

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591865

研究課題名（和文）スギ花粉症の新規治療法・舌下免疫療法の臨床評価と効果判定法の研究

研究課題名（英文） A study of clinical efficacy and biomarkers of newly developed sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis.

研究代表者 湯田 厚司 (YUTA ASTUSHI)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80293778

研究成果の概要：

スギ花粉症の新治療・舌下免疫療法の効果と効果判定法の検討を行った。3年間で成人スギ花粉症の舌下免疫を行い、自覚症状日記と QOL 調査による臨床症状の評価を行った。効果判定法として好塩基球からのヒスタミン遊離の変化に着目した。舌下免疫は皮下免疫の臨床成績に及ばないものの薬物治療より有意に有効で処方薬を軽減できた。ヒスタミン遊離変化率は花粉飛散ピーク時に有意に抑制され、大量抗原暴露時のヒスタミン遊離の抑制が機序に関与し、客観的評価法としての可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,000,000	0	1,000,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	450,000	2,950,000

研究分野：アレルギー学 耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：舌下免疫療法 スギ花粉症 ヒスタミン遊離試験

1. 研究開始当初の背景

最近の疫学調査では国民の 25%以上がスギ花粉症に罹患している。スギ花粉症患者は初春期に 2 カ月以上も症状を呈し、社会問題ともなっている。スギ花粉症の治療に画期的な根本治療は無いが、従来から行われてきた免疫(減感作)療法は他の薬物治療よりも効果の高い治療とされる。しかし、皮下注射で行われる免疫療法には問題点も多く、注射時の痛み・頻回の通院・副反応があげられ、これらの理由により普及していない。この問題点

を解決する方法として舌下免疫療法が考えられた。舌下免疫療法は、痛みが無く、在宅治療可能で、安全性が高い新規の治療である。本法のスギ花粉症に対しても新しい治療として注目されているが、現状では我々を含めた限られた施設でのみ試験的に行われているにすぎない。

舌下免疫療法は皮下免疫療法の改良であり、作用機序はこれまでの皮下免疫療法に近いとされるが、未だに明確な作用機序や客観的効果判定法は確認されていない。今後の舌

下免疫療法の発展を考える上では、臨床効果と共に、作用機序や客観的効果判定法の解明が必須である。また、効果の高い免疫療法の普及はこの後も増え続けるスギ花粉症に重要な治療と考えられるので、より安全で侵襲の少ない舌下免疫の検討は有用な治療法の研究として期待が高い。

2. 研究の目的

(1) スギ花粉症の新しい治療法として舌下免疫療法が期待されている。舌下免疫療法はまだ試験段階の治療で、十分な臨床効果が報告されていない。スギ花粉飛散数は毎年大きく増減するため、多年度にわたる臨床評価が必要である。成人舌下免疫療法の臨床症状を追跡し、薬物治療との比較を行い、スギ花粉症における舌下免疫療法の位置づけを検討する。

(2) スギ花粉症に対して多くの治療法が行われているが、臨床評価の方法は自覚症状によるものがほとんどである。現状では信頼できる客観的評価方法はない。今後の免疫療法の展開のなかで、治療効果を自覚症状だけでなく客観的に判断できる試験法の開発が必要である。ヒスタミン遊離試験は末梢血で検討でき、保険適応のある検査法である。一般医療でも容易に検討できる。免疫療法で変化があるヒスタミン遊離試験を追跡し、舌下免疫療法への有用性を検討する

3. 研究の方法

(1) 成人スギ花粉症患者に3年間の計画で標準スギ花粉エキスによる舌下免疫を行った。開始直後の1カ月間は毎日自宅で舌下免疫し、維持量までアレルゲン徐徐に増量した。アレルゲン維持量を2000JAUとし、花粉飛散期は週1回、花粉非飛散期は月2回で維持した。毎日の臨床症状を患者自身が記載し、鼻アレルギー診療ガイドラインに従ってスコア化した。既存の抗ヒスタミン薬などで行う初期療法患者と比較検討し、舌下免疫療法の治療効果を臨床症状から解析した。

(2) 花粉飛散ピーク時に quality of life (QOL)調査を行った。QOL調査には日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ No1)を用いた。臨床症状同様に薬物療法とも比較した。

(3) スギ花粉飛散は毎年増減し、花粉症状の程度に大きく影響する。スギ花粉飛散期の花粉飛散数を毎日測定した。9階建てビルの屋上にダーラム型花粉収集器を設置し、落下するスギ花粉を染色検鏡して観測した。

(4) 舌下免疫の客観的効果判定をヒスタミン遊離試験で検討した。舌下免疫の治療前、治療開始後でスギ花粉飛散前、スギ花粉飛散ピーク時の3回でヒスタミン遊離の変化を検討した。ヒスタミン遊離試験が、末梢血から好塩基球を含む白血球を分離し、スギ花粉抗原による抗原刺激での好塩基球からのヒスタミン遊離をEIA法で測定した。舌下免疫治療群とプラセボ群での比較を行った。

