



【症例報告】

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）に対して乳酸菌生成エキスを応用した4症例：舌下免疫療法2症例との比較

伊藤宏文¹⁾／貴家康尋²⁾

● 要旨

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）は、我が国で増加傾向にあり、日常生活や労働生産性に及ぼす影響が大きい。本報告では、スギ花粉症患者に対して乳酸菌生成エキス（アルベックス[®]、LEX）を摂取した4例と、スギ花粉舌下免疫療法（SLIT）を行った2例の花粉飛翔時期3シーズンの臨床所見、QOL 質問票（JRQLQ No. 1）、非特異的 IgE 値、およびスギ花粉特異的 IgE 値を追跡調査した結果を報告する。臨床所見と QOL 評価では、すべての症例において改善傾向が認められた。特に LEX 摂取4例では、QOL スコアの改善が早い段階からみられた。SLIT 処方2例では、スギ花粉特異的 IgE が1年目の花粉飛散期での増加を示したが、2年目以降徐々に減少した。一方、LEX 摂取4例では初年度のスギ花粉特異的 IgE の増加は認められず、スギ花粉特異的 IgE の増加率は SLIT 処方2例よりも低い傾向が認められた。これらの結果は、LEX の継続的な摂取がスギ花粉症に対して早期改善効果を示し、長期治療が望まれない場合や SLIT が効果のない場合の救済療法として有望である可能性を支持するものである。

キーワード：スギ花粉症、スギ花粉舌下免疫療法、乳酸菌生成エキス、大豆乳酸菌発酵抽出液

結 言

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）は増加傾向にあり、全国疫学調査では約38%を超え、Quality of Life（QOL）や労働生産性の低下が報告されている¹⁾。アレルギー症状は個人差が大きく、治療に対するニーズも多様化してきており、アレルギー反応の種類と重症度に応じた適切な対応が求められている。また、スギ花粉症患者は、若年層から中高年にかけての罹患が多く、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの症状だけではなく、倦怠、集中力の低下など日中のパフォーマンスが労働や就学に及ぼす。したがって症状の抑制だけでなく、職場や生活環境を

踏まえた QOL を考慮しながらの治療が求められている²⁾。

根治が期待できる治療法として舌下免疫療法（Sublingual immunotherapy、以下 SLIT と略す）があるが、治療期間が長いことや対象アレルギーが少ないこと、無効症例の予測が難しいことなどが解決すべき問題点として挙げられている³⁾。スギ花粉症に対する QOL の改善や治療を目的に、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬や局所ステロイド薬などが使用される一方で、様々な食品由来成分の利用も検討されている。

本報告では、SLIT の早期効果発現、あるいは軽症例や無効症例に対しての救済療法として期待できる食品成分としてのポストバイオティクス素材に注目し、スギ花粉症患者に対して乳酸菌生成エキス（LEX）の継続投与を行ったところ、良好な経過が

