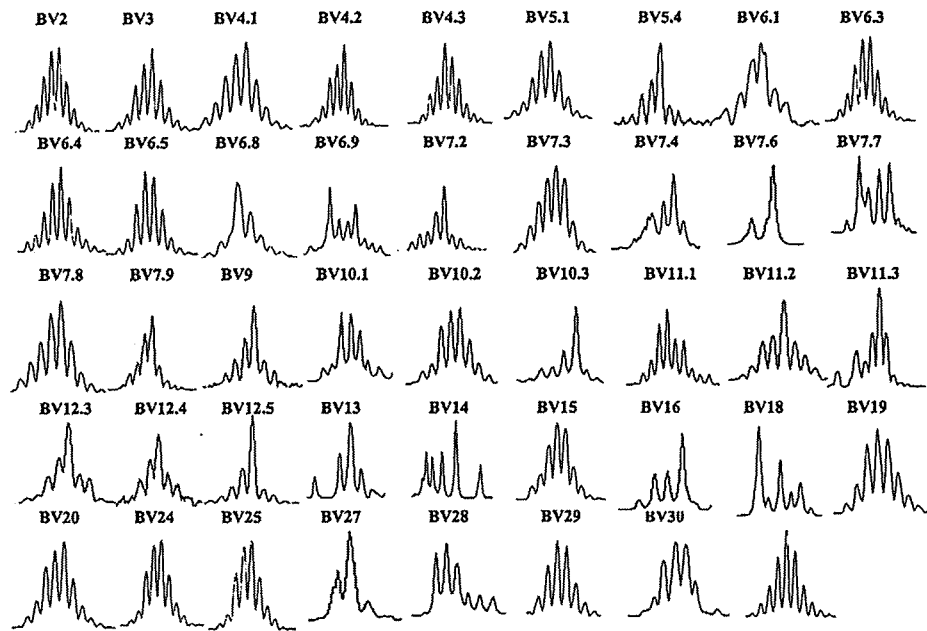


**FIG E1.** Phenotypic characterization of identified Tr1 cells. CD4<sup>+</sup> T cells were purified from normal PBMCs and cultured with CD3/CD28 antibodies for 8 hours as described in the text. We analyzed the expression levels of skin-homing receptors and chemokine receptors (cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), a sialyl Lewis<sup>x</sup>-related epitope expressed on P-selectin glycoprotein ligand 1, CCR6, CCR10, and CCR4), as well as gut ( $\alpha 4$  and  $\beta 7$  integrins) and lymph node (CCR7)-homing receptors on CD4<sup>+</sup> T cells. Levels of the skin-homing markers CLA, CCR10, and CCR4 were elevated in the Tr1 population compared with the non-Tr1 population. The expression level of  $\beta 7$  integrin was also increased in the Tr1 population, but the levels of the lymph node marker CCR7 were decreased ( $n = 10$ , Mann-Whitney test).

## Non-Tr1 from SIT-patient 1 TCR CDR3 spectratyping BV2~30



## Tr1 from SIT-patient 2 TCR CDR3 spectratyping BV2~30

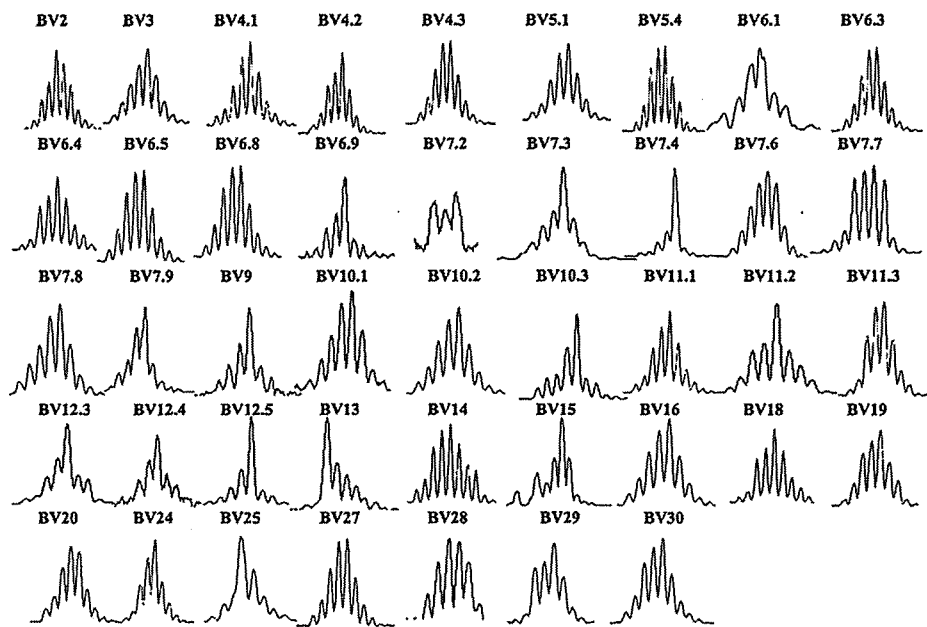
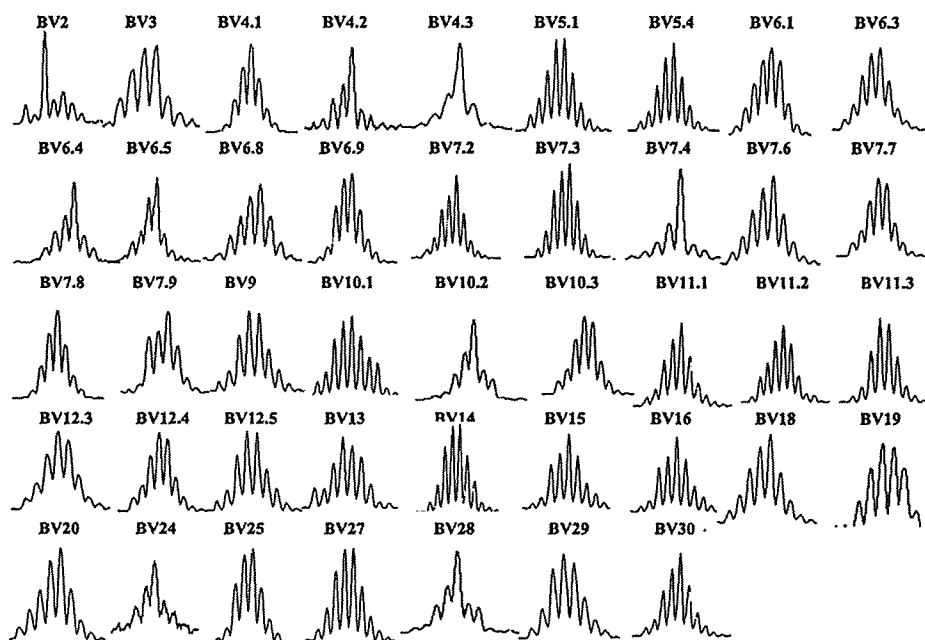


FIG E2. T-cell receptor complementarity-determining region 3 (CDR3) size spectratyping analysis of Tr1 or non Tr1-population from SIT-patient, pollen allergy-patient, or normal control.

