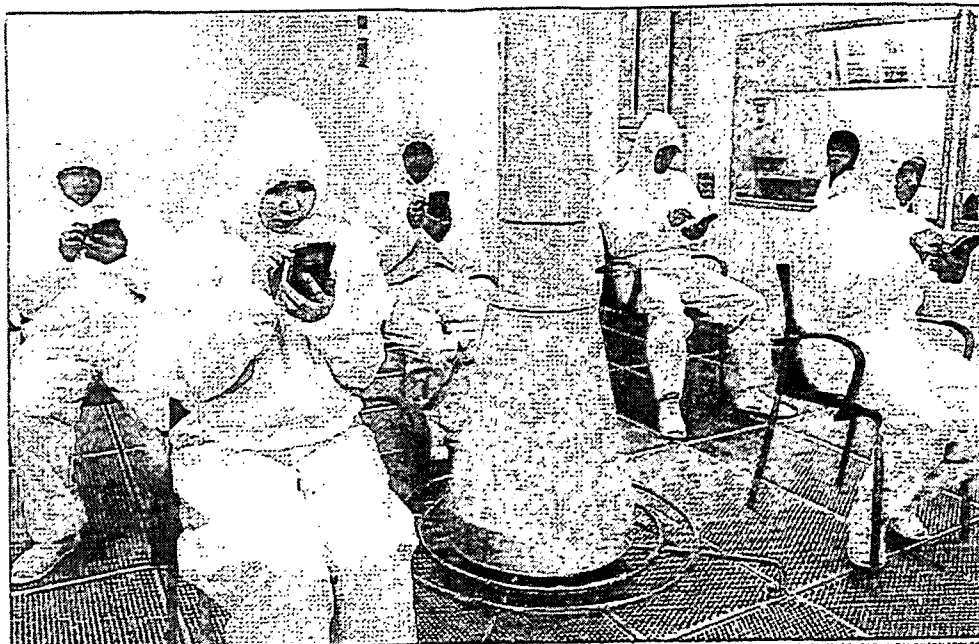


図5 OHIO チェンバー



Volunteer hay fever sufferers use portable handsets to report on their symptoms while being exposed to pollen at the Tokyo Research Center of Clinical Pharmacology in Tokyo's Shinjuku Ward.

図6 ASAHI JOURNAL による OHIO チェンバーの紹介

疫療法である。治療をしていない2年目にも効果が持続することが報告された。この同じコンセプトがスギ花粉症に持ち込まれることは明らかであり、実際に臨床試験が準備中である。もう一つ、治癒を目標とするペプチド免疫療法の臨床試験が始まっている。スギ抗原の主要抗原である Cry j1 と Cry j2 から T 細胞のみが反応するペプチド部分を抽出して連結した合成ペプチドである。コンセプトははっきりしており B 細胞エピトープ (IgE 結合部位と同じ) が入っていないため、高濃度の部分抗原をペプチドとして投与できるのである。ヒトでは T 細胞のアナジーを誘導できるかどうか証明されていないが、

コンセプトを実際の薬剤にした免疫療法は画期的であり、今後の結果が期待される。

このように花粉症研究は臨床、基礎と両方の面からも進歩しており、治癒に結びつくような治療法の開発が期待されるが、現状では明らかになっていないことも多い。今回の Q & A ではガイドラインの内容やアレルギー性鼻疾患とその合併症、さらに現状と将来の治療についてそれぞれ専門の先生方に答えていただいた。日常の臨床からアレルギー性鼻炎の将来像まで先生方に少しでも興味を持っていただければ幸甚である。

I型アレルギー疾患の治療は抗原に応じた治療であるべきである。この点からアレルギー性鼻炎において特異的治療といえるのは、抗原除去・回避と免疫療法である。免疫療法は、1911年のNoon L.の報告以来100年近い治療経験がある。利点として長期寛解や治癒を誘導でき、薬物使用頻度が減少することがあげられるが、アナフィラキシーをはじめとするいくつかの欠点もあり、残念ながら日本では一般的な治療にはなっていない。どうして一般的にはならないのかの現状をまず、把握しなければならない。今回の発表からはやはり一般医には副作用とその治療期間の長さから敬遠されているようである。しかし効果発現機序についての基礎的な検討も進み、抗原特異的IL-4、IL-5の産生の低下は確かのようなのである。実際の医療現場では耳鼻咽喉科においても、またごく一部ではあるが内科医からも免疫療法が効果を上げている現実が示された。施行している医師は効果の発現を実感しているようである。

しかしながら広く一般的にならないという状況を打破するために、免疫療法をより有効に、より安全に、より短期間で施行するための方法が模索されている。第一には投与経路の改良である。そのなかでは舌下免疫療法が最も実用化に近い方法である。国際的には花粉症だけでなくダニアレルギーの治療にも使用でき、成人のみならず小児に対する安全性も確立され、高い有効性が報告されている。日本医大付属病院では舌下免疫療法の臨床試験を行ってきた。現在まで局所の違和感以外の副作用はなく、安全に行われている。有効性は、症状スコアを減少させ、薬物使用量を減少させ、また花粉症季節中のQOLの悪化を軽減する治療法であることが確かめられている。第二には抗原エキスの改良である。粗抗原から標準化エキスが開発され、さらに蛋白からペプチドへ転換された。ペプチド療法はスギ花粉症において臨床試験が試みられている。また抗原にアジュバントを接合させ、免疫変換の効率化と副作用を減少させようと試みられている。これらの実現により簡便で安全な免疫療法が一般臨床医で施行できる日が来る事を熱望する。

大久保公裕

日本医科大学耳鼻咽喉科

アレルギー疾患に対する免疫療法の原型は1911年に考案された。考案された当初は免疫療法の効果発現機序も不明であったが、その臨床的有効性ゆえに90年以上経過した現在でも一治療形態として通用している。

近年になって、免疫療法の作用機序の一端が解明されるようになり、免疫療法がアレルギー疾患の根幹に関わる免疫応答異常を是正する可能性が指摘されるに至っている。また、治療効果の点でも、アレルギー疾患、特にアレルギー性鼻炎を治癒あるいは長期寛解に導く可能性が報告されている。さらに、感作やアレルギー疾患の予防にも寄与する可能性も報告されており、免疫療法の可能性は大きく膨らもうとしている。

しかし、わが国では免疫療法が一般診療の場面に浸透しているとは言い難いのが現状である。日常診療に免疫療法を取り入れている耳鼻咽喉科医の割合はむしろ減少傾向にあると思われる。その理由として、免疫療法以外の薬物療法や手術療法が飛躍的に進歩したことも大きいであろう。しかし、その理由の何割かは免疫療法自身の包含する問題点にあると考えられる。

本シンポジウムでは、新進気鋭の耳鼻咽喉科医、喘息に対する免疫療法に豊かな経験を有する永田先生、さらにはこの分野では長年にわたって指導的立場にあるDurham先生にもご登壇いただいて、免疫療法の現状、問題点、さらに舌下免疫療法などの可能性を討議していただくとともに、今後免疫療法がわが国における一般アレルギー診療に浸透するための方策を論議していただいた。本シンポジウムが契機となり、免疫療法を日常診療に組み入れる耳鼻咽喉科医が一人でも増えることを期待してやまない。

大橋 淑宏

アクティ大阪耳鼻咽喉科医院

特異的免疫療法による抗原特異的メモリー T 細胞の変化について

松岡 伴和*, 増山 敬祐

山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

(2007年7月23日受付)

The effects of specific immunotherapy on the antigen specific CD4+ memory T cell response

Tomokazu Matsuoka, Keisuke Masuyama

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Yamanashi

ABSTRACT

In the pathogenesis of allergic rhinitis, antigen specific T cells play very important role. RAST or other methods were originally used to measure antigen specific IgE in the peripheral blood of allergic rhinitis patients. It was the biomarker of B cells not T cells. There were no available methods to count antigen specific T cells in the peripheral blood directly. Therefore, the antigen presentation from Dendritic cells (DCs) which derived from peripheral blood monocytes was used. This allowed the measurement of the frequencies of antigen specific cytokine producing T cells using the ELISPOT assay. Then, the frequencies of Der f 1, 2 specific IL-4, IL-5, IL-10 producing T cells could be determined in the peripheral blood of house dust mite (HDM) allergic rhinitis patients.

The frequencies of Der f specific memory Th2 cells were significantly higher in the AR group (HDM allergic rhinitis patients sensitized with HDM) compared to NAR group (sensitized with HDM but no nasal symptoms). The frequency of Der f specific memory Th2 cells were significantly lower in the SCIT group (HDM allergic rhinitis patients who had received HDM subcutaneous immunotherapy (SCIT) more than 3 years) compared to the AR group. The frequencies of IL-10 producing T (memory Tr) cells were no different between these groups. The sequential changes of antigen specific T cells with SCIT were measured before SCIT and after 6 months. SCIT with house dust mite extracts reduced Der f specific memory Th2 cells which secreted IL-4 and IL-5. The sequential changes of antigen specific T cells (IL-4, IL-5, and IL-10 producing cells) with sublingual immunotherapy (SLIT) were measured in children. SLIT significantly reduced the frequencies of Der f specific memory Th2 cells with HDM allergic rhinitis after 6 month treatment. SLIT significantly increased the frequencies of Der f specific IL-10 producing Tr cells in those subjects after 3 and 6 month treatment. Antigen specific T cells in peripheral blood are therefore considered to be a useful biomarker of Antigen specific immunotherapy.