1) 医療法人社団徳照会という耳鼻咽喉科

2) 株式会社ビーアンドエス・コーポレーション

表1 症例の概要

症例 No.	1	2	3	4	5	6	
年齢 (初診時)	20 歳代	30 歳代	20 歳代	40 歳代	40 歳代	30 歳代	
性別	女	女	女	女	女	男	
基礎疾患	アトピー性 皮膚炎	なし	なし	なし	なし	なし	
その他アレルギー	ハウスダスト ダニ ハンノキ ヒノキ ガ	ヒノキ	ハウスダスト ダニ カモガヤ ブタクサ ヨモギ ハンノキ ヒノキ イヌ皮膚	ハウスダスト ダニ イヌ皮膚	—	ヒノキ	
診断名	スギ花粉症	スギ花粉症	スギ花粉症	スギ花粉症	スギ花粉症	スギ花粉症	
摂取 / 処方	乳酸菌 生成エキス	乳酸菌 生成エキス	乳酸菌 生成エキス	乳酸菌 生成エキス	舌下 免疫療法	舌下 免疫療法	
花粉飛散前検査日	2015.11.xx	2015.07.xx	2015.11.xx	2015.11.xx	2014.06.xx	2015.10.xx	
処方開始日	2015.11.xx	2015.11.xx	2015.11.xx	2015.11.xx	2015.11.xx	2015.10.xx	
1 年目検査日	2016.03.xx	2016.03.xx	2016.03.xx	2016.03.xx	2016.03.xx	2016.02.xx	
2 年目検査日	2017.02.xx	2017.02.xx	2017.03.xx	2017.02.xx	2017.01.xx	2017.02.xx	
3 年目検査日	2018.03.xx	2018.03.xx	2018.03.xx	2016.03.xx	2018.03.xx	2018.02.xx	
診察所見 (4 項目)	1 年目	10	6	9	10	12	9
	2 年目	6	6	2	8	10	10
	3 年目	6	1	3	3	2	3
QOL 評価 (JRQLQ No. 1)	1 年目	27	31	13	13	79	8
	2 年目	7	9	9	11	18	22
	3 年目	10	5	6	10	12	8
IgE-RIST (治療前, 花粉非飛散期) IU/mL	663.5	122.0	319.9	160.4	29.1	53.0	
スギ花粉特異的 IgE (治療前, 花粉非飛散期) UA/mL (クラス判定)	49.9 (4)	25.3 (4)	8.2 (3)	28.6 (4)	5.9 (3)	9.4 (3)	
スギ花粉特異的 IgE (花粉飛散期) UA/mL (クラス判定)	1 年目	47.2 (4)	4.0 (3)	6.0 (3)	19.7 (4)	100.0 (6)	37.3 (4)
	2 年目	35.9 (4)	3.7 (3)	6.6 (3)	15.0 (3)	31.7 (4)	17.1 (3)
	3 年目	37.7 (4)	3.1 (3)	6.1 (3)	15.6 (3)	15.8 (3)	8.7 (3)

得られたので報告する。また、2 例ではあるが SLIT の症例についても同様に経過を観察したので、併せて LEX 摂取との比較を行った。

対象と方法

対象は 2015 年に当院 (いとう耳鼻咽喉科) を受診してスギ花粉症と診断した患者で、前年のスギ花粉飛散期までにスギ花粉症の既往があり、スギ花粉

特異的 IgE 抗体 (以下、スギ抗体) が陽性でクラス 3 以上 (FEIA 法で 3.5 UA/mL 以上)、シダトレン投与禁忌事項がない者、治療期間中のアレルギー性鼻炎治療薬は全く使用しない症例で、同時期に LEX 摂取あるいは SLIT 処方を 3 年間継続して行えた症例とし、SLIT 処方症例 2 例 (女性 1 例, 男性 1 例), LEX 摂取症例 4 例 (女性) である。

なお、症例対象者には口頭と文書により症例観察

の目的や方法を十分に説明したのち、自由意思による同意を得たうえで経過観察を実施した。

SLIT薬はシダトレン®スギ花粉舌下液(2000 JAU/mL ボトル, 鳥居薬品株式会社, 東京)とし、薬品添付文書の投与スケジュールに従って、2週間の増量期の後に2000 JAU/日の維持投与を、遅くとも「11月中までの投与開始」を原則として行った。LEXはアルベックス®(株式会社ビーアンドエス・コーポレーション, 東京)とし、1日2包(10 mL×2)の摂取を原則とした。

評価項目として、治療開始1年目、2年目、3年目の花粉飛散期(2月中旬から3月中旬頃)に、診察所見によるアレルギー性鼻炎症状の重症度分類と、日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ No. 1)による問診票調査を行った⁴⁾。診察所見は、下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状診察所見の4項目とし、各0～4点の5段階で評価した。また、治療開始前(花粉飛散前)と治療開始1年目、2年目、3年目における花粉飛散期の非特異的IgE(以下、IgE-RIST)検査、スギ抗体検査を行った。なお、上記抗体検査は、株式会社昭和メディカルサイエンス(東京)にて実施した。

診察所見によるアレルギー性鼻炎症状の重症度評価は上記4項目の合計点数とし、QOLの評価は全項目の合計点数で行った。また、スギ抗体値はスギ花粉飛散期(2～3月)の絶対値を比較するとともに、花粉飛散期の値を治療開始前(花粉飛散前)の値で除してスギ抗体増加率を求めて比較した。

