

スギ花粉は予防できるか？

-抗原舌下投与の感作陽性未発症者への効果についての検討-

研究分担者：太田伸男 山形大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者：鈴木祐輔 山形市立病院済生館耳鼻いんこう科
倉上和也 公立置賜総合病院耳鼻咽喉科

研究要旨

今回我々はスギ花粉に感作されスギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性であるが、症状をまだ発症していない症例を対象にスギ花粉舌下免疫療法を行い、その予防効果やメカニズムについて検討を行った。無作為に実薬群とプラセボ群に分け検討を行った。その結果、1シーズンの投与では新規スギ花粉発症患者数は実薬群、プラセボ群で差異は認められなかった。しかし、プラセボ群ではスギ花粉特異的 IgE 抗体に変動を認めなかったが、実薬群では経過中に抗体価の有意な上昇が認められた。また、花粉飛散前後で Cry J 刺激時の CD4 陽性 T 細胞、B 細胞、単球の IL-10 産生能に変化が認められた。以上から、IgE 抗体価、IL-10 産生能が舌下免疫療法の作用機序の一端を担っている可能性が示唆され、より長期的な検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

スギ花粉症患者数は増加傾向にあり、花粉飛散期には鼻や眼の症状だけではなく睡眠、勉強、仕事など労働生産性や QOL も障害されることが明らかになっている。一旦発症すると自然寛解は中高年になるまでは期待できず、有効な予防法は確立されていない。

一方、スギ花粉症に対する舌下免疫療法治療薬が平成 26 年 10 月から開始され、その治療効果が期待されている。スギ花粉症を発症している患者が適応であり、未発症者に対する舌下免疫療法の効果についてはまだ検討がなされていない。舌下免疫療法による発症予防が確認されれば、今後のスギ花粉症患者の増加の歯止めになることが期待出来る。

今回我々はスギ花粉に感作されスギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性であるが、症状をまだ発症していない症例を対象にスギ花粉舌下免疫療法を行い、その予防効果やメカニズムについて検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象：スギ花粉特異的 IgE 抗体値が 2 + 以上、かつスギ花粉抗原誘発試験が陰性で、発症していない成人症例 33 例。男性 12 例女性 21 例である。無作為に実薬群 15 症例とプラセボ群 18 症例に分け検討を行った。両群で、男女比、年齢や治療前の各種特異的 IgE 抗体価に有意な差は認めなかった。舌下免疫抗原投与開始前、スギ花粉飛散開始前、飛散ピーク時、飛散終了時に血液中のスギ花粉特異的 IgE、ダニ特異的 IgE、ハウスダスト特異的 IgE、総 IgE を測定しその効果につき検討を行った。また、各種リンパ球に対し CryJ による刺激を加えることにより、スギ花粉飛散前・飛散後の IL-10 産生能の変化についてフローサイトメトリーを用いて検討を行った。

倫理面への配慮：本試験は臨床研究に関する倫理指針、及びヘルシンキ宣言を遵守して実施する。本研究開始前に患者に対し副作用も含め十分に説明を行い、同意を得た。本研究離脱希望時はいつでも可能であることについても言及した。各施設の倫理委員会にて承認

を得、参加者から文書で同意を得た。

C. 研究結果

スギ花粉の飛散：2014年度の山形市におけるスギ花粉総飛散の平均は2034個/cm²で、例年よりやや少なかった。

新規発症：本研究の経過中、実薬群で3症例、プラセボ群で1症例が新たにスギ花粉症を発症したが群間に有意差は認めなかった（ $P = 0.23$ ）。

スギ花粉特異的IgE抗体価：プラセボ群では経過中有意な変化を認めなかった。しかし、実薬群においては飛散開始前の値に比べ飛散中の抗体価は有意な上昇を認めた（ $P = 0.04$ ）（図1）。

