

症例報告

スギ花粉症に対するオマリズマブの使用経験 — 適応症例について考える —

笹 沼 里圭子¹⁾, 増 山 敬 祐¹⁾

1) 諏訪中央病院耳鼻咽喉科

要 旨: オマリズマブ (ゾレア[®]) はヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体であり, IgE 抗体の Cε3 領域と結合することにより IgE とマスト細胞や好塩基球の表面にある FcεRI との結合を阻害し, 鼻粘膜におけるアレルギー反応による鼻症状を抑制することができる。我が国においてオマリズマブは, 同様のアレルギー性疾患である気管支喘息には 2009 年から, また特発性慢性蕁麻疹は 2017 年から保険適応となり, 幅広く使用されている生物学的製剤である。そして, 2019 年 12 月に「季節性アレルギー性鼻炎」に対する適応が追加され, 重症のスギ花粉症での使用が可能となった。今回, 2020 年のスギ花粉症シーズンに, オマリズマブの投与症例を経験したので, オマリズマブの適応症例に関する若干の考察を加えて報告する。

キーワード 抗 IgE 抗体, オマリズマブ, スギ花粉症

はじめに

オマリズマブ (ゾレア[®]) は, 米国の Genentech 社で 1991 年に作成されたヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体である¹⁾。ヒト IgE 抗体の Cε3 領域に特異性をもったマウスモノクローナル抗体を元に, 抗原特異的結合部位のみを残し, あとの 95% はヒトの IgG1κ に置換したものである。オマリズマブは, Cε3 と結合することにより, IgE とマスト細胞や好塩基球の表面にある FcεRI との結合を阻害する。その結果, 抗原暴露後にマスト細胞や好塩基球の表面で起こる IgE を介した抗原抗体反応が抑制され, 鼻粘膜におけるアレルギー反応による鼻症状を抑制する仕組みである。

我が国では, 同様のアレルギー性疾患である気管支喘息には 2009 年から, また特発性慢性

蕁麻疹は 2017 年から保険適応となっており, 幅広く使用されている生物学的製剤である。そして, 2019 年 12 月に「季節性アレルギー性鼻炎」に対する適応が追加され, 重症のスギ花粉症での使用が可能となった。今回, 2020 年のスギ花粉症シーズンに, オマリズマブの投与症例を経験したので, オマリズマブの投与時期と適応症例に関する若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例 1: 48 歳, 男性。

主訴: くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉

現病歴: 20 歳頃より花粉症症状を認めている。毎年重症の花粉症症状があり, 2 月中旬より主訴が出現し当科を初診した。鼻症状の程度は, くしゃみ 40 回以上 (最重症), 鼻擤みは 11 回以上 (重症), 鼻閉は 1 日中あつて口呼吸は時々ある (中等症) というこゝで, 最重症の花粉症と診断した。

表 1. 投与量換算表 (mg/回)

| ベースライン IgE濃度 (IU/mL) | 体重 (kg) | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|----------|
| | ≥20~25 | >25~30 | >30~40 | >40~50 | >50~60 | >60~70 | >70~80 | >80~90 | >90~125 | >125~150 |
| ≥30~100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100~200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| >200~300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 375 |
| >300~400 | 225 | 225 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | 450 | 525 |
| >400~500 | 225 | 300 | 450 | 450 | 600 | 600 | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500~600 | 300 | 300 | 450 | 600 | 600 | 375 | 450 | 450 | 600 | |
| >600~700 | 300 | 225 | 450 | 600 | 375 | 450 | 450 | 525 | | |
| >700~800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 | | |
| >800~900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 | | | |
| >900~1000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 | | | | |
| >1000~1100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 | | | | | |
| >1100~1200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | | | | | |
| >1200~1300 | 300 | 375 | 450 | 525 | | | | | | |
| >1300~1500 | 300 | 375 | 525 | 600 | | | | | | |

既往歴：高血圧，脂質異常症

内服薬：ペマフィブラート，ピタバスタチンカルシウム水和物，バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩

