

図3 扁桃摘出5年および1年後のアレルギー性鼻炎児の鼻過敏症状の変化
A: くしゃみ, B: 水様鼻汁, C: 鼻詰まり.

るのかを、扁桃摘出を受けた小児へのアンケートから検討を行った。対象は1999～2000年と2003～2004年に、おもに扁桃肥大を理由に口蓋扁桃を摘出した小児372名で、それぞれ術後5年および術後1年経過している。アンケートでは、①急性上気道炎の罹患状況、②学校や保育園の出席状況、③喘息やアレルギー性鼻炎といった気道アレルギーの合併の有無と扁桃摘出後におけるこれらの症状の変化、を調べた。アンケートの回収率は67.5%、このうち有効回答は89.0%で、アレルギー性鼻炎の合併は約50%、気管支喘息の合併は40%の症例に認められた。また、アレルギー性鼻炎・気管支喘息の重複合併もみられ、喘息児の鼻アレルギー合併率は約60%、鼻アレルギー児の喘息合併率は約40%であった。男女比、手術時平均年齢についてはアレルギーの合併の有無で大きな差異を認めなかった。

扁桃摘出術後の症状の変化として、感染症状については、術後80%近くの患者において発熱が減った、感冒罹患の回数が減ったなどの反復感染の機会減少を認めた。一方、術前にアレルギー性鼻炎を合併していた患者のうち、約30%においてくしゃみ・鼻汁・鼻閉といったアレルギー性鼻炎症状の改善を認めた(図3)。小児のアレルギー性鼻炎は自然寛解や改善が非常に少なく、多くがそのまま成人へ移行してしまうことを考えると、このアレルギー性鼻炎症状の改善は扁桃摘出に負うところが大きいと考えられる。また、気管支喘息

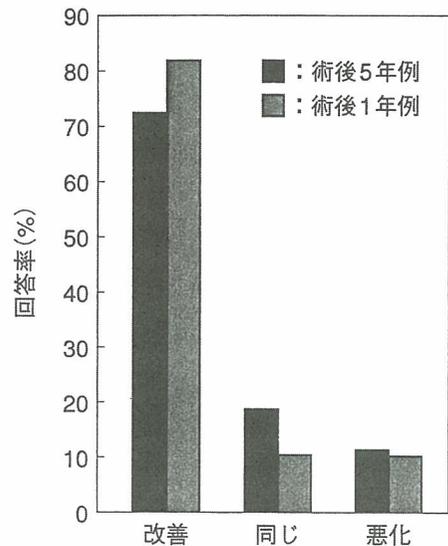


図4 扁桃摘出5年および1年後の喘息児の鼻過敏症状の変化

も合併していた小児では、アレルギー性鼻炎以上にその改善率は高く、70～80%に認められた(図4)。小児気管支喘息はアレルギー性鼻炎と異なり、12歳ごろまでに高い寛解率・改善率が認められるが、術後1年での患児でも喘息症状の高い改善があり、やはり扁桃摘出に帰するところが大きい。このような扁桃摘出後にみられる気道アレルギーの改善の機序としては、扁桃摘出が血中IgE抗体価には影響しないといったことから、上気道感染の減少がもっとも考えられる。事実、扁桃摘出後のアンケート調査で発熱減少、感冒罹患回数・学校欠席日数の減少が70%以上の高い頻度で認められているが、喘息患児での喘息改善の割合とも

一致している。アレルギー性鼻炎については喘息ほどではないが、やはり上気道感染の減少が鼻症状の改善に作用していると考えられ、逆に上気道感染がアレルギー性鼻炎の症状を増悪させている、ということを示している。

● おわりに

上気道感染とアレルギー性鼻炎との関連についてまとめてみた。感作およびアレルギー性鼻炎の発症に上気道感染がどのように影響を与えるのか、亢進・抑制といずれの可能性もあり、今後のより詳細な検討が必要である。一方、既存のアレルギー性鼻炎の症状には上気道感染は増悪作用を示すと考えられる。本稿でも触れたが、上気道感染は、スギ花粉飛散期に高率にみられることから、その実態についての詳細な調査はたいへん興味深く、アレルギー性鼻炎患者の管理を行っていくうえで考慮すべき重要な増悪因子と考えられる。

文献

- 1) Strachan, D. P. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** : 901-907, 2001.
- 2) Asano, K. et al. : *Pharmacogenetics*, **12** : 565-570,

- 2002.
- 3) De Swert, L. F. : *Eur. J. Pediatr.*, **158** : 89-94, 1999.
- 4) Okamoto, Y. : *Clin. Exp. Allergy Rev.*, **4** : 9-14, 2004.
- 5) Nicolai, T. : *Toxicology*, **181** : 317-321, 2002.
- 6) Diaz-Sanchez, D. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104** : 1183-1188, 1999.
- 7) Nagata, H. et al. : *Hum. Genet.*, **109** : 262-266, 2001.
- 8) Strachan, D. P. : *Br. Med. J.*, **299** : 1259-1260, 1989.
- 9) Alm, J. S. et al. : *Lancet*, **353** : 1485-1488, 1999.
- 10) Infante-Rivard, C. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **153** : 653-658, 2001.
- 11) Horiguchi, S. et al. : *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **94** : 286-291, 2005.
- 12) Eisen, A. H. et al. : *Pediatrics*, **31** : 859, 1963.
- 13) Hall, C. B. : *J. Pediatr.*, **105** : 358-364, 1984.
- 14) Openshaw, P. J. et al. : *Int. Immunol.*, **4** : 453-500, 1992.
- 15) Boelen, A. et al. : *Vaccine*, **19** : 982-991, 2000.
- 16) Johnston, S. L. et al. : *Br. Med. J.*, **310** : 1225-1229, 1995.
- 17) Lemanske, R. F. et al. : *J. Clin. Invest.*, **83** : 1-10, 1989.
- 18) Bardin, P. G. et al. : *Clin. Exp. Allergy*, **24** : 457-464, 1994.
- 19) Avila, P. C. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105** : 923-932, 2000.
- 20) Okamoto, Y. et al. : *Clin. Exp. Allergy*, **35** : 679-684, 2005.
- 21) 堀口茂俊・他 : 投稿中.
- 22) Bousquet, J. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** (Suppl.) : s147-s334, 2001.

* * *

花粉症の減感作療法

米倉修二

よねくら しゅうじ：千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科

● はじめに

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法（抗原特異的減感作療法；以下，減感作療法）は，枯草熱に対する治療法として1911年 Noon らが報告¹⁾して以来，長い歴史をもつ。本邦では当初喘息に対する治療としてハウスダスト減感作療法が行われ，スギ花粉症の減感作療法は，スギ花粉症が増加し始めた1970年代後半より開始された。その後，標準化スギ花粉エキスが市販され，皮下注射による治療が広く行われるようになり，現在唯一根本治療となりうる治療であること，根本治療にならなくとも薬物使用量を減らせること，また長期の効果が期待できる治療法と考えられている。

本稿では，従来の皮下注射による減感作治療の長期予後とその問題点の検討を行ったうえで，現在全国的に臨床試験が行われている，舌下減感作治療を中心に最近の知見について言及する。

● 従来の皮下注射による減感作治療

1 長期予後についての検討²⁾

千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科アレルギー外来で1980～1995年の間に検査，治療を受けたスギ花粉症患者の最近の症状について2003年にアンケート調査を行ったところ，194名の返答があった。そのうち，2年以上減感作療法を受けた患者は，薬物療法あるいは早期に減感作療法から脱落した患者に比べて，自覚症状の有意に高い改善が認められていた。とくに

小児では，16歳以下で減感作療法を予定通り2年以上受けていた患者では，症状の完全消失は10%程度と少ないが，現在も全体の70%以上が当時に比較して症状の改善効果がみられている。

