

服でなく連続投与も可とした。

毎日の症状日記 (symptom score) は、2006年および2007年のスギ花粉飛散期(2～3月)に、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼の痒みの4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年による<sup>3)</sup>に準じて0から4点の5階とした。

また、花粉飛散期に舌下以外に使用した薬剤についてスコア化した (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。

津市でのスギ花粉飛散総数は、2006年が約2643個/cm<sup>2</sup>であり、2007年が約3,144個/cm<sup>2</sup>で、ともに中等度飛散であった。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。2007年のスギ花粉の飛散開始と飛散ピークは2006年よりも10日程度早い特徴があったが、この2年間の飛散数は近似していると考えられた。従って、両年を同じ尺度で比較することは可能と考えた。

## 結果

### 1) 安全性

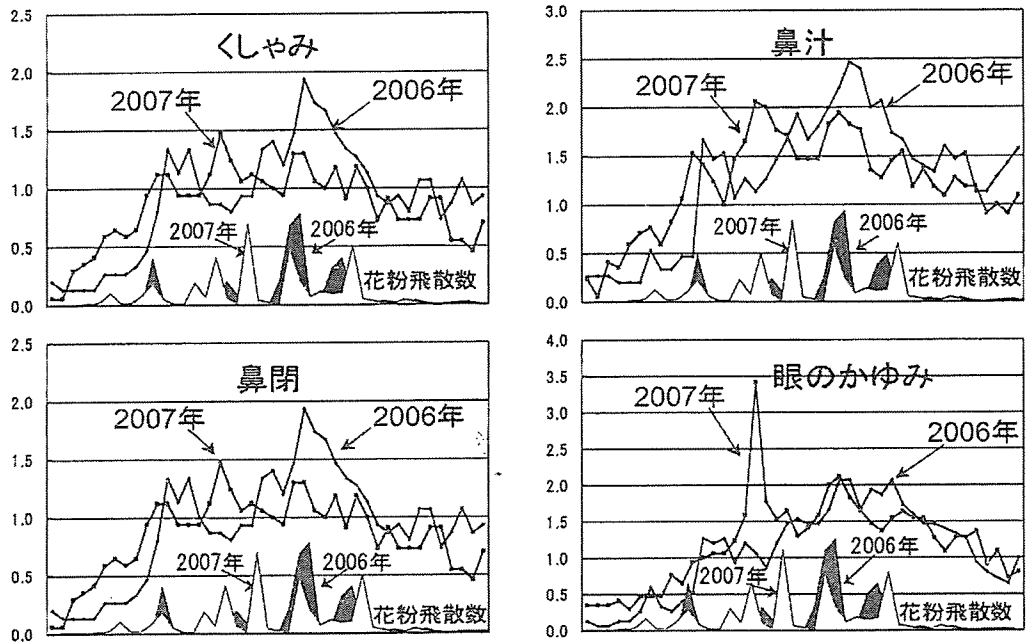
1年目の23例と同じく、2年目も継続し得た全19例がスケジュール通りにスギ花粉エキスを舌下した。全例在宅で滴下できた。副反応例はなく、全例で安全に施行できた。

### 2) 治療効果(図1, 2)

2006年のsymptom scoreはすでに既報しているが、花粉飛散に伴って増加し、特に花粉飛散数が1日50個を超えると顕著になっていた。全般的には1点台の軽症が多く、スギ花粉の最大飛散時にも2点強であった。2007年も2006年と同様に、花粉飛散が多いと症状がでてくるが、全般には軽症であった。2007年の特徴として、目の痒みが花粉飛散開始時に高く、舌下免疫療法が眼症状には効果が少ない可能性が考えられた。しかし、2007年は舌下免疫療法以外の患者でも眼症状は強く、舌下免疫療法患者のみが眼の症状が強かったわけではなかった(未公表データ)。この目の痒みが強かった理由は明確ではない。2006年と2007年の症状を比較した。花粉飛散パターンとして2007年の飛散開始とピークが、2006年よりも10日ほど早かったため、飛散ピークにあわせて症状のグラフを移動している。グラフの如く、2006年と2007年の間には、症状に差がなかったと考えられる。即ち、他稿で示された舌下免疫は2年目の方が良

## 舌下免疫実薬群2006年と2007年の比較 自覚症状

2006年と2007年の両方追跡し得た19例



(2007年は飛散ピークにあわせて10日間グラフを後方に修正している)

図1 Symptom score

2006年と2007年のくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみのsymptom scoreを示す。花粉飛散数をグラフ上に併記した。

## 舌下免疫実薬群 2006年と2007年の比較 TSS&MedS

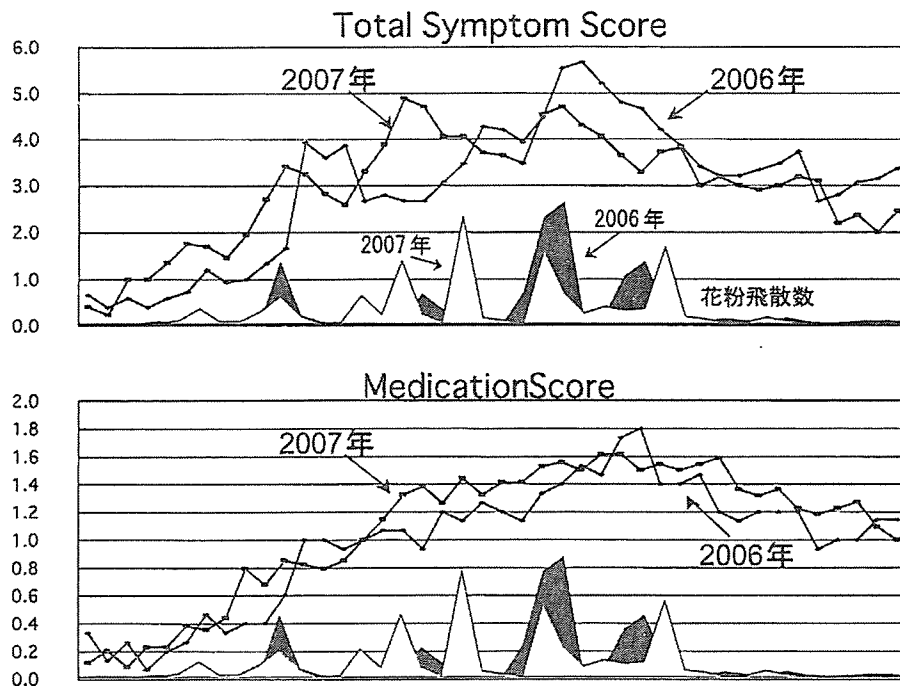


図2 Total symptom score (TSS) と medication score

Total symptom score は、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみのスコアの総和である。

く効くという結果は、今回はなかった。花粉飛散とともに症状が多少は出現するが、全般にみると本スコアの最大点数が4点であるので良好な成績かと思われた。舌下免疫療法の特徴として、根治的治療よりも症状緩和治療であると考えられた。

本治療の特長として、内服薬剤の使用量が少ないことがあげられる。2006年と2007年ともに飛散期の薬剤投与量をしめす medication score は、季節時を通じて1点台が多かった。点眼薬や抗ヒスタミン薬の単独治療が1点台であるので、花粉症治療としての薬剤使用量は少ないと考えられる。特に眼症状の強かった2007年では、点眼薬処方が多かったので、鼻症状に対する medication score は低値であった。症状スコアの総和である total symptom score が大きくなっても、使用薬剤が比較的少なくすむのが特長である。

## 考察

今回、スギ花粉症に対する新しい治療法として舌下免疫療法を開始した。本法の大きなメリットは、注射法でないため痛みが無く、簡易な方法で在宅治療可能なことにある。舌下免疫に使用した薬剤は注射用に開発されたスギ花粉抗原エキスであるので、理論的にはこれまでの免疫療法より優れた効果は期待しがたいが、海外では皮下法と同等であった報告もある。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が高いと思われる。

