

スギ花粉症の舌下減感作療法の 臨床研究報告書

平成 21年 10月

◆ 東京都福祉保健局

はじめに

花粉症は国民病とも言われるほど、多くの都民、国民を悩ませています。

平成18年度に都が実施した調査では、都内のスギ花粉症の推定有病率は、平成8年度に実施した前回調査結果の19.4%から28.2%に増加し、都民の約3.5人に1人が花粉症であると推計されています。

都は、昭和58年度に花粉症対策に本格的に着手して以来、患者調査や飛散花粉の観測、花粉予報等を先駆的に行ってきました。平成19年度からは花粉症対策を、「10年後の東京」への実行プログラムの事業として位置づけ、花粉症の根本的治療法である舌下減感作療法の実用化と普及の推進や、花粉の自動測定・予報システムである「とうきょう花粉ネット」の運用と精度向上に取り組んでいます。

本報告書は、平成18年度から平成20年度までの3か年にわたり実施した、「スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究」の結果を取りまとめたものです。

舌下減感作療法は、皮下注射による減感作療法に比べ、苦痛が少なく通院回数も減らせるなどのメリットがあり、都民にとって利用しやすい治療方法として、その実用化が望まれています。

本研究結果が、今後の花粉症の根本的治療法の実用化に向けて、関係機関や多くの方々に活用されることを期待いたします。

平成21年10月

東京都福祉保健局技監

桜山 豊夫

目 次

・第1 研究の背景と目的	1
・第2 研究の内容及び方法.....	2
・第3 有効性及び安全性の検討.....	7
・第4 治療効果の予測手法の検討.....	13
・第5 まとめ	25
・第6 有効性に関するデータ	26
・参考資料.....	33
・語句説明	53

第1 研究の背景と目的

1 本研究を実施するに当たって

現在の花粉症治療は抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤で症状を抑える対症療法が中心となっている。これに対し、花粉症を根本的に治療すること、あるいは、症状をほぼ消失又は長期にわたって軽減することが期待できる方法でこれまでに分かっているものが「減感作療法」である。これは、アレルギーを引き起こす原因となっている物質(花粉)を、定期的に体内に入れることで、徐々にアレルギー反応の起きない体质に変えていく治療法である。この治療法で現在、保険適用となっているのは花粉エキスを皮下注射する方法であるが、①まれに重い副作用があること、②2年以上通院し定期的に注射を受けなくてはならないこと、③長期の治療にもかかわらず結果的に効果がない場合もあること、④実施している医療機関が少ないと等が普及を妨げている¹⁾。

一方、減感作療法の新しい方法として、花粉エキスを注射ではなく、舌下(ぜつか)から服用する方法が検討されている。これを「舌下減感作療法」といい、副作用や苦痛が少なく、自宅でも実施可能な治療法であることから、欧米では既に広く行われているが、わが国ではまだ保険適用されていない^{2), 3)}。

そこで、都では、花粉症の利用しやすい根本的治療法となることが期待される「舌下減感作療法」が早期に実用化されることを目指し、臨床研究を実施した。

2 本研究の目的

「舌下減感作療法」の実用化及び普及を目指し、以下の2点を研究目的とした。

(1) 有効性と安全性の検討

スギ花粉症患者の方に対して、注射用として承認されているスギ抗原エキスを用いた「舌下減感作療法」を受けていただき、有効性と安全性を検討する。

(2) 治療効果の予測手法の検討

減感作療法では人によっては治療を受けても効果がない場合もあることから、この研究で治療を受けていただいた方の血液検査・遺伝子解析を行い、治療を開始する前の効果予測の可能性について検討する⁴⁾。

参考文献

- 1) 大久保公裕:スギ花粉症の免疫療法-抗原特異的免疫療法の効果と副作用-. 医学のあゆみ 200(5): 437-441, 2002.
- 2) 大久保公裕:花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究. 厚生労働省科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)総括報告書. 2004 年.
- 3) Gotoh M, et al: Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis: a pilot study. *Allergology International* 54: 167-171, 2005.
- 4) 程雷:花粉症の遺伝素因. 医学のあゆみ 200(5): 391-395, 2002.

第2 研究の内容及び方法

1 概要

(1) 研究体制

- ・研究の統括

東京都福祉保健局健康安全部環境保健課において実施した。

- ・臨床試験

日本医科大学及び協力医療機関(7か所)において実施した。

- ・有効性及び安全性の検討

日本医科大学において実施した。

- ・治療効果の予測手法の検討

東京都臨床医学総合研究所において実施した。

(2) 期間

2006年4月から2009年4月まで

(3) 本研究参加患者数

研究開始時(採血実施):202名

投与開始:193名

研究期間内での中止:51名

(内訳 除外基準に該当:6名、副作用:8名、その他:37名)

研究終了時:142名

(4) 研究者及び協力医療機関の詳細

ア 研究者

- ・有効性及び安全性の検討

学校法人日本医科大学 耳鼻咽喉科学教室准教授 大久保 公裕

- ・治療効果の予測手法の検討

財団法人東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所

副参事研究員 廣井 隆親

イ 協力医療機関(◎が研究担当者)

- ・東京都立大塚病院 耳鼻咽喉科

◎井上 貴博、馬場 優、上村 隆一郎、和多田 有紀子

- ・東京都立駒込病院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍外科

◎三橋 敏雄、晝間 清、堅田 浩司、留守 卓也、森川 文、渡部 涼子

- ・東京都立広尾病院 耳鼻咽喉科

◎矢部 多加夫、望月 義也

- ・東京都立府中病院 耳鼻咽喉科

◎阿部 和也、中屋 宗雄、遠藤 麻世、越智 篤、白石 蘭子、安井 拓也

- ・財団法人東京都保健医療公社荏原病院 耳鼻咽喉科
 - ◎奥野 敬一郎、海山 智九、野垣 岳稔
- ・学校法人日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
 - ◎大久保 公裕
- ・遠藤耳鼻咽喉科・アレルギークリニック
 - ◎遠藤 朝彦
- ・医療法人社団 順正会ヒロオカクリニック
 - ◎弘岡 順子

(5) 患者の募集

【募集】

- ・協力医療機関を受診した花粉症患者のうち、以下の募集対象とする条件をすべて満たし、なおかつ対象からの除外基準のいずれにも該当しない患者を対象に募集した。

募集対象とする条件

- ① 満 20 歳以上で東京都在住もしくは在勤の方
- ② 平成 18 年春を含む3年以上継続して、スギ花粉飛散時期に、アレルギー性鼻炎様症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)を示す
- ③ スギ花粉皮膚反応陽性又は特異的 IgE 検査陽性¹
- ④ 本研究の趣旨を御理解いただき、自発的な意思で3か年の研究に参加し、血液検査及び症状の記録に御協力いただける意向が見受けられる方

*1 研究開始前に確認できない場合には、第 1 回目の血液検査をもって判断し、IgE 陰性の場合には治療を中止する。

対象からの除外基準

- ① 効果判定を妨げる鼻疾患を合併している
- ② 効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の継続使用が避けられない
- ③ 経口のステロイド薬を使用している
- ④ ぜん息および蕁麻疹の既往歴がある(15 歳未満の既往歴を除く)
- ⑤ 既に従来の減感作療法を行ったことがある
- ⑥ 妊娠中又は妊娠している可能性がある
- ⑦ 授乳中である
- ⑧ 肝疾患、腎疾患、心疾患、呼吸器感染症、その他重篤な合併症を有し、担当医師が不適と判定した患者
- ⑨ 上記以外の事由により、担当医師が本研究への組入れを不適と判断した患者
- ⑩ 「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」による調査を行った結果、平成 18 年春のスギ花粉飛散時期に花粉症症状が認められなかった患者²

*2 参加希望患者が提出した QOL 調査票をもとに、後日取りまとめ時に判断する。

- ・ 主治医は、対象患者に本研究の概要説明を行った上で研究参加に係る書類を配付した。
- ・ 主治医は、可能であれば、協力患者について、2006 年春のスギ花粉飛散時期における、鼻鏡による鼻内所見を記録しておくものとした。

【同意】

- ・ 各協力医療機関において説明会を開催し、本研究の説明を十分行った上で、参加に同意する患者から同意書を受領し、初診日を決定した。
- ・ 説明会は、主治医の管理下で患者に改めて「説明書」を手渡し、その内容について理解が得られるまで口頭で十分に説明した上で、患者の自由意思により、同意書により同意を得るものとした。
- ・ 患者の同意を得た後で、安全性に関する重大な情報が新たに得られた場合や、実施計画等の大幅な変更を行う場合は、速やかに患者に情報提供し、前述の手順に準じて、改めて研究参加への同意を得るものとした。

【初診】

- ・ 2006 年6月から順次、患者が協力医療機関に来院し、血液採取を行った。
- ・ スギ花粉エキス投与は第2回目以降の来院時に行った。

(6) 個人情報の保護

患者を特定できる情報を各協力医療機関の外に持ち出さないため、次の措置をとるとともに、本研究で得られた患者のデータは本研究の目的以外に使用しないものとした。また、記録及びサンプルの保存に関しては、適切な保管と廃棄の方法を定めた。

- ① 患者にそれぞれ固有の識別番号を付与し、検査データは識別番号で管理する。
- ② 識別番号はあらかじめ無作為に生成し、研究を担当する各病院に配付する。
- ③ 患者と識別番号の対応表は、当該の患者を担当する病院のみが保有する。
- ④ 症状の記録等の患者データは病院外では患者の識別番号で管理する。

予見を持って治療に望むことがないよう、血液検査結果は協力医療機関若しくは患者に通知しないものとした。ただし、第1回目の血液検査において、スギ特異的 IgE 検査が陰性だった患者については本研究の対象から除外した。

2 方法

(1) 舌下減感作療法の実施方法

ア 抗原エキス

「標準化アレルゲン治療エキス『トライ』スギ花粉 2,000JAU/mL」及びその希釀液を用いた。プラセボは用いず、全て実薬とした。

イ 投与方法

投与開始時の抗原エキスの濃度は2JAU/mLとし、段階的に濃度を高め、最終的な維持量を 2,000JAU/mLとした。

投与は、抗原エキスを食パンの小片(1cmから1.5cm角程度)の上に滴下した上で、2分間舌下に保持し、その後吐き出して行った。

ウ 投与期間及び投与量

投与期間は2年間とし 2006 年7月より順次投与を開始した。

投与スケジュールは下表のとおりとした。

表 投与スケジュール

	1週目 (2JAU)	2週目 (20JAU)	3週目 (200JAU)	4週目 (2,000JAU)	5週目 (2,000JAU)	6週目以降 (2,000JAU)	2007年5月以降 (2,000JAU)
1日目	1滴	1滴	1滴	1滴	20滴	20滴	20滴／2週
2日目	2滴	2滴	2滴	2滴			
3日目	3滴	3滴	3滴	4滴			
4日目	4滴	4滴	4滴	8滴			
5日目	6滴	6滴	6滴	12滴	20滴		
6日目	8滴	8滴	8滴	18滴			
7日目	10滴	10滴	10滴	20滴			

エ 症状の把握

症状を把握するため、次の①から④までの書類を作成し、日本医科大学において評価の検討を行った。

① アレルギー日誌

2007 年から 2009 年まで、各年の2月1日から4月 30 日までの毎日

* 2009 年4月分については任意の御協力をお願いした(追跡調査)。

② 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票

2007 年から 2009 年までの各年の春:以下の3期間中に、各期間につき1枚記入

- ・ 2月 20 日から2月末日まで
- ・ 3月 10 日から 20 日まで
- ・ 4月 10 日から 20 日まで

* 2009 年4月分については任意の御協力をお願いした(追跡調査)。

③ 診療記録表

④ 症例報告書

オ 協力患者への指示

次の内容について指示を行った。

- ・自宅での投与方法
- ・副作用発生時の対応
- ・花粉症症状を抑えるための、処方薬の使用方法及び市販薬使用の禁止

カ 対症療法

本研究期間中は、原則として抗原エキス投与以外の花粉症治療は行わないこととした。ただし、スギ・ヒノキ科花粉の飛散時期に花粉症症状があり、日常生活に支障をきたしている患者に対してのみ、応急的に第二世代抗ヒスタミン内服薬又は抗ヒスタミン点眼薬(『鼻アレルギー診療ガイドライン』に記載されたもの)を処方するものとした。同薬は常用とせず、症状のあるときだけ頓用として用いるものとし、使用した日を「アレルギ一日誌」に患者が記録することとした。

また、処方量は、服用薬については1シーズン当たり 20 回分以下を目安に、点眼薬は1シーズンあたり1本を目安に医師の判断で処方することとした。

(2) 血液検査の実施方法

ア 採血

採血は花粉飛散シーズン中及びその前後に行うものとした。

年度	第1回	第2回	第3回
2006	6月(治療開始前)	12月	3月
2007	6月	12月	3月
2008	6月	3月	

* 東京都立大塚病院については 2008 年度は3月の採血のみ実施した。

イ 検査

臨床研(一部は臨床研が指定した業者)において検査及び結果の解析を行った。

(ア) 検査項目

生化学検査 54 項目(詳細は実施計画書のとおり)

* 東京都立大塚病院については 6 項目(IL-4、IL-13、ヒスタミン、ロイコトリエン、IgE 抗体、IgG 抗体)の項目のみ実施した。

3 副作用、危険性及びその対策

治療を継続しがたい副作用が発生した時は、速やかに電話連絡することとした。

副作用発生時の具体的な対応は実施計画書のとおりとした。

第3 有効性及び安全性の検討

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室准教授
大久保 公裕

1 解析方法

患者のアレルギー日誌(くしゃみ、鼻水、鼻づまり、眼のかゆみ)から重症度を算出した。また、花粉飛散ピークで発作的に生じた2週間続く症状を、その患者の重症度とも定義した。花粉飛散時期に大きなピークが2週間以上続かない症例には花粉症季節(2月中旬から4月まで)全体での評価をその人の重症度評価とした。ピーク症状が2週間以上続く場合には、そのときの重症度をその人の重症度評価とした。また、重症度評価が低くても患者の訴えであるQuality of Life(以下「QOL」という。)を QOL 調査票・診療記録表・症例報告書で判断し、悪化している場合には、その5段階評価を重要視して、アレルギー日誌による重症度評価と差がある場合には重症度の重い評価を採用した。

アレルギー日誌の評価には奥田の分類を用いて評価し、重症度(表)を算出した。

表 花粉症の重症度スコア

	++++	+++	++	+	-
くしゃみ	21回以上	11~20回	6~10回	1~6回	0回
鼻汁	21回以上	11~20回	6~10回	1~6回	0回
鼻閉	ほぼ1日中完全 につまっている	鼻閉が強く口 呼吸が1日の うち、かなりある	鼻閉が強く口 呼吸が1日の うち、かなりある	口呼吸はない が、鼻閉あり	鼻づまりが ない
程度および 重症度	くしゃみ発作または鼻汁				
	++++	+++	++	+	-
++++	4	4	4	4	4
+++	4	3	3	3	3
++	4	3	2	2	2
+	4	3	2	1	1
-	4	3	2	0	0

本研究における評価期間は、東京都におけるその年の花粉飛散開始日から4月一杯とした。なお、2006 年の症状の重症度はアレルギー日誌などを用いていない患者の自己申告であり、参考値としてその効果判定に利用した。

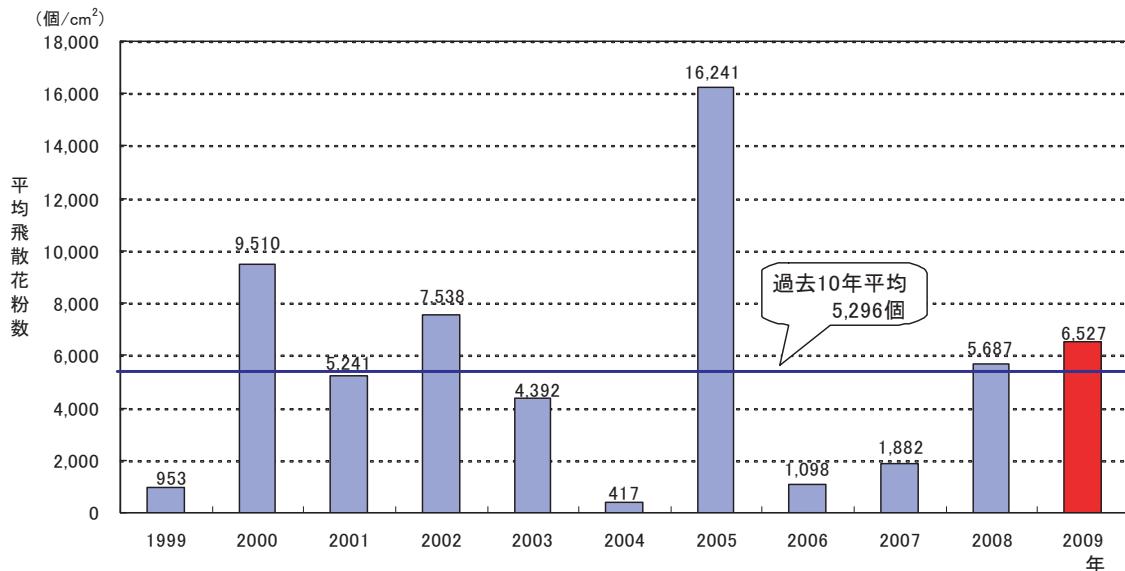
効果の判定基準はスギ花粉飛散時の症状が無症状化、あるいは重症度が2段階以上改善しているものを著明改善としてスコア1を与えた。重症度が1段階の改善を示したものにスコア2を与え、改善が認められない、あるいは悪化したものをスコア3とした。

