

スギ花粉症に対する早期介入の効果と効果評価に関する研究

研究分担者	岡野光博	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	准教授
研究協力者	檜垣貴哉	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員
研究協力者	春名威範	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員
研究協力者	野山和廉	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員

研究要旨

スギ花粉症の早期介入効果を検討する目的で、スギ花粉症に対する皮下免疫療法が気管支喘息など他のアレルギー疾患の新規発症を予防しうるのか検討した。さらにスギ花粉症における最小持続炎症の検出を試みた。また臨床的に意味のある QOL スコアの最小変動値（Minimal clinically important difference: MCID）を算出した。免疫療法を行った患者の内、6年間のフォローアップでは4.9%にのみ気管支喘息の新規発症がみられた。スギ花粉誘発無発症者でも鼻汁中 ECP の上昇を認めた。5シーズンを通じた総 QOL スコアの平均 MCID は 6.804 となった。以上より、スギ花粉症に対する皮下免疫療法は新規喘息発症を予防する可能性、スギ花粉症においても最小持続炎症が存在すること、JRQLQ において総 QOL スコアで 6.8 の変化は臨床的に意味のある差と思われた。

A. 研究目的

アレルギー疾患に対する免疫療法や薬物治療による早期介入の重要性が指摘されているがスギ花粉症では未明な点が多い。今回我々は、スギ花粉症に対する早期介入の効果と評価を解析する目的で以下の検討を行った。すなわち、スギ花粉症に対する皮下免疫療法の気管支喘息など他のアレルギー疾患の新規発症の予防効果、スギ花粉症における最小持続炎症の検出、臨床的に意味のある QOL スコアの最小変動値（Minimal clinically important difference: MCID）を算出、について検討した。

B. 研究方法

標準化スギ花粉エキスをを用いた皮下免疫療法を行ったスギ花粉症患者のうち、2005年～2006年に維持療法を施行した患者44例を対象とした。2011年4月に面接あるいは電話調査を行い、気管支喘息やスギ花粉症以外のアレルギー性鼻炎を新規に発症したか問診した。スギ花粉の非飛散期である2012年8

月に、通年性鼻炎を有さないスギ花粉症患者を対象に、スギ花粉エキス付着ディスクによる連続鼻粘膜誘発反応を行った。誘発5分後の発症の有無を観察した。さらに鼻汁中 ECP 濃度を比較した。2009年～2013年に実施した6件の臨床試験の JRQLQ データを基に、フェイススケールの1変動に応じた総 QOL スコアの変化値を算出した。

（倫理面への配慮）

被験者に対しては学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で行った。

C. 研究結果

フォローアップのできた41例（93.2%）のうち、2例（4.9%）にのみ気管支喘息の新規発症がみられた。また新規に通年性鼻炎を合併した患者はおらず、新規の季節性鼻炎を発症したものは41例中2例（4.9%）であった。気管支喘息を新規に発症した群と対照群との間に年

年齢、性、治療前血清総IgE量、治療前スギ特異的IgE抗体価、維持抗原量、維持期間での有意な差はみられなかった。1日目の誘発反応では、20名中5名(25%)が発症した。1日目誘発の陽性者と陰性者を比較すると、2日目対照ディスク中のECP濃度には2群間で差を認めず、また1日目誘発陰性者であっても1日目対照ディスクと比較して2日目対照ディスク中のECP濃度は有意に亢進した。フェーススケールの1変動に応じた総QOLスコアの変化値を算出した。2009年でのMCIDは10.469であった。2010年は2件の臨床試験を行ったが、MCIDはそれぞれ6.026および5.441であった。2011年は6.396、2012年は6.953、2013年は5.540であった。これらの総QOLスコアの平均MCIDは6.804となり、1項目当たりでは0.400となった。試験方法の違いや実薬とプラセボ薬でのMCID値に有意な差を認めなかった。さらに、総花粉飛散数とMCID値との間には有意な相関関係を認めなかった。

D. 考察

これまでに、アレルギー性鼻炎に対する皮下免疫療法が喘息など他のアレルギー疾患の発症を予防することを示した報告がある。例えばPAT-study (Moller C, et al. J Allergy Clin Immunol 2002) では、喘息のない小児花粉症患者を対象とし、3年間の免疫療法の有無による治療終了2年後の喘息発症率を比較したところ、免疫療法を施行しなかった群での喘息発症率(44.4%)に比較して免疫療法群では喘息発症率が24.1%と半減することが示されている。今回の検討では、PAT-studyなどとも比較して喘息の新規発症率はごく軽度であり、スギ花粉症に対する免疫療法は喘息の新規発症を予防する効果が期待できることが示唆された。海外では、発症に要する抗原濃度の1/100であっても鼻粘膜誘発によって鼻汁中ECP濃度が亢進することが報告されている(Roquat A, et al. 1996)。今回の結果では、誘発陰性、すなわち未発症であっても鼻汁中ECP濃度が亢進することが明らかとなり、スギ花粉症においても最小持続炎症が確認された。国際的なアレルギー性鼻炎のQOL調査票であるRQLQに関しては包括的質問票をアンカーとしたMCIDが算出され、1項

目あたり約0.5のQOLの差は臨床的に有意義ということが報告されている(Juniper EF, et al. J Allergy Clin Immunol 1996)。RQLQとJRQLQは項目数や尺度に違いがあるが、ほぼ同様のMCIDを示すことが明らかとなった。

E. 結論

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okano M, et al. Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 277-279, 2011.
- 2) Hosoya K, Okano M, et al. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-131, 2011.
- 3) Yonekura S, Okano M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 38: 600-607, 2011.
- 4) Makihara S, Okano M, et al. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergology International* 61; 295-304, 2012.
- 5) Higaki T, Okano M, et al. COX/PGE₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.
- 6) Okano M, et al. Characterization of Japanese cypress pollinosis and the effect of early interventional treatment for cypress pollinosis. *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 12: 1-9, 2012.
- 7) Higaki T, Okano M, et al. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis. *Allergology International* 62: 487-493, 2013.
- 8) Gotoh M, Okano M, et al. 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 of asthma guideline. Allergology International 62: 181-189, 2013.

9) Imoto Y, Okano M, et al Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis. PLoS One 8: e67057, 2013.

2. 学会発表

1) 岡野光博. 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011年 (シンポジウム).

2) 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011年.

3) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012年 (シンポジウム).

4) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における鼻噴霧用ステロイド薬の位置づけ-早期介入の意義-. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪. 2012年.

5) 岡野光博. アレルギー性鼻炎の治療-点鼻ステロイドの利点. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013年 (シンポジウム).

6) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における Minimal Persistent Inflammation. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013年 (教育講演).

7) 岡野光博. Th2 サイトカイン阻害薬の可能性. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013年 (教育セミナー).

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他