

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬	①第2世代抗ヒスタミン薬	①ロイコトリエン拮抗薬	鼻噴霧用ステロイド薬	
	②遊離抑制薬	②遊離抑制薬	②TXA <sub>2</sub> 拮抗薬	第2世代抗ヒスタミン薬	ロイコトリエン拮抗薬またはTXA <sub>2</sub> 拮抗薬
	① ②いずれか1つ	③鼻噴霧用ステロイド薬	③鼻噴霧用ステロイド薬	必要に応じて点鼻血管収縮薬を治療開始時の5~7日間に限り用いる	
		①、②、③のいずれか1つ、必要に応じて①または②に③を併用する			
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					
手術療法・回生					

- ・症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数ヵ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。
- ・重症例で上記薬剤に反応しない症例には、経口ステロイド薬を短期間(1~2週間)使用しなければならない。

表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療(文献2より改変引用)

法の選択を行うという具合になっている。

今回の改訂第5版<sup>2)</sup>では、花粉症の治療法の選択も同様に提示された(表2)。大きく分けると、飛散前治療(初期療法)と飛散後治療である。初期療法はもちろん通年性には必要ない項目である。また、飛散後治療は、通年性と同様に薬物の選択法が示されている。すなわち、重症度を軽症、中等症、重症・最重症に分類し、病型はくしゃみ・鼻漏型、鼻閉・完全型とした。これは、飛散開始後発症して来院してきた場合の導入療法といえる。

ところで、実際の花粉症の患者では、鼻閉型単独はまずありえない。毎年鼻閉が強い花粉症(鼻閉型)症例では、鼻閉のみならず、くしゃみ・鼻漏もいわゆるくしゃみ・鼻漏型といわれるものより強く、完全型であることがわかってきた<sup>3)</sup>。すなわち花粉症の鼻閉型とは、くしゃみ、鼻汁、

鼻閉の3症状がすべて揃った完全型の重症型である。通年性ではくしゃみ、鼻漏がほとんどなくいわゆる鼻閉のみの症例も存在し、その病態は若干異なっている。

また、重症度は、くしゃみ、鼻漏と鼻閉の程度の組み合わせで決める。ところが、花粉症では、重症度は花粉の飛散量や花粉の飛散時期に応じてシーズンを通して変化していくものであり、無症状から軽症また重症・最重症へと変動していく(図1)。

例えば、飛散初期では花粉飛散が少量であり、個人差があるもののおおむね軽症である。飛散のピークが近づくと飛散量が増えしだいに重症化していく。飛散ピークを過ぎるとほぼすべての症例が発症し症状もピークを迎える。このように、花粉症の病態は通年性鼻炎とは明らかに異なっており、逆に症状の変動が予期しやすく、飛散時期を

重症度	初期治療	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2世代 抗ヒスタミン薬 ③ロイコトリエン 拮抗薬 ①、②、③のい ずれか1つ	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用 ステロイド薬 ①と点眼薬で治療 を開始し、必要に 応じて②を追加	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 ロイコトリエン 拮抗薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 ロイコトリエン 拮抗薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 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 間で治療開始すること もある
		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬	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	
			抗原除去療法	

表2 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (文献2より改変引用)

よく考慮したうえで日々の飛散に注意を払いながら治療法の選択を行うことが最も重要と考える。

## 改訂第5版による花粉症治療の選択

### 1. 初期療法

飛散開始日の1～2週間前から投薬を開始する治療法である。鼻粘膜の炎症は、前年の秋に少量飛散があれば起こっているであろうし、その年の初観測日以降は、minimal persistent inflammation

(最小持続炎症)が鼻粘膜に起こっていると考えられるべきである<sup>1)</sup>。高感受性群では初観測日から飛散開始日までに約30%で発症がみられる<sup>4)</sup>。初観測日から飛散開始日までの期間は年によってまちまちであり、その年の症状に応じて初期療法を行う。遊離抑制薬、第2世代抗ヒスタミン薬、あるいはロイコトリエン拮抗薬を使用する。症状が出現したら速やかに飛散後治療に移行する。

### 2. 飛散後治療

#### a. 軽症

第2世代抗ヒスタミン薬と点眼薬(抗ヒスタミ

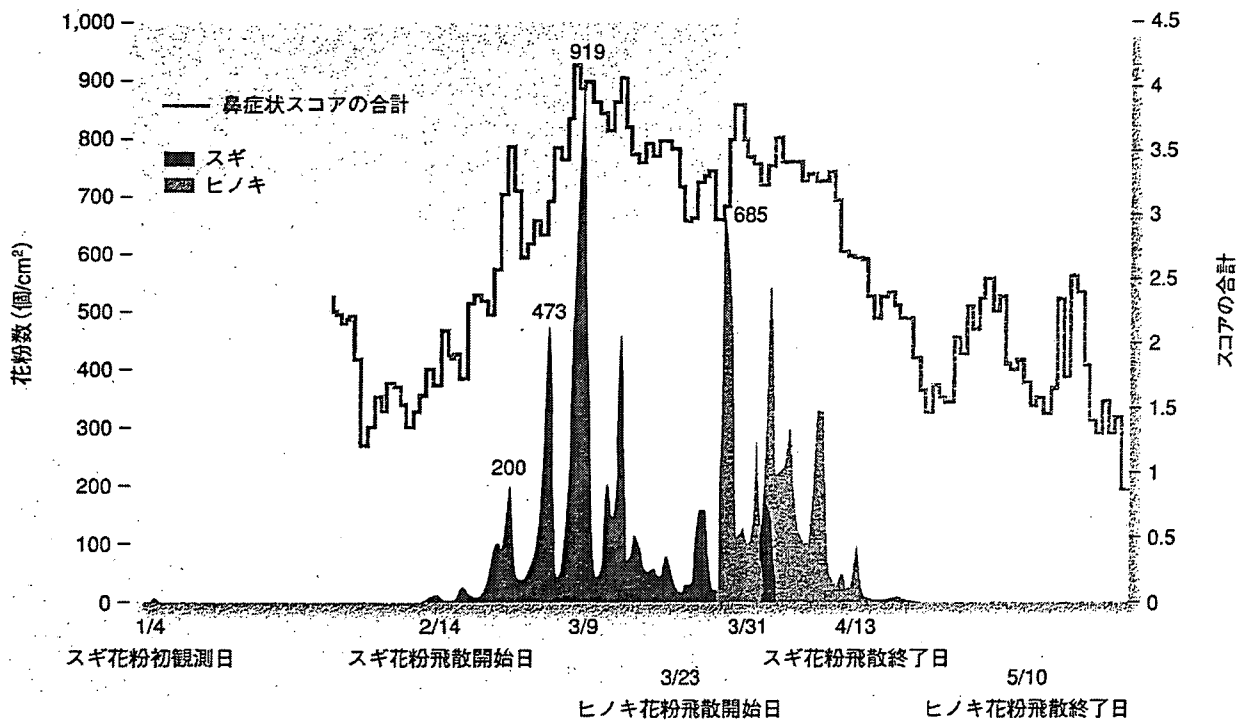


図1 花粉飛散状況と鼻症状スコアの変動 (1995年、熊本市)

ン薬または遊離抑制薬)にて治療を開始し、必要に応じて鼻噴霧用ステロイド薬を追加する。症状が軽快しないかまたは増悪がみられる場合には、速やかに鼻噴霧用ステロイド薬を追加すべきである。

b. 中等症(くしゃみ・鼻漏型、鼻閉・充全型)

中等症では併用療法が主体となる。鼻噴霧用ステロイド薬を第一選択とし、くしゃみ・鼻漏型では第2世代抗ヒスタミン薬を併用し、鼻閉・充全型ではロイコトリエン拮抗薬と第2世代抗ヒス

タミン薬を併用する。

さて、前述したように、鼻閉・充全型はくしゃみ・鼻漏も重症なタイプであるが、鼻噴霧用ステロイド薬と第2世代抗ヒスタミン薬のみの併用でも十分対処できる可能性は示唆されている<sup>5)</sup>。ところで、海外の花粉症のデータではあるが、ロイコトリエン拮抗薬の鼻噴霧用ステロイド薬への併用 add on 効果は明らかでなかった<sup>6)</sup>。また、別の海外のデータでは、昼間あるいは夜間の鼻閉において、ロイコトリエン拮抗薬の単独効果が鼻噴霧用ステロイド薬に比べて決して優っているわけ