この改善スコア1が連續したり、症状がほとんど無症状、軽症に落ち着いたものと、改善が認められない症例とで、血液を用いた遺伝子研究など基礎的な検討が加えられた。

2 結果

評価検討を行った年の東京都の平均花粉数は、2006 年は 1,098 個／ 1cm^2 ／季節であり、2007 年では 1,882 個、2008 年は 5,687 個、2009 年は 6,527 個で、2008 年と 2009 年は大量飛散年であった(図1)。

図1 都内9観測地点の飛散花粉数の経年変化



研究施行前の 2006 年の症状を把握できた 188 症例について評価を行った。2007 年の評価では 15 症例が中止となり、173 症例が有効性の評価対象となった。2008 年には 17 症例が中止となり、156 症例が有効性の評価対象となった。すでに 2008 年 10 月の段階で投与が終了した症例の解析は 2009 年にも実施し、14 症例については解析に必要な資料が揃わなかつたため、142 症例で解析を行った。それぞれの評価の年の症状スコアは図のようになつた。

図2 各年の症状スコア(中止患者含まず)

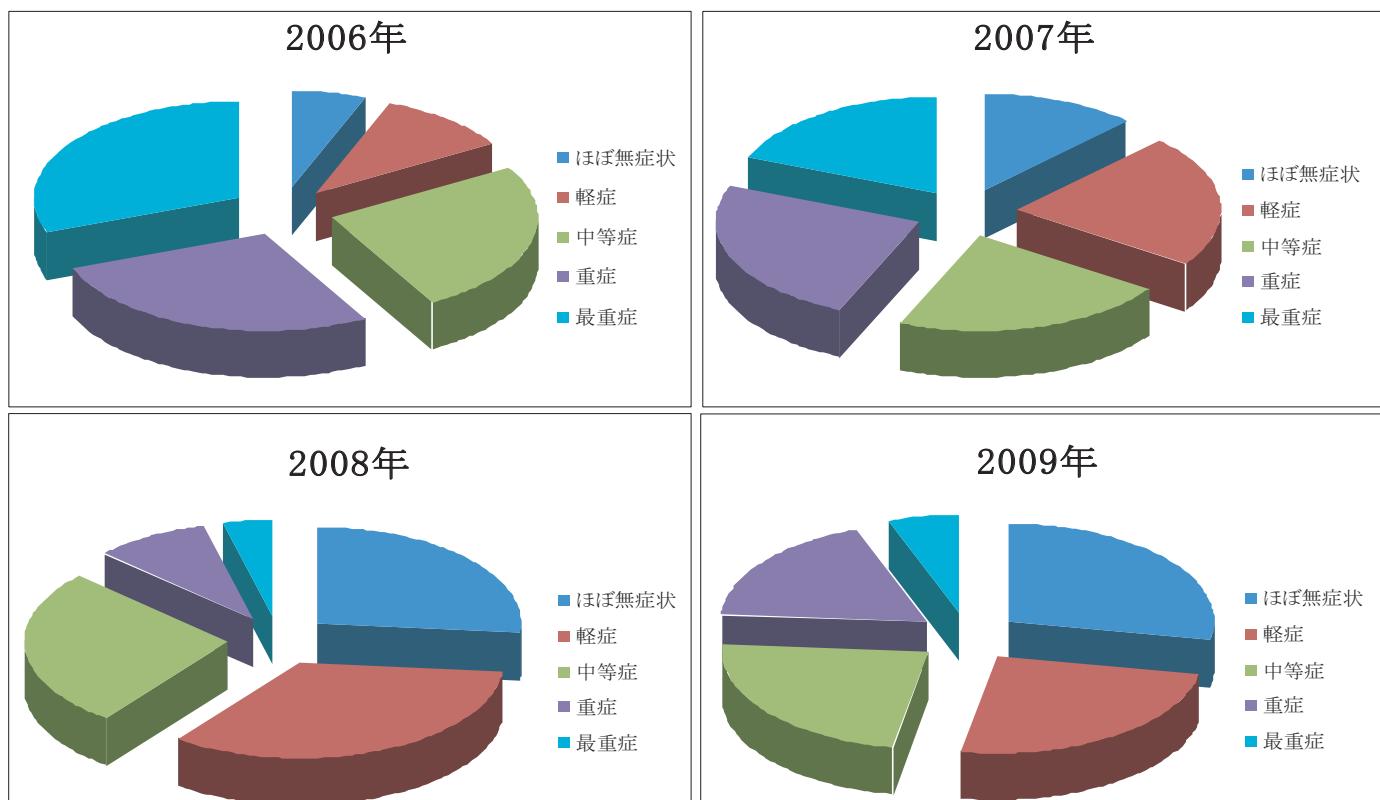


図3 経年の症状スコアごとの症例数(中止患者含まず)

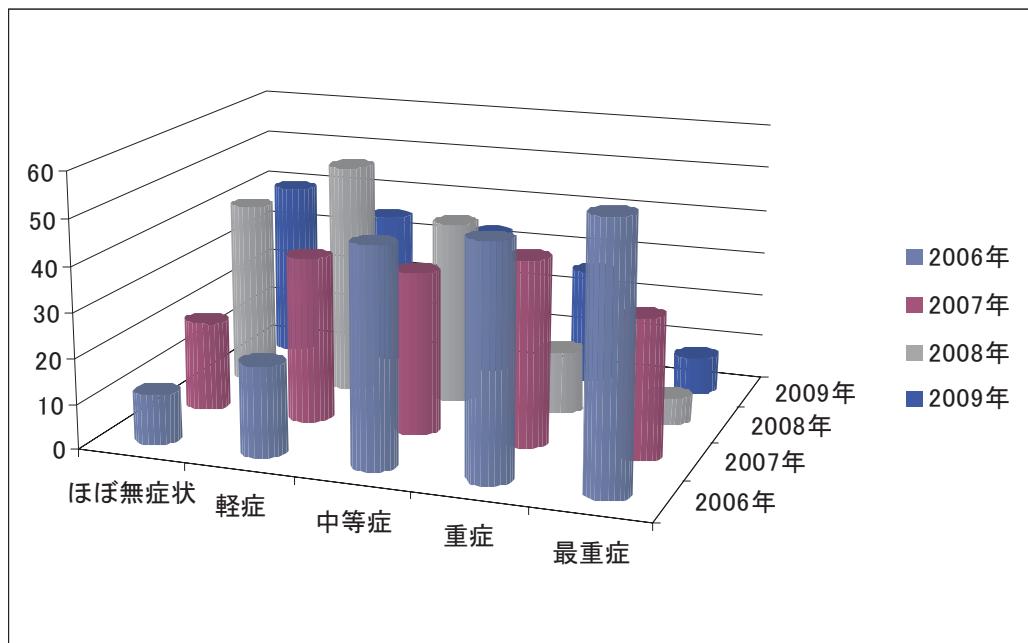
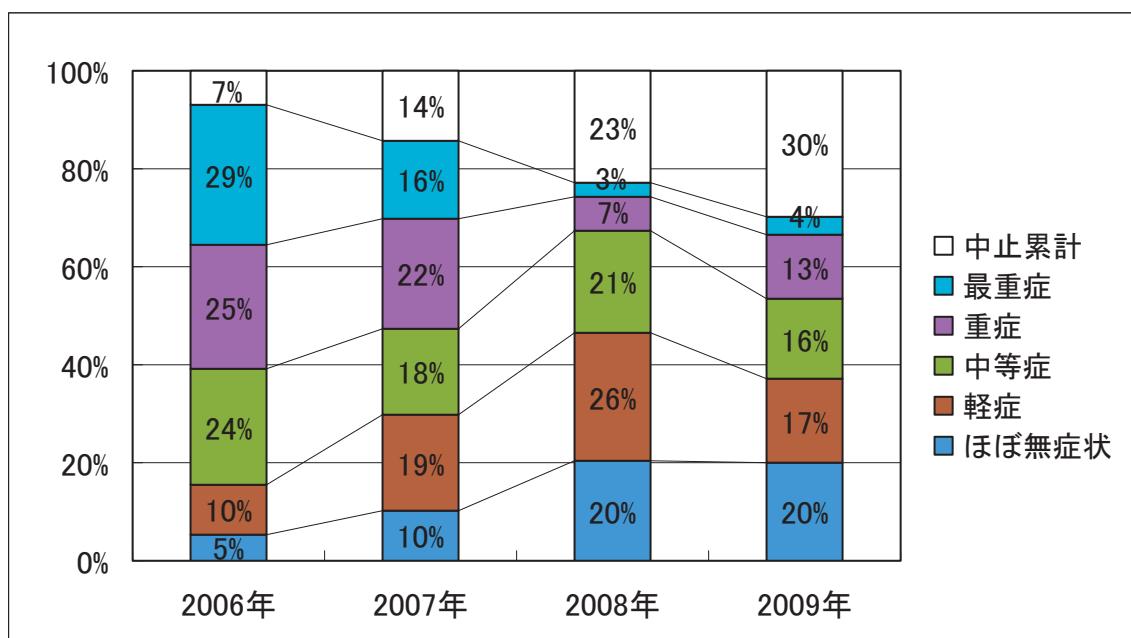


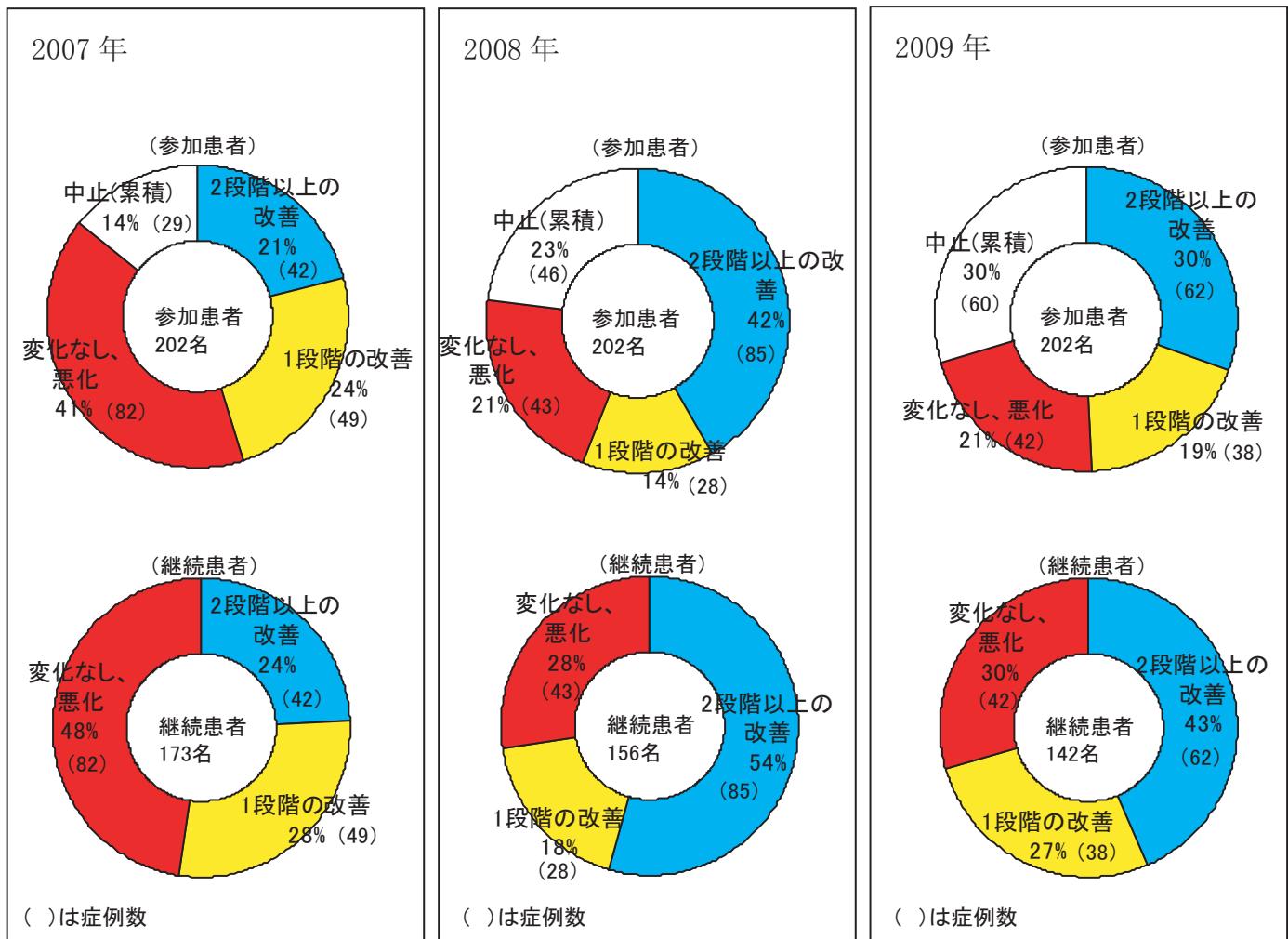
図4 各年の症状スコア(中止患者含む)



2006 年の症状を起点として、2007 年では2段階以上の症状改善は 42 症例、1段階の改善 49 症例、2008 年では2段階以上の症状改善は 85 症例、1段階の改善 28 症例となった。アレルギー日誌と QOL 調査のみで診療はされていないが、2009 年の段階ではこれはそれぞれ 62 症例、38 症例であった。2006 年と比較して同じく変化なしあるいは悪化は、2007 年 82 症例、2008 年 43 症

例であった。また、追跡調査の2009年では42症例であった(図5)。

図5 2006年を起点とした症状改善状況



副作用については、治療中止になった患者のうち8名が副作用に由来する中止例であるが、発現した副作用は、皮膚及び口腔内のかゆみ、発疹、鼻水、鼻閉、くしゃみ、目の腫れ及び頭痛であり、いずれも重篤なものではなかった。治療を継続した患者の中にも、鼻のかゆみ、目のかゆみ、皮膚のかゆみ、鼻水、くしゃみ、舌の違和感(ピリピリ感、イガイガ感)及び発疹などの症状を訴える患者がいたが、すべて軽微なものであり、アナフィラキシーのような重篤な副作用の報告は一例も無かつた。

3 考察

欧州ではすでに、この舌下減感作療法が花粉症などのアレルギー性鼻炎の一般的な治療となっている^{1)~4)}。フランスのStellergenes、デンマークのALK ABELLOなど、すでに舌下減感作療法の製品があり、その一般臨床への応用が始まっている。米国では皮下注射による今までの減感作療法がアレルギー専門医の手によって行われているため、否定的であったが、Wilsonらのコクラン共同メタアナリシスで明らかに効果があることが証明された⁵⁾。

このような状況から、2008年のWHOのガイドラインである「Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008」に舌下減感作療法の推奨が以下のように書かれている。

「花粉やダニアレルギーを持つ鼻炎、結膜炎および喘息への適応であり、その有効性には疑いがなく、現在までの皮下に打つ減感作療法と同じように舌下減感作療法もアレルギーの自然経過に影響を与えることが明らかになっている。」

しかし、現在、最も新しい評価として再びメタアナリシスを用いた評価研究では、その評価方法や否定的な論文は発表されないことなどの問題点(発表バイアス)をつき、有効だと報告している論文のいくつかの試験では有意な有効性がないと判断されている⁶⁾。

日本においては日本医科大学のグループが 2002 年からスギ花粉症の舌下減感作療法の臨床試験を開始した^{7)、8)}。また、東京都重点事業として、2006 年花粉症対策事業において、この「スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究」が施行された。日本医科大学のグループでは同様の方法論で 60 症例をランダム化し、プラセボ対照の二重盲検比較試験を行い、すでに医師主導の臨床試験として高いエビデンスを得ている。スギ花粉症での舌下減感作療法がプラセボより有意に症状スコア、QOL スコアを減少させ、特に QOL ではプラセボの半分の悪化に抑制したことを発表した。今回の試験ではすべて実薬による治療を兼ねたオープン試験であるが、経年的な舌下減感作療法の施行により花粉症患者の重症者の減少は明らかであった。全体的にこの舌下減感作療法に効果を示す患者が 1 年目、2 年目と増加し、投与が継続され解析可能な症例の中で見た場合、その効果は「やや効果あり」以上では約 70% と高いものであった。しかし、今まで言われているように、その抗原は注射用のものの代用で、舌下用のものとしては濃度が低いため効果を示す症例をより多くすることができなかった可能性が残る。しかし、両者のどちらの検討を取ってみてもその副作用は軽微であり、通常の減感作療法で生じえるアナフィラキシーもなく、元に戻らないような副作用はない。また、自然の花粉の抽出液のため肝臓や腎臓などの臓器に与える影響が他の薬剤と比べ全くないのが、この舌下減感作療法の良い点であることが確認された。

また、今回の別の基礎的な検討から、効果のある症例に特殊な細胞情報の伝達因子が多いことが分かった。これに関しては現在さらに調査中である。この研究からこのように舌下減感作療法の作用点とそのメカニズムの一端が明らかにされている^{9)、10)}。すでに制御性 T 細胞がこの舌下免疫療法に関する論文がいくつか出されているが、今回の注目している伝達因子はこれら細胞の調節として働くものであり、全く観点の異なる研究ができたと思われる。このような作用機序の問題点や抗原作成の問題点を明らかにして、今後さらに製剤としての舌下用抗原での舌下減感作療法薬が日本で普及することを期待する。

参考文献

- 1) Tari MG, Mancino M, Monti G: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 277-284.
- 2) Mungan D, et al: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma -a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82: 485-490, 1999.
- 3) Di Rienzo, et al: Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-years prospective study. *Clin Exp Allergy* 33: 206-210, 2003.
- 4) Khinchi MS, et al: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 59: 45-53,

2004.