Key words: allergic rhinitis, specific immunotherapy, T cell

1. はじめに

アレルギー性鼻炎に対する特異的免疫療法の治療効果は WHO でも評価されており、その臨床における有用性についてはコンセンサスが得られていると思われる。しかし、特異的免疫療法の作用機序や効果を示すバイオマーカーについては、未だ明らかになっていない。近年、調節性 T

細胞 (Treg) の作用が注目され、特異的免疫療法による調節性 T 細胞の増加や抗原刺激による Th2 サイトカインの産生抑制など多くの報告がなされているが¹⁾²⁾、アレルギー性鼻炎において抗原特異的免疫応答を示す T 細胞や B 細胞の直接的変化についての報告は少ないのが現状である。

アレルギー性鼻炎の病態に、T 細胞、特に Th2 細胞が重要な役割を果たしているのは周知の事実だが、実際の臨床の指標としては、RAST³⁾をはじめとする抗原特異的 IgE の検出など、B 細胞を中心とした検査しか存在しない。抗原特異的 T 細胞の評価法として、リンパ球等の培養上清

* TEL: 055-273-6769, FAX: 055-273-9670

E-mail: tmatsu@yamanashi.ac.jp

中サイトカインを測定する方法があるが⁹⁾, 長時間の培養が必要であり, 培養条件の影響を大きく受け, 再現性に乏しい可能性等も指摘されている。そこで, 我々はアレルギー性鼻炎の病態や治療に対する新たなバイオマーカーとして, 可及的短時間の培養で抗原特異的メモリー T 細胞の検出が可能な新たな検査法を確立し, アレルギー性鼻炎患者の末梢血における抗原特異的メモリー T 細胞について検討を行った。

2. 方法

抗原特異的メモリー T 細胞が活性化されるには, タンパクレベルの抗原が抗原提示細胞によってペプチドレベルに分解 (プロセッシング) され, 抗原提示を受ける必要があり, 活性化された T 細胞は IFN- γ ・IL-4・IL-5・IL-10 といった様々なサイトカインを産生する。そこで, 強力な抗原提示能を持つ自己単球由来樹状細胞 (DCs) を体外で誘導し, タンパクレベルの抗原をあらかじめパルスプロセッシングさせ, 抗原提示させる方法を用いて, ごく短時間の反応で抗原特異的サイトカイン産生メモリー T 細胞の頻度について ELISPOT 法を用いて検出する方法を確立した。

ハウスダスト・ダニ (HDM) アレルギー性鼻炎患者末梢血から比重遠沈法を用いて末梢血単核球を分離して, 6 穴プレートにて 3 時間培養し, さらに付着細胞と浮遊細胞に分離した。付着細胞を GM-CSF および IL-4 存在下で 1 週間培養することにより DCs を誘導し, さらに DCs にダニ抗原である Der f 1 と Der f 2 をパルスして 24 時間培養した。抗原をパルスした DCs を用いて同一患者末梢血単核球に抗原提示させ, 抗原特異的 IL-4・IL-5・IL-10 産生細胞の頻度について ELISPOT 法を用いて検討を行った。

3. Der f 1, 2 特異的細胞のフェノタイプ

HDM アレルギー性鼻炎患者ボランティア 6 例を対象に採血を行い, 上記の方法で Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5・IL-10 産生細胞について ELISPOT 法を用いて検討を行った。患者末梢血について, MACS を用いて CD4 及び CD8 陽性細胞をディブリーションした細胞についても検討を行った。

IL-4・IL-5・IL-10 全ての ELISPOT 法において, Der f 1, 2 をパルスしていない DCs を用いてもスポットは得られないが, 抗原をパルスした DCs を用いるとスポットが得られた。これらのスポットは CD4 陽性細胞をディブリーションすると失われるが, CD8 陽性細胞をディブリーションしても失われなかったことから, この測定系で検出されているのは抗原特異的 CD4 陽性メモリー T 細胞であることが明らかとなった。

4. 特異的免疫療法による抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の変化

そこで, この測定系を用いてアレルギー性鼻炎に対する特異的免疫療法による末梢血中の抗原特異的 CD 陽性 T 細胞の変化について検討を行った。ハウスダストに感作されていて, ハウスダストによる誘発テスト陽性で, 実際に通年性の症状がある HDM アレルギー性鼻炎患者群 (AR 群) 8 例, ハウスダストに感作されているが誘発テスト陰性で症状のない無症状者群 (NAR 群) 10 例, HDM アレルギー性鼻炎の確定診断を受け, 皮下注射による特異的免疫療法 (SCIT) を 3 年以上受けて治療効果のあった患者群 (SCIT 群) 6 例の末梢血について同様の検討を行った。

Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5 産生細胞の頻度は, NAR 群に比べ AR 群で有意に高かった。SCIT 群では AR 群に比べ Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5 産生細胞の頻度は有意に低かった。Der f 1, 2 特異的 IL-10 産生細胞については 3 群間で有意差は見られなかった。

次に, SCIT を受けている患者で治療開始前と治療開始後 6 ヶ月の経時的採血ができた 2 症例について同様の検討を行った。

症例数は 2 症例と少ないが, 2 症例とも治療開始前に比べ治療開始 6 ヶ月後で末梢血中の Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5 産生細胞の頻度が減少していた。

経時変化を見ても, 治療前に比べ治療後 6 ヶ月で Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5 産生細胞, つまり抗原特異的メモリー Th2 細胞の減少が見られたことから, SCIT 群で AR 群に比べ抗原特異的メモリー Th2 細胞の頻度が有意に低かった結果も, SCIT による効果の一つであると考えられた。

5. 特異的舌下免疫療法 (SLIT) による抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の変化

近年注目されている免疫療法の一つとして, 現在日本ではまだ治験段階だが, ヨーロッパでは普及しつつある特異的舌下免疫療法 (SLIT) があげられる。そこで, 厚生労働省科研費「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」の一環として, 通年性 HDM アレルギー性鼻炎の小児に対して SLIT を実施し, 末梢血中の抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の変化についても検討を行った。

文書にて同意の得られた小児の通年性 HDM アレルギー性鼻炎患者 7 例に対して SLIT を行った。SLIT は, 舌下にパンなどをおき薬液をしみこませて 3 分間保持した後に吐き出す, 舌下吐き出し法にて行った。SLIT 開始前, 開始後 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月に採血を行い, 同様の検討を行った。

末梢血中の Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5 産生メモリー T 細胞の頻度は, SLIT 開始前に比べ SLIT 開始後 6 ヶ月で有意な低下を認めた。Der f 特異的 IL-10 産生メモリー T (Tr)

細胞は、SLIT 開始前に比べ SLIT 開始後 3 ヶ月と 6 ヶ月で有意な上昇を認めた。

6. 考察

末梢血中のダニ抗原 (Der f 1, 2) 特異的 IL-4・IL-5・IL-10 産生 T 細胞について ELISPOT 法にて検討を行った。樹状細胞を抗原提示に用いることにより、末梢血中の Der f 1, 2 特異的 IL-4・IL-5・IL-10 産生細胞の頻度を測定することが可能となり、この方法で検出された細胞は CD4 陽性メモリー T 細胞であると考えられた。

そこで、実際に症状のある HDM アレルギー性鼻炎患者群 (AR 群)、感作されているが症状のない無症状者群 (NAR 群)、HDM アレルギー性鼻炎で皮下注射による特異的免疫療法 (SCIT) を 3 年以上受けて治療効果があり症状の軽快している免疫療法患者群 (SCIT 群) の末梢血について、この測定系を用いて同様の検討を行った。

Der f 特異的メモリー Th2 細胞の頻度は、NAR 群に比べ AR 群で有意に高く、SCIT 群では AR 群に比べ Der f 特異的メモリー Th2 細胞の頻度は有意に低値であった。感作のみで発症していない無症状者に比べ、すでに発症している患者では末梢血中の抗原特異的メモリー Th2 細胞数が有意に高く、アレルギー性鼻炎の発症に末梢血中の抗原特異的メモリー Th2 細胞が関与していることが示唆された。また、SCIT を受け臨床症状が軽快している患者では、実際に症状のある患者に比べ抗原特異的メモリー Th2 細胞数が有意に低く、臨床症状と抗原特異的メモリー Th2 細胞数に関係がある可能性が示唆された。

さらに、SCIT による経時的な変化を検討すると、症例数は 2 例と少ないが、SCIT 開始前に比べ治療後 6 ヶ月で抗原特異的メモリー Th2 細胞の減少が見られた。SCIT を受け臨床症状が軽快している患者の末梢血で抗原特異的メモリー Th2 細胞の頻度が有意に低かった結果も、SCIT による効果の一つであると考えられ、同時に、末梢血中の抗原特異的メモリー Th2 細胞が、アレルギー性鼻炎に対す

る特異的免疫療法の効果を示すバイオマーカーになりうると思われた。

HD SLIT による Der f 特異的 T 細胞の変化についても、SCIT 同様に、治療開始前に比べ治療開始 6 ヶ月で抗原特異的メモリー Th2 細胞の有意な低下が見られた。SLIT では、さらに治療開始前に比べ治療開始後 3 ヶ月と 6 ヶ月で Der f 特異的 IL-10 産生細胞 (Tr) の有意な増加も認められた。

HDM アレルギー性鼻炎に対するダニ抗原を用いた SLIT については、すでに海外でいくつかの報告がありその効果が示されている。HD エキスを用いた SLIT の臨床効果については今後さらに検討が必要であるが、末梢血の抗原特異的 T 細胞に対しては SCIT とほぼ同様の効果を認めていることから、臨床効果についても十分に期待できるものと考えられた。

今後、アレルギー性鼻炎の発症機序や特異的免疫療法の作用機序を明らかにするためには、臨床症状を反映するバイオマーカーが必要不可欠であり、今回我々が用いた検査系は非常に有用であると考えられた。

文 献

- 1) Francis, J.N., Till, S.J., et al.: Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111: 1255-1261, 2003.
- 2) Gardner, L.M., Thien, F.C., et al.: Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin. Exp. Allergy* 34: 1209-1219, 2004.
- 3) Johansson, S.G., Bennich, H., et al.: In vitro diagnosis of atopic allergy. 3. Quantitative estimation of circulating IgE antibodies by the radioallergosorbent test. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 41: 443-451, 1971.
- 4) Durham, S.R., Walker, S.M., et al.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341: 468-475, 1999.
- 5) Wachholz, P.A., Nouri-Aria, K.T., et al.: Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology* 105: 56-62, 2002.