LEX摂取4例においては統計処理を実施し、アレルギー性鼻炎症状の重症度スコアとQOL評価スコアにおける経時変化はフリードマン検定、IgE-RIST値およびスギ抗体値の経時変化は反復測定分散分析で行った。多重比較は、フリードマン検定ではシェッフェの多重比較検定にて、反復測定分散分析ではボンフェローニの多重比較検定にてそれぞれ行った。また、診察所見重症度スコアとQOL評価スコアの相関関係は、スピアマンの順位相関分析にて行った。統計解析は、エクセル統計(version 3.21, 株式会社社会情報サービス, 東京)を用いて行い、危険率5%未満を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

各症例の詳細を表1に示した。

診察所見重症度スコアは、すべての症例で経時的に低下(改善)傾向が認められた。LEX摂取4例では、治療開始3年目において、1年目と比べて有意傾向($p < 0.1$)に改善が認められた。SLIT処方例についても治療開始3年目に2例ともに大きく改善していた(図1)。

図2に花粉飛散期におけるQOL評価の変化を示す。治療開始1年目、2年目、3年目のQOL評価スコアもSLIT処方1例(症例6)を除く5例で経時的に改善傾向が認められた。LEX摂取例は、1年目からQOL評価スコアが低い傾向が認められた。LEX摂取4例では、統計的に有意な変化が認められ、治療開始1年目と3年目の間には有意($p < 0.05$)な改善が認められた。また、診察所見重症度スコアとQOL評価スコアには、有意な正の相関($r = 0.587$, $p = 0.010$)が認められた(図3)。

抗体検査では、SLIT処方2例共に治療開始1年目に花粉飛散前の抗体値に比べて上昇が認められ、2年目、3年目と徐々に低下していた(図4A)。他方、LEX摂取例では全4例において、治療開始1年目から低下する傾向が認められ、治療期間を通じてその値は低下傾向を示した(図4A, B)。4例の統計解析では、治療開始2年目および3年目で治療開始前(花粉飛散前)と比較して、有意($p < 0.05$)に低下していた(図4B)。また、花粉飛散期の治療開始前(花粉飛散前)からのスギ抗体値の増加率を比較したところ、治療開始1年目において、SLIT処方2例と比較してLEX摂取4例では、いずれも低増加率となっていた(図4C)。

考 察

スギ花粉症に対するQOLの改善や治療を目的に抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬や局所ステロイド薬などが使用される一方で、様々な食品由来成分の利用も検討されている。乳酸菌をはじめとしたプロバイオティクスもその一つで、スギ花粉症を含めたアレルギーの低減効果が期待されている^{5)~7)}。また、殺菌体や菌の代謝物を指す新たな概念として「バイオジェニクス」や「ポストバイオティクス」が提唱され、浸透しはじめている⁸⁾⁹⁾。豆乳を

