

## スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果の検討と早期介入に向けての検討

業務主任者	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	教授
研究協力者	米倉 修二	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	助教
	飯沼 智久	千葉大学大学院医学研究院	先進気道アレルギー学寄附講座	特任助教
	船越 うらら	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	浜崎 佐和子	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	大熊 雄介	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	大木 雄示	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	新井 智之	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	鈴木 智	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	森本 侑樹	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員

### 研究要旨

花粉症に対する舌下免疫療法特徴を明らかにして治療の有効な展開を図るために、患者のQOLへの影響、費用便益を検討した。また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対しても本治療法の有効な普及を目指す検討を進めた。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとする有効性の検討を進めた。また、スギ花粉症患者の末梢血中にはST2陽性Th2細胞が存在し、発症に関与するpathogenic Th2細胞としての可能性が示唆された。

A 研究目的：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法の治療効果の特徴、QOLへの影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義を検証する。また、発症の機序としてメモリーTh2細胞の役割について検討を進めた。

B 研究方法： スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法を受療する患者を対象に、スギ花粉飛散期前と飛散ピーク時にJRQLQ調査表を用いてQOL調査を行う。また飛散終了後に費用便益の検討と免疫療法の継続に関する患者の意識調査を行う。また、携帯端末を貸し出して、舌下免疫療法の実施に関して定期的な確認を行う一方、花粉飛散情

報の提供や治療相談を提供して相互の情報交換を進める。

スギ花粉感作陽性・未発症者に対して、花粉飛散2カ月前から飛散中のスギ花粉エキスの舌下投与がスギ花粉症発症を抑制するかどうかと発症のバイオマーカーについて、多施設共同プラセボ対照2重盲検試験で明らかにする。

スギ花粉症患者の末梢血CD4陽性T細胞中のST2の発現解析、スギ花粉抗原ならびにIL-33刺激後の各種サイトカイン産生について検討する。また、スギ花粉感作陽性・未発症者のスギ花粉飛散前、飛散後にST2陽性CD4陽性T細胞について解析を行う。

C 結果： 舌下免疫療法受療者を対象に、スギ花粉飛散期前からQOL調査と、30名には携帯端末を貸し出して医師との情報交換を通して舌下免疫療法の課題の検討を進めている。

スギ花粉感作陽性・未発症者に対する発症予防

試験については新規に研究計画書を作成し、千葉大学臨床試験部でデータ管理、監査、統計解析を行うことになった。

症例数の設定は、これまでの観察研究および介入試験の結果から平年並みの花粉飛散量であれば、実薬群 6%の発症、プラセボ群 20%の発症が想定され、有意水準 5%、検出力 0.8 で臨床試験を計画すると、1群 90 名計 180 名の症例数が必要になる。1割の脱落を見越して計 200 症例を設定した。平成 25 年度、26 年度の 2 年間の試験とし、本年度は当科で 20 名が参加して実施している。

スギ花粉症患者では健康人（感作陰性・未発症）に比較して ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞数が多く認められた。末梢血 CD 陽性 4T 細胞をスギ抗原、IL-33 で刺激することによって健康者では IL-5 など Th2 サイトカインの産生はほとんどみとめられないが、スギ花粉症患者では IL-5, IL-13 などのサイトカインの産生が認められ、さらにスギ花粉抗原と IL-33 の同時刺激により Th2 サイトカインの産生は相乗的に増加がみられた。感作陽性・未発症者では、スギ花粉飛散により発症することで非発症者に比較して ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞数の増加がみられた。

D 考察：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法の治療効果の特徴、QOL への影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す意義は大きい。今後はさらに、舌下免疫療法が有する治療の特徴を明らかにしていく必要がある。また、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義は大きく、今後検討を継続する。

ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞はスギ花粉抗原と IL-33 の共刺激により多量の Th2 サイトカインの産生を介して発症や発症後の慢性化、重症化に作用している可能性が示唆された。

E 結論：舌下免疫療法の特徴を活用して、寛解、予防を目指した治療の有効な展開を図る必要がある。Pathogenic Th2 細胞の発症、重症化への関与が示唆される。

F 健康危険情報 なし

## G 研究発表

### 1、論文発表

1. Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T. The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity. in press.*
2. Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine A, Sakurai T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Nakayama T. Mucosal T cells that express high IL-17RB levels are involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology in press.*
3. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol. in press*
4. Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzuki H, Haruna S, Hotomi M, Horiguchi S, Mashima Y, Matsubara S, Nakayama T, Hirakawa K, Okamoto Y; on behalf of Drafting Committee for Acute Rhinosinusitis Management Guideline, the Japanese Rhinologic Society. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* (14)00105-9.2014
5. Sasahara G, Koto M, Ikawa H, Hasegawa A, Takagi R, Okamoto Y, Kamada T. : Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiat Oncol.* 3;9(1):92.2014
6. Sakurai T, Inamine, A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- $\gamma$ . *Clin Exp Immunol* 2014;178:55-74