- 5) Wilson DR, et al: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60:1–5. 2005.
- 6) Nieto A, et al: Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases; an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 124: 157–161, 2009.
- 7) Gotoh M, et al: Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis: a pilot study. *Allergology International* 54: 167–171, 2005.
- 8) Okubo K, et al: A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergology International* 57: 265–275, 2008.
- 9) Bohle B, et al: Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 120:707–713, 2007.
- 10) Horiguchi S, et al: A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 146: 76–84, 2008,

第4 治療効果の予測手法の検討

東京都臨床医学総合研究所副参事研究員
廣井 隆親

1 研究方法

(1) 治療著効群と治療無効群との選別

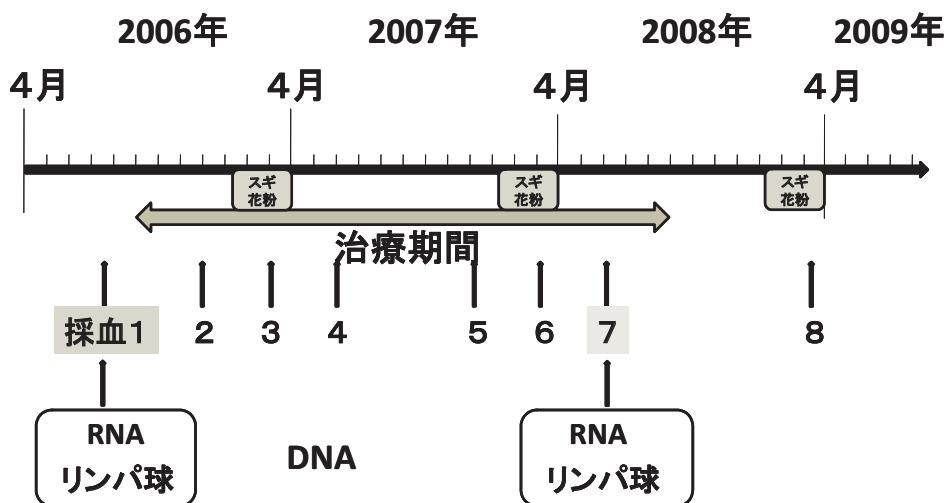
初めに、2年間にわたる実薬投与において、研究目的であるスギ花粉症に対する舌下減感作療法の治療効果に関する検討を行い、アレルギー症状に対して治療が顕著に効果があった患者群(以下、「治療著効群」という。)と、症状が治療によって悪化並びに変化がない群(以下、「治療無効群」という。)とに分類を行った。その方法として、「第3 有効性及び安全性の検討」で実施した治療の効果判定を指標に選別を行った。

(2) 血清採取

研究期間において採血は図1のスケジュールにて8回(採血1から採血8まで)行った。1回の採血量は一人当たり8mLであり、採血後直ちに遠心分離操作を行い血清を分離した。分離された血清は、1mLずつに分注し、使用時まで-80°Cにて保存を行った。

図1 舌下減感作療法の血清学的並びに遺伝子検索に関する

研究実施計画(治療期間と採血の日程表)



(3) DNAとRNA採取

舌下減感作療法を施す前後のRNAサンプルは、上記の血清とは別に、図1における採血1(治療前)と採血7(治療後)より採取した。1回の採血量は一人当たり8mLであり、採血後直ちにフローサイトメトリー

(ベクトン社製 FACSaria)にて細胞分離操作を行い CD4⁺T 細胞、樹状細胞などに分離した。分離された細胞は、それぞれ使用時まで細胞用凍結保存培地(セルリザーバーワン)に懸濁後-80°Cにて保存を行った。2008年6月に行われた治療の効果判定に伴い治療有効と治療無効に分類したサンプルより 25人ずつ選別し、RNAを精製した。精製されたメッセンジャーRNA(mRNA)は直ちに遺伝子解析装置(アフュメトリックス社製 DNAチップ)に供した。

一方、DNAの採取は研究期間を通じて1回行い、採血量は一人当たり8mLであった。採血後直ちに遠心分離操作を行い血液細胞を分離した。得られた血液細胞より DNA を採取した。精製分離された DNA は遺伝子解析時まで-80°Cにて保存を行った。

(4) 血清検査

上記にて得られた血清は、スギ花粉特異的 IgE 量(RISA－スギ)並びに総 IgE 量(RAST)を ELISA 法にて測定した。また、血液中の免疫に関与する 50 項目(表1)の液性因子を蛍光ビーズ測定法(Bio-Rad 社製バイオプレックス)にて測定を行った。

表1 免疫関連液性因子の測定項目

Human Group I	27-Plex Panel (171-A11127)							
サイトカイン群	IL-1 β	IL-1R α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-9
	IL-10	IL-12 (p70)	IL-13	IL-15	IL-17	IFN- γ	TNF- α	
ケモカイン群	IL-8	Eotaxin	IP-10	MCP-1(MCAF)	MIP-1 α	MIP-1 β	RANTES	
増殖因子群	Basic FGF	G-CSF	GM-CSF	PDGF-BB	VEGF			
Human Group II	23-Plex panel (171-A11123)							
サイトカイン群	IL-1 α	IL-2R α	IL-3	IL-12 (p40)	IL-16	IL-18	IFN- α 2	TNF- β
ケモカイン群	CTACK	GRO- α	ICAM-1	MCP-3	MIF	MIG	VCAM-1	TRAIL
増殖因子群	HGF	LIF	M-CSF	β -NGF	SCF	SCGF- β	SDF1 α	

(5) 遺伝子多型解析

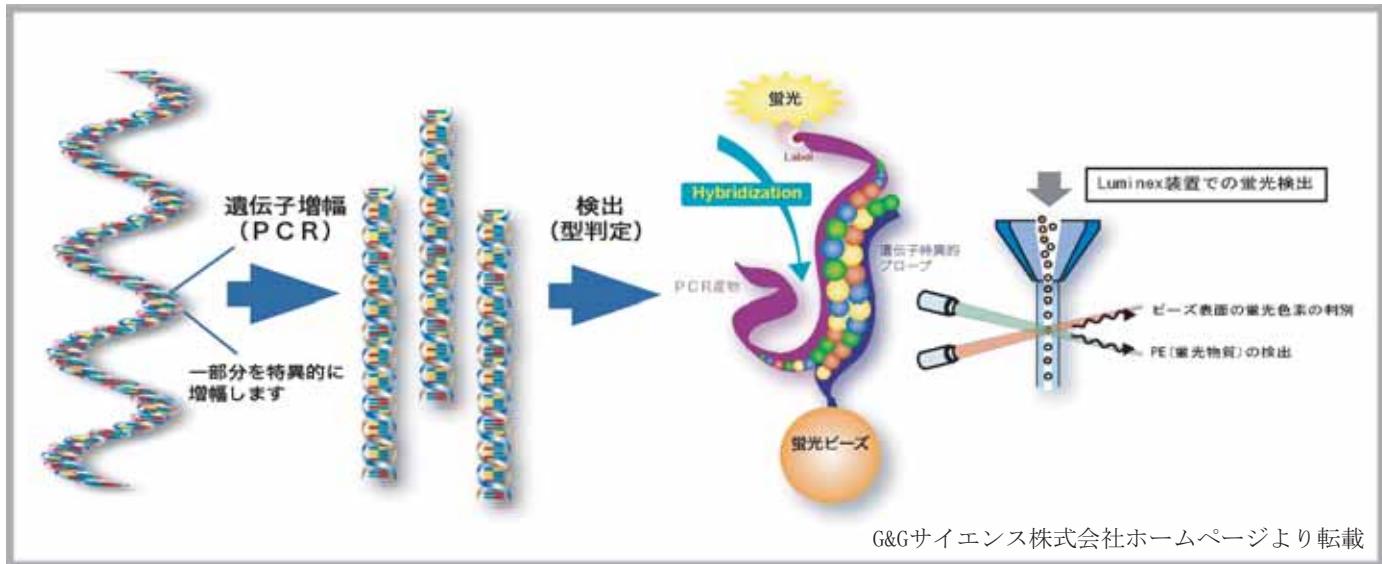
ア HLA (Human Leukocyte Antigen) の解析

治療効果に関わる白血球の血液型を決定するためにDNAタイピング法を用いて行った(図2)。上記により採取された DNA サンプルは、血液型の多型解析において代表的なローカスである MHC-class I の A ローカスと B ローカスの 2 種類を、MHC-class II では DR - B1 ローカスの 1 種類についてそれぞれ serotype 2 術レベルで HLA タイピングを行った。

イ ヒトゲノムコピー数多型(copy number variation; CNV)の解析と統合解析

本解析は花粉症に対するオーダーメイド医療に向けたバイオマーカーの探索として、臨床血清マーカー及び mRNA 発現値、ゲノム CNV による統合解析を行い、花粉症エキスによる減感作療法の治療及び花粉症の症状に関連した血清バイオマーカー並びに遺伝子を探査することを目的として行った。

図2 HLA 遺伝子多型の解析法



A1	A2	A9	A10	A19
A'0101	A'02011	A'2301	A'2501	A'2901
A'0102	A'02012	A'2302	A'2502	A'2902
A'0103	A'02013	A'2303	A'2503	A'2903
A'0104N	A'02014	A'2304	A'2504	A'2904
A'0105N	A'0202	A'2305	A'2601	A'3001
A'0106	A'0203	A'2306	A'2602	A'3002
A'0107	A'0204	A'2307	A'2603	A'3003
A'3601	A'0205	A'2308	A'2604	A'3004
A'8001	A'0206	A'2309	A'2605	A'3005
A'0207	A'0207	A'240101	A'2606	A'3006
A'0208	A'0208	A'240102L	A'2607	A'3007
A'0209	A'0209	A'2402	A'2608	A'3008
A'0210	A'0210	A'24031	A'2609	A'3009
A'0211	A'0211	A'24032	A'2610	A'31012
A'0212	A'0212	A'2405	A'2611N	A'3102
A'0213	A'0213	A'2406	A'2612	A'3103
A'0214	A'0214	A'2408	A'2613	A'3104
A'0215N	A'0215N	A'2409N	A'2614	A'3105
A'0216	A'0216	A'2410	A'3401	
A'02171	A'02171	A'2411N	A'3402	A'3301
A'02172	A'02172	A'2413	A'3403	A'3303
A'6804	A'6804	A'2414	A'4301	
A'6805	A'6805	A'2415	A'5601	A'3304
A'6806	A'6806	A'2416	A'5602	A'3305
A'6807	A'6807	A'2417	A'6603	
A'6808	A'6808	A'2418	A'3201	A'3201
A'6809	A'6809	A'2419	A'3202	A'3202
A'6810	A'6810	A'2420	A'3203	A'3203
A'6811N	A'6811N	A'2421	A'3204	A'3204
A'6812	A'6812	A'2422	A'3205	A'3205
A'6813	A'6813	A'2423	A'7401	
A'6814	A'6814	A'2424	A'7402	A'7402
A'6815	A'6815	A'2425	A'7403	
A'6817	A'6817	A'2426	A'7404	A'7404
A'6901	A'6901	A'2427		

WHO Nomenclature
April 14, 2000

ペリタス社; LABType SSOを用いて
HLA-A,B,DR,DQ I型をタイピング

従来の血清学的タイピングが可能
(sero type; 2桁レベル)

内が従来の血清型別(A型を例に)

2桁レベルで治療効果と相関性が見られても
アレル型では相関しない可能性もあり、慎重な
解析が必要

*プローブの特異性と日本人のアレル頻度の
偏りから測定した結果から4桁レベル(アレル
型)の予測がある程度可能

表現系データ

重症度として 2006 年の花粉症の重症度スコアから、0(良い)から4(とても悪い)までの5段階評価値、軽症化として 2008 年の減感作療法2年経過時の効果判定から、スコア1(無症状から2段階の改善)からスコア3(変化無あるいは悪化)までの3段階評価値

血清マーカー

表1の 50 項目に加えて、抗原特異的 IgE と総 IgE の値を追加した。

発現データ

Affymetrix 社 GeneChip(R) Human Gene 1.9 ST array 計 100 サンプル (治療著効群(治療前 25 名、治療後 25 名)、治療無効群(治療前 25 名、治療後 25 名))

RNA データ

図 1 における採血ポイント1及び7の重症度評価時及び軽症化評価時の採血サンプルから、FACSにより分画した CD4⁺ T 細胞由来の mRNA を用い、プリプロセスとして、aroma.affymetrix パッケージ[R プログラム]による RMA アルゴリズム(1)を用いた mRNA 発現値の正規化を行い、

補正遺伝子 mRNA 値とした。

CNV データ

Agilent Sure Print3G CNV microarray kit を用い、各患者群 計 50 名(治療著効群 25 名、治療無効群 25 名)を以下の方法により検出した。

末梢血由来血液サンプルより抽出したゲノム DNA を由来としたゲノム DNA について、プリプロセスとして HapMap 日本人サンプル NA19000 リファレンス DNA との競合ハイブリダイゼーションにより得られた Log2値を Normtools(2)による集団データによる正規化を行った。この補正 Log2値を用いて CBS アルゴリズム[R プログラム]による Copy Number Aberration(CNA)としてセグメント判定を行い CNV データとした。この CNV データをもとに、CNV データ値の中央値 $population^{+/-}2SDpopulation^{*}$ 中央値 $individual$ を閾値(Copy number=2)とした遺伝子単位の CNV コピー数を判定した。

(6) 解析モデル

ア 2006 年 花粉症の重症度スコア(重症度) ~ CNV:mRNA(図1における採血ポイント 1):QTL(図1における採血ポイント 1 及び採血ポイント 2 の計 96 項目)

イ 2008 年 効果判定(軽症化) ~ CNV:mRNA(図1における採血ポイント 7):QTL(図1における採血ポイント 5 及び採血ポイント 6 の計 96 項目)

解析モデルは、1)については 2006 年の研究開始前の個人の花粉症の症状を反映した内容として重症化との関係、2)については 2008 年の減感作療法の効果判定を反映した内容として軽症化との関係について解析を行った。

(7) 統計解析

mRNA データ及び CNV データより遺伝子シンボルで絡み付けた 18,945 遺伝子について、上記解析モデルア及びイの臨床血清値、mRNA 値、CNV 値の3つのパラメータを説明変数とし、2006 年 花粉症の重症度スコアおよび 2008 年の効果判定値を従属変数とした線形モデル回帰分析を行った。解析モデルア及びイとして約 363 万解析について P 値及び寄与度(補正 R²値)を算出した。