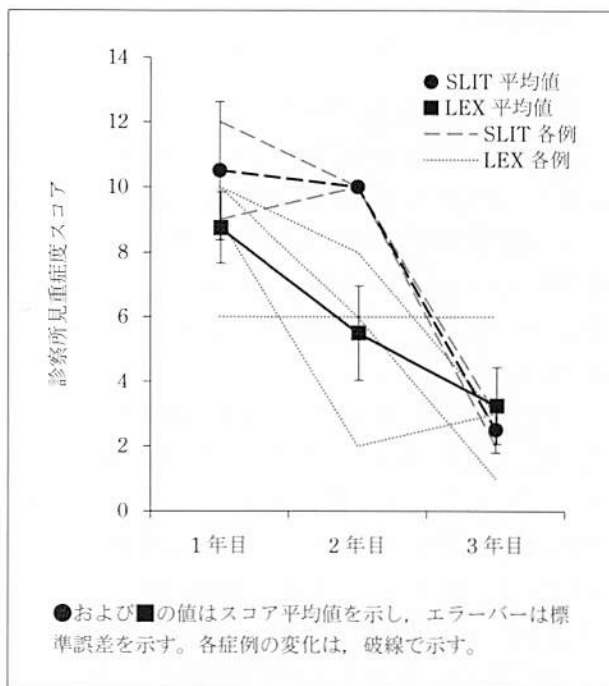


図1 診察所見重症度スコアの変化

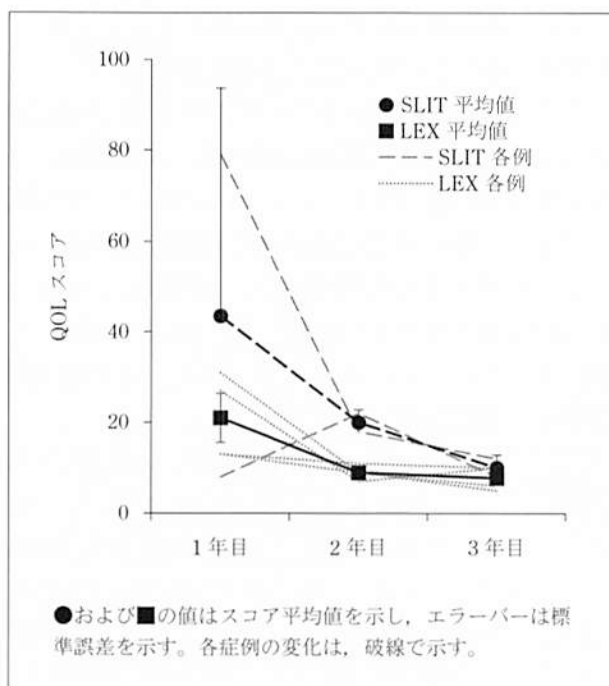


図2 QOLスコアの変化

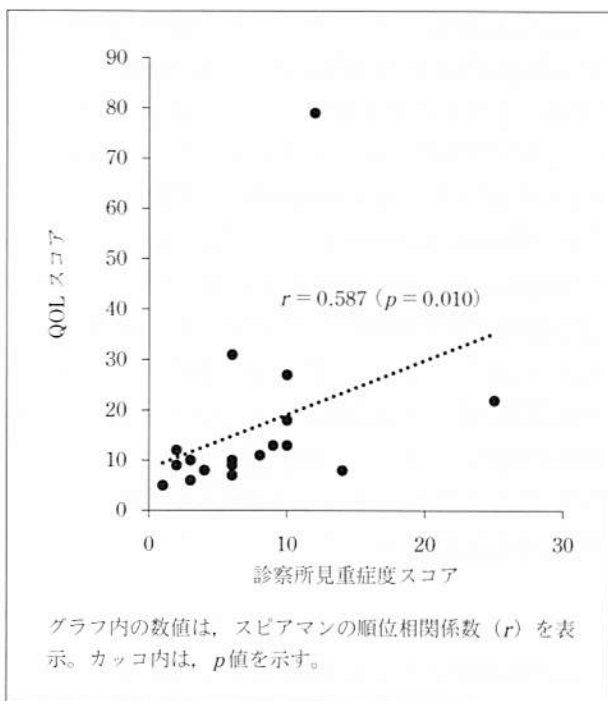


図3 スギ花粉症の診察所見重症度スコアと被検者評価によるQOLスコアの相関関係

複数株の乳酸菌で発酵させて得られる乳酸菌生成エキス (LEX) は、バイオジェニックスあるいはポストバイオティックスの先駆的な成分として、歴史もあり、これまでに抗大腸腺腫瘍効果¹⁰⁾ や腸管免疫

賦活効果¹¹⁾ の可能性が示されている他、予備的な研究では、大腸ポリープへの効果¹²⁾、腸内細菌叢の変動誘導効果、腸内環境改善効果¹³⁾ なども報告されている。

本報告は、スギ花粉症に対してLEXを応用した症例報告であり、これまでアレルギー症状に有効であるという経験則に臨床的に踏み込んだ数少ない報告である。また、症例数としては少ないが、SLIT処方との違いについてもその違いが垣間見られた症例であった。SLITは3年をかけて徐々に効果が発現されることが報告されているが¹⁴⁾、本症例でも3年の治療期間を要することが確認された。3年間のSLITを行った場合の有効率は約80%と報告されているが、約20%の患者では効果がみられず non-responder と考えられている¹⁵⁾。有効症例と無効症例の違いや治療終了後の効果持続の違いなどについては、まだ不明な部分も多い。

本報告の問題点として、治療前の花粉飛散期における診察所見とQOL調査および抗体の検査が行えていないことが挙げられ、結果として、これらの所見は治療開始してからのデータとなってしまった。しかしながら、診察所見および患者自身によるQOL評価において、治療開始1年目に比べ、2年目、3年目と年を追う毎に改善していく傾向を考え

