

免疫療法による花粉症予防と免疫療法のガイドライン作成に向けた研究
スギ花粉症に対する舌下免疫療法の経年的効果に関する研究

研究分担者 大久保公裕 日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学分野 教授

研究要旨

舌下免疫療法（SLIT）は欧州で1984年に開始され以来、二重盲検比較試験では高い有効性を示している。アナフィラキシーの報告は現在まで11症例にされているが、複数抗原やラテックスでのものなど特殊性もあり、二重盲検比較試験では評価されていない。喘息もある程度の確率で生じうるが、重責発作などは小児を含めてもないとされる。我々は1999年に大学倫理委員会の承認を受けて、SLITの臨床研究を開始した。SLITは、副作用の発生が極めて少なく、さらに有用性が期待されることが証明され、2014年から保険適応が決まっている。2013年の研究としては昨年に引き続き、複数年の季節前SLITの効果の検討を行った。実際にそのQOLの悪化程度などから複数年、特に3年以上の方が単年度より花粉症に対し効果がある事が示された。しかし今年度は施行年数が長い方がQOLの悪化を抑制できる可能性を証明することは出来なかった。1年、2年という短いスパンでは、特に季節前パルスのようなSLITの場合には効果のある事は証明できても最大の効果を発揮できるわけではない。今後SLITの方法論を季節中、季節外を含めての連日投与、あるいは季節前からのパルスのSLITなどを分けて、免疫学的変動や、症状の詳細な検討をしてゆくことは、アレルギー治療に向けて進めてゆくべき検討課題と考えられる。

A. 研究目的

アレルギー免疫療法は現在、皮下免疫療法のみ一般医療で行われているが、アナフィラキシーショックのような重大な副作用が存在するため、根本的治療法であっても広がりがない治療法となっている。舌下免疫療法として抗原エキスの投与経路を注射から舌下に変更すれば、副反応の発生頻度は極めて少なくなることが知られており、安全は方法としても期待が大きい。この舌下免疫療法は1年だけでもスギ花粉症に効果のある事は既に我々をはじめ報告されている。また国際的な論文から舌下免疫療法の経年的効果は単年度での効果を上回ることが示唆されているが、スギ花粉症についてはまだ不確実である。そこで昨年度に続き、我々は2013年のスギ花粉症のQOLを舌下免疫療法の施行期間により評価し、2012年と比較検討した。

B. 方法

投与エキスはトリイ薬品製の皮下注射用の標準化スギ花粉エキスを使用し、その舌下免疫療法は複数年の場合には初回投与より維持量の

2000JAUの1mlで1週間に1回投与とした。初回の舌下投与は2012年12月より開始し、花粉飛散季節終了後まで継続した。効果判定の症状はJRQLQを用いて、3月、4月の鼻眼の症状、健康関連QOL、総括的状況を算出した。症例は3年以上スギ花粉症の症状があり、RAST2以上の経年的スギ花粉症患者142名である。

C. 結果

2013年のスギ花粉飛散は大飛散となり、東京9地点平均では9522個/1cmと平年の倍以上であった。くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻眼の症状は3年以上5年未満(n=57、M±SD、4.26±2.21)の舌下免疫療法の施行期間で2年以下(n=35、6.28±2.53)の試行期間に比べ、スコアは低く推移した。5年以上の症例(n=50、4.78±2.43)とは有意差は認められなかったが、経年期間が長い症例で症状合計スコアは低く推移した。健康関連QOL、総括的状況も同様に3年以上ではどの年度でもピークの3月で変化がなかったが、2年以下では3年以上と比較してQOLスコアは有意に高値であった（健康関連QOL合計スコ

ア：2年未満 12.29±4.12、3年から5年未満 8.51±3.04、5年以上 10.63±3.97)。1年ごとの経年的な評価では3年以上施行した群では症状スコア、QOLスコアとも差が認められなかったが、3年以上と2年以下ではQOLが悪化した（鼻眼の症状は合計5点以下、健康関連QOLは10点以下）症例に有意差が認められた。

D. 考察

QOLは2013年のパルス的な舌下免疫療法は経年的な効果を3年目以上施行している症例で、有意差が認められたのは2013年のスギ花粉飛散数が2012年より極端に多いため、2012年の経年的効果とは異なっていたものと考えられた。これは今までの報告同様に現状のアレルゲン免疫療法では舌下免疫療法も1~2年のみの施行では最大限の効果を示してはいない事を示し、今までの報告通り3年以上の施行が望ましいことが考えられた。舌下免疫療法の施行について最適な年限については、かなり長期の症例もあるため、確定できなかったが、季節前のみパルスのように舌下免疫療法を行う場合には1~2年の少ない年限では最大限の効果は得られないと思われる。

