スギ花粉症に対する舌下免疫療法のヒノキ花粉症への効果

湯田 厚司^{1,2)}¹⁾ゆたクリニック²⁾三重大学医学部リサーチアソシエート

スギ花粉症の多くにヒノキ花粉症を合併するが、スギ花粉症の免疫療法がヒノキ花粉症に効果的とは限らない。【目的】スギ花粉の舌下免疫療法がヒノキ花粉症にも有効かを検討する。【方法】ヒノキ花粉症合併のスギ花粉症に舌下免疫療法を行った55例を対象とした。本検討の舌下免疫療法は季節前季節中投与法で、維持期に週1回（スギ花粉2000JAU）投与である。スギとヒノキ花粉の飛散期に1週間を単位とするくしゃみ、鼻汁、鼻閉の3項目の10cm長のvisual analog scale (VAS)を検討した。スギまたはヒノキ花粉の飛散期で最も悪かったVASを採用した。【結果】スギ花粉期のVASは0cm 11例（20.0%）、1cmまで19例（34.5%）、2cmまで22例（40.0%）と良好であった。VAS平均ではスギ花粉期（ 3.6 ± 3.2 cm）はヒノキ花粉期（ 2.6 ± 2.7 cm）より大きかったが有意ではなかった。VASがスギ花粉期よりヒノキ花粉期に少しでも悪化した例は20例（36%）であった。スギ花粉に効果的と想定したVAS 2cmまでの22例でヒノキ花粉期のVASをみると、引き続き良好が9例、ごく少し悪化が5例、明らかに悪化が8例であった。ヒノキ花粉期に悪化した例の背景因子に明らかに相関する因子はなかった。【結論】スギ花粉症の舌下免疫療法はヒノキ花粉症に効果的な例と効果不十分の例があった。

キーワード：舌下免疫療法、ヒノキ花粉症、スギ花粉症

Clinical Efficacy for Cypress Pollinosis by Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollen

Atsushi Yuta^{1,2)}¹⁾Yuta Clinic²⁾Research associate of Mie University Graduate School of Medicine

About 80% of patients with Japanese cedar pollinosis have similar nasal symptoms during the cypress pollen (CyP) season because the major antigens of Japanese cedar pollen (JCP) and CyP have high cross-reactivity of T-cell epitope. We studied the clinical efficacy during the CyP season in patients with Japanese cedar pollinosis treated by allergen-specific sublingual immunotherapy (SLIT). The background of the subjects was age of 23.3 ± 17.7 , 28 males and 27 females, with symptoms for 3.1 ± 1.9 years. Clinical efficacy was studied in the moderate pollen-scattering year of 2012. Visual analog scale (maximum 10cm) of sneezing, nasal secretion or congestion was recorded every week. The worst VAS was selected for evaluation during each of the JCP and CyP seasons. The numbers of subjects with VAS = 0cm (no nasal symptoms), VAS ≤ 1 cm and VAS ≤ 2 cm during the JCP season were 11 (20.0%), 19 (34.5%) and 22 (40.0%) of 55 subjects, respectively. We also studied the VAS during the CyP season. The VAS in 20 of 55 cases was higher during the CyP season than during the JCP

season. We studied the efficacy in 22 patients with VAS <2cm, in whom SLIT was thought to be effective for the JCP season. The VAS during the CyP season compared with that during the JCP season was not changed in 9 patients, was slightly increased in 5 patients and was clearly worsened in 8 patients, when compared with that in the JCP season. This result revealed that SLIT for Japanese cedar pollinosis was not effective for nearly half of cypress pollinosis cases, even if SLIT was effective for Japanese cedar pollinosis.

Key words: sublingual immunotherapy, cypress pollinosis, Japanese cedar pollinosis

(2015年 6 月26日受稿, 2015年 7 月14日受理)

はじめに

アレルギー免疫療法は一部のアレルギー性鼻炎に対しては根治も可能であり, 鼻アレルギー診療ガイドライン¹⁾でも, 薬物治療と抗原回避とともにスギ花粉症の重要な治療に位置づけられている。本邦では皮下注射による免疫療法が50年以上も続けられ, 良好な治療成績が報告されている^{2,3)}。近年, 欧州を中心に皮下免疫療法に変わる新しい免疫療法として舌下免疫療法が普及し始め, 本邦でもスギ花粉症に対する舌下免疫療法が保険適応を得た。我々は保険適応前の2005年よりスギ花粉症の舌下免疫療法の臨床研究を開始し, これまでに良好な成績を報告してきた⁴⁾。