一方，薬物療法を中心とした患者では現在の改善率は20%程度であり，小児期に発症したスギ花粉症はほとんど自然寛解せず，成人まで移行してしまうと考えられる。

2 問題点

注射による減感作療法では，頻回の通院が必要なこと，痛みを伴うこと，まれにはあるが重篤な副作用を起こすことなどが問題点としてあげられる。現在行われている皮下投与方法では，2年以上の治療期間で，その間50回以上の通院が必要となる。注射に伴う痛みは小児では脱落の要因となることも多い。喘息発作は1000～2000回に1回，重篤な全身アナフィラキシーは100～250万回の注射で1回生ずるとされている³⁾。実際の投与にあたり，注射後30分は医師の監視下に置く必要がある。このように患者負担が大きいことに加えて，その作用機序や有効性を示すバイオマーカーが明らかにされていない。諸外国では皮下投与による治療の有効性は多くの二重盲検臨床試験で報告されているが，その作用機序はいまだコンセンサスが得られていない。

● 舌下減感作療法

舌裏面で抗原の保持をはかる粘膜療法であ

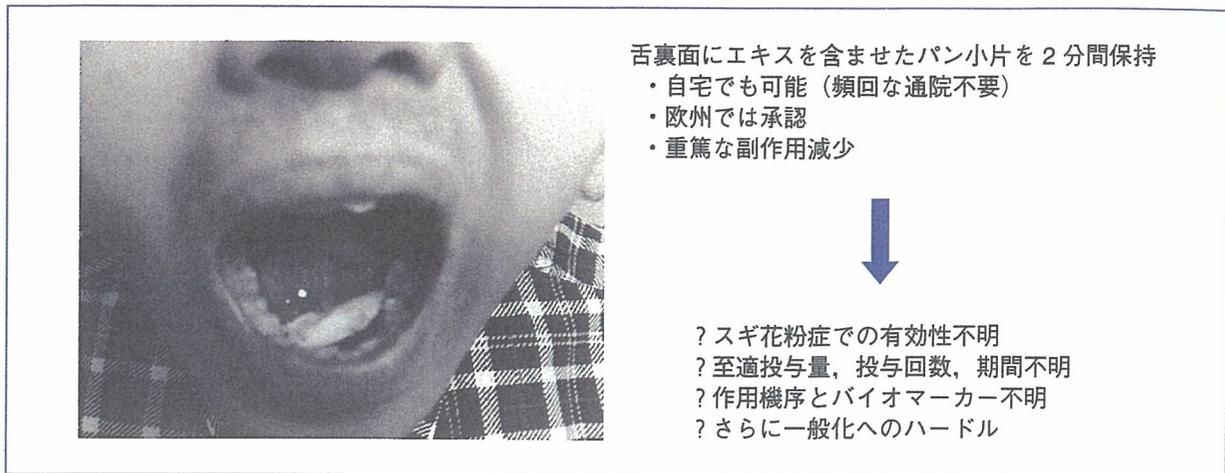


図 1 舌下減感作療法の実際

る。抗原を直接舌下に滴下・噴霧する方法や、パンを保持材料として用いる方法(図 1)、あるいは基材を用いて固形にして投与する方法などが試されている。舌下減感作療法に関する研究は、これまで欧州でおもに行われ、数多くの臨床試験の報告がみられる。米国でも FDA (Food and Drug Administration) の認可を得た臨床試験が展開されている。

1 投与量, 回数, 時間

対象抗原はさまざまであるが、大部分は標準化エキスを用いている。一般的には総投与量が多いほうが効果はあると考えられるが、今のところ明らかな関係は見いだされていない。また投与回数についても連日投与～週 3 回とさまざまである。投与量を比較したランダム化試験ではいずれも高い濃度で有効性を示している^{4,5)}。

投与回数, 投与期間の比較を行った報告は少ないが、ダニ抗原 (Dep 1) 1 日 1 回 1 滴 (6 μ g) 連日投与と 1 回 5 滴週 3 回とを比較した報告では、連日投与の有効性を認めている⁶⁾。また花粉症例を対象としたオープン試験で 1 日 1～3 回投与を 3 群に分けて 1 年継続した後に、1 日 3 回投与をさらに 1 年行ったところ、1 年目より 1 日 3 滴で治療していた群では治療効果の出現が他の群に比べて早いとの報告もみられる⁷⁾。

一方、投与期間についても 2 ヶ月から 5 年とさまざまであり、投与期間の比較を行った検討

では、小児ダニアレルギー性鼻炎および喘息合併例を対象としたオープン試験で、6 ヶ月投与で改善なく、12 ヶ月投与でいずれの疾患にも有効性を示した報告⁸⁾や、やはりオープン試験で 3 年間の投与で確認されたというもの⁹⁾、ランダム化試験では 2 年以上の投与が必要¹⁰⁾といったものがある。

このように舌下減感作療法についてはさまざまな検討が行われているが、比較検討試験は少なく、至適抗原濃度, 投与方法については多くの課題が残されているのが現状である。

2 臨床効果について

これまでの報告の臨床効果の評価は、患者のアレルギー日記からの症状スコア, 薬物スコア, 症状・薬物スコア, あるいは VAS や QOL 調査票を用いて行われている。このうち二重盲検プラセボ比較試験, あるいはランダム化試験も多数あり、多くは舌下減感作療法 1 年目の効果を評価している。有効性を示したものが多い(図 2)¹¹⁾が、症状スコア, 薬物スコアのいずれもが、プラセボ対照と比較して差を認めなかったとする報告もみられている^{12,13)}。2 年以上行った検討試験では Voltolini らは飛散前ならびに飛散中投与 (Bet v1) で、1 年目のみの治療群に比較して 2 年目投与を行ったものは有効性が高かったとしている¹⁴⁾。

