

2014年より、日本ではスギ花粉症の治療の選択肢として舌下免疫療法（SLIT）が保険適応となった。この治療は治療開始後1年で著効が約17%（ただし有効例は60%以上）の寛解が達成されたという報告がある一方、十分な治療効果が認められない症例も存在する。現在、治療の効果は治療開始後に臨床症状で評価されるのみであり、始めて数年で効果が実感できないと継続できず治療を中止する患者もいる。SLITの重要な問題として、治療開始前に効果を予測し、治療開始後に効果を判定するための確立されたバイオマーカーがないことがあげられる。そこで我々は花粉症患者からの血清サンプルを用い、スギ花粉症に対するSLITの治療効果を予測するのに有用なバイオマーカーを調べるために、予備臨床試験を行った。

**【方法】** 対象は我々の病院でスギ花粉症に対してSLITを受けている患者17人。すべての患者は2015年6月～11月に治療を開始した。インフォームド・コンセントを得て、治療開始時と2016年1月、3月、6月に患者から血液サンプルを入手し、日本アレルギー性鼻炎QOLアンケート（JRQLQ）を用いて調査を行った。治療開始直前に質問した「過去3年間で一番つらかった時期のピーク症状」の合計点と治療開始後の6月に質問した「今シーズンで一番つらかった時期の症状」の点数の合計点の差が大きいほどより治療が有効であったと考え、スコア差に対してt検定を行った。さらに、その結果に基づいて3つのグループに分けた。点数差が大きい6人の患者を高応答群に割り当て、最も小さい点数差を有する5人の患者を応答不良群、残りの6人の患者は中間群に割り当てた。高応答群の6人の

患者は平均年齢 52.5 歳(40~72 歳)の男性 2 名と女性 4 名で、応答不良群の 5 人の患者は平均年齢 40.6 歳(13~50 歳)の男性 2 名と女性 3 名であった。続いて、2 つのグループ間の血清データを比較して、バイオマーカー（スギ特異的 IgG4・IgE, IL-2, GM-CSF, IL-5, IL-10, IFN, TGF- $\beta$  1, IL-12p70, VEGF, IL-17) を測定した。

【結果】 治療開始後 1 年目の 2016 年 1 月・3 月・6 月の採血において、高応答群・応答不良群どちらのグループでもスギ特異的 IgG4・IgE に有意差は認めなかった。IL-2 および GM-CSF は検出限界を下回った。IL-5, IL-10, IFN および TGF- $\beta$  1 では有意差は認められなかった。IL-12p70 および VEGF は、1 月、3 月、6 月すべてにおいて高応答群が応答不良群よりも高くなる傾向があった( $0.10 > p > 0.05$ )。さらに、IL-17 は、6 月において高応答群が応答不良群よりも有意に高かった( $p < 0.05$ )。

【考察】 スギ花粉の飛散量はスギ花粉症の症状や治療効果に著しく影響を及ぼすため、毎年確認する必要がある。2016 年のスギ花粉飛散量(5,368 個/cm<sup>2</sup>) をそれ以前の 3 年間と比較した。2013 年は 4,445 個/cm<sup>2</sup>, 2014 年は 5,479 個/cm<sup>2</sup>, 2015 年は 4,310 個/cm<sup>2</sup> であった。花粉の飛散量はほぼ一定しており、評価の年の結果が花粉飛散量の多寡による影響を受けたとは考えにくい。今回我々は、現在日本で自覚症状の評価に最も多く利用されている JRQLQ を利用した。JRQLQ は、自覚症状, QOL スコア, フェイススケールの 3 つの評価に分かれており、それぞれが一般的に使用されている。今回は症状の軽快の有無に焦点を当てて評価したかったため、自覚症状の部分のみを用いて評価した。自覚症状のスコア

のみを使用すると客観性という点では限界があるが、治療効果は客観的な物理的所見ではなく患者の SLIT の効果に対する満足度と連動していると考え、主観的な症状の改善の程度を中心に評価した。

IL-12p70 は、高応答群のほうが応答不良群に比べて 1, 3, 6 月ともに常に高値である傾向にあった。高応答群は治療前の値が高いという報告もあり、IL-12p70 は効果予測のバイオマーカーになる可能性は十分にある。また、治療後も高値を維持している患者は治療が有効であるとも言え、治療効果判定にも有用と思われた。

IL-17 は舌下免疫療法における治療効果判定のバイオマーカーとして有効ではないかという報告が多数みられるが、有効だと IL-17 の値が低下するという内容がほとんどである。我々の結果では、6 月の採血において高応答群で IL-17 が有意に高値との結果を認めており、これらの報告とは逆の結果となった。IL-17 の増加または減少の意義はいまだ明らかではないが、治療開始後の効果判定において少なくとも何らかの有用性を有すると考えられる。

VEGF はアレルギー性鼻炎患者で非アレルギー性鼻副鼻腔炎患者より有意に高値であるとの報告がある。今回の我々の結果では、1, 3, 6 月ともに高応答群で高値である傾向が認められた。治療前から高応答群で数値が高い傾向にある VEGF は、効果予測に適している可能性があると思われる。また、IL-12p70 と同様に治療後も高値を維持している患者は治療が有効であるとも言え、治療効果判定にも有用と思われた。

【まとめ】 IL-12p70 および VEGF は, SLIT の効果予測に有用なバイオマーカーである可能性がある. また, IL-17 は SLIT の治療開始後の効果判定に有用なバイオマーカーであり得る.