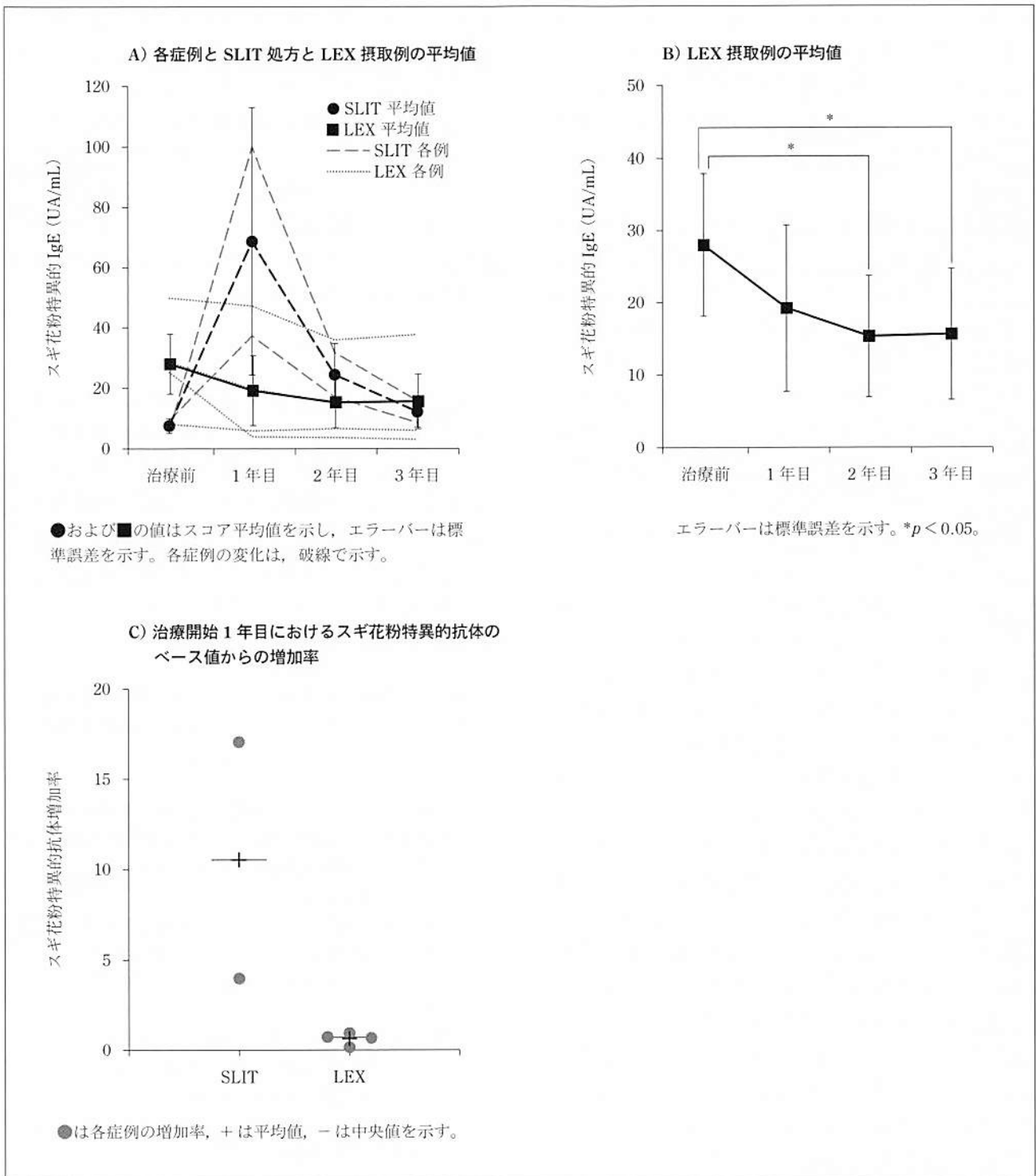


図4 スギ花粉特異的 IgE 値の変化

ると、いずれの処置でもスギ花粉症に対して順当に改善していったと予想される。これを踏まえると、LEX 摂取例では、開始 1 年目よりすでに被験者自身の QOL 評価が改善していて、SLIT 処方例に比べ、早期に QOL が改善している可能性が考えられた。

SLIT の効果判定は重症度評価、QOL 調査から判断されることが多いが、主観的な症状だけではなくバイオマーカーによる客観的評価が必要であると考えられる¹⁶⁾。本症例では、スギ抗体の変化についても調査を行った。その結果、SLIT 処方例では、治療開始 1 年目に一過的なスギ抗体値の上昇が