身体所見：体重 62 kg，鼻内所見は下鼻甲介粘膜の腫脹；-/+，水様性鼻汁；++ /+++ で，左に凸の鼻中隔彎曲を認めた。

まず血液検査を施行し，鼻噴霧用ステロイド薬（フルチカゾンフランカルボン酸）と抗ヒスタミン薬（レボセチリジン）で治療を開始した。血液検査所見：白血球 5660/ μ L（基準値 3900～9800），白血球分画では好酸球 2.3%（基準値 1～3%），血清総 IgE 値 108 IU/mL（基準値～170）

特異的 IgE 抗体検査：スギ；クラス 3，ヒノキ；クラス 3，ハウスダスト；クラス 2，ヤケヒョウヒダニ；クラス 2，カモガヤ・ブタクサ・シラカンバ・ハンノキは陰性であった。

経過：1週間後再診時には，くしゃみ 30 回以上（最重症），鼻擤み 20 回程度（重症），鼻閉も 1 日中認め（中等症），症状改善に乏しかつ

た。これから花粉飛散ピークに向けてさらなる重症化が予想され，また本人の希望もあり花粉飛散時期に対する治療法としてオマリズマブを提案し，承諾を得た。また来年の花粉飛散時期に向けて舌下免疫療法について説明も行った。投与量換算表（表 1）¹⁵⁾ より 1 回 300 mg，4 週間毎の投与とした。抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイドを併用し，2 月下旬，3 月下旬，4 月下旬にオマリズマブを合計 3 回皮下投与した。1 回投与後の鼻症状は，くしゃみ 5～6 回程度（中等症），鼻擤み 2～3 回程度（軽症），鼻閉なし（無症状），2 回投与後の鼻症状は，くしゃみ 1～2 回程度（軽症），鼻擤み 0～1 回程度（軽症），鼻閉なし（無症状）となり，4 月下旬にはくしゃみ，鼻擤み，鼻閉はほぼ無症状になるまでに改善した。

症例 2：38 歳，女性

主訴：鼻汁，鼻閉，耳の搔痒感，喀痰

現病歴：前年 12 月に急性副鼻腔炎にて当科初診した。1 ヶ月半の薬物による保存的治療にて

表2. QOL 評価 (JRQLQ No.1)

| | ゾレア投与前 | ゾレア1回投与後 |
|-----------------|--------|----------|
| 領域①日常生活 | 6 | 3 |
| 領域②戸外活動 | 4 | 2 |
| 領域③社会生活 | 4 | 1 |
| 領域④睡眠 | 3 | 2 |
| 領域⑤身体 | 6 | 3 |
| 領域⑥精神生活 | 10 | 1 |
| 総括的狀態(フェーススケール) | 3 | 1 |

鼻症状は改善した。2月中旬、鼻閉、鼻汁、耳の癢痒感、喀痰などの症状が出現したため当科再診した。数年以上前からスギ花粉症があり、前年は抗ヒスタミン薬（フェキソフェナジン）と鼻噴霧用ステロイド薬（フルチカゾンフランカルボン酸）による治療を行っていたという。また、スギ花粉症に対し9月から他院にて舌下免疫療法（シダキユア[®]）を施行中である。花粉症症状は毎年5月～6月頃に最も増悪し、花粉症症状が出現すると気管支喘息の増悪が認められるとのことであった。

既往歴：気管支喘息（2年前より）、慢性蕁麻疹（3年前より）

内服薬：スギ花粉舌下錠、ピラスチン、ピラントロール/フルチカゾンフランカルボン酸吸入、フェキソフェナジン（皮膚科）、ファモチジン

身体所見：体重 50 kg、鼻内所見は下鼻甲介粘膜の腫脹；+/+、水様性鼻汁；+/+ であった。抗ヒスタミン薬（ピラスチン）内服とスギ花粉錠（シダキユア[®]）の舌下免疫療法が先行していたので、鼻噴霧用ステロイド薬（フルチカゾンフランカルボン酸）を追加した。それでも重症化するようであればオマリズマブを提案し承諾を得たので、追加の血液検査を施行した。