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はまだ不明な点が多い。これまでの研究では、免疫療法が effector cell に変化を与えるという報告や免疫の遮断抗体である IgG4 を増加するという報告がある。また、現状で最も考えられている理論としては、Tリンパ球に対する免疫誘導があり、特に CD4 陽性 CD25 強陽性である regulatory T cell を増加させることは示唆されている。これらの免疫誘導は、アレルゲンが体内に確実にいれば、どのようなルートであっても誘導し得る抗アレルギー反応と考えられる。従って、舌下免疫における抗アレルゲンの吸収経路については重要なポイントであるが、舌下免疫でのアレルゲンは舌下粘膜からの吸収や扁桃組織からの吸収と考えられている。ラジオアイソトープを用いた研究では、アレルゲンにラベルしたアイソトープは舌下粘膜下に24間後にも確認できていることから、少なくとも舌下においての免疫反応はあると考えられる。

本法が、スギ花粉症の究極の根治治療とは考えがたいが、薬物療法と同等、またはそれ以上の自覚症状への効果があり、且つ、併用内服薬剤が大きく減少するならば、非常に有効な治療法となり得る。特に、medication score が低いことは、患者にとって利益の高い方法で

ある。残念ながら、舌下免疫療法はまだ臨床治験もされていない治療法であるので、保険認可への道のりは遠い。しかし、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ており、本治療法の期待は高い。現状では、本法を行える施設は極めて限られており、東海地区では我々のみであるために、問い合わせも多い。今回の結果からもわかるように、スギすぎ症の治療手段として期待できる方法と考えられ、是非とも広く普及させたい治療方法である。但し、臨床的に広く行われるにはまだまだ解決すべき課題もある。現状では保険認可がなく、投与抗原量が皮下注射法よりも10倍以上のエキスを必要とするので、高額な医療となる。今回は我々の研究の一環として患者負担なしに薬剤を準備しているが、今後が良い結果ができれば是非とも臨床治験してもらいたいと願っている。現状では、医師主導型または研究段階としての検討のみである。その一環として、我々を含めた他施設共同研究が行われており、厚生労働省班研究でプラセボを用いた二重盲検試験を行っている。この二重盲検試験の結果がよければより現実的な治療法になるであろう。

#### まとめ

スギ花粉症にたいする新治療である舌下免疫療法の2年目の臨床成績を検討した。自覚症状スコアも良好で、併用薬剤も少なく、有効な治療と考えられた。初年度と2年目の成績はほぼ同じであった。

本論文主著者・清水優は三重大学医学部医学科4年生で、学生実習の一環として三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科にて1年間の研修を行った。本論文はその成果として発表した。

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。

#### 参考文献

- 1) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 102: 558-62, 1998
- 2) 湯田厚司, 三品朋子, 鈴木あゆ美, 他 スギ花粉症の新免疫療法・舌下免疫療法 東海花粉症研究会誌 18 : 49-53, 2007
- 3) 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.

## 2) スギ花粉症に対する舌下免疫療法—小児例の検討

### Sublingual immunotherapy for pediatric Japanese cedar pollinosis

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

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

**背景** アレルギー性鼻炎に対する本邦での舌下免疫療法は、成人例での検討が試験段階として継続されているが、小児例での報告はない。舌下免疫療法は痛みもなく、通院回数が少ないので、特に小児例で利点が多いと考えられる。

**方法** スギ花粉症患児10例(男児4例, 女児6例, 平均 $8.5 \pm 2.2$ 歳)にスギ花粉抗原による舌下免疫療法を行った。標準化アレルゲンエキス「スギ花粉」(トリイ社製)を用いて、2000IAUを維持濃度とした。

**結果** 全例で安全に在宅投与ができた。初年度のスギ花粉飛散期の symptom score は、スギ花粉飛散期でも全般に軽症であった。追加薬の使用は少なく、10例中3例が無投薬無症状で、2例が5日以内の頓服服用であった。アンケートによる鼻症状の治療の印象は「極めて良い」が2例、「かなり良い」が5例、残り全てで「昨年より良い」であった。

**結論** 少数例での検討であるが、小児スギ花粉症にも舌下免疫療法が有効であると考えられた。

本邦におけるスギ花粉症の罹患率は高く、ダニアレルゲンによる通年性アレルギー性鼻炎の罹患率に匹敵する。スギは日本の広範囲に植生し、2月から3月の長期間にわたって大量の花粉を飛ばすため、病悩期間も長く、社会的問題になっている。以前は、花粉症は思春期から成人の時期での疾患と考えられていたが、この10年程の間に小児のスギ花粉症が急増し、いまや乳幼児を除く全年齢での疾患となってきた。

アレルギー性鼻炎の治療には抗ヒスタミン薬などの薬物治療とともに皮下注射による抗原特異的免疫療法が有効である。Moon がしゃくそう熱に対して初めて免疫療法を報告し

て以来、ダニや花粉アレルゲンに対しての有効性が示されている。本邦では、スギ花粉症に対しても早くから免疫療法が導入されていたが、2000年に抗原量が標準化された治療液が発売され、安全性が高まった。免疫療法は臨床的に非常に有用な治療法であるが、皮下注射法による免疫療法(subcutaneous immunotherapy; SCIT)では注射時の痛み、頻回の通院、アナフィラキシーなどの副反応の問題点とされる。この問題点を解消するために様々な免疫療法が検討されてきた。特に、投与経路の検討は多く、SCITにかわる方法として、舌下法、経口法、経鼻法、経皮法などが開発されてきたが、欧米を中心に舌下投与法が最も普及している。舌下免疫療法(Sublingual immunotherapy; SLIT)は痛みがなく、通院回数も少ない。これまでの欧州での多数例の臨床結果でも、重篤な副反応の報告はない。SLITの臨床成績は、皮下注射法と比べてほぼ同じという報告も多く、期待される治療法である。

本邦における舌下免疫療法は、まだ研究段階である。大久保らが成人スギ花粉症に対して初めてSLITを試験し、以降彼らを中心に追試されている。その治療成績がこれまでのSCITの成績を超えるとまではいかないが、同等に近い効果があり、舌下法の利便性を考えると検討に値する。これらの研究はすべて成人に対して行われ、本邦での小児のスギ花粉症に対するSLITの報告はない。WHOのポジションペーパーによるとアレルギー性鼻炎に対する免疫療法の適応は6歳以上とされ、小児でより効果が期待できるとされている。SCITが痛みを伴う治療法であることを考えると、痛みのないSLITを特に小児に推奨したい。しかも、通院回数が少なくなれば通学への支障もなくなり、さらに好都合である。この様な背景のもとに、我々は本邦で初めての小児スギ花粉症に対するSLITを行った。

本臨床試験は三重大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。

#### 対象と患者背景

6歳から12歳までのスギ花粉症患者10例(男児4例、女児6例、平均 $8.5 \pm 2.2$ 歳)を対象とした。症例の選択にあたっては、試験背景を考えて、対象例の保護者が医療関係者(医師6例、医療従事者2例)または舌下免疫療法の経験者(2例)とし、本法をよく理解できる例から選んだ。スギ花粉症の診断は、CAP-RAST法によるスギ特異的IgE抗体が陽性で、前年のスギ花粉飛散期に中等症以上の鼻症状がある例とした。有病期間は1例が9年、1例が4年であったが、残りの8例は2年以内であり、発症後短期間例であった。8例でヤケヒョウヒダニに感作され、そのうち6例で通年性アレルギー性鼻炎を発症していた。但し、対象例の中で通年性アレルギー性鼻炎に対する治療を行っている例はなかった。アトピー性皮膚炎合併例は4例であった。気管支喘息を合併している例は、

