

スギ花粉エキスをを用いた免疫治療へのヒノキ花粉感作の影響

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

堀口 茂俊 岡本 美孝 米倉 修二 大川 徹
國井 直樹 山本隆三郎 櫻井 大樹 花澤 豊行

【背景】スギ花粉とヒノキ花粉が共通抗原を持つことは良く知られているが、スギ花粉症患者でのヒノキ花粉症合併の有無とその意義については明らかになっていない。

【方法】スギ花粉とヒノキ花粉との飛散の重複がほとんど認められなかった 2006 年にスギ花粉症患者を対象にスギ花粉エキスをを用いた舌下免疫治療のランダム化比較試験から、ヒノキ花粉飛散期の臨床症状の検討を行った。また、スギ花粉症患者のヒノキ抗体の季節変動についても検討を行った。

【結果】スギ花粉エキスをを用いた免疫治療はヒノキ花粉症に対する効果は明らかではなかった。また、ヒノキ花粉抗体は測定時期により影響を受けていた。

【結論】ヒノキ花粉飛散がみられる時期の治療の評価はヒノキ花粉症の合併の有無で異なり、スギ花粉症患者を区別して検討していくことが必要である。また、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫治療はヒノキ花粉症に対して効果は少ない。今後、ヒノキ花粉症に対する詳細な検討が望まれる。

Key words: cedar pollinosis — clinical evaluation — cypress pollinosis —
immunotherapy — seasonal change

はじめに

スギ花粉に続いて飛散が始まるヒノキ花粉は関東以西に広く植生し、スギ花粉と共通抗原を持つことが知られている。ヒノキ花粉抗原の主要抗原とされる Cha o 1 は、分子量が約 45 万 kDa の糖蛋白で 375 個のアミノ酸からなり、スギ花粉の主要抗原である Cry j 1 と 80% 近い相同性を持ち、他のそれぞれの花粉の主な抗原である Cha o 2 と Cry j 2 との間にも高い相同性が報告されている¹⁾。スギ花粉に反応せずにヒノキ花粉に特異的な T 細胞の存在も指摘されているが¹⁾、ヒノキ花粉症患者のほとんどはスギ花粉症を合併していることから、その臨床での意義は明らかではない。

スギ花粉症患者も多くはヒノキ花粉症を発症していると考えられ、これまでスギ花粉症の治療の評価や実際の治療に際して、ヒノキ花粉症合併の有無はほとんど考慮されて来なかった。今回、スギ花粉症患者を対象に inactive placebo を用いての免疫治療の有効性の検討から、ヒノキ花粉症に対する新たな知見を得たので報告する。

方法と結果

2005 年 10 月から 2006 年 4 月末までスギ花粉標準化エキス(鳥居社製)を用い、inactive placebo (希釈液)を対照に舌下免疫治療の有効性の検討をランダム化比較試験により行った。解析対象は千葉市、及び近郊に在住し、スギ花粉に対して CAP-

Received: September 21, 2007, Accepted: March 4, 2008

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviation: RAST "radioallergosorbent test"

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 [〒260-8670 千葉市中央区玄鼻 1-8-1]

E-mail: yokamoto@faculty.chiba-u.jp

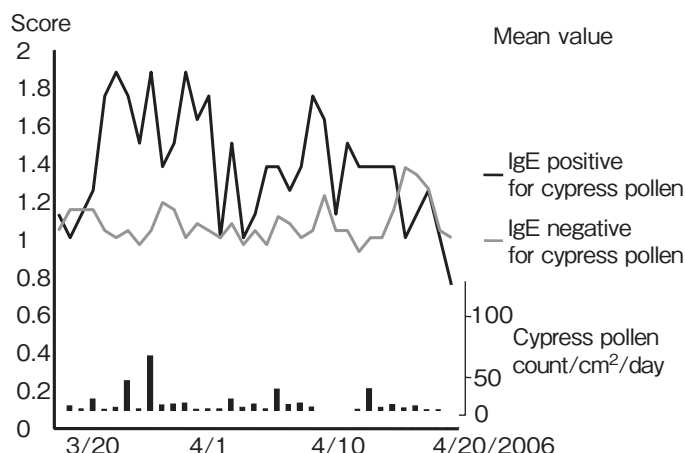


Fig. 1. The daily cypress pollen count in 2006 in Chiba and the symptom-medication scores of the cedar pollinosis patients who received sublingual immunotherapy with cedar pollen extract were shown.

