

ニッポンハム食の未来財団 2019 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	花粉・食物アレルギー症候群に対するシラカバ花粉免疫療法の有効性と安全性の検証
フリガナ	ツマガリ シュンタロウ
代表者名	津曲 俊太郎
所属機関 (機関名) (役職名)	神奈川県立こども医療センター アレルギー科 医長
本助成金による 発表論文, 学会発表	・ KAAACI-KAPARD-WPAS-INTERASMA Joint Congress 2019.5.10-11 ソウル 「Evaluation of the dose effect of birch pollen-based subcutaneous immunotherapy for apple allergy.」 ・ 第 68 回日本アレルギー学会学術大会 2019.6.14-16 東京 「花粉・食物アレルギー症候群に対するシラカバ花粉皮下免疫療法におけるアレルギー投与量の検討」

研究結果要約

カバノキ花粉などによって誘発される花粉・食物アレルギー症候群(pollen-food allergy syndrome; PFAS)では、果物摂取に伴う口腔内症状を呈し、患者数も増加している。花粉抗原を用いたアレルギー免疫療法で PFAS の改善も期待できると理論的には考えられるが、治療効果はまだ明らかではない。さらに、治療効果の長期予後も明確でない。我々は先行研究でシラカバ花粉皮下免疫療法の 1 年後における有効性を報告したが、本研究ではその長期的な予後因子を探索し、特にアレルギー維持投与量と臨床症状の改善および免疫学的パラメータとの関連性について評価することでより適切な治療プロトコルを確立することを目的とした。

本助成研究期間内に 20 名の患者について治療開始 2 年経過時点での評価を行った。アレルギー投与量により高用量群(1:200 w/v 0.15ml 以上)8 名と低用量群(1:200 w/v 0.15ml 未満)12 名の 2 群

で比較検討した。臨床症状の変化は両群で差は認めなかったが、シラカバ花粉およびリンゴの特異的 IgG4 値は高用量群のほうが高い傾向を示した。このことは、アレルゲン免疫療法において主な IgE 阻害因子として作用すると考えられている特異的 IgG4 抗体が高用量で治療したほうがより有効に産生されることを示唆しており、免疫学的には 1:200 w/v 0.15ml 以上がアレルゲン投与量として適切であると考えられた。

研究目的

花粉-食物アレルギー症候群(pollen-food allergy syndrome; PFAS)とは、花粉症症状を発症した後に、花粉と交差抗原性のある果物・野菜を摂取すると口腔内に限局したアレルギー症状を呈する、IgE を介した即時型食物アレルギーであり、近年その患者数が増加している。一般的には一度発症すると自然治癒の可能性は低く、原因食物の除去食対応が必要になる。症状を呈する食物が多岐にわたる患者も多く、それらを全て摂取しないことは患者の QOL を著しく低下させる。本疾患の発症機序からは、花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法を行うことで PFAS 症状の改善も期待できると理論的には考えられる。海外を中心に花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法の報告は散見されるが、報告数が少なく標準的治療として確立するには至っていない。また、長期的な効果も明確ではない。

我々は先行研究で PFAS に対するシラカバ花粉皮下免疫療法(subcutaneous immunotherapy; SCIT)を実施し治療 1 年後において 79%で臨床的有効性を示したが、適切なアレルゲン維持投与量や治療期間については不明である。

そこで本助成研究では、シラカバ花粉免疫療法を実施した患者の血清を用いて特異的 IgE,IgG4 等の免疫学的変化を評価し、それらの項目と臨床症状の改善と関連する因子を同定することを目的とした。また、維持投与量の違いとの関連性について考察し、シラカバ花粉皮下免疫療法のより適切な投与プロトコルを確立することも目的とした。

本研究で適切な治療プロトコルを確立することで、本治療法が PFAS の根治療法として普及していくことが期待できる。また、本治療を実施することによる長期的な治療効果および安全性について評価することで、臨床上の有用性を示すことができる。

研究計画及び研究手法

＜シラカバ花粉皮下免疫療法による長期的な PFAS 改善の予測因子の探索＞

【対象】 シラカバ花粉皮下免疫療法を実施した PFAS 患者

【方法】

シラカバ花粉エキス(Birch Mix;1:20 w/v, ALK-Abello 社製)を用いて皮下免疫療法を実施する。急速法で導入し、以降は外来で 1 ヶ月おきの皮下注射を継続する。治療後の症状の有無を経時的に経口負荷試験を行い評価する。また、血液検査も経時的に行い、先行研究で得られた血清も含め免疫学的検査を実施する。