## Non-Tr1 from SIT-patient 2 TCR CDR3 spectratyping BV2-30



## Tr1 from pollen allergy-patient TCR CDR3 spectratyping BV2-30

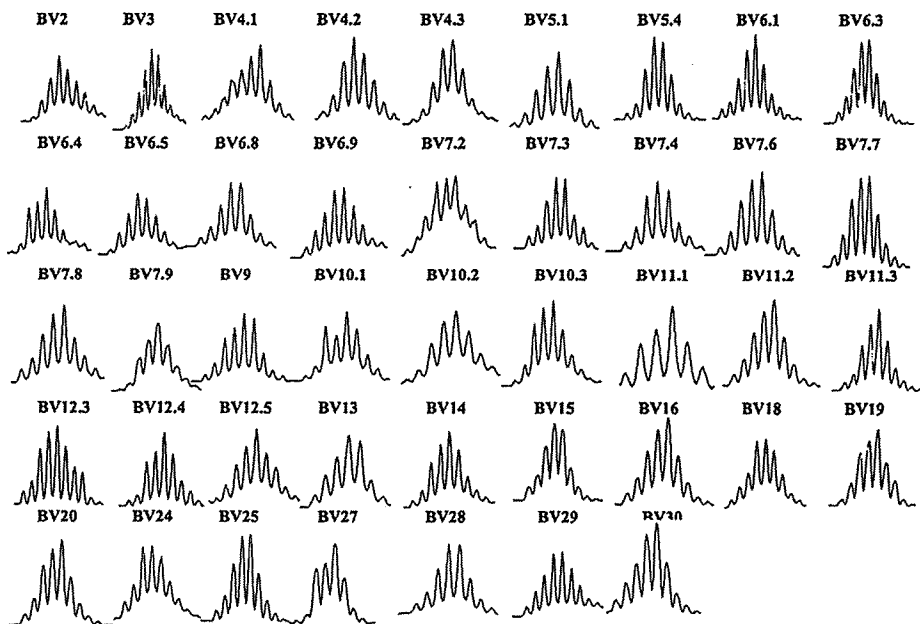
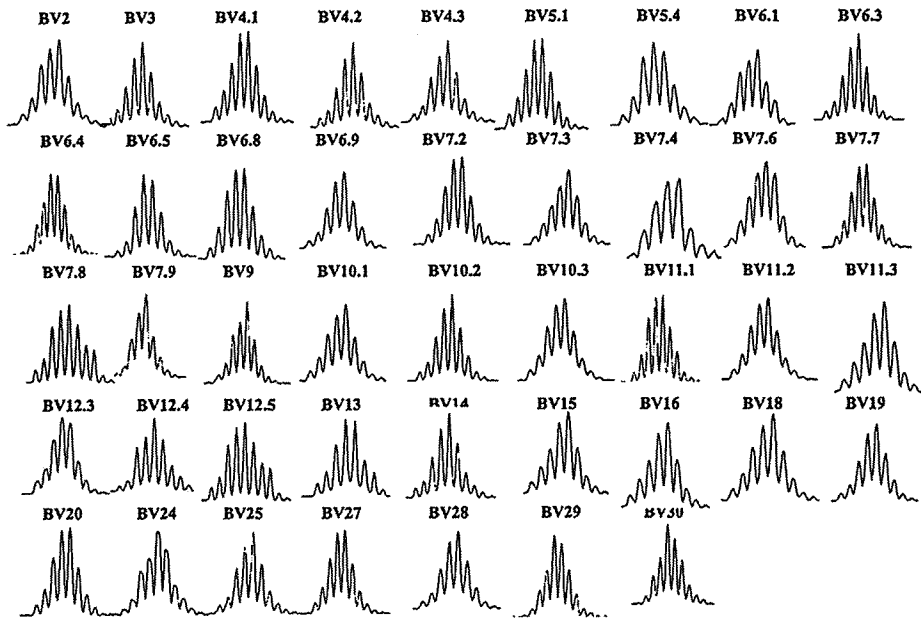


FIG E2. (Continued)

non-Tr1 from pollen allergy-patient TCR CDR3 spectratyping BV2-30



Tr1 from normal control TCR CDR3 spectratyping BV2-30

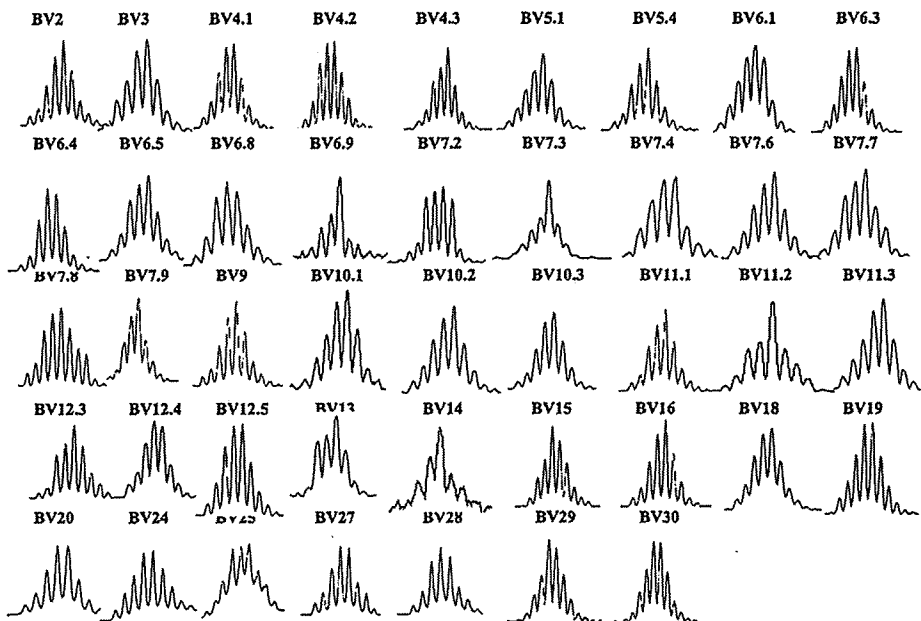


FIG E2. (Continued)

## non-Tr1 from normal control TCR CDR3 spectratyping BV2~30

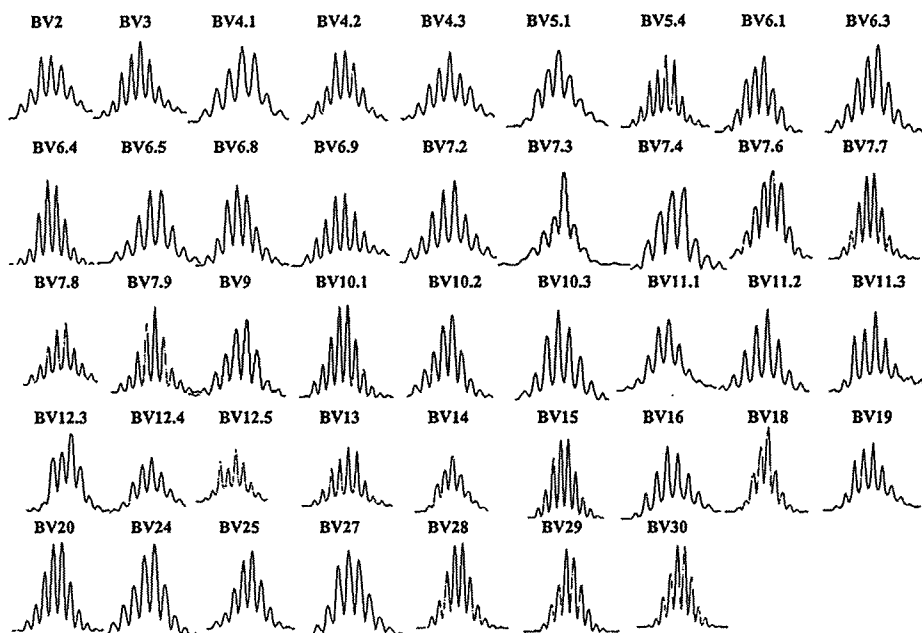


FIG E2. (Continued)