RAST (ファディア社) スコア値が2以上で、2シーズン以上スギ花粉飛散期に発症しているスギ花粉症患者ボランティア 63 名 (20~37 歳, 男 31 名, 女 32 名) である。症例はすべて前年度までの症状は中等症以上だが病型については不明である。実薬エキス群 41 名と偽薬群 22 名の 2:1 にランダムに群分けされた後にエキスの舌下投与が行われた。投与は舌裏面に 2 分間保持した後に吐き出す spit 法で実薬群では 2JAU/ml/day から開始され 1 カ月の増量期間を経て、その後は 1000 JAU/ml/day の週 1 回の維持量による投与が試験終了まで行われた。試験の詳細はすでに別報で報告し、花粉飛散ピーク時の実薬群での薬物症状スコアが有意に低値で舌下免疫治療のスギ花粉症に対する有効性が示された²⁾。今回は、これらの患者についてヒノキ花粉抗体の有無からヒノキ花粉飛散期の症状スコアについて検討を行った。千葉大学医学部屋上でダーラム法により測定した 2006 年の花粉飛散は、2 月 13 日よりスギ花粉の飛散が開始し、2 月下旬から 3 月上旬にスギ花粉飛散はピークとなり 3 月中旬にはほぼ終息した。一方、ヒノキ花粉は 3 月 21 日以降飛散が本格化し 4 月中旬まで飛散がみられたが、スギ花粉とヒノキ花粉飛散期間の重複はほとんどみられなかった。舌下免疫治療患者の症状薬物スコアは、スギ花粉飛

散期には有意に実薬群が偽薬群に比較して低値であったが、ヒノキ花粉飛散期には差がみられなかった²⁾。そこで、ヒノキ花粉飛散終了直後の 5 月の採血からヒノキ花粉抗体陽性の有無 (CAP-RAST スコアで 2 以上あるいは 1 以下) で検討した。実薬群ではヒノキ花粉抗体陽性者は 27 例で年齢は平均 27.4 歳, 男性 14 例, ヒノキ花粉抗体陰性者は 14 例で平均 25.5 歳, 男性 7 例であった。ヒノキ花粉抗体陽性者と陰性者の年齢 ($p=0.55$) および男女差 ($p=0.83$) には有意差をみとめなかった。スギ花粉に対する抗体スコアはそれぞれ 4.20 ± 0.81 , 3.07 ± 0.75 でヒノキ花粉抗体陽性者が高値を示した。

スギ花粉飛散期の症状薬物スコアはヒノキ花粉抗体陽性群、陰性群で差がみられなかったが、ヒノキ花粉飛散期の症状薬物スコアはヒノキ花粉抗体陽性群が陰性群と比較して有意に高値を示した (Fig. 1, 2)。偽薬群もヒノキ花粉陽性の有無で分けると同様な傾向を示したが症例数が少ないため有意差には至らなかった。一方、実薬群のヒノキ花粉抗体陽性者のスコアはヒノキ花粉飛散終了時には 2.42 ± 0.54 であったが、花粉飛散開始前 1 月の抗体価は 2.29 ± 0.46 であり、1 月には 27 名中 2 名がスコア 1 以下であった。

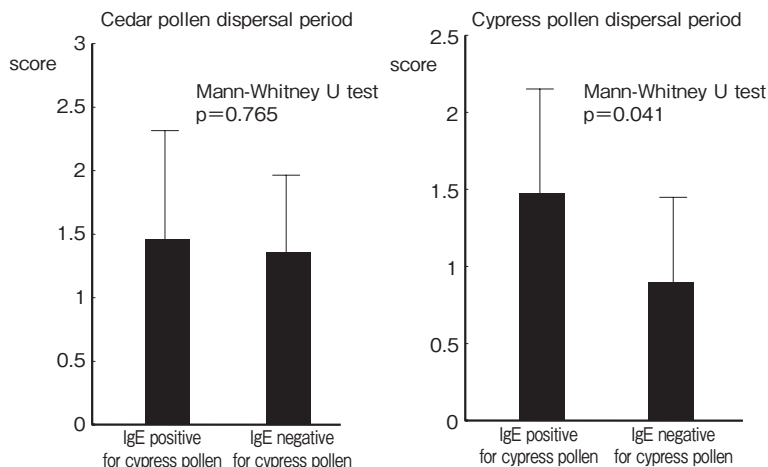


Fig. 2. The symptom-medication scores of the cedar pollinosis patients who received sublingual immunotherapy with cedar pollen extract in cedar pollen dispersion period and in cypress pollen dispersal period were shown.