【評価】

原因食物の経口負荷試験を行い、症状誘発閾値の変化、および誘発症状の程度を評価する。血液検査でシラカバ・Bet v1・および原因食物(リンゴ等)の特異的 IgE,IgG,IgG4,IgA を評価し、臨床症状の改善と関連する免疫学的因子を同定する。また、それらの評価項目と維持投与量の違いとの関連性について考察し、より適切な投与プロトコルを確立する。

本助成研究期間では、すでに治療開始している患者については、治療経過中および治療終了後の評価を実施する。また、新規患者も追加登録し、治療前および治療経過中の評価を実施する。

【経過】

本助成研究期間中に、治療開始して 2 年経過した患者については計画通り血清を採取し特異的 IgE,IgG4 を評価することができたが、検査費用の関係で特異的 IgG および IgA は測定できなかった。臨床症状の評価に関しては治療開始後の経口負荷試験を実施できなかったため、問診による評価法に変更した。問診は、症状が完全に消失した場合を“著効”、摂取可能量が治療前と比較して 2 倍以上に増えた場合を“効果あり”、摂取可能量に変化がなかった場合を“効果なし”、摂取可能量が減少した場合を“悪化”、臨床症状を確認できなかった場合を“評価不能”とした。

<シラカバ花粉舌下免疫療法の有効性および安全性に関する検討>

【対象】 シラカバ花粉に感作がある PFAS 患者

【方法】

注射用シラカバ花粉エキスをを用いて舌下免疫療法を実施する。舌下投与は 2 分間舌下保持・飲み込み法で実施する。目標維持量に達した後は自宅で 1 日 1 回連日舌下投与を行う。治療は 3 年継続した時点で終了とし、治療中止後の評価として 2 年間経過を追う。また、経時的に経口負荷試験・血液検査を実施する。

【評価】

経口負荷試験・血液検査を実施し、臨床症状の改善と関連する免疫学的因子を同定する。安全性に関して、治療に関連する有害事象の有無やその発現頻度を集計して評価する。

本助成研究期間では、新規患者を登録し治療前および治療経過中の評価を実施する。

【経過】 本助成研究期間中に、新規でシラカバ花粉舌下免疫療法を開始した患者がいなかった。

結果と考察

<シラカバ花粉皮下免疫療法による長期的な PFAS 改善の予測因子の探索>

- ・本治療法の適切なアレルゲン投与量についての検討

【結果】

治療開始 2 年経過した患者について、シラカバ花粉アレルゲン投与量の違いによる免疫学的変化の差について評価した。維持期のアレルゲン投与量によって高用量群(1:200 w/v 0.15ml 以上)と低用量群(1:200 w/v 0.15ml 未満)の 2 群に分け、治療前後でのシラカバ特異的 IgE 値、リンゴ特異的 IgE 値の変化について比較検討した。また、治療 2 年経過時点でのシラカバ特異的 IgG4 値、Bet v1 特異的 IgG4 値、リンゴ特異的 IgG4 値、Mal d1 特異的 IgG4 値についても両群で比較検討した。

20名の患者が治療開始2年経過していた。維持期のアレルゲン投与量は8名が高用量、12名が低用量だった(表1参照)。

表1 患者背景

	高用量群 (n=8)	低用量群 (n=12)	P値
年齢 (歳), mean	9 (6-12)	13 (8-16)	0.02
性別 (男)	4 (50%)	6 (50%)	0.77
AR発症年齢 (歳), mean	3 (2-6)	4 (2-6)	0.24
PFAS発症年齢 (歳), mean	6 (4-11)	8 (5-15)	0.16
特異的IgE値 (U _A /ml), mean			
シラカンバ	88.0 (7.66-230)	67.1 (7.96-218)	0.52
ハンノキ	131 (10.3-330)	86.7 (16-135)	0.50
スギ	193 (21.5-281)	62.8 (10.9-209)	0.12
リンゴ	6.84 (1.84-21.5)	3.29 (0.46-43.9)	0.44
BA	3 (38%)	10 (83%)	0.37
AD	6 (75%)	8 (67%)	0.11