はないことが示されている<sup>7)</sup>。

今後、スギ花粉症治療におけるロイコトリエン拮抗薬の位置付けについては、さらに検討を重ねる必要があると思われる。

### c. 重症・最重症(くしゃみ・鼻漏型、鼻閉・充全型)

重症以上では鼻噴霧用ステロイド薬と第2世代抗ヒスタミン薬を主体とし、症状が強い充全型ではロイコトリエン拮抗薬を併用し、さらに経口ステロイド薬を4~7日間程度用いる。また、必要に応じて点鼻用血管収縮薬を7~10日間程度使用する。点眼薬は、抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬を用いる。

以上が、今回示された重症度と病型を考慮に入れた花粉症の薬物療法の選択である。初期療法から始めた場合にはこの順序でステップアップを試みるとよい。しかし、本格飛散後の来院で症状が強い場合には、以下に述べる導入療法が適当と考える。

## 鼻アレルギーガイドライン ダイジェスト版における治療法の選択

鼻アレルギーガイドラインダイジェスト版(2002年)<sup>4)</sup>では、花粉症における治療法の選択を治療の時期に応じてわかりやすく記載している。すなわち、症状が出る前から始める初期療法、症状が強くなってから始める導入療法、さらによくなった症状を維持するための維持療法という具合である。以下、導入療法と維持療法につき解説する。

### 1. 導入療法

導入療法とは症状が強くなってから治療を始める場合である。「経口ステロイド薬、鼻噴霧用ステロイド薬、第2世代抗ヒスタミン薬を、重症度・病型から通年性アレルギー性鼻炎に準じて治療法を選択する」とある。すなわち飛散ピーク時の治療法である。前述の内服ステロイド、鼻噴霧用ステロイド、第2世代抗ヒスタミン薬の組み合わせが基本である。咽頭痛、咽喉頭掻痒感、咳嗽も含めた花粉症症状が強い場合は内服ステロイドを用いる。プレドニゾロン(20~30mg)、またはセレスタミン(ベタメサゾン0.25mgとd-マレイン酸クロルフェニラミン2mgの合剤)(2~3錠)を4~7日間用いる。

さて、導入療法でも症状のコントロールできない場合にはどうするか問題である。そこでステロイド筋注療法の登場となる。すなわち、デポステロイドの筋注を花粉症に行う場合があるが、それは経口ステロイドを使用しても効果がない場合に限られる。施行する場合には全身的副作用に注意し、投与前後の検査を怠ってはならない。ときに副作用(満月様顔貌、皮膚・皮膚付属器障害、月経異常、萎縮などの適用部位障害、副腎皮質機能低下など)が起こるので、この方法は本来は望ましいものではなく、ガイドラインでも推奨していない。しかしながら、難治性で導入療法でコントロールできない場合には、十分なインフォームド・コンセントを取ったうえで、飛散のピーク時期に合わせて1回のみ行うのがよいと考える。注射は臀部に行い、皮下脂肪より深く刺入し注射部位は揉まない<sup>6)</sup>。

### 2. 維持療法

飛散のピークを過ぎれば症状はしだいに落ち着

いていくので、ステップ・ダウンの治療を基本とする。第2世代抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、遊離抑制薬のどれか1つまたは複数花粉飛散終了まで続ける。また、特に鼻閉が強い症例では鼻噴霧用ステロイド薬にロイコトリエン拮抗薬やトロンボキサンA<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 拮抗薬を併用したり、点鼻用血管収縮薬も頓用で併用する選択肢も考えてよい。

以上、薬物療法を中心に述べてきたが、これら経口抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、ロイコトリエン拮抗薬については海外の花粉症によるrandomized controlled study (RCT) で推奨度Aである。ただし、病型や重症度による薬物併用療法に関する検討は十分に行われていない。

## 特異的免疫療法

特異的免疫療法は、継続治療が可能な中等症以上の症例に対しては選択肢の1つである。長期緩解も可能で唯一治癒が望める治療法である。コクランデータベースのシステマティックレビューにおいても、花粉症の治療法としての有効性と安全性が示されている(推奨度A)。日本でのプラセボ対照の標準化スギ抗原を用いた検討は現在進行中である。さて、花粉症治療の問題点として、小児期発症のスギ花粉症が増えていることがある。自然緩解の頻度は低いため、長期展望に立った治療法を選択肢の1つとして、特異的免疫療法は重要である。

## 手術療法の役割

毎年鼻閉が強く、薬物療法の効果が不十分な症例では、鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、鼻茸などの鼻腔形態異常の有無について、耳鼻咽喉科専門医の診察を受ける必要があり、鼻腔形態異常を手術的に矯正することにより、花粉飛散期の鼻閉は改善する。RCTは行われていない。

## その他

抗原からの回避は患者自身にしかできない治療法である。花粉飛散情報の活用、メガネ、マスクの使用に対する啓蒙は、患者とのコミュニケーションのうえからも大切にすべきであるが、海外での根拠に基づく推奨度はDである<sup>1)</sup>。

## おわりに

改定第5版による花粉症の治療ガイドラインについて解説した。その評価にあたって、EBMに基づく文献を広く吟味する必要があるが、わが国ではRCTを行いうる基盤に乏しいため容易ではない。評価は今後の課題ともいえる。そして、このガイドラインに対しては、ガイドラインを利用する医師ならびにそれにより治療を受ける国民の評価をも受け、さらによりよいものにしていく必要がある。

## 文献

- 1) 坂倉康夫, 飯倉洋治, 大田 健. アレルギー性鼻炎の管理と喘息への影響2001年—医師とナースのためのポケットガイド—. アレルギー性鼻炎と喘息への影響に関する世界保健機関(WHO)との共同研究報告書に基づく国際ガイドライン. 2001.
- 2) 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—通年性鼻炎と花粉症—2005年版(改訂第5版). 東京: ライフサイエンス; 2005.
- 3) 今野昭義, 法費 元, 大川徹. 薬物療法によるスギ花粉症例のQOL改善と患者満足度. アレルギー科 2003; 15: 147-54.
- 4) 馬場廣太郎. 鼻粘膜の抗原に対する過敏性. 耳鼻臨床 1998; 91: 209-17.
- 5) 大久保公裕, 岡本美孝, 増山敬祐. 季節性鼻アレルギー患者に対する塩酸フェキソフェナジンとプロピオン酸フルチカゾンとの併用療法の検討—QOLの質問票による評価—. アレルギー・免疫 2005; 12: 96-107.
- 6) Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2004; 34: 259-67.
- 7) Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 949-55.
- 8) 馬場廣太郎, 監修. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2002年版(改訂第4版)ダイジェスト. 東京: ライフサイエンス; 2002.
- 9) 登坂 薫. スギ花粉症に対するステロイド筋注療法の現状と問題点. アレルギーネットワーク 2002; 6: 2-3.

## 5 花粉症に対する鼻局所ステロイド薬の進歩とエビデンス

Progress and evidence of nasal topical corticosteroids for the treatment of seasonal allergic rhinitis

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

ますやま けいすけ  
増山 敬祐



増山 敬祐  
1979年熊本大学医学部卒業。85年同大学院医学研究科終了、医学博士。91年英国心肺研究所留学。94年熊本大学医学部耳鼻咽喉科助教授。2003年山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授。研究テーマは頭頸部領域の免疫・アレルギー学。

Key words：鼻噴霧用ステロイド薬，花粉症，抗炎症作用，副作用

### Abstract

鼻局所ステロイド薬は副作用が少なく優れた臨床効果を示す薬剤である。その作用機序は鼻粘膜局所での抗炎症作用である。花粉飛散ピーク時の上皮内マント細胞および粘膜固有層内好酸球やTリンパ球の浸潤を抑制し、Th2サイトカイン産生やIgEクラススイッチも抑える。一方副作用では、局所のそれで高頻度の鼻出血も正しい点鼻指導で防止できる。また、全身の重篤な副作用もほとんどなく、用法用量を厳守し適正使用することで問題はない。エビデンスでは他剤に比較し臨床効果で有意に優り、花粉症の第一選択薬として早期からの使用が望ましいと考える。

### はじめに

ステロイドは「両刃の剣」と称されるごとく、劇的な臨床効果の一方で副作用の出現率が高いと認識されている薬物である。特に、全身投与の場合は副作用の発現には注意が必

要であり、全身ステロイド薬はアレルギー性鼻炎治療の第一選択薬とはならない。しかしながら、鼻局所ステロイド薬は、局所の作用と全身の副作用とを分離することを可能とした薬剤で、鼻のアレルギー性炎症を副作用をほとんど来すことなくかつ有意に鼻症状をコントロールできる非常に優れた薬物である。