TABLE E1. Patients' information

	Normal	Allergy	SIT
N	13	60	15
Age (y)	38.4 ± 6.1	26.8 ± 5.7	39.1 ± 14.5
Male and female	7 and 6	43 and 17	5 and 10
TNSS	0	4.34 ± 1.61	2.21 ± 1.85

Nasal symptoms of sneezing, nasal discharge, and nasal congestion were recorded every day. Symptoms were categorized on a 5-point scale (0, none; 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, extremely severe) according to practical guidelines for the management of allergic rhinitis in Japan. The average of total nasal symptom score (TNSS) for the 3 nasal symptoms in the cedar pollen season of February and March 2008 was calculated.<sup>23</sup>

## 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法

<sup>1)</sup>三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

<sup>2)</sup>日本医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

湯田 厚司<sup>1)</sup> 宮本由起子<sup>1)</sup> 荻原 仁美<sup>1)</sup> 服部 玲子<sup>1)</sup> 大久保公裕<sup>2)</sup>

【背景】花粉症に対する舌下免疫療法は、本邦では試験段階として成人例での有用性が報告されている。本法は痛みがなく、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が、小児スギ花粉症での検討はない。

【方法】スギ花粉症患者 10 例（男児 4 例，女児 6 例，平均 8.5±2.2 歳）に標準化アレルギーエキス「スギ花粉」（トリエ社製）で舌下免疫療法を行った。投与方法は成人例と同じとし、2000JAU で週 1 回維持した。初年度の臨床症状を検討した。

【結果】全例で安全に在宅投与ができた。初年度スギ花粉飛散期の症状は、全期間で軽症であり、スコアの最大は鼻閉の 1.3 点であった。救済薬の使用は少なく、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。5cm 尺度の visual analog scale も 1cm 程度と極めて良好であった。アンケートによる治療の印象は全例良好であった。

【結論】少数例での pilot open study 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可能性が示唆された。

Key words: allergic rhinitis — Japanese cedar pollen — pediatrics — pollinosis —  
sublingual immunotherapy

### はじめに

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、1 カ月以上の長期間にわたって大量の花粉を飛ばすため、スギ花粉症の病期期間は長く、社会的問題にもなっている。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<sup>1)</sup>、いまや

乳幼児を除く全年齢での疾患となってきた<sup>2)</sup>。

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 (subcutaneous immunotherapy ; SCIT) が有効である。スギ花粉症に対しても早くから SCIT が行われていたが、2000 年に抗原量が標準化された治療液が発売されている。SCIT は臨床的に非常に有用な治療法であるが、注射時の痛みと頻回の通院回数が問題とされる。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

Received: July 10, 2008, Accepted: January 21, 2009

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：本研究は厚生労働省科学研究費、文部科学省科学研究費により一部を助成されております。民間からの助成はありません。

Abbreviations: JAU “Japanese allergen unit”, SCIT “subcutaneous immunotherapy”, SLIT “sublingual immunotherapy”, VAS “visual analog scale”

湯田厚司：三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174]

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

Table 1 Profile of patients

Case	Age	Sex	History (year)	Perennial AR	Atopic dermatitis	CAP-RAST score			sIgE (IU/ml)
						JCP	Cypress	Der fl	
1	11	F	2	yes	no	4	3	6	580
2	8	F	1	yes	yes	5	3	6	1900
3	8	F	1	no	yes	3	2	4	140
4	6	F	1	no	yes	2	0	0	30
5	8	M	1	yes	no	5	3	5	420
6	12	F	9	yes	no	6	3	4	360
7	10	M	2	no	no	5	3	0	134
8	6	M	1	yes	yes	5	0	6	1094
9	10	M	4	yes	no	2	0	4	180
10	6	F	2	no	no	4	3	3	141

Perennial AR; perennial allergic rhinitis, JCP; Japanese cedar pollen, Der fl; Dermatophagoides farinae 1, sIgE; serum IgE.

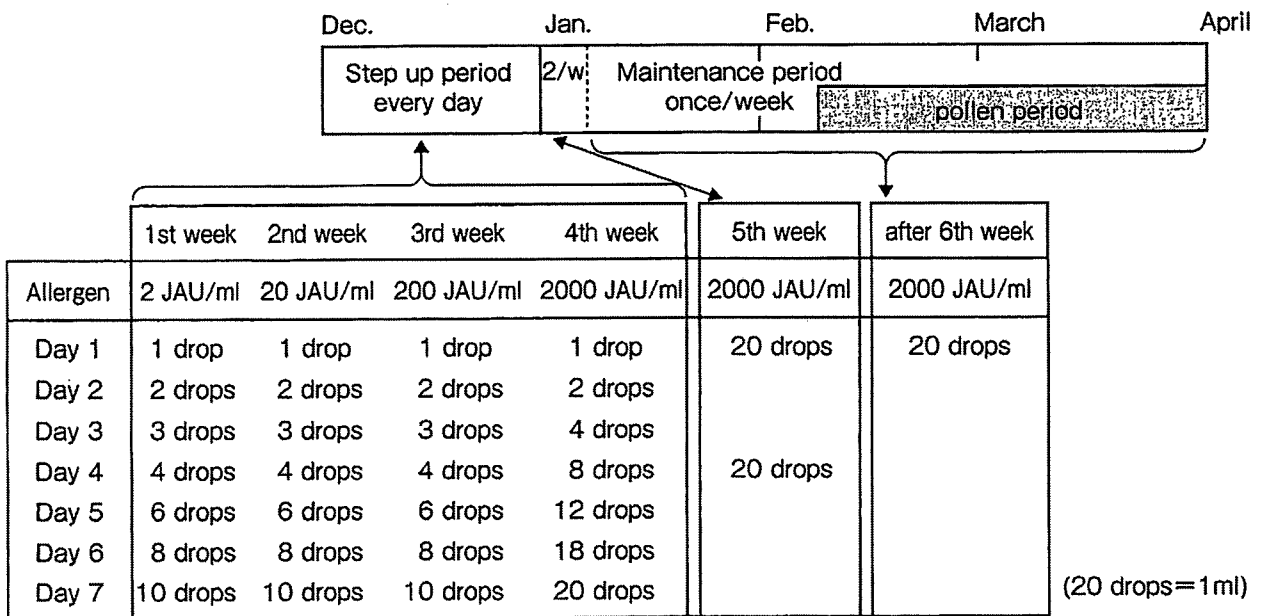


Fig. 1. Schedule of sublingual immunotherapy.

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方法が最も普及している. 舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy; SLIT) では痛みがなく, 通院回数も少ない利点がある. 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<sup>3)</sup>.