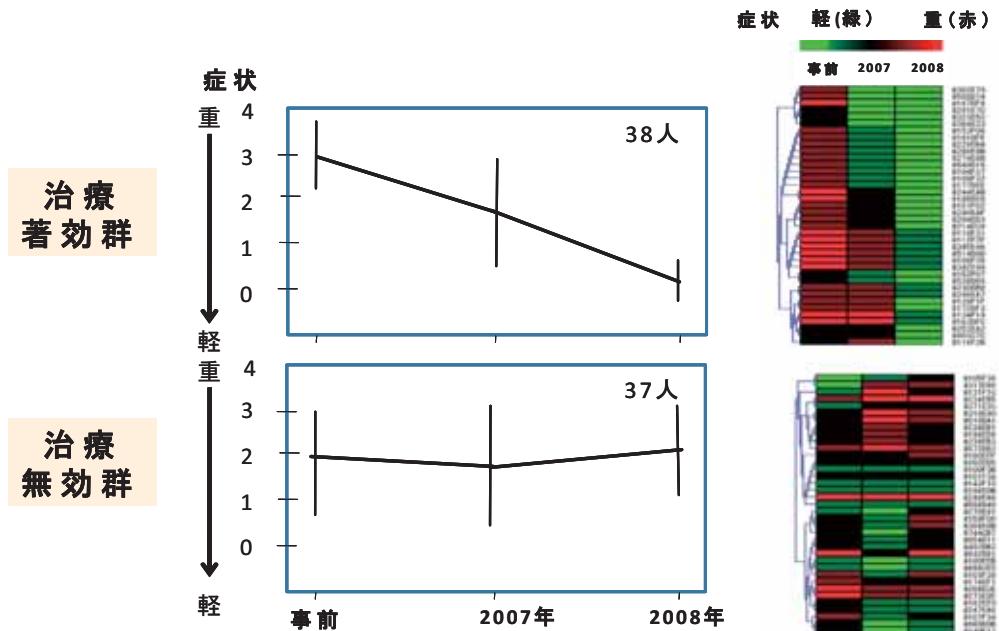
解析モデルア及びイについて、解析モデルの回帰直線への寄与度を基準としたフィルタリングによる選別を行った後、P 値との関係についてボンフェローニ補正 P 値として評価を行った。上記により得られた解析モデルについて、臨床血清マーカー値、mRNA 値、CNV 値と臨床表現型との関連として解析モデルと各説明変数について詳細に検討を行い、最終的な候補モデルとした。

2 結果

(1) 治療著効群と治療無効群との選別

治療開始時より2年間の舌下減感作療法を施行し、2008 年6月における臨床症状に関する問診を受けた患者 154 人を対象にした。そこで、これまでの花粉症の重症度スコアに加え、ヒノキ特異的 IgE のデータや、QOL のデータを加味し調査した結果、図3に示す結果となった。

図3 舌下減感作療法における臨床症状の推移と治療効果判定



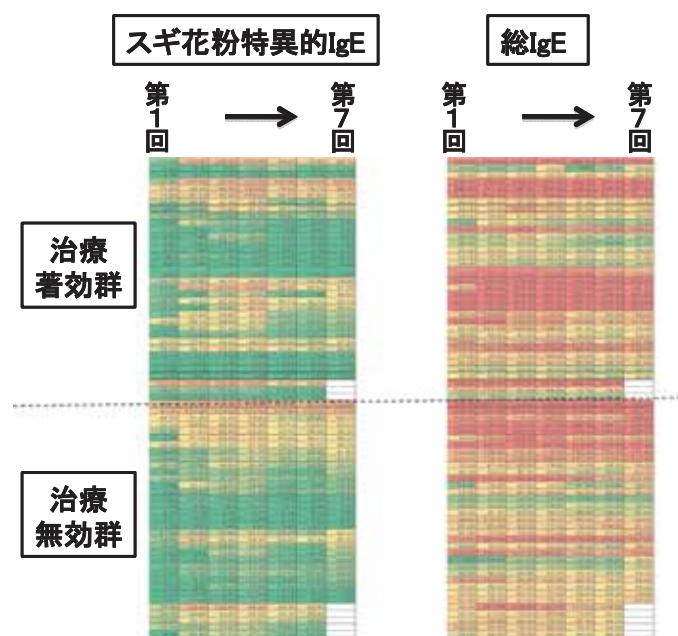
上段左のグラフが示すように、症状のスコアの平均を事前検診の結果と比較すると年次ごとに症状が緩和されていて、治療が成功したことを表している。この治療著効群においては、38人を抽出した。一方、下段左のグラフに示したように事前検診のアレルギー症状の平均スコアの推移が年次ごとに変化ないかむしろ上昇しているのが認められる。これは、3年間の舌下減感作療法の効果がなかった患者群を示している。この治療無効群においては、37人を抽出した。さらに、抽出された患者群においてその優先度をまとめたものを色別の百分位で図3の右に示した。症状は最高がスコア4で赤く示しており、最低が0で緑で示している。最高と最低のスコアの間のスコアは赤から緑への濃度勾配によって示している。治療効果別に抽出された患者は、治療著効群においては上から下にかけて効果が高い順に並んでおり、治療無効群においては上から治療効果が悪かった順に並んでいる。そこで、それぞれの群の中から凍結保存された RNA や DNA 遺伝子が破壊されていない上位 25 名を今後の遺伝子解析へ供した。

図4 治療期間における IgE 量の変化

(2) 血液検査

ア スギ花粉特異的 IgE と治療効果

上記の治療著効群 38 人と治療無効群 37 人の舌下減感作療法における血中 IgE 量の推移を図4に示した。この図も上記図3のように抗体価を色別の百分位で表している。治療著効群及び治療無効群における患者の並べ方は、図3の患者抽出時に示してある個人の症状推移と同様であり、治療著効群においては上から症状改善



が良好であり、治療無効群では上から症状が治療によってさらに悪化した順に並べてある。また、横1列のカラムは患者一人の IgE 量の推移を色別に示しており、最低濃度の IgE 量を緑色で最高濃度の IgE 量を赤色で表し、その間の IgE 量を緑から赤にかけての百分位による濃度勾配で示してある(緑から赤は、「IgE 濃度が低い」から「IgE 濃度が高い」を示している)。スギ花粉特異的 IgE 量並びに総 IgE 量は、治療著効群と治療無効群を比較しても大きな違いは認められなかった。また、個々の IgE 量の推移を検討してみると、治療著効群において減少しているケースは少なく、症状の改善がなされているにもかかわらず、IgE 量は増加する傾向にあった。

一方、治療無効群における症状の悪化は、その症状の重症度が大きいほど IgE 量の経時的増加が認められた。また、この群の中でも緑色で示されるように常に低レベルの IgE 量を保ちながら推移しているにもかかわらず、臨床症状が悪化するケースも多く認められた。

イ 治療効果別による血清中の免疫関連液性因子の検索

そこで、治療効果に影響を与える免疫関連液性因子を治療著効群と治療無効群とで網羅的に解析を行った。また、この検索は、本研究目的の一つでもある舌下減感作療法における2年後の治療効果を予測できるタンパク質バイオマーカーの検索にも繋がる。2年間の治療期間において採血を行い、治療効果別に患者血清を分類し、50 項目の免疫応答関連液性因子であるサイトカイン、ケモカイン及び細胞増殖因子に関して網羅的に測定を行った。その中で、IL-12p70 に関して治療著効群と治療無効群との比較で経時に血中濃度の違いが有意に認められた(図5)。

一方、IL-5 や IFN- γ のサイトカインは治療効果が進行するに従って治療著効群と治療無効群との血清中の濃度の差がはっきりしてくる(図6)。これは治療効果が進展するにつれて、治療著効群では治療無効群に比べ、アレルギー疾患に関わるサイトカイン(IL-5)の減少とそれを抑制するサイトカイン(IFN- γ)の増加する傾向が認められた。しかしながら、IgE 産生量に影響する IL-4 や IL-13 などを含めた他の免疫関連液性因子に関して検討した結果、治療著効群と治療無効群とでは大きな違いは認められなかった。

図5 血中 IL-12 p70 量と治療効果判定の相関

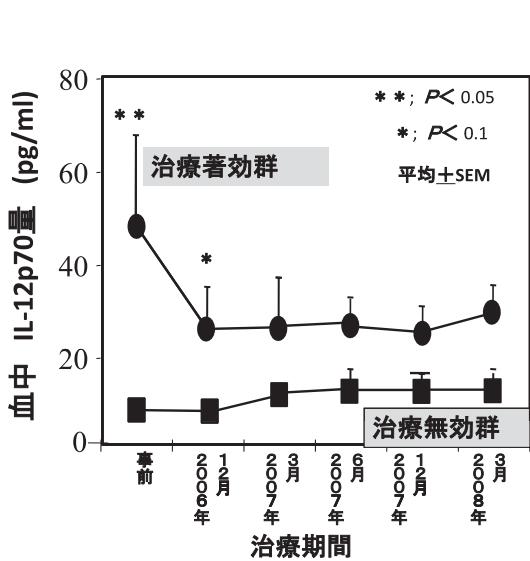
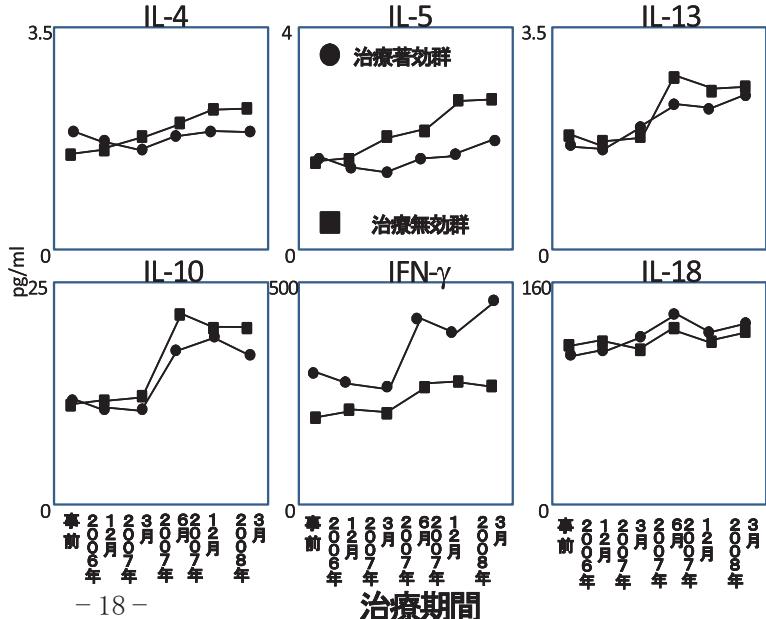


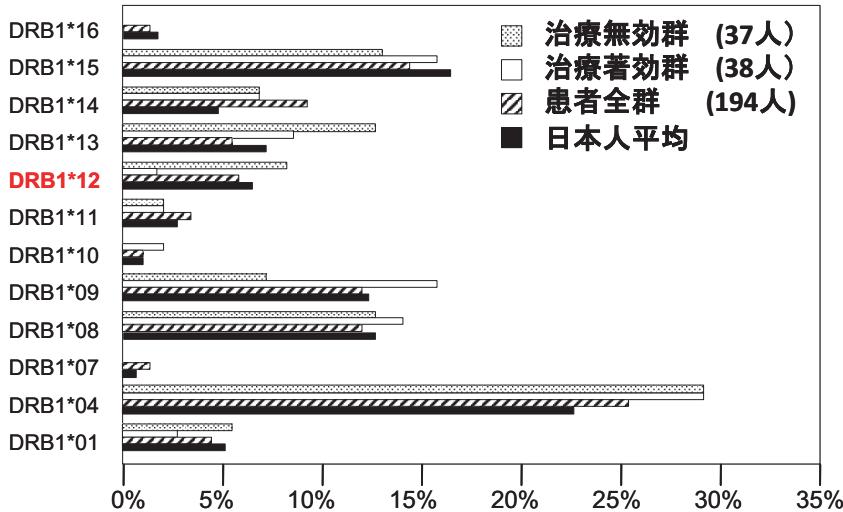
図6 治療効果判定別血中サイトカイン量の検討



(3) 治療効果別による遺伝子多型解析

ア 治療効果と HLA 解析

図7 MHC-II の DRB1 ローカスの分析



次に、抗原提示機能において組織適合複合体(MHC)の重要性が知られている。また、従来からアレルギー疾患の感受性とMHCとの関連研究が行なわれてきた背景もあり、治療著効群と治療無効群における個々のHLA(MHC)を解析した。ここでは、検体は、図3に示すように治療著効群(38人)並

びに治療無効群(37人)を含む全ての患者(194人)について解析を行った。その結果、日本人に比較的多くみられるMHCをターゲットとして分析してみると、MHC-II DRB1*12(図7)の1つの分子が存在する患者群において治療成績が悪かった(治療無効群)。

イ ヒトゲノムコピー数多型(copy number variation; CNV)の解析と統合解析

〈解析モデル1〉

解析モデル1からは、12種類の花粉症の症状として重症化と関連した血清マーカー、mRNA発現、遺伝子コピー数(CNV)変化の解析組合せが検出された(図8)。

図8 2006年花粉症の重症度スコア vs 血清マーカー:RNA:CNVの相関

遺伝子	遺伝子名	血清マーカー	染色体	染色体バンド	N	P-value	R_square
C12orf60	chromosome_12_open_reading_frame_60	IL.1B_1	12	12p12.3	42	0.000943851	0.213265968
		MIP.1B_1					
SRP14	signal_recognition_particle_14kDa_(homologous_Alu_RNA_binding_protein)	MCP.3_1	15	15q22	41	0.001224931	0.204076074
C16orf48	chromosome_16_open_reading_frame_48	CTACK_1	16	16q22.1	41	0.001187278	0.209682617
		MIF_1					
SMPD3	sphingomyelin_phosphodiesterase_3,_neutral_membrane_(neutral_sphingomyelinase_II)	IL.12p40_1	16	16q22.1	41	0.001408257	0.203513736
		RAST_1			48	0.000838055	0.222160983
TMED6	transmembrane_emp24_protein_transport_domain_containing_6	IL.12p40_1	16	16q22.1	41	0.001433575	0.202867716
NOB1	NIN1/RPN12_binding_protein_1_homolog_(S_cerevisiae)	CTACK_1	16	16q22.3	41	0.000420248	0.214315316
GEMIN4	gem_(nuclear_organelle)_associated_protein_4	PDGF.BB_2	17	17p13	48	0.001330579	0.205568236
SDF2L1	stromal_cell-derived_factor_2-like_1	PDGF.BB_2	22	22q11.21	48	0.001358123	0.204826754
CAV3	caveolin_3	SCF_1	3	3p25	41	0.000622967	0.202088296
		MIP.1A_1			42	0.00061778	0.202349482
		MIP.1B_1					
DNAJB8	DnaJ_(Hsp40)_homolog,_subfamily_B,_member_8	TNF.B_1	3	3q21.3	41	0.001539543	0.200278444
		TNF.B_2			48	0.001275146	0.202652638
AZGP1	alpha-2-glycoprotein_1,_zinc-binding	PDGF.BB_2	7	7q22.1	48	0.000969229	0.212334198
GJC3	gap_junction_protein_gamma_3,_30.2kDa	PDGF.BB_2	7	7q22.1	48	0.0009576	0.217401842
		RAST_2					
		IgE_2					

Bonferroni Correction 3.36E-6 [P=0.05]