4. 研究成果

(1) 3年間のスギ花粉数は2007年3,144個/cm²、2008年2,691個/cm²、2009年11,938個/cm²であった。過去のスギ花粉飛散の平均が2,691個/cm²であるので、2007年と2008年は中等度飛散、2009年は大量飛散となった。2007年と2008年の飛散が近似しているため両年の比較検討が可能であった。一方で、2009年は他年との比較ができないため、他治療との比較のみが可能である。

(2) 皮下免疫療法は1年目よりも2年目以降に効果が増加し、安定するとされる。3年目に当たる2009年2月と3月のスギ花粉飛散期の症状の結果は、2009年がスギ花粉の大量飛散であったことと、本研究期間(2009年3月31日終了)に解析できないので、スギ花粉飛散が近似していた2007年と2008年の比較をした。その結果、舌下免疫においても1年目よりも2年目で効果が高いことは判明した。

(3) 初期療法(薬物療法)との比較で、舌下免疫はくしゃみと鼻汁で初期療法よりも良好であった。特にスギ花粉飛散前半での効果が高く、有意に症状が軽減されていた。一方、鼻閉は両者に差がなかった。



図1 舌下免疫の自覚症状(くしゃみ)

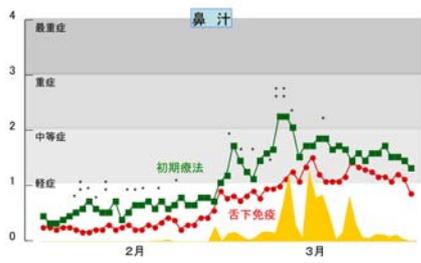


図2 舌下免疫の自覚症状(鼻汁)

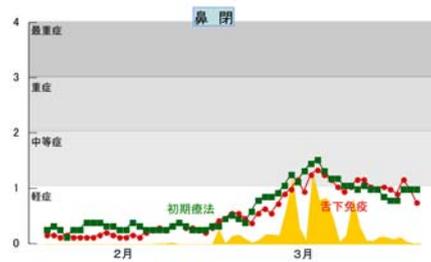


図3 舌下免疫の自覚症状(鼻閉)

舌下免疫療法の大きな特徴は、薬物使用量が少ないことがあげられる。初期療法と比べると明らかに抗ヒスタミン薬や点鼻点眼薬の使用量が少ないことがわかる。薬物使用量を少なくし、臨床症状が軽減されれば、より効果的な治療であると考えられる。

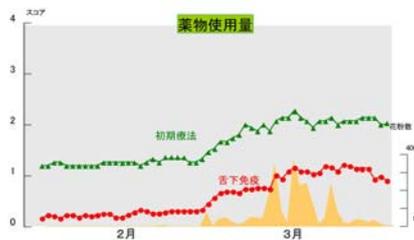


図4 舌下免疫の薬物使用量

(4) 実薬とプラセボを用いたヒスタミン遊離試験の検討では、治療開始前に対する治療後の変化率で検討した。舌下アレルゲンが維持期に達しているが、花粉曝露をまだ受けていない時期の変化率は両群に差はなかった。

しかし、花粉曝露を受けているスギ花粉飛散ピーク時には実薬群での変化が少ないのに対して、プラセボ群では変化率が大きく上昇しており、両群に有意な差($p < 0.05$)が認められた。この結果から、舌下免疫により好塩基球からのヒスタミン遊離抑制があると考えられた。

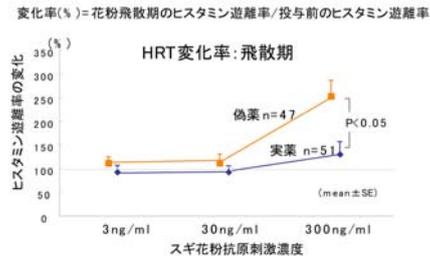


図5 舌下免疫によるヒスタミン遊離率の変化 花粉飛散ピーク時

これらの結果から、以下の結論を得た。舌下免疫療法は、治療効果として薬物使用量を軽減し、既存の薬物治療よりも症状を緩和できる。機序の1つとしてヒスタミン遊離抑制があり、ヒスタミン遊離試験は客観的効果判定法の1つとして検討できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- 1) 湯田厚司, 荻原仁美:スギ花粉症の皮下免疫療法と舌下免疫療法 アレルギーの臨床 29 : 136-141, 2009. 査読なし
- 2) 湯田厚司: 小児アレルギー性鼻炎の対応アレルギーの臨床 28 : 1336-1342, 2009. 査読なし
- 3) 湯田厚司, 荻原仁美, 他: スギ花粉症に対する皮下および舌下免疫療法の現状と課題 東海花粉症 20:64-68, 2009. 査読なし
- 4) 湯田厚司: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状と課題 口咽科 22 : 35-38, 2009. 査読あり
- 5) 湯田厚司, 宮本由起子, 荻原仁美, 服部玲子, 大久保公裕:小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法 アレルギー 58 : 124-132, 2009. 査読あり
- 6) 湯田厚司:スギ花粉症の免疫療法 アレルギーの臨床 28 : 51-57, 2008. 査読なし
- 7) 湯田厚司, 大久保公裕, 他:当科におけるスギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状