この稿の主題は、花粉症に対する局所ステロイド薬の進歩とエビデンスについて述べることであるが、まず鼻局所ステロイド薬の作用機序について言及する。

### 1. 鼻局所ステロイド薬の作用機序

はじめに、花粉症における鼻局所ステロイド薬の鼻粘膜局所での抗炎症作用に関する研究について概説する<sup>1)</sup>。

花粉症患者に、鼻局所ステロイド薬であるフルチカゾン<sup>®</sup>を、対照としてプラセボ薬を花粉の飛散初期からそれぞれ投与し（初期療法）、まず飛散ピーク時の症状に対する効果を検討した。次に、花粉飛散前と飛散ピーク時に鼻粘膜を生検し、炎症細胞浸潤数（好酸

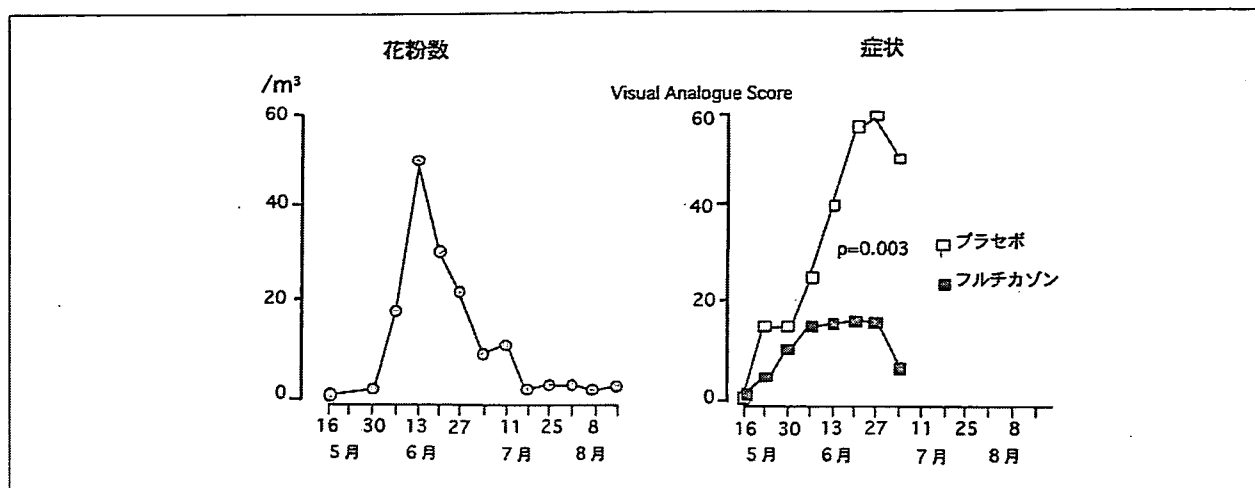


図1 花粉飛散ピーク時の症状に対する局所ステロイド薬の効果

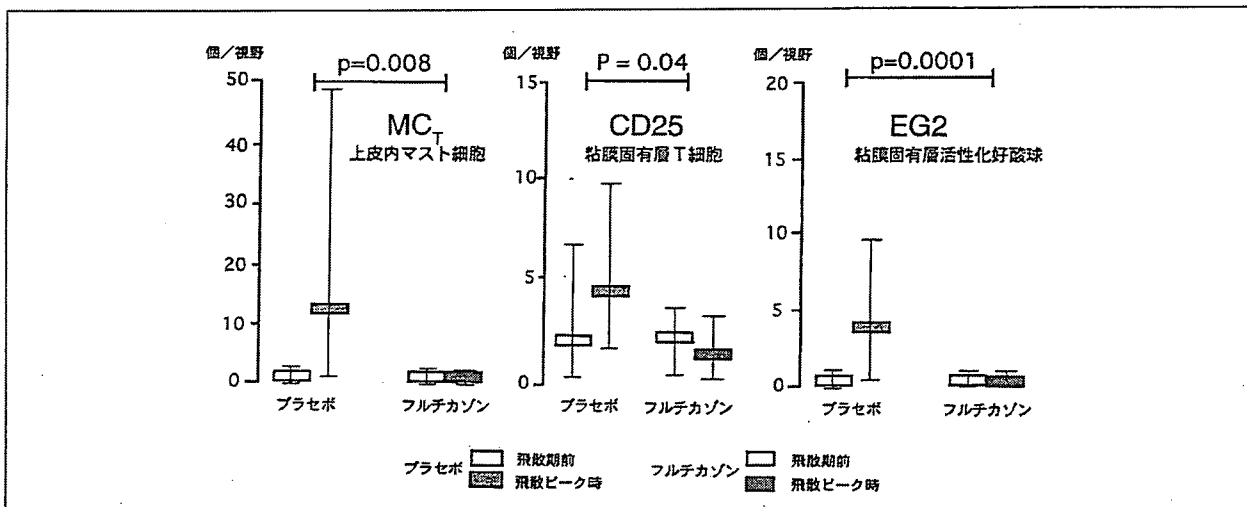


図2 花粉飛散ピーク時の炎症細胞浸潤に対する局所ステロイド薬の効果

球、Tリンパ球、マスト細胞)を免疫染色法にて染色・カウントし、Th2タイプサイトカインの発現はin situ hybridization法を行いその効果を検討した。結果は以下の通りである。(1)鼻局所ステロイド薬は飛散ピーク時の症状をプラセボ投与群に比較して有意に抑制した(図1)。(2)鼻局所ステロイド薬の作用機序として、a)粘膜固有層の活性化T細胞、活性化好酸球、上皮内のマスト細胞浸潤の抑制、(図2) b)飛散ピーク時のTh2サイトカインであるIL-4、IL-5のメッセージ発現の抑制(図3)が認められた。さらに、IgEのクラススイッチの抑制もみられた。以上から、

鼻局所ステロイド薬は、鼻粘膜局所において、花粉飛散ピーク時にみられる上皮内マスト細胞やT細胞、好酸球の浸潤を抑えるのみならず、Th2サイトカイン産生も抑制し、鼻粘膜局所でのIgEクラススイッチを制御することが示唆された。

次に、鼻のみならずいわゆる局所ステロイド薬の作用機序について、主に炎症細胞および構成細胞に関する作用を図4と図5にまとめた<sup>1)</sup>。以下簡単に概説する。

炎症細胞では、即時相で主役を演じる粘膜マスト細胞数を減少させる作用がある。また、遅発相でのT細胞からのサイトカイン産生の



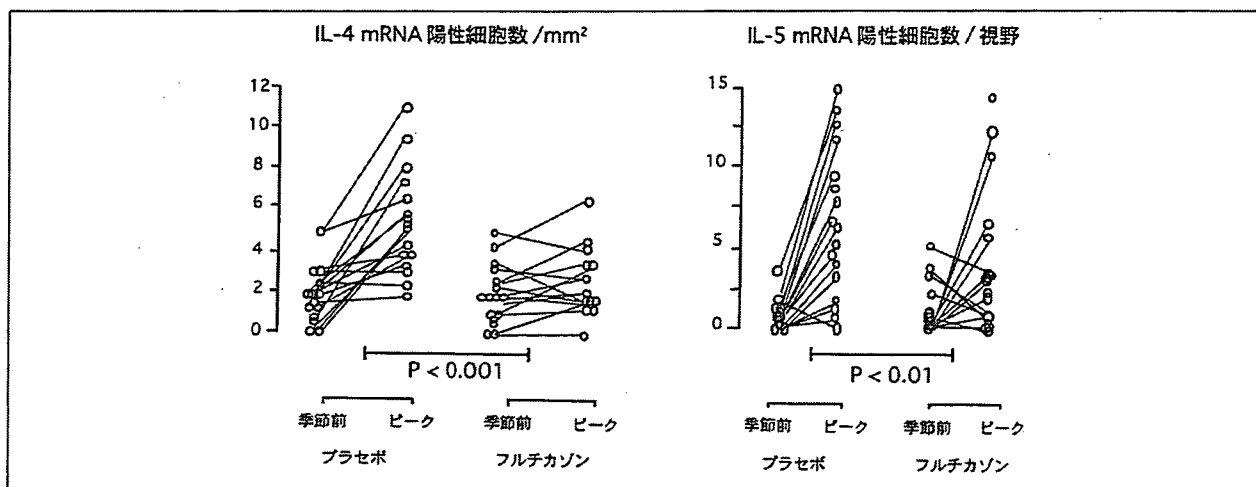


図3 花粉飛散ピーク時のTh2サイトカイン産生に対する局所ステロイド薬の効果

炎症細胞		構成細胞	
上皮マスト細胞	数 ↓	上皮細胞	サイトカイン メディエーター ↓
T細胞	サイトカイン ↓	血管内皮細胞	透過性 ↓
好酸球	数 ↓	粘液腺	粘液分泌 ↓
マクロファージ	サイトカイン ↓ ケモカイン ↓	気管支平滑筋	数 ↑
樹状細胞	数 ↓	$\beta_2$ -受容体	