本邦における SLIT 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おこない, 以降彼らを中心に追試されている<sup>4)</sup>. その治療成績がこれまでの SCIT の成績を超えるとはまだいえないが, SLIT 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. 世界保健機構 (WHO) のポジションペー



Table 2 Criteria for daily symptom score

Grade	Sneezing (No. of sneezing attacks per day)	Nasal secretion (No. of nasal blowing per day)	Nasal obstruction
Most severe (4 points)	> 20	> 20	Complete all day
Severe (3 points)	11-20	11-20	Severe (considerable amount of mouth breathing required)
Moderate (2 points)	6-10	6-10	Marked (frequent mouth breathing)
Mild (1 points)	1-5	1-5	Present (no mouth breathing)
No symptoms (0 points)	0	0	None

Table 3 Criteria for medication score

Anti-histamines	1 point
Topical steroids	2 points
Ocular anti-histamines	1 point
Sublingual immunotherapy (Maintenance periods)	1 point

パー<sup>5)</sup>では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、小児のほうが効果に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。このような背景をもとに、少数例ではあるが、小児スギ花粉症に対するSLITのpilot open study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。

### 対象および方法

#### 1) 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、試験の特性を考えて、対象例の保護者が医療関係者(医師6例, 医療関係者2例)またはSLIT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

粉飛散期中等症以上の鼻症状がある例とした。対象患児の背景をTable 1に示した。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, 発症後短期間例が多かった。8例がヤケヒョウヒダニに感作され, そのうち6例が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継続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, 本対象例にはいなかった。ヒノキ科花粉に7例が感作されていたが, 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例が正常値(250IU/ml未満)より高く, 2例が1000IU/mlより高値であった。

なお, 対象例全員が居住する津市における2007年のスギ花粉飛散総数は約3144個/cm<sup>2</sup>(ダラム法)の中等度飛散で, 当地の過去23年間の飛散総数の平均値とほぼ同じであった。

#### 2) 舌下免疫の方法

SLIT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い, そのスケジュールをFig. 1に示した<sup>4)</sup>。アレルゲンは, 同一ロットの2000JAU/ml規格の標準化アレルゲンエキストライソスギ花粉(トリイ社, 大阪)を用いた。日本アレルギー学会の規定により7.3~21 $\mu$ gのCry j1が標準化アレルゲンエキスの10,000JAU (Japanese allergen unit) に含有される<sup>6)</sup>。2JAU/mlから200JAU/mlまでの濃度は2000JAU/ml規格をアレルゲン希釈液(トリイ社, 大阪)で希釈

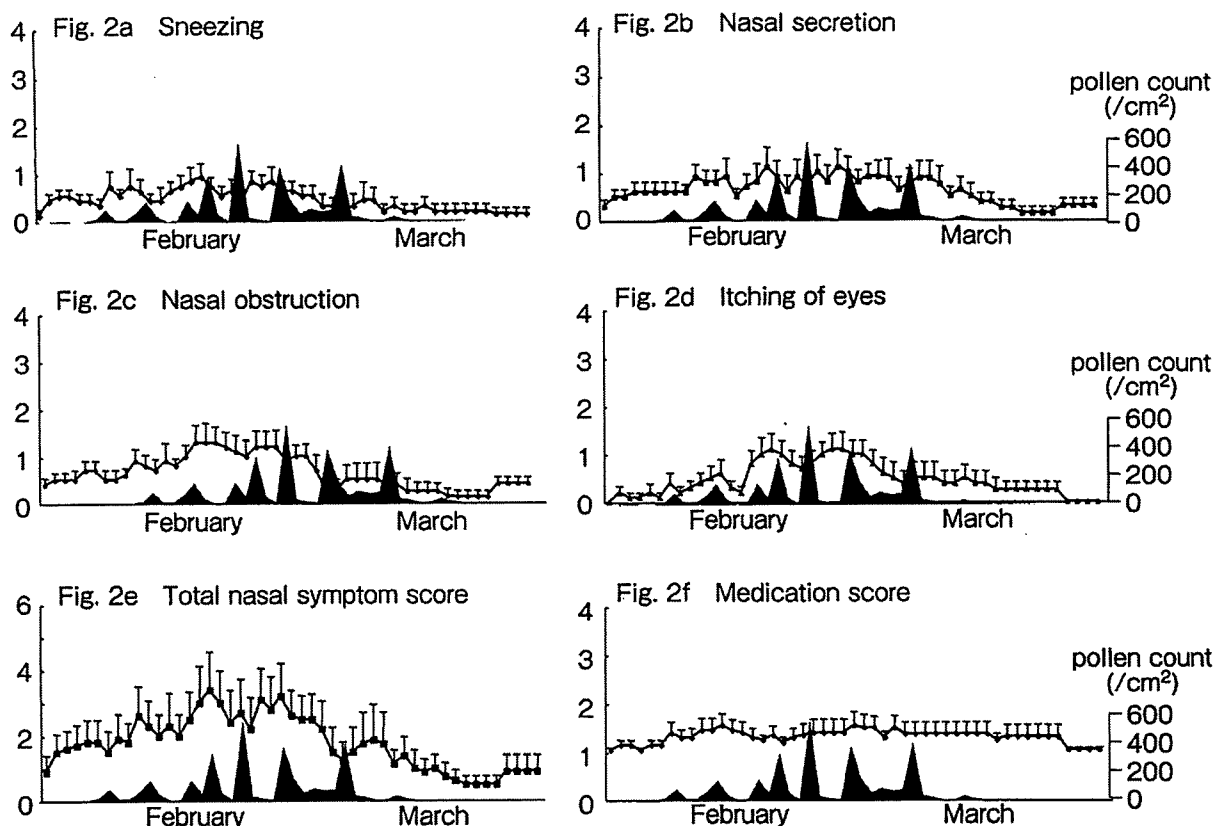


Fig. 2. Daily symptom score and medication score.

Daily symptom scores and medication scores were calculated from patient dairies according to the criteria shown in Table 2 and 3. Total nasal symptom scores were calculated by adding all the nasal scores. Daily pollen count of Japanese cedar were also shown on the graph. Medication scores includes 1 point of SLIT in all days. mean  $\pm$  SE.

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Fig.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、4週間で2000JAU/ml $\times$ 20滴(1ml)に増量して維持量とした。維持量に達したら、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 sublingual spit 法とした。

### 3) 花粉飛散期の救済治療

スギ花粉飛散期には鼻眼症状が出現すると予想されたため、症状に応じてSLITに追加しての薬物治療を行った。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、有効でない場合に小児用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、SLIT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開始としたが、症状が続くならば連日に服用を続けてもよいこととした。

### 4) 観察項目

#### a) 安全性評価

SLIT施行期間中の副作用および副反応に関しては、些細なことを含めて即座に報告することを義務づけた。また、対象の保護者が医療関係者またはSLIT経験者であるので、1カ月に1度口頭で再確認した。

#### b) 初年度症状日記

初年度である2007年春のスギ花粉飛散期に毎日の自覚症状(daily symptom score)を記載させた。症状の記載は患児または保護者が行った。記載項目はくしゃみの回数、鼻汁(鼻をかむ回数)、鼻閉、眼の痒み

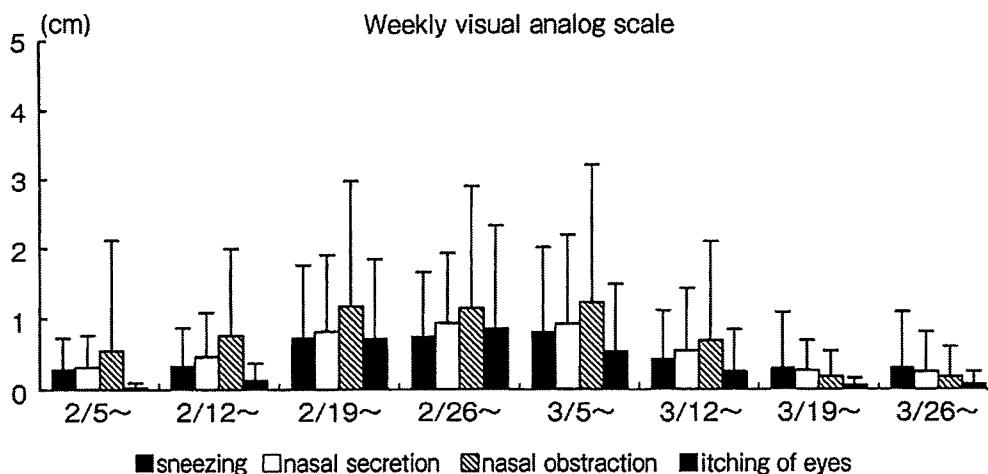


Fig. 3. Weekly visual analog scale (VAS).