*補正P値として見た場合、有意な差を認めず

図9 2006年花粉症の重症度スコア vs 血清マーカー(IgE) : RNA(GJC3) (人) : CNV(GJC3)の相関

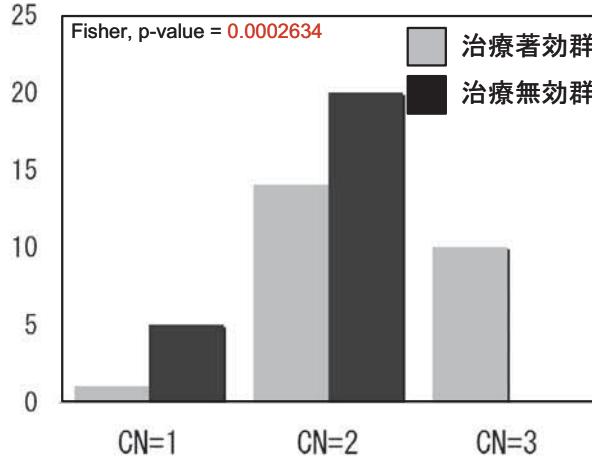
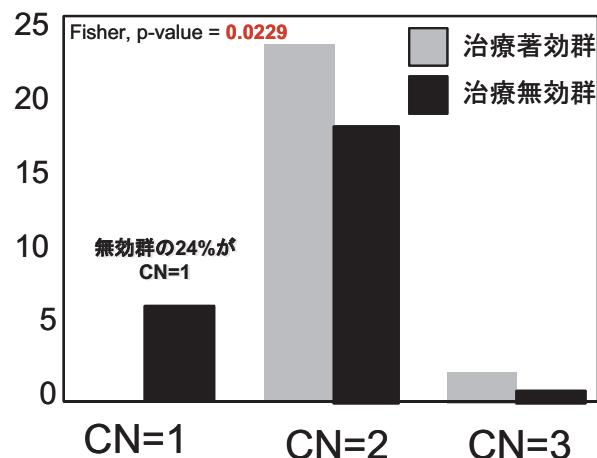


図10 2006年花粉症の重症度スコア vs 血清マーカー(IL-12p40) : RNA(SMPD3) (人) : CNV(SMPD3)の相関



その中でも、スギ花粉特異的 IgE 及び血中総 IgE 値と GJC3 遺伝子 mRNA 発現値、GJC3 遺伝子 CNV コピー数変化との強い相関が認められている。特にコピー数(CN; copy number)が3の場合は、全て治療著効群であり、治療著効群全体の4割を占めている結果となった(図9)。さらに、血清中の IL-12p40 と SMPD3 遺伝子 mRNA 発現値、SMPD3 遺伝子 CNV コピー数変化においても強い相関が認められた(図10)。この場合は、CN=1の場合に全ての患者が治療無効群に分類され、治療無効群全体の 24% であった。

〈解析モデル2〉

解析モデル2からは、スギ花粉エキスによる減感作治療効果として、軽症化と関連した22の重要な遺伝子が見い出された(図11)。

図11 2008年効果判定 vs 血清マーカー:RNA:CNV の相関

遺伝子	遺伝子名	血清マーカー	染色体	染色体バンド	N	P値	R ² 値
SNORAA44	small_nucleolar_RNA,_H/ACA_box_44	SCGF.B_5	1	1p35.3	47	2.06E-06	0.37090163
PAFAH2	platelet-activating_factor_acetylhydrolase_2,-40kDa	IL.16_5 IL.16_6	1	1p36	47	2.52E-06 1.66E-06	0.365632168 0.376437646
MARK2	MAP/microtubule_affinity-regulating_kinase_2	SDF.1A_6	11	11q12-q13	47	3.24E-06	0.358983529
FTH1	ferritin_heavy_polypeptide_1	CTACK_6	11	11q13	47	1.29E-06	0.382945153
PPFIA1	protein_tyrosine_phosphatase_receptor_type_f_polypeptide_(PTPRF)_interacting_protein_(liprin)_alpha_1	IL.17_5	11	11q13.3	48	8.83E-07	0.386101007
SCARNA11	small_Cajal_body-specific_RNA_11	SCGF.B_5	12	12p13.31	47	1.94E-06	0.372416068
NAV3	neuron_navigator_3	SCGF.B_5	12	12q14.3	47	2.00E-06	0.371668677
CUL4A	cullin_4A	IL.17_5	13	13q34	48	2.19E-06	0.36312568
METT10D	methyltransferase_10_domain-containing	SDF.1A_5	17	17p13.3	47	2.16E-06	0.36962831
ST6GALNAC1	ST6_(alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide_alpha-2,6-sialyltransferase_1	GROA_5	17	17q25.1	47	3.23E-06	0.359052891
C19orf34	chromosome_19_open_reading_frame_34	SDF.1A_5 IL.17_5	19 19	19p13.3	47 48	2.40E-06 1.83E-06	0.366880952 0.367710153
GIGYF2	GRB10_interacting_GYF_protein_2	LIF_5	2	2q37.1	47	3.05E-06	0.360613413
CXCR7	chemokine_(C-X-C_motif)_receptor_7	IL.17_5	2	2q37.3	48	8.89E-07 1.75E-07	0.385926013 0.4251419
ITCH	itchy_E3_ubiquitin_protein_ligase_homolog_(mouse)	IL.17_5	20	20q11.22-q11.23	48	2.15E-06	0.363600569
SULF2	sulfatase_2	IL.16_6 SDF.1A_5 IL.17_5	20	20q12-q13.2	47 48	2.33E-06 2.93E-06 1.84E-06	0.367680122 0.361613012 0.367566094
WFDC13	WAP_four-disulfide_core_domain_13	IL.17_5	20	20q13.12	48	1.95E-06	0.366163387
ZNF1X	zinc_finger_NFX1-typeContaining_1	IL.17_5	20	20q13.13	48	1.77E-06	0.36858352
HTT	huntingtin	IL.17_5	4	4p16.3	48	6.51E-07	0.393643249
CEP72	centrosomal_protein_72kDa	SDF.1A_6	5	5p15.33	49	2.59E-06	0.352920145
SDF.1A_5	SCGF.B_5	IL.16_6	20	20q12-q13.2	47	1.21E-06	0.378300339
PLEKHG4B	pleckstrin_homology_domain-containing_family_G_(with_RhoGef_domain)_member_4B	SDF.1A_5 SDF.1A_6 IL.17_5	5	5p15.33	48 49	1.78E-06 1.27E-06 2.87E-07	0.368385058 0.377084356 0.406974024
AGXT2L2	alanine-glyoxylate_amidotransferase_2-like_2	LIF_6 SDF.1A_5 SDF.1A_6 IL.17_5 IL.17_6	5	5q35.3	47 48	2.71E-06 1.69E-06 3.05E-06 2.26E-06 3.14E-06	0.363654888 0.375949058 0.360612552 0.362326452 0.353765562
TYRP1	tyrosinase-related_protein_1	SDF.1A_5 IL.4_5 IL.4_6 IFN.G_6	9	9p23	47 48	2.97E-06 2.65E-06 1.68E-06 3.09E-06	0.361292878 0.358242222 0.369931555 0.354170759

その中で、免疫アレルギー関連遺伝子として、血清 IL-17 値と CXCR7 遺伝子 mRNA、CXCR7 遺伝子 CNV との間で相互関係を認めた(図12)。特に CN=3 の場合は、全てが治療著効群に属し、反対に CN=1 の場合は約 90%が治療無効群に分類された。また、ITCH 遺伝子(図13)並びに METT10D 遺伝子(図14)についても CXCR7 遺伝子と同様の傾向を認めた。

図12 2008 年花粉症の重症度スコア vs 血清マーカー(IL-17) : RNA(CXCR7) : CNV(CXCR7) の相関

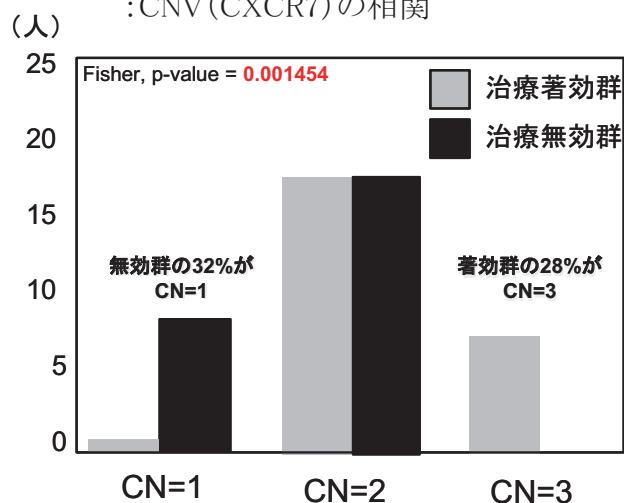


図13 2008 年花粉症の重症度スコア vs 血清マーカー(IL-17) : RNA(ITCH) : CNV(ITCH) の相関

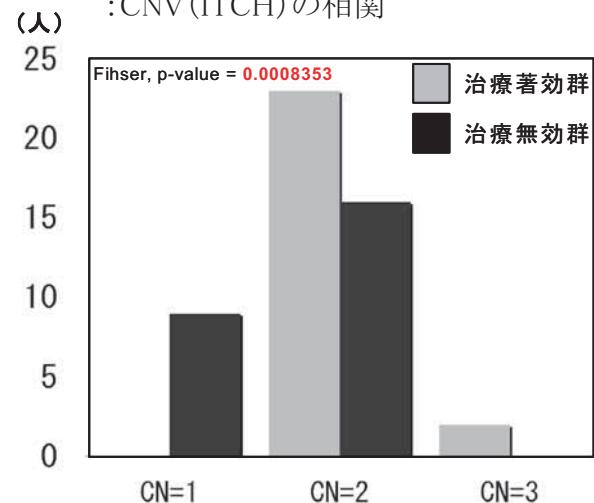
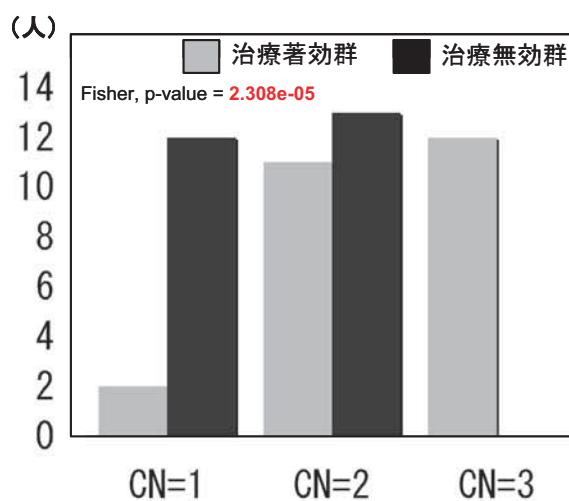


図14 2008 年花粉症の重症度スコア vs 血清マーカー(IL-17) : RNA(METT10D) : CNV(METT10D) の相関

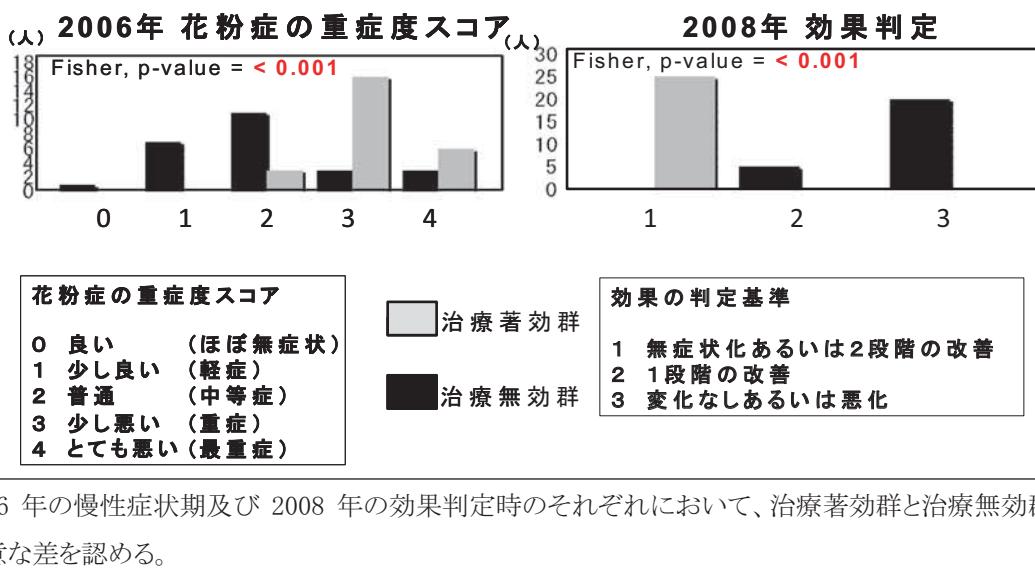


以上の2つの統合解析より、ボンフェローニ補正 P 値基準を満たす解析組合せが得られたことにより、解析モデル1に比して解析モデル2の方が解析モデルとして統計的に相互関係の強い傾向を認める解析組合せであった。そして解析モデル1からは GJC3 遺伝子と SMPD3 遺伝子の2つが、解析モデル2からは CXCR7 遺伝子、ITCH 遺伝子及び METT10D 遺伝子の3つが舌下減感作療法の治療効果に及ぼす免疫機能に関連した遺伝子候補として検出された。

3 考察

本研究の目的である「個人の舌下減感作療法の治療効果を予測することにおいて、個人の体質の何が2年間に及ぶ舌下減感作療法の治療効果に影響を及ぼすか、免疫学的又は遺伝学的に検索を行った。この場合、特に重要な要素となってくるのが治療判定による患者の分類であり、この結果によってはその後の解析に多大な影響を与えることとなる。そこで治療著効群と治療無効群との分類においては、最終年度の2008年における臨床効果判定とQOLのデータを基にヒノキ花粉症の影響を受けていない患者(ヒノキ特異的IgE値の低い)を選択し、それぞれ38人(治療著効群)と37人(治療無効群)を抽出した(図3)。この中から、遺伝子解析に供するサンプルを長期保存していたCD4⁺T細胞からRNAの抽出が可能な患者をさらに25人ずつ抽出した。抽出された患者の治療前の2006年の症状評価と、2008年の効果判定を治療著効群と治療無効群とで症状別に比較検討することにより有意な差を認めた。このことにより、治療著効群と治療無効群との選定は有効であることが検証された(図15)。

図15 治療著効群と治療無効群の選定における検定



特徴的なことは、治療開始時における2006年の臨床症状について検討してみると、比較的穏やかな臨床症状(スコア0及び1; 軽度から中等度)に分布する患者群に治療無効群が多く、一方、重症度の高い患者群において、将来の治療効果の高い患者群が多いことが認められた。この結果は、一見して矛盾するように思われるが、スギ花粉症が免疫疾患の一つであることを考えると、減感作療法という免疫療法に感受性が高い患者は初期症状が悪い、すなわち高い免疫応答を有する患者群なのかもしれない。

今回の舌下減感作療法における臨床研究で臨床症状の解析について、一つの興味深い結果を得た。それは、2年間の舌下減感作療法において顕著な効果があつたにもかかわらず、スギ花粉特異的IgE量及び総IgE量の減少は、治療著効群との間では相関が認められなかつた(図4)。一般に、IgEに依存した花粉症に代表される即時型アレルギーの症状は、血清中の抗原特異的IgE量と抗原の生体内への取り込み量の正の相関が予想される。しかしながら、

2年間における治療の成功にも関わらず、即時型アレルギーの主要因子であるスギ花粉特異的 IgE の減少は認められなかつた。減感作療法の奏功メカニズムが未だに明らかにされていない中で、アレルギー症状を誘導する肥満細胞からの脱顆粒によるヒスタミンなどの化学物質の産生抑制が誘導されることが予想される。今後、より安全で効果的な舌下減感作療法の施行のためには免疫寛容の誘導機序の解明を分子生物学的又は免疫学的に詳細に検索することが必要である。

次に本研究の主題である「治療効果の予測を行えるバイオマーカーの検索」を血清中の 50 項目の免疫関連液性因子(表1)について網羅的に行つた。その結果、IL-12p70 について治療効果判定の治療著効群と治療無効群において、治療開始前と初期治療の血清で有意な違いが認められた(図5)。この結果は、治療前の血液検査において IL-12p70 の濃度が高い患者ほど、治療効果が高いことを示しており、治療予測を行うことによって長期に及ぶ減感作療法の患者に対する負担の軽減になると思われる。IL-12 は、一般に抗原提示細胞である樹状細胞やマクロファージから產生され、抗原に未感作な CD4⁺T 細胞を IFN- γ や IL-2 を產生する Th1 型 CD4⁺T 細胞へと分化させることができるとされている。この產生された IFN- γ は、アレルギーの誘導に関する IL-4 や IL-13 を產生する Th2 型細胞の誘導・分化を抑制することが知られている。この現象を支持する結果として、舌下減感作療法が進むにつれて治療著効群の IL-5 や IFN- γ の產生が減少する傾向が認められた(図6)。