図4 GCの炎症細胞と構成細胞に及ぼす効果 (文献1より引用)

数を減少させる作用がある。次に、構成細胞については、粘膜上皮細胞からのサイトカインやメディエーター遊離を抑制する。詳細には、GM-CSF, IL-8, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , IL-6などのサイトカイン・ケモカイン産生抑制, アレルギー性炎症の場で発現が亢進しているiNOSの抑制ひいてはNO産生抑制, その他, COX2, cPLA2, endothelin-1, ICAM-1などの炎症に関わる蛋白産生の抑制など広範囲にわたっており, 上皮細胞は局所ステロイド薬の主要なターゲットと考えていい。その他, 血管内皮細胞の透過性亢進の抑制, 粘液腺からの粘液分泌抑制を認める。また, 喘息では気管支平滑筋の $\beta_2$ 受容体の発現亢進作用なども認める。

## 2. 鼻局所ステロイド薬の副作用

花粉症をはじめアレルギー性鼻炎に用いられる鼻局所ステロイド薬を表1に示した<sup>2)</sup>。本邦ではベクロメタゾン, フルチカゾンの2種類のステロイド薬が用いられている。欧米では, それらに加えブデソニド, トリアムシノロン, モメタゾンなどの薬剤もあり種類も豊富である。副作用は少ないのであるが, 使

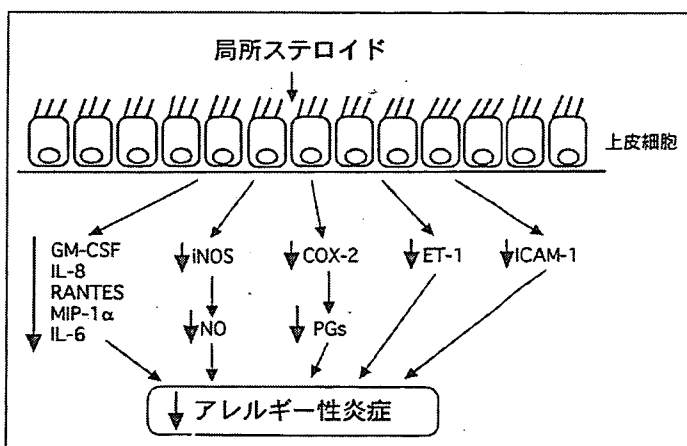


図5 局所ステロイド薬の上皮細胞に対する抗炎症作用 (文献1より引用)

抑制ならびに好酸球数を減少させ好酸球のアポトーシスを誘導する。加えて, 好酸球の遊走に参与するケモカインの産生細胞であるマクロファージからのサイトカイン産生を抑制する。さらに, 抗原提示細胞である樹状細胞

表1 鼻噴霧用ステロイド薬（文献2より引用）

薬名	組成・性状	効能・効果	用法・用量	薬効薬理	禁忌	相互作用	副作用
鼻噴霧用ステロイド薬 プロピオン酸ベクロメタゾン beclomethasone dipropionate アルデシンAQネーザル Aldesin AQ nasal (シェリング・プラウ)	点鼻液：(1瓶8.5g中8.5mg)	アレルギー性鼻炎、 血管運動性鼻炎	1回各鼻腔1噴霧、 1日4回 小児：1日2回 最大：1日4回16噴霧 (小児：8噴霧)	抗炎症作用、 鼻粘膜反応抑制作用、 気道拡張作用、 気道拡張作用、 全身性ステロイド作用など	禁忌：有効な抗菌薬の存在しない感染症、 全身真菌症、本剤過敏症 原則禁忌：結核性疾患、 呼吸器感染症、 高血圧、糖尿病		重大：外国において 四半死、脳内出血、 報告。 その他：過激症、 症状、咽頭痛、 悪心、嘔吐、頭痛 など。
鼻噴霧用ステロイド薬 リノコート Rhinocort (参天ファーマ) アルベゾン、アルロイヤール、エスベタ ットAQ、タウナス、ナイスビー、ナナ ドラネーザル、ベクロメタゾン、ペンブ リンAQ、マイリー	カプセル：50 µg (鼻用噴霧器：パブライザー) パウダースプレー：1.50mg	アレルギー性鼻炎、 血管運動性鼻炎	カプセル：1回50 µg、 1日2回朝、夜（起床 時、就寝時）、小型噴 霧器を用いて鼻腔内噴 霧吸入 パウダースプレー：1 回25 µg、1日2回朝、 夜（起床時、就寝時） に各鼻腔内噴霧吸入	抗炎症作用、 鼻粘膜反応抑制作用	禁忌：有効な抗菌薬の存在しない感染症、 全身真菌症、本剤過敏症 原則禁忌：結核性疾患、 呼吸器感染症、 高血圧、糖尿病		重大：外国において 四半死、脳内出血、 報告。 その他：過激症、 感染、鼻内刺激感、 鼻内異物感、鼻閉感、 頭痛・面痛など。
鼻噴霧用ステロイド薬 プロピオン酸フルチカゾン fluticasone propionate フルナーゼ点鼻薬 Flunase nasal solution (グラクソ・スミスクライン) 小児用フルナーゼ点鼻薬25 Flunase nasal solution 25 for pediatric (グラクソ・スミスクライン)	点鼻液 (1瓶) 2.04mg 4mL (1噴霧中：50 µg) 小児用点鼻液 (1瓶) 2.04mg 4mL (1噴霧中：25 µg)	アレルギー性鼻炎、 血管運動性鼻炎	1回各鼻腔1噴霧 (50 µg)、 1日2回 (200 µg)、 1日最大：8噴霧 (400 µg) 小児用 1回各鼻腔1噴霧 (25 µg)、 1日2回 (100 µg)、 1日最大：8噴霧 (200 µg)	鼻粘膜浸潤細胞 抑制作用、 抗炎症作用、 アレルギー性 鼻炎抑制作用、 抗アレルギー 作用など	有効な抗菌薬の存在しない感染症、 全身真菌症、 本剤過敏症	併用注意： CYP3A4阻害作用 を有する薬剤 (リトナビル等)	重大：アナフィラ クシー様症状 その他：鼻症状、 出血、不快感、 咽頭痛など

用の際の注意点として、有効な抗菌薬の存在しない感染症、全身真菌症、本剤過敏症の患者が禁忌となっている。原則禁忌としては、結核性疾患、呼吸器感染症、高血圧、糖尿病患者（ベクロメタゾン）となっている<sup>2)</sup>。

各薬剤の添付文書から調べた有効性は74～84%であり、副作用発現率は2%程度である（小児を除く）。局所の副作用で最も多いものは鼻出血である。これはプラセボ点鼻でも出現するので、機械的な刺激によるものであろう。鼻出血が起こった場合には点鼻する方向に気をつけ、鼻中隔側でなく外側に向けて点鼻するように指導する（右鼻には左手で、左鼻には右手で点鼻を行うという報告もある<sup>3)</sup>）。その他、局所の刺激感や不快臭、まれに鼻中隔穿孔や発疹・浮腫などの報告もあり、注意深い局所の観察が必要である。

一方、全身の副作用としては、視床下部下垂体副腎系、骨代謝、成長に対する影響などが懸念される<sup>4)</sup>。全身への副作用は、局所ステロイド薬を嚥下し腸から吸収され肝臓で代謝を受けて（初回通過効果）体循環へ回ったものと鼻粘膜局所で直接吸収されて体循環に