スギ花粉症とともに最近ではヒノキ花粉症も大きな問題となっている。ヒノキ花粉はスギ花粉に引き続いて西日本を中心に飛散する。スギとヒノキは植物学的には同じヒノキ科に属し, スギ花粉症の約80%でヒノキ花粉症を合併しているため, 多くのスギ花粉症患者がヒノキ花粉飛散期にも花粉症症状に悩んでいる。スギ花粉とヒノキ花粉は高い抗原相同性⁵⁾をもつため, スギ花粉症の免疫療法がヒノキ花粉症にも効果的である可能性を有する。スギ花粉の免疫療法は可能であるが, ヒノキ花粉の免疫療法が行えないので, スギ花粉症の舌下免疫療法がヒノキ花粉症に効果的でないならば, ヒノキ花粉飛散期には適切な薬物療法が必要となる。そこで我々は, スギ花粉症の舌下免疫療法を行った例で, 特にスギ花粉期に効果的であった例を中心にして, ヒノキ花粉症にも効果があったかを検討した。

舌下免疫療法のプロトコールについては, 新規に保険適応となったシダトレン®と同成分の薬液を使用しているが, 投与スケジュールが異なっていた。また, 研究の一部は文部科学省科学研究費(22591897)を用いて行った。

対象と方法

2012年にスギ花粉症に対して舌下免疫療法を行った患

者のうちヒノキ花粉症を合併する55名を対象とした。スギ花粉症の確定診断は, スギ花粉症の鼻眼症状があり, CAPでスギ花粉特異的IgE抗体陽性例とした。スギ花粉症にはヒノキ花粉症の無い例も存在するため, 確実にヒノキ花粉症があると思われる例のみを対象とし, CAP法でヒノキ花粉特異的IgE抗体陽性例で, 且つ, 治療前の問診で前年までのヒノキ花粉飛散期に症状を有していた例とした。対象例の背景は, 表1に示した。

舌下液は鳥居社製治療用標準化アレルギーエキスパ下注「トリイ」スギ花粉2000JAU/mlを用いた。増量期には同社の治療用アレルギーエキスパ下注「トリイ」で希釈した低濃度液を用いた。舌下免疫療法の方法は既報^{4,6,7)}の投与法に従い, 季節前季節中投与で2分間の舌下保持後に吐き出す方法とした。投与開始は12月初旬で, アレルギーは0.1JAUから2000JAUまで毎日1回で4週間かけて増量した(増量期)。維持量は2000JAUとし, 1週間で2回の投与後に週1回投与をヒノキ花粉飛散の終息する4月末まで継続した(維持期)。なお, 本治療ス

表1 患者背景

スギ花粉症・ヒノキ花粉症合併例	
例数	55例
年齢	23.3±17.7歳
男女比(男性:女性)	28:27
治療年数	3.1±1.9年
1年目	22例
2年目	1例
3年目	5例
4年目	10例
5年目	13例
6年目	4例
総IgE抗体	561±1052IU/ml
CAPスコア(治療前)	
スギ花粉	4.6±1.1
ヒノキ花粉	2.8±0.7

ケジュールは保険適応となったシダトレン®の投与スケジュールと異なった。本研究については、倫理委員会の承認（三重大学医学部No.573）に準じて文面による同意を得て舌下免疫療法を開始した。

症状記録

花粉症治療の効果判定には様々な手法があるが、今回10cm長のvisual analog scale (VAS) を用いた評価法で検討した。月曜日から日曜日までの1週間を単位とし、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の3項目のVASを患者自身が記載した。スギ花粉飛散期とヒノキ花粉飛散期の各々について鼻3症状の中で最も悪かったVASを採用した。また、併用したアレルギー性鼻炎治療薬名と使用頻度を記載し、鼻アレルギー診療ガイドライン¹⁾に記載された薬物スコアに準じて点数化した。

併用薬剤の規定

花粉飛散期には症状の出現もありえるため、併用薬は症状出現時に自由に使用してよいこととした。但し、免疫抑制作用のある内服ステロイド薬は舌下免疫療法の効果を減弱する可能性があるため禁止した。点鼻点眼などの局所ステロイド薬の使用は制限しなかった。投薬は症状が出現してからの使用とし、初期療法などの予防的投与は行わないこととした。また、舌下免疫療法が保険適応外であるため、当院での併用薬剤処方を行っておらず、有症時の治療はかかりつけ医で行っており、有症時の投薬はかかりつけ医の治療方針に従わせた。