血液検査所見：血清総 IgE 174 IU/mL、特異的 IgE 抗体検査（他院での検査も含む）：スギ；クラス 3、ヒノキ；クラス 3、ブタクサ；クラス 3、カモガヤ；クラス 2、雑草マルチ；クラス 2、イネマルチ；クラス 2、アルテルナ

リア；クラス 2、動物上皮マルチ；クラス 2、ハウスダスト；クラス 1、ヤケヒョウヒダニ；クラス 1

経過：3月下旬に再診時、薬物療法と舌下免疫療法施行中にも関わらず、くしゃみは軽症、鼻閉は中等症だが、鼻擤み 11 回以上と重症の花

粉症症状を認めたため、オマリズマブ皮下投与の方針となった。投与量換算表（表 1）¹⁵⁾ より 1 回 300 mg、4 週間毎の投与とした。抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、スギ花粉舌下錠を併用し、3 月下旬、4 月下旬に合計 2 回皮下投与した。1 回目の投与で鼻症状は軽症となった。また、JRQLQ No.1 での QOL 評価では、全ての項目で改善（表 2）を認め、総括的狀態（フェーススケール）も 3 から 1 に改善していた。さらに、花粉症症状の改善に伴い、喘息症状の悪化を認めず、蕁麻疹のかゆみも軽減していた。花粉症症状は毎年 5 月～6 月に最もひどくなるということであったので、再度投与を行なった。

症例 3：14 歳、女性

主訴：難聴・耳鳴、鼻汁・後鼻漏

既往歴：滲出性中耳炎、食物アレルギー（クルミ、ピーナッツ、ヤマイモ他）

内服薬：なし

現病歴：前年 4 月の学校検診で中耳検査異常（ティンパノグラム：両側 C1 型）指摘され、7 月当科初診となる。

身体所見および検査所見：体重 40 kg 台。両側

表 3. QOL 評価 (JRQLQ No.1)

| | ソレア 投与前 | ソレア 1回投与後 | ソレア 2回投与後 | ソレア 3回投与後 |
|-----------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| 水鼻 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| くしゃみ | 3 | 3 | 1 | 2 |
| 鼻づまり | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 鼻のかゆみ | 2 | 3 | 1 | 1 |
| 目のかゆみ | 3 | 3 | 2 | 1 |
| 涙目 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| 合計 | 13 | 12 | 9 | 7 |
| 領域①日常生活 | 11 | 8 | 5 | 2 |
| 領域②戸外活動 | 3 | 6 | 3 | 1 |
| 領域③社会生活 | 3 | 5 | 2 | 1 |
| 領域④睡眠 | 4 | 3 | 2 | 3 |
| 領域⑤身体 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| 領域⑥精神生活 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| 合計 | 30 | 30 | 17 | 10 |
| 総括的状态(フェーススケール) | 3 | 3 | 3 | 3 |

鼓膜軽度陥凹認めるも純音聴力検査およびティンパノグラム(両側 A 型)は正常範囲内であった。鼻内所見は, 下鼻甲介粘膜の腫脹: +/+, 水様性鼻汁: +/+ であった。また, 右凸の鼻中隔彎曲があり, 中鼻甲介粘膜も浮腫状に腫脹していた。

経過①: 過去に小児科にてスギ, カモガヤ, ブタクサ, 猫のフケについて特異的 IgE 抗体検査を施行しておりすべて陽性であった。アレルギー性鼻炎の診断にて, 治療として抗ヒスタミン薬(レボセチリジン)内服と鼻噴霧用ステロイド薬(フルチカゾンフランカルボン酸)の投与を開始し, 追加の血液検査を施行した。

血液検査所見: 白血球 $6610/\mu\text{L}$ (基準値 $3500 \sim 9100$), 白血球分画では好酸球 3.3% (基準値 $1 \sim 3\%$) 血清総 IgE 756 IU/mL (基準値 ~ 170)

特異的 IgE 抗体検査: ハウスダスト: クラス 5, ヤケヒョウヒダニ: クラス 5, スギ: クラス 4, ヒノキ: クラス 4, シラカンバ: クラス 2, ハンノキ: クラス 2