対象から除外していなかったが、本対象例にはなかった。ヒノキ科花粉に7例で感作されていたが、今回の自覚症状の調査期間にヒノキ科花粉飛散期は含まれていない。血清総IgE値は5例で正常値(250 IU/ml未滿)より高く、2例で1000 IU/mlより高値であった。

## 方法

舌下免疫療法は、大久保らの成人に対するプロトコールと同じ方法で行った。アレルゲンは、同一ロットの標準化アレルゲンエキストリイスギ花粉(トリイ社,大阪)を用いた。日本アレルギー学会の規定では、10,000JAU(Japanese allergen unit)はスギ花粉主要抗原である cry j1 を 7.3 ~ 21  $\mu$ g 含有すると規定されている。2JAU/ml から 200JAU/ml までの濃度を 2000JAU/ml 規格からアレルゲン希釈液(トリイ社,大阪)で希釈して作成した。治療液は 20滴が 1ml となる既成の点眼容器に封入した。投与アレルゲン量は表1に示すように、アレルゲン濃度 2JAU/ml を 1滴より開始し、1週間で 10 倍の濃度にあげ、2000JAU/ml を 20滴(1ml)で維持とした。維持濃度に達したら、週 1 回 20 滴で維持した。舌下投与は、アレルゲンエキスを 2 分間舌下に保持し、その後に吐き出す舌下吐き出し法とした。

表1 舌下免疫の投与アレルゲン量

1シーズン終了後は2週間に1回20滴を舌下して維持する。

舌下免疫の投与アレルゲン量

	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目以降
抗原濃度	2 JAU/ml	20 JAU/ml	200 JAU/ml	2000 JAU/ml		
1日目	1滴	1滴	1滴	1滴		
2日目	2滴	2滴	2滴	2滴		
3日目	3滴	3滴	3滴	4滴	20滴	
4日目	4滴	4滴	4滴	8滴		
5日目	6滴	6滴	6滴	12滴		
6日目	8滴	8滴	8滴	18滴		
7日目	10滴	10滴	10滴	20滴	20滴	20滴

20滴で 1ml

## 追加治療

スギ花粉飛散期には、症状に応じて舌下免疫療法に追加しての治療を可能とした。鼻症状に対しては第二世代抗ヒスタミン薬をまず投与し、有効でない場合にステロイド点鼻薬を追加処方した。眼症状に対しては抗ヒスタミン点眼薬を処方した。ステロイド内服薬は、舌下免疫の免疫応答に関与する可能性があるため禁止した。治療薬の使用は、症状が出現してからの服用とし、症状が続くならば連日の服用も可能とした。

## 観察項目

### 初年度症状日記 (Daily symptom score)

初年度の2007年春のスギ花粉飛散期に、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、目の痒みの4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  
によるりに準じて0から4点の5階とした。症状については、本人または保護者が毎日記載  
した。また、服用薬の種類と回数を日記に記載し、medication scoreとしてスコア化した。  
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。

#### 治療効果に関するアンケート調査

保護者に治療効果に関するアンケート調査を2007年のスギ花粉飛散終了時に行っ  
た。2007年の症状が、2006年に比べてどうであったかを質問した。全般の効果、鼻症  
状に関する効果を質問した。回答は、極めて良い、昨年よりかなり良い、昨年よりや  
や良い、昨年と変わらない、昨年よりやや悪い、昨年より悪い、の6段階とした。

#### スギ花粉飛散数の観測

患児全員が居住する三重県津市におけるスギ花粉飛散数を計測した。津市内の9階建  
てビル屋上に設置したダラム型花粉収集機器を用いて、ワセリンを塗布したスライドグラ  
ス上に落下するスギ花粉飛散数を染色検鏡した。スライドグラスは1日1回交換した。

#### 結果

対象10例全例で、安全に在宅で舌下投与ができた。1例でアレルギー増量期に一時的  
なアトピー性皮膚炎の増悪があったが、アレルギー特異的か否かは不明であった。  
その他の副反応は一切なかった。対象10例での安全性を確認できた。

2007年のスギ花粉飛散総数は約3412個/cm<sup>2</sup>であった。当地の過去23年間の飛散総  
数の平均値とほぼ同じであり、中等度飛散であった。なお、前年(2006年)のスギ花粉  
飛散総数は2643個/cm<sup>2</sup>で2007年と似通っていた。従って、2007年の症状を2006年の  
症状と比較すると、舌下免疫療法の初年度の効果がわかると考えられた。

#### 日記による自覚症状

治療開始時にハウスダストによる通年性アレルギー性鼻炎が6例であったため、  
スギ花粉飛散期前にも鼻症状を認める例があった。スギ花粉飛散前の自覚症状(図1)  
をみると、季節性アレルギー性鼻炎の特徴である眼の痒みは全例で0点であるが、通

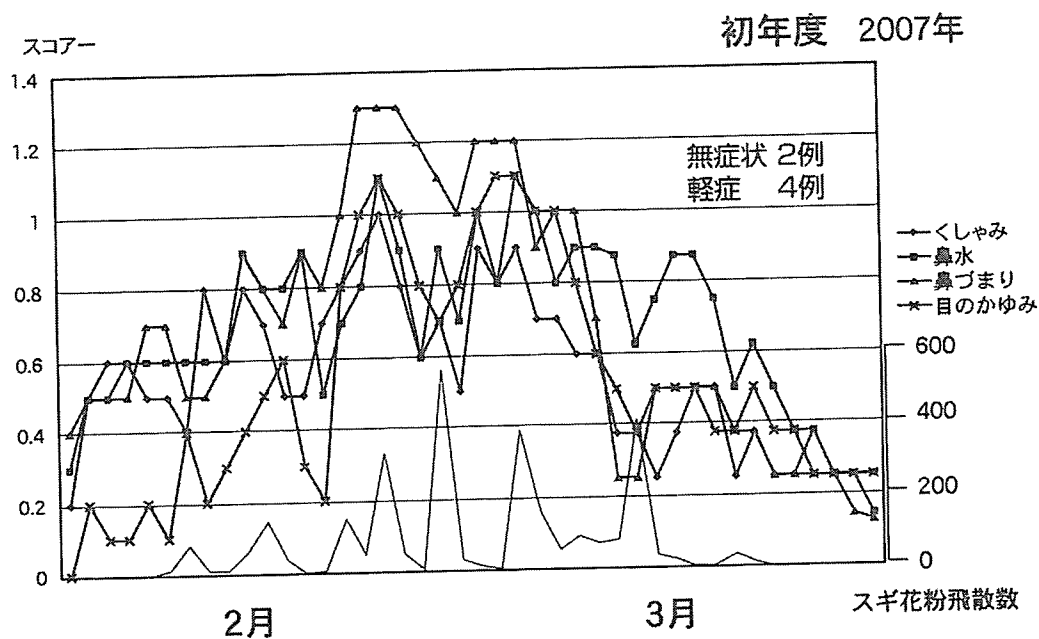


年性アレルギー性鼻炎の症状と考えられる鼻症状があり、平均点でくしゃみが0.2点、鼻水が0.3点、鼻閉が0.4点であった。この時点での内服服用歴はなかった。

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。symptom scoreが1点までは軽症に分類されるが、平均のsymptom scoreは花粉飛散期を通じてくしゃみで最大1点であり、鼻水と眼のかゆみも1点を超える日は数日であった(図1)。鼻閉は1点を超える日が1週間あったが、最大でも1.3点であった。もともとに通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状があるので、花粉飛散期の症状の悪化度(症状スコアから花粉飛散前スコアを減算した数値)は、1点未満と極めて良好であった。

Symptom scoreが非常に良好であったことを反映し、medication scoreも平均で最大0.5点と極めて良好であった(図2)。10例中3例が無投薬で症状もなかった。2例が5日以内の頓服服用であった。

