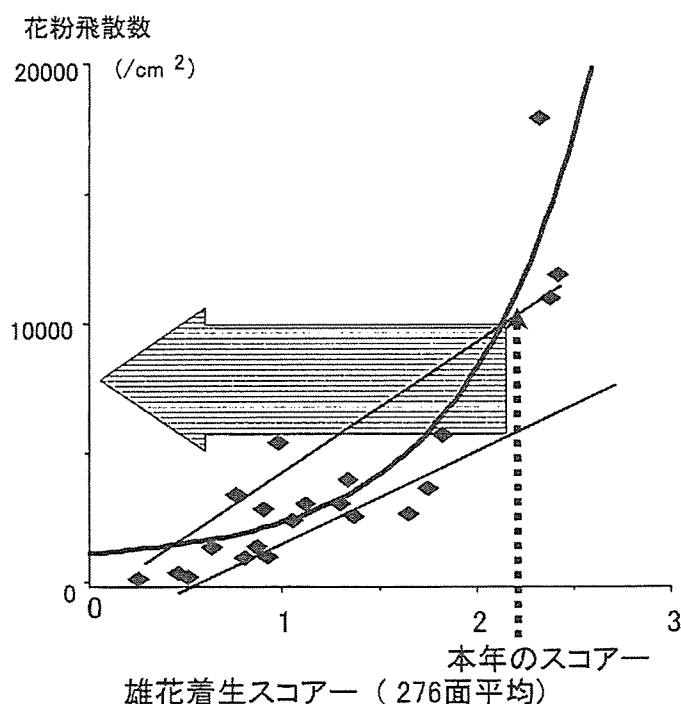


図5 スギ雄花着花指数と花粉飛散の相関
スギ雄花着花スコアは表2の結果から、その平均を算出した。

2008年スギ・ヒノキ科花粉飛散への対応

上述のごとく、フィールド調査をもとに2009年のスギ花粉飛散総数は、津市で6,000個/cm²と予想した。三重県のスギ花粉は大量飛散であり、予防と治療は厳重に行う必要がある。スギだけでなく、ヒノキ科花粉への備えはもっと必要である。

我々は、花粉情報をWeb site(文末併記)を通じて季節中の情報提供を行っており、携帯電話サイトでの情報、E-mailまたは携帯電話でのメールを活用した自動送信を確立し、広く情報提供している。これは、患者情報だけでなく、医療者情報も主眼とした対策であり、マスメディアだけでない急増するネット通信も視野にして活動している。

三重大学医学部耳鼻咽喉科スギ花粉情報

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/kafun>

携帯電話用ページ

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/kafun/i>,

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/kafun/ez>

参考文献

- 1) 湯田厚司, 間島雄一, 島田博匡, 他 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2007年飛散結果と2008年飛散予想 東海花粉症研究会誌 19: 26-32, 2008.
- 2) 湯田厚司, 鵜飼幸太郎, 坂倉康夫, 他 基準木の雄花着生状況によるスギ花粉飛散予想 アレルギー 51: 577-582, 2002.

3) スギ花粉症に対する舌下免疫療法 — 成人例の検討 — Sublingual immunotherapy for cedar pollinosis in adults.

清水 優¹⁾, 湯田厚司²⁾, 押 正徳¹⁾, 宮本由起子²⁾, 萩原仁美²⁾, 間島雄一²⁾

1) 三重大学医学部医学科 (4年生)