小児に関する検討では Valovirta らは花粉症患児 88 例 (5～15 歳) を対象に、二重盲検プラ

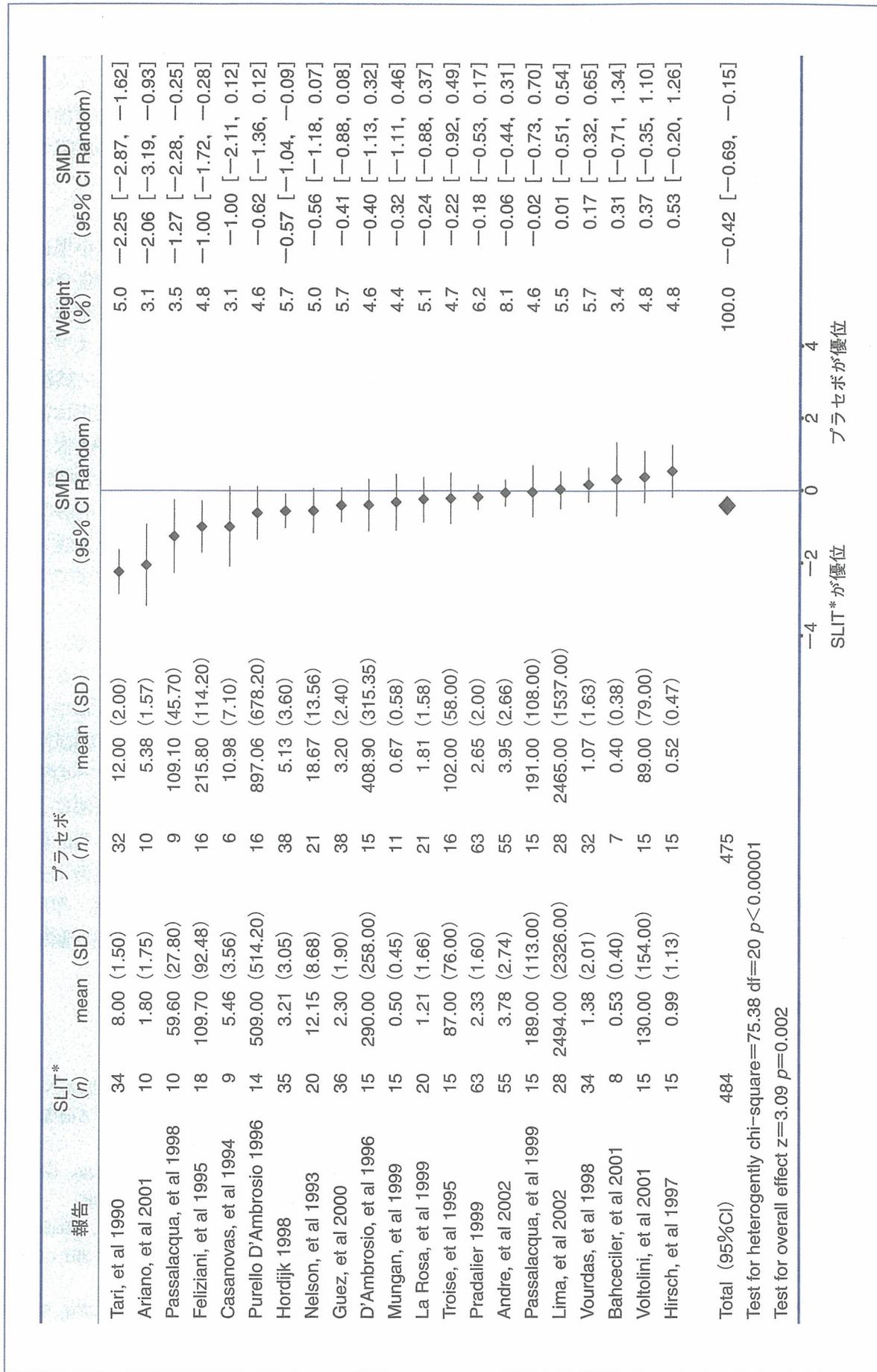


図 2 舌下減感作療法の臨床試験から症状スコアのメタ分析 (文献 11 より)
*SLIT: 舌下減感作療法

セボ比較試験で臨床効果と安全性の検討を行っているが、実薬群ではプラセボ群に比べ、症状スコアで有意な効果を認めたとしている。ただし、低濃度群と高濃度群では明らかな差は認めていない¹⁵⁾。

いずれにせよ、抗原、抗原投与量、投与方法、期間などはそれぞれの検討で異なり、有効性と一定の関連は明らかでない。とくに日本で新たにスギ花粉に対する検討を行ううえでは十分な配慮が必要である。

3 舌下減感作療法による免疫反応について

舌下減感作療法の期間はさまざまであるが、種々の検討が行われている。血清中の ECP の減少、血清中 ICAM-1, E-セレクトリン, IL-2R, IL-12 の変化は明らかでない¹⁶⁾。IL-10 については血清中の変化は報告がないが、3 年以上ハウスダスト・ダニによる舌下免疫療法を受けた患者の末梢血単核球の PHA, カンジダ刺激による IL-10 産生がプラセボ群と比較して増加したといった指摘もある¹⁷⁾。

血清抗原特異的 IgG4 抗体価は治療開始後 1 年程度まで増加し、以後プラトーに達するとされる。投与期間との関連は明らかではなく、またその意義と臨床効果との関連は不明である。血清抗原特異的 IgE 抗体価については、高濃度抗原による舌下減感作療法では 6 ヶ月くらいまで上昇し、以後再び開始前値に戻る、低濃度抗原を用いた場合には変化がないといった報告が多い^{9,13,18~21)}。ただし、変化を認めない報告もある²²⁾。

4 舌下減感作療法の副作用について

安全性に関する報告は欧州で 8 編あり、いずれも二重盲検プラセボ比較試験である。抗原、投与期間などは異なるが、実薬群 357 例、プラセボ群 343 例の比較検討が行われており、アナフィラキシーなど生命に関わるものの報告はない。

Larsen らは高濃度を投与する場合でも低濃度より開始し、漸増したほうが副作用の頻度が少ないと報告している²³⁾。副作用の多くは口内の軽度の違和感など治療も必要としない一時的なものであり、治療継続可能であるが、た

だ喘息発作、腹痛、嘔吐、口内腫脹、全身の蕁麻疹など、舌下減感作療法との関連が示唆される重篤な副作用も報告されており²⁴⁾、とくに重症喘息合併者での舌下減感作療法の安全性については検討はされておらず、注意が必要である。

5 千葉大学での臨床試験の現況

千葉大学では平成 17 (2005) 年より小児における臨床試験を展開しており、通年性アレルギー性鼻炎患児 26 例を対象にハウスダスト舌下減感作療法のオープン試験を、またスギ花粉症患児 26 例を対象にスギのオープン試験を行っている。通年性アレルギー性鼻炎では治療 1 年以上経過した症例 12 例中 6 例は症状スコアが改善しており、これらの症例では自覚的にも症状改善を認めているものが多い。有害事象に関しては、増量期に口腔内の痒みを自覚するなど軽度のもは数例認めるが、現在まで舌下減感作療法に関連する重篤なものはない。このように安全性が評価されたことをふまえ、現在小児に対しても二重盲検試験を開始しており、その有効性が期待される。一方、成人については 50 名を対象として 8 ヶ月の二重盲検試験を行い、有効性の検討と免疫パラメーターの変動について検討を行った。舌下減感作療法による IgG4 抗体価の上昇、抗原特異的 Th1, Th2 細胞の変動を確認した。現在当科では大規模に長期の二重盲検試験を行っており、有効性、作用機序について理化学研究所や相模原病院と解析を進めていく。

文献

- 1) Noon L : Lancet 1991 ; 1 : 1572-3.
- 2) 岡本美孝ほか. 小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究報告書. 2005.
- 3) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 1129-36.
- 4) Passalacqua G, Albano M, Freginese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Lancet 1998 ; 351 : 629-32.
- 5) Van Deusen MA, Angelini BL, Cordero KM, Seiler BA, Wood L, Skoner DP. Ann Allergy Asthma Immunol 1997 ; 78 : 578-80.

- 6) Motta G, Passali D, De Vincentiis I, Ottaviani A, Maurizi M, Sartoris A, et al. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 132-9.
- 7) Vasco B, Samuele EB. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 97 : 158-63.
- 8) Bahceciler NN, Arikan C, Tavlör A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 136 : 287-94.
- 9) Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heide-
mann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, et al. *Allergy*
2004 ; 59 : 498-504.
- 10) Smith H, White P, Annala I, Poole J, Andre C, Frew A.
J Allergy Clin Immunol 2004 ; 114 : 831-7.
- 11) Wilson DR, Lima MT, Durham SR. *Allergy* 2005 ;
60 : 4-12.
- 12) Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A.
J Allergy Clin Immunol 1993 ; 92 : 229-36.
- 13) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria
K, Jacobson M, et al. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 :
507-14.
- 14) Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise
C, Puccinelli P, et al. *Allergol et Immunopathol* 2001 ;
29 : 103-10.
- 15) Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A,
Savolainen J. *Allergy* 2006 ; 61 : 1177-83.
- 16) Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bemardini R, Novembre
E, Barbato A, et al. *Allergy* 2003 ; 58 : 657-62.
- 17) Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A,
Ferrera A, Tosca MA, et al. *Ann Allergy Asthma
Immunol* 2005 ; 95 : 38-44.
- 18) Mungan D, Misirliqil Z, Gurbuz L. *Ann Allergy
Asthma Immunol* 1999 ; 82 : 485-90.
- 19) Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft
D, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 1999 ; 120 : 218-
24.
- 20) Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-
Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. *Allergy*
1999 ; 54 : 249-60.
- 21) La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA,
Canonica GW. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 :
425-32.
- 22) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S.
Allergy 2000 ; 55 : 842-9.
- 23) Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A,
Andre C, Malling HJ. *Allergy* 2006 ; 61 : 1173-6.
- 24) Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Levnadier F, Schein-
mann P, Rufin P, et al. *Int Arch Allergy Immunol*
2002 ; 129 : 248-53.