### 小児舌下免疫療法の自覚症状

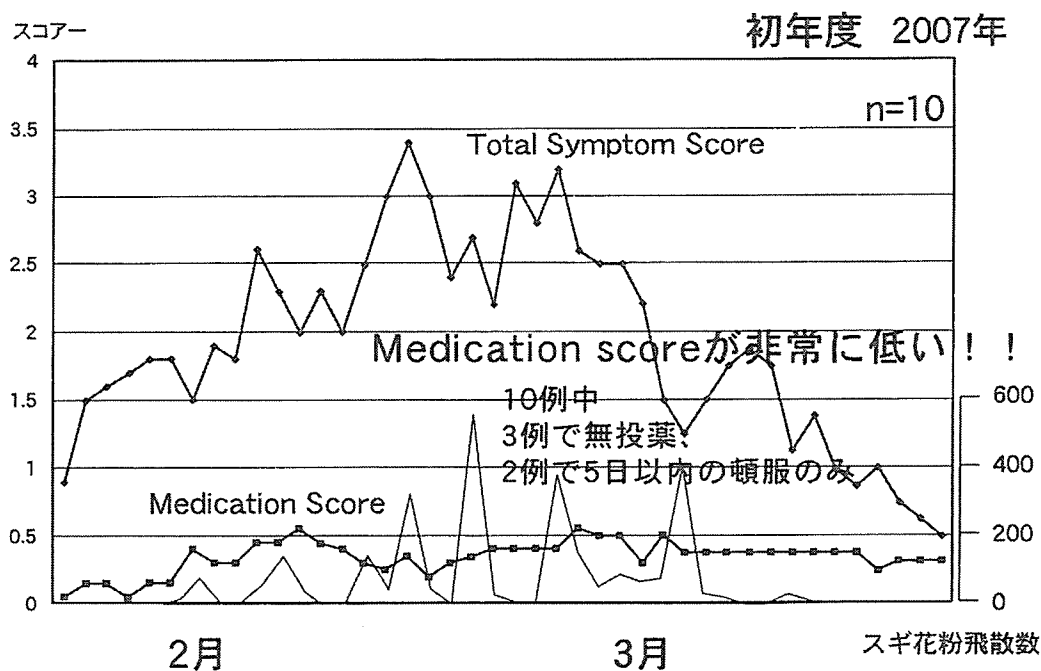


スコアは2005鼻アレルギー診療ガイドラインによる  
 症状スコアは1点程度までと極めて良好(最大点数4点)であった。  
 通年性アレルギー性鼻炎合併が多く、季節前でも症状があり、飛散ピーク時の悪化度も小さい。

図1 Symptom score

スギ花粉飛散数をグラフ上に併記した。スコアは4点満点であり、軽症であることが示された。

## 小児舌下免疫療法 TSS&MedS



スコアは2005鼻アレルギー診療ガイドラインによる

図2 Medication score

薬剤使用量が極めて少ないことが特徴である。

### 保護者の治療効果に対する印象

保護者にアンケートした治療に対する印象度を表2に記載した。前述の如く2006年と2007年のスギ花粉飛散数が近似していたので、2006年の花粉症状と比較した2007年の花粉症状を質問した。全例で「前年より良い」という回答が得られた。鼻症状の印象は「極めて良い」が2例、「かなり良い」が5例、残り全てで「昨年より良い」であった。全般的な印象では「極めて良い」が2例であるが、「かなり良い」が2例に減少していた。これは、眼の

症状または咽喉頭症状の鼻症状以外の症状が出現したことによると考えられた。保護者の印象からは、全例に効果があったと考えられた。

表2 保護者の印象度

治療の印象度を保護者が記載した。前年と比較すると効果が良いことがわかる。

小児スギ舌下免疫の効果(昨年と比べた母親の印象)

年齢	性	去年と比べた印象		
		全般の効き目	鼻症状	その他症状
11	F	極めて良い	極めて良い	なし
8	F	昨年より良い	かなり良い	眼の痒み
8	F	昨年より良い	昨年より良い	なし
6	F	昨年より良い	かなり良い	咳が強い
8	M	昨年より良い	昨年より良い	眼の痒み
12	F	かなり良い	かなり良い	なし
10	M	昨年より良い	昨年より良い	眼の痒み
6	M	かなり良い	かなり良い	なし
10	M	極めて良い	極めて良い	なし
6	F	かなり良い	かなり良い	眼の痒み

## 考察

アレルギー性鼻炎に対する抗原特異的免疫療法は、効果が高く、一部の例に対しては根治可能な治療法である。2000年に本邦でも標準化されたスギ花粉治療エキスが発売され、含有する主要抗原濃度が標準化された。本邦で認可されている免疫療法は皮下注射のみである。皮下注射法による免疫療法では、注射時の痛みがあること、頻回の通院が必要なこと、稀ながらアナフィラキシーなどの副反応があることが問題点とされる。舌下免疫療法はこれらの問題点を解決し得る治療法として期待され、本邦での認可はおいていないが、欧米では既に市販化され、舌下法が皮下注射法よりも多く普及している国もある。本邦でも成人のスギ花粉症に対しての舌下免疫療法の臨床研究が行われており、現在もプラセボを用いた二重盲検法での検討がされている。

本邦では、ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎とともに季節性アレルギー性鼻炎の罹患率が高く、特にスギ花粉症の罹患率の増加が問題となっている。10年程前には、スギ花粉症は思春期から成人に発症しやすいとされていたが、最近では小児のスギ花粉症が急増している。小児のスギ花粉症の対応も急務であるが、小児用薬剤の開発も遅れており、選択肢が少ないのが現状である。免疫療法は小児に対しても効果的な治療法であり、WHOのポジションペーパー<sup>2)</sup>に示されているように低年齢からの免疫療法がより効果的とされる。しかし、小児に対する皮下注射法での免疫療法は、注射時の痛みがあること、通学により通院に支障があることからあまり普及していない。舌下免疫療法は、まさに小児に好ましい治療法と考えられる。

小児に対しての舌下免疫療法の効果に関しては、Wilson<sup>3)</sup>が2005年にmeta-analysisを行い、決して有用でないと報告している。しかし、Wilsonが彼の論文中で述べているように報告例、報告数ともに成人程の数がなく、今後の検討課題とされていた。一方、その翌年に、Penagosら<sup>4)</sup>は18歳以下を対象としたRandomized, double-blind, placebo-controlledである10報告の484例をmeta-analysisし、症状( $p=0.02$ )と薬物使用( $p=0.03$ )で有意にSLITが良好であったと報告している。その細かな解析では花粉アレルギーの方がダニアレルギーよりも有効で、投与期間は18ヵ月以上行う方が良い成績であるとしている。Penagosらのmeta-analysisをもってしても、検討症例数や研究数は十分ではないので小児に対する有効性が確立されたわけではなく、小児の花粉尘のSLITのさらなるデータの蓄積が望まれる。

今回の検討は10例での少数例での検討であるが、初年度から非常に効果が高かった。これまでの成人例での検討に比べても非常に効果が高いと考えられる。その理由として

推測されることは、小児のアレルギー性鼻炎の病態は成人のそれよりも特異的IgE抗体を介したI型アレルギーの病態が強いことが考えられる。特異的IgE抗体を介した抗原特異的な反応が主体であるので、抗原特異的な治療法が奏功した可能性がある。今回の検討症例では、有病期間が短い症例が多く、鼻粘膜においてのリモデリングが少なかった可能性もあげられる。また、今回の小児に対してのプロトコールを成人と同じにしたため、小児の体重に比して投与されたスギ花粉アレルゲン量が多かったことも考えられる。皮下注射法にくらべて舌下法での抗原の体内に吸収される量は少なくなると予想されるので、より多くの抗原量が投与されたことが結果的に良かった可能性がある。ただし、皮下注射法での抗原投与量は1回あたり5マイクログラム程度が推奨されているが、舌下法における投与アレルゲン量は世界的にも統一されておらず、今回の量が必ずしも最適とは言えない。投与量の検討も今後の課題である。

