

症例 1

症例 2

症例 3



図 6 インジウム標識樹状細胞の鼻粘膜下投与 48 時間後の SPECT 像
〔文献 12 より引用〕

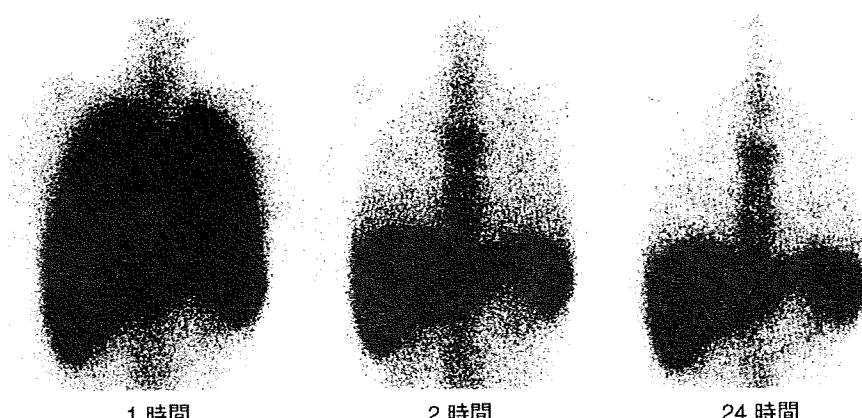


図 7 インジウム標識樹状細胞の静脈内投与後の SPECT 像
〔文献 12 より引用〕

は、特に以下の点から高い有効性が期待される。すなわち、①自己の細胞を用いる細胞免疫治療は安全性が高く臨床応用へのハードルが低い、②頭頸部扁平上皮癌の所属リンパ節は頸部リンパ節であることが明らかになっている、③原発巣、所属リンパ節転移から腫瘍の採取が比較的容易であり、治療の評価も行いやすい、④多くの腫瘍への血行が外頸動脈の終末血管を介しており、超選択的な細胞移入、投与が可能であることである。

そこで頭頸部扁平上皮癌に対する樹状細胞ワクチンの開発について検討を行った。まず、末梢血細胞より誘導した樹状細胞を¹¹¹In（インジウム）を用いてアイソトープ標識を行い、頭頸部扁平上皮癌患者の上気道粘膜内、あるいは静脈内へ投与を行った。その後、single photon emission tomogra-

phy (SPECT) を用いて 6 時間、24 時間、48 時間、7 日後に標識樹状細胞の体内での集積を検討した¹²⁾。上頸扁平上皮癌患者の下鼻甲介前方粘膜下に投与したところ、6 時間後にはすでに頸部リンパ節に集積が認められた。しかし、投与側の頭頸部リンパ節郭清を受けていた患者では、頸部への集積は明らかではなかった（図 6）。頸部リンパ節への集積について、ROI（閲心領域）を設定し、さらにインジウムの物理的半減期を補正した検討を行った。1 名では 1 週間後にも増加を示し、他の 1 名では測定した時間の中では 48 時間をピークとして漸減がみられたが、1 週間後も集積は明らかに認められた。一方、肝臓においても同様な検討を行ったが集積はわずかであり、ピークの形成も認めなかつた。他方、静脈内に標識樹状細胞を

NKT 細胞（新しいリンパ球系列、末梢血リンパ球の 0.1%以下）	
特徴	機能
1. 単一の抗原受容体（マウス： $V\alpha 14$ 、ヒト： $V\alpha 24$ ）・単一の抗原提示分子 CD1	1. 免疫反応調節
2. 糖脂質がリガンド抗原	2. 癌細胞抑制
	3. アレルギー制御
	4. 自己免疫制御
	5. 移植免疫制御

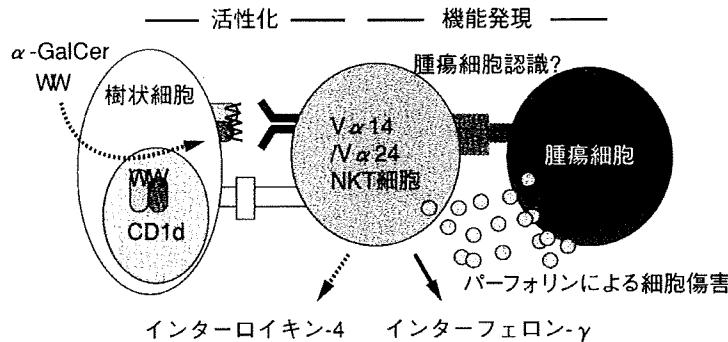


図 8 NKT 細胞免疫系
〔文献 15 より引用〕

投与した患者では、一過性に肺に集積が認められたが、48 時間後には明らかではなく、早期から肝臓に高い集積が認められた。腫瘍や頸部リンパ節への集積は認めなかった（図 7）。

すなわち鼻粘膜下に扁平上皮癌抗原ペプチドパルス樹状細胞を接種することで、投与鼻粘膜のみならず頸部リンパ節に長期に樹状細胞が集積することが明らかとなった。実際にペプチド特異的インターフェロン (IFN)- γ 産生細胞を ELISPOT 法で検出すると血中のみならず頸部リンパ節にも検出され、所属リンパ節に有効に抗腫瘍免疫の誘導が確認された。

このように頭頸部癌に対し、鼻粘膜を介した樹状細胞の投与により、頭頸部癌の所属リンパ節で有効な抗腫瘍活性を誘導できることが期待された。そこで実際の臨床への展開を検討したが、実際に用いる免疫細胞としては NKT 細胞免疫系に注目した。

NKT 細胞は、細胞表面に T 細胞レセプター (TCR) と NK 細胞レセプターをともに発現しているユニークな細胞であり、T 細胞、B 細胞、NK 細胞と異なる第 4 のリンパ球として報告された¹³⁾。NKT 細胞の TCR は、限定された α 鎮（ヒトでは $V\alpha 24-JaQ$ ）と β 鎮（ヒトでは $V\beta 11$ ）から構成され、認識する分子は MHC クラス I 類似の抗原提示分子である CD1d 分子である。糖脂質の 1 つで

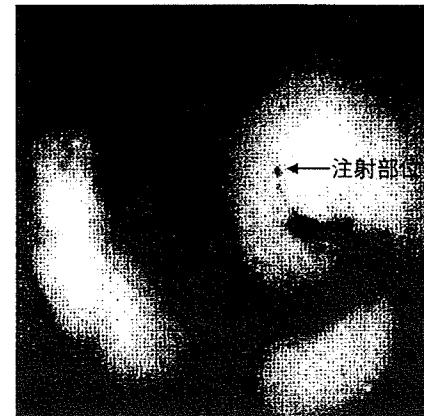


図 9 鼻粘膜下への抗原提示細胞の投与

ある α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) を CD1d に呈示することで NKT 細胞は特異的に活性化され、活性化により大量の IFN- γ と IL-4 を產生すると同時にパーフォリン/グランザイム B を介した強力な細胞傷害活性を発揮する。さらにこのような直接的な抗腫瘍効果のみならず、NK 細胞や CD8T 細胞など他のエフェクター細胞の傷害活性を亢進させることができる（図 8）^{14,15)}。

まず NKT 細胞を利用した頭頸部癌への臨床応用を検討するために、再発進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に α -GalCer パルス抗原提示細胞の鼻粘膜下投与臨床第 1 相試験を行った¹⁶⁾。主要エンドポイントは安全性の確認、副次エンドポイントは NKT 細胞特異的免疫応答性の検出および抗腫瘍効

表 1 末梢血中の NK 細胞, NKT 細胞数, IFN- γ 産生細胞数の変化

症例	動注細胞数 (%) NK/T/NKT (NKT 細胞として 5×10^7 を投与)	免疫学的の反応 (対 治療前値)			
		末梢血中細胞数		IFN- γ 産生 spot	
		NKT	NK	NKT+NK	NK
1	28/70/10	No change	No change	$\times 1.4$ (day 21)	$\times 1.7$ (day 21)
2	33/65/0.59	$\times 1.8$ (day 28)	$\times 1.9$ (day 35)	$\times 2.7$ (day 21)	$\times 1.6$ (day 21)
3	3.6/95/12	$\times 2.5$ (day 3)	$\times 1.9$ (day 13)	$\times 6.5$ (day 21)	$\times 2.4$ (day 3)
4	5.3/88/7.1	$\times 5.0$ (day 21)	$\times 1.7$ (day 8)	$\times 2.4$ (day 21)	$\times 1.8$ (day 8)
5	11/86/44	$\times 5.0$ (day 21)	$\times 1.9$ (day 13)	$\times 9.9$ (day 21)	$\times 1.4$ (day 21)
6	17/76/6.8	$\times 15$ (day 28)	$\times 1.9$ (day 13)	$\times 4.0$ (day 28)	$\times 3.8$ (day 21)
7	39/52/3.3	$\times 1.6$ (day 35)	$\times 2.0$ (day 8)	$\times 3.7$ (day 21)	$\times 1.9$ (day 15)
8	56/34/1.0	$\times 3.3$ (day 21)	$\times 1.5$ (day 28)	$\times 4.9$ (day 21)	$\times 1.8$ (day 21)

() 内は測定日を示す

[文献 15 より引用]