小児花粉症の治療と注意点

米倉修二 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科

SUMMARY

- ・近年、スギ花粉症の発症の低年齢化，小児における有病率の増加が目立っている。
- ・喘息やアトピー性皮膚炎患児の保護者は鼻閉やくしゃみといった鼻症状には関心が低いことが多く，問診の際に注意が必要である。
- ・小児アレルギー性鼻炎の診断にあたっては，詳細な問診とできれば血清特異的IgE検査さらに鼻内所見や鼻汁中好酸球検査が有用である。
- ・小児アレルギー性鼻炎の治療にあたっては，訴えと鼻内所見が一致しないことも多く，できればときどき鼻内所見を確認することが望ましい。また喘息や副鼻腔炎の合併が多く併用薬剤のチェックなども必要である。

はじめに

従来，小児のアレルギー性鼻炎は多くは通年性であり，ハウスダスト，ダニが主原因であるとされてきた。しかし近年，成人の病気と考えられていたスギ花粉症の小児での有病率の増加が目立っている。その原因として花粉飛散数の増加，大気汚染の影響，感染症罹患との関連なども指摘される。そのほか，遺伝要因なども重なってスギ花粉症の増加を引き起こしている。1998年の全国調査によるとスギ花粉症の有病率は0～4歳で1.7%，5～9歳で7.5%，10～19歳で19.7%となっているが（図1），後述するように最近の増加は著しいものがある。

本稿ではこうした背景を踏まえて，スギ花粉症を含めた小児アレルギー性鼻炎の臨床像，診断・治療の注意点，今後の展望について概説する。

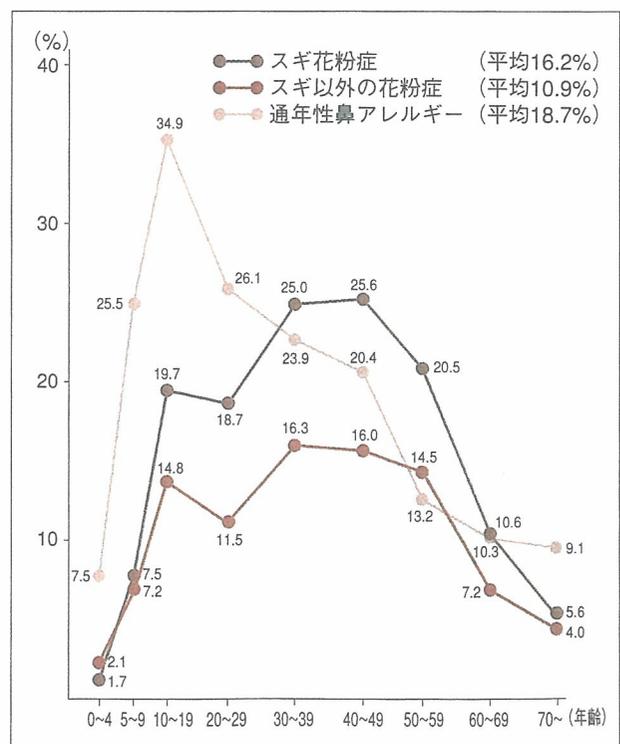


図1 年齢層別鼻アレルギー有病率

(文献4)より

I

発症時期

花粉症の発症にはスギ花粉への曝露の繰り返しが必要であり、かつては20歳代、30歳代に発症する成人の疾患と考えられていた。しかし2005年6月にわれわれが行った山梨県の小学生485名の調査では、スギ花粉に対しては60%の

感作率（血清特異的IgE \geq 2）を認め、発症率も40%を超えていた¹⁾。一方2歳以降での感作のみならず、最近では1歳未満のスギ花粉感作の報告もあり²⁾、幼児でも増加しているものと考えられる。

II

症状

花粉症は3主徴であるくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉を中心に、そのほか、眼のかゆみ、喉の違和感、せきなどさまざまな臨床症状をきたす。成人と異なり小児では、とくに学童以下では訴えを自分で上手く伝えることのできないことも多い。表情、しぐさなどに対して注意深い観察が必要となる。鼻汁、鼻閉は幼児の場合、鼻をこすために外鼻孔の皮膚炎や鼻出血を起こすこともある。鼻粘膜が、浮腫状に腫脹すると鼻閉塞が起こり、次第に固定化し持続性となり、

顔しかめぐせ (facial mannerism)、アレルギー性会釈 (allergic salute) などの表情をするようになる。眼症状では、花粉などの抗原が眼結膜粘膜で抗原抗体反応を起こし、目頭や目のなかが痛痒くなり、発赤、充血し、眼やにや流涙が起こる。下眼瞼が紫色、浮腫状になるアレルギー性くま (allergic shiner) となることもある (図2)³⁾。

鼻炎が原因で夜間の睡眠障害をきたすこともあり、日中の眠気、集中力の低下の原因となることもある。

III

検査・診断

診断法については鼻アレルギーガイドライン⁴⁾ (図3) の記載が参考になるが、小児で行える検査は限られている。鼻汁、鼻閉などの鼻症状をきたす疾患として、感冒、慢性副鼻腔炎、アデノイド増殖症などがあり鑑別を要する。またこれらの疾患は合併症としても注意しなければならない。

1 問診

成人とちがいで、問診一つを取ってみても幼少児の協力を得ることは容易でない。とくに問診に関しては本人のみならず、保護者からの情報も不確かなことが多く、診察では注意を要する。

喘息やアトピー性皮膚炎患児の保護者はそれらの症状に比べて、鼻閉やくしゃみといった鼻症状には関心が低いこともあり、たとえば「朝起きたとき、くしゃみをしませんか？」など具体的な質問で保護者から症状を聞き出す必要がある。

2 鼻内所見

アレルギー性鼻炎の典型例では、鼻粘膜は蒼白に腫脹し、水様性鼻汁の貯留を認め診断に非常に役に立つ。しかし、このような典型例のみではなく、花粉症ではむしろ発赤していることも多く、通年性アレルギー性鼻炎との鑑別も必ずしも容易ではない。

発作性再発性くしゃみ



鼻粘膜に痒痒感が起こり、つづいてくしゃみが頻発する。くしゃみはたてつづけに3回以上起こる。このような発作が1日5回以上起こる。

かゆみ、水性鼻漏/鼻閉



くしゃみに続いて水性鼻漏が起こり、ひんぱんに鼻をかむようになる。幼児の場合、鼻をこすために外鼻孔の皮膚炎や鼻出血を起こすこともある。鼻粘膜が浮腫状に腫脹すると鼻閉塞が起こり、しだいに固定化し持続性となる。上から、顔しかめぐせ (facial mannerism) アレルギー性会釈 (allergic salute) を示す

痒痒感などの眼症状



花粉などの抗原が眼結膜粘膜で抗原抗体反応を起こし、目頭や目のなかが痛がゆくなり、発赤、充血し、眼やにや流涙が起こる。下眼瞼が紫色、浮腫症状になる (アレルギー性くま allergic shiner)

図2 小児AR, ACの症状のサイン

(目でみるアレルギー性鼻炎, 協和企画通信, 1986より改変)

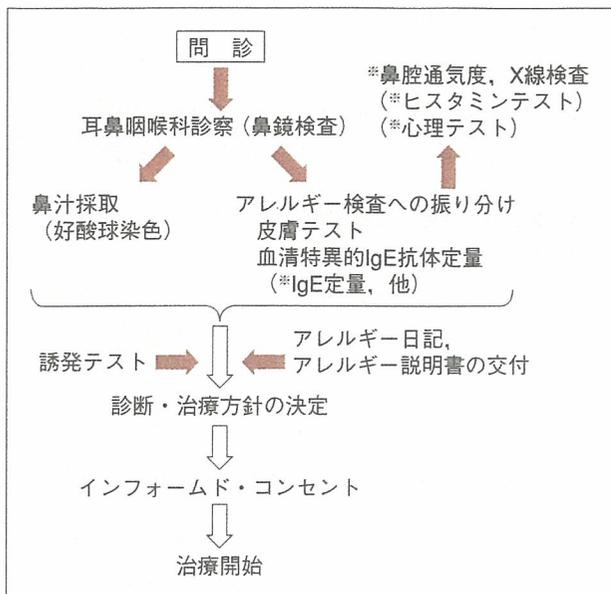


図3 検査の流れ
標準的な検査の流れを示してある。患者に来院回数を少なくさせ、効率的に検査、診断を行い、できるだけ早く治療開始できるように努める。※は必須ではない。問診、視診、皮膚テスト、血液検査、X線検査を1日で実施するのが望ましい。
(文献4)より

3 X線検査

臨床症状から膿性鼻汁など副鼻腔炎が疑われた場合には、可能であれば副鼻腔単純撮影を行う。ただし幼少期では副鼻腔炎が未発達であるため意義は乏しく、3歳以上で検査を行う。