本研究のもう一つの目的である「舌下減感作療法のオーダーメイド医療の開発」について、個々の DNA 遺伝子の多型について解析を行つた。初めに、一般に移植免疫で検査される白血球の血液型を調べる目的で行われる HLA の分類を行つた。移植免疫において実施される最低限のクラス分けを MHC-I では、A ローカスと B ローカス、MHC-II については、DRB1 ローカスについて日本人に高頻度で発現する箇所を中心にタイピングした。その結果、MHC-I の A と B ローカスの日本人の平均発現頻度と約 200 人の患者全体と治療著効群及び治療無効群における発現頻度を解析した場合、有意な差は認められなかつた。一方、アレルギー疾患における抗原提示機能に重要である MHC-II について、DRB1 ローカスのタイピングをそれぞれ行った。日本人の平均発現頻度と患者全体並びに治療著効群、治療無効群における発現頻度を解析した結果、DRB1*12 のローカスについて、治療著効患者の発現が低い傾向が認められた(図7)。このことは、この DRB1*12 分子を持つ患者は、良好な治療効果が期待できないことを示しており、治療予測におけるバイオマーカーになり得るかもしれない。しかしながら、HLA の解析において全体の患者数、治療著効群及び治療無効群の患者数を増加して統計的に有効な解析を行う必要があり、今後、引き続き MHC-II と治療効果の関係の大規模な追跡調査を必要とする。

上記の MHC 解析に加えて、もう一つの遺伝子多型解析であるコピー数の変異及び症状の効果判定、血清中の液性因子、mRNA の発現により、花粉症に対する舌下減感作療法の治療効果に関連する遺伝子について解析モデルの違いによるいくつかの候補遺伝子を得た。解析モデル1では、治療前及び治療初期での症状の結果を加味する統合解析を行うことによって治療初期における関連遺伝子の検索を行い、解析モデル2では、約2年間の治療後にお

ける関連遺伝子の検索を行った。解析モデル1では、12種類の候補遺伝子(図8)が見出された。その中で、細胞裏打ちタンパク質として知られる GJC3 遺伝子は Flores¹⁾らの報告によって、T 細胞の分化/アポトーシスと関係することが明らかとなっており、本解析結果においても減感作療法開始時において、治療著効群における T 細胞の分化成熟と関連して過剰な免疫応答により花粉症の重症化と関連していることが示唆された(図9)。また 2006 年の症状評価から解析された結果より血清中で見出された IL-12p70 のサイトカインのサブユニットである血清中の IL-12p40 との統合解析において、SMPD3 遺伝子の関連が見出された(図10)。この SMPD3 遺伝子は T 細胞の分化・アポトーシスに関連する遺伝子として知られているが、その遺伝子が治療効果に関わる詳細なメカニズムは不明である。

解析モデル2においては、ボンフェローニ補正 P 値基準(3.36E-6 以下)を満たす解析組合せが得られたことにより、解析モデル1に比して解析モデル2の方が解析モデルとして統計的に信頼性が高い統合解析が行えた。その結果、解析モデル2では 22種類の重要な候補遺伝子が検出された(図11)。その中で、免疫関連因子について注目すると CXCR7 遺伝子(図12)は B 細胞の活性化とメモリー細胞への分化に関与し、I ユビキチンキナーゼとして知られる ITCH 遺伝子(図13)についても、Fang らは報告²⁾によって ITCH が Th2 細胞の分化に関係していると報告しており、ヘルパーT 細胞の B 細胞活性化と関連している可能性や、IgM と IgE 産生と関連しているといった報告³⁾もあることから、治療効果による軽症化と関連している可能性が示唆された。さらに、DNA メチルトランスフェラーゼ活性を有する METT10D 遺伝子(図14)は、T 細胞の免疫記憶を関連していることが報告されている。

今後の展望として、本解析は 50 名という解析検体による影響を考慮した場合、別の二次集団を用いたレプリケーション解析による検証を行う必要があり、この二次集団においても一次集団による解析結果と同様の結果が検証される必要がある。特に候補遺伝子として得られた遺伝子について、CNV 公共データベース⁴⁾をもとに既知の CNV としての報告の有無を調べたところ、約半数の候補遺伝子については CNV の報告を認めなかった。このことは、日本人に特異的な CNV である可能性と、CNV タイピング結果の擬陽性による誤判定の可能性も考えられ、このことからも二次集団による検証研究を行う必要がある。

参考文献

- 1) Ignacio Flores, David R. Jones, Isabel Merida: Changes in the balance between mitogenic and antimitogenic lipid second messengers during proliferation, cell arrest, and apoptosis in T-lymphocytes, *The FASEB Journal*, 2000 Aug 8, doi 10.1096/99-1066fje (2000).
- 2) D Fang, CE Elly, B Gao, et al: Dysregulation of T lymphocyte function in itchy mice: a role for Itch in TH2 differentiation. *Nature Immunology* 2002, 3:281–287
- 3) G Melino, E Gallagher, RI Ageilan, et all: Itch : a HECT-type E3 ligase regulation immunity, skin and cancer. *Cell Death Different* 2008 15:1103–1112.
- 4) Database of Genomic Variants, <http://projects.tcag.ca/variation/>

第5 まとめ

本研究において、最終的に症状が消失又は軽減し、効果が認められた症例は約 70% であった。副作用に関しては、鼻や目のかゆみ、舌の違和感、発疹といった軽微なものであり、アナフィラキシーのような重篤なものは一例もなかった。これらの結果から、スギ花粉エキスを用いた舌下減感作療法是有効性、安全性ともに優れた治療法であるといえる。

また、血液検査においては、治療著効群と治療無効群との間で血中サイトカイン IL-12p70 量に差があることが分かった。遺伝子解析では HLA 解析において、治療著効群と治療無効群とで HLA の MHC-II DRB1*12 に違いがあることが分かり、CNV の解析と統合解析においては、治療効果に関連する 34 の候補遺伝子を見出した。今回、特定されたこれらのバイオマーカーを組み合わせるなどして、各々の花粉症患者にあった治療効果の事前判定の方法を検証研究する必要がある。

今後、舌下減感作療法の実用化と普及に向けて舌下における投与量の検討等、投与方法が検討された医薬品の開発が望まれる。将来的には、バイオマーカーによる治療効果の事前判定が可能な舌下減感作療法が開発されることを期待する。

第6 有効性に関するデータ

1 評価基準

【花粉症の重症度スコア】

0	良い	(ほぼ無症状)
1	少し良い	(軽症)
2	普通	(中等症)
3	少し悪い	(重症)
4	とても悪い	(最重症)

【効果の判定基準】

1	無症状化あるいは2段階の改善
2	1段階の改善
3	変化なしあるいは悪化

2 花粉症の重症度スコア

評価	2006年	2007年	2008年	2009年
0	11人	21人	41人	40人
1	20人	39人	53人	35人
2	48人	36人	42人	33人
3	51人	45人	14人	26人
4	58人	32人	6人	8人
小計	188人	173人	156人	142人
中止等	14人	29人	46人	60人
総計	202人	202人	202人	202人

3 効果の判定

評価	2007年春時点	2008年春時点	2009年春時点
1	42人	85人	62人
2	49人	28人	38人
3	82人	43人	42人
小計	173人	156人	142人
中止等	29人	46人	60人
総計	202人	202人	202人

4 詳細

症状の評価及び効果判定の詳細は下表のとおりである。

なお、患者番号は識別番号ではない。

	花粉症の重症度スコア				効果判定		
	2006	2007	2008	2009	2007春時点	2008春時点	2009春時点
患者1	4	3	1	4	2	1	3
患者2	0	1	0	0	3	2	2
患者3	4	中止					
患者4	4	4	1	2	3	1	2
患者5	4	4	1	2	3	1	2
患者6	1	1	1	0	3	3	2
患者7	0	0	0	0	1	3	2
患者8	0	0	0	0	1	3	1
患者9	0	2	1	1	3	3	2
患者10	1	0	1	2	1	3	3
患者11	2	0	0	中止	1	1	
患者12	2	1	1	0	2	2	1
患者13	3	4	2	3	3	1	3
患者14	1	2	1	2	3	3	3
患者15	2	2	2	3	3	3	3
患者16		中止					
患者17	3	1	1	1	1	1	1
患者18	3	3	1	2	3	1	2
患者19		中止					
患者20	4	4	3	2	3	2	2
患者21		中止					
患者22	1	1	1	0	3	3	2
患者23	1	2	1	3	3	2	3
患者24	4	4	2	3	3	1	2
患者25		中止					
患者26	0	0	1	3	3	3	3
患者27	2	3	2	3	3	3	3
患者28	3	1	0	0	1	1	1
患者29	4	4	2	4	3	1	3
患者30	4	3	3	中止	2	2	
患者31	4	中止					
患者32	4	中止					
患者33	1	1	1	0	3	3	1
患者34	3	1	0	2	1	1	2
患者35	0	1	2	2	3	3	3
患者36	3	1	2	1	1	2	1
患者37	2	0	1	1	1	2	2
患者38	4	4	1	中止	3	1	
患者39	1	中止					
患者40	2	1	3	2	2	3	3

	花粉症の重症度スコア				効果判定		
	2006	2007	2008	2009	2007春時点	2008春時点	2009春時点
患者41	2	1	1	1	2	2	2
患者42	3	3	2	中止	3	2	
患者43	2	2	1	3	3	2	3
患者44	3	2	0	1	2	1	1
患者45	4	3	3	3	2	2	2
患者46	4	3	2	3	2	1	2
患者47	4	4	2	中止	3	1	
患者48	3	3	1	3	3	1	3
患者49	4	4	2	中止	3	1	
患者50	4	2	0	4	1	1	3
患者51	2	2	0	0	3	1	1
患者52	3	1	0	1	1	1	1
患者53	3	中止1			1		
患者54	3	1	3	2	1	3	2
患者55	3	1	0	0	1	1	1
患者56	4	3	1	1	2	1	1
患者57	1	2	0	1	3	2	3
患者58	4	4	4	4	3	3	3
患者59	4	4	2	3	3	1	2
患者60	4	3	2	2	2	1	1
患者61	1	3	1	1	3	1	1
患者62	2	3	0	0	2	1	1
患者63	3	3	0	0	3	1	1
患者64	0	1	1	1	3	3	3
患者65		中止					
患者66	2	2	2	2	3	3	3
患者67		中止					
患者68	0	中止					
患者69	1	中止					
患者70	0	0	0	0	1	1	1
患者71	2	1	中止		2		
患者72	3	中止3			3		
患者73	2	1	2	3	2	3	3
患者74	3	1	1	中止	1	1	
患者75	4	3	中止		2		
患者76	4	中止3			2		
患者77	2	4	3	中止	3	3	
患者78	4	3	1	2	2	1	2
患者79	2	2	0	1	3	1	2
患者80	3	3	1	2	3	1	2

	花粉症の重症度スコア				効果判定		
	2006	2007	2008	2009	2007春時点	2008春時点	2009春時点
患者81		中止					
患者82	4	4	4	1	3	3	1
患者83		中止					
患者84	1	1	1	1	3	3	3
患者85	4	2	中止		1		
患者86	4	中止					
患者87		中止					
患者88		中止					
患者89	3	3	1	1	3	1	1
患者90	2	1	2	1	2	3	2
患者91	3	中止3			3		
患者92	2	1	3	4	2	3	3
患者93	0	3	3	3	3	3	3
患者94	2	4	3	3	3	3	3
患者95	2	4	2	2	3	3	3
患者96	2	4	2	2	3	3	3
患者97	4	3	1	1	2	1	1
患者98	4	3	1	3	2	1	2
患者99	4	4	4	4	3	3	3
患者100	4	中止					
患者101	2	0	1	0	1	2	1
患者102		中止					
患者103	0	0	0	0	1	1	1
患者104	4	2	1	中止	1	1	
患者105	2	中止					
患者106	2	1	中止		2		
患者107	1	0	1	0	1	3	1
患者108	2	0	2	1	1	3	2
患者109	2	中止					
患者110	4	1	中止		1		
患者111	2	1	1	1	2	2	2
患者112	3	2	1	1	2	1	1
患者113	3	4	2	1	3	2	1
患者114	2	日記3	2	2	3	3	3
患者115	3	2	0	0	2	1	1
患者116	3	2	1	0	2	1	1
患者117	2	中止					
患者118	4	4	3	中止	3	2	
患者119	4	3	1	3	2	1	3
患者120	3	4	1	2	3	1	2

	花粉症の重症度スコア				効果判定		
	2006	2007	2008	2009	2007春時点	2008春時点	2009春時点
患者121		中止					
患者122	2	2	0	0	3	1	1
患者123	1	1	0	0	3	1	1
患者124	2	2	中止		3		
患者125	3	中止					
患者126	4	中止	0		1		
患者127	4	4	2	1	3	1	1
患者128	2	2	2	1	3	3	2
患者129	4	3	2	1	2	1	1
患者130	4	3	2	2	2	1	1
患者131		中止					
患者132	1	4	2	2	3	3	3
患者133	3	中止					
患者134	3	1	0	中止	1	1	
患者135	4	3	2	3	2	1	3
患者136	3	1	0	0	1	1	1
患者137	2	中止					
患者138	4	3	0	0	2	1	1
患者139	3	2	2	中止	2	2	
患者140	2	1	0	0	2	1	1
患者141	3	1	0	2	1	1	3
患者142	2	2	2	2	3	3	3
患者143	4	4	1	1	3	1	1
患者144	4	0	1	0	1	1	1
患者145	3	2	2	中止	2	2	
患者146	3	0	0	0	1	1	1
患者147	2	3	2	1	3	2	2
患者148	4	2	0	0	1	1	1
患者149	3	3	1	1	3	1	1
患者150	4	3	4	3	2	3	2
患者151	4	3	2	1	2	1	1
患者152	4	4	3	2	3	2	2
患者153	3	4	4	1	3	3	1
患者154	4	4	中止		3		
患者155	1	0	2	1	2	3	2
患者156		中止					
患者157	3	1	0	0	1	1	1
患者158	3	2	1	1	2	1	1
患者159	4	4	3	2	3	2	1
患者160	4	2	2	2	1	1	1

	花粉症の重症度スコア				効果判定		
	2006	2007	2008	2009	2007春時点	2008春時点	2009春時点
患者161	2	0	0	0	1	1	1
患者162	1	2	2	2	3	3	3
患者163	2	1	1	2	2	2	3
患者164	3	2	中止		2		
患者165	1	3	中止		3		
患者166	2	2	1	0	3	2	1
患者167	4	2	1	2	1	1	2
患者168	2	3	中止		3		
患者169	3	3	1	2	3	1	2
患者170	2	1	1	0	2	2	1
患者171	2	1	0	0	1	1	1
患者172	4	2	4	2	1	3	1
患者173	3	3	2	3	3	2	3
患者174	3	0	0	0	1	1	1
患者175	1	中止1			3		
患者176	2	2	1	1	3	2	2
患者177	3	4	3	3	3	3	3
患者178	4	3	2	2	2	1	1
患者179	2	1	1	1	2	2	2
患者180	3	3	1	3	3	1	3
患者181	2	4	0	3	3	1	3
患者182	4	3	1	3	2	1	2
患者183	4	0	0	0	1	1	1
患者184	3	3	0	1	3	1	1
患者185	3	2	1	3	2	1	3
患者186		中止					
患者187	3	2	1	0	2	1	1
患者188	4	中止4			3		
患者189	3	1	0	0	1	1	1
患者190	3	2	0	1	2	1	1
患者191	2	2	3	3	3	3	3
患者192	2	3	2	4	3	3	3
患者193	4	3	2	4	3	1	3
患者194	3	3	1	0	2	1	1
患者195	1	3	0	中止	3	1	
患者196	2	0	0	0	1	1	1
患者197	3	0	0	2	1	1	2
患者198	1	0	0	0	1	1	1
患者199	3	2	0	0	2	1	1
患者200	3	4	2	2	3	2	2
患者201	4	4	2	3	3	1	2
患者202	2	1	2	0	2	3	1

参 考 資 料

- ・実施計画書(改訂版) 35
- ・様式「アレルギー日誌」 45
- ・様式「QOL 調査票」 48
- ・様式「診療記録表」 49
- ・様式「症例報告書」 51

スギ花粉エキスによる舌下減感作療法の臨床研究

実施計画書 (改訂版)

平成18年 6月 1日

平成19年12月改訂

東京都福祉保健局

東京都臨床医学総合研究所

日本医科大学

協力医療機関：都立大塚病院 都立駒込病院 都立広尾病院
都立府中病院 東京都保健医療公社荏原病院
遠藤耳鼻咽喉科・アレルギークリニック
医療法人社団 順正会ヒロオカクリニック

1. はじめに

現在、国民全体の約6人に1人、首都圏住民の約4人に1人がスギ花粉症とも言われる。花粉症の影響は患者にとどまらず社会・経済全体の損失も無視できない状況になっている。

東京都は、スギ花粉症について総合的・抜本的な対策を行うため、森林の再生を通じてスギ花粉の減少を図るとともに、患者が利用しやすい根治療法の実用化推進に取り組んでいくこととしている。