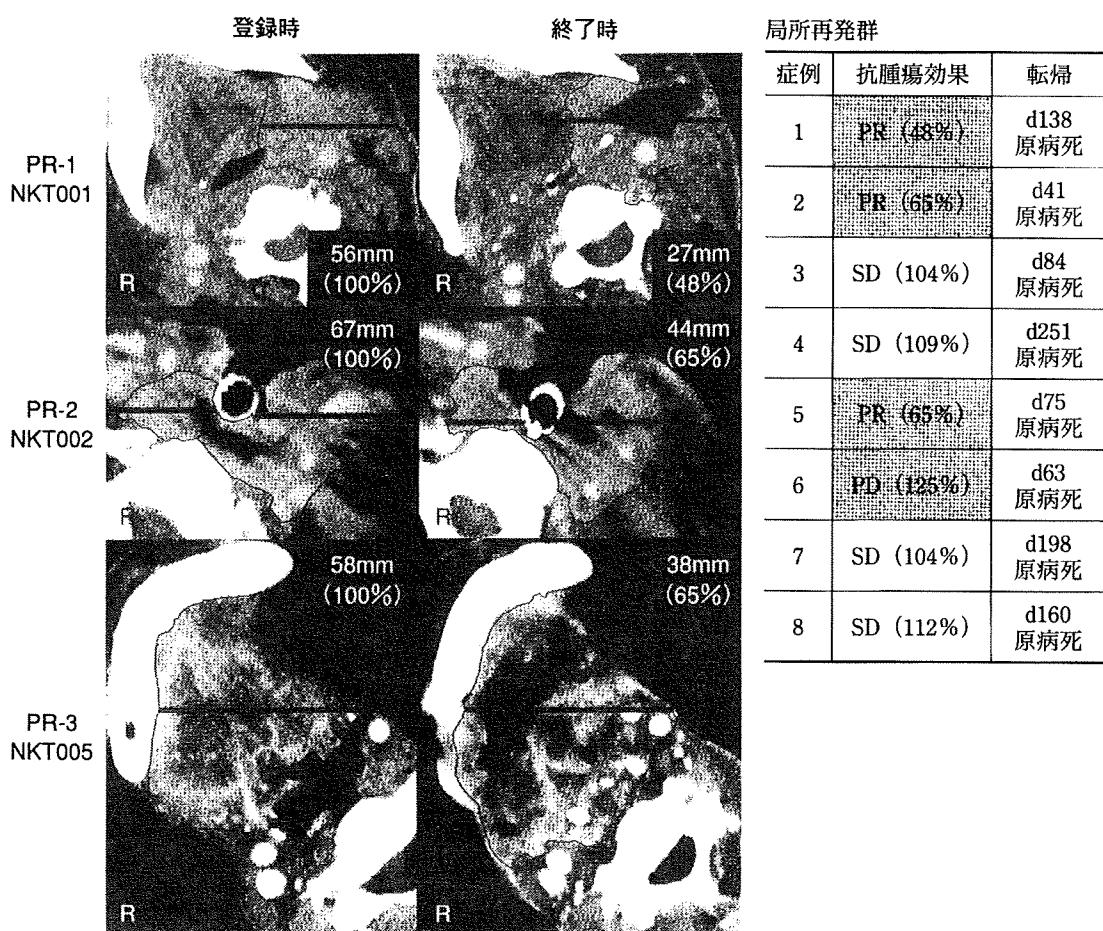


図 10 肿瘍縮小効果
[文献 18 より引用]

果とした。150 ml の採血後 IL-2 および GM-CSF 下に培養し、投与前日に α -GalCer でパルスした抗原呈示細胞 10^8 個を患者の下鼻甲介粘膜下に投与した（図 9）。その後、有害事象の発現の有無、1 週間ごとの採血から免疫学的効果、CT 画像による腫瘍サイズの変化について検討した。試験期間は 5 週間に設定し、試薬や培養液は good manufacture product (GMP) の基準のもの、培養室は NASA の基準に適合した専用の細胞培養室で行い、試験は good clinical practice (GCP) に準拠して行った。

対象患者は 9 例で、全例に前治療として照射、化学療法が施行されていた。また、5 例では手術治療も施行され、このうち 2 例では両側頸部郭清術が行われていた。全 9 症例について免疫学的効果をみると、NKT 細胞の増加は 9 症例中 4 症例で、IFN- γ 産生 NK 細胞と NKT 細胞の増加は 9 症例中 8 症例で認められた¹⁶⁾。

有害事象は 1 例で grade 2 の貧血を認めたが、この症例は以前胃癌にて胃全摘の既往があり貧血にて輸血を受けていた経緯があり、本治療との因果関係は否定的と考えられた。その他有害事象はまったく認められなかった。抗腫瘍効果は 5 例が stable disease, 3 例が progressive disease であったが 1 例に partial response が認められた。

先行する肺癌患者を対象にした α -GalCer パルス抗原提示細胞の静脈投与では血液中に明らかな免疫学的反応を得るために 10^9 個の細胞が必要であり、アフェレーシス（成分採血）が必要であった。しかし、今回の検討から 150 ml という通常採血から準備が可能な 10 分の 1 の少ない抗原提示細胞数でも、鼻粘膜下に投与することで静脈投与に匹敵する免疫反応を誘導することが可能であった¹⁵⁾。肺癌での臨床試験でみられた一過性の肝障害、電解質異常も今回認められなかったことも少量の細胞投与による可能性が考えられ、患者への負担軽減も大きい¹⁷⁾。

このように α -GalCer パルス抗原提示細胞を鼻粘膜下に投与することで有効に抗腫瘍活性を誘導できることが明らかとなり、一部臨床効果も期待されることが明らかになった。この試験終了後に文部科学省がんトランスレーショナル事業の支援を受けて、この α -GalCer パルス抗原提示細胞の鼻

粘膜下投与に活性化 NKT 細胞の選択的動注療法を併用した Phase I / IIa 臨床試験へ進んだ¹⁸⁾。主要エンドポイントは NKT 細胞特異的免疫反応の検出、副次ポイントは安全性の確認、抗腫瘍効果の評価とした。本試験では多数の活性化 NKT 細胞が必要なためアフェレーシスを行い、まず 1 週間、2 週間後に 10^8 個の α -GalCer パルス抗原提示細胞を患者粘膜下に投与し、その翌日に活性化 NKT 細胞 5×10^7 個を腫瘍栄養血管に超選択的に 20 分かけてゆっくり動注した。対象は局所再発切除不能進行頭頸部扁平上皮癌患者 8 症例で全例放射線（1 例陽子線）治療を受けており、手術は 5 症例で実施されていた。血中 NKT 細胞は 8 症例中 5 症例で、NKT 細胞・NK 細胞活性化増強は 7 例で認められ（表 1）、有害事象は 1 例に腫瘍の縮小に伴う咽頭皮膚瘻形成（grade 3）が認められたが、他に grade 2 を超える有害事象は認められなかつた。抗腫瘍効果は 8 例中 3 例が PR, 4 例が SD, 1 例が PD という結果であった（図 10）。

安全性と高率な抗腫瘍活性の誘導、一定の臨床効果を基に、さらに頭頸部癌再発ではあるが、salvage 手術可能症例を対象に手術前に α -GalCer パルス抗原提示細胞の鼻粘膜下投与と活性化 NKT 細胞の選択的動注併用療法を行い、手術摘出検体中の NKT 細胞浸潤を含めて解析を行った。詳細は省略するが、10 症例中 5 症例に PR の効果がみられ、かつ、摘出検体中の癌病巣への NKT 細胞の浸潤程度と臨床効果に関連が認められた。

これらの成果のうち、特に α -GalCer パルス抗原提示細胞を用いた治療は患者負担が少なく、進行癌の標準治療後のアジュvant療法として意義があると考え、先進医療への申請を行つた。また、第 4 期下咽頭癌治療後のアジュvant療法への意義を非 α -GalCer パルス抗原提示細胞投与を対照としたランダム化試験を開始している。

IV おわりに

近年の粘膜免疫学の進歩は目をみはるものがあるが、肝心の臨床展開は途についたばかりである。医師としては当然治療に役立たせることを目的に研究を進めるわけだが、臨床にかかわる医師と基礎研究者とはその対応が異なってくる。実験動物

ヒトでの反応には大きな違いがあり、感染モデル、アレルギーモデルマウスはあくまでもモデルで、経鼻感作したマウスはほとんどが鼻粘膜誘発で発症するが、ヒトでの感作陽性者の半分、あるいはそれ以上は発症していない。発癌マウスはあまりに単純化しそぎている。基礎研究の意義は述べるまでもなく、詳細な解析が可能で医学の新知見を得るのに不可欠である。しかし、臨床展開の意義もいうまでもない。そして臨床展開での問題点を、また基礎研究にトランスレートすることで学問の新展開が期待される。これから耳鼻咽喉科の医師が担うことができる魅力ある『課題』だと思う。

最後に本稿で述べた内容は、堀口茂俊、米倉修二、藤村孝志、稲嶺絢子、國井直樹、山崎一樹、内田哲郎、藤川陽、花澤豊行ら教室員の成果であり、また当大学免疫発生学中山俊憲教授、理化学研究所免疫・アレルギーセンター谷口克センター長との共同研究によるものです。御指導に深謝致します。