4 アレルギー検査

アレルギー検査にはアレルギー性の診断と原因抗原の検査とがある。血中好酸球検査、鼻汁中好酸球検査、血清総IgE抗体などは前者であり、皮膚反応テスト（または血清特異的IgE抗体）、鼻誘発テストなどは後者である。血清特異的IgE抗体、皮膚反応テスト、鼻誘発テストのいずれか2項目以上陽性であることがアレルギー性鼻炎の診断に必要とされていたが、鼻アレルギーガイドラインでは皮膚テスト（血清特異的IgE抗体）あるいは誘発反応の一つのみ陽性であっても典型的症状を有し、アレルギー検査が中等度以上陽性ならアレルギー性鼻炎としてよい、とされている。小児では誘発テストの実施は通常困難であるが、抗原回避の指導や、必要な場合には抗原特異的免疫療法をすすめるためにも原因抗原を明らかにすることは重要であり、血清特異的IgE抗体測定は行いたい。またさらに可能なら鼻内所見の診察、鼻汁中好酸球検査を行うと診断に有用である。

IV 治療

医師と保護者とのコミュニケーションが大切になる。小学校高学年以上では患児との良好なコミュニケーションで定期的な受診の必要性を自覚してもらい、納得を得るよう努力しなければならない。

1 上気道感染の治療

上気道炎によるアレルギー性鼻炎の悪化もみられる。その他、副鼻腔炎、中耳炎の治療も重要である。

2 生活指導

抗原曝露を減らすことができれば、症状の改善、消失を期待できるので、その指導は重要であろう。抗原回避のための環境整備を表にまとめる（表1, 2）。小児では花粉が飛散していても外で遊ぶことを禁止することは必ずしも容易ではない。ただ、教室の窓を開けない、服をはたいて服についた花粉を落として教室に入るように指導するなど学校の配慮は重要である。

表1 室内ダニの除去

1) 室内清掃は排気循環式の掃除機を使い、頻回に行う。
2) 織物ソファ、絨毯、畳、壁掛けはできるだけやめる。
3) 部屋の湿度を約50%、温度を20℃以下とする。
4) ベッドへのぬいぐるみの持ち込みを禁止する。
5) 寝具類の日干しを行い、枕、布団にダニを通さないカバーを掛ける。
6) 室内清浄機、殺ダニ剤を使う。

表2 スギ花粉の回避

1) 花粉情報に気をつける。
2) 飛散の多い日は、家や学校の窓、戸を閉めておく。
3) 表面がげばげばした毛織物などのコートの使用は避ける。
4) 外出から帰宅したら洗眼、うがいをし、鼻をかむ。
5) 掃除を励行する。

3 薬物治療

薬物治療は原則として成人に準ずる(表3)。最近の抗アレルギー剤の分類は、内服薬ではケミカルメディエーター抑制薬、抗ヒスタミンH1拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサンA2薬、Th2サイトカン阻害薬があり、そのほかに点鼻薬ではステロイド薬、血管収縮薬などがある。しかし小児適用の認められているアレルギー性鼻炎治療薬は少なく、また小児用剤型を持つものでも、喘息で認められて

いてもアレルギー性鼻炎に適用のない薬剤もある(表4)。アレルギー性鼻炎治療薬の投与量は、小～中学生は成人の半量が基準となる。抗ヒスタミン薬の中枢抑制性副作用は成人に比し少なく、逆に興奮の状態を誘発することもある。局所への薬物のスプレーは、喘息ほど難しくないがときに親の助けが要る。鼻をかませた後行う。点鼻用血管収縮薬は、小児に対しては倍量希釈して用いないと、傾眠、振戦、心悸を起こすことがあるので注意を要する。鼻噴霧用ステロイド薬は、成人では全身的副作用がほとんど見ら

表3 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

重症度	初期症状	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遊離抑制薬 ②第二世代抗ヒスタミン薬 ③抗LTs薬	①第二世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬	第二世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第二世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第二世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬 + 第二世代抗ヒスタミン薬
	①、②、③のいずれか一つ	①と点眼薬で治療を開始し、必要に応じて②を追加	点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬		必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の7～10日間に限って用いる。鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬4～7日間処方での治療開始することもある	
			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	
			特異的免疫療法			
			抗原除去・回避			

(文献4)より

表4 鼻アレルギー診療ガイドライン

	一般名(製品名)	小児の用法・用量	(小児の投与)に関する使用上の注意記載内容
遊離抑制薬 ケミカルメデイエター	クロモグリク酸ナトリウム (インタール®)	細粒:食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎のみ適応で記載あり。 鼻噴霧用:記載なし	6カ月未満の乳幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
	トラニラスト (リザベン®)	小児1日5mg/kgを3回に分服(増減)。ドライシロップは用時懸濁する。	記載なし
	ベミロラストカリウム (アレキサール®・ベミラストン®)	小児の1回投与量(喘息): 5~10歳5mg, 11歳以上10mg, 1日2回(増減)。ドライシロップ:小児に0.1mg/kg, 1日2回(増減)	低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
第一世代抗ヒスタミン薬	フマル酸クレマスチン (タベジール®)	幼小児1日標準用量(シロップ): 1~2歳0.4mg, 3~4歳0.5mg, 5~7歳0.7mg, 8~10歳1mg, 11~14歳1.3mg, 1日2回(増減)	乳児, 幼児に投与する場合には, 観察を十分に行い慎重に投与する(痙攣, 興奮などの中枢神経症状が現れることがある)。
	酒石酸アリメマジン (アリメジン®)	小児1回投与量例(シロップ): 1歳1mL, 2~3歳1.5mL, 4~6歳2mL, 7~9歳3mL, 10~12歳3.5mL, 1日3~4回(増減)	記載なし
	d-マレイン酸クロルフェニラミン (ボララミン®)	なし	低出生体重児, 新生児には投与しない(中枢神経系興奮などの抗コリン作用に対する感受性が高く, 痙攣などの重篤な反応が現れるおそれがある)。
	塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン®)	小児1回投与量例(シロップ): 2~3歳3mL, 4~6歳4mL, 7~9歳5mL, 10~12歳6.5mL 1日1~3回(増減)	a. 新生児・低出生体重児に対する安全性は確立されていないので投与しない。 b. 乳児・幼児において, 過量投与により副作用が強く現れるおそれがあるので, 年齢および体重を十分考慮し, 用量を調節するなど慎重に投与する。
第二世代抗ヒスタミン薬	フマル酸ケトチフェン (ザジテン®)	小児(シロップ, ドライシロップ): 1日0.06mg/kg, 1日2回	乳児・幼児に投与する場合には, 観察を十分に行い慎重に投与する(痙攣, 興奮などの中枢神経症状が現れることがある)。
	オキサトミド (セルテクト®)	小児(ドライシロップ): 1回0.5mg/kg, 1日2回朝および就寝前(増減)(喘息アトピー性皮膚炎, 蕁麻疹, 痒疹の適用)	幼児(特に2歳児以下)において錐体外路症状が発現するおそれがあるため, 過量投与を避ける。
	塩酸アゼラスチン (アゼプチン®)	なし	低出生体重児, 新生児, 乳児または幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
	メキタジン (ゼスラン®・ニボラジン®)	シロップ・小児用細粒: 喘息:小児1回0.12mg/kg その他:小児1回0.06mg/kg1日2回(増減)	錠:低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児または小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。シロップ・小児用細粒:低出生体重児, 新生児(使用経験がない)および乳児(使用経験が少ない)に対する安全性は確立していない。
	エバスチン (エバステル®)	なし	低出生体重児, 新生児, 乳児または幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
	塩酸エピナスチン (アレジオン®)	ドライシロップ1%:小児に0.025~0.05g/kg, 1日1回(増減)	低出生体重児, 新生児, 乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。小児気管支喘息に対する有効性および安全性は確立していない。
	塩酸フェキソフェナジン (アレグラ®)	小児に対しては, 30mg, 60mgともに申請中	
抗ロイコト イエン薬	ブランカスト水和物 (オノン®)	ドライシロップ: 小児に用時懸濁して1日7mg/kgを2回朝夕食後に分服(増減)(喘息のみ適用)	カプセル:低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児または小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。ドライシロップ:1歳未満の小児での使用経験がなく, 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児に対する安全性は確立していない。
鼻噴霧用ス テロイド薬	プロピオン酸フルチカゾン (フルナーゼ®)	小児用フルナーゼ点鼻液25: 1回各鼻腔に1噴霧(25μg)を1日2回, 最大投与量1日8噴霧(増減)	低出生体重児, 新生児, 乳児, または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
経口ステロ イド薬	ベクロメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン配合剤 (セレスタミン®)	シロップ:小児に1回5mL, 1日1~4回(増減)	a. 幼児・小児の発育抑制が現れることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量または投与を中止するなど適切な処置を行う。 b. 長期投与した場合, 頭蓋内圧亢進症状が現れることがある。