免疫療法の作用機序

中井 義紀

近畿大学医学部奈良病院

(2007年6月4日受付)

Working mechanisms of immunotherapy related to clinical improvement

Yoshinori Nakai

Nara Hospital, Kinki University School of Medicine

ABSTRACT

The report includes a questionnaire result conducted on patients who are under action immunotherapy and mechanism in immunotherapy. Thirty-six patients were treated with medication in 1999 to investigate action mechanism, 20 cases of which were treated with immunotherapy and the remaining 16 continued to be treated with medication. Peripheral blood was sampled before and at the time of pollen dispersal to measure IL-4, IL-5 and INF- γ values using ELISA for comparative review. As a result, it was revealed that immunotherapy for pollen allergy sufferers could control IL-4 and IL-5 production. The patients under immunotherapy were classified into two groups for a comparison trial; a response group with light nasal symptom and an unfavorable group. The result suggested that clinical effectiveness is not related to depressed production of IL-4 by immunotherapy alone but depressed production of IL-5, as only depressed production of IL-4 was observed in the unfavorable group.

According to the questionnaire conducted on the patients with immunotherapy, it appeared that even now immunotherapy is spreading through word of mouth. In conclusion, what the patients hope most is that immunotherapy is actually available in neighboring medical institutions, rather than the improvement of treatment methods.

Key words: IL-5, IL-4, neighboring medical institutions

免疫療法の普及をめざしてと題されたシンポジウムの中で、免疫療法の作用機序および、免疫療法を行っている患者を対象としておこなったアンケート結果の報告を行った。

作用機序

スギ花粉症に対して1999年には36名すべて薬物療法を行いそのうち20名はその後免疫療法を施行し残り16名は2000年の花粉シーズンも薬物療法を行った。その患者群より各年度の花粉飛散前と飛散期に末梢血を採取し、比重遠心法により分離した 1×10^6 個/mlの末梢血単核球を無刺激下およびスギ花粉の主要抗原であるCryj1の存在

下で96時間刺激培養し、その培養上清中のIL-4、IL-5およびINF- γ 濃度をELISAを用いて測定した。Cryj1存在下でのサイトカイン産生量から無刺激下でのサイトカイン産生量を引いてCryj1特異的サイトカイン産生量を算出した。

薬物療法群と免疫療法群における99年と2000年のCryj1特異的IL-4産生量を図1に示す。両群とも飛散前より飛散期に産生量は有意に増加していた。また飛散期において免疫療法群が薬物療法群よりIL-4産生量は有意に低値を示していた。

薬物療法群と免疫療法群における99年と2000年のCryj1特異的IL-5産生量を図2に示す。両群とも飛散前より飛散期に産生量は有意に増加していた。また飛散期において免疫療法群が薬物療法群よりIL-5産生量は有意に低値を示していた。

薬物療法群と免疫療法群における99年と2000年の

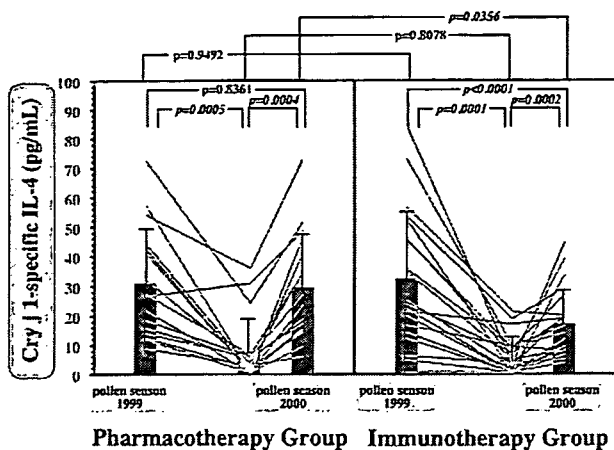


図1 薬物療法群と免疫療法群における99年と2000年のCryj1特異的IL-4産生量。

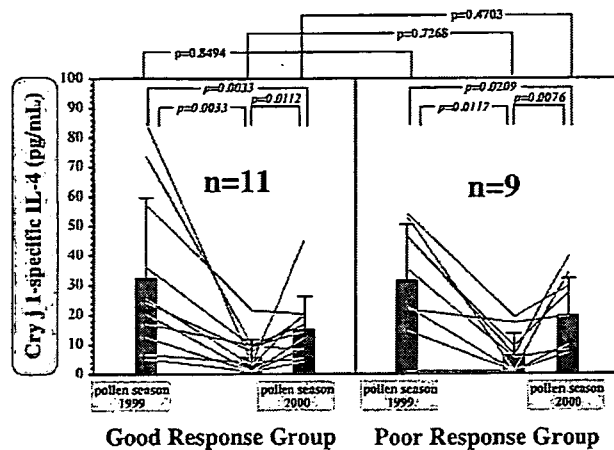


Fig. 1 著効群と不良群における花粉飛散前と飛散期におけるCryj1特異的IL-4産生量。

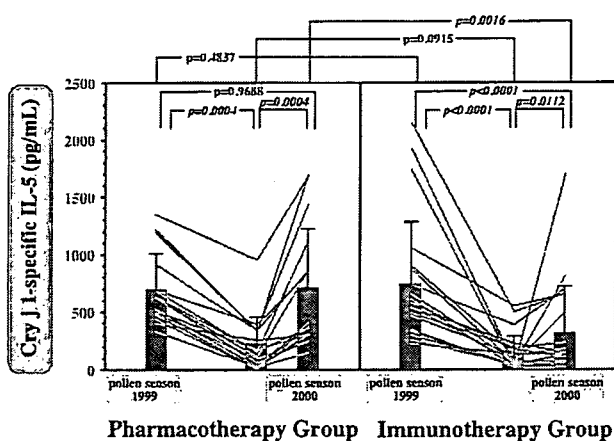


図2 薬物療法群と免疫療法群における99年と2000年のCryj1特異的IL-5産生量。

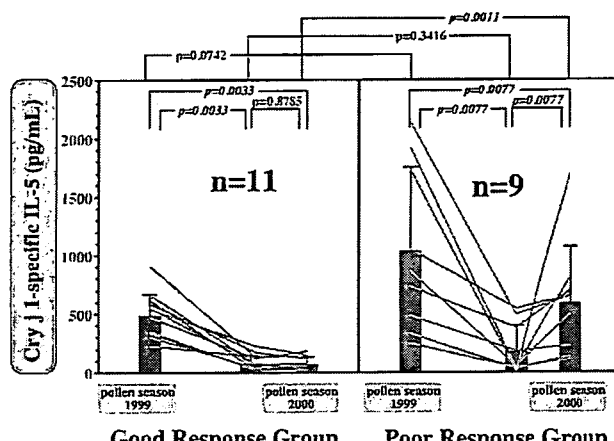


Fig. 2 著効群と不良群における花粉飛散前と飛散期におけるCryj1特異的IL-5産生量。

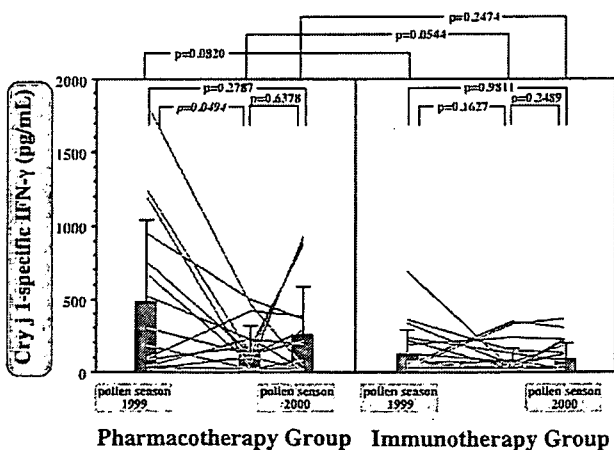


図3 薬物療法群と免疫療法群における99年と2000年のCryj1特異的IFN-γ産生量。

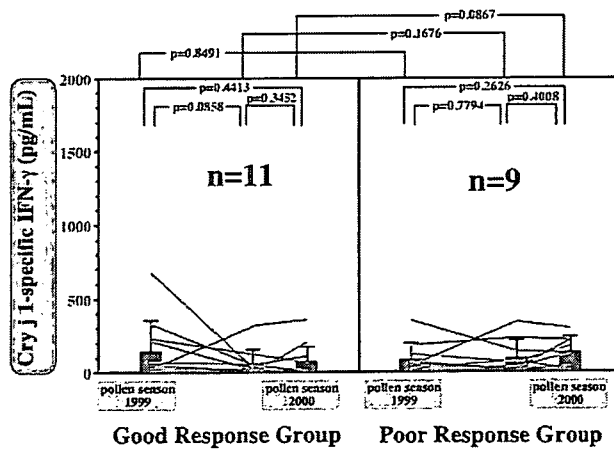


Fig. 3 著効群と不良群における花粉飛散前と飛散期におけるCryj1特異的IFN-γ産生量に関しては両群とも有意な季節性変化は認めなかった。

Cryj1 特異的 IFN-γ 産生量を図3にしめす。両群とも飛散前と飛散期で産生量に有意差は認めなかった。

上記のことより花粉症患者に対して免疫療法を行うとIL-4及びIL-5の産生量が抑制されることが示された。そ

こで症状緩和に対してはIL-4、IL-5どちらが関わっているかの検証をおこなうため免疫療法群を鼻症状を有せずなおかつ抗アレルギー薬を必要としなかった著効群と鼻症状を有しているかまたは抗アレルギー薬を必要とした不良