文献

- 1) 2009年版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。ライフサイエンス社、東京、2008
- 2) Okamoto Y, et al : Present situation of cedar pollinosis in Japan and its immune responses. Allergol Int 58 : 155-162, 2009
- 3) Varney VA, et al : Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hayfever uncontrolled by antiallergic drugs. BMJ 302 : 265-269, 1991
- 4) Mungan D, et al : Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 82 : 485-490, 1999
- 5) Cox LS, et al : Sublingual immunotherapy : a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol 117 : 1021-1035, 2006
- 6) Lockey RF, et al : Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 87 (Suppl 1) : 47-55, 2001
- 7) Khinch MS, et al : Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy : a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Allergy 59 : 45-53, 2004
- 8) Horiguchi S, et al : A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol 146 : 76-84, 2008
- 9) Horiguchi S, et al : Seasonal changes in antigen specific Th clone sizes in patients with Japanese cedar pollinosis. A 2-year study. Clin Exp Allergy 38 : 405-412, 2008
- 10) 藤村孝志・他：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性の検討と治療バイオマーカーの探索。耳鼻咽喉アレルギー 27 : 253-257, 2009
- 11) Tjoa BA, et al : Evaluation of phase I / II clinical trials in prostate cancer with dendritic cells and PSMA peptides. Prostate 36 : 39-44, 1998
- 12) Horiguchi S, et al : Migration of tumor antigen-pulsed dendritic cells after mucosal administration in the human upper respiratory tract. J Clin Immunol 27 : 598-604, 2007
- 13) Ishikawa E, et al : Dendritic cell maturation by CD11c-T cells and Valpha 24+ natural killer T-cell activation by alpha-galactosylceramide. Int J Cancer 117 : 265-273, 2005
- 14) Godfrey DI, et al : Going both ways : immune refutation via CD1d-dependent NKT cells. J Clin Invest 114 : 1379-1388, 2004
- 15) 中山俊憲・他：文部科学省がんトランスレーション・リサーチ事業成果報告会資料、2008年3月
- 16) Uchida T, et al : Phase 1 study of α -galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells administration to the nasal submucosa in unresectable or recurrent head and neck cancer. Cancer Immunology Immunother 57 : 337-345, 2008
- 17) Motohashi S, et al : A phase 1 study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 12 : 6079-6086, 2005
- 18) Kunii N, et al : Combination therapy of in vitro-expanded natural killer T cells and alpha-galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cells in patients with recurrent head and neck. Cancer Sci 100 : 1092-1098, 2009

総 説

スギ花粉症に対する早期介入の取り組み

岡 本 美 孝
おか もと よし たか

患者数が増加し、かつ自然改善が少なく、特に小児で発症した患儿は多くが改善のないまま成人に移行しているスギ花粉症に対しては、早期介入による対応が重要である。発症の遺伝要因として matrix metalloproteinase-9 遺伝子の関与と、さらに 1 次介入、2 次介入、3 次介入の手段として可能性が期待される、抗原回避、抗原特異的免疫療法、薬物療法、機能性食品療法を取り上げ、これまでの検討結果を概説した。今後、具体的な介入法について多くの質の高い臨床試験が必要である。

キーワード：スギ花粉症、早期介入、免疫治療、薬物治療、機能性食品

はじめに：一スギ花粉症の現状

世界各地でアレルギー性鼻炎患者の増加が指摘されているが、わが国のアレルギー性鼻炎の特徴はなんと言ってもスギ花粉症の存在である。2008年に全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象に行われたアンケート調査ではスギ花粉症の国民の有症率は 25.6 %と、10 年前に行われた同一方法での調査結果と比較して 10% 以上増加していることが報告された^{1,2)}。調査対象の選定に bias がかかっていること、アンケートの回収率が低いといった指摘もあるが、診断に関する信頼度が高い全国調査の結果として注目されている。

一般住民を対象としたアレルギー性鼻炎の有病率の調査では、問診のみでは false positive の割合が高くなり、IgE 抗体調査と丁寧な問診票を用いることが精度の向上に不可欠である³⁾。2005 年に当教室で行った IgE 抗体調査も含めた山梨県農村部の 4 小学校の全校生徒を対象に行った調査では、スギ花粉症感作率は 57%，有病率は眼症状の合併も条件に含めた厳しい基準でも 20% に達していた。一方、1995 年以降千葉県房総半島の丸山地区で、40 歳以上の中・高年者を対象に行っているアレルギー性鼻炎の検診結果からも、40 歳代ではスギ花粉に対する感作率は 45% を越えている。また、高齢になれば感作率は低下するとはいえ、スギ花粉感作陽

性者を 1995 年から 13 年間追ってみると、60 歳代では 13 年間の経過で 50% が陰性化するものの、50 歳代では約 15%，40 歳代では 13 年間でも陰性化する割合は 5% 以下であった（図 1）⁴⁾。

さらに、スギ花粉症患者の長期経過をみるために、1970～1995 年に当科で診断・治療を受けたスギ花粉症患者のうち、当科での再診・再検査した患者 111 名の平均 15 年後の改善率は、抗原特異的免疫療法（減感作療法）群では、70% に達するものの薬物治療群では 40% と低く（図 2），特に小児では寛解例はなく、改善も軽度改善で 20% のみであり、多くがそのまま成人に移行していた^{5,6)}。

スギ花粉症に対する早期介入

このように、感作率、有病率が増加し続け、かつ自然改善が少ないスギ花粉症に対しては、特に早期介入による対応が必要である⁷⁾。早期介入は、アトピー素因を有する者に対して、スギ花粉特異的 IgE 産生を防ぐための一次介入、IgE 産生が始まった者に対してスギ花粉症の発症を防ぐため二次介入、スギ花粉症の発症がみられた者に対してその重症化を防ぐ三次介入に分けられる（図 3）。介入手段として、様々な開発の取り組みが行われているワクチンや抗体療法などもあるが、有効性が臨床試験で認められても、早期治療法として標準化されるには少なくとも今後 10 年以上の期間が必要であろう。現状での対応として、抗原回避、抗原特異的免疫療法（減感作療法）、薬物療法、機能性食品が可能性を持つ

千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

13年間で同一被験者でスギIgEが陰性化した割合(年齢階級ごと)

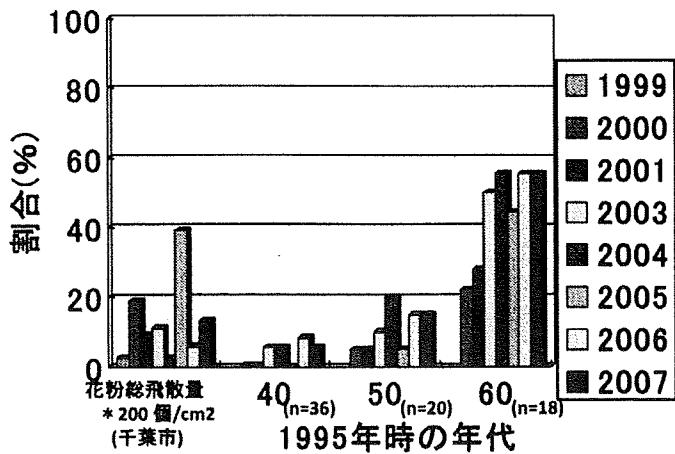


図1 1995年のスギ花粉感作陽性者の13年間での陰性化の割合(文献4から改編)。

成人スギ花粉症(n=99)

初診時平均年齢37.5±11.1歳 再診時経過年数14.6±4.5年

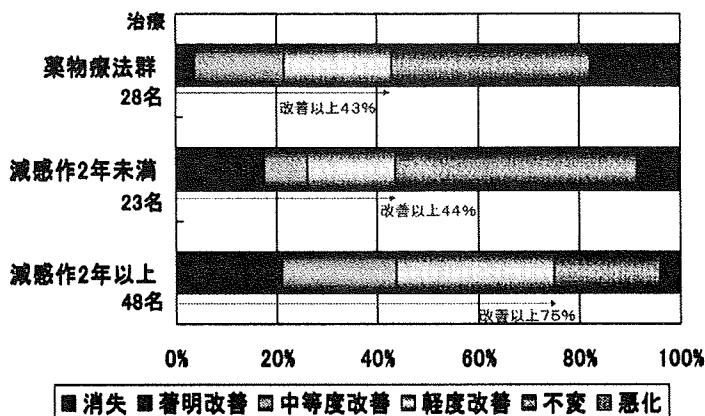


図2 成人スギ花粉症患者の長期経過(文献6から)。

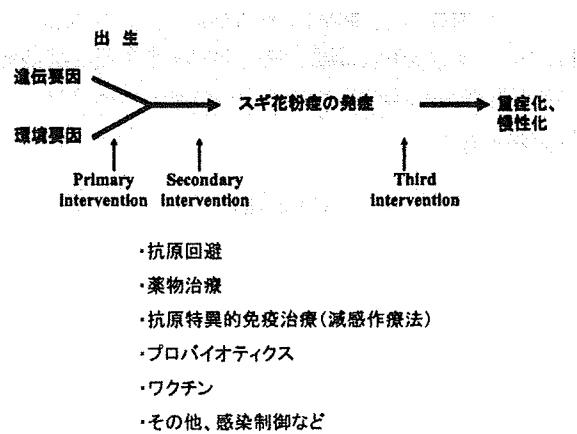


図3 スギ花粉症に対する早期介入

1次介入、2次介入、3次介入から成る。

介入手段として挙げられる。

スギ花粉症の遺伝要素

スギ花粉症の発症には、様々な遺伝要因と環境要因が関与するが、早期介入の検討では特に遺伝要因を明らかにして、介入の対象を絞って取り組みが行えば効率も良いと考えられる。そこで、matrix metalloproteinase (MMP)-9に注目して千葉大学公衆衛生学教室、小児病態学と共同で検討を行った。MMP-9は小児アトピー型喘息患児でインターロン4 (SNP-1) とエクソン12 (SNP-2) の解析から感受性遺伝子としてすでに報告されている⁸⁾が、山梨県