回ったものがそれを発現することになる。大方は嚥下されたものであり肝代謝による不活化が全身の副作用を左右する<sup>4)</sup>。そこで、各薬剤のBioavailability（生物学的利用率）が異なることを知っておくべきである。ベクロメタゾンやブデソニドは40%を超える値が報告されているがフルチカゾンは1%未満である。当然低値であるほうが副作用がでにくいことになる。

しかしながら、健常成人を対象とした副作用の検討（点鼻4日間）では、尿中コルチゾールを指標とした場合、ベクロメタゾンやトリアムシノロンと比べフルチカゾンで有意に低値となっている<sup>5)</sup>。また、アレルギー性鼻炎成人を対象とした検討では、血中および尿中のコルチゾールを指標とした場合、フルチカゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、メタゾンいずれもコルチゾールに影響がなかったとしている<sup>6)</sup>。本邦のフルチカゾンの長期投与試験では、常用量で解析61症例中1例で血漿コルチゾールの低値がみられたが、常用量の2倍投与14症例の検討では、コルチゾールの低値は認めていない<sup>7)</sup>。

表2 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (文献2より引用)

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遊離抑制薬 ②第2世代 抗ヒスタミン薬 ③抗LTs薬	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②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 + 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 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗LTs薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬  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日間処方でも治療開 始することもある
	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			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

小児においても視床下部下垂体副腎系への影響のみならず、成長への影響が懸念される。フルチカゾン（常用量と倍量）およびベクロメタゾン常用量以下の検討（短期）では、いずれも血中コルチゾールおよび24時間コルチゾール排泄量に影響がみられていない<sup>8,9)</sup>。

長期投与の検討も報告されている。Hayeら<sup>10)</sup>は、16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者にフルチカゾン200 $\mu$ gの1日2回点鼻（通常の倍量）を1年間行い、血漿コルチゾール値に異常を認めなかったと報告した。また、喘息患者においてであるが、フルチカゾン1日2,000 $\mu$ g~500 $\mu$ gを最長2年間投与した報告でも、副腎機能への影響を認めていない<sup>11)</sup>。さらに、Priceらは、4歳~10歳の軽症喘息児にフルチカゾン50 $\mu$ gの1日2回の吸入を1年間行い、24時間の尿中コルチゾール量、身長増加速度を検討し、クロモグリク酸吸入群と比べて差はなかったと報告している<sup>12)</sup>。しかしながら、ベクロメタゾンでは通年性鼻炎に1年間使用し、身長の伸びが有意に低かったと報告している。局所ステロイド薬

は全身性副作用がほとんどないが全くゼロというわけではなく、投与方法や吸入後のうがいなどのきめの細かい指導は非常に大事で、特に長期投与になる場合にはBioavailabilityの低い製剤の使用が望ましい。

### 3. 花粉症に対する鼻局所ステロイド薬のエビデンス

花粉症の治療には、ヒスタミン拮抗薬、ロイコトリエン拮抗薬、化学伝達物質遊離抑制薬そして鼻局所ステロイド薬などが主に使用される。多用されるのは、経口ヒスタミン拮抗薬と鼻噴霧用ステロイド薬である。

鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版（改訂第5版）では、花粉症に対する治療法の選択を掲載した。通年性アレルギー性鼻炎に倣い、初期療法に関するものと重症度と病型に応じて薬物の選択を変えるというものである。（表2）

それぞれの拮抗薬はいくらかの特徴を持っている。例えば、ヒスタミン拮抗薬は、三叉

◆特集／花粉症治療はこの10年間どう進歩したか◆

神経の末端や血管に存在するヒスタミンH1受容体に作用し、くしゃみ反射とそれに続く鼻汁分泌を抑制、また血管に作用し鼻閉を改善し、アレルギー性鼻炎の3症状に効果がある。ただし、鼻閉についてはシステニールロイコトリエンやトロンボキササンA2、プロスタグランジンD2の作用が強く、その拮抗薬のほうが奏功するとされている。しかしながら、花粉症のように花粉の飛散とともに症状が現れ重症化する急性のアレルギー性炎症では、炎症の進行を早期に抑制することが治療のポイントとなる。症状が現れてからでは通常手遅れである。したがって、前述した抗炎症作用に優れた鼻局所ステロイド薬は花粉症に適した薬剤といえる。

ここで、鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版をひもといてみると、鼻噴霧用ステロイド薬の特徴として以下のことが述べられている<sup>2)</sup>。すなわち、「効果は強くその発現はやや早い。約1日で効果が出現し長期投与により改善率は上がる。鼻アレルギーの3症状に等しく効果がある。ヒスタミン拮抗薬に抵抗する鼻閉にも有効である。副作用は少なく、投与部位のみ効果が発現する。」これらの特徴を最大限に生かす努力が医師に求められている。そこで次に、鼻噴霧用ステロイド薬、ヒスタミン拮抗薬、ロイコトリエン拮抗薬の効果を比較したメタアナリシスの結果を述べる。

まず鼻噴霧用ステロイド薬と経口ヒスタミン拮抗薬の効果に関するメタアナリシスである<sup>13)</sup>。1966～1997年までに発表された無作為比較試験を対象に、採用基準を満たした16試験である。対象合計症例数は2267例(男性1247例、女性1020例)で、年齢は12～75歳、平均年齢32歳であった。くしゃみ、

鼻汁、鼻閉、総鼻症状に対する有効性はいずれにおいても鼻噴霧用ステロイド薬のほうが優れていた。

次に、ロイコトリエン拮抗薬と鼻噴霧用ステロイド薬あるいはヒスタミン拮抗薬の効果に対するメタアナリシスである<sup>14)</sup>。それぞれ4試験を対象としている。結論は、ロイコトリエン拮抗薬を中心に述べると、ロイコトリエン拮抗薬はプラセボに比較し有意に効果があるも、ヒスタミン拮抗薬と効果は同等で、鼻噴霧用ステロイド薬と比較して劣るというものであった。

メタアナリシスの対象となるトライアルはいずれもプラセボを対照とした二重盲検試験である。日本では施行が困難でいずれも海外のデータである。これらに対し一定の評価を行い、日本でも施行可能なトライアルを今後模索すべきかと考える。

さて、これらのデータを受けて、花粉症の治療における鼻噴霧用ステロイド薬の位置づけは、ARIAと日本においては若干異なっている。すなわち、海外においては鼻噴霧用ステロイド薬を第一選択薬として位置づけている。まず鼻噴霧用ステロイド薬で治療を行うというものである。日本ではその作用の強力なことを考慮して、まずはマイルドなヒスタミン拮抗薬あるいは鼻閉・充全型であればロイコトリエン拮抗薬などが第一選択となり、点鼻ステロイド薬は中等症以上の通年性鼻炎あるいは花粉症においてヒスタミン拮抗薬あるいはその他の拮抗薬との併用療法として登場する。つまり、基本的に海外ではステップ・ダウン、日本ではステップ・アップである。

最後に、鼻噴霧用ステロイド薬とその他の薬剤の併用療法のデータを紹介する<sup>15)</sup>。花粉症を対象に、無作為二重盲検ダブルダミーブ

点鼻薬単独群間比較試験の結果である。鼻噴霧用ステロイド薬単独群、鼻噴霧用ステロイド薬+ヒスタミン拮抗薬群、鼻噴霧用ステロイド薬+ロイコトリエン拮抗薬群、ヒスタミン拮抗薬群+ロイコトリエン拮抗薬群の比較を行った。花粉の飛散開始直前から6週間薬剤を投与した。結論は、鼻噴霧用ステロイド薬単独群に比較して有意に鼻症状を改善した。ヒスタミン拮抗薬の併用は、鼻のかゆみや、全身的鼻症状を点鼻単独群に比較して有意に改善した。一方、ロイコトリエン拮抗薬併用群では単独群に比較して有意な差を認めなかった。ヒスタミン拮抗薬+ロイコトリエン拮抗薬群は、点鼻単独群に比較して鼻閉や全身的鼻症状の改善で劣っていた。以上より、鼻噴霧用ステロイド薬との併用療法としてヒスタミン拮抗薬は有用である可能性がある。将来的に花粉症での検証がもう少し必要とと思われる。

#### まとめ

鼻局所ステロイド薬は副作用が少なく優れた臨床効果を示す薬剤である。正しく使用すれば副作用なく症状を速やかに軽減する。特に、花粉症では第一選択と考えても差し支えないであろう。今後副作用に関する知識や正しい使用法に関する啓蒙が必要と考える。