AR ; allergic rhinitis BA ; bronchial asthma
AD ; atopic dermatitis

臨床症状に関しては高用量群が 77%、低用量群が 63%で改善を認めた。治療効果に関しては両群間で差は認めなかった(図 1 参照)。

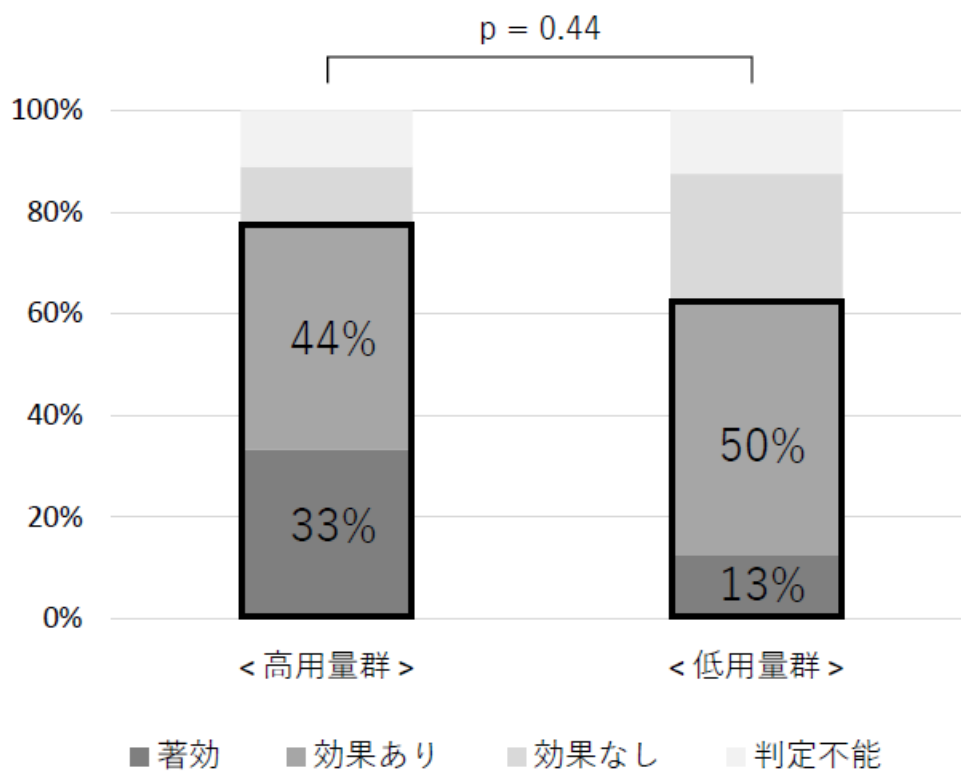


図1 治療効果

血清免疫学的パラメータに関しては、シラカバ特異的 IgE 値は高用量群で中央値 88.0 UA/mL から 46.2 UA/mL と低下傾向を示したが、低用量群では中央値 67.1 UA/mL から 63.7 UA/mL と大きな変化は認めなかった。リンゴ特異的 IgE 値は高用量群で中央値 6.81 UA/mL から 6.84 UA/mL、低用量群で中央値 5.12 UA/mL から 3.19 UA/mL といずれも大きな変化は認めなかった (図 2 参照)。