表1 MMP9とスギ花粉症との相関（山梨）

	患者群		対照群		χ^2	P-value
	GG	GG+GT	GG	GG+GT		
SNP1	36	4	37	14	4.302	0.038
SNP2	33	7	32	19	4.287	0.038

表2 スギ IgE 陽性・陰性の検討

	SNP2		
	GG	GA+AA	
現在 50 歳代	16	14	
13 年連続陰性	78	26	
13 年間で 1 度でも陽性			0.02
60 歳代	49	24	
13 年連続陰性	70	29	
13 年間で 1 度でも陽性			0.61
70 歳代	59	31	
13 年連続陰性	44	17	
13 年間で 1 度でも陽性			0.39

農村部の小学生 270 名、千葉県の小学生 400 名を対象に、血液、頬粘膜擦過片を用いて同様の検討を行った。

アレルギー性鼻炎の診断は、特異的 IgE 抗体が陽性で、明らかな症状を有するもの、対象とした正常群は、総 IgE 値が 100IU/ml 以下で、検討したダニや代表的花粉アレルゲンの CAP-RAST 値がすべて陰性でかつアレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の既往がないものとした。その結果、スギ花粉感作、スギ花粉症発症にこれら SNP-1、SNP-2 のいずれもが感作性遺伝子であることが示唆された。まったく異なる地域の小学生を対象に行った調査で同様の結果が得られたことは、MMP-9 遺伝子の関与をより示す結果と考えられた（表1）。ただ、ダニ通年性アレルギー性鼻炎については、ダニ感作にも発症にも有意な関連はみられなかった。喘息とアレルギー性鼻炎との発症機序、病態の違いを示すものと考えられる。

一方、前述した千葉県丸山地区の中・高年の住民を対象に 2007 年に同意が得られた約 1,300 名を対

象に同様な SNP-1、SNP-2 の解析を行った。ただ、成人、特に中高年者での解析にあたっては、現在は感作や症状がなくても過去には存在していた可能性があること、さらにスギ花粉抗体値は季節変動を示し、かつその年の花粉飛散数によって抗体が陽性、陰性に転化もみられること、自然改善の可能性があることから、スギ花粉感作陽性者、陰性者、花粉症患者、正常者の区別が問題となる。幸い 13 年間のデータを利用することが可能であるため、正常者群として 13 年間にわたりスギ IgE 抗体値が陰性であり症状がまったくないものとし、スギ花粉抗体陽性は 13 年間に一度でもスギ IgE が陽性であったもの、スギ花粉症患者は 2 シーズン以上花粉飛散期に症状がみられたものとして解析を行うことで、中高年者での判定の誤差を少なくできると考えられた。その結果、スギ花粉感作、あるいは発症にいずれの SNP も小児とは異なり関連はみられなかった。しかし、対象者を年代別に分けて検討すると 1995 年に 50 歳代、60 歳代であったものと異なり、40 歳代であったものでは、スギ花粉感作に小児と同様にスギ花粉の感作に関連がみられた（表2）。このことから、高齢者と小児でスギ花粉に対する感作や花粉症発症の背景には違いがあること、特に中間層とも言える 40 歳代では関連がみられたことは、現在増加している小児から青壮年者のスギ花粉症と高齢者のスギ花粉症の発症には遺伝子の関与が異なることが示唆される。

抗原回避

近年のスギ花粉症患者の増加には、飛散スギ花粉数の増加が発症の最も重要な環境要因と考えられている。同時に、代表的 I 型アレルギー疾患であるスギ花粉症では、花粉曝露の回避は治療の基本となる患者への指導として位置づけられている²⁾。

2005 年のスギ・ヒノキ花粉飛散後に、毎年の花粉飛散数が異なり、かつ人の流入が比較的少ないと

表3 通年性アレルギー性鼻炎の治療とスギ花粉症発症

薬物療法群	通年性アレルギー性鼻炎の	
	治療前に花粉症発症	治療後に花粉症発症
7/16 (43.8%)	5/9 (55.6%)	
免疫療法群 (2年未満)	0/13 (0%)	4/13 (30.8%)
免疫療法群 (2年以上)	10/26 (38.5%)	5/16 (31.3%)

小学生感作陽性率 (2005年)

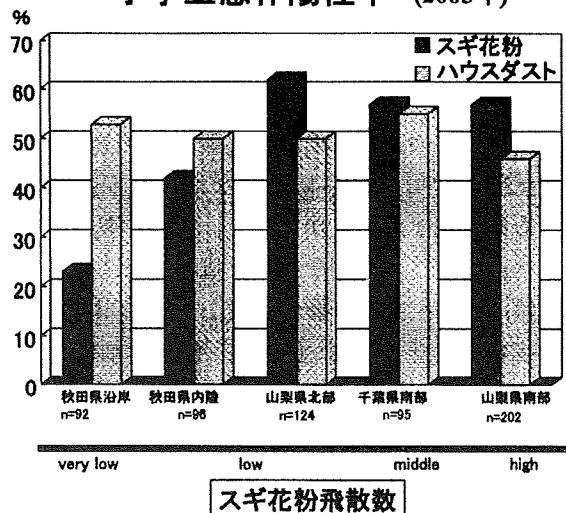


図4 2005年に行った小学生のスギ、ハウスダストに対する感作率の調査（文献9から）。

考えられている5箇所の農村部の小学校でアレルギー性鼻炎の検診を行った。すなわち、花粉飛散数が著しく少ない地区として秋田県大潟村（2005年のスギ花粉飛散数はシミュレーションから約500個/cm²）、比較的少ない地区として秋田県湯沢市（ヒノキ花粉がない、約2,000個/cm²）、山梨県北杜市（約2,200個/cm²）、やや多い地域として千葉県丸山地区（約4,000個/cm²）、非常に多い地域として山梨県南部町（約7,700個/cm²）を選択し、可能であれば全校生徒、難しければ4、5年生全員を対象に行なった。その結果、確かに花粉飛散数が非常に少ない大潟村での感作率は20%台と低く、花粉飛散数の増加とともに感作率は高くなる。しかし、飛散数がある程度多くなるといずれの地域でも感作率は50~60%とプラトーに達していた（図4）^{9, 10)}。

特に山梨県の北杜市と南部町では毎年のスギヒノキ花粉飛散数は3~4倍異なるが感作率にも発症

率にも差が認められず、このことは感作率の増加と飛散花粉数にある程度の関連は認められるものの、他の要因の関与も大きく、たとえ花粉飛散量、曝露量を半分にしても一次介入、二次介入として必ずしも感作の予防や発症の予防につながらないことを示唆するものであった。抗原回避は意義があるものの、実際の介入としては机上で考えるほど容易ではないことを示すものと言える。

抗原特異的免疫療法（減感作療法）

スギ花粉に対する感作は小児期から成人期に年齢とともに増加し、また、多くが重複感作を受けていく。スギ花粉に対する感作率がダニに対する感作率を上回ってきていることから、ダニのみならずスギ花粉に対する感作が重複感作の第一段階と考えられる。抗原特異的免疫療法を受けた患者では重複感作を抑制することを示す可能性が報告されている^{11, 12)}が、1970~1980年代にハウスダストによる免疫療法を受けた通年性アレルギー性鼻炎患者のその後のスギ花粉症の発症をみると免疫治療を受けなかった患者に比較して発症率が低い傾向にあった（表3）。有意差は認めなかったが、ハウスダストによる免疫治療を開始した時期も大きな要因になると考えられ、年少者でスギ花粉感作前に行なうとその有効性は高いものと想定される。ただ、現行の皮下注射による免疫療法は頻回な通院が必要であり、稀とはいえ重篤な副作用の発現の可能性があること¹³⁾から患者、医療機関への負担が大きく、特に年少者への頻回な注射接種は実際には困難である。

現在、舌下免疫療法が皮下注射に代わる投与法として注目され、国内でもスギ花粉症に対する開発が進んでいる（図5、6）^{14~16)}。今後、早期介入手段としても検討が進められるであろうが、実際にどの程度の重複感作の予防効果があるのかは国際的にも明

らかになっていない。今後の国内での検討が期待される。

薬物療法

アレルギー性鼻炎に対する一次介入、二次介入としての薬物療法の意義について検討は行われていないが、喘息発症の危険性が高いアトピー性皮膚炎の患者を対象に抗ヒスタミン薬の予防効果についてプラセボ対照に試験が行われている^{17,18)}。ただ、その結果は一致しておらず、国際的アレルギー性鼻炎のガイドラインとされるARIAにおいても、鼻炎に対する抗ヒスタミン薬の発症予防投与はエビデンスが不十分であり、副作用発現の危惧があることから推奨されていない¹⁹⁾。