#### 文献

1) 樹山敬祐: ステロイドの功罪—全身投与と局所投与の違い—. 耳鼻免疫アレルギー 18(4), 6-11, 2000.  
 2) 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—通年性鼻炎と花粉症—. 2005年版(改訂第5版), ライフサイエンス, 東京, 2005  
 3) Hamlinger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, et al: Techniques of intranasal steroid use. Otolaryngol

Head Neck Surg. 130: 5-24, 2004.  
 4) Allen DB: Sustemic effects of intranasal steroids: a endocrinologist's perspective. J Allergy Clin Immunol 106(4 Suppl): S179-90. 2000.  
 5) Wilson AM et al: Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothamic-pituitary-adrenal-axis activity. J Allergy Clin Immunol, 101: 470-474, 1998.  
 6) Wilson AM, et al: Effects of adrenal, bone, and blood makers of systemic activity in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol, 102: 598-604, 1998.  
 7) 奥田 稔 ほか: Fluticasone propionate 点鼻液の臨床的検討(第4報)—通年性鼻アレルギーに対する長期投与試験—. 耳鼻, 39: 66-85, 1993.  
 8) No authors listed: Treatment of seasonal allergic rhinitis with once-daily intranasal fluticasone propionate therapy in children. Fluticasone Propionate Collaborative Pediatric Working Group. J Pediatr. 125: 628-634, 1994.  
 9) Grossman J, et al: Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. Pediatrics, 92: 594-599, 1993.  
 10) Haye R., Gomez EG: A multicentre study to assess long-term use of fluticasone propionate aqueous nasal spray in comparison with beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. Rhinology 31, 169-174, 1993.  
 11) Harding, SM., Herje, NE., Hamedani, AG.: Comparison of the long-term effects of inhaled fluticasone propionate (FP) on the HPA axis in patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 78, 156, 1996.  
 12) Price, J.F., Heaf, DP, Williams, J.: Growth during one year treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. Pediatr. Pulmonol. 24, 178-186, 1997.  
 13) Weiner JM, Abraham MJ, Ruy RM: Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. Brit Med J 317, 1624-1629, 1998.  
 14) Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K: Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. Am J Med 116, 338-344, 2004.  
 15) Di Lorenzo G, Pacor KL, Pellitteri ME, et al: Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 34, 259-267, 2004.

## ■ 総説 ■

## 抗原特異的免疫療法について

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10月9日受付)

## Allergen-specific immunotherapy

Keisuke Masuyama

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

## 抗原 (アレルゲン) 特異的免疫療法とは

## 免疫療法の歴史

ARIA2001《日本語版》のアレルゲン特異的免疫療法に関する序文はこう始まる<sup>1)</sup>。「アレルゲン特異的免疫療法とは、原因となるアレルゲン暴露に引き続いて生じる症状を改善するために、アレルギー患者に対しアレルゲンワクチンを徐々に投与していく治療法である。」アレルゲンワクチンという言葉は、1997年ジュネーブのWHO本部で開催されたアレルゲン免疫療法の国際会議で「アレルゲン抽出物」という言葉を変更して新たに命名されたものである<sup>2)</sup>。ワクチンという言葉を選択した理由としてWHOの見解書では、ワクチン(アレルゲン抽出物)がアレルギー疾患の免疫応答を修飾あるいは低レベルに制御し、現在使用されておりまた他の免疫学的疾患および感染症の治療にも発展しつつある、この広範な治療カテゴリーの部分であることを示すためである、としている。ワクチンといえば、旧くはジェンナーの牛痘ワクチンやバスターの狂犬病ワクチンを思い出させる。現代ではインフルエンザワクチンしかりである。すなわち微生物による感染症に対するものであった。当時免疫学的なメカニズムも明らかでなかったにも拘らず、医療としてのワクチン療法は驚くべき効果を示したのである。その後、免疫学の進歩は、分子生物学的解析により抗原認識や免疫応答のメカニズムを解明し、ワクチン療法という言葉は、この微生物から異物である抗原蛋白に対しても用いられるようになった。

現在、日本ではスギ花粉症を中心に抗原特異的免疫療法が実施されている。標準化されたスギ花粉抗原エキスをを用いて皮下注射を行う方法が一般的である。

免疫療法の歴史は花粉症とともにあると言っても過言ではない。その花粉症の歴史は実に古い。1819年、Bostockが hay fever (枯草熱)として自分自身の症状を記載したことに始まる。1873年、Blackleyは hay fever は花粉が原因であると報告した。1911年に入り Noon と Freeman は hay fever の治療に免疫療法を導入した。石坂らによる IgE 抗体の発見を遡ること 50 数年前のことである。免疫療法は、花粉症その他で現在その有効性が明らかにされており、アレルギー疾患で唯一治癒が期待できる治療法に変わりはない。すなわち、皮下抗原特異的免疫療法の効果は、二重盲検試験においていくつかの抗原で海外の研究で証明されてきた<sup>2)</sup>。吸入性抗原では、草花粉、ブタクサ、マウンテンシダー、ココナッツなどの花粉抗原、チリダニ、ネコ、アルテルナリアなどの真菌の類である。欧米ではアレルギー専門家を中心に多くの標準化された抗原を用いた免疫療法が施行されている。しかしながら、副作用の発現があることや治療に時間がかかること、さらに重要なことは日本では標準化された抗原がスギ花粉のみで診断治療に使用する抗原の供給体制が不十分であるなどの事情から、従来から用いられている皮下注射による抗原特異的免疫療法は、わが国では限られた施設でのみ施行されているのが現状であり一般医家に普及した治療法とはなっていないと言える。そこで簡便で副作用の少ない免疫療法の登場が期待されているわけである。これについては後で述べる。

## 抗原認識からアレルギーの発症まで

ここで、抗原特異的免疫療法について話をする前に、まずアレルギーにおける抗原の認識と感作、さらには発症について述べる。これは免疫療法の作用機序を理解するうえ

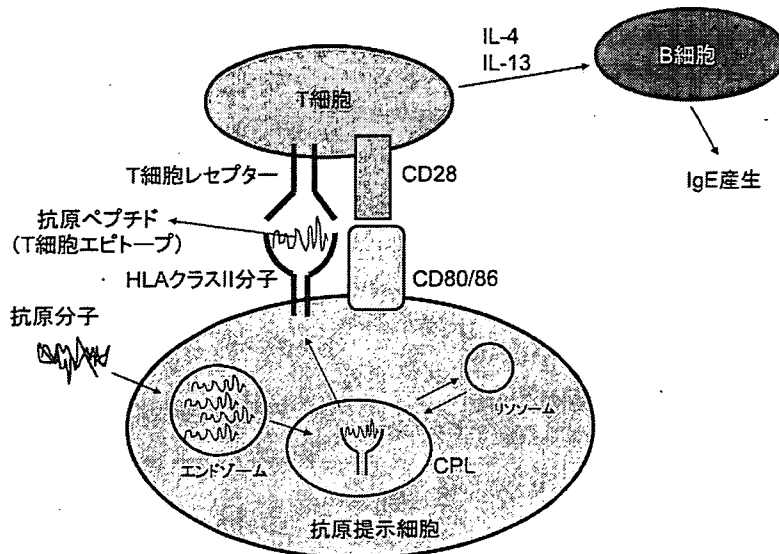


図1 HLA クラス II 分子によるヘルパー T 細胞への抗原ペプチドの提示 (文献3より引用改変)。

でも重要であると認識するからである。

鼻腔に吸入された抗原蛋白は、鼻粘膜上皮細胞間隙を通り、上皮下に存在する樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞 (APC) に貪食される。抗原蛋白は APC 内のエンドソームにおいてプロセッシングを受け、アミノ酸 12~20 数個からなる抗原ペプチドに分解される。CPL は抗原ペプチドが HLA class II 分子に結合する細胞内コンパートメントである。エンドソームより輸送された抗原ペプチドは、自己の HLA class II 分子の溝状構造に適合する場合 CPL においてこれと結合し、APC の表面に発現される (HLA-ペプチド複合体)<sup>3)</sup> (図 1)。この複合体を認識できるのはヘルパー T 細胞の T 細胞レセプター (TCR) である。所属リンパ節へ移動した APC は成熟し CD80 や CD86 といった共刺激分子を発現する。そして HLA-ペプチド複合体と共刺激分子によりヘルパー T 細胞を活性化する。T 細胞は主に IL-4 の存在下で CD28 の共刺激シグナルを介して Th2 細胞に分化する。IL-4 はさらに B 細胞を活性化し IgE 抗体産生細胞へのクラススイッチを促進させる。この IgE のクラススイッチは所属リンパ節だけでなく鼻粘膜局所でも起こることが示されている<sup>4)</sup>。抗原特異的 IgE 抗体は、鼻粘膜局所にいる肥満細胞上の IgE Fcε RI に結合し感作が成立することとなる。さらに、Th2 細胞は抗原誘発により鼻粘膜局所にも動員される。Th2 細胞は IL-4 以外にも IL-5、IL-9、IL-13 などのサイトカインを分泌し、アレルギー性炎症を惹起する。T 細胞サブセットに関しては Th1/Th2 バランスが Th2 に優位に偏向しているのがアレルギー疾患であり、このバランスの是正が治療上重要であると従来から指摘されていた。そして、抗原特異的免疫療法は、まさに T 細胞レベルにおける免疫学的変調を期待して行われる治療法であると言える。ところで、近年の研究においては、Th1、Th2 以外にも Treg (制御性 T 細胞) あるいは Th17 といった T 細胞サブセットが新たに見つ