アレルギー性鼻炎にたいする免疫療法は、治療による症状の緩和だけでなく、新規アレルゲン感作の予防が期待されている。Des Rochesら<sup>5)</sup>が単独抗原喘息患児のダニワクチンによるSCITにより、新しく感作されるアレルゲンは有意に減少すると報告し、免疫療法による抗原感作の一次予防をしめした。舌下免疫療法でもMorogna<sup>6)</sup>が、SLITを行った3年後に調査すると、新たに抗原感作される率が低下すると報告した。小児は、成長過程で次々と新しいアレルゲンの感作を獲得することがあり、単なる症状緩和以外にも予防効果が期待できれば好ましい。また、免疫療法が喘息の発症を予防することも期待されている。SCITでの検討では、雑草・樺アレルギー性鼻炎児(6~15歳)に免疫療法を3年間おこなったところ、喘息の発症が低く抑えられた(odds比2.5)と報告された<sup>7)</sup>。Nobembreら<sup>8)</sup>はSLITを施行した小児の喘息以降率は、コントロール群よりもodds比3.8と低かったとしている。この様なメリットあれば、小児ではもっと適応が増えてもよいと考えられる。

今回の検討例は非常に少数例の試験であったが、小児に対しても安全に施行できた。スギ花粉症に対する成人でのRandomized, double-blind, placebo-controlled試験は遂行中であり、その結果が期待される。今回の結果を参考にするならば、さらに大規模な症例数での検討を行い、倫理的な問題点もあるがRandomized, double-blind, placebo-controlled試験が行われることが望ましいと思われる。また、将来の新規アレルゲン感作防止や気管支喘息防止も視野に入れての長期的な検討が必要である。加えて、小児気管支喘息治療では早期介入療法(early intervention)が重要と注目されているが、スギ花粉症においても本法による早期介入療法が患者の自然経過に変化を及ぼすことを期待したい。

## まとめ

小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法の初年度の治療効果を報告した。少数例での検討であるが、良好な成績が得られており、症例を重ねて報告したい。

本論文主著者・押正徳は三重大学医学部医学科4年生で、学生実習の一環として三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科にて1年間の研修を行った。本論文はその成果として発表した。

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。

## 参考文献

- 1) 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.
- 2) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 102: 558-62, 1998.
- 3) Wilson DR, Lima MT, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60: 4-12, 2005.
- 4) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al: Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97: 141-8, 2006.
- 5) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 99:450-3,1997.
- 6) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109: 251-6, 2002.
- 7) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al: Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 59: 1205-10, 2004.
- 8) Novembre E, Galli E, Landi F, et al: Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 851-7, 2004.

# 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 舌下免疫療法による扁桃上皮擦過片 mRNA の変化

分担研究者 後藤 穰 日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師

## 研究要旨

スギ花粉症の根治的治療法として免疫療法（減感作療法）が行われているが、原稿の注射法では副作用のため普及しづらい。そこで副作用の起こらない方法として舌下免疫療法が有力であり実用化が最も期待されている。舌下免疫療法の効果発現メカニズムを検討するために、抗原提示が行われていると想定される口蓋扁桃上皮での各種タンパクの変化を評価した。

## A. 研究目的

スギ花粉症の有症率は、国民の約 13%に及ぶと言われている。本邦で最も汎用されている治療法は薬物療法だが、これは対症療法であり長期寛解を誘導できるものではない。I 型アレルギー疾患の典型である鼻アレルギー（花粉症）は、抗原特異的免疫療法の最も良い適応疾患であるが、現状の注射による免疫療法は長期間の通院が必要であったり注射の疼痛が耐えられなかったり、まれにアナフィラキシーショックを起こす危険性があるため一般医家には普及していない。免疫療法を広く普及させ、アレルギー疾患を治癒に導くことが、将来のアレルギー治療の目標である。ヨーロッパではすでに注射法に代わり、副作用がなく手軽に行える免疫療法として舌下免疫療法が実用化されている。日本でもスギ花粉症に対する舌下免疫療法の臨床研究を継続して行っているが、有効性の検討と同時に治療のメカニズムについて何が重要なファクターなのか解明する必要がある。

## B. 研究方法

スギ花粉症の患者に対して舌下免疫療法のプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。この時の治療前後で口蓋扁桃からスクレーピングし扁桃上皮を採取した。QIAGEN RNeasy Mini Kit を用い total RNA を抽出した。抽出した total RNA は OD260nm/280nm を測定し収量を定量した。Applied Biosystems High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit を使用し、cDNA を合成した（ランダムプライマーによる逆転写反応）。試薬として Applied Biosystems TLDA Custom Array, Applied Biosystems Taq Man Universal PCR Master Mix を使用し、Applied Biosystems 7900HT real time PCR システムで測定した。GAPDH, GUSB の発現に対するターゲット遺伝子の相対定量値を求めた。

## C. 研究結果

合計 51 検体の扁桃上皮を採取したが、RNA の収量の多い 37 検体についてのみ測定できた。治療前後のプラセボ群 (n=9) と実薬群 (n=8) について 46 遺伝子の測定を行った。2 群間で変化のあった

ABCA12 (ATP-binding cassette, sub family A, member 12), LGI4 (leucine-rich repeat LGI family, member 4), MESP1 (mesoderm posterior 1 homolog), WFDC2 (WAP four-disulfide core domain 2), WFDC5 について検討した。ABCA12、LGI4、MESP1、WFDC2 および WFDC5 の発現は、プラセボ投与群で治療前後に減少する傾向を認めたが実薬群では増加していた。

## D. 考察

ABCA12 は脂質輸送に関わり、皮膚では表皮バリア機能の形成に関与すると考えられているが、現在のところ扁桃や気道などでの役割はわかっていない。WFDC2 および WFDC5 は Whey Acidic Protein domain であり、気道での生態防御機構として innate immune defenses を担っている。

これらの遺伝子発現が舌下免疫療法実薬投与群で増加していることから、これらがどのような機能を果たして治療効果に関連しているのか今後検討していく必要がある。

## E. 結論

舌下免疫療法の効果発現のメカニズムについては、コンベンショナルな注射法とは異なる経路が考えられている。もちろん、T 細胞に関与する部分では共通のメカニズムもあるはずだが、口腔粘膜、扁桃、頸部リンパ節など異なる組織や細胞での抗原提示・効果発現がおこる仕組みが存在するはずである。今回の口蓋扁桃による研究はその一部であるが、舌下から抗原を投与する意義について解明することによって、治療有効性のさらなる向上を図ることができると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(ア)論文発表

①スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 後藤穰, 大久保公裕. 臨床免疫・アレルギー科 51 巻 1 号. 37-43(2009. 01)