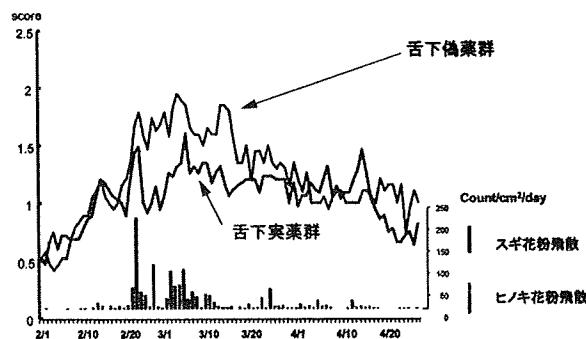


図5 スギ花粉症成人患者に対する半年間の舌下免疫療法のランダム化試験の効果（文献14から改編）。

花粉症においての薬物療法による初期治療が正に三次介入に相当すると考えられる。初期治療はスギ花粉症患者にスギ花粉飛散開始あるいはその直前、または飛散前であっても症状の発現がみられたら薬物治療を開始することで花粉飛散が増加し、ピークになっても鼻の過敏症状を改善することを期待するものである¹⁸⁾。しかし、実際に初期治療に意義があるのか否かの評価はプラセボを初期治療薬の対照として同時期から投与を開始し、かつ飛散ピーク時の治療は症状の強さに基づいた標準治療（鼻噴射用ステロイド薬と抗ヒスタミン薬、あるいは抗ロイコトリエン薬の内服）を初期治療群と非初期治療群（プラセボ群）で同様に行い、その結果の検討からはじめて初期治療の有効性を評価することが可能となる。ただ、このような検討の実施はプラセボ薬の準備、試験の費用から容易ではなかったが、2007年に初めて実施することができた。その結果は、確かに抗ロイコトリエン薬を初期治療薬として投与した群では、プラセボ投与群に比較して花粉飛散ピーク時の症状スコアが低く（図7）、さらに治療法の評価方法として鋭敏とされる患者のQOL評価ではより顕著に高い改善効果が認められ（表4）、花粉症に対する初期治療の意義が確認された²⁰⁾。今後は、効果の持続性についても検討が必要であろう。

機能性食品

食品として用いられ、安全でかつ比較的安価であ

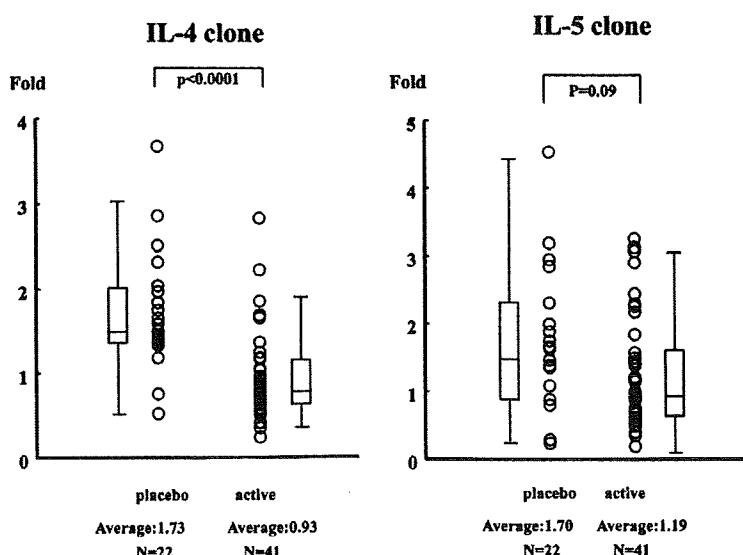


図6 スギ花粉舌下免疫療法により、スギ Cry j に対する特異的 Th2 サイトカイン産生クローニングサイズの花粉飛散期の増加が抑制された（文献14から改編）。

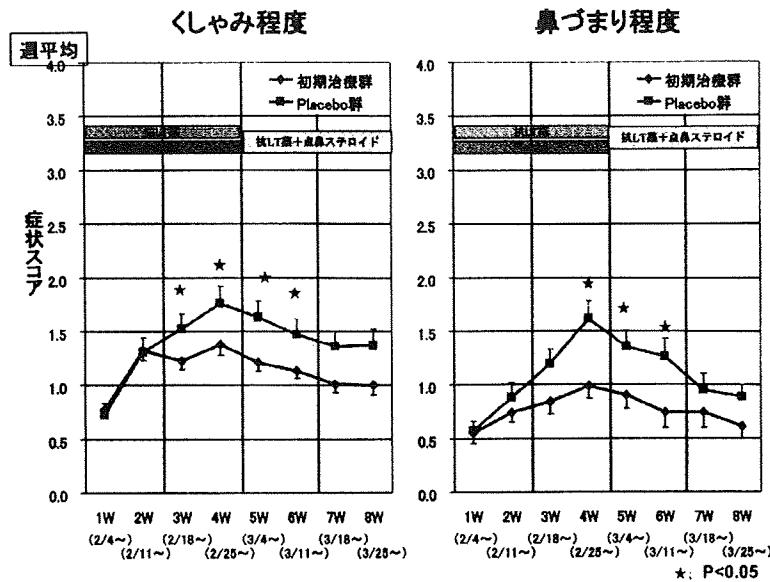


図7 抗ロイコトリエン薬を用いた初期治療の効果。プラセボ対照のランダム化試験
(文献20から改編)。

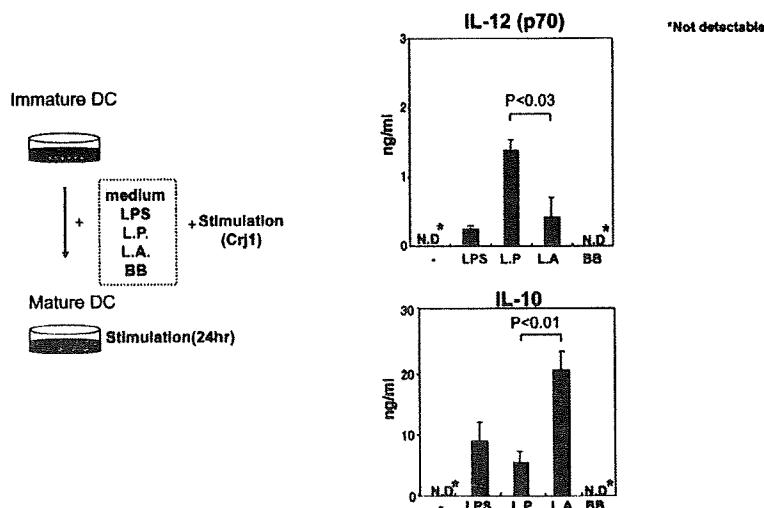


図8 乳酸菌によるサイトカイン産生。株により違いが明らかである。

ることが大きな特徴である、プロバイオティクスが代表である。プロバイオティクスとは宿主に併存効果を示す生きた微生物を含む食品として定義されるが、腸内常在菌を改善し、宿主に有益な作用をもたらすものとして *Lactobacillus* などの乳酸菌がよく知られている²¹⁾。ただ、最近では死菌でも生体の免疫等に影響を及ぼす可能性も報告され、その意味ではプロバイオティクスではないが、乳酸菌の免疫調整作用が注目されている²²⁾。

乳酸菌（死菌）の樹状細胞に及ぼす影響を、スギ花粉症患者末梢血から分離、誘導した未熟樹状細胞

を用いて乳酸菌添加による成熟樹状細胞への誘導で検討した。その結果、IL-12 の産生、あるいは IL-10、TGF- β 産生など、乳酸菌の株により大きな違いがみられること、スギ花粉抗原、Cry j1 を併用することで IL-12 に産生を強く増加し、DC-1への誘導能を有する株が存在することが明らかになった（図8）。実際にマウスに卵白アルブミンを腹膜内感作及び点鼻感作によりアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製して、感作の過程で乳酸菌（死菌）を経胃管投与の影響を検討すると、乳酸菌の摂取により、抗卵白アルブミン IgE 抗体の有意な低下、抗原誘

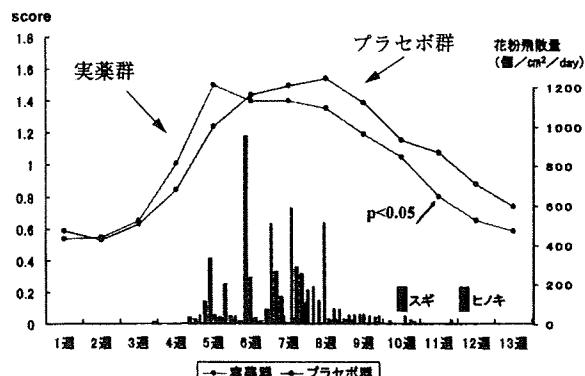


図9 スギ花粉症に対する乳酸菌の3次介入の効果
プラセボ対照のランダム化試験。

発による鼻症状の有意な改善が認められた。そこで、乳酸菌の IgE 産生抑制効果、症状抑制効果を期待して、スギ花粉症患者、あるいはスギ花粉感作陽性だが未発症者、スギ花粉感作陰性かつ未発症者、スギ花粉感作陰性かつ未発症者を対象にスギ花粉飛散開始約 8 週前から、乳酸菌カプセルの連日投与をプラセボ対照に三次介入、二次介入、一次介入試験として行った。それぞれの介入試験の参加者は 78 名、40 名、20 名で一定の結論を得るには解析不十分な数であったが、単一施設での preliminary 検討として実施した。しかし、結果は、一次介入、二次介入試験ではプラセボ群と差がみられず、有効性を確認できなかった。また、三次介入試験では、スギ-ヒノキ花粉飛散の後半にプラセボ投与群に比較して軽度の鼻症状の改善がみられたものの、標準治療の改善効果には見劣るものであった（図9）。マウスの実験で用いた乳酸菌の量の違い（5mg/匹/日 7 日間、ヒトでは 50mg/日、150 日間）もあるうが、明らかにマウスの実験の限界を示す結果であった。現在は投与法を工夫して検討を進めているが、有用性の証明には慎重な解析の積み重ねが必要である。