(2005年10月1日現在)
(文献4)より)

れないが、小児に対しては慎重投与が必要であろう。プロピオン酸フルチカゾンでは、喘息投与量（アレルギー性鼻炎用小児用量の2倍量）で1年間の使用でも成長抑制がないと報告されているが、基本的にはステロイド薬であることを認識して使用すべきであろう。とくに小児では喘息を合併している場合が多いが、吸入ステロイドとの併用には注意が必要である。ステロイド薬内服は避ける。また、小児では副鼻腔炎の合併も多くマクロライド剤が投与されていることもある。

4 手術的治療法

小児に対する手術的治療法は確立されておらず、治療の第一選択とはならない。骨の発育の点から、鼻腔内通気の改善のために行う手術も小学生以降で行われる。最近ではCO₂レーザーなどを使用したレーザー下鼻甲介手術が小児例にも行われている。レーザー手術の適応は薬物療法で効果のみられない重症例とされているが、実際には重症例にはレーザー手術のみでは大きな効果は期待できない。副鼻腔炎に対する手術も通常手術適応にはならない。副鼻腔陰影の自然軽快が高率に観察される。小児には早期診断、早期治療が大切である。

5 抗原特異的免疫療法

現在、アレルギー性鼻炎を治癒させることのできる可能性を持つ唯一の治療法である。特異的免疫療法は6歳以上に行われるが、喘息合併例には発作を誘発することもあり投与抗原量の調節を慎重に行う必要がある。減感作療法の機序は不明であるが、体内への抗原の注入により、

局所あるいは全身の免疫性を高めて、局所での抗原反応性を低下させようとするものである。皮下投与法が一般に行われている。

千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で、1970～1995年にスギ花粉症で治療を受けた患者のうち当時16歳以下の小児であった19名について検討したところ、小児期と比較して症状改善以上が減感作治療2年以上の群で8名/12名(67%)、減感作治療2年未満群で1名/2名(50%)、薬物治療中心群では1名/5名(20%)であった。最近では保護者の小児花粉症への関心も高まり、減感作療法を目的に紹介を受けることも多い。治療効果を問われた際には、治療を完遂することができれば約7割で症状の改善を認めたと説明できる。しかし一方で、長期通院（通常は3年程度）を要し、痛みを伴う治療であるのに約3割は改善を認めておらず、治療をドロップアウトする症例も少なくない。まれながらアナフィラキシーショックなどの副作用があり、施行の際には保護者への十分なインフォームドコンセントを得て、かつ接種後30分は医師の観察下におく。副作用発現時の対応の備えなどが必要である。

6 合併症の治療

アレルギー性鼻炎が悪影響を及ぼす疾患にもアレルギーの治療を行う。鼻花粉抗原誘発により耳管狭窄が起き滲出性中耳炎の増悪に働く。抗原粒子は耳管内に入り得ないのでその開口部周辺のアレルギー反応による粘膜腫脹が狭窄の原因と考えられる。その他、慢性副鼻腔炎、扁桃肥大、鼻出血などの合併も多く注意が必要である。

おわりに

鼻炎症状で小児科を受診する症例も多いと考えられるが、先に述べたようにアレルギー性鼻炎の診断には鼻内所見、鼻汁中好酸球検査などが有用である。すなわち耳鼻咽喉科との連携が早期の診断、治療に必要であるといえよう。また保護者が自主的に小児科と耳鼻咽喉科を併診させる場合も多く、その際には併用薬剤のチェックも必要である。

小児アレルギー性鼻炎の長期予後について検討を行ってみると、自然治癒や改善は少なく多くはそのまま成人に移行していた⁵⁾。とくにスギ花粉症で顕著であり、対策が急がれる。アレルギー性鼻炎の根本対応を目指して、舌下投与による特異的免疫治療、プロバイオテックス、ワクチン開発などについて臨床試験が行われており、その効果に期待したい。

(参考文献)

- 1) 岡本美孝, 國井直樹, 他: 小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究. 平成 17 年度厚生労働省科学研修費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業報告書.
- 2) 山出晶子, 木村光明, 鶴田 悟, 他: スギ花粉特異的 IgE 抗体産生の低年齢化について. 日本小児科学会雑誌, 104 (1): 25-29, 2000.
- 3) 奥田 稔: 鼻アレルギー (改訂版), 医薬ジャーナル社, 大阪, 473-481, 2005.
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン (改訂第 5 版), ライフ・サイエンス社, 東京, 2005.
- 5) 河野陽一, 下条直樹, 鈴木修一, 他: 小児期気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連に関する疫学的研究. 平成 16 年度厚生労働省科学研修費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業報告書.

特集

Hygiene hypothesis
—アレルギー疾患研究の最前線—

米倉 修二

14. アレルギー疾患のワクチン療法

Yonekura Shuji
米倉 修二Okamoto Yoshitaka
岡本 美孝*

*千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

●●●●
はじめに

アレルギー性鼻炎に対する現行の治療法は、抗原回避と薬剤による対症療法が主である。抗原を直接注射する抗原特異的免疫療法は、今のところ長期緩和または治癒を期待できる唯一の方法である。しかし、頻回の通院が必要なこと、まれながらアナフィラキシーショックを起こすことがあり、患者負担が大きく、かつ治癒率は必ずしも高くない。そこで、安全で負担が少なく根本的に病気を治癒させることのできる治療法が切望されている。

本稿では、今後の臨床応用に向けて最も研究が進んでいると考えられている代表的なワクチン療法(DNA免疫療法、免疫制御リポソームによる治療、BCGワクチン療法)について概説する。

●●●●
DNA免疫療法

I型アレルギー疾患の治癒の根底には、Th1/Th2サイトカインの産生のdysregulationがあるとされ、Th1サイトカインの産生増強を誘導することで、病態の改善を図ろうとする取り組みが考えられている。代表的I型アレルギーであるスギ花粉症に、Th1型反応を誘導するDNA免疫療法としてDNAのCpG配列を利用した方法が検討されている。すなわち、バクテリア由来DNAには、メチル化されていないAACGTTなどの配列がある。この配列の5'側に2個のプリンと3'側に

2個のピリミジンが配置されたCpGモチーフには、Th1型反応を誘導する強いアジュバント能がある^{1,2)}。このCpGモチーフは、NK細胞やマクロファージ、樹状細胞、B細胞を活性化し、IFN- α 、 β 、 γ やIL-12の産生を促進する。これらのサイトカインにより、抗原特異的Th1型反応が誘導されることが期待される。

現在のところ、抗原特異的なDNA免疫療法は大きく分けて次の2つがある。①CpGや抗原をコードするDNA配列を含むプラスミドを作製し、これを接種する遺伝子免疫療法と、②CpGモチーフをアジュバントとして抗原に結合させて、これを投与するアジュバント免疫療法である。

●●●●
Cry j 1 cDNAを組み込んだ
DNAワクチン

阪口らは、主要アレルゲンであるCry j 1³⁾のcDNAを、サイトメガロウイルスのエンハンサー、およびチキン β アクチンのプロモーターを有する発現ベクターpCAGGSに組み込んで、DNAワクチン(pCACJ1)を作製した⁴⁾。pCACJ1ワクチン投与マウス由来の脾T細胞は、*in vitro*においてCry j 1蛋白の存在下、IFN- γ を産生したが、IL-4の産生は認められなかった(図1A)⁵⁾。また、DNAワクチンを投与したマウスにおいて、Th1型T細胞が誘導するIgGのサブクラス、IgG2aの産生が観察された(図1B)⁵⁾。