群に分類した。

著効群と不良群における花粉飛散前と飛散期におけるCryj1 特異的IL-4産生量をFig. 1に示した。両群とも季節性に有意差を認めた。また飛散期における産生量においては両群間に有意差を認めなかった。

著効群と不良群における花粉飛散前と飛散期におけるCryj1 特異的IL-5産生量をFig. 2に示した。両群とも2000年飛散期のIL-5産生量は99年よりも有意に低値を示し、著効群では有意な季節性変化を認めなかったが、不良群では季節性に有意な増加を認めた。

著効群と不良群における花粉飛散前と飛散期におけるCryj1 特異的IFN-γ産生量に関しては両群とも有意な季節性変化は認めなかった (Fig. 3)。

以上のことから免疫療法におけるサイトカイン産生に関してはIL-4、IL-5の産生は抑制していたがIFN-γの産生抑制は認められず、IL-4産生抑制のみでは効果不良であることから免疫療法によるIL-4産生の抑制のみでは臨床効果には関連せず、IL-5産生の抑制が臨床効果に関連していると考えられた。

患者アンケート

続いて平成18年8月と9月の2ヶ月間に来院した免疫療法中の患者を対象としてアンケート調査を施行した。以下に質問項目および成績を示す。

アンケートは無記名とし患者を同定できない状態で施行した。アンケートの回収に協力してくれた患者数は510名であった。

年齢は学童から60歳以上まであらゆる年代からの回答があったが最も多かった年代は20歳代から30歳代であった。

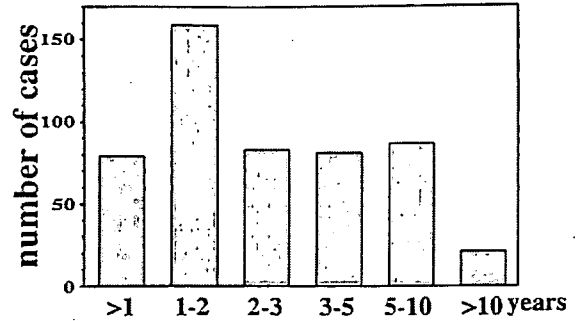
治療期間は表1に示したように1年から2年が最も多くなっていた。1年未満の症例が少ないのは平成18年度のスギ花粉飛散量が少ないことに起因していると考えられた。

免疫療法の存在をどのような経緯で知ようになったかを調べると、免疫療法を行っている私どもから知ったという回答が最も多く28パーセントをしめており、次いで多いのが友人、他の医療機関の医師、家族と続いていた。マスメディアからスギ花粉情報を目にする機会は多くなりましたが新聞、テレビ、雑誌、インターネットなどを通じて免疫療法を知った者は少なく、免疫療法はいまだ口コミにより患者から患者へと広がっているというようであった。

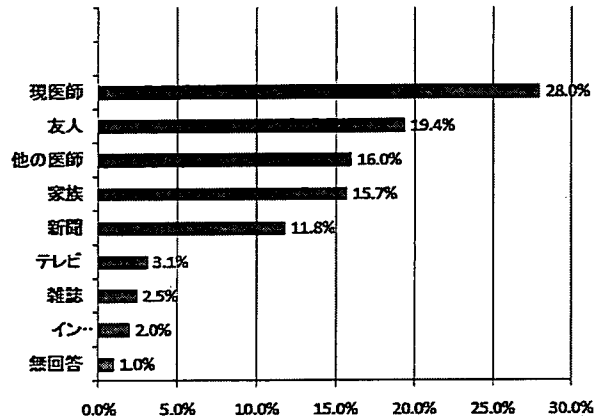
免疫療法を受ける決意をした理由では治療できる可能性があるを挙げた者が最多で51.4パーセントと過半数を超えていた。これに他の治療法が無効であった、薬以外の治療を受けたかったが続きこの3つの回答で90パーセント近くをしめていた。

免疫療法に現時点でどれだけ満足しているかという問いに対しては、非常に満足しているが34.3パーセント、かなり満足しているが39.2パーセントと全体の4分の3は

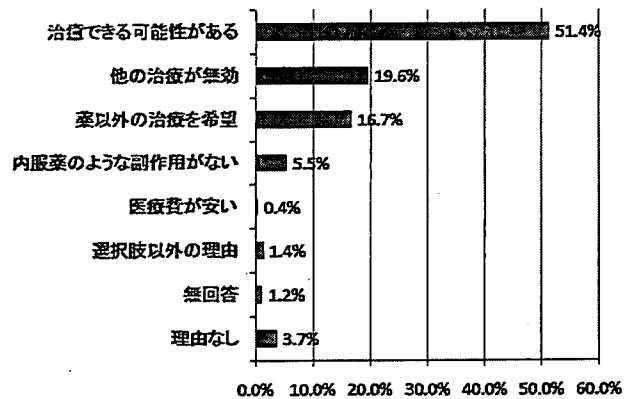
表1 治療期間



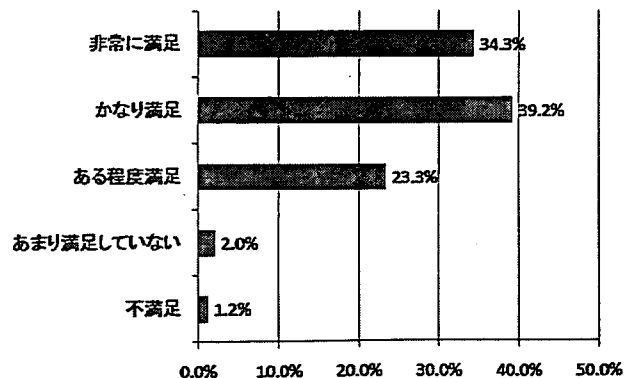
免疫療法を知った経緯



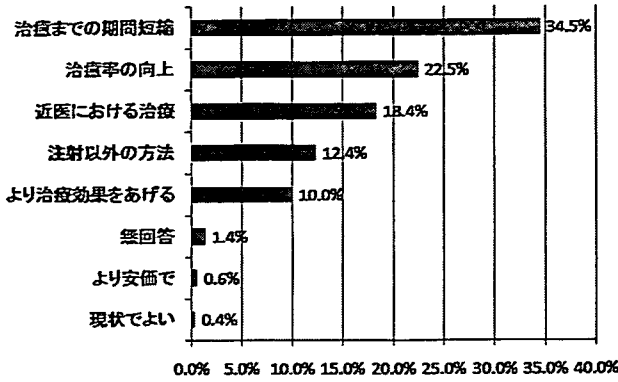
免疫療法を行う決意をした理由



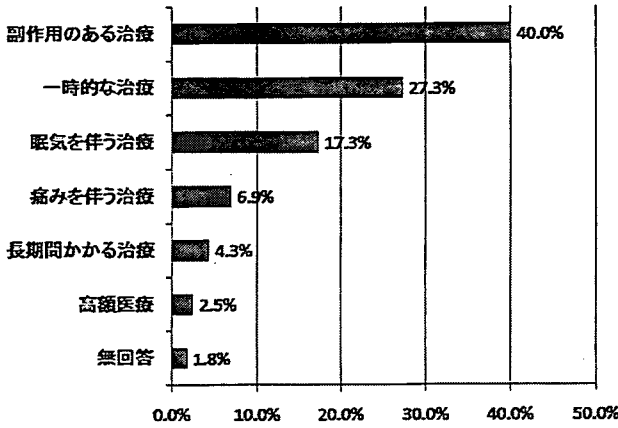
免疫療法に対する満足度



免疫療法の改善点（患者からみて）



治療法として避けたいもの



免疫療法を受けていることに満足していた。

しかし、ある程度満足、にとどまっている者も 23.3 パーセント存在し、あまり満足していない、あるいは満足していないと回答した者も 3.2 パーセントとなっていた。

知人や家族から免疫療法を受けるべきかと相談された時、あなたは免疫療法をすすめますかという質問に対して

は 93.7 パーセントの患者は勤めると回答していた。

患者の目から見て今後免疫療法はどのように改善されるべきであるかという問いに対しては、治療期間の短縮と回答した者が最多で 34.5 パーセントを占めていた。次いで、治療率の向上、近くの医療機関でも実施可能になること、が続いていた。意外にも、注射以外の方法による免疫療法の施行は 12.4 パーセントにとどまっていた。

自宅あるいは学校、勤務先からの通院にかかる片道の時間を調査しますと、30 分以内と 1 時間以内が約 4 分の 3 を占めていたが、3 時間以上と回答した 3.7 パーセントも含め 4 人に 1 人が片道 1 時間以上を要していた。

アレルギー性鼻炎の治療で最も避けたいのは、どのようなタイプの治療であるかを調査すると、副作用のある治療、その場しのぎの治療、眠気を伴う治療と回答した者が多く、意外なことに、根治性のある治療であれば、治療に伴う痛み、年数や費用にはこだわっていないようであった。この質問における副作用の認識としては一般的に考えられている長期内服薬使用による肝機能障害などの内臓障害のことを考えているようであり治療開始前に副作用として説明しているにもかかわらず我々が考えている高度全身反応であるアナフィラキシーショックは副作用という認識は少ないようであった。

以上よりアレルギー性鼻炎の根治治療を求める患者も多く、免疫療法のニーズがたかまっていると考えられる。治療期間を短縮することは我々の課題であるが早急に実現することは難しいが、患者アンケートにおける 2 番目に多かった要望に対してはより多くの医療機関において免疫療法を実施できる態勢を整えることが可能であれば比較的早期に解決できると考える。免疫療法を行う医師が少なく近くの医療機関では実施不可能であることが免疫療法の普及を妨げていることを改めて実感させられた。

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

後藤 稜, 大久保公裕, 島田 健一, 八木 聡明, 奥田 稔

日本医科大学耳鼻咽喉科

(2007年5月7日受付)

Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis

Minoru Gotoh, Kimihiro Okubo, Kenichi Shimada, Toshiaki Yagi, Minoru Okuda

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

ABSTRACT

Allergen immunotherapy is believed to be a curative treatment for allergic diseases. Despite the established efficacy of injection immunotherapy, it has not been a popular route of administration due to its invasiveness and risk of adverse events including anaphylactic shock. A viable alternative is the sublingual immunotherapy (SLIT).