おわりに

スギ花粉症の発症、重症化の阻止には早期介入が不可欠である。早期介入は特にスギ花粉症感作前、あるいはスギ花粉症発症前の小児が対象となることが多いが、当面の主な介入候補として、舌下免疫療法、バイオティクスを含む機能性食品が挙げられる。ただ、前述したように有効性、安全性について多くの慎重かつ科学的評価を進めていくことが必要である。三次介入としては薬物治療も期待されるが、効果の持続性についての検討も必要であることは言うまでもない。喘息での吸入ステロイドの投与は、中止後の効果の持続性が認められず否定的な結果が報告されている²³⁾。増加するスギ花粉症に対して早期介入の意義はあるが、標準化を進めるために、今後多くの質の高い臨床研究が必要とされている。

本研究は米倉修一、稻嶺絢子、堀口茂俊はじめ多くの教室員の研究成果であり、MMP-9 遺伝子の検討は千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 鈴木洋一先生、井上規寛先生、小児病態学 下條直樹先生、河野陽一先生、さらに小沢耳鼻咽喉科 小澤 仁先生との共同研究です。ここに改めて謝辞を申し上げます。

文 献

- 1) 馬場廣太郎、中江公裕：鼻アレルギー全国疫学調査 2008 (1998 年との比較)—耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として—. Prog Med 28 : 2001-2012, 2008.
- 2) 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— 2009 年版 (改定第六版), ライフサイエンス, 東京, 2008.
- 3) 岡本美孝、米倉修二、清水恵也、外池百合恵、小澤 仁、他：小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点. 小児耳 27 : 284-288, 2006.
- 4) Okamoto Y : Present situation of Japanese cedar pollinosis and its immune responses. Allerg Int, in press.
- 5) 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の実態と治療の検討. 小児耳 29 : 165-168, 2008.
- 6) 岡本美孝：厚生労働省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「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」報告書, 2007.
- 7) Holt PG, Sly PD : Prevention of allergic respiratory disease in infants : current aspects and future perspectives. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7 : 547-555, 2007.
- 8) Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Doi S, et al : A functional polymorphism in MMP-9 is associated with childhood atopic asthma. Biochem Biophys Res Commun 344 :

- 300-307, 2006.
- 9) 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の成人への移行とその阻止. 耳鼻咽喉科専門医通信 89 : 10-11, 2006.
 - 10) 岡本美孝：アレルギー性鼻炎の疫学—2005年の調査から. 医学のあゆみ（別冊）：5-9, 2007.
 - 11) Des-Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, et al : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract: Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. Allergy 51 : 430-433, 1996.
 - 12) Paino GB, Barberio G, De Luca F, Marabito L, Parmiani S : Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy 31 : 1392-1397, 2001.
 - 13) Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC : Systemic reaction and fatalities associated with a allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 87 (Suppl 1) : 47-55, 2001.
 - 14) Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, et al : A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis Int Arch Allergy Immunol 146 : 76-84, 2008.
 - 15) Okubo T, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, et al : A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. Alleg Int 57 : 265-275, 2008.
 - 16) Frew AJ : Sublingual immunotherapy. N Engl J Med 358 : 2259-2264, 2008.
 - 17) Iikura Y, Naspritz CK, Mikawa H, Talarisoficho S, Baba M, et al : Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. Ann Allergy 68 : 233-236, 1992.
 - 18) Warnen JO : Early treatment of the atopic child. Pediat Allergy Immunol 8 (Suppl 10) : 46-48, 1997.
 - 19) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens J, et al : Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. Allergy 63 (Suppl 86) : 8-160, 2008.
 - 20) Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Horiguchi S, et al : Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis : Quality of life effects of early intervention with Leukotriene receptor antagonists. Int Arch Allergy Immunol, *in press*.
 - 21) Salaminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, et al : Functional food science and gastrointestinal physiology and function Br J Nutr 80 (Suppl 1) : S147-S171, 1998.
 - 22) Fujiwara D, Inoue S, Wakabayashi H, Fuji T : The anti-allergic effects of lactic acid bacteria are strain dependent and mediated by effects on both Th1/Th2 cytokine expression and balance. Int Arch Allergy Immunol 135 : 205-215, 2004.
 - 23) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, et al : Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 354 : 1985-1997, 2006.

Summary

EARLY INTERVENTIONS OF CEDAR POLLINOSIS

Yoshitaka Okamoto, MD

*Department of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery.
Graduate School of Medicine, Chiba University*

In recent years, many countries have experienced an increase in the prevalence of allergic rhinitis. In Japan, Japanese cedar and cypress pollens constitute a major, unique allergen that's spread is quite large, traveling more than 100 km and causing pollinosis that is severer than observed in other countries. In addition, cedar and cypress pollen spread season lasts for more than 12 weeks in and around Tokyo. To manage allergic rhinitis, the interventions at various stages are important. The recent progress in genetic analysis revealed the presence of genes regulating IgE producing abilities. For early prevention of allergic rhinitis, the allergen avoidance is important, however it is not easy to get effective results. Drug treatment is useful to improve the symptoms, however the role in early intervention in allergic rhinitis is not known and to keep taking medicine for a long term may not be acceptable. Allergen specific immunotherapy is effective in early intervention, and has possibilities of usefulness in primary or secondary intervention. Probiotics may play some role in preventions of allergic rhinitis. Further studies to certify and to improve the clinical benefits of these early interventions are required.

Key words : cedar pollinosis, early intervention, immunotherapy, medication, functional food

トピックス2 アレルゲン免疫療法の新規アプローチ： 舌下免疫療法とTh1アジュvantワクチン

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

岡本 美孝

Key words: BCG vaccine — CpG vaccine — sublingual immunotherapy

はじめに

千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で、1975～1995年に治療を受けたアレルギー性鼻炎患者のうち、連絡が取れた480名に再診を依頼したところ177名が応じた。現在の症状と以前のカルテを比較し、さらに、血液検査、皮内テストを行った。その結果、通年性アレルギー性鼻炎と比較してスギ花粉症の症状の改善が少ないこと、さらに成人と比較して小児での改善が不良なことが認められた。特に小児では花粉症も通年性アレルギー性鼻炎も平均15～17年の経過で症状の改善率は20～30%にしか認められていなかった。しかし、抗原特異的免疫治療を2年以上行った患者での改善率は高く、特に成人通年性アレルギー性鼻炎では50%以上に症状の消失がみられていた(n=31、平均16年経過)。小児でも軽度以上の改善効果は70%の免疫療法を受けていた患児に認められていた(n=72、平均17年経過)。ただし、IgE抗体の陰性化は治療の内容に関わらずほとんど認められず、一方で抗体陽性でも症状消失者は多く認められた。アレルギー性鼻炎、特にスギ花粉症の自然改善は15～20年の経過でみても少なく、一旦産生されるようになったIgE抗体は長期に産生が継

続する。特に小児期に発症したアレルギー性鼻炎患児の多くは、自然改善がないまま成人に移行してしまう。IgE産生のメモリー機構は長期に持続するが、臨床症状の改善をはかるなら現状では免疫療法が期待される¹⁾。免疫治療はアレルギー性鼻炎のみではなく、喘息も対象となるが、現在様々な新規の免疫療法の評価が進んでいるアレルギー性鼻炎を中心に概説する。

抗原特異的免疫療法（減感作療法）の問題点

患者負担が大きい。現行の皮下投与法では2年以上の治療期間でその間50回以上の通院をする必要がある。また、頻度は少ないと言いながら副作用がみられ、喘息発作は1000～2000回に1回、重篤な致命傷にもなる全身アナフィラキシーは200万回の注射で1回生ずるとされている。実際の投与にあたっては、注射後30分は医師の監視下に置き、ショックなどの反応出現に備えておく準備が必要である²⁾。この患者負担の大きさから、減感作療法は有効性が示され、かつ国内外のガイドラインで推奨されているのにもかかわらず、実際には実施する医療機関や受ける患者は減り続けている。加えて奏功機序が十分に解明されておらず、有効性を示すバイオマーカーが不明といった点も

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY AND TH1 ADJUVANT IMMUNOTHERAPY

Yoshitaka Okamoto

Department of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

岡本美孝：千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 [〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1]

大きい。

舌下粘膜投与による抗原特異的免疫療法

花粉症に対して従来の抗原の皮下注射による抗原特異的免疫療法に替わる方法として抗原の粘膜投与が検討されている。経口、経鼻免疫といった方法が検討されてきたが、最も注目されているのは舌下免疫療法である。舌裏面に抗原の保存をはかり、口腔底粘膜を利用した粘膜投与であり、抗原をパンに染みこませたり、専用の保持材料も開発されている。舌下減感作療法に関する研究は、これまでヨーロッパで主に行われ、100を超える臨床試験の報告がみられ、特に南ヨーロッパで盛んに治療が行われている。米国では FDA の正式な認可はないが、舌下減感作療法に対する関心は高まっており、FDA の許可を得た臨床試験が行われている。