と 2 年間の治療成績 耳鼻免疫アレルギー
26:285-289, 2008. 査読あり

8) 湯田厚司, 間島雄一, 他:三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の 2008 年飛散結果と 2009 年飛散予想 東海花粉症 20:26-32, 2009. 査読なし

9) 清水優 押正徳 湯田厚司, 他:スギ花粉症に対する舌下免疫療法-成人例の検討-東海花粉症 19:71-76, 2008. 査読なし

10) 押正徳 清水優 湯田厚司, 他:スギ花粉症に対する舌下免疫療法-小児例の検討-東海花粉症 19:62-70, 2008. 査読なし

11) 湯田厚司, 服部玲子, 坂井田寛, 三品朋子, 鈴木あゆ美, 竹内万彦, 臼井智子, 間島雄一:スギ花粉症に対する免疫療法への効果 日鼻誌 46, 109-113, 2007. 査読あり

12) 湯田厚司, 宮本由起子, 服部玲子, 荻原仁美, 竹内万彦, 間島雄一:スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の花散飛散総数による医療経済効果-医療費による直接経費からの検討- アレルギー 56, 1366-1371, 2007. 査読あり

〔学会発表〕(計 21 件)

1) 荻原仁美, 湯田厚司:スギ花粉症に対する免疫療法の治療成績 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008. 11. 27 東京都

2) 湯田厚司, 荻原仁美:小児スギ花粉症に対する免疫療法の治療成績 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008. 11. 27 東京都

3) 宮本由起子, 湯田厚司:アレルギー性鼻炎患者における喘息合併の検討 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008. 11. 26 東京都

4) 押 正徳, 湯田厚司:小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療成績 第 47 回日本鼻科学会 2008. 9. 26 名古屋市

5) 清水 優, 湯田厚司:成人花粉症に対する舌下免疫療法の治療成績 第 47 回日本鼻科学会 2008. 9. 26 名古屋市

6) 湯田厚司, 宮本由起子:スギ花粉症に対する治療法による QOL への影響 第 47 回日本鼻科学会 2008. 9. 26 名古屋市

7) 湯田厚司:スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状課題 第 21 回日本口腔・咽頭科学会総会 2008. 9. 11 鹿児島市

8) 湯田厚司, :スギ花粉症舌下免疫療法による末梢血好塩基球ヒスタミン遊離率の変化 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008. 6. 12 横浜市

9) 湯田厚司:スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療成績 第 26 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2008. 2. 23 大阪市

10) 湯田厚司:小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法 第 57 回日本アレルギー学会秋季

学術大会 2007. 11. 1 横浜市

11) 湯田厚司:スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果 第 25 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2007. 2. 21. 甲府市

12) Tomoko Mishina, Atsushi Yuta. Clinical effects of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis -results of the first trial year-. 11th Asian Research Symposium in Rhinology 2006. 12. 1 韓国

13) Ayumi Suzuki, Atsushi Yuta. The effects of immunotherapy by Japanese Cedar pollen for Cypress pollinosis. 11th Asian Research Symposium in Rhinology 2006. 12. 1 韓国

14) Atsushi Yuta. The effects of anti-allergic drugs on histamine release from basophils. 11th Asian Research Symposium in Rhinology 2006. 12. 1 韓国

15) 湯田厚司:免疫(減感作)療法の全身副反応例での末梢血好塩基球含有ヒスタミン量とヒスタミン遊離の変化. 第 56 回日本アレルギー学会総会. 2006. 11. 3 横浜市

16) 湯田厚司:小児副鼻腔炎の治療戦略-アレルギー合併例の対応-. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006. 9. 23 四日市市

17) 鈴木あゆ美, 湯田厚司:スギ花粉症の免疫療法へのヒノキ科花粉症に対する効果. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006. 9. 23 四日市市

18) 湯田厚司:免疫(減感作)療法の全身副反応例での末梢血好塩基球含有ヒスタミン量とヒスタミン遊離の変化. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006. 9. 23 四日市市

19) 三品朋子, 湯田厚司:スギ花粉症に対する舌下免疫療法の初年度臨床症状と QOL 調査. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006. 9. 23 四日市市

20) 湯田厚司 アレルギー検査法の進歩 -ヒスタミン遊離試験を中心に- 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会教育セミナー. 2006. 6. 1 東京都

21) 湯田厚司:秋のスギ花粉飛散と気象条件のスギ花粉症への影響- 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2006. 6. 1 東京都

〔その他〕

ホームページ

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/otolaryngology/index.htm>

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/kafun/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯田 厚司 (YUTA ATSUSHI)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号:80293778