経過②: 重症の鼻閉症状があり, また 5 歳から

花粉症で, 3 月~5 月に鼻・眼の症状を認め, 前年も重症のくしゃみ, 鼻汁, 中等症の鼻閉症状を認めていた。まず, 8 月よりスギ花粉の舌下免疫療法(シダキュア[®])を開始した。明らかな有害事象なく治療継続していたが, 2 月に咽頭痛・鼻症状の悪化を認め再診した。急性副鼻腔炎の所見を認め, 抗菌薬加療を開始した。3 月の再診時には副鼻腔炎症状は改善したが, 目の掻痒感や水様性鼻汁が残存していた。花粉症症状に対し, 抗ヒスタミン薬内服, 鼻噴霧用ステロイド薬を投与し, またスギ花粉の舌下免疫療法は継続して 1 週間以上経過をみるも, 鼻擤み 11 回以上で鼻漏重症, くしゃみ・鼻閉は中等症で症状のコントロールは不良であった。重症スギ花粉症としてオマリズマブを推奨し希望されたため投与した。

投与量換算表(表 1)¹⁵⁾より 1 回 375 mg, 2 週間毎の投与とした。抗ヒスタミン薬, 鼻噴霧用ステロイド, スギ花粉舌下免疫療法を併用し, 4 月から 5 月にかけて計 3 回投与を行った。オマリズマブ投与前後での評価を JRQLQ No.1 にて示す(表 3)。オマリズマブ 3 回終了後, 鼻症状及び QOL の改善を認めたが, 症状およ

表 4. 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

| 重症度 | 初期療法 | 軽症 | 中等症 | | 重症・最重症 | |
|----------------------|--|--|--------------------------|--|---------------------------|---|
| 病型 | | | くしゃみ・鼻漏型 | 鼻閉型または鼻閉を主とする完全型 | くしゃみ・鼻漏型 | 鼻閉型または鼻閉を主とする完全型 |
| 治療 | ① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ 抗LTs薬 ④ 抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤ Th2サイトカイン阻害薬 ⑥ 鼻噴霧用ステロイド薬 | ① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ 抗LTs薬 ④ 抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤ Th2サイトカイン阻害薬 ⑥ 鼻噴霧用ステロイド薬 ①～⑥のいずれか1つ。 ①～⑤のいずれかに加え、⑥を追加。 | 第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 | 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤* + 鼻噴霧用ステロイド薬 | 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 | 鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤* オプションとして点鼻用血管収縮薬を2週間程度、経口ステロイド薬を1週間程度用いる。 |
| | 点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬 | | | | 抗IgE抗体** | |
| | | | | | 点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬 | |
| | | | | | 鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術 | |
| アレルギー免疫療法 抗原除去・回避 | | | | | | |

(文献6より引用)

初期療法はあくまでも本格的な花粉飛散時の治療に向けた導入であり、よほど花粉飛散の少ない年以外は重症度に応じたシーズン中の治療に早目に切り替える。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬。抗PGD₂・TXA₂薬：抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬

* 本剤の使用は鼻閉症状が強い期間のみの最小限の期間にとどめ、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、速やかに抗ヒスタミン薬単独療法などへの切り替えを考慮する。

** 最適使用推進ガイドラインに則り使用する。

びQOLの改善は中等度であり、総括的状态(フェーススケール)は3のまま推移していた。幼少期よりイヌのぬいぐるみを抱いて寝ており現在も続いているとのことだったので、ダニの除去指導を行い、鼻症状にダニアレルギーの関与も大きいと考え、6月よりダニ舌下免疫療法(ミティキュア[®])を開始している。

考 察

スギ花粉症は国民病とも呼ばれ、近年有病率の増加が著しい。耳鼻咽喉科医およびその家族を対象としたアレルギー性鼻炎の全国疫学調査が1998年に最初に実施された頃のスギ花粉症の有病率は16.2%であった²⁾。その後、2008年にも同様の調査が行われ、スギ花粉症の有病率は26.5%と10%増加した³⁾。さらに、2019年に行われた同様の調査では、38.8%と増加し