Until recently, allergen immunotherapy in Japan includes only the injection route, the sublingual route were not administered. Thus far, with the exception of the pilot study documented hereinafter, there's been no record of any studies conducted to evaluate the efficacy and safety of SLIT.

Upon receipt of approval from the Ethics Committee of Nippon Medical School, administration of a therapeutic extract was started. Clinical efficacy of SLIT on patients with Japanese cedar pollinosis, effects of the SLIT on the quality of life (QOL) based on the Japanese Allergic Rhinitis QOL Standard Questionnaire (JRQLQ), and incidence of side effects in the patients were investigated.

The mean severity scores between February and April were lower in the patients undergoing SLIT in comparison with the patients undergoing pharmacotherapy. The mean QOL total scores between February and April were lower in the SLIT group. During the study, no side effects or adverse events were reported. The results suggested that SLIT for Japanese cedar pollinosis is safe and effective.

In Japan, SLIT for cedar pollinosis has just started. To improve efficacy and safety of SLIT in larger patient and for different allergens such as house dust, mites or animal dander, further investigations and studies are required.

Key words: sublingual immunotherapy, pollinosis, QOL

Abbreviations: SLIT, sublingual immunotherapy; QOL, Quality of life; JRQLQ, Japanese Allergic Rhinitis QOL standard Questionnaire; LNIT, local nasal immunotherapy; OIT, oral immunotherapy; LBIT, local bronchial immunotherapy

1. はじめに

現代のアレルギー疾患治療における第1選択は薬物療法である。臓器特異的には、鼻では手術療法があったり、皮膚では光線療法があったりするが、特に肺、下気道のアレルギー反応を制御するには薬物療法の役割が大部分を占めている。しかし、薬物療法は対症療法であり、原因によ

って治療を変えるわけではない。抗原がスギ花粉でもダニ、ハウスダストでも、病型によって薬剤の組み合わせは変更するが、基本的には同様の治療戦略を行うのみである。

免疫療法 (immunotherapy) は患者の原因抗原を治療に用いるもので、対症療法とは異なり、アレルギー疾患を根治、長期寛解させる可能性のある唯一の治療法である。1911年に Noon L が Lancet に報告して以来 90 年以上の歴史がある方法で、まさに「毒をもって毒を制す」治療法である。Noon が当時行っていた手技は、原因となる花粉から抽出したエキスを少しずつ増量しながら患者に注射する

方法だが、これは現在と大きく変わっていない。根治療法である免疫療法だが、疼痛などの侵襲があることや副作用としてアナフィラキシーショックを起こす危険性があることなどから、本邦では実際にはあまり普及していない。このような欠点を解決する方法として、欧米では局所免疫療法 (local immunotherapy) が試みられている。局所免疫療法とは、鼻粘膜 (local nasal immunotherapy; LNIT)、腸管粘膜 (oral immunotherapy; OIT)、気管粘膜 (local bronchial immunotherapy; LBIT) に抗原を投与するもので、これらの中では舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy; SLIT) が最も実用化が進んでおり、フランス、イタリアなどでは臨床使用されている国もある。

2. 免疫療法の位置づけ (現行の注射法)

現在の日本では、免疫療法といえば注射法によるものだけで他に方法はない。このことは欧米から大きく遅れているところである。

鼻アレルギー診療ガイドライン (第5版) では、鼻アレルギーの治療方針について表のように示されている (表1)。旧版から修正された点は、免疫療法は軽症以上の症例に行うべきと記載されるようになったところである。「治す」という観点に立てば、軽症例であっても積極的に免疫療法を導入し、「症状を抑える」だけの対症療法よりも「治癒や長期寛解を期待できる」免疫療法を選択すべきである。しかし注射法では、定期的な通院が困難な症例や、症状をいち早く緩和したいと希望する患者には免疫療法は受け入れられないし、小児には対しては5~6才以上でないと実施できない。

3. 舌下免疫療法

なぜ今、舌下免疫療法が注目されているのか。

舌下免疫療法を現行の注射法と比較すると、幼児にも投与できること、ショックを起こさないこと、通院回数を少なくできること、さらに海外では医療費が削減できることなどがメリットとして挙げられている。治療効果そのものについては注射法と大きな差はないと考えられているが、従来の方法に付随していた欠点を払拭できると期待されている。

今のところ舌下免疫療法の作用メカニズムについては、一定の理解は得られていない。従来の免疫療法では、Th1/Th2 バランスの是正や T cell anergy によって T 細胞機能が変化し治療効果が発揮されていると考えられているが、舌下免疫療法も概ね同様の機序によって効果が得られていると考えられる。

舌下免疫療法の先進国である海外の報告では、ハウスダスト^{1)~3)}、grass^{4)~7)}、weed⁸⁾、Parietaria⁹⁾¹⁰⁾ に対するランダム化比較試験があり、臨床症状の改善度、副作用の発現頻度の少なさにおいてプラセボと比較して有用性がある。

このような治療法を日本でも実用化できるように、我々は厚生労働省研究班を中心に臨床研究を行っている。具体的な方法は以下の通りである。

【方法】

2003 年は Hollister-Stier 社製の日本スギ抗原エキス (1:20) を用い、非盲検試験を行った。2005 年は鳥居薬品の標準化スギ治療エキスを使用し、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

抗原エキスをパンくずにしみ込ませ、舌下に約2分間保持し、その後吐き出させた (舌下吐き出し法)。第1週か

表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		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	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③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	
	①, ②のいずれか一つ	①, ②, ③のいずれか一つ 必要に応じて①または②に③に併用する			必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5~7日間に限って用いる	
				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			

表2 投与スケジュール (標準化エキス用)

	1 週目 2JAU/ml	2 週目 20JAU/ml	3 週目 200JAU/ml	4 週目 2000JAU/ml	5 週目以降 2000JAU/ml
1 日目	1 滴	1 滴	1 滴	1 滴	
2 日目	2 滴	2 滴	2 滴	2 滴	
3 日目	3 滴	3 滴	3 滴	4 滴	20 滴
4 日目	4 滴	4 滴	4 滴	8 滴	
5 日目	6 滴	6 滴	6 滴	12 滴	
6 日目	8 滴	8 滴	8 滴	18 滴	
7 日目	10 滴	10 滴	10 滴	20 滴	20 滴

季節中からは1週間に1回の割合で2000JAU/mlを20滴舌下への滴下を続ける。季節後は2週間に1回。

ら第3週までは、週1回外来を受診させ、その後は2週間に1回外来を受診したときに治療エキスを供与し、自宅で投与させた。表2のスケジュールのように投与量を増量し、投与させた。

1) 臨床症状の変化

鼻アレルギー症状については、鼻アレルギー日記によって評価した。鼻アレルギー診療ガイドライン(改定第5版)¹¹⁾に基づき、症状スコア、重症度スコアを計算した。最重症を4点、重症3点、中等症2点、軽症1点としてスコア化した。

2) 薬物スコア

ガイドラインに基づき、使用薬剤を点数化して評価した。具体的には、第一世代、第二世代抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬は1点、局所ステロイドは2点、点鼻血管収縮薬、点鼻抗コリン薬は1点、点眼抗ヒスタミン薬は1点、点眼ステロイドは2点、免疫療法の増量中の時期は0.5点、維持量は1点、抗ヒスタミン薬とベタメタゾンの合剤は3点と設定している。

3) QOLの評価

日本標準鼻アレルギーQOL調査票(2002年度版)(JRQLQ No 1)を用い、スギ花粉飛散季節中のQOLの変化を評価した。JRQLQはI, II, IIIの3部から構成され、I, 鼻眼症状、II, QOL質問項目、III, 総括評価(フェーススケール)である。

QOL質問項目は、「日常生活」「戸外生活」「社会生活」「睡眠」「身体」「精神生活」の6領域で構成され、「勉強・仕事・家事の支障」「精神集中不良」「思考力の低下」「新聞や読書の支障」「記憶力の低下」「スポーツ、ピクニックなどの野外生活の支障」「外出の支障」「人と付き合いの支障」「他人との会話・電話の支障」「まわりの人が気になる」「睡眠障害」「倦怠感」「疲労」「気分が晴れない」「いらいら感」「ゆううつ」「生活に不満足」の17項目の質問からなる。質問は、「ない」、「軽い」、「ややひどい」、「ひどい」、「とてもひどい」