Weekly VAS were scored by patients or their parents. The maximum length of VAS was 5cm. mean  $\pm$  SD.

Table 4 Impression for the sublingual immunotherapy in comparison with last year.

Case	Age	Sex	Impression in comparison with last year		Symptoms except nose
			General	Nasal	
1	11	F	excellent	excellent	none
2	8	F	better	good	eye itching
3	8	F	better	better	none
4	6	F	better	good	cough
5	8	M	better	better	eye itching
6	12	F	good	good	none
7	10	M	better	better	eye itching
8	6	M	good	good	none
9	10	M	excellent	excellent	none
10	6	F	good	good	eye itching

Because the pollen counts of Japanese cedar in 2006 and in 2007 were similar, a questionnaire of general and nasal impression for the treatment of SLIT in 2007 was compared with that in 2006.

の4症状とし、鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版<sup>7)</sup>に従ってスコア化した(Table 2)。また、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のスコアの総和を総鼻症状(total nasal symptom score)とした。

救済薬の種類と服用回数も日記に記載し、鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版<sup>7)</sup>に従って薬物スコア (medication score) を算出した。薬物スコアは抗ヒスタミン薬を1点、点鼻ステロイド薬を2点、抗ヒスタミン点眼薬を1点とし、1日に使用した薬剤の量や回数にかかわらず加点した。また、SLITに対する規定

がないため、SCITに準じて維持期に毎日1点を加算した (Table 3)。

#### c) VASスケールによる週間自覚症状評価

患児または保護者が5cmを尺度とする visual analog scale (VAS) を用いて2月と3月の1週間毎の自覚症状を評価した。くしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼の痒みについて、日曜から土曜までの1週間を単位としてVASを記載した。

#### d) 治療効果に関する保護者のアンケート調査

2007年のスギ花粉飛散終了後に保護者対してSLIT

に関するアンケート調査を行った。津市でのスギ花粉飛散総数は2006年(2643個/cm<sup>2</sup>, 過去23年間で12番目)と2007年(3144個/cm<sup>2</sup>, 同10番目)で近似していたので、2007年の全般の効果および鼻症状に関する効果が2006年と比較してどうであったかを質問した。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。

## 結果

### a) 安全性

対象の全10例が安全に在宅で舌下投与を行った。1例でアレルゲン増量期に一時的なアトピー性皮膚炎の軽度増悪があったが、アレルゲン特異的か否かは不明であった。この1例はプロトコル通りにSLITを継続した。その他の副反応は一切なかった。少数例ではあるが対象10例での安全性を確認できた。

### b) 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(Fig. 2a-d)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。この時点での内服薬の服用はなかった。

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。鼻アレルギー診療ガイドラインでは症状スコアが1点までは軽症に分類されるが、10例の平均症状スコアは花粉飛散期を通じてもくしゃみでは最大で1点(Fig. 2a)であり、鼻汁(Fig. 2b)と眼のかゆみ(Fig. 2d)でも1点を超える日が数日のみであった。鼻閉(Fig. 2c)では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。花粉飛散前から通年性アレルギー性鼻炎による症状があるので、花粉飛散期の症状の悪化度(毎日の症状スコアから花粉飛散前スコアを減算した数値)は、すべてで1点未満であり、極めて良好であった。総鼻症状(Fig. 2e)も同様に

良好であった。

薬物スコア平均(Fig. 2f)は、SLITの点数を1点としたため、全く他の薬剤を使わない場合でも1点となる。症状スコアが非常に良好であったことを反映し、薬物スコア平均では最大でも1.5点であり、SLIT以外の薬剤使用は最大で0.5点となる。花粉飛散ピーク時でも薬物スコアが高くなることはなく、2例に1例が抗ヒスタミン薬の内服または点眼を行った程度の極めて良好な結果であった。10例中3例が無投薬・無症状であった。さらに2例が合計5日以内の抗ヒスタミン薬頓服服用のみであった。

### c) VASによる評価

5cmを尺度とするVASの平均値をみると、スギ花粉飛散期に鼻閉で1cmを超えたが、鼻水、鼻閉、眼の痒みは全期間で1cm未満であった(Fig. 3)。尺度が5cmであることを考えると、極めて良好な結果と考えられた。花粉が最も飛散した2月下旬から3月上旬の週のVASの最大値は、くしゃみで0.82cm、鼻水で0.92cm、鼻閉で1.23cm、眼の痒みで0.86cmであった。症状スコアと同じく、通年性アレルギー性鼻炎による症状が花粉飛散前から認められた例があるため、花粉飛散期の鼻症状の悪化度はくしゃみで0.53cm、鼻水で0.61cm、鼻閉で0.69cmであり、症状の悪化は少ないと考えられた。

### d) 保護者の治療効果に対する印象

保護者に対するアンケートの結果をTable 4に記載した。全例で前年より良い回答が得られた。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。鼻症状の印象より全般的な印象が劣る理由は、眼の症状または咽喉頭症状など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、全例で効果があったと考えられた。

## 考察

アレルギー性鼻炎に対する抗原特異的免疫療法の効果は高く、一部の例には根治可能な治療法で

ある。2000年に本邦で標準化されたスギ花粉治療エキスが発売され、含有する主要アレルゲン濃度が標準化された。本邦で認可されている免疫療法はSCITのみである。SLITは、SCITの問題点である注射時の痛みと頻回の通院を解消できる新しい投与方法として期待され、欧米においては既に市販化されており、SLITがSCITよりも広く普及している国さえもある。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<sup>9)</sup>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<sup>8)</sup>。

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。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おり、小児のスギ花粉症の対応も急務である。しかし、小児用薬剤の開発は遅れており、現状では使用できる薬剤の選択肢が少ない。SCITは小児に対しても効果的な治療法であり、WHOのposition paper<sup>5)</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SCITはあまり普及しておらず、注射時の痛みがあることと通学により通院に支障があることが最大の原因と考えられる。この点からSLITは、まさに小児に適した治療法と考えられる。

小児に対してのSLITの効果に関しては、Wilsonが2005年にmeta-analysisを行い、決して有用でないと報告している<sup>3)</sup>。しかし、Wilsonが彼の論文中で述べているように、小児SLITの症例数や研究数は極めて少なく、今後の検討課題であるとされていた。一方、その翌年にPenagosら<sup>9)</sup>は18歳以下を対象としたrandomized, double-blind, placebo-controlledである10報告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た。その細かな解析では花粉アレルゲンの方がダニアレルゲンよりも有効で、投与期間は18カ月以上行う方が良いとしている。Penagosらのmeta-analysisをもってしても検討症例数や研究数が十