スギ花粉およびヒノキ花粉飛散数

当院の屋上に設置したダーラム型花粉収集器で毎日の花粉数を計測した。調査年のスギ花粉飛散総数は3,984個/cm²で、ヒノキ花粉飛散総数は823個/cm²であった。当地での過去の飛散と比較すると中等度飛散であった。花粉を1個/cm²以上観測した期間については、スギが2月24日から3月31日（最大飛散日3月7日）で、ヒノキが3月29日から4月28日（最大飛散日4月13日）であった。従って、両花粉が重複した時期を避けて、スギ花粉飛散期を2月29日から3月25日まで、ヒノキ花粉飛散期を4月2日から4月29日までと設定した。また、この期間にスギとヒノキ以外の花粉はごく少数しか観測しなかった。

結 果

対象例に処置又は治療の中止を必用とする重篤な副反応はなく、プロトコルを逸脱する治療例もなかった。

55例のスギ花粉飛散期におけるVASの結果を図1に

図1 スギ花粉飛散期のVASによる鼻症状と頻度。鼻3症状の1週間単位のVAS（最長10cm）で最も悪いものを採用した（左）。VASを縦軸に頻度を横軸に記載した（右）。全く無症状のVAS 0cmは20.0%であった。

示した。スギ花粉飛散期に全く症状のなかった例（VASが0cm）が55例中11例（20.0%）であった。1cmまでが19例（34.5%），2cmまでが22例（40.0%），4cmまでが36例（65.5%），6cmまでが45例（81.8%）であった。

次に、スギ花粉症の舌下免疫療法例でヒノキ花粉症への効果を検討した。55例のVASの平均はスギ花粉飛散期で 3.6 ± 3.2 cm，ヒノキ花粉飛散期で 2.6 ± 2.7 cmであった（図2）。スギ飛散期よりヒノキ飛散期でVASは小さくなっていたが、統計学的に両時期に有意差はなかった（Wilcoxon test）。個々の例におけるスギ花粉飛散期とヒノキ花粉飛散期のVASの変化をみると、ヒノキ花粉飛散期に症状が悪化している例があり、治療効果が減弱する例が多くあることがうかがわれた。VASがスギ花粉飛散期よりヒノキ花粉飛散期に少しでも高くなっている例は55例中20例（36%）であった（図2の×印）。また、スギ花粉飛散期とヒノキ花粉飛散期でのVASの相関を検討したが、両期間の間での相関はなかった（図3）。

さらに、スギ花粉症に対する舌下免疫療法が効果的であった例で、ヒノキ花粉飛散期にも効果が持続しているかを検討した。VASが2cm未満であった22例をスギ花粉飛散期に舌下免疫療法が効果的であったと設定して、この22例のヒノキ花粉飛散期の症状変化を図4に示した。ヒノキ花粉飛散期も引き続き良好であった例が9例、ごく少し悪化した例が5例、明らかに悪化した例が8例であった。引き続き良好例と明らかに悪化例が同程度であったことから、舌下免疫がスギ花粉症に効果があってもヒノキ花粉症には半数近くで効果がないと考えられた。

さらに、図4において引き続き良好であった9例と悪

図2 スギ花粉飛散期とヒノキ花粉飛散期のVAS。スギ花粉とヒノキ花粉飛散期のVAS変化を示す。VAS平均値では有意差が無いが、個々の例をみるとヒノキ花粉飛散期に悪化する例 (×) も多い。

図3 スギ花粉飛散期とヒノキ花粉飛散期でのVASの相関。両期間に有意な相関はなかった (Spearmanの順位相関係数, $r_s = 0.191$, 有意差無し)

化した8例を2群に分けて患者背景を比較した (表1)。比較した例数は少ないが、性別、年齢、スギ花粉症の罹患年数に差はなかった。また、総IgE値、スギおよびヒノキのCAPスコアにも差がなかった。舌下免疫療法に加えての薬物療法の有無が結果に影響するが、ヒノキ花粉飛散期の薬物スコアは、良好群で 0.5 ± 1.1 、悪化群で 0.6 ± 1.1 であり、併用薬剤の影響は無いと考えられた。