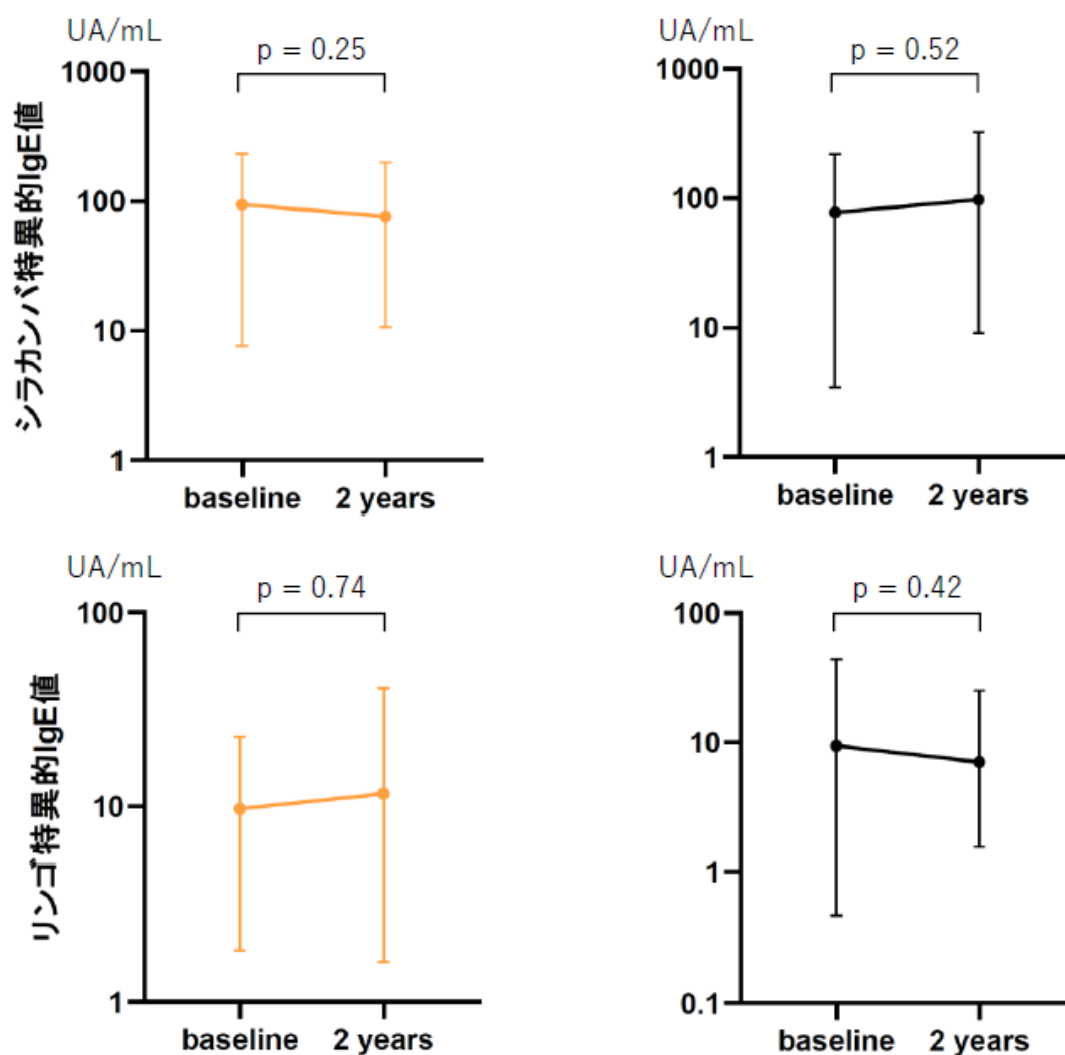


図2 特異的IgE値の変化

また、治療 2 年経過した時点でのシラカバ特異的 IgG4 値は高用量群で中央値 6.09 mg/dL であつたのに対し、低用量群では 2.67 mg/dL と高用量群のほうが高値だった。シラカバ花粉のコンポーネント蛋白である Bet v1 の特異的 IgG4 値は高用量群で中央値 5.36 mg/dL、低用量群で 2.75 mg/dL とこちらも高用量群のほうが高値だった。リンゴ特異的 IgG4 値は高用量群で 2.43 mg/dL、低用量群で 0.502 mg/dL だった。リンゴのコンポーネント蛋白である Mal d1 の特異的 IgG4 値は高用量群で 1.39 mg/dL、低用量群で 0.759 mg/dL だった(図 3 参照)。