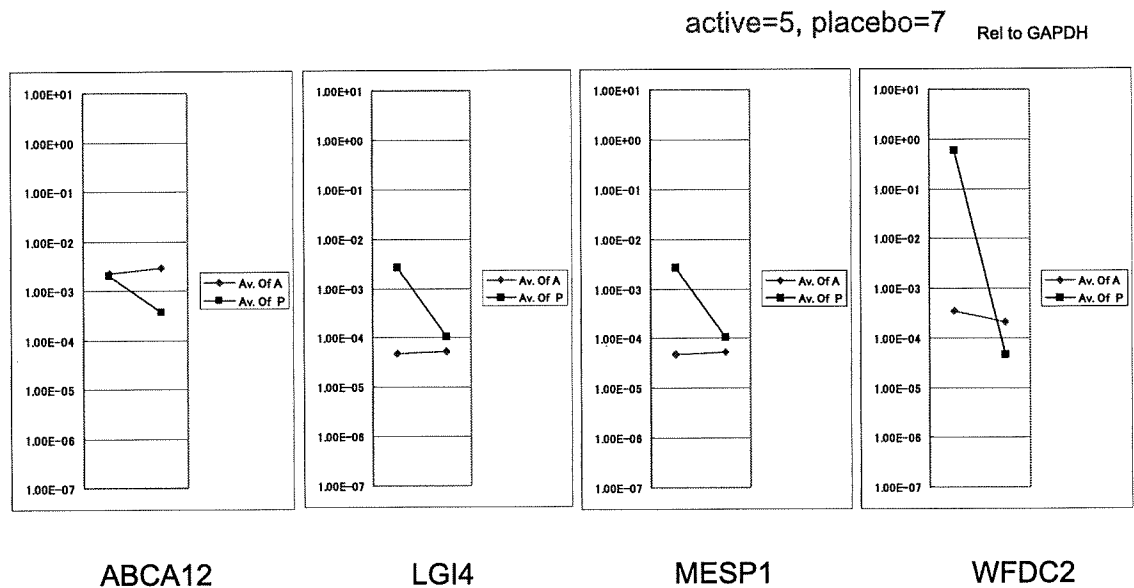
- ②乳酸菌 *Lactobacillus gasseri* OLL2809 のスギ花粉症改善効果. 指原紀宏, 後藤穰, 大久保公裕他. アレルギーの臨床 29 巻 2 号. 155-159 (2009. 02)
- ③スギ花粉抗原とヒノキ花粉抗原の関連性. 後藤穰. アレルギーの臨床 29 巻 2 号. 109-112 (2009. 02)
- ④アレルギー実践講座 鼻粘膜誘発テストの実際と問題点. 後藤穰. アレルギー 57 巻 7 号. 824-827 (2008. 07)
- ⑤ペプチド免疫療法とその展望について教えてください(Q&A/特集). 後藤穰. JOHNS 25 巻 3 号. 483-486 (2009. 03)
- ⑥アレルギー性鼻炎としての花粉症. 後藤穰. アレルギー・免疫 (1344-6932) 16 巻 2 号. 154-160 (2009. 01)
- ⑦アレルギー相談室 Q&A 重症アレルギー性鼻炎に対する点鼻ステロイドの倍量投与の意義は? 後藤穰. アレルギーの臨床 28 巻 12 号. 1076 (2008. 11)
- ⑧花粉症の鼻・眼以外の症状とは? 後藤穰. Q&A でわかるアレルギー疾患 4 巻 3 号. 275-277 (2008. 06)

(イ)学会発表

- ①シンポジウム「アレルギー性鼻炎の寛解と治療。」第 20 回日本アレルギー学会春期臨床大会.
- ②一般演題「プラシラカストのスギ花粉症に対す

- る初期療法薬としての二重盲検比較試験—単独効果を中心に」. 第 47 回日本鼻科学会
- ③ランチョンセミナー「スギ・ヒノキ花粉症に対する治療の実際」. 第 72 回日本皮膚科学会東京支部学術大会
- ④特別講演「鼻アレルギー治療における抗ロイコトリエン薬の位置づけ」第 3 回日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会川崎医会学術集会.
- ⑤特別講演「鼻アレルギー治療における第二世代抗ヒスタミン薬の位置づけ」東京都耳鼻咽喉科医学会学術講演会
- ⑥特別講演「花粉症治療の最近の話題」第 32 回岡山耳鼻咽喉科フォーラム
- ⑦一般演題「抗ロイコトリエン薬によるスギ花粉症の初期療法」第 62 回臨床アレルギー研究会
- ⑧特別講演「スギ花粉症に対する抗ロイコトリエン薬のエビデンス」神奈川ロイコトリエンフォーラム
- ⑨特別講演「スギ花粉症に対する抗ロイコトリエン薬のエビデンス」静岡ロイコトリエン研究会
- ⑩特別講演「花粉症における最新の治療」長崎アレルギー講習会

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



## 特集Ⅱ 花粉症研究の最前線

# スギ花粉症に対する 舌下免疫療法\*

後藤 穰\*\*  
大久保 公裕\*\*\*

**Key Words** : Japanese cedar pollinosis, immunotherapy, sublingual immunotherapy (SLIT)

### はじめに

現代のアレルギー疾患治療における第一選択は薬物療法である。臓器特異的には、鼻では手術療法があったり、皮膚では光線療法があったりするが、とくに肺、下気道のアレルギー反応を制御するには薬物療法の役割が大部分を占めている。しかし、薬物療法は対症療法であり、原因によって治療を変えるわけではない。抗原がスギ花粉でもダニ、ハウスダストでも、病型によって薬剤の組み合わせは変更するが、基本的には同様の治療戦略を行うことになる。

免疫療法(immunotherapy)は患者の原因抗原を治療に用いるもので、対症療法とは異なりアレルギー疾患を根治・長期寛解させる可能性のある唯一の治療法である。1911年にNoonが「Lancet」に報告して以来100年近い歴史がある方法で、まさに「毒をもって毒を制す」治療法である。Noonが当時行っていた手技は、原因となる花粉から抽出したエキスを少しずつ増量しながら患者に注射する方法であるが、これは現在と大きく変わっていない。根治療法である免疫療法である

が、疼痛などの侵襲があることや副作用としてアナフィラキシーショックを起こす危険性があることなどから、本邦では実際にはあまり普及していない。このような欠点を解決する方法として、欧米とくにヨーロッパでは局所免疫療法(local immunotherapy)がいくつか試みられている。局所免疫療法は、その投与部位によって、鼻粘膜(local nasal immunotherapy; LNIT)、腸管粘膜(oral immunotherapy; OIT)、気管粘膜(local bronchial immunotherapy; LBIT)に抗原を投与するものがあり、これらの中では舌下免疫療法(sublingual immunotherapy; SLIT)がもっとも実用化が進んでいる。現在でもフランス、イタリアなどでは臨床使用されている。

### 免疫療法の位置づけ(現行の注射法)

現在の日本では、免疫療法といえば注射法によるものだけでほかには方法はない。このことは欧米から大きく遅れているところである。

鼻アレルギー診療ガイドライン(第5版)では、鼻アレルギーの治療方針について表1のように示されている。旧版から修正された点は、免疫療法は軽症以上の症例に行うべきと記載されるようになったところである。「治す」という観点に立てば、軽症例であっても積極的に免疫療法を導入し、「症状を抑える」だけの対症療法より

\* Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis.

\*\* Minoru GOTOH, M.D.: 日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科(☎270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅1715); Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba-ken 270-1694, JAPAN

\*\*\* Kimihiro OKUBO, M.D.: 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科



表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	①抗LTs薬 ②抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬
	①, ②のいずれか一つ	①, ②, ③のいずれか一つ 必要に応じて①または②に③を併用する			必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5~7日間に限って用いる
					鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術
特異的免疫療法					
抗原除去・回避					

も「治癒や長期寛解を期待できる」免疫療法を選択すべきである。しかし注射法では、長期の定期的通院が困難な症例や、症状をいち早く緩和したいと希望する患者には免疫療法は受け入れられないし、小児には対しては5~6歳以上でないと実施(注射が)できない。

免疫療法の利点として、治療終了後も効果が持続することが注目される。スギ花粉症に対して免疫療法を行うと、治療終了後10年経過しても継続的な効果が認められた<sup>1)</sup>。おおむね、シーズン中に花粉症で困った日数が2週間以内、薬を必要とした日数が2週間以内の症例が多い。このような長期的な効果や治癒を目指すためには免疫療法は不可欠な治療手段であるが、現状では副作用の問題や治療行為の煩雑さのために普及していない。その有力な解決策が舌下免疫療法である。

### 舌下免疫療法

舌下免疫療法を現行の注射法と比較すると、幼少児にも投与できること、ショックを起こさないこと、通院回数を少なくできること、さらに海外では医療費が削減できることなどがメリットとしてあげられている。治療効果そのものについては注射法と大きな差はないと考えられているが、従来の方法に付随していた欠点を払拭できると期待されている。