## 邦文論文

1. 岡本美孝：アレルギー免疫療法の基礎と臨床。呼吸33：1183-1189。2014
2. 高井敏朗，岡本美孝，大久保公裕，他：ダニアレルギーワクチン標準化に関する日本アレルギー学会タスクフォース報告：アレルギー-63：1229-1240。2014
3. 岡本美孝：ガイドラインのワンポイント解説 鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版(改訂第7版) 改訂のポイント 花粉症に対する初期療法の考え方：アレルギー-63：1216-1222。2014
4. 岡本美孝：【アレルギー診療最前線】 アレルギー免疫療法のリバイバル：メディカル朝日43：22-24。2014
5. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：大阪小児科医会会報171：13-15。2014
6. 岡本美孝：【アレルギー疾患におけるアレルギー再考】 アレルギー疾患の積極的治療 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：小児科診療77：1337-1342。2014
7. 岡本美孝：医学の窓 各科の話題 耳鼻咽喉科 スギ花粉症に対する舌下免疫療法：千葉県医師会雑誌 66：297-298。2014
8. 岡本美孝：新規医療技術の保険診療化を目指して 舌下免疫療法：日本耳鼻咽喉科学会会報117：714-716。2014
9. 岡本美孝：上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用 アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して：日本耳鼻咽喉科学会会報117：345-350。2014
10. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 我が国におけるアレルギー性鼻炎の現状と治療：日本鼻科学会会誌52：435-441。2014
11. 岡本美孝，Crawford Bruce，奥泉薫：鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係る経済的損失：医学ジャーナル50：983-991
12. 岡本美孝【アレルギー性鼻炎 適切に患者対応するための多角的視点】 アレルギー性鼻炎の実態と変遷：薬局 65：361-366。2014
13. 岡本美孝，米倉修二：いま知りたい 花粉症に対する舌下免疫療法：薬事56：382-385。2014
14. 鈴木五男，岡本美孝：小児通年性アレルギー性鼻炎に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験：Progress in Medicine 34：1475-1489。2014
15. 米倉修二，櫻井大樹，櫻井利興，飯沼智久，大熊雄介，山本陸三朗，花澤豊行，岡本美孝：舌下免疫療法を用いたスギ花粉症に対する早期介入 スギ花粉感作陽性未発症者を対象とした発症予防についての検討。耳鼻咽喉科免疫アレルギー-32：197-201。2014
16. 米倉修二，岡本美孝：アレルギー用語解説シリーズ アレルギー免疫療法。アレルギー-34：1719-1722。2014
17. 米倉修二，岡本美孝：【アレルギー免疫療法～臨床の最前線～】 アレルギー性鼻炎におけるアレルギー免疫療法の意義と効果。アレルギー・免疫 21：1074-1082。2014
18. 米倉修二，岡本美孝：【専門医のためのアレルギー学講座】 妊娠とアレルギー疾患 妊娠とアレルギー性鼻炎。アレルギー-63：661-667。2014

## 2、学会発表

### 国外発表

1. Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T. Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award., Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月
2. Okamoto Y. Subjective versus objective tools to evaluate the success of immunotherapy. Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society 2014) 2014年6月
3. Yonekura S, Iinuma T, Sakurai D, Okamoto Y. A study of late-phase reaction in allergic rhinitis using environmental challenge chamber: Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society 2014) 2014年6月
4. Sakurai D, Yonekura S, Iinuma T, Okamoto Y. Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients. Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society 2014) 2014年6月
5. Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi Kohno Prevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月

## 国内発表

1. 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用; アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 宿題報告. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014 年 5 月福岡
2. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の機序に基づいた新たな治療戦略. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
3. 岡本美孝. スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
4. 岡本美孝. 小児の one airway, one disease-up to date-耳鼻咽喉科から、シンポジウム. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
5. 米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 山本陞三朗, 花澤豊行, 岡本美孝. 花粉症発症に対するアレルゲン舌下免疫療法による 2 次介入の有効性の検討. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
6. 新井智之, 米倉修二, 櫻井大樹, 鈴木智, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎患者の血中好塩基球の検討. 第 74 回臨床アレルギー研究会. 2014 年 11 月東京
7. 新井智之, 山本陞三朗, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的 IgE の検討. 第 32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014 年 8 月大阪.
8. 大熊雄介, 飯沼智久, 山本陞三朗, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎遅発相の病態に関する検討. 日本鼻科学会総会・学術講演会. 2014 年 9 月大阪
9. 飯沼智久, 米倉修二, 大木雄示, 大熊雄介, 山崎一樹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. スギ花粉症の感作未発症と発症者における pathogenic Th2 細胞の検討. 日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
10. 新井智之, 山本陞三朗, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と IgE の反応性の検討. 第 53 回鼻科学会. 2014 年 9 月大阪.
11. 大木雄示, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 岡本美孝. 慢性副鼻腔炎患者の鼻内真菌培養と真菌特異的 IgE に関する検討. 日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
12. 船越うらら, 仲野敦子, 有本友季子, 山崎一樹, 茶園英明, 花澤豊行, 岡本美孝. 日本口腔・咽頭科学会 2014 年 9 月札幌
13. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の検査と治療. 耳鼻咽喉科専門医講習会. 2014 年 11 月横浜
14. 岡本美孝. 免疫療法における主観的と客観的評価法の検討. ランチョンセミナー. 日本免疫学会. 2014 年 12 月京都
15. 岡本美孝. 舌下免疫療法の実際. 第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 12 月横浜

H 知的財産権の出願・登録状況 なし