考 察

本邦におけるスギ花粉症の有病率は増加傾向にあり、大きな社会問題になっている。現有の治療法でスギ花粉

症の一部でも根治可能なものは免疫療法のみである。1969年から行われているスギ花粉症の皮下免疫療法は、効果が高い一方で、頻回の通院、注射による痛み、稀な副反応により敬遠する医師も多く、広く普及していなかった。この問題点を解決する治療法として舌下免疫療法が開発され、本邦でも保険適応に至った。我々は、2005年より臨床研究としてスギ花粉症の舌下免疫療法を開始し⁴⁾、年間100例近くの症例を治療してきた。これまでの我々の報告では、皮下免疫療法の治療効果には及ばないが、初期療法などの薬物療法よりは効果で勝っており^{8~10)}、スギ花粉症の有望な治療法と考えていた。しかし、治療効果はその年のスギ花粉飛散数に大きく左右され、大量飛散年と少量飛散年では大きく異なっていた。その様な中で、今回のように中等度飛散年にVASを用いた評価法で著効例が数割あり、全般に効果がある治療法という認識に変わりのない結果となった。この年に行ったほかの治療法と比較していないが、スギ花粉飛散期を通じてVASの0cmであった例が20%もあることは、皮下免疫療法同様に一部でも根治が可能な治療法として位置づけられ、魅力的な治療と考えられた (図1)。また、VASで1cmまでが全体の34.5%、2cmまでが40%あり、舌下免疫療法の効果の高さを示した。

スギ花粉症の約70~80%でヒノキ花粉症を合併しており、スギ花粉症のみが良くなってもヒノキ花粉飛散期に悪化があれば、スギ花粉症の舌下免疫療法が季節性アレルギー性鼻炎に効果的な治療とは言えない。今回の検討の大きな目的は、スギ花粉症の舌下免疫療法がヒノキ花粉症にも効果があるかであった。林野庁のホームページ

図4 スギ花粉飛散期著効例のヒノキ花粉飛散期のVAS。図2のなかでスギ花粉飛散期に効果のあった（VAS 2cm未満）22例でヒノキ花粉飛散期のVASを示した。ヒノキ花粉飛散期も著効のまま（●）が9例、悪化（×）が8例であり、半数近くでヒノキ花粉飛散期に効果が現弱する。○はスギ花粉飛散期VASが2cm以上の例を示す。

表2 スギ花粉飛散期著効例におけるヒノキ花粉飛散期の著効例と悪化例の背景

ヒノキ花粉飛散期	良好（9例）	悪化（8例）	検定
男女比（男性：女性）	4：5	3：5	有意差無し（1）
年齢	21.1±18.5歳	30.1±21.9歳	有意差無し（2）
スギ花粉症の罹患年数	2.7±2.1年	1.9±1.6年	有意差無し（2）
総IgE値	572±542IU/ml	563±921IU/ml	有意差無し（2）
スギCAPスコア	4.0±0.8	4.4±1.1	有意差無し（2）
ヒノキCAPスコア	2.9±0.6	2.6±1.2	有意差無し（2）
ヒノキ花粉期薬物スコア	0.5±1.1	0.6±1.1	有意差無し（2）

スギ花粉飛散期に著効であった例でヒノキ花粉飛散期も著効の9例と悪化の8例について、患者背景を示した。検定は、1) χ^2 乗検定、2) Mann-Whitney U検定で行った。

を参考にするとヒノキの植林は西日本に多く、西日本でのヒノキ花粉症が特に問題となっている。ヒノキが花粉を多く産生する樹齢はスギより5～10年遅く、スギと同時期に植林が進んだヒノキ花粉は今後も増加すると予想されている。また、スギとヒノキは植物学的にヒノキ科に分類される。両花粉の抗原性には共通性があり、スギ花粉主要抗原（Cry j 1）とヒノキ花粉主要抗原（Cha o 1）のマウスT細胞が認識する抗原エピトープは90%以上で同じと報告されている⁵⁾。さらに、安枝ら¹¹⁾は、ヒトにおいてもスギ花粉とヒノキ花粉の主要アレルゲンはIgE抗体レベルにおいて非常に強い交叉反応を示すと報告している。両花粉の抗原相同性から考えれば、スギ花粉の粗抗原を含有する治療液での免疫療法であれば、ヒノキ花粉症にも効果があってよいと予想される。しかし、我々

がスギ花粉症の皮下免疫療法を行った例で過去に行った検討では、ヒノキ花粉飛散期に臨床症状およびQOLにおいて治療効果が減弱していた¹²⁾。同様に、舌下免疫療法でもヒノキ花粉症に減弱する例があると想定されたため今回検討したが、舌下免疫療法も皮下免疫療法同様にヒノキ花粉症への効果が少ない例が存在する結果となった。従って、ヒノキ花粉飛散期には、舌下免疫療法に加えて適切な薬物療法を追加する例もあると認識すべきである。将来的にはスギ花粉だけでなく、スギ花粉とヒノキ花粉による免疫療法も期待したい。