確認された。その上昇は、2年目、3年目と年を追う毎に上昇が抑制されるようであった。他方、LEX摂取例では、1年目の一過的なスギ抗体値の上昇は認められず、年を追う毎に低下傾向を示し、花粉飛散期でもスギ花粉が飛散しない時期よりも低く推移していた。

マウスにおけるLEXの経口投与では、消化管の粘膜免疫においてNatural killer T (NKT) 細胞の増加効果とインターフェロン- γ の産生誘導効果があることが報告されている¹¹⁾。つまり、自然免疫系の活性化と1型ヘルパーT細胞(Th1)と2型ヘルパーT細胞(Th2)の免疫バランスの調整作用があると考えられ、本症例におけるLEXのスギ花粉症の臨床的な改善効果とスギ花粉特異的抗体産生の低減効果にも関与していると考えられる。プロバイオティクスとしての乳酸菌も、このようなTh1細胞、Th2細胞あるいはTh17細胞といったエフェクター細胞のバランスを調節することを介して、スギ花粉症をはじめとしたI型アレルギーを緩和していると考えられている⁶⁾¹⁷⁾。アレルゲン免疫療法においては、通常暴露されるよりも高濃度の抗原が投与されるため、局所的にTh1細胞を誘導することでアレルギー反応を抑制するものと考えられている¹⁸⁾。また、アレルゲン免疫療法における病原性Th2サブセットの変動も治療効果に重要であることも指摘されている¹⁹⁾。SLITにLEX摂取を併用することにより、LEXの自然免疫系を介したTh1細胞の活性化とSLITによる局所的なTh1細胞の誘導と特異的なTh2細胞の変動が相加的に作用し、SLITの早期効果発現につながる可能性もあり得る。

現在、SLITはダニおよびスギ花粉といった限られたアレルギー症状にのみ対応した療法であるが、広く食品由来成分を応用していくことで、様々なアレルギー性疾患への応用が可能であると考えられる。通常、アレルギー性鼻炎で来院する患者は、今回の報告でもみられるように、スギ花粉やダニに対するアレルギー反応だけということは少なく、様々なアレルゲンに反応する例が多いのも事実であり、LEXをはじめとした食品成分を応用していくことは、患者のアレルギー症状の緩和とQOL改善に大きく貢献できるものと考えられる。

アレルギー性疾患の治療に多用される抗アレルギー薬や炎症抑制剤で問題となる長期投与による副

作用や、対処療法的な治療であることの問題点、広範なアレルギー症状の根本的な解決策として、食品成分の利用は有用であると考えられる。

本報告はあくまでも少数例の報告であり、アレルギー疾患は多くのファクターが影響する疾患であることを考えると、本報告をもってLEXのスギ花粉症に対する有用性を結論づけることはできないが、本症例をきっかけとして、今後多数の症例で検討する価値があると考えられる。

結 論

本症例では、スギ花粉症患者に対してLEXを継続的に投与した結果、SLITと遜色ない効果が得られ、LEXの摂取はスギ花粉症の軽症例やSLIT無効症例に対しての救済療法として有効であると考えられた。しかしながら、各処置の症例数が少なく、予備的な検証となったが、今後は症例数を増やし、SLIT無効症例なども含めて検討を進めたい。

利 益 相 反

本論文に使用した被験食品は、製造/販売元である株式会社ビーアンドエス・コーポレーションから提供を受けた。

参 考 文 献

- 1) 松原 篤, 坂下雅文, 後藤 稔, 他: 鼻アレルギーの全国疫学調査2019(1998年, 2008年との比較): 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.
- 2) 日本鼻科学会編: アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実態と対応. 日鼻誌 **52**: 435-488, 2013.
- 3) 山田武千代: 舌下免疫療法の現状. 日耳鼻 **121**: 934-936, 2018.
- 4) 川島佳代子, 菊守 寛, 玉城晶子, 他: 通年性アレルギー性鼻炎患者におけるQOL調査(JRQLQとRQLQJの比較). 日鼻誌 **52**: 499-505, 2013.
- 5) 指原紀宏: 乳酸菌の免疫調節効果に関する研究. 腸内細菌学雑誌 **27**: 197-202, 2013.
- 6) 辨野義己: VI. プロバイオティクスとその臨床的展望. 日本内科学会雑誌 **104**: 86-92, 2015.
- 7) 前畑葉月, 村田麻衣: *Lactobacillus paracasei* MCC1849の免疫賦活作用と食品への応用. Milk Science **68**: 180-187, 2019.
- 8) 光岡知足: プロバイオティクスの歴史と進化. 日本乳酸菌学会誌 **22**: 26-37, 2011.
- 9) Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, et al: Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. Trends Food Sci Technol **75**: 105-114, 2018.
- 10) Fukui M, Fujino T, Tsutsui K, et al: The tumor-