ており、国民の5人に2人がスギ花粉症という結果である⁴⁾。年齢別では幅広い年齢層に広がっており、なかでも10歳代が49.5%と最も有病率が高くなっており、5～9歳でも30.1%と通年性アレルギー性鼻炎の有病率20.9%を上回る数字を示している。すなわち、花粉症の特に若年層における有病率の増加が著しいことが明らかとなっている。

Gotohら⁵⁾は、2011年5月中旬に、全国のネットモニターで回答した3,382名のスギ花粉症患者を対象に、重症度調査を行った。その結果、最重症23.5%、重症29.4%、中等症31.3%、軽症13.8%であった。年齢別では、特に20歳代と30歳代が重症・最重症の割合が高い傾向にあった。さて、鼻アレルギー診療ガイドライン⁶⁾ではスギ花粉症の重症度と病型に応じて治療法の選択を提示している(表4)。例えば、重症・最重症のくしゃみ・鼻漏型では、第2世

代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用を、鼻閉型または鼻閉を主とする充全型では、前者に抗ロイコトリエン薬または抗プロスタグランディン D2・トロンボキササン A2 薬を追加する、もしくは第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤と鼻噴霧用ステロイド薬を併用する、という選択である。さらに、鼻閉型または鼻閉を主とする充全型ではオプションとして点鼻用血管収縮薬を2週間程度、経口ステロイド薬を1週間程度用いることができる。しかしながら、これらのガイドラインの沿った標準治療を行った後の重症度の割合をみても、重症以上が20%程度存在することが明らかにされている⁷⁾。こういった標準治療抵抗性の重症以上の花粉症に対して、今回、抗IgE抗体(オマリズマブ)が新たに加わることとなった。

アレルギー性鼻炎に対するオマリズマブのランダム化プラセボ対照試験は海外の花粉症および通年性アレルギー性鼻炎ですでに報告されている⁸⁻¹¹⁾。我が国のスギ花粉症においては、2002年の花粉飛散期に中等症以上のスギ花粉症患者を対象としたランダム化プラセボ対照比較試験¹²⁾、2003年にはSuplatast tosilateを対照コントロールとして同様の試験¹³⁾が行われており、有用性が明らかにされた。さらに、2018年Okuboら¹⁴⁾は重症以上のスギ花粉症患者を対象に、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照(標準治療に上乘せ)並立群間比較第III相試験を行った。その結果、標準治療にオマリズマブを上乗せすると、統計学的にまたは臨床的意義のある鼻・眼の症状の有意な改善を認め、QOLも有意に改善した。さらに安全性にも問題はなかった。この試験の結果を受け、今回オマリズマブは世界で初めてスギ花粉症に適応を取得したものである。

その使用に当たっては「最適使用推進ガイドライン オマリズマブ(遺伝子組換え)」¹⁵⁾に基づき使用する必要がある。投与対象となる患者については以下の規定がある。

患者選択については、以下に該当する患者であることを確認する。

- ・鼻アレルギー診療ガイドラインを参考にスギ花粉症の確定診断がなされている。
 - ・スギ花粉に対する血清特異的IgE抗体がクラス3以上である。
 - ・過去にスギ花粉抗原の除去と回避を行った上で、薬物療法を受けたが、コントロール不十分な鼻症状^(*)が1週間以上持続したことが診療録、問診等で確認できる。
 - ・12歳以上で、体重および初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表の基準を満たす。(体重; 20 kg ~ 150 kg, 総IgE; 30 ~ 1,500)
 - ・本剤投与が適切な季節性アレルギー性鼻炎であると診断されている。
- (*) くしゃみ、鼻汁、鼻閉のすべての症状が発現し、かつ1つ以上の症状が(+++)以上

投与期間については、

- ・スギ花粉抗原の飛散時期(概ね2~5月)を考慮して投与する。
- ・既に発現しているアレルギー症状を速やかに軽減する薬剤ではないため季節性アレルギー性鼻炎の症状発現初期に投与を開始することが望ましい。
- ・12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断する。

さらに、投与に際して留意すべき事項として、ヒスタミンH1受容体拮抗薬と併用して使用することが記載されている。また、アレルゲン免疫療法についても治療選択肢として十分に説明する必要があるとされる。