分ではないので、小児に対するSLITの有効性が確立されたわけではなく、小児SLITのさらなるデータ蓄積が望まれる。

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。小児で非常に効果がでた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。今回の症例の背景として有病期間の短い症例が多く、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、プロトコルを成人と同じにしたため、小児の体重に対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。SLITはSCITに比べて抗原吸収効率が悪くなると予想されるので、より多くの抗原を投与したことが結果的に良かったかもしれない。ただし、SCITでの抗原投与量は1回あたり5マイクログラム程度を推奨されているが、SLITにおける至適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対する免疫療法は、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にも期待されている。Des Rochesら<sup>10)</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示した。SLITでもMorogna<sup>11)</sup>が同様の報告を行っている。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、SLITによ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、免疫療法には喘息発症の予防も期待されている。SCITでの検討では、雑草・樺アレルギー性鼻炎児(6~15歳)で喘息の発症が低く抑えられた(odds比2.5)と報告<sup>12)</sup>されており、Nobembreら<sup>13)</sup>はSLITでも小喘息移行率がコントロール群よりも低かったとしている(odds比3.8)。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。

今回の検討は非常に少数例であったが、小児に対しても安全に SLIT を施行できた。本邦での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、さらに大規模な小児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、将来の新規アレルギー感作防止や気管支喘息移行阻止も視野に入れて、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 SLIT の初年度の治療成績を報告した。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。

(本研究の一部は文部科学省科学研究費 10770882, 15591805 および厚生労働省科学研究費 17220101 の助成を受けている)

### 文献

- 1) 湯田厚司. 小児アレルギー性鼻炎の疫学と特殊性. *ENTONI* 2007; 82: 1-6.
- 2) 増田佐和子. 小児のスギ花粉症. *ENTONI* 2007; 82: 11-7.
- 3) Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
- 4) Gotoh M, Okubo K. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int* 2005; 54: 167-71.
- 5) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.

- 6) 奥田 稔, 今野昭義, 山越隆行, 遠藤朝彦, 白井信郎, 宇佐神篤. 特異的減感作療法のための標準化スギ花粉エキス (TO-194) アレルギー活性における現有製品との比較. *耳鼻と臨床* 1999; 45: 245-50.
- 7) 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*; 2005. p. 17-30.
- 8) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int* 2008; 57: 265-75.
- 9) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, 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* 2006; 97: 141-8.
- 10) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-3.
- 11) 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.
- 12) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
- 13) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7.

## ANTIGEN SPECIFIC SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR PEDIATRIC JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Atsushi Yuta<sup>1)</sup>, Yukiko Miyamoto<sup>1)</sup>, Hitomi Ogihara<sup>1)</sup>,  
Reiko Hattori<sup>1)</sup> and Kimihiro Okubo<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Mie University Graduate School of Medicine*

<sup>2)</sup>*Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School*

**Background:** Sublingual immunotherapy (SLIT) for allergic rhinitis is commonly used in Europe, but not in Japan. Although some studies of SLIT for Japanese cedar pollinosis (JCP) were reported, all the subjects were adults. SLIT is an ideal treatment for children rather than for adults, because it overcomes subcutaneous immunotherapy in the complication of painful injections and habitual visits of a hospital. We tried an open pilot study of SLIT for pediatric JCP.

**Methods:** Ten pediatric patients with JCP (4 boys and 6 girls, mean ages;  $8.5 \pm 2.2$  years old) were treated according to a scheduled doses of SLIT with a therapeutic standardized Japanese cedar pollen extract. They were maintained at the doses of 2000JAU of allergen once a week during pollen scattering. Clinical efficacies during the pollen scattering in the first season were evaluated from their diary of symptoms and medications, visual analog scale (VAS) of symptoms, and a questionnaire for SLIT.

**Results:** The mean severity scores of nasal and ocular symptoms were low. VAS was also very short. Three of 10 patients had no symptoms without any drugs during the pollen season. Two patients were medicated within 5 days.

**Conclusions:** SLIT was effective for pediatric Japanese cedar pollinosis.

## 総 説

「シンポジウム 口腔・咽頭—免疫療法の新たなルートとしての有用性とメカニズム」

## スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状と課題

湯田 厚司

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

スギ花粉症は4人に1人が有病する国民病である。免疫療法はアレルギー性鼻炎に非常に有効な治療で、一部では根治ができる。舌下免疫療法は皮下注射法による免疫療法の痛みや頻回の通院といった問題点を改善した新しい治療法であるが、まだ試験段階である。これまでの我々の経験から、スギ花粉症の舌下免疫療法は皮下注射法と同等の効果を期待できないが、薬物治療以上の効果を期待でき、花粉飛散期の薬物使用量を減らせる。一方で、問題点と課題もわかりつつある。より効果的な投与方法と治療期間が今後の検討課題であり、薬液の改善開発も必要になると考えられる。

キーワード：舌下免疫療法, スギ花粉症, 免疫療法

## スギ花粉症に対する皮下注射法による免疫療法

本邦におけるスギ花粉症患者は増加の一途にあり、最近の疫学調査では全国のスギ花粉症有病率が26.5%と、10年前の16.2%よりも10.3ポイントも増加している<sup>1)</sup>。特に低年齢層での増加が顕著であり、抜本的な対策が迫られる。鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>2)</sup>で勧められるスギ花粉症治療に抗原回避、薬物治療、免疫(減感作)療法があげられるが、この中でも免疫療法は唯一根治も可能な治療法である。1911年にLeopard Noonが当時では枯草熱(hay fever)とよばれていたアレルギー性鼻炎に初めて免疫療法を行った事を報告しており、免疫療法はすでに約100年の歴史をもつ。本法でのスギ花粉症に対する免疫療法は、約40年前の1969年に鳥居社から発売された皮下注射用スギ花粉治療エキスから始まり、2000年には本法で初めてのアレルゲン量を標準化したエキスが発売された。最初の第一世抗ヒスタミン薬であるフェンベザミンがフランスで1942年に発売されていることを考えると、いかに免疫療法の歴史が長いかがわかる。

我々は、スギ花粉症患者のすべてに免疫療法を勧めているわけではないが、薬物治療と比べて明らかに治療成績が良く、中等症以上のスギ花粉症患者には一つの選択肢として提示している。2008年のスギ花粉中等度飛散年に皮下注射による免疫療法を行っている患者と同年に初期治療を行った患者の臨床症状を比較したが、有意な差

をもって免疫療法群が良好な鼻症状の結果を示した(図1)。この成績をみてもわかるように注射法による免疫療法は現状のスギ花粉症に最良の効果的な治療法と認識している。

## スギ花粉症の舌下免疫療法

スギ花粉症にかかわらず皮下注射法による免疫療法は効果の反面、抱える問題点も多い。何よりも注射時の痛みがあること、頻回の通院が必要であること、稀ながらアナフィラキシーの可能性があることが、本法の普及を妨げている<sup>3)</sup>。これらの問題点を解決する方法として展開されてきたのが舌下免疫療法で、南欧を中心に多くの臨床試験が行われ、現在ではさまざまなアレルゲンに対しての治療が行われている。本邦での舌下免疫療法は、大久保と後藤らが2003年に5例にpilot studyをおこなったのが最初である<sup>4)</sup>。その後、彼らを中心に限られた施設で追試されてきた。我々も2005年より本法を開始し、2008年までに57例の成人スギ花粉症患者に行ってきた<sup>5)</sup>。本稿では、これまでの経験をもとにスギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状と課題を概説する。