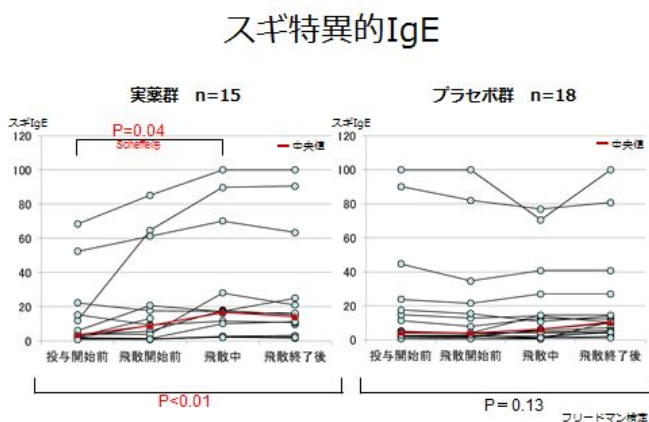


図1

ダニ特異的IgE抗体価、ハウスダスト特異的IgE抗体価、総IgE抗体価は実薬群、プラセボ群ともに経過中有意な変動を認めなかった。

IL-10 産生能：プラセボ群では花粉飛散前後でCD4陽性T細胞数の有意な変化を認めなかった。しかし実薬群ではCry J刺激時のIL-10産生能の有意な低下を認めた（ $P = 0.04$ ）（図2）。実薬群・プラセボ群ともに花粉飛散前後でCD8陽性T細胞の有意な変化を認めなかったが、B細胞では実薬群においてIL-10産生能の有意な低下を認めた（ $P = 0.01$ ）。また、単球においては実薬群・プラセボ群ともにIL-10産生能の有意な低下を認めた（ $P < 0.03$ ）（図3）。

発症者と未発症者の違いについて検討したが、投薬開始前のスギ特異的IgE抗体価、経過中のスギ特異的IgE抗体価の変動、各種リンパ球のIL-10産生能のいずれについても有意な差異が認められなかった。

IL-10 in CD4 Tcells

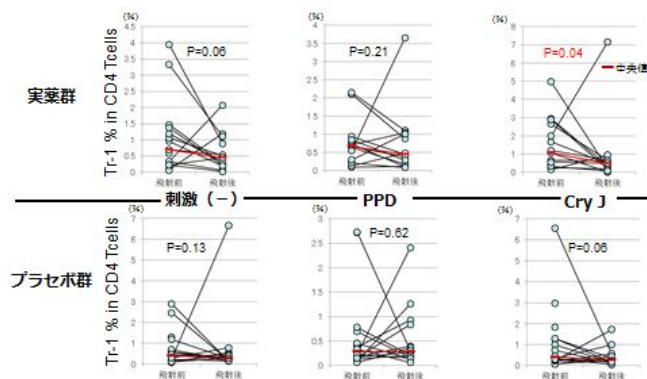


図2 ウイルコクソン符号付順位相検定

CryJ刺激によるIL-10陽性細胞数

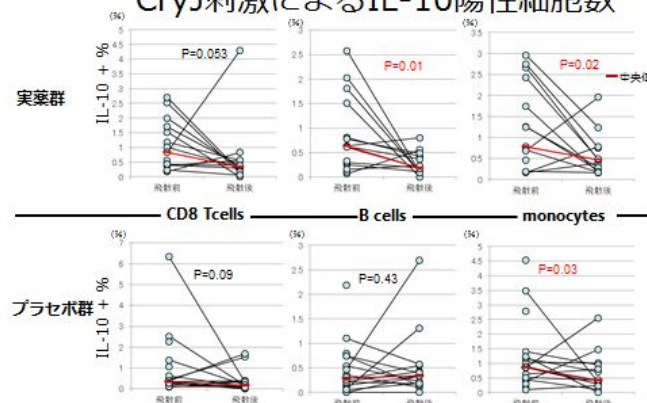


図3 ウイルコクソン符号付順位相検定

D. 考察

花粉抗原に暴露されることによりCD4陽性T細胞に抗原提示が行われ、B細胞がIgE抗体を産生し感作が成立する。しかし、感作されていても実際に症状がおこる発症率は40-50%である。本検討ではIgE抗体が産生され感作が成立しているがまだ発症していない症例を対象に、スギ花粉舌下免疫療法が発症を予防しうるかどうかを検討した。

舌下免疫療法により抗原特異的IgE抗体が抗体価は一時的に上昇するとされている。本研究でもプラセボ群と比べ、経過中の有意なスギ花粉特異的IgE抗体価の上昇を認めた。このことから、IgE抗体価の上昇が舌下免疫療法の作用機序の一端を担っている可能性があると考えられる。花粉症患者（発症者）への舌下免疫療法では、その後経過とともに特異的IgE抗体価が上昇しなくなるとされており、本研究における未発症者への舌下免疫療法による特異的IgE抗体価の上昇が一過性のものなのか、持続するものなのかは今後も経過を追