考 察

これまで、ヒノキ花粉症の有無を検討することなく、スギ花粉症の治療や治療法の検討が行われてきた。この背景には、共通抗原の存在以外に、スギ花粉とヒノキ花粉飛散が重複する地域が多く、症状がどの花粉によるのか鑑別が困難なこと、また、国内では inactive placebo を用いた比較試験がほとんど行われていなかったこともある。確かにスギ花粉エキスをを用いた免疫治療がスギ花粉飛散後半のヒノキ花粉飛散期には効果が少ないことの指摘もみられたが、花粉暴露期間が長くなったために免疫治療の効果が減少するためとも考えられていた。千葉においてもスギとヒノキ花粉飛散期間が2005年のように重複する年が多いが、2006年は重複がほとんどみられず、また inactive placebo を用いた二重盲検試験を行ったことでヒノキ花粉飛散期の症状の動きに明らかな違いが認められるきっかけを得ることができた。その結果、スギ花粉エキスをを用いた免疫療法はヒノキ花粉症に対する効果が少ないこと、ヒノキ花粉飛散が存在する時期にはヒノキ花粉症の有無を考慮しなければスギ花粉症患者の症状の正確な評価ができないことが明らかになった。ただ、ヒノキ花粉抗体が RAST スコアで1以下でもヒノキ花粉症を発

症する可能性、あるいは逆に2以上でも発症していない可能性は否定できない。また、ヒノキ花粉抗体値は季節変動を示し飛散終了後に増加を示すが、今回示したようにヒノキ抗体価そのものが一般に低値を示すため測定時期により陽性率は変動しやすい。さらにその年のヒノキ花粉飛散数に影響を受け、今回のようにヒノキ花粉飛散が少ないときには変動も少ないが、飛散が多いときには変動も大きいことが知られている。しかし、スギ花粉飛散と同時期にヒノキ花粉飛散が見られる場合にはヒノキ花粉の影響を考慮する必要がある、少なくともヒノキ花粉飛散期、あるいは直後の RAST スコアからの評価は必要と考えられる。また、一般診療でのスギ花粉症の治療においてアレルギー検査が十分に行われてはいない現状が指摘されているが、今回の結果は少なくとも抗体測定などによるヒノキ花粉も含めた原因抗原の検索の必要性を強く示すものとも言える。花粉抗原の交差反応については報告がみられるが³⁾、花粉の種類により異なる可能性が高い。スギとヒノキ花粉の相同性は高く、ヒノキ花粉飛散がみられない東北地方でも、特にスギ花粉の抗体価が高いとヒノキ花粉抗体陽性者がみられることから抗体については交差反応があると考えられている。しかし、T細胞の抗原認識機構は抗原エピトープとの高い

特異性が要求される。免疫治療の作用機序については調節性 T 細胞や抗原特異的 T 細胞応答性の重要性が示唆されており、今回のスギ花粉エキスをを用いた免疫治療の結果はスギ花粉とヒノキ花粉に対する T 細胞反応性の違いを示唆するものと考えられる。今後、詳細な検討により解明を図る必要がある。

文 献

- 1) 紀 光助. スギ花粉症・ヒノキ花粉症—抗原解析からペプチド免疫療法に向けて. 感染.

炎症. 免疫 2002 ; 32 : 150-2.

- 2) Horiguchi S, Okamoto Y, Okawa T, Yonekura S, Yamamoto H, Kunii N, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 76-84.
- 3) Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovic A, Zwolfer B, Schreiber G, Francis JN, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 937-43.

THE LESS EFFECT OF THE IMMUNOTHERAPY FOR CYPRESS POLLINOSIS BY USING JAPANESE CEDAR POLLEN EXTRACT

Shigetoshi Horiguchi, Yoshitaka Okamoto, Shuji Yonekura, Toru Okawa,
Naoki Kunii, Heizaburo Yamamoto, Daiju Sakurai and Toyoyuki Hanazawa

Department of Otolaryngology & Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

Background: Japanese cedar and cypress pollen share a common antigen. The cedar pollen season is followed by the cypress pollen season. However, both the clinical significance and involvement of cypress pollinosis in the treatment of the cedar pollinosis have not yet been clarified.

Methods: The clinical efficacy of sublingual immunotherapy with cedar pollen extract for cedar pollinosis was evaluated during the cypress pollen dispersal season in Japan. In addition, the change in cypress pollen specific IgE antibodies of the patients with cedar pollinosis was examined before and after the pollen season.

Results: Sublingual immunotherapy with cedar pollen extract did not improve the clinical symptoms of the cedar pollinosis patients combined with cypress pollinosis in the cypress pollen season. The cypress pollen specific IgE antibodies were found to demonstrate significant seasonal changes.

Conclusion: The presence of cypress pollinosis should therefore be taken into consideration when planning the optimal treatment for cedar pollinosis. Sublingual immunotherapy with cedar pollen extract may not be effective for cypress pollinosis.