さらに、マウスにDNAワクチンを投与した後に、Cry j 1蛋白とアラムを投与した場合のCry j 1特異的IgEの産生を調べた。pCACJ1ワクチン投与群では、

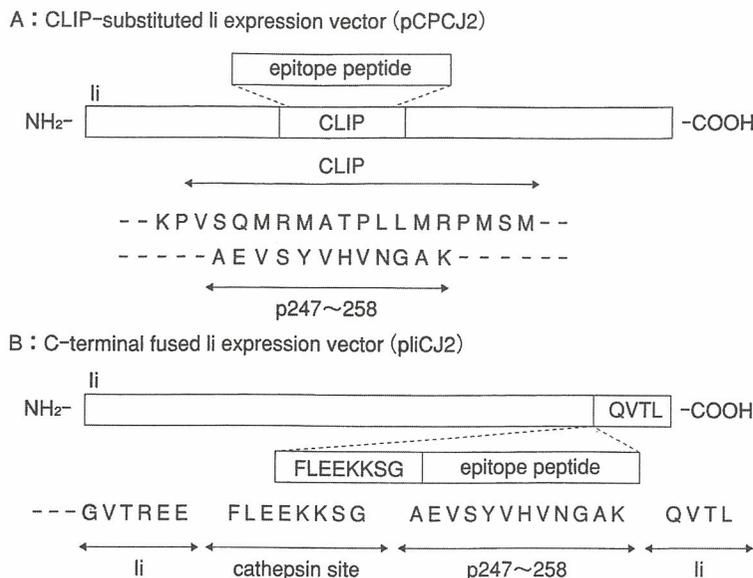


図2 T細胞エピートープ遺伝子をIi変異体に組み込んだDNAワクチン
 A : Ii鎖のCLIP領域を、スギ花粉抗原であるCry j 2上のT細胞エピートープ(p247~258)で置換したIi変異体を発現するDNAワクチン(pCPCJ2).
 B : 同じT細胞エピートープをC末端側に融合したIi変異体を発現するDNAワクチン(pliCJ2). (文献5より引用)

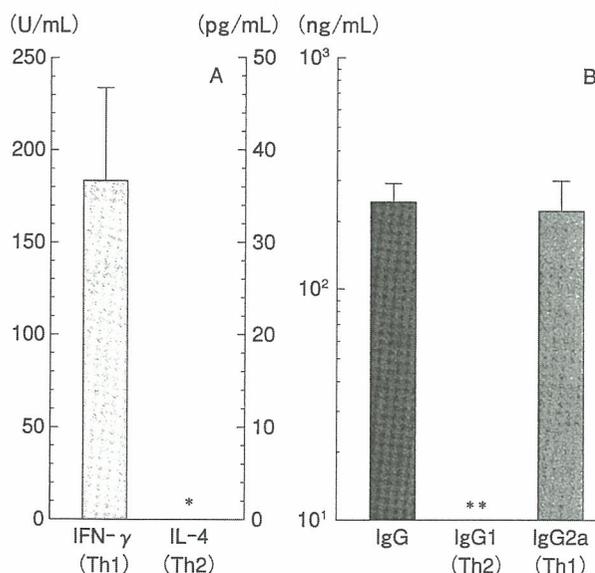


図1 DNAワクチン投与マウスにおける免疫反応
 A : サイトカイン産生 (*in vivo*). 培養上清中のIFN- γ およびIL-4量をELISA法により測定した. * : IL-4 < 2 pg/mL.
 B : 特異抗体の産生 (*in vivo*). 血清中のCry j 1特異的IgG, IgG1およびIgG2aをELISA法により測定した. ** : IgG1 < 5 ng/mL. (文献5より引用)

phosphate buffered saline (PBS) を投与あるいはブランクベクターであるpCAGGSを投与したコントロール群に比較して、Cry j 1特異的IgE産生の低下が認められた。pCACJ1ワクチン投与によりCry j 1特異的Th1型反応が誘導され、IgE抗体の産生が抑制されたこと考

えられる。上述の結果は、スギ花粉症の予防および治療におけるDNAワクチンの有用性を示唆するものである。

Cry j 2のT細胞エピートープ遺伝子を組み込んだ遺伝子免疫療法

外来抗原は抗原提示細胞に取り込まれた後、分解され、抗原ペプチド(T細胞エピートープ)に分解される。インバリエント(Ii)鎖によってエンドソームに導かれたMHC class II分子とペプチドは結合し、T細胞へ抗原提示される。阪口らは、Ii鎖のCLIP領域をスギ花粉抗原であるCry j 2⁶⁾上のT細胞エピートープに相当する、ペプチド(p247~258)で置換したIi変異体を発現するDNAワクチン(pCPCJ2)を作製した(図2A)^{5,7)}。すなわち、副作用を誘導せずに抗原に対するTh1細胞の応答を特異的に誘導するDNAワクチンを構築するために、Ii鎖遺伝子の利用を試みたものである。

pCPCJ2 DNAワクチンを筋注投与したBALB/cマウス由来の脾CD4陽性T細胞は、*in vitro*の条件下でこのペプチドに対し増殖応答およびIFN- γ 産生応答を示した。*In vivo*においても、あらかじめpCPCJ2を筋注投与してCry j 2とアラムで感作したマウスでは、Cry j 2に対するIgE抗体反応の抑制が認められた(図3)⁵⁾。さらに、ヒスタミン遊離反応の抑制も確認された。

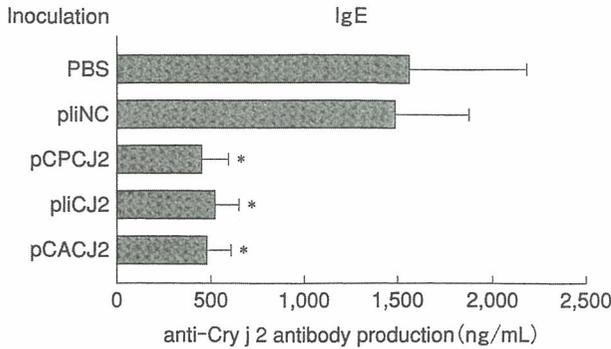


図3 DNAワクチン投与マウスにおけるIgE産生の抑制効果

pliNC: Ii鎖だけ組み込んだプラスミド。

pCACJ2: Cry j 2の抗原遺伝子を発現ベクターpCAGGSに組み込んだDNAワクチン。

*: $p < 0.01$ vs. PBSまたはpliNC群。(文献5より引用)

同様に、T細胞エピトープ(p247~258)をC末端に融合したIi変異体を発現するDNAワクチン(pIiCJ2)(図2B)⁵⁾を投与した場合は、pCPCJ2の筋注投与により得られたIgE産生抑制活性とほぼ同程度であった。これらのDNAワクチン投与により、抗原特異的T細胞、特にTh1細胞が誘導され、Th2型反応の抑制が認められた。

CpGを用いたアジュバント免疫療法

Razらは、ブタクサ花粉の主要抗原であるAmb a1にCpGを結合させたワクチンを作製し、マウスに投与した⁸⁾。Amb a1にCpG結合させたワクチン投与群は、対照群に比較してAmb a1特異的IgE抗体産生を抑制することが確認された。さらに同グループで、ヒト用のAmb a1にCpGが付加されたDNAワクチンも作製され⁹⁾、ブタクサ花粉症での治療用のDNAワクチンの臨床効果が報告されている¹⁰⁾。

阪口らも、既に新たなスギ花粉症の治療法の確立を目的として、スギ花粉主要抗原であるCry j 1にCpGモチーフを含むDNAを結合させたワクチンを作製した¹¹⁾。このワクチン接種群(Cry j 1-CpG)では、コントロール群に比べ、Cry j 1-アラム投与を2回行ってもCry j 1特異的IgEの産生が有意に抑制された。マウスを用いた動物実験においてCpG結合スギ花粉抗原は、免疫治療ワクチンとしての有効性が示唆された。今後、一定規模の臨床試験が期待されるが、自己免疫疾患の誘導といった副作用の危惧、開発コストなどから、スギ花粉症に対するCpGアジュバント免疫療法の開発は必ずしも順調ではない。