E. 結論

舌下免疫療法は、副作用の発生が極めて少なく、さらに有用性が期待される新規の治療法である。我々が行っている季節前みの舌下免疫療法においては連続的に行う舌下免疫療法よりさらに長期の期間が必要である事が示された。連続的ではなくパルスのような季節前舌下免疫療法では確実に2シーズン以上の経年的な施行が求められる。このように疾患を根治させる免疫療法の方法論を季節中、季節外の連日投与、あるいは季節前からの限定的パルス季節前舌下免疫療法など詳細に検討してゆくことが罹患人口の多い花粉症克服の検討課題である。

F. 研究発表

論文

1. Hashiguchi K, Kanzaki S, Wakabayashi K, Tanaka N, Kawashima K, Suematsu K, Tokunaga S, Ogawa K, Okubo K(2013) Efficacy of fuluticasone furoate nasal spray and levocetirizine in patients with

Japanese cedar pollinosis subjected to an artificial exposure chamber. JDA 2: 94-105.

2. Sashihara T, Nagata M, Mori T, Gotoh M, Okubo K, Uchida M, Itoh H(2013): Effect of Lactobacillus gasseri OLL2809 and alfa-lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Appl Physiol Nutr Metab 38: 1228-1235.
3. Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gothoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K(2013): Determining Minimal Clinically Important Differences in Japanese Cedar/Cypress Pollinosis Patients. Allergology Int 62(4):487-93.
4. Gotoh M, Yuta A, Ohta N, Matsubara A, Okubo K (2013) Severity Assessment of Japanese Cedar Pollinosis Using the Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan and the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Guideline. Allergology Int 62(2): 181-189.
5. Gotoh M, Okubo K, Hashiguchi K, Wakabayashi K, Kanzaki S, Tanaka N, Fujioka M, Kawashima K, Suematsu K, Sasaki K, Iwasaki M, Yamamotoya H(2013) Noninvasive biological evaluation of response to pranlukast treatment in pediatric patients with Japanese cedar pollinosis. Allergy Asthma Proc. 33(6): 459-466. 19(1):113-124, 2012.
6. 眞弓光文、佐藤俊明、高木善治、大久保公裕：小児通年性アレルギー性鼻炎を対象としたフェキソフェナジン塩酸塩ドライシロップ剤の安全性及び有効性の検討：第相、他施設共同、非盲検、無対照試験。アレルギー・免疫 21(2): 306-317, 2014.
7. 大塚博邦、高梨征雄、大久保公裕：スギ花粉症における鼻腔細菌と鼻汁細胞診 - 季節前無症状群、季節前発症群および季節中発症群の比較 - アレルギー62(6): 689-697, 2013.

8. 菅原一真、御厨剛史、橋本誠、原浩貴、大久保公裕、山下裕司：ブランルカスト水和物と鼻噴霧用ステロイド薬を併用した花粉症初期療法(3年間の検討)アレルギー・免疫 20(12): 1866-1874, 2013.
9. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎．アレルギー疾患ガイドライン改訂について．アレルギー・免疫 21(3)：418-424, 2014.
10. 大久保公裕：近年のスギ・ヒノキ花粉症．アレルギー・免疫 21(1): 11-16, 2014.
11. 大久保公裕：花粉症治療最前線．公衆衛生 78(2):116-120, 2014.
12. 大久保公裕：「アレルギー性鼻炎診療ガイドライン - 通年性鼻炎と花粉症 - 2013年版」の変更点について．鼻アレルギーフロンティア 14(1): 28-32. 2014.
13. 大久保公裕：アレルギー性疾患に対する舌下免疫療法．東京小児科医会報 32(2): 68-73, 2013.
14. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎診療ガイドライン改訂のポイント．日本薬剤師雑誌 65(6): 619-622. 2013.
15. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎．JOHNS 29(3): 495-502, 2013.
16. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法．耳鼻臨床 106(9): 769-775, 2013.
17. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎診療ガイドライン2013年版 - 通年性鼻炎と花粉症 - .アレルギー62(11): 1458-1463, 2013.
18. 大久保公裕：気管支喘息とアレルギー性鼻炎 .アレルギー・免疫 20(7):985-990, 2013.

G.知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
なし