アレルギー性疾患の根治療法として、患者に抗原エキスを注射する減感作療法がある。これは1911年にNoonによって米国に紹介され、現在まで続いている免疫療法であり、通年性アレルギー（喘息、鼻炎）や花粉症に対する効果が認められている。

減感作療法の欠点としてアナフィラキシーショックの存在がある。頻度は必ずしも高くないが、致死的な副作用の可能性が普及を妨げている。その対策として、欧米では、注射以外の投与方法による減感作療法が行われている。その投与方法には経鼻、舌下、経口があるが、特に舌下については二重盲検で有効性が証明されている。^{*}

わが国でも花粉抗原エキスを皮下注射する減感作療法が承認されているが、十分に普及していない。普及を妨げる原因として、上記の、①アナフィラキシーショックの可能性、②2年以上通院し、定期的に皮下注射を受ける負担が大きいこと、③長期間の治療にもかかわらず、効果が認められない場合もありうること、などが挙げられる。

これらの問題を解決し、副作用や苦痛が少なく、自宅でも投薬可能な根治療法として、舌下減感作療法の臨床研究を実施し、その実用化を推進する。

*欧米では、草本の花粉症やダニアレルギーを対象に舌下減感作療法が行われている。

2. 目的

舌下減感作療法の臨床研究を行い、200名の患者にスギ花粉エキス（全て実薬）を投与して安全性・有効性を実証する。

患者の遺伝子多型と治療効果の関係を解析することで、治療を開始する前に効果や副作用の可能性を判定し、最適な治療法を選択するオーダーメイド医療の実現を目指す。

これらの取組みにより、現在の減感作療法の問題点を解決し、その普及を促進していく。

3. 事業実施予定期間

平成18年度から平成20年度まで。

4. 研究体制

本研究は東京都福祉保健局健康安全室環境保健課（以下「環境保健課」）を主管課とし、東京都が東京都臨床医学総合研究所（以下「臨床研」）に委託して実施する。臨床試験は、臨床研から日本医科大学及び協力医療機関（以下「協力病院」）に委託する。臨床試験に当たっては、患者の臨床研究への参加などを支援するため、各協力病院の治験支援担当者又は治験コーディネートを行う会社などに、本研究に参加する患者（以下「協力患者」）への説明や交通費の支給等の業務を委託する。

協力病院の追加等があった場合には別途東京都から全関係機関に通知するものとする。また、本研究についての委託契約は年度ごとに行う。

5. 協力患者の募集方法

【募集】

- ・各協力病院が、当該病院を受診した花粉症患者のうち、以下の募集対象とする条件をすべて満足し、なおかつ対象からの除外基準（合わせて「募集条件」とする）のいずれにも該当しない患者を対象に協力患者を募集する。

募集対象とする条件

- ①満 20 歳以上で東京都在住もしくは在勤の方
- ②平成 18 年春を含む 3 年以上継続して、スギ花粉飛散時期に、アレルギー性鼻炎様症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）を示す
- ③スギ花粉皮膚反応陽性または特異的 IgE 検査陽性^{*1}
- ④本臨床研究の趣旨をご理解いただき、自発的な意思で 3 か年の臨床研究に参加し、血液検査及び症状の記録にご協力いただける意向が見受けられる方

*1 他病院で実施など確認できない場合には、第 1 回目の血液検査をもって判断し、IgE 隆性の場合には治療を中止する

対象からの除外基準

- ①効果判定を妨げる鼻疾患を合併している
- ②効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の継続使用が避けられない^{*2}
- ③経口のステロイド薬を使用している
- ④ぜん息および蕁麻疹の既往歴がある（15 歳未満の既往歴を除く）
- ⑤既に従来の減感作療法を行ったことがある
- ⑥妊娠および妊娠している可能性がある
- ⑦授乳中である
- ⑧肝疾患、腎疾患、心疾患、呼吸器感染症、その他重篤な合併症を有し、担当医師が不適と判定した患者
- ⑨上記以外の事由により、担当医師が本研究への組み入れを不適と判断した患者
- ⑩日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票による調査を行った結果、平成 18 年春のスギ花粉飛散時期に花粉症症状が認められなかった患者^{*3}

*2 薬剤例は別添「併用禁止薬一覧表（例示）」を参照

*3 参加希望患者が提出した QOL 調査票をもとに、後日取りまとめ時に判断する

- ・主治医は、対象患者に本研究の概要説明を行った上で別紙「説明書」、「参加希望調査票」、「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」及び「調査票送付用封筒」を手渡す。
- ・主治医は、可能であれば、上記書類を渡した患者について、18 年春のスギ花粉飛散時期における、鼻鏡による鼻内所見を記録しておくものとする。
(これは、臨床研究の有効性判定のために 3 シーズンの花粉症所見が必要なためである)

【応募】

- 応募の取りまとめは原則として各協力病院で行う。
- ・参加を希望する患者は、「参加希望調査票」及び「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」に必要事項を自記し、各協力病院へ提出する。
 - ・協力患者数は、日本医科大学については 60 名、その他の協力病院については 1 病院当たり 20 名から 30 名を目途とする。
 - ・各協力病院で「参加希望調査票」及び「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」を確認し、平成 18 年春に花粉症症状のなかった患者や募集条件に合致しない患者については、「参加希望調査票」及び「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」を返却する。

【同意】

- ・平成 18 年 5 月を目指して、参加希望者に対して、各協力病院の治験支援担当者又は患者コーディネーター（以下「治験支援室担当者など」という。）が電話等により、本研究の説明会日程を通知し、参加の意思を確認する。
- ・各協力病院において説明会を開催し、本研究の説明を十分行った上で、参加に同意する患者から同意書を受領し、初診日を決定する。
- ・説明会は、主治医の管理下で、治験支援担当者が対象患者に改めて別紙「説明書」を手渡し、その内容について理解が得られるまで口頭で十分に説明した上で、患者の自由意思により、別紙同意書により同意を得るものとする。
- ・患者の同意を得た後で、安全性に関わる重大な情報が新たに得られた場合や、実施計画等の大幅な変更を行う場合は、速やかに患者に情報提供し、前述の手順に準じて、改めて研究参加への同意を得るものとする。
- ・家族への相談等が必要な患者については、初診当日までに同意書を得られた場合に限り研究への参加を認める。

【初診】

- ・平成 18 年 6 月に患者が各協力病院に来院し、血液採取を行う。
血液採取は、原則として第 1 週間の間に行う。日程については、臨床研と予め連絡を取って日程の調整を行うこととする。
- ・スギ花粉エキス投与は次回以降の来院時に行う。

6. 舌下減感作療法の実施

1) 抗原エキス

標準化アレルゲン治療エキス「トライ」スギ花粉 2,000JAU/mL 及びその希釀液を用いる。プラセボは用いず全て実薬とする。1~3 週目に使用するエキスについては、日本医科大学がエキスの希釀を行い、点眼用容器に無菌的に移しかえて、各協力病院に配付する。4 週目以降については希釀が必要ないため、原則として日本医科大よりエキスの原液を各協力病院へ配布し、各協力病院において点眼用容器への移し替えを実施する。

2) 投与方法

投与開始時の抗原エキスの濃度は、十分な安全域である 2JAU/ml とし、段階的に濃度を高め、最終的な維持量を 2000JAU/ml とする。

投与は、調製したエキスを 1～20 滴、食パンの小片（1～1.5cm 角程度）の上に滴下した上で、2 分間舌下に保持し、その後吐き出して行う。食パンは患者が自ら用意し、診察の際に持参する。

投与期間は 2 年間とする。投与スケジュールは以下のとおりとする。

	1 週目 (2 JAU)	2 週目 (20 JAU)	3 週目 (200 JAU)	4 週目 (2000 JAU)	5 週目 (2000 JAU)
1 日目	1 滴	1 滴	1 滴	1 滴	20 滴
2 日目	2 滴	2 滴	2 滴	2 滴	
3 日目	3 滴	3 滴	3 滴	4 滴	
4 日目	4 滴	4 滴	4 滴	8 滴	
5 日目	6 滴	6 滴	6 滴	12 滴	20 滴
6 日目	8 滴	8 滴	8 滴	18 滴	
7 日目	10 滴	10 滴	10 滴	20 滴	

◎6 週目以降は季節を通じて 1 週間に 1 回、抗原エキス 2000 JAU/ml を 20 滴舌下に投薬

◎平成 19 年 5 月以降は 2 週間に 1 回、抗原エキス 2000 JAU/ml を 20 滴舌下に投薬します。

3) 協力患者への指示

- ・自宅での投与方法
- ・副作用発生時の対応
- ・花粉症症状を抑えるための、処方薬の使用方法及び市販薬使用の禁止
- ・アレルギー日誌の記入

平成 19 年、20 年、21 年の 2 月 1 日から 4 月 30 日まで毎日

- ・日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票の記入

平成 18 年春：平成 18 年 2 月～4 月の症状を振り返り、最も症状のひどかった時期を思い出して記入

平成 19 年、20 年、21 年春：以下の 3 期間中に、各期間につき 1 枚記入する

- ①2 月 20 日～2 月末日
- ②3 月 10 日～20 日
- ③4 月 10 日～20 日

4) 採血

採血は花粉飛散シーズン中及びその前後に行うものとし、原則として、下表に従って採血を行う。実施は、原則各月の第 1 週の火曜から木曜までの間に全協力患者分行うものとする。日程については、臨床研と個別に調整する。

血液は、病院が個人の識別番号を記載したシール（下記 10 の識別番号参照）を貼付し、週毎にまとめて臨床研（もしくは臨床研が指定する業者）に直接送付する。

年度	第1回	第2回	第3回
18	6月（治療開始前）	12月	3月
19	6月	12月	3月
20	6月	3月	

5) 通院頻度

通院頻度は、花粉エキス投与開始から1か月間は毎週、2か月目は2週に1回とする。3か月目以降、投与量が維持量に達した場合は、月1～2回程度の通院頻度とする。2年目以降、患者の症状に問題がない場合は、さらに通院頻度を減らすことも可能とするが、花粉エキス投与期間中は、少なくとも3か月に1回以上は通院するものとする。

平成18年度は24回以内、19年度は6回、20年度は4回を予定している。

6) 対症療法について

本研究の期間中は、原則として抗原エキス投与以外の花粉症治療は行わない。

ただし、スギ・ヒノキ科花粉の飛散時期に花粉症症状があり、日常生活に支障をきたしている患者に対してのみ、応急的に第二世代抗ヒスタミン服用薬または抗ヒスタミン点眼薬（鼻アレルギー診療ガイドラインに記載されたもの）を処方するものとする。同薬は常用とせず、症状のあるときだけとん用として用いるものとし、患者が使用した日を「アレルギ一日誌」に記録する。

また、処方量は、服用薬については1シーズンにあたり20回分以下を目安に、点眼薬は1シーズンあたり1本を目安に医師の判断で処方する。

7. 評価の方法

以下により有効性と安全性を評価する。

【協力病院】

平成19年および20年のスギ・ヒノキ科花粉飛散シーズン終了後（6月目途）に、下記の医師の所見と患者の時期による症状の記録を取りまとめて、日本医科大学へ提出する。

1) 医師の所見（各病院でとりまとめて写しを日本医科大学に報告する）

診療の都度、「診療記録表」に診療日、投薬の状況、患者の症状および副作用の有無を記録する。また、花粉飛散シーズンに患者の症状を聞き取るとともに鼻鏡による所見を「症例報告書」に記録する。

2) 患者の自記による調査票等（シーズン終了後、治験支援室担当者などが提出書類をとりまとめて、患者名の箇所にふせん等を貼付して匿名化した後、写しを日本医科大学に送付する。）

- ・アレルギ一日誌（各症状、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の推移）

- ・日本アレルギ性鼻炎標準QOL調査票

（日本アレルギ性鼻炎標準QOL質問表“JRQLQ”）

【日本医科大学】

各協力病院から報告を受け、「診療記録表」及び「症例報告書」、「アレルギ一日誌」、「日本アレルギ性鼻炎標準QOL調査票」、血液検査結果（臨床研から受領）から治療効果

を評価する。

【臨床研】

各協力病院が採血する協力患者の血液について、検査及び結果の解析を行う。

《生化学検査》

項目名 :

ヒスタミン	<u>IL-1 α</u>	<u>GRO- α</u>
ロイコトリエン	<u>IL-1 β</u>	<u>HGF</u>
IgE 抗体	<u>IL-1Ra</u>	<u>ICAM-1</u>
IgG 抗体	<u>IL-2</u>	<u>IFN- α 2</u>
	<u>IL-2Ra</u>	<u>IFN- γ</u>
	<u>IL-3</u>	<u>IP-10</u>
IL-4		<u>LIF</u>
	<u>IL-5</u>	<u>MCP-1 (MCAF)</u>
	<u>IL-6</u>	<u>MCP-3</u>
	<u>IL-7</u>	<u>M-CSF</u>
	<u>IL-8</u>	<u>MIF</u>
	<u>IL-9</u>	<u>MIG</u>
	<u>IL-10</u>	<u>MIP-1 α</u>
	<u>IL-12 (p40)</u>	<u>MIP-1 β</u>
	<u>IL-12 (p70)</u>	<u>PDGF-BB</u>
IL-13		<u>RANTES</u>
	<u>IL-15</u>	<u>SCF</u>
	<u>IL-16</u>	<u>SCGF- β</u>
	<u>IL-17</u>	<u>SDF1a</u>
	<u>IL-18</u>	<u>TNF- α</u>
Basic FGF		<u>TNF- β</u>
CTACK		<u>TRAIL</u>
Eotaxin		<u>VCAM-1</u>
G-CSF		<u>VEGF</u>
GM-CSF		<u>β-NGF</u>

《遺伝子多型》

項目名 : SNP 解析及び HLA-DNA タイピング、RNA 発現解析

最終的に SNP 並びに HLA-DNA タイピング解析結果と臨床症状、生化学検査結果との総合解析を行う。

日本医科大学と連携し、本研究の総合評価及び報告書のとりまとめを行う。

8. 副作用、危険性及びその対策

舌下減感作療法について、欧米では二重盲検法により有効性と安全性を実証、医薬品として現に市販されている。内容の詳細は「Passaraqua G et al.: Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. Lancet.1998 Feb; 351(2):629-32」にある。それによると、通年性鼻アレルギー患者に対する治療開始後7か月で、鼻・呼吸器・結膜総合症状スコアが有意に改善し持続した。副作用は喘息様発作が1例で、アナフィラキシーはなかった。

他の論文でも、舌下減感作療法によるアナフィラキシーの事例は報告されていない。

考えられる副作用として、蕁麻疹、鼻症状、神経過敏などが挙げられる。これらの症状については、抗ヒスタミン剤等による対症療法で抑制することができる。

治療を継続しがたい副作用が発生した時は、日本医科大学に連絡し調整する。重篤な副作用の発生時は環境保健課及び日本医科大学に速やかに電話連絡する。

副作用発生時の具体的な対応は以下のとおりとする。各協力病院で緊急連絡先を確保しておく。

アナフィラキシー

診療時：アドレナリン（ボスマイン）を0.5mg筋肉注射

末梢静脈ラインの確保、抗ヒスタミン薬の投与

呼吸管理

安静

在宅時：（発生率はきわめて低いと考えられる）

救急車を呼び、協力病院の緊急連絡先へ電話連絡するよう患者指導

対応処置後、環境保健課及び日本医科大学耳鼻咽喉科大久保准教授へ連絡

喘息様発作

診療時：β刺激薬の投与

在宅時：次回診療まで投与中止し、協力病院の緊急連絡先へ電話連絡するよう患者指導

対応処置後、環境保健課及び日本医科大学耳鼻咽喉科大久保准教授へ連絡

蕁麻疹など

診療時：経口抗ヒスタミン薬投与、ステロイド薬の局所塗布

在宅時：次回診療まで投与中止

抗ヒスタミン薬の処方を受けている場合には抗ヒスタミン薬の服用

9. 個人情報保護

患者を特定できる情報を各協力病院の外に持ち出さないため、次の措置をとるとともに、本研究で得られた患者のデータは本研究の目的以外に使用しないものとする。

- ① 患者にそれぞれ固有の識別番号を付与し、検査データは患者の識別番号で管理する。
- ② 識別番号はあらかじめ無作為に生成し、臨床研究を担当する各病院に配付する。
- ③ 患者と識別番号の対応表は、当該の患者を担当する病院のみが保有する。
- ④ 症状の記録等の患者データは病院外では患者の識別番号で管理する。