①投与量、回数、期間

月当たりの投与量は従来の皮下投与に用いられた抗原量の 0.017~500 倍の濃度で検討が行われている^{3)~5)}。また、投与回数についても連日から週 1 回、週 3 回と様々である。投与量を比較したランダム化試験は少ないが、いずれも高い濃度での有効性を示している。投与回数、投与期間の比較を行った報告も少ないが、ダニ抗原 (Dep 1) 1 日 1 回 1 滴 (6μg) 連日投与と 1 回 5 滴週 3 回とを比較した報告では連日投与の有効性を認めている。最近は連日投与の安全性、有効性を示したものが多い⁷⁾⁸⁾。

一方、投与期間についても 2 カ月から 5 年と様々であり、投与期間の比較を行った検討では小児ダニアレルギー性鼻炎および喘息合併例を対象としたオープン試験で、6 カ月投与で改善なく、12 カ月投与でいずれの疾患にも有効性を示した、という報告や、やはりオープン試験で 3 年間の投与で確認されたというもの⁹⁾。ランダム化試験では 2 年以上の投与が必要といったものがある。投与期間については特に花粉症では花粉飛散前投与、飛散中投与、飛散前ならびに飛散中投与、通年投与と様々な投与法での検討が報告されているが、比較試験は少なく、Di Rienzo ら¹⁰⁾の花粉症患者

の飛散前と飛散前ならびに飛散中投与の比較試験では、飛散前ならびに飛散中投与により高い有効性を認めている。最近の Durham らの報告は季節前 8 週間以上の投与を推奨している¹¹⁾。

さらに、実際の舌下減感作療法では 2~3 分間舌裏面に含んだ後に吐き出す spit 法と飲み込んでしまう swallow 法がある。抗原の有効利用といった面からは swallow 法が望ましいといった指摘もあるが¹²⁾、有効性の違いの比較検討は行われていない。

このように舌下減感作療法については様々な抗原濃度、投与回数、投与期間、投与形態で検討が行われているが、示適抗原濃度、投与法についての十分なコンセンサスを得るに至っていない。ただ、最近は口内でなめて溶かすドロップの剤型で連日投与を用いた臨床試験の報告が多く見られている⁷⁾⁸⁾。

②臨床効果について

これまで 100 を超える臨床効果についての報告が見られる。臨床効果の評価は、患者のアレルギー日記からの症状スコア、薬物スコア、現状・薬物スコア、あるいは VAS や QOL 調査票を用いて行われている。このうち二重盲検プラセボ比較試験、あるいはランダム化試験も多数有り、多くは舌下減感作療法 1 年目の効果を評価している。有効性を示したものが多いため、症状スコア、薬物スコアのいずれもが、プラセボ対象と比較して差を認めなかったとする報告も 3 割程度はみられるが¹³⁾、小規模な検討も多く試験内容の吟味も必要である。

2 年以上行った検討試験は多くないが Voltolini ら¹⁴⁾は飛散前ならびに飛散中投与 (Bet v1) で、1 年目のみの治療群に比較して 2 年目投与を行ったものは有効性が高かったとしている。いずれにせよ、異なる抗原、異なる抗原投与量、投与法、期間などで一定の関連は明らかになっていない。

③皮下注射による従来の減感作療法との有効性の比較について

いくつかの報告があるが、結果は一定していない^{15)~18)}。アルテルナリアを用いた減感作療法の検討では舌下減感作療法の有効性が高かったという

報告¹⁶⁾、カモガヤ花粉を用いた臨床試験では皮下注射による方がより高い有効性を認めた¹⁷⁾、あるいは同じく花粉症で臨床的にはいずれも有効であったが、皮膚テストの改善、血清特異 IgG 抗体の上昇は皮下注射法のみで認めた¹⁸⁾、などの報告があるが一定していない。

④他抗原に対する新たな感作出現の抑制について

検討した報告は少ないが、コントロールと比較しても舌下減感作療法を受けた患者では新たな抗原感作の発現に差を認めなかった¹⁹⁾、とするもの、オープン試験ではあるが、302 症例の約 2 年半の検討で新たな皮膚テスト陽性反応の出現は舌下減感作療法群 5.9%、非舌下減感作療法群 38% と舌下減感作療法による抑制を認めたとする報告もある²⁰⁾。また、喘息発症への影響に関して 113 例の花粉症児童（5～14 歳、平均 7.7 歳）を舌下減感作療法実施例と対応治療群にランダムに分けた検討で花粉シーズンのみの 3 年間の舌下減感作療法は有意に喘息発症を抑制したとするものがある²¹⁾。

⑤舌下減感作療法による免疫反応について

舌下癌感作療法の期間は様々であるが種々の検討が行われている。血清中の ECP の減少、血清中 ICAM-1、E-selectin、IL-2R、IL-12 の変化は明らかではない²²⁾、鼻粘膜や結膜中の ICAM-1 発現低下、鼻汁中 tryptase の増加抑制、炎症細胞浸潤低下が指摘されている⁶⁾²³⁾²⁴⁾。IL-10 については血清中の変化は報告がないが、3 年以上ハウスダスト・ダニによる舌下減感作療法を受けた患者の末梢血単核球の PHA、カンジタ刺激による IL-10 産生が非舌下減感作療法例と比較して増加したといった指摘もある²⁵⁾。一方、最近の報告は、舌下免疫療法による IL-10 を産生する調節性 T 細胞（Treg-1）の誘導を示す報告が注目されている²⁶⁾²⁷⁾。しかし、少なくとも末梢血中でこのような調節 T 細胞の検出は容易ではなくコンセンサスが得られたとは言い難い。

血清抗原特異的 IgG4 抗体価は舌下減感作療法開始後 12 カ月程度まで増加し、以後プラトーに達するとされ、投与抗原濃度との関連が示されているが、投与期間との関連は明らかではない。その意義と臨床効果との関連は不明である。血清抗原

特異的 IgE 抗体価については、高濃度抗原による舌下減感作療法では 6 カ月ぐらいまで上昇し、以下再び開始前値に戻る、低濃度抗原を用いた場合には変化がないといったものが多い^{9)28)～32)}。ただし、変化を認めないとする報告もある。

ブリック法による皮膚テストへの影響が検討されているが、一般に高濃度抗原を長期間使用した舌下減感作療法では変化を認めても低濃度抗原使用やシーズン中の投与のものでは変化は認められていない。鼻粘膜抗原誘発に関しては、閾値の上昇を認めたとする報告が多いが、変化がなかったとする報告もある¹⁴⁾²²⁾。

⑥舌下減感作療法の副作用について

副作用の評価についてはこれまで多数の報告があるが、死亡につながる恐れのあるアナフィラキシーの報告はない。副作用の多くは口内の軽度の違和感や腫脹で治療も必要とせず、減感作継続可能であるが^{33)～35)}、なかには舌下減感作療法との関連が示唆される重篤な副作用が報告されている³⁶⁾。喘息発作、腹痛、嘔吐、口内腫脹、全身のじんま疹などで、喘息の 1 例は入院治療を必要としたとされる。正確な副作用の頻度は不明であるが、全身的な副作用は 1 万回の投与で 6 回程度の頻度とされる。実態は必ずしも明らかではない。

また、重症喘息患者を対象にした検討は十分行われておらず、適応は現在のところ難しい。

スギ花粉エキスを用いたランダム化試験

我が国特有といえるスギ花粉症に対する免疫治療の有効性について、これまで従来の皮下注射による方法も含めてランダム化試験は残念ながら全く行われていない。現在、スギ花粉症に対しては、皮下注射で用いられているスギ花粉エキス（トリイ[®]）しかないが、本エキスを用いて、スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性を検討するランダム化比較試験を行った³⁷⁾。花粉暴露量を一定にするための対象は千葉市近郊に在住する成人スギ花粉症ボランティア 67 名で、2005 年 10 月よりスギ花粉エキス（実薬群）あるいは inactive placebo（偽薬群）を投与した。実薬、偽薬を 2 : 1 で振り分けた盲検法により、投与は 2 分間舌下に保持し

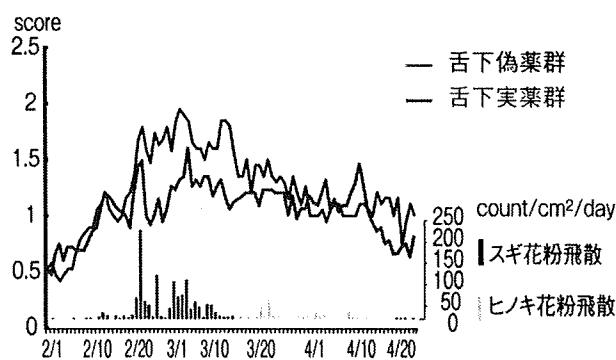


図 1. スギ花粉症患者ボランティア 67 名を対象に行ったスギ花粉エキス（トライ）を用いたランダム化試験。スギ、ヒノキ花粉飛散と症状・薬物スコアを示す（文献 37 改編）。

ヒノキ花粉飛散期には実薬、偽薬群でスコアに差は認めない。

て吐き出す spit 法を用いた。 spit 法を用いたのはこれまでスギ花粉症に対する舌下免疫療法の安全性が確認されていなかったためであり、 1JAU/回の投与より開始して 1 カ月で維持量 1000JAU/回として以後週 1 回で 4 月末まで投与を行い、アレルギー日記よりスギ花粉飛散時期の症状、及び薬物スコアを調査した。従来の皮下注射法では 200 JAU 0.2ml を維持量としていたが、維持期の月あたりのエキスの投与量として 300 倍に設定した。また、試験開始直前、花粉飛散直前（2006 年 1 月）、投与終了後（2006 年 5 月）に採血を行い、スギ、ヒノキ花粉特異的 IgE 抗体、特異的 IgG4 抗体、総 Th1/Th2 細胞、Cry j 特異的 Th2 (IL-4) メモリー細胞を測定した。