今のところ舌下免疫療法の作用メカニズムについては、一定の理解は得られていない。従来

の注射による免疫療法では、Th1/Th2バランスの是正やT cell anergyによってT細胞機能が変化し治療効果が発揮されていると考えられているが、舌下免疫療法もおおむね同様の機序によって効果が得られていると考えられる。

舌下免疫療法の先進国である海外の報告では、ハウスダスト<sup>2)~4)</sup>、grass<sup>5)~8)</sup>、weed<sup>9)</sup>、*Parietaria*<sup>10)11)</sup>に対するランダム化比較試験があり、臨床症状の改善度、副作用の発現頻度の少なさにおいてプラセボと比較して有用性がある。

このような治療法を日本でも実用化できるように、われわれは厚生労働省研究班を中心に臨床研究を行っている。具体的な方法は以下のとおりである。

#### 1. 方法

2003年はHollister-Stier社製の日本スギ抗原エキス(1:20)を用い、非盲検(オープン)試験を行った。2005年は鳥居薬品の標準化スギ治療エキスを使用し、倫理委員会の承認を得てプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

抗原エキスをパンくずにしみ込ませ、舌下に約2分間保持し、その後吐き出させた(舌下吐き出し法)。第1週から第3週までは、週1回外来を受診させ、その後は2週間に1回外来受診したときに治療エキスを供与し、自宅で投与させた。表2のスケジュールのように投与量を増量し、投与させた。

#### (1) 臨床症状の変化

鼻アレルギー症状については、鼻アレルギー

表2 投与スケジュール(標準化エキス用)

	1週目 2JAU/ml	2週目 20JAU/ml	3週目 200JAU/ml	4週目 2,000JAU/ml	5週目以降 2,000JAU/ml
1日目	1滴	1滴	1滴	1滴	
2日目	2滴	2滴	2滴	2滴	
3日目	3滴	3滴	3滴	4滴	20滴
4日目	4滴	4滴	4滴	8滴	
5日目	6滴	6滴	6滴	12滴	
6日目	8滴	8滴	8滴	18滴	
7日目	10滴	10滴	10滴	20滴	20滴

季節中からは1週間に1回の割合で2,000JAU/mlを20滴舌下への滴下を続ける。季節後は2週間に1回。

日記によって評価した。鼻アレルギー診療ガイドライン(改訂第5版)<sup>12)</sup>に基づき、症状スコア、重症度スコアを計算した。最重症を4点、重症3点、中等症2点、軽症1点としてスコア化した。

#### (2)薬物スコア

ガイドラインに基づき、使用薬剤を点数化して評価した。具体的には、第1世代、第2世代抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬は1点、局所ステロイドは2点、点鼻血管収縮薬、点鼻抗コリン薬は1点、点眼抗ヒスタミン薬は1点、点眼ステロイドは2点、免疫療法の増量中の時期は0.5点、維持量は1点、抗ヒスタミン薬とベタメタゾンの合剤は3点と設定している。

#### (3)QOLの評価

日本標準鼻アレルギーQOL調査票(2002年度版)(JRQLQ No1)を用い、スギ花粉飛散季節中のQOLの変化を評価した。JRQLQはI, II, IIIの3部から構成され、「I. 鼻眼症状」、「II. QOL質問項目」、「III. 総括評価(フェーススケール)」である。

QOL質問項目は、「日常生活」、「戸外生活」、「社会生活」、「睡眠」、「身体」、「精神生活」の6領域で構成され、「勉強・仕事・家事の支障」、「精神集中不良」、「思考力の低下」、「新聞や読書の支障」、「記憶力の低下」、「スポーツ、ピクニックなどの野外生活の支障」、「外出の支障」、「人との付き合いの支障」、「他人との会話・電話の支障」、「まわりの人が気になる」、「睡眠障害」、「倦怠感」、「疲労」、「気分が晴れない」、「いらいら感」、「ゆううつ」、「生活に不満足」の17項目の質問からなる。質問は、「ない」、「軽い」、「ややひどい」、「ひどい」、「とてもひどい」の5段階で評価する。

今回の検討では、17項目のQOL質問項目のスコアを合計し季節中の変化を検討した。

## 2. 結果

### (1)2003年の結果

舌下免疫療法群5例、薬物療法群5例を対象にオープン試験を行った。対照とした薬物療法群は、使用薬剤の制限をつけず症状に応じて適宜投薬可能とした。

2003年のスギ花粉飛散数は、千代田区で3,622個/cm<sup>2</sup>の飛散数で、平年並みの花粉飛散数であった(東京都健康局の調査)。

鼻症状、重症度スコア、薬物スコア、QOLスコア(平均値)について比較すると、どの項目についても舌下免疫療法のほうがスコアが小さく、薬物療法よりも効果が高い傾向であった。各項目の推移について以下に示す。

#### 1)舌下免疫療法による鼻症状(symptom score)の変化

2月から4月のsymptom score(平均)はそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.30、鼻閉0.56、眼症状が0.39であった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月がもっとも重症で、4月になると2月時の重症度にすみやかに回復した。

#### 2)薬物療法による鼻症状(symptom score)の変化

2月から4月のsymptom score(平均)はそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.76、鼻閉1.01、眼症状が0.80であった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月がもっとも重症である点は、舌下免疫療法群と同様であるが、4月の症状の軽症化が遅い傾向であった。

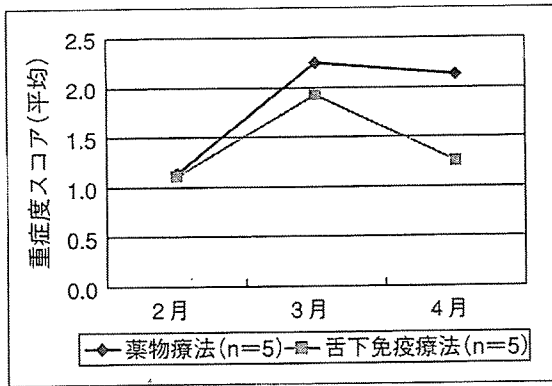


図1 重症度スコア(平均値)の変化(2003年)

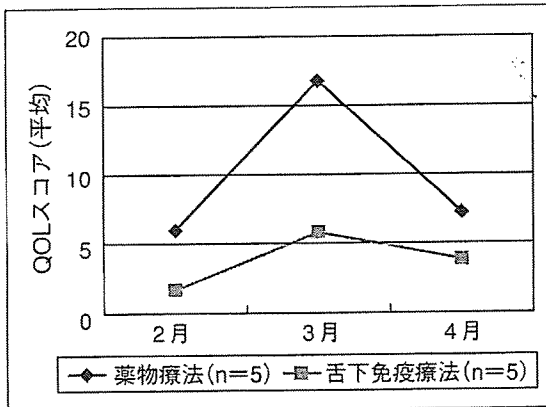


図2 QOLスコア(平均値)の変化(2003年)

3)重症度の変化(図1)

舌下免疫療法を行った症例の2月から4月の重症度スコア(平均)は1.44,薬物療法を行った症例の平均重症度スコアは1.86であった。

4)薬物スコアの変化

舌下免疫療法を行った症例の2月から4月の medication score(平均)は0.21,薬物療法を行った症例の平均medication scoreが1.85であった。

5)QOLの変化(図2)

QOL質問項目(6領域17項目)の合計スコアの変化を比較した。舌下免疫療法の季節中のQOLスコア(平均)は3.82,薬物療法のQOLスコア(平均)は10.0であった。

