

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存在せず、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。この研究では2011年から2013年まで通して、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。2011年では単年と複数年の違い、2012年ではそれぞれの経年的な比較、2013年度は2年未満と3年以上の比較を行ったものである。すべての年度を通して施行年数が長ければ長いほど、症状や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年では明らかに複数年施行と差があるが、2年でも複数年と差が認められた。1,2年の短いスパンでは、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。我々は既にプラセボ対照二重盲検比較試験において、2005年の大量飛散時でも単年度の舌下免疫療法がプラセボより有意にQOLを低下させることを明らかにした（Allergology International 2005）。しかし多くの論文より皮下注射はもちろん舌下免疫療法での経年的効果も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。そこで我々は2011年から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それぞれ評価し、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2010年、2011年は10月より2012年は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で最終年度は142名であった。

C. 結果

2011年は大量飛散で、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、総鼻症状の季節中のそれぞれのスコアはプラセボ、1回目の舌下、複数回の舌下の順で低く推移した（図）。特に鼻閉では本格飛散開始時期よりプラセボでは急に悪化したが、舌下免疫療法群では急激

な悪化は認められなかった。QOL もこのプラセボ、1 回目の舌下、複数回の舌下の順で悪化が少ない傾向にあったが、有意差は認められなかった。

2012 年は少量飛散でくしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻眼の症状は舌下免疫療法の施行期間の長さに関わらず、低く推移した。健康関連 QOL、総括的状況も同様であった。経年的な評価ではそれぞれの年に差が認められなかったが、5 年以上と 5 年未満では 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）症例に差が認められる傾向にあった。しかしそれらも有意差は認められなかった。

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/1 cm 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は 2011 年と同等であり、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、確定できなかつ

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. Gotoh M, Suzuki H, Okubo K(2011) Delay of onset of symptoms of Japanese cedar pollinosis by treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Allergology Int* 60: 483-489.
2. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K(2011) Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergology Int* 60: 171-189.
3. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K(2011) A randomized double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 38: 600-607.
4. Fujikura T, Okubo K(2011) Adrenomedullin level in the nasal discharge from allergic rhinitis cohort. *Peptide* 32: 368-373
5. Fujikura T, Okubo K(2010) Nasal myoepithelioma removed through endonasal endoscopic surgery: A case report. *J Nippon Med Sch* 77(5): 273-276.
6. 大久保公裕：アレルゲン免疫療法の論理と展望．呼吸 30: 759-760, 2011

7. 大久保公裕 : アレルギー疾患に対する免疫療法の展望 . アレルギー免疫 18: 783-787, 2011
8. 大久保公裕 : 慢性副鼻腔炎の多様性 . アレルギー免疫 18: 1611-1613, 2011
9. 神崎晶、橋口一弘、若林健一郎、藤岡正人、末松潔親、大久保公裕 : OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続暴露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果 . 新薬と臨床 60: 2216-2229, 2011.
10. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎の現在と未来 . 日本医事新報 4530 : 74 - 77、2011
11. 大久保公裕 ; スギ花粉症の舌下免疫療法 . Medical Practice 28: 742-743, 2011.
12. 増野聡、大久保公裕 : ステロイド点鼻薬の使い方 . 呼吸器内科 19 : 152 - 159, 2011.
13. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎と気管支喘息の関連 one airway one disease- . 東京都医師会雑誌 64: 13-18 , 2011
14. 大久保公裕、奥田稔 : インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査 . アレルギー・免疫 19(1):113-124, 2012
15. Ishida A, Ohta K, Suzuki Y, Kakehata S, Okubo K, Ikeda H, Shiraishi H, Izuhara K (2012) Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Allergology Int 61 (4Dec): 589-595.
16. Kamio T, Watanabe K, Okubo K (2012) Acoustic stimulation promotes DNA fragmentation in the guinea pig cochlea. J Nippon Med Sch 79(5): 349-356.
17. Bousquet J, Schnemann HJ, Samolinski B, et al 162/226 in collaboration with the World Health Organization Collaborating center for Asthma and Rhinitis(2012) Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol
18. Hashiguchi K, Okubo K, Wakabayashi K, Tanaka N, Watada Y, Suematsu K, Gotoh M (2012) The assessment of the optimal duration of early intervention with montelukast in the treatment of Japanese cedar pollinosis symptom induced in an artificial exposure chamber. J Drug Assessment 1: 40-47.
19. Endo S, Gotoh M, Okubo K, Hashiguchi K, Suzuki H, Masuyama K (2012) Trial of pranlukast inhibitory effect for cedar exposure using an OHIO chamber. J Drug Assessment 1: 48-54.
20. Mori S, Pawankar R, Ozu C, Nonaka M, Yagi T, Okubo K (2012) Expression and role of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1 and TIMP-2 in allergic nasal mucosa. Allergy Asthma Immunol Res 4(4):231-239.
21. Igarashi T, Nakazato Y, Kunishige T, Fujita M, Yamada Y, Fujimoto C, Okubo K, Takanashi H (2012) Mometasone furoate nasal spray relieves the ocular symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Nippon Med Sch 79(3): 182-189.
22. Wakabayashi K, Hashiguchi K, Kanzaki S, Fujioka M, Tanaka N, Kawashima K, Suematsu K, Yamamotoya H, Iwasaki M, Gotoh M, Horibe S, Naito K, Okubo K (2012) Puranlukast dry syrup inhibits symptoms of Japanese cedar pollinosis in children using OHIO chamber. Allergy Asthma Proc 33(1): 102-109.
23. 大塚博邦、高梨征雄、大久保公裕 : スギ花粉症季節前発症における鼻汁細胞診の解析 . アレルギー61(8): 1092-1103, 2012.
24. 秋山一男、長谷川真紀、福田健、平田博国、大久保公裕、後藤穰、榎本雅夫、竹内裕美、出原賢治、川崎誠司、宮本昭正 : あらすたと 3gAllergy の臨床的有効性に関する検討—第 1 報—多施設共同研究による評価 (内科・耳鼻咽喉科における検討) . アレルギー・免疫 19(12):114-128, 2012
25. 大久保公裕 : 季節性アレルギー性鼻炎に対するフェキソフェナジン塩酸塩と塩酸ブソイドエフェドリン配合剤の有効性及び安全性の検討 : 第 相/第 相、ランダム化、二重盲検、平行群間比較試験 . アレルギー・免疫 19(11): 134-134-146, 2012.
26. 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.
27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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、多施設共同、非盲検、無対照試験．アレルギー・免疫 21(2): 306-317, 2014.
 32. 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.
 33. 菅原一真、御厨剛史、橋本誠、原浩貴、大久保公裕、山下裕司：プ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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 大久保公裕：花粉症治療最前線．公衆衛生 78(2):116-120, 2014.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎．JOHNS 29(3): 495-502, 2013.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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

症状重症度の平均値の推移 (Base ~ Endポイント)