免疫制御リポソームによる根本治療

アレルギー疾患の病態にはTh1/Th2サイトカインのdysregulationのみではなく、近年、調節性T細胞の異常が存在することが指摘されて、調節性T細胞の機能を亢進させることで一種の寛容を誘導する取り組みが期待されている。調節性T細胞としてCD4陽性CD25陽性T細胞、Tr1細胞、Th3細胞とともにNKT細胞があるが、NKT細胞は同一細胞の表面にT細胞レセプター(TCR)とNK細胞レセプター(NKR)をとともに発現するユニークな細胞である。NKT細胞のTCRは限定された α 、 β 鎖(ヒトでは $V\alpha 24, V\beta 11$)から構成され、認識する分子もMHCクラスI類似のCD1d分子である。糖脂質の1つである α -ガラクトシルセラミド(α -GalCer)をCD1dに提示することで、NKT細胞を特異的に活性化できることが明らかになっている。NKT細胞は、活性化によりIFN- γ 、IL-4、IL-10などの様々なサイトカインを産生し、自然免疫系から獲得免疫系へ橋渡しをする役割をもつことが報告されているが、同時に抗原特異的Tregの分化と免疫寛容誘導に重要な役割をもつことも示されている¹²⁾。Kojoらは、 α -GalCerをマウスに頻回投与することによってNKT細胞からのIL-10産生が増強され、IL-10産生Tregが誘導される可能性を示している¹³⁾。

石井らは、 α -GalCerの頻回投与によって $V\alpha 14$ NKTの機能が変化する現象を、さらに効率よく誘導する方法として α -GalCer含有リポソーム(免疫制御リポソーム)を考案した。また、最終的な抗原特異的Tregの分化・増殖を誘導する目的から、リポソーム内にOVA抗原を封入した免疫制御リポソームを作製した。*In vitro*において免疫制御リポソームは、 $V\alpha 14$ NKT細胞のIL-10産生を選択的に誘導している可能性が示唆され、*in vivo*での効果が期待されている。

しかし、他方でNKT細胞のアレルギー発症や増悪への関与を示す検討結果も報告されている。 α -GalCerのマウス鼻内投与はTh2サイトカイン産生を誘導し、感作を亢進すること、NKT細胞欠陥マウスでは卵白アルブミンによる気道過敏性は誘導されないといった報告¹⁴⁾があり、ヒトでも喘息患者の下気道のCD4陽性CD3陽性T細胞の60%はNKT細胞であり、Th2サイトカイン産生がみられ、気道過敏性形成に関与するとしたAkbariらの報告がある¹⁵⁾。NKT細胞は強力な抗腫瘍効果をもつが、気道アレルギーでの役割について今後の解明が注目される。

BCG接種を用いた花粉症の病態制御の 試み

結核菌は、マクロファージのファゴゾーム内で生存する細胞内寄生菌である。結核患者のリンパ球や結核感染マウスのリンパ球を用いた解析から、結核免疫の主なエフェクター細胞はTh1細胞であり、産生されたIFN- γ やTNF- α がエフェクター分子として働くことがわかっている¹⁶⁾。また、自然免疫系受容体toll-like receptor (TLR)は、細菌成分、ウイルス、DNAやRNAなどをパターン認識する受容体で、マクロファージや樹状細胞に発現し、活性化するとIL-12産生を誘導する。さらに、TLRの活性化は、ナイーブT細胞からTh1細胞の分化誘導に重要であることが示されている¹⁷⁾。また、BCG接種によりIL-12を産生する樹状細胞が増殖し、NKT細胞が活性化することも示されており¹⁸⁾、NKT細胞を介した制御も機序として考えられている。

現在、BCG接種によるI型アレルギー反応の制御を目指した基礎研究が、いくつかのグループにおいて行われている。千葉大のグループでは、スギ花粉症患者ボランティアである30~60歳の男女6名の患者にBCGワクチン接種を行った。乾燥BCGワクチン(日本ビーシージー製造株式会社)を初回接種時40 mg/mL、2回目以降8 mg/mLの低濃度とし、3~4カ月ごとに上腕外側に管針を用いて皮下注射した。この濃度は通常摂取量の約3分の1から10分の1の量である。BCG接種前に毎回採血を行い、血清IgE値、スギ花粉IgE抗体量を測定したところ、低濃度BCG接種直後から、血清総IgEおよびスギ花粉特異的IgE量はともに低下傾向を示した。この結果を基に、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターとわれわれは、2004年からスギ花粉症患者約150名に対してBCGワクチン接種を用いた臨床試験を行っている。現在臨床評価の結果を解析中である。

おわりに

アレルギー疾患の制御に種々のワクチン治療が検討されているが、臨床開発、実用までには多大の費用と年月が必要である。しかし、ワクチン開発は一方でアレルギー病態の解明と表裏一体ともいえ、また、アレルギー患者の増加から、根本治療の開発は社会から切望されている。今後は、臨床に目を向けたトランスレーショナルリサーチをさらに発展させていくことが、

臨床医にも基礎研究者にも必要である。

文 献

- 1) Yamamoto S, et al : Unique palindromic sequences in synthetic oligonucleotides are required to induce IFN and augment IFN-mediated natural killer activity. *J Immunol* 1992 ; **148** : 4072-4076.
- 2) Roman M, et al : Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nat Med* 1997 ; **3** : 849-854.
- 3) Yasueda H, et al : Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; **71** : 77-86.
- 4) Toda M, et al : Inhibition of immunoglobulin E response to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice by DNA immunization : different outcomes dependent on the plasmid DNA inoculation method. *Immunology* 2000 ; **99** : 179-186.
- 5) 阪口雅弘 : スギ花粉症におけるDNA療法. *医学のあゆみ* 2006 ; **216** : 388-392.
- 6) Sakaguchi M, et al : Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen. *Allergy* 1990 ; **45** : 309-312.
- 7) Toda M, et al : DNA vaccine using invariant chain gene for delivery of CD4⁺T cell epitope peptide derived from Japanese cedar pollen allergen inhibits allergen-specific IgE response. *Eur J Immunol* 2002 ; **32** : 1631-1639.
- 8) Tighe H, et al : Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen Amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; **106** : 124-134.
- 9) Marshall JD, et al : Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a 1 allergen promotes TH1 cytokine expression while downregulating TH2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; **108** : 191-197.
- 10) Cretios PS, et al : Enhanced IL-10 secretion by PBMC during the ragweed season : effect of AIC immunotherapy vs placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; **111** : S201.
- 11) Kaburagi Y, et al : Suppression of specific IgE to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice immunized with CpG oligodeoxynucleotide-conjugated Cry j 1. (in preparation)
- 12) Sonoda KH, et al : NKT cell-derived IL-10 is essential for the differentiation of antigens-specific T regulatory cells in systemic tolerance. *J Immunol* 2001 ; **166** : 42-50.
- 13) Kojo S, et al : Induction of regulatory properties in dendritic cells by V α 14 NKT cells. *J Immunol* 2005 ; **175** : 3648-3655.

- 14) Kim JO, et al : Asthma is induced coadministration of allergen and natural killer T-cell ligand in a mouse model. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 1332-1338.
- 15) Akbari O, et al : CD4⁺ invariant T-cell-receptor + natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1117-1129.
- 16) Takatsu K, et al : The immunogenic peptide for Th1 development. *Int Immunopharmacol* 2003 ; 3 : 783-800.
- 17) Akira S, et al : Toll-like receptors : critical proteins linking innate and acquired immune response. *Ann Rev Immunol* 2001 ; 2 : 675-680.
- 18) Taniguchi M, et al : The regulatory role of V α 14 NKT cells in innate and acquired immune response. *Ann Rev Immunol* 2003 ; 21 : 483-513.

Vaccination for Allergic Rhinitis

Shuji Yonekura and Yoshitaka Okamoto*

*Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

The prevalence of allergic disease has been increasing and development of vaccine therapies which have the potentials to cure allergic disease over long term are expected. In this brief review, we introduced the DNA vaccine with CpG motif, the immunoregulatory vaccine with liposome containing α -galactosylceramide and BCG vaccine.