6)副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用および局所の副作用はまったく認めなかった。

(2)2005年の結果

2005年以降は、プラセボ対照二重盲検比較試験を行っている。2005年のスギ花粉飛散数は10,625個/cm<sup>2</sup>(東京都千代田区)と非常に多い飛散数であった。2004年10月から新規に投与を開始し、約半年後である花粉季節の治療効果を評価した。舌下免疫療法群11人(平均年齢39.2歳),プラセボ群6人(平均年齢37.3歳)が試験に参加した。症状スコアは鼻アレルギー日記により集計し、統計学的にはMann-WhitneyのU検定で解析した。P<0.05を有意差ありと判断した。

1)重症度スコアの変化(図3)

日々の症状を評価すると季節中のいくつかのポイントで、舌下免疫療法群の重症度スコアがプラセボ群よりも有意に少なかった。

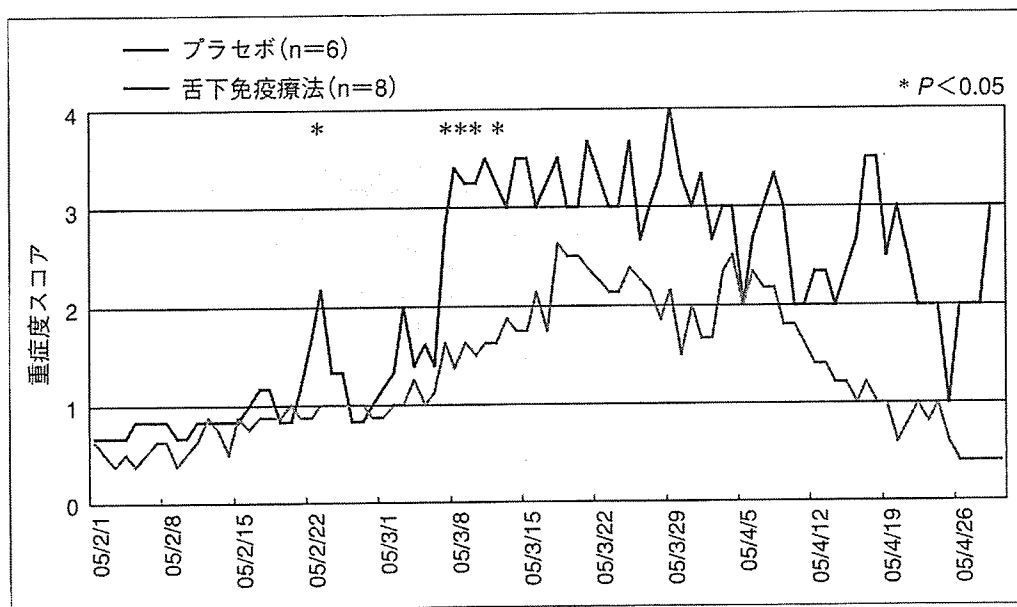


図3 重症度スコア(平均値)の変化(2005年)

2) QOLスコアの変化(図 4)

舌下免疫療法群, プラセボ群ともに3月, 4月になるに従ってQOLが悪化した. しかし, このとき舌下免疫療法群での悪化の程度が少ない傾向を示している.

3) 副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用はまったく認めなかった. 口腔内のピリピリ感, 違和感などの局所症状を少数に認めた.

(3) 厚生労働省研究班での成績(図 5, 6)

厚生労働省研究班(大久保班)への参加6施設の結果を示す<sup>13)</sup>. 実施医療機関は, 東京, 福井, 岡山, 栃木, 山梨, 千葉と広範囲に分布している. 花粉飛散数, 飛散時期が異なることもあり治療効果が現れにくい傾向もあるが, 鼻症状やQOLの評価項目で有意差をもって有効性が高いことを確かめた. 今後の課題として, 投与抗原量を増量できないか? より簡便で有効な投与スケジュールは? 一般医家に普及させるためには解決すべき問題はないか? など, 実用化に向けて越えなければならないハードルがいくつか存在する.

考 察

スギ花粉症は日本国民の約13%が罹患している疾患であり<sup>14)</sup>, 近い将来もスギ花粉飛散数が増

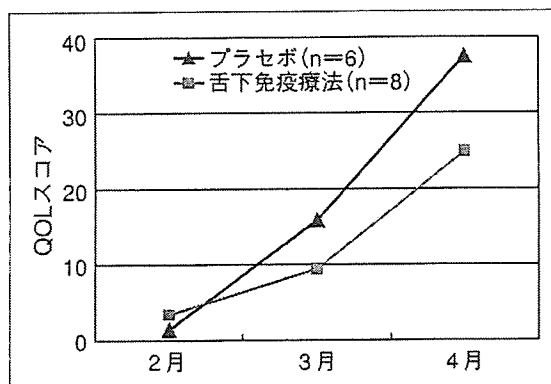


図 4 QOLスコア(平均値)の評価(2005年)

加し, 患者数がさらに増えると危惧されている. スギ花粉症は2月に花粉が飛散開始しはじめ, 4月まで続く日本固有の花粉尘で, 3月中旬の飛散がピークになる時期にもっとも重症化した患者が多くなる. 大量の抗原に繰り返し曝露されると, 抗原抗体反応は強くなり, わずかな抗原量でも強い症状が発現してしまう(気道過敏性亢進). このことが花粉症を重症化させる重要なメカニズムの一つであると考えられている. スギ花粉症は海外の代表的な花粉症であるチモシー, ブタクサよりも重症化した患者が多く, 症状が約3か月間も長期間続いたため, 社会生産性にも大きく影響を及ぼしている<sup>15)</sup>.

これまで日本では舌下免疫療法に関する報告

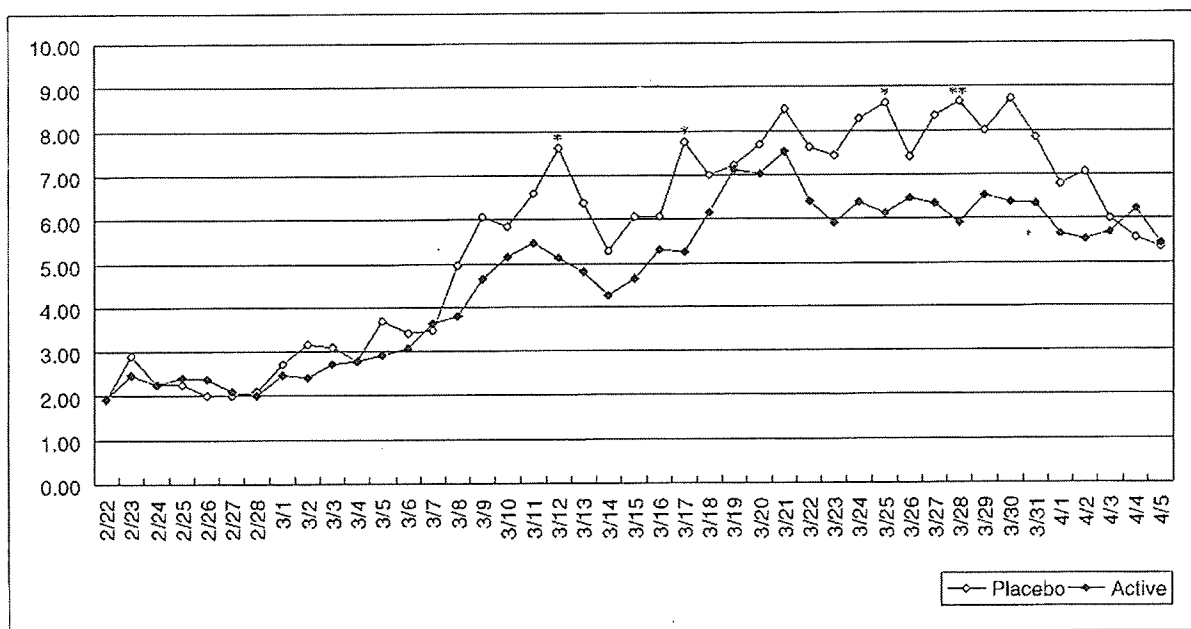


図 5 症状スコアの変化(全国6施設)