アレルゲン免疫療法に関して、2018年にスギ花粉舌下錠が発売となり小児から成人まで幅広い年齢層の花粉症患者に適応が拡大され、治療効果ならびに治療満足度は従来の薬物療法に比較して上がっているのは事実である。しかしながら、舌下免疫療法はアレルギー疾患の自然経過を変えることで、長期寛解を目指す治療法で

あり、対症療法としての薬物療法とは全く異なる治療法である。一方で、オマリズマブは、従来の薬物療法で症状のコントロールが不十分な重症以上のスギ花粉症に適応があり、抗体を用いた対症療法と言えらる。従って、その適応に関しては舌下免疫療法とは違いがあると思われる。そこで今回の経験した症例を通して、オマリズマブの適応について若干の考察を加えたい。

まず、毎年重症のスギ花粉症で来院し、ガイドラインに沿った標準治療を行ってもコントロール不十分な方については異論がないであろう。そして、オマリズマブの効果を最大限に引き出すには、適正使用ガイドラインにもあるように、初期療法を行い重症化に伴ってすみやかにオマリズマブの投与を行う方法が良いと考える。症例1はまさにそのような使い方により重症化を防ぐことが可能であった症例と思われる。

次に、花粉飛散時期に症状改善の必要性がある方、例えば、受験生、営業外回りの会社員、大事な試合を控えたスポーツ選手などである。症状の重症化に伴い学習障害、不注意、集中力の低下を招き、成績や仕事に影響が出てしまう恐れがある。Okuboら¹⁴⁾のランダム化プラセボ対照の標準治療上乗せ試験においても、JRQRQのすべての領域スコアにおいて有意な改善を認め、また労働生産性の指標であるWPAI-ASスコアにおいても労働能率低下率、労働全般障害率、日常生活障害率などを有意に抑制していることが明らかであり、良い適応と考えられる。症例1の職業は外回りの会社員で、症状が改善してとても満足しておられた。

さらに、症状が長期に継続するスギ花粉症の方にも良い適応であると考えられる。症例2は、花粉症症状が最もひどくなるのは5月～6月ということであった。つまり、スギ花粉でアレルギー炎症の賦活化を受けた鼻粘膜は、その後感受性が亢進し、ヒノキ、イネ科の時期に増悪がみられたのかもしれない。スギ花粉症の症状を十分に抑えることでその後の症状の増悪を抑制することが可能と考える。症例2では、3月下旬と4月下旬にオマリズマブ投与することで花粉症

症状の重症化を防ぐことができたと考えられる。

オマリズマブの適応症は、スギ花粉症以外では、気管支喘息、特発性慢性蕁麻疹である。症例2では、スギ花粉症に気管支喘息を合併していた。そして、前年までは花粉症の時期になると咳が止まらなくなり気管支喘息の症状増悪が認められていたという。今回、オマリズマブを使用することで、喘息症状の悪化も抑えられた。スギ花粉症に気管支喘息を合併する症例を対象とした臨床試験はこれまで行われていない。しかしながら、気管支喘息に通年性の鼻炎を伴う症例を対象としたプラセボ対照試験¹⁶⁾が海外で行われており、上気道と下気道の関連を考慮すると、オマリズマブの有用性が期待され適応となる症例である。その症例の内訳では半数以上が花粉症に罹患しており、喘息と鼻炎いずれも症状およびQOLが改善していた。症例2は、上気道と下気道のアレルギー疾患を合併した症例であり、この試験結果を支持する症例と思われる。今後このような症例を重ねていきたいと考えている。

最後に、ダニを主とした複数抗原にも感作されたスギ花粉症症例に対するオマリズマブの適応について考察する。症例3の中学生は、スギ・ヒノキ花粉以外に、ダニ（クラス5）を主に、その他カモガヤ、ブタクサ、シラカンバ、ハンノキ、ネコのフケなど複数の抗原に感作されていた。しかしながら、スギ花粉症の季節になると5歳の頃から鼻症状の増悪を認め重症化していた。スギ花粉症がメインの症例1や2と異なり、ダニに強陽性を示し、血清総IgE値は756 IU/mLと他症例と比較して高くなっていた。しかしながら、オマリズマブ投与は血清総IgE値と体重をもとに投与換算表から決定する。すなわち、複数抗原に陽性の総IgE値が高い症例においても、血中のIgE値を抑えることでアレルギー性炎症は確実にコントロールができることになる。Okuboら¹⁴⁾の標準治療対照にしたオマリズマブ上乗せ試験においても、約3割の症例がダニアレルギー性鼻炎を合併しており、それらのサブ解析においてもオマ