てきており、これら T 細胞サブセットのアレルギー性疾患における役割ならびに治療における変動についても現在急速に研究が行われつつあるところである。

さて、感作個体の鼻粘膜に再度抗原が吸入されると、鼻粘膜表層に分布する肥満細胞表面で IgE 抗体と結合し、抗原抗体反応の結果、ケミカルメディエーターが遊離される。このケミカルメディエーターが標的細胞を刺激して起こる局所アナフィラキシー反応がアレルギー性鼻炎の即時相である<sup>5)</sup>。発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉は即時相の局所アナフィラキシー反応である。即時相におけるケミカルメディエーターではヒスタミンとロイコトリエンが現在のところ重要である。すなわち、肥満細胞から遊離されたヒスタミンが感覚神経である三叉神経終末を刺激、この刺激が中枢へ伝達され上位脊髄を経てくしゃみ反射に連なる。また、三叉神経の求心性刺激は中枢で副交感神経へと伝達され、鼻粘膜への遠心性刺激によりその末端からアセチルコリンが遊離され、これが鼻腺を刺激し鼻汁過多となる。一方、血管に作用したヒスタミンやロイコトリエンは、血管透過性の亢進や静脈叢における血管拡張や血流うっ滞を引き起こす。その結果鼻粘膜が腫脹し鼻閉を起こす。

即時相に続き約半数の症例で、6~10 時間後に遅発相が見られる。この反応は主に鼻閉である。ケミカルメディエーターとしてはロイコトリエンが主役である。また、遅発相では様々な炎症細胞浸潤が起こり、好酸球、好塩基性細胞、好中球、CD4 陽性 T 細胞等が浸潤してくる。局所で活性化されたこれら炎症細胞は、ケミカルメディエーター、サイトカイン、顆粒由来組織障害性物質を遊離することにより、鼻粘膜組織の不可逆性変化や慢性炎症を招来すると考えられる (図 2)。その他、各鼻症状に關与するメディエーターならびにサイトカインの詳細については他著を参照されたい<sup>6)</sup>。

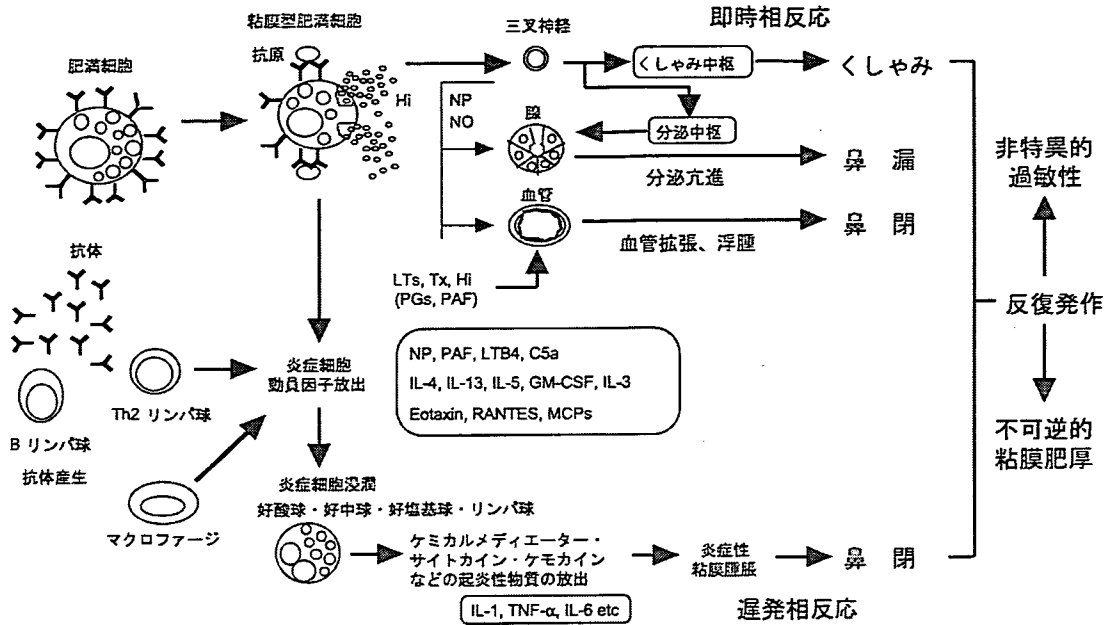


図2 アレルギー性鼻炎の発症機序 (文献27より引用改変)。

免疫療法の作用機序について

抗原特異的免疫療法により、前述した induction phase (誘導相: 抗原認識から感作成立まで) あるいは effector phase (実効相: 即時相あるいは遅発相のアレルギー反応) はそれぞれどのような修飾を受けるのであろうか? これまでの報告により、抗原特異的免疫療法によってもたらされる免疫学的変調は次の3つに集約されると考えられる。すなわち、1) 抗原特異的な抗体の変動、2) アレルギー炎症細胞の動員や活性化の抑制、3) 抗原特異的なT細胞反応性の変化、である。

1. 血中抗体価の変動

まず抗原特異的IgE抗体は、治療早期には一過性に増加しその後は低下するという報告が多い<sup>7)</sup>。また、花粉症においては免疫療法により花粉飛散時期のIgE抗体の上昇が抑えられる<sup>78)</sup>。さらに、免疫療法により抗原特異的IgG抗体(特にIgG1とIgG4)の上昇が認められ、IgA抗体の上昇がみられるという報告も散見される<sup>9)-11)</sup>。IgG4抗体は遮断抗体として働くという報告も抗原によっては認められるが、すべてではなく見解は一致していない。遮断抗体としてのメカニズムとして、IgE抗体との競合により、マスト細胞からの脱顆粒の抑制<sup>12)</sup>あるいは抗原提示細胞による抗原の取り込みとT細胞への抗原提示の抑制がある<sup>13)14)</sup>。さらに、B細胞、好塩基球、マスト細胞に発現するFcγRIIからの刺激を入れることによりITIM (immunoreceptor tyrosin-based inhibitory motif) と呼ばれる負のシグナルを伝達する分子によりIgE-FcεRIを介したシグナルを抑制し、これらの細胞からのケミカルメディエーターなどの分泌を抑制する可能性も考えられる<sup>15)</sup>。

2. アレルギー炎症局所への炎症細胞の動員および炎症細胞の活性化の抑制

免疫療法群では、マスト細胞、好酸球、好塩基球など炎症細胞の鼻粘膜等における浸潤抑制やマスト細胞や好塩基球からのヒスタミンやPGD2などケミカルメディエーターの放出抑制が観察されている<sup>16)-19)</sup>。これら実効相におけるアレルギー性炎症の抑制作用は、一般的には薬物療法が最も得意とするものであり即効性が期待できる。いわゆる、遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、抗PGD2・TXA2薬、鼻噴霧用ステロイド薬は、いずれも実効相における炎症メディエーター(遊離を抑制あるいは受容体における拮抗作用)および炎症細胞浸潤を抑制しアレルギー性炎症をコントロールする。一方で、免疫療法によるこれら実効相の炎症反応の抑制は、概ね次に述べるT細胞の制御によるものと考えられる。