2) 三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

要旨

スギ花粉症に対する新治療である舌下免疫療法を検討した。中等症以上の成人スギ花粉症患者23名(男性12名, 女性11名; 平均年齢 38.5 ± 13.8 歳)を対象に舌下免疫を2年間行った。2年目に3名の脱落と1例の妊娠があったため, 2年度(2007年)は19名で検討した。舌下免疫はトリイ社製標準化スギ花粉エキスを用い2005年12月初旬より開始した。舌下にパンくずを置き, 2分間薬液を舌下保持し, その後に吐き出した。すべて自宅で行った。症状日記(symptom score), 薬剤スコアー (medication score) を検討した。1年目の23例と同じく, 2年目も継続し得た全17例がスケジュール通りに在宅で滴下できた。副反応例はなく, 全例で安全に施行できた。治療効果は, 2007年も2006年と同様に花粉飛散が多いと症状がでているが, 全般に軽症であった。2006年と2007年の間には, 症状に差がなく, 同程度に有効性が示された。鼻症状に対する medication score は低値であった。症状スコア_鼻の総和である total symptom score が大きくなっても, 使用薬剤が比較的少なくてすむのが特長であった。舌下免疫療法の有効性が示された。

アレルギー性鼻炎は年々増加の傾向があり, 特にスギ花粉症の有病率の増加が顕著である。アレルギー性鼻炎にはさまざまな薬効の治療薬が開発されているが, 根治的治療薬はなく, 対症療法となっている。本邦特有のアレルギー疾患であるスギ花粉症に使われる薬剤も同様であるが, 唯一, 免疫(減感作)療法は, 投薬治療よりも有効性が高く, 一部では根治も可能である。2000年にスギ花粉の主要抗原である cry j1 の濃度が標準化された注射用治療薬が発売され, さらに効果が期待できる。免疫療法が非常に有望な治療法である反面, 免疫療法の抱える問題点もある。その問題点とは, 注射時の痛み,

頻回の通院，アナフィラキシーがあげられる。これを解消すべく舌下免疫療法が開発され，期待すべき治療法として注目されている。舌下免疫療法は痛みが無く，在宅での投与も可能な新しい投与方法として期待されている。安全性についてもこれまでの海外での投与例でも重篤な副作用や副反応は報告されていない。本邦では，まだ認可されていない治療法であるが，我々は倫理委員会の承認のもとにスギ花粉症に対する舌下免疫療法を2005年より開始した。本研究は，医師指導型臨床試験の一つとして開始され，厚生労働省の研究予算（班長日本医科大学大久保公裕）を用いて行われている。初年度の2006年は，副反応もなく安全性が示され，また，効果も良好であった。免疫療法は2年目により有効とされるため，2007年春の2シーズン目の効果が期待された。

今回，スギ花粉症に対する舌下免疫療法の2年目の成績について報告し，1年目の成績と比較する。

対象と方法

1) 対象

三重大学医学部倫理委員会の承認のもとに中等症以上の成人スギ花粉症患者23名（男性12名，女性11名，平均年齢 38.5 ± 13.8 歳）に舌下免疫を開始した。スギ花粉症の診断は，血清中のスギ花粉特異的IgE抗体陽性例で，過去3シーズン以上スギ花粉飛散期に症状のある例とした。重症度分類で中等症以上を対象とした。免疫療法の適応基準はWHOの治療指針¹⁾に準じた。

2年目に3名の脱落と1例の妊娠があったため，2年度は19名で検討した。

2) 舌下免疫方法

舌下免疫にはトリイ社製標準化スギ花粉エキスをを用い2005年12月初旬より開始した。舌下にパンくずを置き，既報²⁾のスケジュールでスギ花粉エキスを滴下した。2分間舌下に保持し，その後に吐き出した。薬剤滴下はすべて自宅で行った。初年度（2006年）のスギ花粉飛散期は週1回の維持滴下し，その後の花粉非飛散期は2週に1回の滴下を継続した。2007年のスギ花粉シーズンとなる2月と3月は週1回の滴下を行った。全例で2000JAU/ml \times 20滴（1ml）で維持できた。

3) 花粉飛散期の観察

スギ花粉飛散時期には症状が出現すると考えられるので，第二世代抗ヒスタミン薬を含む薬剤の使用は自由とした。ただし，免疫誘導に支障が考えられる内服ステロイドは禁止とした。花粉症治療薬の季節前投与は行わなかったが，症状発現時期には頓