リズマブの有用性が示されており, また総 IgE 値の違いによるサブ解析の結果でも有用性に差異は認められていない。したがって, 症例3はこの試験のサブ解析の結果を支持するものと思われる。

ま と め

季節性アレルギー性鼻炎に対してオマリズマブが有効であった3症例を経験した。これらの特異的症例を通して, オマリズマブの投与時期および適応症例に関して若干の文献的考察を行った。今後症例を増やして適切なオマリズマブの使用を重ね, 重症の花粉症の患者の QOL に貢献できればと考えている。

引用文献

- 1) Presta LG, Lahr SJ, Shields RI, *et al.*: Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 151: 2623–2632, 1993.
- 2) 中村昭彦, 浅井忠雄, 吉田博一, 他: アレルギー性鼻炎の全国疫学調査—全国耳鼻咽喉科医および家族を対象として—. *日耳鼻* 105: 215–224, 2002.
- 3) 馬場廣太郎, 中江公裕: 鼻アレルギーの全国疫学調査2008 (1998年との比較). *Prog Med* 28: 2001–2012, 2008.
- 4) 松原 篤, 坂下雅文, 後藤 穰, 他: 鼻アレルギーの全国疫学調査2019 (1998年, 2008年との比較して): 速報—耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として—. *日耳鼻* 123: 485–490, 2020.
- 5) Gotoh M, Yuta A, Okano M, *et al.*: Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline. *Allergol Int* 62: 181–189, 2013.
- 6) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編: 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症— 2020年版 (改定第9版). ライフ・サイエンス, 東京, 2020.
- 7) 大久保公裕, 奥田 稔: インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査2011. *アレルギー・免疫* 19: 113–125, 2012.
- 8) Casale TB, Bernstein L, Busse EE, *et al.*: Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 100: 110–121, 1997.
- 9) Adelroth E, Rak S, Haahtele T, *et al.*: Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 106: 253–259, 2000.
- 10) Casale TB, Condemi J, LaForce C, *et al.*: Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomized controlled trial. *JAMA* 286: 2956–2967, 2001.
- 11) Chervinsky P, Casale T, Townley R, *et al.*: Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91: 160–167, 2003.
- 12) Okubo K, Ogino S, Nagakura T, *et al.*: Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 55: 379–386, 2006.
- 13) Nagakura T, Ogino S, Okubo K, *et al.*: Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 38: 329–337, 2008.
- 14) Okubo K, Okano M, Sato N, *et al.*: Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care A randomized study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8: 3130–3140, 2020.
- 15) 保医発1211第2号 (令和元年12月11日) 「最適使用推進ガイドライン オマリズマブ (遺伝子組換え)」
- 16) Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, *et al.*: Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 59: 709–717, 2004.

**Use of Omalizumab for The Treatment of Japanese Cedar Pollen-Induced Severe Sersonal Allergic Rhinitis:
Some Consideration of Its Administration Time and Indications**

Rikako SASANUMA and Keisuke MASUYAMA

Suwa Central Hospital

Abstract: Omalizumab, a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody can bind to the serum free IgE molecule thus block the interaction between IgE and mast cells, which triggers allergic responses. Omalizumab therapy has been approved in Japan for the treatment of allergic asthma and idiopathic chronic urticaria. In addition, treatment of Japanese cedar pollinosis with omalizumab was approved in December 2019, and it is now feasible to use omalizumab for treating Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. We treated three cases of severe Japanese cedar pollinosis with omalizumab during the 2020 pollen season and here report the efficacy of this therapy.

Key words: anti-IgE antibody, Omalizumab, Japanese cedar pollinosis