- preventing effect of a mixture of several lactic acid bacteria on 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. *Oncol Rep* **8**: 1073-1078, 2001.
- 11) Takahashi S, Kawamura T, Kanda Y, et al: Activation of CD1d-independent NK1.1⁺ T cells in the large intestine by Lactobacilli. *Immunol Lett* **102**: 74-78, 2006.
- 12) 小田代敬太, 深田光敬, 斎藤和之, 他: 大腸ポリープ患者に対する乳酸菌生成エキス(大豆乳酸菌発酵抽出液)の効果: 二重盲検比較試験によるパイロット試験. *日本食生活学会誌* **25**: 20-25, 2014.
- 13) Fukuchi M, Yasutake T, Matsumoto M, et al: Effect of Lactic Acid Bacteria-Fermented Soy Milk Extract (LEX) on Urinary 3-Indoxyl Sulfate in Japanese Healthy Adult Women: An Open-Label Pilot Study. *Nutr Diet Suppl* **12**: 301-309, 2020.
- 14) 湯田厚司: アレルゲン免疫療法 スギ花粉症の舌下免疫療法. *日鼻誌* **57**: 94-98, 2018.
- 15) 岡本美孝: アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の将来展望. *日耳鼻* **122**: 1381-1385, 2019.
- 16) 坂下雅文, 牧野友香, 藤枝重治, 他: アレルギー性鼻炎治療効果に相関するバイオマーカー. *アレルギー* **63**: 767-774, 2014.
- 17) 勘里裕樹: *Lactobacillus acidophilus* L-92 含有食品摂取による花粉症有症者に対する影響. *Funct Food Res* **15**: 42-47, 2019.
- 18) Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR: Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int* **62**: 403-413, 2013.
- 19) 伊原史英, 櫻井大樹, 岡本美孝: 舌下免疫療法における Th2 細胞サブセットの解析. *日薬理誌* **154**: 12-16, 2019.

[Case Report]

Four Cases of Seasonal Allergic Rhinitis (Japanese Cedar Pollinosis) Applying Lactic Acid Bacteria Fermented Soymilk Extract: Comparison with Two Cases of Sublingual Immunotherapy

Hirofumi ITO¹⁾ / Yasuhiro SASUGA²⁾

1) Ito's ENT clinic, 2) B&S corporation Co., Ltd

Summary

Seasonal allergic rhinitis (Japanese cedar pollinosis) is on the rise in Japan and has a large effect on daily life and labor productivity. This report presents clinical findings of four cases of ingesting lactic acid bacteria fermented soymilk extract (ALBEX[®], LEX) and two cases of cedar pollen sublingual immunotherapy (SLIT) for patients with Japanese cedar pollinosis during the three seasons of pollen flight. As a result of follow-up of clinical findings, QOL questionnaire (JRQLQ No. 1), non-specific IgE values, and Japanese cedar pollen (JCP)-specific IgE values, the clinical findings and QOL evaluation showed a tendency to improve in all cases. In four cases of LEX ingestion, improvement of QOL score was seen from an early stage. In two cases of SLIT prescription, JCP-specific IgE showed an increase in the JCP dispersal period in the first year, but gradually decreased after the second year. On the other hand, four cases of LEX ingestion did not show an increase of JCP-specific IgE in the first year, and the rate of increase of JCP-specific IgE was lower than that of two cases of SLIT prescription. These results support the possibility that LEX ingestion has an early improvement effect on Japanese cedar pollinosis and is promising as a salvage therapy for cases in which long-term treatment is not desired or SLIT ineffective cases.

Key Words: Japanese cedar pollinosis, sublingual immunotherapy, lactic acid bacteria-fermented soymilk extract, soybean lactobacillus fermentation extract