の5段階で評価する。

今回の検討では、17項目のQOL質問項目のスコアを合計し季節中の変化を検討した。

(1) 2003年の結果

舌下免疫療法群5例、薬物療法群5例を対象にオープン試験を行った。対照とした薬物療法群は、使用薬剤の制限をつけず症状に応じて適宜投薬可能とした。

2003年スギ花粉飛散数は、千代田区で3622個/cm²の飛散数で、平年並みの花粉飛散数だった(東京都健康局の調査)。

鼻症状、重症度スコア、薬物スコア、QOLスコア(平均値)について比較すると、どの項目についても舌下免疫療法のほうがスコアが小さく、薬物療法よりも効果が高い傾向だった。各項目の推移について以下に示す。

①舌下免疫療法による鼻症状(symptom score)の変化

2月から4月のsymptom score(平均)はそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.30、鼻閉0.56、眼症状が0.39だった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月が最も重症で、4月になると2月時の重症度に速やかに回復した。

②薬物療法による鼻症状(symptom score)の変化

2月から4月のsymptom score(平均)はそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.76、鼻閉1.01、眼症状が0.80だった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月が最も重症である点は、舌下免疫療法群と同様だが、4月の症状の軽症化が遅い傾向だった。

③重症度の変化(図1)

舌下免疫療法を行った症例の2月から4月の重症度スコア(平均)は1.44、薬物療法を行った症例の平均重症度スコアは1.86だった。

④薬物スコアの変化

舌下免疫療法を行った症例の2月から4月のmedication score(平均)は0.21、薬物療法を行った症例の平均medication scoreが1.85だった。

⑤QOLの変化(図2)

QOL質問項目(6領域17項目)の合計スコアの変化を比較した。舌下免疫療法の季節中のQOLスコア(平均)

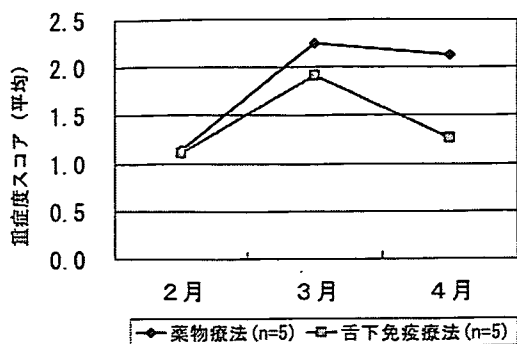


図1 重症度スコアの変化。スギ花粉が本格的に飛散する3月以降には重症度が悪化する。舌下免疫療法群では薬物療法群と比較すると悪化する程度が低く抑えられている。

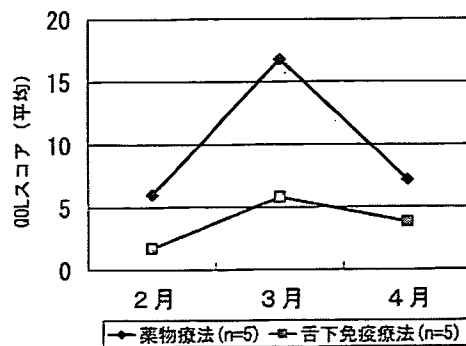


図2 QOLスコアの変化。症状が悪化すればQOLも正の相関を示して悪化するが、舌下免疫療法群では季節中のQOLの悪化も軽度である。

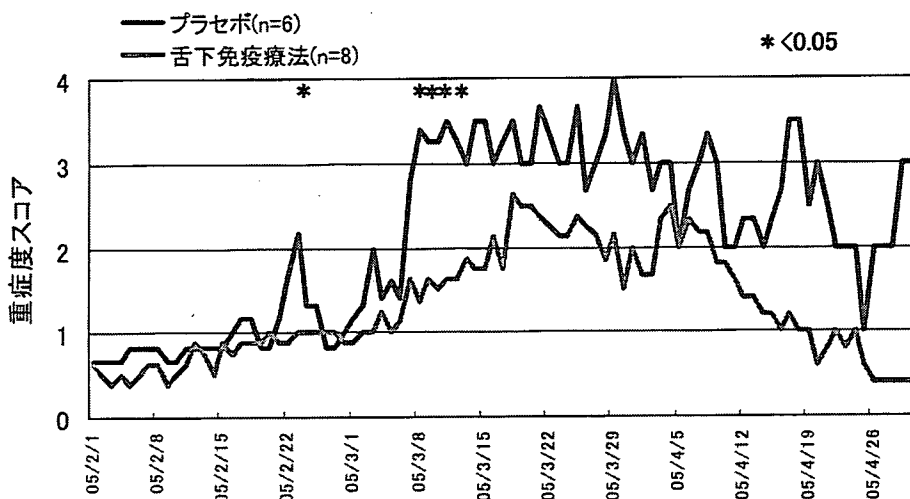


図3 2005年重症度スコアの変化。二重盲検試験でも舌下免疫療法の効果が確かめられた。舌下免疫療法群では、スギ花粉が大量に飛散する3月から4月にかけても重症度スコアが有意に低値で推移した。

は3.82, 薬物療法のQOLスコア(平均)は10.0だった。

⑥副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用および局所の副作用は全く認めなかった。

(2) 2005年の結果

2005年以降は、プラセボ対照二重盲検比較試験を行っている。2005年のスギ花粉飛散数は10,625個/cm²(東京都千代田区)と非常に多い飛散数だった。2004年10月から新に投与を開始し、約半年後である花粉季節の治療効果を評価した。舌下免疫療法群11人(平均年齢39.2歳)、プラセボ群6人(平均年齢37.3歳)が試験に参加した。症状スコアは鼻アレルギー日記により集計し、統計学的にはMann-WhitneyのU検定で解析した。p<0.05を有意差ありと判断した。

①重症度スコアの変化(図3)

日々の症状を評価すると季節中のいくつかのポイントで、舌下免疫療法群の重症度スコアがプラセボ群よりも有意に少なかった。

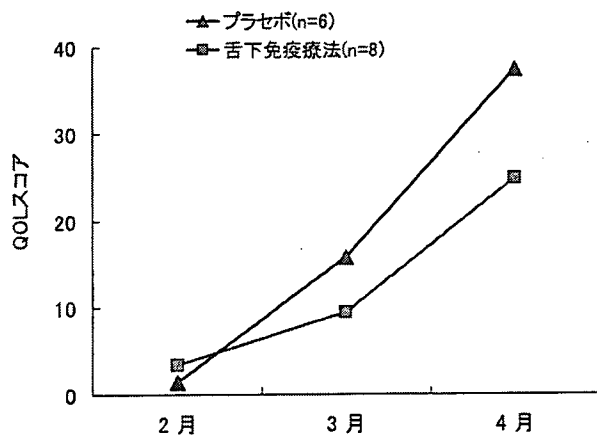


図4 JRQLQによるQOLの評価。舌下免疫療法群とプラセボ群ともに、花粉飛散数が多くなるとQOLは悪化する。しかし、実薬群ではQOLの悪化を軽度に抑えられる傾向にある。

②QOLスコアの変化(図4)

舌下免疫療法群、プラセボ群ともに3月、4月になるにしたがってQOLが悪化した。しかし、このとき舌下免疫療法群での悪化の程度が小さい傾向を示している。

③副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用は全く認めなかった。口腔内のピリピリ感、違和感などの局所症状を少数に認めた。

4. 考察

スギ花粉症は日本国民の約13%が罹患している疾患であり¹²⁾、近い将来もスギ花粉飛散数が増加し、患者数がさらに増えると危惧されている。スギ花粉症は2月に花粉が飛散開始しはじめ、4月まで続く日本固有の花粉尘で、3月中旬の飛散がピークになる時期に最も重症化した患者が多くなる。大量の抗原に繰り返し暴露されると、抗原抗体反応は強くなり、わずかな抗原量でも強い症状が発現してしまう(気道過敏性亢進)。このことが花粉症を重症化させる重要なメカニズムのひとつであると考えられている。スギ花粉症は海外の代表的な花粉症であるチモシー、ブタクサよりも重症化した患者が多く、症状が約3ヶ月間も長期間続いたため、社会生産性にも大きく影響を及ぼしている¹³⁾。

これまで日本では舌下免疫療法に関する報告は少なく¹⁴⁾¹⁵⁾、スギに対しても舌下免疫療法が有効かどうか検討した。舌下免疫療法は、局所免疫療法の中でも副作用が少なく、効果も高いという評価が高まっている治療法で、ヨーロッパではすでに実用化されている国もある。WHO position paper¹⁶⁾にあるように局所免疫療法のような新しい投与経路(alternative pathway)の開発やペプチド療法のようなアナフィラキシーを起こしにくい治療法を開発することは、全世界的にも望まれている。

今回検討したスギ花粉症に対する舌下免疫療法は、スギ花粉飛散後期の症状増悪を抑制し、全般的にはシーズンを通して重症度を軽微化させる傾向にあった。抗原特異的に治療効果を生じさせる免疫療法は、抗原暴露による鼻粘膜過敏性の亢進を抑制することによって、シーズン後半の症状の増悪を制御しているのかもしれない。花粉シーズン中のQOLの悪化についても、舌下免疫療法は最小限に抑えることができた。さらに全身性の副作用も全く起こらず、安全に治療を継続できた。

今後もより多くの患者について詳細な検討を行う必要があるが、スギ花粉症に対する舌下免疫療法は海外の他のアレルギーの報告と同様に安全性が高く、治療効果も期待できる方法であると考えられる。

5. 結語

鼻アレルギーに対する舌下免疫療法は、日本ではスギ花粉症に対して始まったばかりである。今後は投与スケジュールの改良や、より高い効果を期待できる投与量を設定し、多くの鼻アレルギー患者の治療に利用することが必要である。このために現在、厚生省研究班を中心に多施設でのスタディーが進行している。

