

委託業務成果報告(分担)

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

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年から保険適応での治療が始まった。この研究では2010年から2012年まで通して行われたSLITの二重盲検比較試験における抗体産生に関する検討を行った。実際にそのSLIT二重盲検比較試験の結果はプラセボと比較して、実薬では1年目には約25%の症状改善効果を示し、2年目ではこの抑制効果は35%にまで増加し、経年的な効果の増加が認められた。併用薬剤の使用状況やQOLに関しても同様で実薬で薬剤減少、QOLの軽快が有意に認められ、スギ花粉症に対するSLITの効果が実証された。この時にスギ特異的IgE、スギ特異的IgG4、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE、スギ特異的IgE/総IgEの経年的評価を実薬とプラセボで行った。実薬では早期よりスギ特異的IgEの増加、その後にスギ特異的IgG4が認められ、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgEも1年目のシーズン後期にプラセボより増加する傾向が認められた。このような抗体産生に関するSLITの影響は効果とも関連する抗体産生の変動と考えられ、アレルギー治療に関するバイオマーカーの状況など今後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、皮下免疫療法と舌下免疫療法が施行されるようになった。皮下免疫療法では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)。皮下注射でも同様であるが、効果発現機序の全貌と効果発現に関するバイオマーカーについてはまだ完全に明らかにはなっていない。そこで我々は531症例という大きな集団を対象とした二重盲検比較試験を行い実薬群とプラセボ群の抗体測定を行い、スギ特

異的IgE、スギ特異的IgG4、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE、スギ特異的IgE/総IgEの経年的評価を行った。

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2週間は増量期、その後維持量の2000JAUの1mlで連日1回投与とした。初回の舌下投与は2010年より開始し、2011年、2012年の花粉飛散季節を症状観察期間として、2012年花粉飛散季節終了後まで継続した。効果判定の症状は症状日記、JRQLQを用いて総鼻薬物症状、総鼻症状、総眼薬物症状、総眼症状、健康関連QOL、総括的状況を算出した。症例は関東在住の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の531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に比べ実薬群では優位に低く推移した。どの症状も本格飛散開始時期からプラセボでは急に悪化した。舌下免疫療法群では有意に抑制された。QOLも実薬群で有意差にその悪化が軽い事が認められた。

2012年は少量飛散でくしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻眼の総症状は実薬で約35%プラセボより有意に低く推移した。健康関連QOL、総括的状況も同様に有意に低かった。

これらの症例に対し、総IgE、スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4の測定を開始前、2011年季節前、季節中、季節後、2012年季節前、季節中、季節後の7回測定し、スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE、スギ特異的IgE/総IgEの経年的評価を実薬とプラセボで行った。実薬では早期、2011年季節前からスギ特異的IgEの増加が持続的に認められた。またその変動は季節中に増加し、自然暴露での増加が考えられた。しかし自然暴露での抗体産生の加速は2年目では減少した。スギ特異的IgG4では花粉飛散季節終了後に向かい徐々に増加する傾向が認められ、ここでも自然暴露による抗原特異的IgG4が確認された。一方、プラセボ群ではスギ特異的IgEの季節変動は認められるものの、実薬より低値であったが、季節でのIgE抗体産生加速は大きかった。スギ特異的IgG4のプラセボでの自然暴露影響の季節変動はごく僅かであった。スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE比率でも1年目のシーズン後期にプラセボより増加する傾向が認められた。

D. 考察

舌下免疫療法SLITは2014年にスギ花粉症に対し製造承認、保険適応が認められた治療法である。現在、ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対しても製造承認申請が行われており、国際的にも国内でも多くの評価に値する論文が報告されて一般的治療になってきたアレルギー性鼻炎に対する新規治療法である。

我々もいくつかの論文を発表してきた。その中で制御性T細胞のバイオマーカーとしての可能性や効果発現メカニズムである事も発表してきた(J Allergy Clin Immunol 124: 842-845.

2009.)。しかし一般的に測定できる方法論ではなく、その測定は研究的側面が高い。今回我々は531症例という大きな集団での二重盲検比較試験で、総IgE、スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4の測定を開始前、2011年季節前、季節中、季節後、2012年季節前、季節中、季節後の7回測定し、その結果を考察した。継時的変化、季節的変動などを考えSLIT効果発現メカニズムを考察した。スギ特異的IgEは早期から増加し、それは持続的に認められた。季節変動もあり、自然暴露での増加が考えられた。2年目での加速の減少は2年目の効果の方が良かったことを考えると効果発現に関係するものと考えられた。スギ特異的IgG4の増加はSLIT効果発現に最も深く関係する事が今までにも示唆されているが、その増加は顕著で、自然暴露による増加も確認された。プラセボでの自然暴露影響の季節変動が僅かである事を考えるとSLITは自然暴露の抗体産生にも変調を生じさせている可能性が高い。これらをまとめたスギ特異的IgG4/スギ特異的IgE比率の増加は直接、効果発現機序にも関連するものと考えられる。

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。しかし今まで効果発現機序に関する抗体産生から見た報告は一定の見解が少ない。我々がスギ花粉症という抗体産生の季節的変動をみるアレルギーで一定の抗体産生の変動をとらえる事が出来た。この中でスギ特異的IgG4の増加はもちろんであるが、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE比率の増加を見る事がSLITによって生じている免疫変化を表す良い指標である事が示唆された。

F. 研究発表 論文

1. Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatubara M(2015) Safety and efficacy of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children 2 to <15 years of age with perennial allergic rhinitis: A mutisentre, open-label trial. Allergol Int 64(1)Jan: 60-65.
2. Okubo K, Okamasa A, Honma G,

- Komatubara M(2014) Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a multisentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int* 63(4)Dec: 543-551.
3. Hosoya K, Masuno S, Hashiguchi K, Okubo K(2014) Placebo-controlled study with OHIO chamber of prophylactic pranlukast for children with Japanese cedar pollinosis: TOPIC-J III study. *J Drug Assessment* 3: 51-59.
4. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H(2014) Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014. *Allergology Int* 63: 357-375.
5. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K (2014) Expression and roles of periostine in otolarngological disease. *Allergology Int* 63(2): 171-180.
- G.知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）なし

Cedar pollen-specific IgG4 / specific IgE