う必要があると考えられる。

舌下免疫療法では新規アレルゲンに対する感作予防効果についての報告もあるが、本研究ではダニ/ハウスダスト/総IgE抗体価の変動は認められなかった。今回の検討は1シーズンのみであり効果が不十分であることも考えられるため、今後も継続した検討が必要である。

舌下免疫療法の作用機序はIL-10 およびIL-10を産生するTr-1が誘導され、好酸球や肥満細胞の浸潤や活性化を抑制するとされている。今回の検討では、未発症者においてはCD4陽性T細胞のCry J刺激時のIL-10産生能は低下した。また、CD4陽性T細胞の他にもB細胞や単球におけるIL-10産生能にも変化が認められ、舌下免疫療法の何らかの機序に關与している可能性が示唆された。

本検討の経過中に新たにスギ花粉症を発症した症例も認められたが、実薬群とプラセボ群で有意な差は認めなかった。1シーズンでのみの投与では予防としての効果が不十分である可能性もあるため、より長期間投与の検討も必要と考えられる。

E. 結論

スギ花粉に対し感作が陽性であるが未発症である症例に対し舌下免疫療法を行った。経過中、スギ花粉抗原特異的IgE抗体価の上昇を認め、舌下免疫療法の作用機序の一端を担っている可能性が示唆された。また、CD4陽性T細胞の他にもB細胞や単球においてもIL-10産生能の変化を認め、何らかの機序に關与している可能性も示唆された。実際の予防効果についてはプラセボ群と差異は認めず、より長期的な検討が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S.: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 41:1-5, 2014
- 2) Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K: The Expressions and Roles of Periostin in

Otolaryngological Diseases. *Allergology Int.* 63(2):171-180, 2014

3) 太田伸男, 鈴木祐輔, 倉上和也, 千田邦明, 古川孝俊, 欠畑誠治: イネ科花粉症患者の睡眠障害および労働生産性に対する第2世代抗ヒスタミン薬の治療効果 *Progress in Medicine* 34(4):785-791, 2014

4) 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 その他 他のアレルギー疾患を合併している患者への注意点 気管支喘息、アレルギー性結膜炎、口腔アレルギー症候群、アトピー性皮膚炎. *日本鼻科学会会誌* 52(4):475-479, 2014

5) 鈴木祐輔, 太田伸男: 一歩進んだ鼻アレルギー治療 第二世代抗ヒスタミン剤 アレルギーの臨床 33(12):1096-1100, 2014.

6) 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する治療戦略と治療薬の使い分け *花粉症 薬局* 65:375-379, 2014.

7) 黒野祐一, 鴻信義, 太田伸男: スギヒノキ花粉症に対する効果的な薬物治療 *内科* 113:K1-k6, 2014

8) 太田伸男: 耳鼻咽喉科免疫疾患 基礎と臨床のクロストーク *都耳鼻会報* 144(1):43-47, 2014

9) 太田伸男: 鼻の疑問に答える 鼻乾燥感、痂皮形成の診療は? *JOHNS* 30(7):720-726, 2014

10) 太田伸男: アレルギー用薬を処方する際のポイント 季節性アレルギーへの薬物治療 *耳鼻咽喉頭頸部外科* 86(3):232-236, 2014

11) 太田伸男: アレルギー性鼻炎・花粉症 アレルギー専門医セミナー 149:25-29, 2014

2. 学会発表

- 1) 太田伸男: ランチョンセミナー アレルギー性鼻炎の治療 アレルギー炎症と鼻噴霧用ステロイド薬. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 徳島; 2014年2月
- 2) 太田伸男: シンポジウム 非定型性鼻炎 その本態は? 血管運動性鼻炎の病態 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014年5月
- 3) 太田伸男: 花粉症・アレルギー性鼻炎 日本アレルギー学会専門医講習会, 東京; 2014年8月

- 4) 太田伸男：ランチョンセミナー 上下気道の局所ステロイド薬の役割 耳鼻科の立場から。第53回日本鼻科学会, 大阪;2014年9月
- 5) 太田伸男：ランチョンセミナー 花粉症の睡眠障害と労働生産性 第27回日本口腔咽頭科学会, 札幌;2014年9月
- 6) 太田伸男：パネルディスカッション 気道粘膜の炎症病態における上気道と下気道の相互作用 上気道好酸球性炎症の下気道病変に及ぼす影響 その病態とマネジメント 第66回日本気管食道科学会, 高知;2014年11月
- 7) 太田伸男：Total Allergist をめざして花粉症診療 Q&A 鼻炎 第1回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会, 横浜;2014年12月

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 なし