## スギ花粉症に対する舌下免疫療法の臨床効果

2008年に舌下免疫療法を行った患者と初期治療を行った患者の臨床症状経過を図2に示す。初期治療例と比較するとくしゃみや鼻汁で特に効果が高く、総鼻症状スコ



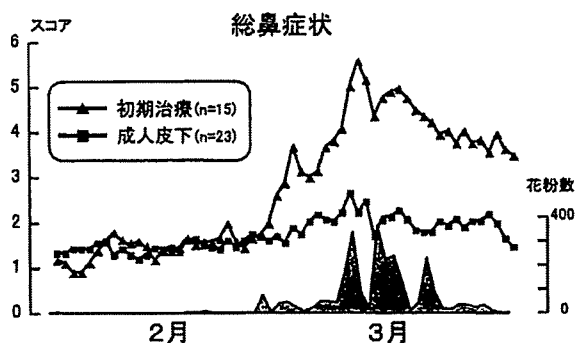


図1 スギ花粉症に対する免疫療法（皮下注射法）の治療効果

鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>2)</sup>に準じた総鼻症状（くしゃみ・鼻汁・鼻閉スコアの総和）を初期治療と比較した。免疫療法が有意に鼻症状を抑えている。図中の山はスギ花粉飛散数を示す。

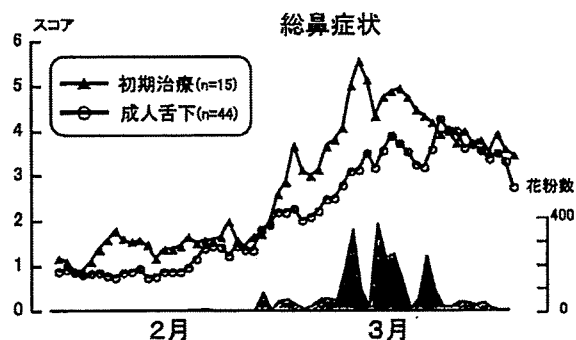


図2 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果

図1同様に舌下免疫療法の総鼻症状を初期治療と比較した。初期治療よりも効果はあるが、図1を参照すると皮下注射法による免疫療法よりは劣っていると考えられた。図中の山はスギ花粉飛散数を示す。

ア（くしゃみ・鼻汁・鼻閉の各スコアの合計）で有意に効果が認められた。しかし、図1と比較するとわかるように皮下注射法による治療効果には及ばない。舌下免疫療法例での薬物使用量は非常に低く、我々は薬物使用を少なくし、かつ、症状を軽減できるという位置づけで現状の患者説明をおこなっている。これまでの他施設での試験で、成人スギ花粉症の舌下免疫療法で臨床症状上の有効性に関するエビデンスは確立されていないが、多くの試験で抗ヒスタミン薬などの薬物使用量が少なく、舌下免疫療法の大きなメリットであろう。アレルゲンの異なる海外の治療報告では、舌下免疫療法がプラセボより有意に良好であった報告や皮下注射法と同等の効果があつた報告があるが、一方でプラセボと有意な差がなかった報告も混在する<sup>6)</sup>。

表1 成人スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状（我々の経験から）

皮下注射法よりも効果が劣る。（海外では同等という報告もある）  
少数例の二重盲検試験ではプラセボよりも効果があつたが、非常に効果的とはいえない。  
初期治療と比較すると舌下免疫で効果があつた。  
QOLが良好であった。  
初年度よりも2年目以降でより効果的である。  
併用薬物使用は少ない。（薬を減らしたい例には効果的）

表2 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の問題点

スギ花粉症にどれくらい効くのか？  
海外では様々なアレルゲンでの効果が認められている。  
本法における標準化抗原エキス不足  
現在スギ花粉のみである。  
抗原投与量の設定  
至適投与量が決まっていない。  
高濃度抗原の作成が困難（スギ花粉）  
10,000IAU/ml濃度が限界である。  
高価である  
保険診療でない・注射用を利用・高用量が必要  
臨床試験に興味を示すメーカーがない  
海外の舌下エキス販売メーカーは興味を示すが、生物製剤であるため輸入販売・治験のハードルが高い。

日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ）によるQOL調査では、プラセボを用いた大規模二重盲検試験<sup>7)</sup>でQOLの向上が証明されている。

皮下注射法では治療開始1年目でも効果が現れるが、1年目よりも2年目以降で効果が高い<sup>8)</sup>。我々の舌下免疫療法の結果でも同様に初年度よりも2年目以降で効果が高くなつていた<sup>9)</sup>。

以上の成績を含めて、我々の経験からいえる舌下免疫療法の現状を表1にまとめた。成人スギ花粉症においては、皮下注射法と同等の効果を期待すべきでないが、薬物治療以上の効果が期待でき、花粉飛散期の薬物使用量を減らしたい例には特に有用である。舌下免疫療法は数年行うほうが良い。

#### スギ花粉症に対する舌下免疫療法の問題点

現状の舌下免疫療法の問題点を表2にあげた。最も重要な問題点は、世界的に見ても舌下免疫療法の効果が完全に確立されていないことである。プラセボを用いた舌下免疫療法比較試験をメタアナリシスした結果では、治療効果が認められている<sup>6)</sup>が、既存の薬物治療や免疫療法と比べてどれくらい効果があるかの詳細な検討はな

い、特に皮下注射法による免疫療法との前向き試験はない。我々も大久保らを中心に多施設共同でのプラセボを用いた大規模二重盲検試験を行ったが、効果はあるものの抜群の効果とはいえず、おそらく既存の皮下注射法と同等以上の治療成績とはいえないであろう。舌下免疫療法は安全で簡易な治療法であるので、スギ花粉症に対するエビデンスを重ねて、普及することを願っている。

免疫療法には毎回アレルゲン量が一定である治療液を用いないと危険である。生産製薬会社や生産時期でアレルゲン量が異なると安全性と再現性に問題があり、アレルゲン量の標準化が必須である。海外ではアレルゲンの標準化が進んでおり、ほとんどの治療液で標準化されたものが手に入る。ところが本邦ではスギ花粉症の治療液のみが標準化されているのみである。今後、舌下免疫療法がスギ花粉以外にも展開していく上では大きな問題点となる。

舌下免疫療法に必要な抗原量は皮下注射法の10~100倍ともいわれている。最も効果的で且つ副反応の無い抗原量の設定はされておらず、スギ花粉症においても検討の余地がある。我々の行っているスギ花粉症の舌下免疫療法の抗原投与は最大で2000JAUであり、Cry j1で7.3~21μgに相当する。我々の行っている皮下注射法の標準最大投与量が400JAUである<sup>3</sup>ので、皮下注射法の5倍にしか達しない。もう少し多い量の投与が必要であるが、薬液量が多くなると舌下にとどまらずに流れてしまうので、本来ならば現状の治療液よりも濃い液での治療が求められる。しかし、スギ花粉の特性で高濃度液は粘稠となるため、これ以上濃い液を作成できない事情があり、2000JAUが最大投与ともいえる。我々は小児スギ花粉症の舌下免疫を行っており、成人よりも高い効果を得ている<sup>10</sup>。小児は体重が軽く体重あたりの投与量は成人の数倍に及ぶ。この点からも濃い治療液の抽出法の開発が望まれる。

海外では舌下免疫専用の治療液または錠剤が発売されている。スギ花粉症では注射液を代用しており、投与量も多い。保険診療でないので非常に高価な治療となっているのが現状である。これから低価格にしていくには、保険診療に向けた臨床試験や内服薬としての開発であるが、興味をしめす国内の製薬会社はない。海外では検討している製薬会社もあるが、生物製剤であるスギ花粉の輸入と臨床試験のハードルは高く、実現には至っていない。

今後我々が検討すべき課題 (表3)

効果的な投与法はどのようにすべきか。舌下免疫の方法は世界的にも様々な方法で行われているのが現状であ

表3 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の課題

効果的な投与法
非飛散期に維持療法をするか?
季節前のみ繰り返すか?
アジュバントを用いるか?
投与期間の設定
何年間治療するのか?
免疫療法の作用機序の解明
皮下注射法の時代から課題のままである。
客観的効果判定法の開発
何をもちて有効とするか?
「自覚症状のみでよいか?
効果的な患者は?
有効例と無効例の治療前での振り分けが可能か?
さらなるエビデンスの蓄積が必要