4 名が個人的理由で脱落したが、重篤な有害事象は認められなかった。2006 年の千葉市でのスギ、ヒノキ花粉飛散数を図 1 に示すが、スギ花粉飛散は 2 月中旬に始まり、3 月中旬に終息、以後はヒノキ花粉飛散が始まり 4 月中旬まで続いた。症状・薬物スコアの検討からスギ花粉飛散ピーク時には有意に実薬群でスコア値が低値を示した。副作用として口の中のにがみ、かゆみ、じんま疹様の湿疹などが実薬群の 13 名に出現したがいずれも一過性で投与の継続は可能で再発もみられず、因果関係は不明であった。これらの結果はスギ花粉症に対しても、舌下減感作療法の安全性と有効

性を示唆するものであった。

一方、血中 IgE 値、総 Th1/Th2 細胞に 2 群間に差はみられなかつたが、血中の Cry j 特異的 IgG4 抗体は実薬群のみで上昇がみられた。Cry j 特異的 Th2 (IL-4 産生) 細胞は、季節性変動を示すことを以前確認しており³⁸⁾、偽薬群では確かにスギ花粉飛散後に飛散前と比較して増加がみられた。しかし、実薬群では増加は認められず（図 2）、免疫療法の作用機序と関連も考えられる。現在、約 120 名のスギ花粉症を対象とした 2 年間の舌下免疫療法の二重盲検試験が 2006 年秋から進められており、有効性と同時にバイオマーカーの検索を目的としている。さらに今後は投与抗原量、濃度、投与間隔、投与期間、投与法（spit? swallow?）について詳細な検討が必要である。特に、用法変更に関する薬事法の規定から現行のエキスは 2000 JAU/ml が最高濃度でこれ以上のものは使用ができないが、より高濃度のエキスを用いた臨床試験が言うまでもなく必要である。

Th1 アジュバントワクチン

CpG アジュバントワクチン：微生物由来 DNA に存在するが、哺乳類には存在しないメチル化されていない AACGTT といった CpG の配列は、Th1 型免疫反応の誘導能があり NK 細胞、樹状細胞、T 細胞などを活性化し、IFN や IL-12 の産生を促進する。このような Th1 型細胞反応を誘導することを期待して抗原遺伝子を組み込んで、プラスミド DNA と投与する、いわゆる DNA ワクチン療法、あるいは CpG アジュバントとしてアレルゲンに結合させて投与する CpG アジュバント療法が検討されている³⁹⁾。前者はヒトでの検討は、ハードルは高いが、後者のアジュバント療法はすでにブタクサ主要抗原である Amb a 1 に結合させてヒトに投与する臨床試験が米国で行われている。IgE 抗体と抗原との結合も阻害することでアレルゲン性の低下から安全性の向上も期待された。2006 年に発表されて Phase 2 試験の結合では、二重盲検投与による 25 例の解析で花粉飛散前 6 回の投与により高い臨床効果と IgE 抑制が翌年まで持続したとされ注目を集めたが⁴⁰⁾、現在第 3 相

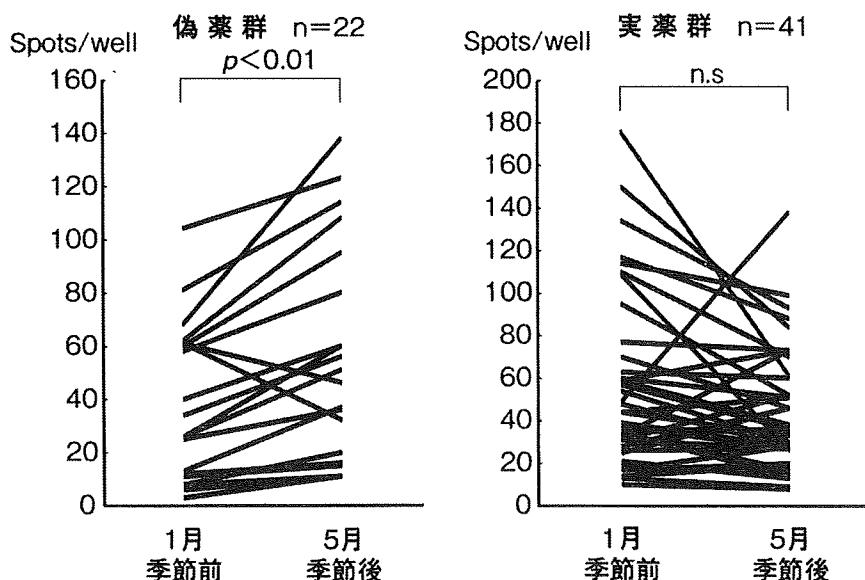


図2. Cry j特異的 IL-4 産生メモリー細胞数のスギ花粉飛散期前後の比較
(文献37改編).

試験は中止、延期となっている。詳細は不明である。国内でもスギ花粉症に対して検討されているが、臨床開発は特許や開発資金の問題から全く進んでいない。自己免疫疾患誘導などの副作用の可能性、有効性などについての検討の持続が望まれる。

BCGワクチン：結核感染では、強力なTh1型免疫反応が誘導されるが、結核ワクチンであるBCGの接種は、Th1型反応を誘導し、アレルギー疾患の根底にあるとされているTh1/Th2サイトカインのアンバランスの改善に作用することが期待される。アレルギー性鼻炎患者への投与により、血中の総IgE値、特異的IgE値の低下がみられたとする報告もあるが⁴¹⁾⁴²⁾、逆に否定的な報告もあり一定した評価は得られていない。用いたBCG株の違いや投与量の差も大きい。また、最近IgE産生B細胞に特異的なapoptosisを誘導することが報告された。BCGの免疫調節作用にNKT細胞の活性化を介したIgE産生B細胞への直接作用が存在することも想定される⁴³⁾。

文 献

1) 岡本美孝、堀口茂俊、花澤豊行、石川和夫、

河野陽一、中山俊憲、他。小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究。平成16~18年度厚生労働科学研究費報告書。2007。

- 2) 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改訂第5版。東京：ライフサイエンス社；2005。
- 3) André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, Couturier P, Baset D, Corrillon J, et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. Evidence for a dose-response relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 13: 111-8.
- 4) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-10.
- 5) Cannica W, Passalacqua G. Non injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-48.
- 6) Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-32.

- 7) Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX®) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis-a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 772–9.
- 8) Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combébias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 47–57.
- 9) Bufo A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidermann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59: 498–504.
- 10) Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, Parmiani S. Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 145–51.
- 11) Calderon MA, Birk AO, Anderson JS, Durham SR. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy* 2007; 62: 958–61.
- 12) Passalacqua G, Villa G, Altrinetti P, Falagiani P, Canonica GW, Mariani G, et al. Sublingual swallow or spit? *Allergy* 2001; 56: 578.
- 13) Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 17: 1021–35.
- 14) Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise C, Paccinelli P, et al. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 103–10.
- 15) Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45–53.
- 16) Bermadis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmaian S, Pozzan M. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 55–62.
- 17) Cirla AM, Cirla PE, Parmiani S, Pecra S. A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 31–43.
- 18) Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253–61.
- 19) Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 3–13.
- 20) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205–10.
- 21) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Piffer M, DeMarco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851–7.
- 22) Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini P, Novembre E, Barbato A, et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 2003; 58: 657–62.
- 23) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1184–8.
- 24) Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregnani L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 964–8.
- 25) Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzauaro

- A, Fenera A, Tosca MA, et al. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 38–44.
- 26) Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebsicher-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205–14.
- 27) Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : the role of T regulatory cells. *Immunology* 2006; 117: 433–42.
- 28) Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485–90.
- 29) Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 218–24.
- 30) Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Derrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249–60.
- 31) La Rosa M, Ranno C, André C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425–32.
- 32) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 507–14.
- 33) André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229–34.
- 34) Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvasa C, Franti F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 565–71.
- 35) Passalacqua G, Fumagalli F, Guerra L, Canonica GW. Safety of allergen-specific sublingual immunotherapy and nasal immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2003; 82: 109–18.
- 36) Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Leynadien F, Scheimann P, Rufin P, et al. Safety of various dosage regimens during induction of sublingual immunotherapy. A preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 248–53.
- 37) Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* in press.
- 38) Horiguchi S, Tanaka Y, Uchida T, Chazono H, Okawa T, Okamoto Y. Seasonal changes in antigen-specific Th clone size in patients with Japanese cedar pollinosis: A 2-year study. *Clin Exp Allergy* in press.
- 39) McCluskie MJ, Weeratna RD, Davis HL. The role of CpG in DNA vaccines. *Springer Semin Immunopathol* 2000; 22: 125–32.
- 40) Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley Khattignavong AP, Lindblood R, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1445–55.
- 41) Cavallo GP, Elia M, Giordano D, Baldi C, Cammarota R. Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination: preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1058–60.
- 42) Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 584–91.
- 43) Harada M, Nagata-Koyanagi K, Watarai H, Nagata Y, Ishii Y, Kojo S, et al. IL-21-induced Bepsilon cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. *J Exp Med* 2006; 203: 2929–37.