予見を持って治療に望むことがないよう、原則として血液検査結果は病院もしくは患者に通知しないものとする。ただし、第1回目の血液検査において、スギ特異的 IgE 検査陰性だった患者についてのみ、患者識別番号によるリストを作成し各病院に通知する。

10. 費用負担

本臨床研究に伴う薬剤費、検査費及び外来の初診料、再診料相当額等は、東京都が臨床研に委託して負担する。また、本研究期間中のスギ花粉症症状を抑制する抗ヒスタミン薬を処方した場合及び、抗ヒスタミン薬の投与・ステロイド薬の局所塗布により抑制できる軽微な副作用への治療費についても同様とする。これらの費用は臨床研から各協力医療機関への委託内容に含める形で負担するものとする。

万一、喘息様発作やアナフィラキシーショックなどの重篤な副作用が生じた場合の医療費については、東京都が臨床研に委託して負担する。各協力医療機関の請求に基づき、臨床研が加入する賠償責任保険の免責金額に満たない場合には、臨床研が東京都からの委託料の中から支払い、免責金額を超える場合には賠償責任保険によりその費用を支払うものとする。

11. 賠償責任保険

本研究に関する副作用発生時の医療費負担等に備え、臨床研が賠償責任保険に加入する。保険期間は花粉エキス投与開始から投与終了の1年後までとする。補償内容は下記のとおりである。

- ・免責金額は1事故につき100万円
- ・てん補限度額は1名・1事故につき3億円

免責金額及びてん補限度額は、損害賠償金と争訟費用の合計額に対して適用される。

12. 記録及びサンプルの保存

本研究において作成した文書及び患者の提出した文書については、各作成機関及び受領機関において適切に保管する。保管期間は、本研究期間及び結果公表後満5年間とし、満5年を経過した後に各保管機関の責任において廃棄する。廃棄後に臨床研にその旨を文書で通知するものとする。

また、本研究において採取した患者血液およびこの血液を元に抽出した遺伝子については、本臨床研究が行われている間適切に管理し、臨床研究の報告を取りまとめて公表した後、速やかに確実な方法で廃棄するとともに、各協力医療機関にその旨を文書で通知するものとする。

13. 本実施計画書の改訂について

改訂した内容については、各協力医療機関にて倫理審査を実施し、承認を得られた後、患者への同意説明を行う。

なお、倫理審査において承認を得られない場合及び患者の同意が得られない場合については、改訂前の計画書に基づき、臨床研究を実施するものとする。

(改訂履歴)

平成 18 年 6 月 1 日 制定

平成 19 年 12 月 10 日 改訂

(注) 組織名称は、平成 20 年 4 月 1 日をもって東京都福祉保健局健康安全室環境保健課
から東京都福祉保健局健康安全部環境保健課に変更となっている。

(表紙)

東京都重点事業「花粉症総合対策」

スギ花粉エキスによる舌下減感作療法の臨床研究
アレルギー日誌

お名前		
性別	男	女
年齢	歳	
患者コード (病院で記入)		

記入方法

日付	/	
曜日	月	
天候	晴	晴、曇、雨など大体の天候を書いてください
症状	くしゃみ	くしゃみの発作の回数を書いてください。 1回に3回続けても1回に數えます。
	鼻みず	鼻をかんだ回数を書いてください。
	鼻づまり	鼻がつまって全く息ができないときは(++)、鼻で息がしにくい(++)、少し鼻がつまる(+)、つまらないときは(-)と書いてください。
	嗅覚異常	- 全くにおわないときは(++)、におうが弱い(++)、少し弱くにおう(+)、普通におうときは(-)と書いてください。
	目のかゆみ	目がかゆくてたまらないときは(++)、かなりかゆいときは(++)、少しかゆいときは(+)、気にならないときは(-)と書いてください。
	涙	涙が出て仕事が手につかないときは(++)、涙がかなり出るときは(++)、涙が出るが仕事にあまり差し支えがない時は(+)、支障がない時は(-)です。
	日常生活の支障度	仕事が手につかないほど苦しいときは(++)、苦しい(++)、少し苦しいが仕事にあまり差し支えない(+)、支障がない時は(-)と書いてください。
治療	通院日	○ 病院に行った日に○印を記入してください。
	舌下投与	○ 病院、または自宅で花粉エキスを投与した日には○印を書いてください。
	くすり	○ 病院でもらった薬を使った日には○印を書いてください。
	その他	その他、病院または自宅で行った治療を書いてください。
QOL記入日		QOL調査票を記入した日には○印を書いてください。
メモ		普段と変わったことなどがあったら書いてください。 また、マスクを着用した日には『マスク』と書いてください。

平成 年

患者コード

(病院で記入)

日付	/	/	/	/	/	/	/
曜日	月	火	水	木	金	土	日
天候							
症 状	くしゃみ						
	鼻みず						
	鼻づまり						
	嗅覚異常						
	目のかゆみ						
	涙						
	日常生活の支障度						
治 療	通院日						
	舌下投与						
	くすり						
	その他						
QOL記入日							
メモ(マスク着用等)							

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (J R Q L Q N o 1)

アレルギー性鼻炎(花粉症を含む)患者さんへ、
現在の医療では、体の病気を治すだけでなく、患者さんがよりよい生活ができるよう治療すべきところを考えかたままです。そこであなたの病気がどれ位生活を障害し、治療により改善されるか調査するものなので、「協力下さい」、これは診療上の規則に従い、あなたのプライバシーは守られます。

以下の問題は難しく考えられれば、も知れませんが、あなたご自身で答えて下さい。

I 最近 1~2 週間でもっともひどかった鼻・眼の症状の程度について、印をそれぞれつけて下さい。

鼻・眼の症状	0 症状なし	1 軽い	2 やや重い	3 重い	4 非常に重い
水っぽな	<input type="checkbox"/>				
くしゃみ	<input type="checkbox"/>				
鼻づまり	<input type="checkbox"/>				
鼻のかゆみ	<input type="checkbox"/>				
目のかゆみ	<input type="checkbox"/>				
涙目(なみだめ)	<input type="checkbox"/>				

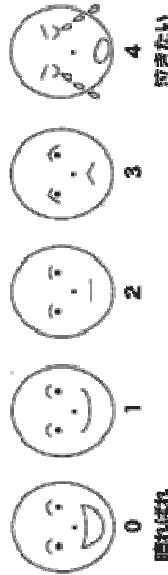
I の症状(鼻・眼)のために、同じ最近 1~2 週間でもっともひどかった QOL 質問項目について、印をそれぞれつけて下さい。**I** の症状(鼻・眼)と関係がないことがはっきりしている項目はなしの□に×印をして下さい。

QOL 質問項目	0 なし (いいえ)	1 軽い	2 やや重い どい	3 ひどい	4 とても ひどい
1.勉強・仕事・家事の支障(さしさわり)	<input type="checkbox"/>				
2.精神集中不良	<input type="checkbox"/>				
3.思考力の低下(考え方がまとまらない)	<input type="checkbox"/>				
4.新聞や誌書の支障(不便)	<input type="checkbox"/>				
5.記憶力低下(ものおぼえが悪い)	<input type="checkbox"/>				
6.スポーツ、ピクニックなど野外生活の支障	<input type="checkbox"/>				
7.外出の支障(控えがち)	<input type="checkbox"/>				
8.人とつき合いの支障(控えがち)	<input type="checkbox"/>				
9.他人と会話・電話の支障(さしさわり)	<input type="checkbox"/>				
10.まわりの人が気になる	<input type="checkbox"/>				

- 11.睡眠障害(眠りが良くない)
- 12.倦怠(けんたい)感(だるい)
- 13.疲労(つかれやすい)
- 14.気分が晴れない
- 15.いろいろ感
- 16.ゆううつ
- 17.生活に不満足

総括的状態

III 最近 1~2 週間のあなたの状態(症状、生活や気持を含めて)全般を表わす顔の番号に○印をつけて下さい。



並きたない

記入もれはありますか? 今一度みて下さい。ご協力ありがとうございます。

●これ以下には記入しないで下さい。

患者名	カレテ NO.	年齢	性別:男・女
施設名	担当医師	記入日:平成 年 月 日	
診断:	季節性(抗原: 通年性(抗原: 非アレルギー(病名:))	※治療(予防、薬物、免疫療法、手術) ※治療(予防、薬物、免疫療法、手術) ※治療()	
医師記入欄	QOLスコア:なし 0点、軽い 1点、中くらい 2点、重い 3点、非常に重い 4点、 合計スコア 領域別スコア ① 1~5 ② 6~7 ③ 8~10 ④ 11 ⑤ 12、13 ⑥ 14~17 備考:記入時のお治療の詳細その他の記入して下さい。	日常生活 社会生活 身体 睡眠生活	戸外行動 点 点 点 点 点 点

(禁 無断複製・複写・転載・改変)

「アレルギー学会誌第 52 卷補冊アレルギー性鼻炎 QOL 調査票の開発、4ページ付図1」より

花粉症の舌下減感作療法 診療記録表（表面）

平成 年 月～平成 年 月

I. 調査実施施設・科名、担当医氏名

施設名		科	担当医氏名
-----	--	---	-------

II. 患者情報

患者名		患者 コード番号		年 齢	歳	性 別	男・女

III. 採血日・鼻所見

予定	採血年月日	チェック欄	鼻所見	
			下甲介粘膜の腫脹	
			水生分泌量	
			下甲介粘膜の腫脹	
			水生分泌量	
			下甲介粘膜の腫脹	
			水生分泌量	
			下甲介粘膜の腫脹	
			水生分泌量	

	+++	++	+	-
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	(++)と(+)の中間	中甲介中央までみえる	なし
水性分泌量	充满	(++)と(+)の中間	付着程度	なし

IV. 診療記録

診療年月日	副作用の有無・薬剤投与の記録(エキス以外)・マスク着用等	花粉エキス処方記録
H . .		
H . .		
H . .		

花粉症の舌下減感作療法 診療記録表（裏面）

診療年月日	副作用の有無・薬剤投与の記録(エキス以外)・マスク着用等	花粉エキス処方記録
H . .		
H . .		
H . .		
H . .		
H . .		

花粉症の舌下減感作療法 症例報告書（表面）

調査票記入年月日：____年____月____日

I. 調査実施施設・科名、組番号

施設名		科	担当医氏名
-----	--	---	-------

II. 患者背景(本剤投与開始時点)

患者 イニシアル	姓	名	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日	<input type="checkbox"/> 明治 <input type="checkbox"/> 大正 <input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年 月 日
患者 コード			花粉症 発症年齢		歳 カ月 □不明	病型	いずれか1つをお選び下さい。 <input type="checkbox"/> くしゃみ・鼻漏型 <input type="checkbox"/> 鼻閉型 <input type="checkbox"/> 充全型 (□その他)

III. アレルギー歴、抗原検査(本剤投与開始時点まで)

アレルギー歴 (既往)	<input type="checkbox"/> 無 有の場合は 右欄へ	<input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 薬剤アレルギー 〔薬剤名〕	<input type="checkbox"/> アレルギー性結膜炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー 〔食品/添加物名〕	<input type="checkbox"/> 蕁麻疹 <input type="checkbox"/> その他 〔疾患名〕
----------------	--	---	---	---

IV. 既往歴・合併症(本剤投与開始時点まで)

その他の既往歴 (アレルギー性以外)	<input type="checkbox"/> 無 有の場合は 右欄へ			
合併症 (現症)	<input type="checkbox"/> 無 有の場合は 右欄へ	<input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 鼻中隔湾曲症 <input type="checkbox"/> 肝障害 〔疾患名〕	<input type="checkbox"/> アレルギー性結膜炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー(食品/添加物名) 〔疾患名〕	<input type="checkbox"/> アレルギー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 副鼻腔炎 <input type="checkbox"/> 腎障害 〔疾患名〕

V. 併用薬剤(投与開始前から継続して併用された薬剤については、実際の投与開始日をご記入下さい。)

併用薬剤 (<input type="checkbox"/> 無 有は右 欄へ)	商品名	投与経路	投与量	投与期間	使用目的
				年　月　日～　年　月　日	
				年　月　日～　年　月　日	
				年　月　日～　年　月　日	
				年　月　日～　年　月　日	
				年　月　日～　年　月　日	
				年　月　日～　年　月　日	

花粉症の舌下減感作療法 症例報告書（裏面）

VI. 臨床経過及び有効性判定(投与開始前から継続して併用された薬剤については、実際の投与開始日をご記入下さい。)

		本剤投与開始時	本剤投与開始後			
観察時期			花粉飛散前	花粉飛散初期	花粉飛散中期	花粉飛散終了時
観察日		年　月　日	年　月　日	年　月　日	年　月　日	年　月　日
重　症　度*		最・重・中・軽・無	最・重・中・軽・無	最・重・中・軽・無	最・重・中・軽・無	最・重・中・軽・無
鼻 症 状	くしゃみ発作	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -
	鼻　　汁	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -
	鼻　　閉	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -
	日常生活の支障度	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -	+++++ · +++ · ++ · + · -
眼 症 状	眼のかゆみ	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -
	流涙	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -
鼻所見	下甲介粘膜の腫脹	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -
	水性分泌物	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -	+++ · ++ · + · -

* 最:最重症, 重:重症, 中:中等症, 軽:軽症, 無:無症状

* 日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票を添付してください

● アレルギー性鼻炎症状の重症度分類

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏				
		++++	+++	++	+	-
鼻 閉	++++	最	最	最	最	最
	+++	最	重	重	重	重
	++	最	重	中	中	中
	+	最	重	中	軽	軽
	-	最	重	中	軽	無

最:最重症
重:重　症
中:中等症
軽:軽　症
無:無症状

● 各症状の程度

	++++	+++	++	+	-
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
鼻汁 (1日の平均こう鼻回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
鼻閉	1日中完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸はまったくないが鼻閉あり	なし

● 鼻所見の程度

	+++	++	+	-
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	(++)と(+)の中間	中甲介中央までみえる	なし
水性分泌量	充满	(++)と(+)の中間	付着程度	なし

語句説明

(あいうえお順)

語句説明

IgE

免疫に関与する、抗体としての分子構造を持っている蛋白質(免疫グロブリン)の一種。花粉症は IgE 抗体と花粉(抗原)の結合が引金となって起こる。

HLA

ヒトにおける MHC。輸血分野において、白血球に発現する自他を識別しうるマーカー分子(抗原)として発見されたことからその名がついた。

ケモカイン

サイトカインのなかで、産生された局所にある特定の白血球を引き寄せる作用(走化性)を有するものを総称してケモカインと呼ぶ。感染や炎症が起こった部位に適切な白血球を誘導して免疫応答を惹起するのに役立つ。

サイトカイン

細胞から放出され、細胞同士のコミュニケーションに寄与するタンパク質を総称してサイトカインと呼ぶ。主に生体防御システムにおいて重要な役割を果たしており、免疫細胞の増殖や分化だけでなく適切な免疫応答の調節に不可欠なものである。代表的なものとしてインターフェロンやインターロイキンがある。

JAU／mL

日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会にて設定された国内独自のアレルゲン活性単位。

組織適合複合体(MHC)

MHC 分子は、移植抗原であり、複数の遺伝子のローカスから成っている。MHC 分子は糖タンパク質であり、MHC クラス I と MHC クラス II 及び MHC クラス III の3種類がある。MHC クラス I と II は T 細胞受容体と相互作用する免疫応答に重要であり、多くの対立遺伝子が存在し、遺伝的多型性を示す。

ヒトでは第6染色体上に位置する HLA 領域がこれに相当する。

ヒトゲノムコピー数多型(CNV)

遺伝子配列の個人差の一種。数千から数百万塩基対の遺伝子配列について、そのコピー数が個人によって異なる場合を CNV とよぶ。一塩基単位の多型 (SNPs) や数塩基単位の多型(マイクロサテライト)同様、翻訳されるタンパク質の働きや発現量に関連し、体质や病気のかかりやすさ等に影響を与える可能性がある。

ローカス

遺伝子が染色体あるいは染色体地図上に占める位置。機能の単位としての遺伝子と同じ意味にも用いられる。

参考・出典

- 岩波 生物学辞典 第3版
- 医薬品インタビューフォーム 2005年5月(第2版)

スギ花粉症の舌下減感作療法の
臨床研究報告書

平成 21年 10月発行

登録番号 (21-210)

編集・発行 東京都福祉保健局健康安全部環境保健課
東京都新宿区西新宿二丁目 8 番 1 号

電話 03(5320) 4493

印 刷 所 株式会社 プライムステーション
電話 03(3358) 2201