る。舌下免疫療法の手法には、舌下に薬剤を保持してから吐き出す方法(舌下吐き出し法)と保持後にそのまま嚥下する方法(舌下嚥下法)がある。舌下の保持時間を2分と設定しているが、もっと長いとどうであるか。花粉非飛散期に維持投与しているが、毎年花粉飛散直前のみ繰り返して投与する方法もある。治療期間も何年で設定するのが良いであろうか。皮下注射法では3年または5年すればよいという報告があるが<sup>11,12</sup>、舌下免疫療法でも同じでよいであろうか。様々な検討課題がある。現状の抗原投与量が足りないという考えであればアジュバントを用いた効率的な投与法も考えていく必要がある。

皮下注射法でもまだ十分に解決していないことを舌下免疫療法に求めるのに無理があるが、免疫療法の作用機序や客観的な確実な評価法は未だ解明されていない課題である。また、長期間にわたる治療であることを考えると、治療前に有効例と無効例を振り分けられればよいが、そのようなことは可能になるのであろうか。我々に課された課題は非常に多い。

ま と め

舌下免疫療法は、まだ課題の多い治療法であるが、期待の大きい治療法でもある。多数例での検討が行えるような体制が整い、実用化に向けて前向きな検討が望まれる。

本内容は、第21回日本口腔・咽頭科学会総会(鹿児島市)で行われたシンポジウム「免疫療法の新たなルートとしての有効性とメカニズム」で報告した。本研究は厚生労働省および文部科学省の科学研究補助金助成をうけている。

## 文 献

- 1) 馬場廣太郎, 中江公裕: 鼻アレルギーの全国疫学調査 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* 2008; 28: 2001-2012.
- 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— 改訂第5版. 東京, ライフサイエンスメディカ; 2005, p. 17-30.
- 3) 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. *東海花粉症誌* 2007; 18: 49-53.
- 4) Gotoh M, Okubo K. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergol Intenational* 2005; 54: 167-171.
- 5) 湯田厚司, 大久保公裕, 服部玲子, 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* 2008; 26: in press.
- 6) Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
- 7) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, et al. A Randomized Double-Blind Comparative Study of Sublingual Immunotherapy for Cedar Pollinosis. *Allergol International* 2008; 57: 265-275.
- 8) 湯田厚司, 宮本由起子, 服部玲子, 他: スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の花粉尘散総数による医療経済効果—医療費による直接経費からの検討—. *アレルギー* 2007; 56: 1366-1371.
- 9) 湯田厚司, 服部玲子, 間島雄一: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果. *耳鼻免疫アレルギー* 2007; 25: 124-125.
- 10) 湯田厚司: 当科におけるスギ花粉症に対する舌下免疫療法—小児例を中心に—. *Prog Med* 2007; 27: 2691-2697.
- 11) 奥田 稔: スギ花粉症免疫療法の長期予後. *アレルギー* 2006; 55: 655-661.
- 12) Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475.

---

(平成20年11月14日 受理)

別刷請求先

〒514-8507 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  
湯田厚司

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)  
分担研究報告書

スギ抗原 Cry j 1 由来ペプチドに対する患者末梢血 T 細胞反応の解析:  
ペプチド免疫療法の候補ペプチドに関する研究

研究分担者	増山敬祐	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
研究協力者	近松一朗	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
	上條 篤	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
	松岡伴和	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	遠藤周一郎	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教

研究要旨

アレルギー性鼻炎に対する唯一の根治療法は抗原特異的免疫療法である。しかしながら、副反応の発現や時間がかかるため一般には普及していない。それに替わるひとつの方法としてペプチド免疫療法があげられる。スギ花粉症患者においてスギ抗原ペプチドが同定されているがその有用性に関する報告はまだない。今回、既知のスギ抗原ペプチド以外の候補分子を検討したところ、p206-225 と p61-80 の2つのペプチドが日本人で比較的多い HLA-DP5 拘束性ペプチドで高い免疫応答を示した。今後、各々のペプチドの性質と Cry j 1 特異的 T 細胞反応についての更なる検討がより効果的なペプチド免疫療法の開発のために必要であるが、これらのペプチドはペプチド免疫療法の候補となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎に対する抗原特異的免疫療法は治癒が期待できる現在唯一の治療法ではあるが、アナフィラキシー等の副反応を引き起こす可能性があるなど欠点がある。このような副反応を軽減した新規の免疫療法としてペプチド免疫療法がある。欧米ではネコ毛及びハチ毒のペプチドを用いた研究が行われている。スギ花粉症に関してもスギ抗原である Cry j 1 及び Cry j 2 由来の T 細胞エピトープが同定され、これらを使ったポリペプチドの有用性が *in vitro* で示されている。今回の研究は、スギ花粉症に対するペプチド免疫療法における既知のペプチド以外の候補分子の可能性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

12名のスギ花粉症患者より末梢血を採取し、単核球を分離した。スギ花粉症の診断は、臨床症状、皮内テスト、RAST score によった。分離した末梢血単核球を Cry j 1 存在下に 96 well plate にて 7 日間培養した。7 日目に、放射線照射を行った自己末梢血単核球 (抗原提示細胞) 存在下で Cry j 1, IL-2, IL-4 を加え、さらに 7 日間培養をした。14 日目に、Cry j 1 特異的増殖能を検討し、増殖を示した T 細胞をさらに 24 well plate へ移し、Cry j 1 刺激を行い Cry j 1 特異的 T 細胞株を誘導した。

誘導された Cry j 1 特異的 T 細胞株を用いて、37 種類の Cry j 1-derived overlapping peptides に対する増殖能を検討した。同時に、この T 細胞からの IFN- $\gamma$  及び IL-4 の産生を ELISA 法によって検討し

た。

(倫理面への配慮)

山梨大学医学部倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、試験参加希望者の自由意志による試験への参加について同意を文書で受け取った。同意説明書には予期される副作用と効果、試験への参加は任意であることと同意しない場合ことをもって不利益な対応は受けないこと、参加の同意はいつでも撤回できること、試験に伴う補償の有無、個人情報取り扱いと関連する手続きなどの内容が含まれている。

C. 研究結果

スギ花粉症 12 名全員から Cry j 1 特異的 T 細胞株を誘導できた。これらは Cry j 1 タンパクに対し増殖能を示しかつ IFN- $\gamma$  あるいは IL-4 を産生したが、その産生量は様々であった。

誘導された Cry j 1 特異的 T 細胞株の overlapping peptides 37 種類に対する増殖能の検討では、15 種類のペプチドが少なくとも 1 つの T 細胞株を刺激できた。特に 4 つのペプチド、p61-80 (3/12; 25.0%)、p115-132 (2/12; 16.6%)、p206-225 (4/12; 33.3%)、p337-353 (5/12; 41.7%) は 1 つ以上の T 細胞株に対し増殖反応を誘導した。逆に、12 名中 11 名はこれら 4 つのペプチドの少なくとも 1 つに反応を示した。9 例の T 細胞株で Cry j 1 に対するサイトカイン産生を評価できたが、2 例は Th2 優位 (IL-4)、3 例は Th1 優位 (IFN- $\gamma$ )、4 例は Th0 パターン (IFN- $\gamma$  と IL-4 が同程度) を示し様々であった。