今後はスギ花粉症だけでなく、鼻アレルギーの重要な抗原であるダニなどの他の抗原についても応用し、さらには成人だけでなく小児に対しても研究すべき課題である。

文 献

- 1) Tari, M.G., Mancino, M., et al.: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 18: 277-284, 1990.
- 2) Mungan, D., Misirligil, Z., et al.: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 82: 485-490, 1999.
- 3) Guez, S., Vatrinet, C., et al.: House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 55: 369-375, 2000.
- 4) Di Rienzo, V., Puccinelli, P., et al.: Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 27: 145-151, 1999.
- 5) Hordijk, G.J., Antvelink, J.B., et al.: Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract; a double-blind placebo controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 26: 234-240, 1998.
- 6) Clavel, R., Bousquet, J., et al.: Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 53: 493-498, 1998.
- 7) Pradaliere, A., Basset, D., et al.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 54: 819-828, 1999.
- 8) Valle, C., Bazzi, S., et al.: Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia. An open controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 28: 311-317, 2000.
- 9) Troise, C., Voltolini, S., et al.: Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 5: 25-30, 1995.
- 10) Purello D'Ambrosio, F., Gangemi, S., et al.: Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo controlled trial with Parietaria judaica extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 54: 968-973, 1999.
- 11) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2005年版(改定第5版). 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. ライフ・サイエンス.
- 12) Okuda, M.: Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91: 288-296, 2003.
- 13) 大久保公裕, 小林 慎: 花粉症治療における労働生産性の意義. *Allergology & Immunology* Vol. 14, No. 2, 2007.
- 14) 大久保公裕, 後藤 稔, 他: スギ花粉症に対する舌下抗原特異的免疫療法. —パイロットスタディー—. *日鼻誌* 41: 30-35, 2002.
- 15) Gotoh, M., Okubo, K.: Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis. *Allergol. Int.* 54: 167-171, 2005.
- 16) Bousquet, J., Lockey, R., et al.: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 558-562, 1998.

特集「アレルギー免疫療法の普及をめざして—現状と将来—」

気管支喘息におけるアレルゲン免疫療法

永田 真

埼玉医科大学呼吸器内科

(2007年4月13日受付)

Allergen-immunotherapy in asthma

Makoto Nagata

Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

ABSTRACT

Recent advances in pharmaco-treatment including inhaled corticosteroids (ICS) dramatically improved disease control of asthma. However, there is increasing evidence that ICS do not modify natural course of pediatric or adult asthma. According to the WHO position paper, allergen immunotherapy is the only treatment which may alter the natural course of allergic diseases including asthma. In fact, there is evidence that immunotherapy results in systemic immunological changes to specific allergen and provides some clinical benefits in allergic asthma. However, a recent study indicates that immunotherapy using current mite allergen adds little benefit to current pharmacotherapy, suggesting the limitation of role as anti-symptomatic treatment. Therefore, the role of immunotherapy should be focused on the modification of natural history of allergic diseases including asthma. In this context, immunotherapy actually downmodulates "Th2 phenotype spread" and hence prevents the development of new sensitization to allergen and reduces manifestation of asthma. Collectively, immunotherapy should be meaningful for early stage of asthma without airway remodeling especially in patients with moderate to severe disease of allergic rhinitis. Novel approaches including depigmented polymerized mite-allergen may be promising to modify the natural history of allergic diseases including asthma.

Key words: bronchial asthma, allergen-immunotherapy

はじめに

アレルゲン免疫療法 (allergen-immunotherapy) は、アレルギー性疾患の病因アレルゲンを増量しながら生体内に投与することにより、免疫応答を能動的に修飾し臨床的恩恵を得る治療法である。気管支喘息においては近年、吸入ステロイド薬に代表される対症療法の進歩から長期管理が容易となったため、手技が煩雑で全身性副作用の危険が皆無でないアレルゲン免疫療法の施行機会は激減した。また喘息管理治療のための各種ガイドラインが整備されたが、免疫療法は標準的薬物療法のチャートからは除外され、オプションの扱いとなった。このあたりが花粉症あるいはアレ

ルギー性鼻炎との大きな差異である。

しかし近年になり、吸入ステロイド療法が喘息の自然経過を修飾しないことが判明しつつあるのに対して、免疫療法はアレルギー疾患患者でみられる新規のアレルゲン感作拡大現象を阻止する作用¹⁾²⁾や、花粉症段階で施行するとその後の喘息発症率を抑制する³⁾⁴⁾こと、治療終了後も年余にわたって効果が持続すること⁵⁾などが臨床レベルで明確化された。すなわち、アレルゲン免疫療法は薬物療法とはまったくことなり、喘息をふくむアレルギー疾患の自然史へ干渉しこれを修飾するアプローチたりえることが検証されたのである。欧米ではこの分野の研究が躍動的な進歩を遂げ続けており、アレルゲンや投与方法の改良に伴い、免疫療法に再び注目が集まっている。

TEL & FAX: 045-276-1319

E-mail: favre4mn@saitama-med.ac.jp

免疫療法の臨床効力のエビデンス

アレルギー免疫療法は、ダニ・アレルギー喘息に対する免疫療法のメタ分析において、臨床症状と非特異的気道過敏性を改善させ、投与薬物量を減少させるなど、一定の抗喘息作用を有することは90年代に明確に証明されている⁶⁾。アレルギー免疫療法に関するWHO（世界保健機構）の見解書によれば、免疫療法はアレルギー性気管支喘息に対し有用性があり、考慮される治療法であると記載されている⁷⁾。しかし、現在の喘息治療は、吸入ステロイド薬を中心とした薬物療法が主流である。手技的に煩雑でアナフィラキシーの危険も伴う免疫療法はオプションとしてときに考慮されるにすぎない。特に我が国では、喘息の代表的な原因アレルギーである家塵ダニの治療用純化アレルギーが公的に認可されていないために代替としてハウスダスト粗抗原を用いざるをえないし、アレルギー科の標榜科が認可されたのが1997年であり免疫療法に習熟した医師が少ないこと、なども問題である。

しかしながら最近、現在の標準治療である吸入ステロイド薬には喘息の自然経過を修飾する作用は欠落することが相次いで明らかとされた。すなわち吸入ステロイド薬は、小児喘息の自然経過を不変せず⁸⁾⁻¹⁰⁾、成人喘息の寛解とも関連性はないこと¹¹⁾が示されたのである。こうした中でも免疫療法については改良アプローチが進行中であり、Th1/Th2 インバランスを主体としたアレルギー病態そのものへの根治的アプローチであり、疾患の自然経過を修飾する点において、従来の薬物療法とは異なった意義が理論的に期待される。

WHO見解書⁷⁾によれば、気管支喘息についての免疫療法の対象は、IgE媒介性アレルギー性喘息、特に病因アレルギーに対する特異的IgE抗体を有する患者で、アレルギー症状の治療に費やす期間や費用また危険性より、治療後のQOL向上による有益性が見合うものとしている。心・肝・腎・甲状腺・免疫学的疾患、重症精神障害、悪性疾患、妊婦の症例は除外される。

具体的な適応⁷⁾としては、

- ① 1秒量予測値が70%以上の重症ではない患者
- ② アレルギー回避と薬物療法でも症状を十分にコントロールできない患者
- ③ 鼻炎を合併している患者
- ④ 長期の薬物療法を望まない患者
- ⑤ 副作用により薬物療法継続が困難な患者

の5項目が挙げられている。ダニは、回避困難な環境中アレルギーであり、免疫療法の好標的となりえる。筆者らの検討では、中等症持続型のダニ・アレルギー喘息において、入院管理下で5日程度で集中的に導入する急速免疫療法は、4週以内で喘息点数の減少、抗原特異的気道反応性の改善をもたらす¹²⁾が、その有効率は罹病期間10年以上、1秒率70%以下の症例では有意に低かった¹³⁾。気道壁構造

の不可逆的変化であるいわゆる気道リモデリングが進行した状態下では、可逆性の乏しい気道過敏性が成立し、非アレルギー性の刺激でも容易に気道収縮が起こることから、アレルギー免疫療法の意義は乏しくなると推定される。従って、気道リモデリング成立以前での吸入ステロイド薬による比較的発症早期からの治療で臨床的に改善したものの、これが中止できない症例などが、免疫療法による介入の候補と想定される。特に例えば中等症以上の通年性アレルギー性鼻炎に合併したダニ・アレルギー性喘息では好適応と考えられる。

気管支喘息における免疫療法の方向性

アレルギー免疫療法は既存の持続型気管支喘息において、標準薬物である吸入ステロイド療法に追加した場合には、恩恵が得られるのであろうか？

Maestrelliらは、国際ガイドラインGINAに基づいて治療されている軽・中等症のダニ・アレルギー喘息患者で、吸入ステロイド薬等の標準治療へのダニアレルギー免疫療法の追加効果を検証した。免疫療法群ではダニ即時型皮内反応が部分的に減弱するとともに、 β_2 刺激薬吸入の頓用回数の減少、ピークフローの有意な改善が認められ、治療効果に一定の上乗せ効果があることが示された。しかし、吸入ステロイド使用量、喘息症状スコア、気道過敏性についてはプラセボ群との有意差を認めなかった¹⁴⁾。すなわち、免疫療法の追加効果は有意ながらも限定的であった。