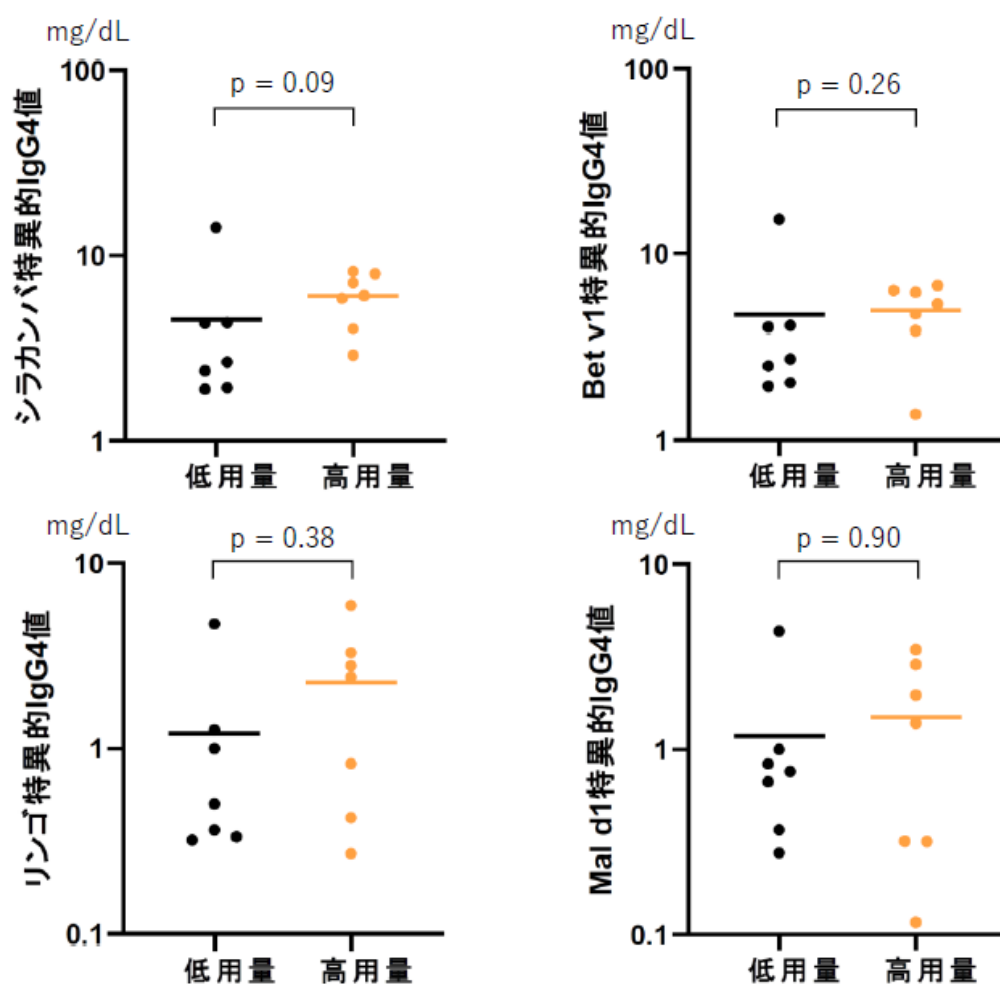


図3 治療2年後の特異的IgG4値

【考察】

本治療を開始して2年後の時点で70%で臨床症状の改善を認めたが、アレルゲン投与量による違いは認めなかった。問診による臨床症状の評価としたため、評価法としてはやや不正確なものとなってしまった。一般的にPFAS患者は症状を呈する食物が多岐にわたることが多いため、経口負荷試験は煩雑になってしまうことが多い。また、症状のほとんどが主観的なものであるため客観的な評価も難しい。今後はブラインド法による経口負荷試験のプロトコールを整備し臨床症状の評価法を改善する必要がある。

免疫学的パラメータに関しては統計学的には有意差は認めなかったものの、治療2年後のシラカバおよびリンゴの特異的IgG4値は高用量群のほうが高値だった。一般的には、アレルゲン免疫療法において特異的IgG4抗体は主なIgE阻害因子として作用することが報告されており¹⁾、その上昇は免疫療法が有効であることを示唆すると考えられる。以上の結果からは、免疫学的には1:200 w/v 0.15ml以上が維持期のアレルゲン投与量として適切であることが示唆された。

一方でSanchezらは、花粉抗原での免疫療法よりリンゴ抗原での免疫療法のほうが効果的で、特異的IgG4値の上昇と症状改善の間には相関がないことを報告している²⁾。また、IgG4抗体よりIgG1抗体のほうがIgE阻害因子として重要な役割を果たしている可能性も述べており、今後はIgG4抗体のみではなくIgG1抗体を含めたサブクラスを評価する必要がある。

<シラカバ花粉舌下免疫療法の有効性および安全性に関する検討>

本助成期間中に舌下免疫療法を新規に開始した症例はなく、評価できなかった。

本研究計画では、注射用シラカバ花粉製剤を舌下投与するというプロトコールを作成していたが、近年海外ではシラカバ花粉舌下錠(ITULAZAX[®]; ALK Abello社製)も発売されており³⁾、現在は注射用製剤ではなく舌下製剤を使用したプロトコールでの研究を進行させている。

今後の研究活動について

本助成研究では治療 2 年経過時点での評価を行ったが、今後はより長期間での評価が必要である。アレルゲン皮下免疫療法は一般的には 3～5 年間の治療が推奨されており、現在は皮下免疫療法終了時点での臨床症状の評価、および治療終了後の経過も含め研究を継続中である。

また、本助成研究期間で臨床症状の評価に関しての課題を見つけることができた。今後はブラインド法による経口負荷試験のプロトコル確立を目指し、より正確な評価を行っていく予定である。経口負荷試験以外にも好塩基球活性化など負荷試験の代用となりうる検査法についての研究も現在進行させている。

舌下免疫療法を含め、新規患者をうまく募集することができなかったことが反省点である。今後はホームページや学会発表などによる本研究の周知をより積極的行っていきたい。

参考文献

- 1) James LK, Bowen H, Calvert RA, et al. Allergen specificity of IgG(4)-expressing B cells in patients with grass pollen allergy undergoing immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 663-70.e3.
- 2) Sanchez Acosta G, Kinaciyan T, Kitzmuller C, et al. IgE-blocking antibodies following SLIT with recombinant Mal d1 accord with improved apple allergy. J Allergy Clin Immunol 2020 In Press.
- 3) Couroux P, Ipsen H, Stage BS, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. Allergy 2019; 74: 361-9.

以上