スギ花粉症に舌下免疫療法が著効したが、ヒノキ花粉症には効果が少なかった理由については、患者背景に原因を見いだせなかった。過去の我々の検討でスギ花粉の舌下免疫療法では治療年数が増えると効果が高まると報

告¹³⁾しているが、今回の検討は同じ患者でのスギとヒノキの花粉飛散期の検討であり、影響は無いと考えている。スギとヒノキ花粉には高い相同性がある反面で、ヒノキ花粉に特有の抗原エピトープもあるので、その抗原エピトープによるもの、あるいは、ヒノキ花粉主要抗原であるCha o 1以外の主要抗原 (Cha o 2など) によるものなどが考えられるが、いずれも推論の域にすぎず、我々も検討はしていない。ヒノキ花粉飛散期に悪化した例で、患者ごとに抗原エピトープごとのT細胞の反応を検討すれば、原因のヒントをつかめるかもしれない。

海外では花粉症を含むアレルギー性鼻炎の舌下免疫療法の治療例が多く、ランダム化試験を含めて数多くの報告がある。しかし、スギ花粉症は本邦に特有の疾患であり、海外での花粉症に比べて花粉飛散期間が長く、花粉量も多い。スギ花粉の直後に飛散するヒノキ花粉がスギ花粉と共通の抗原性を持つことも特徴である。スギ花粉症の舌下免疫療法が保険適応になり、海外での報告で解決できないスギ花粉症特有の課題も出てくると推測される¹⁴⁾。今回の我々のプロトコールは、新規に保険適応となった舌下免疫療法治療薬のプロトコールに比べて年間の投与アレルゲン量が少ないので、今後の治療結果が我々の結果と異なってくる可能性はある。しかし、投与アレルゲン量が多くなればスギ花粉症への治療効果もよくなる期待がある反面で、ヒノキ花粉症への効果はヒノキ花粉が有するスギ花粉と共通の抗原を介しての作用が中心であると考えられるので、スギ花粉症よりさらに効果的になるとは考えにくい。また、スギ花粉症の皮下免疫療法でもヒノキ花粉症への効果が減弱している結果¹²⁾を考慮すると、同様の結果になると推測する。今後、多くの施設で治療が行われるようになれば、今回の課題も含めての解明と対応ができることを期待している。

まとめ

スギ花粉症の舌下免疫療法の治療効果とヒノキ花粉症への効果を検討した。舌下免疫療法はスギ花粉症に有効な反面で、ヒノキ花粉症に効果の少ない例があり、ヒノキ花粉症への対応も考えて治療する必要があると考えられる。

本論文に関する利益相反はありません。

参考文献

1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—。

改訂第7版。ライフサイエンスメディカ、東京；2013。

- 2) 荻原仁美, 湯田厚司, 宮本由起子, 他：スギ花粉症に対する免疫療法の治療成績。耳鼻臨床 2010;103: 215-220.
- 3) 湯田厚司：スギ花粉症の免疫療法。アレルギーの臨床 2008; 28: 51-57.
- 4) 湯田厚司, 大久保公裕, 服部玲子, 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 2008;26:285-289.
- 5) Ohno N, Ide T, Sakaguchi M, et al : Common antigenicity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen, II. Determination of the cross-reacting T-cell epitope of Cry j 1 and Cha o 1 in mice. Immunology 2000 ; 99 : 630-634.
- 6) Okubo K, Gotoh M : Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Allergol Int 2009 ; 58 : 149-154.
- 7) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, et al : A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. Allergol Int 2008 ; 57 : 265-275.
- 8) 荻原仁美, 湯田厚司, 宮本由起子, 他：スギ花粉症に対する免疫療法のQOL評価 薬物療法と比較して。日鼻誌 2010; 49: 26-32.
- 9) 湯田厚司, 山中恵一, 大久保公裕：スギ花粉症に対する舌下免疫療法 臨床効果と誘導性制御性T細胞による免疫調整。日鼻誌 2010; 49: 15-21.
- 10) Yuta A, Ogiwara H, Yamanaka K, et al : Therapeutic outcomes and immunological effects of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Clin Exp allergy Rev 2012 ; 12 : 29-35.
- 11) 安枝 浩：スギ花粉症におけるヒノキ花粉の関与。JOHNS 2002 ; 18 : 47-51.
- 12) 湯田厚司, 服部玲子, 坂井田寛, 他：スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への効果。日鼻誌 2007; 46: 109-113.
- 13) 湯田厚司, 荻原仁美, 宮本由起子, 他：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療年数による臨床効果の増強と治療終了後の継続効果。アレルギー 2010;59: 1552-1561.
- 14) 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 2009 ; 22 : 35-38.