一方、Garcia-Robainaらは、*Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) と *Dermatophagoides farinae* (Df) の両主要ダニを主成分とし、*Der p I*, *Der f I*などの主要アレルギー活性を非沈着化 (depigmentation) と重合化により減弱させた修飾ダニアレルギーを用いての検討で、主に鼻結膜炎症状を伴う中等症ダニ・アレルギー喘息患者を中心に二重盲検比較試験による検討を行った。その結果、鼻炎症状・結膜炎症状の改善に加えて、気道過敏性、喘息症状、薬物使用量のいずれもが有意差をもって免疫療法群で著明に改善していた¹⁵⁾。ダニ・アレルギーでの免疫療法は、適切に対象を選び治療活性のあるアレルギーで行えば、その特徴である合併アレルギー疾患の改善効果を含め、価値を発揮しえることの証明である。

今後の展望

アレルギー免疫療法は、気管支喘息をふくむアレルギー疾患の基礎にあるTh2細胞の病的活性化状態自体を治療標的とする。本療法は、アレルギー患者の自然経過への干渉作用、すなわち新規アレルギーの感作抑制効果や、喘息発症予防効果、そして臨床効果の長期的持続性などをもたらしえる唯一の治療法であるといえる。

隆盛を極める吸入ステロイド薬は喘息患者に高頻度に合

併する鼻炎・結膜炎などはそもそも制御しえないし、そして喘息に対する効果も対症的であって根治的ではない。今後は特に吸入ステロイド薬が奏効したがこれが中止できないようなケースなどにおける、適応の選択基準が確立されることが望まれる。近未来的に、例えば CpG モチーフなどの Th1 アジュバンドを含む、より副作用が少なく高度な効果が期待できる新規アプローチの気管支喘息治療への応用が期待される。

文 献

- 1) Des Roches, A., Paradis, L., et al.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 450-453, 1997.
- 2) Purello-D'Ambrosio, F., Gangemi, S., et al.: Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin. Exp. Allergy* 31: 1295-1302, 2001.
- 3) Moller, C., Dreborg, S., et al.: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J. Allergy Clin. Immunol.* 109: 251-256, 2002.
- 4) Novembre, E., Galli, E., et al.: Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114: 851-857, 2004.
- 5) Durham, S.R., Walker, S.M., et al.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341: 468-475, 1999.
- 6) Abramson, M.J., Puy, R.M., et al.: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151: 969-974, 1995.
- 7) Bousquet, J., Lockey, R., et al.: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 558-562, 1998.
- 8) Bisgaard, H., Hermansen, M.N., et al.: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N. Engl. J. Med.* 354: 1998-2005, 2006.
- 9) Guilbert, T.W., Morgan, W.J., et al.: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.* 354: 1985-1997, 2006.
- 10) Gold, D.R., Fuhlbrigge, A.L.: Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N. Engl. J. Med.* 354: 2058-2060, 2006.
- 11) de Marco, R., Marcon, A., et al.: Prognostic factors of asthma severity: A 9-year international prospective cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117: 1249-1256, 2006.
- 12) Nagata, M., Yamamoto, H., et al.: Effect of rush immunotherapy in house-dust-mite (HDM)-sensitive adult bronchial asthma: Changes *in vivo* and *in vitro* responses to HDM. *Intern. Med.* 32: 702-709, 1993.
- 13) 永田 真, 田部一秋, 他: グラニ抗原過敏性成人気管支喘息における抗原特異的免疫療法の臨床的意義. *アレルギー* 48: 1316-1321, 1999.
- 14) Maestrelli, P., Zanolla, L., et al.: Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic asthma". Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113: 643-649, 2004.
- 15) Garcia-Robaina, J., Sanchez, I., et al.: Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae in a double-blind. Placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118: 1026-1032, 2006.

実地医家の皮内注射による免疫療法への評価

大西 正樹

大西耳鼻咽喉科

(2007年6月1日受付)

Evaluation of subcutaneous immunotherapy by ENT practitioners

Masaki Ohnishi

Ohnishi Ear Nose Throat clinic

ABSTRACT

Subcutaneous immunotherapy (SCIT) is a cornerstone in the management of allergic rhinitis. But it is not commonly used among the ear nose throat (ENT) practitioners. To clarify the reason why SCIT was not widespread among the ENT practitioners, a 10-item survey on SCIT was conducted among the 745 members of the Tokyo Association for ENT Practitioners. In these subjects, the response rate was 18.3%. Of these, 37% of the practitioners had used SCIT with the aim to reduce allergen-induced symptoms, and also they had a good impression with regard to SCIT from the point of view of clinical efficacy, in comparison with the other 63% practitioners who responded. Main antigens used for SCIT were house dust and Japanese cedar pollen. About 70% of the practitioners administered immunotherapy subcutaneously to less than 5% of the allergy patients. The reasons why SCIT was not widespread among the practitioners were concerns about its side effects, the period for therapy, injections, and clinical efficacy. Also, 9 (18%) of 50 practitioners had experienced anaphylactic shock.

Key words: subcutaneous immunotherapy, house dust, Japanese cedar, anaphylactic shock

Abbreviations: SCIT, subcutaneous immunotherapy; HD, house dust

1. はじめに

皮内注射による免疫療法 subcutaneous immunotherapy (SCIT) は対症療法である薬物療法と異なり唯一治癒または長期寛解を期待できる根治療法である¹⁾。またアレルギー性鼻結膜炎から気管支喘息への進行が免疫療法によって抑制されるとの報告もある²⁾。しかし必ずしも実地医家に普及した治療法とは言いがたい。今回、実地医家は SCIT に対してどのような印象を持っているのか、また実地医家に SCIT が普及しない原因を明らかにするためアンケート調査を行った。

2. 方法

東京都耳鼻咽喉科医会員 745 人に SCIT についてアンケート調査を行った (Table 1)。その結果 136 人から回答が得られた。回答者の年齢分布を Fig. 1 に示す。回収率は 18.3% であった。

3. 結果

質問 1. SCIT は効くという印象がありますか。

130 人中有効率 30% ぐらいと答えた実地医家が 36 人、30~60% ぐらいが 35 人、60% ぐらいが 35 人、60~90% ぐらいが 19 人、90% ぐらいが 5 人であった (Fig. 2)。

質問 2. スギ花粉症に対して SCIT は効くという印象がありますか。

126 人中有効率 30% ぐらいと答えた実地医家が 56 人、

Table 1 To clarify the reason why SCIT was not widespread among the ENT practitioners, a 10-item survey on SCIT was conducted among the 745 members of Tokyo ENT association for practitioners

1. 減感作療法は効くという印象がありますか。
有効率 ① 30% ぐらいの印象 ② 60% ぐらいの印象 ③ 90% ぐらいの印象 ④ ①と②の間ぐらい ⑤ ②と③の間ぐらい
 2. スギ花粉症に対して減感作療法が効くという印象がありますか。
有効率 ① 30% ぐらいの印象 ② 60% ぐらいの印象 ③ 90% ぐらいの印象 ④ ①と②の間ぐらい ⑤ ②と③の間ぐらい
 3. ハウスダストアレルギーに対して減感作療法が効くという印象がありますか。
有効率 ① 30% ぐらいの印象 ② 60% ぐらいの印象 ③ 90% ぐらいの印象 ④ ①と②の間ぐらい ⑤ ②と③の間ぐらい
 4. 減感作療法が開業医の先生方に普及しない原因は何だとお思いですか。
 5. 先生は減感作療法をおこなわれていますか。
① はい ② いいえ
- 以下「はい」と答えた先生に御質問いたします。
6. アレルギー患者の何% ぐらいに減感作療法を行われていますか。
① 5% 以下 ② 10% 以下 ③ 30% 以下 ④ 50% ⑤ 50% 以上
 7. どのような抗原について減感作療法をおこなわれていますか。おこなわれているものについてお教えてください。
① ハウスダスト ② スギ ③ ブタクサ ④ カモガヤ ⑤ その他 ()
 8. 減感作療法を行っていて副作用を経験したことがあればお教えてください。
 9. 減感作療法を行う上で困ったことがありましたか。体験談をお教えてください。
 10. 最後に先生の年齢をお教えてください。
① 30 歳代 ② 40 歳代 ③ 50 歳代 ④ 60 歳代 ⑤ 70 歳以上

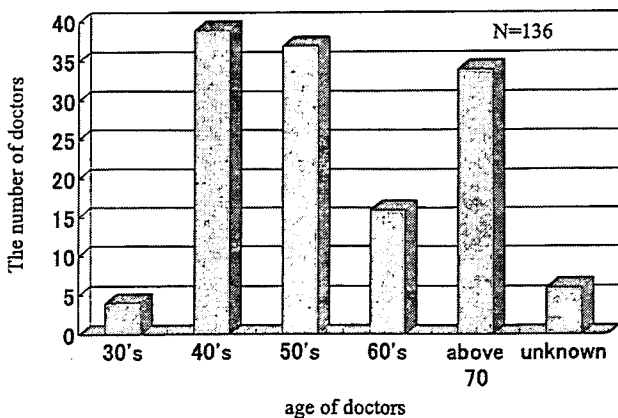


Fig. 1 Age distribution of the ENT practitioners who answered the questions about SCIT.

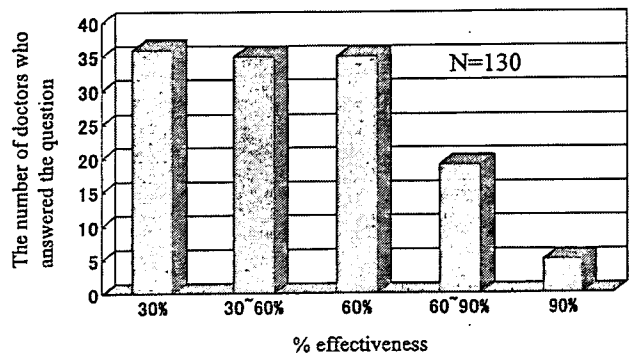


Fig. 2 Impression of 130 ENT practitioners about % effectiveness of SCIT.