3. T細胞反応の変動およびサイトカイン産生パターンの変化

前述したように、アレルギーではCD4+ T細胞はTh2タイプに優位に偏向し、サイトカインはIL-4, IL-5, IL-13といったいわゆるTh2タイプサイトカインが優位に産生されている。免疫療法の主なターゲットはこのT細胞であり、Th2に偏向した抗原特異的CD4+ T細胞反応を調節することに免疫療法のメカニズムがある。多くの報告は、IL-5に代表されるTh2サイトカインやTh2細胞の抑制により、Th2優位に偏向したTh2/Th1・Th0のバランスが是正されるというものである。このTh2/Th1・Th0比は免疫療法の時期により変動し、抗原増量期には増え、維持療法になると減少を示すという報告がある<sup>20)</sup>。先のIgE抗体の検討で、早期には上昇するがその後減少を示すという報告と関連す



と思われる。また、これら Th2/Th1・Th0 比の変化は、末梢血リンパ球よりも局所リンパ球において、より顕著に現れるようである。すなわち、抗原特異的免疫療法群では花粉飛散ピーク時の鼻粘膜において IL-5 (Th2) の発現は増加しないが、IFN $\gamma$  (Th1) の発現が増強する一方、プラセボ群においては IL-5/IFN $\gamma$  (Th2/Th1) の比が増加する<sup>21)</sup>。

さらに最近の検討では、IL-10 や TGF $\beta$  を産生し Th2 と Th1 の両者に抑制的に作用する制御性 T 細胞 (Treg) が、免疫療法により誘導されることが明らかにされつつある。制御性 T 細胞にはいくつかのサブセットが存在し、これらには CD4+ CD25+ 内在性制御性 T 細胞 (naturally occurring Tr) と抗原刺激により誘導される誘導性制御性 T 細胞 (Tr1, Th3) がある。興味深い報告では、アレルギー症状を有するアレルギー患者の制御性 T 細胞においては、抗原に対する Th2 反応を抑制できないことが *in vitro* で示されており、逆に正常人の制御性 T 細胞により Th2 反応の抑制がかかることが示唆されている。すなわち、ある特定のアレルギー患者においては制御性 T 細胞の機能障害が存在するのかもしれない<sup>22)</sup>。さて、Treg が産生する IL-10 や TGF $\beta$  は IgE 産生には抑制的に作用し、IgG4 や IgA の産生をそれぞれ増強する。また、炎症細胞に関しては、IgE を介したマスト細胞の活性化を抑制しメディエーターの産生を抑え、好酸球の生存や活性化も抑制する。加えて Th2 サイトカインの産生も抑制することが報告されている<sup>23)24)</sup>。さらには、細胞間の相互作用により直接的あるいは樹状細胞の抗原提示能を抑制することで間接的に Th1, Th2 細胞を抑制することが示唆されている。したがって、初めにあげた免疫療法の作用機序のほとんどを説明できるものが、Treg であると言える。すなわち、Treg の効果的な誘導こそ抗原特異的免疫療法の作用機序である可

能性がある。近年の報告では、奏功を示した免疫療法により naturally occurring CD4+ CD25+ 細胞または Tr1 細胞が誘導されたことを示している<sup>11)</sup>。

我々も、ハウスダストの皮下免疫療法により抗原特異的メモリー T 細胞の変動を末梢血において観察した<sup>25)</sup>。3 年以上免疫療法を施行し著効を示した群では、IL-5 および IL-4 産生メモリー T 細胞数の減少を認め、免疫療法未施行群に比較して有意に低値であった。ただし、IL-10 産生メモリー T 細胞数には両群間で有意差を認めなかった。さらに、少数ではあるが同一症例で免疫療法の短期効果について検討したところ、Th2 サイトカイン産生メモリー T 細胞の減少は長期免疫療法群と同様に認めかつ IL-10 産生メモリー T 細胞の有意な増加が観察された。Treg の免疫療法における奏功機序として、早期には IL-10 が上昇するが 1 年以上経過したものは TGF $\beta$  の増加のみが認められる報告もあり、時期により異なるメカニズムが作用している可能性もある<sup>24)</sup>。

最後に、現在の時点で考えられている皮下抗原特異的免疫療法の作用機序を図 3 に示す<sup>26)</sup>。

### 抗原特異的免疫療法の実際と問題点

以上述べたごとく、免疫療法の作用機序に関しては効果的な Treg の誘導が起こるらしいがまだ不明の点も多いが、免疫療法のメリットは大きいと考えられる。しかしながら、従来の皮下免疫療法には問題点も多々ある。免疫療法を行うには、まず症状が IgE 依存性の抗原で起こっていることの確認を行わねばならない。そして、その実施に当たっては抗原濃度の閾値を決定し、初回注射は閾値かその 1/10 とし、少量から次第に量および濃度を増やし、おおよそ半

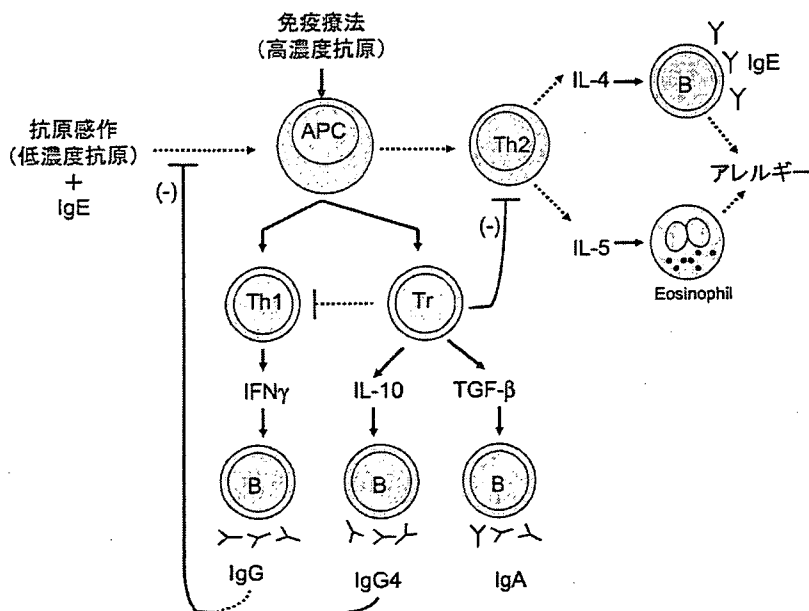


図 3 皮下抗原特異的免疫療法の作用機序 (文献 26 より引用改変)。

年くらいで維持濃度および量となる。実施法については鼻アレルギー診療ガイドラインに通常法と急速法の例が記載されている<sup>27)</sup>。維持量になってから少なくとも2~3年は注射を行う。長期継続が望ましいが、3年間 grass pollen の免疫療法を行いその後中止しても3年間は有効であったというランダム化二重盲検の報告がある<sup>28)</sup>。

次に、免疫療法の問題点を以下に挙げてみる。まず即効性がなく、その割に通院回数が多いことで患者の負担が大きいことである。ダニは学童に発症しスギ花粉症は働き盛りの成人に多いため、学業や仕事で多忙な人々にとってはまず定期的な通院が不可能である。次に、副作用の問題である。皮下免疫療法による死亡例が1980年代に報告されている。少ないながらも全身性反応の発生率は1~3%程度である。我々の施設で行っているスギ花粉の皮下免疫療法では、注射局所の反応が0.4%、気分不良や喘鳴などの全身反応は0.1%の頻度であった。いずれも維持量・濃度への増量の場合である。ただ重篤な副作用であるアナフィラキシー反応は100万回に1回(0.0001%)と報告されている<sup>29)</sup>。実際の投与に当たっては、注射後20~30分は医師の監視下におき、ショックなどの全身反応に対処できる準備が必要である。つまり、皮下免疫療法は効果があると確認されているにも拘らず、一般医家にはなかなか普及が難しい治療法なのである。

### 皮下免疫療法に替わる免疫療法

皮下免疫療法のデメリットを補完する代替免疫療法として登場したのが、抗原の粘膜投与方法である。投与ルートとして、経口(経腸管)、経鼻、舌下法が報告されている。我々は以前、粗抗原のダニを用いた経口免疫療法をダニアレルギー性鼻炎の患者にオープントライアルした経験がある。12週の投与で中等度改善以上を43%に、軽度改善以上を79%に認めた<sup>30)</sup>。だが、バイオマーカーとして測定したダニ特異的IgE抗体、IL-4、ヒスタミン遊離率には有意な低下は認めなかった。ただし、ダニ特異的IgG4抗体の上昇は皮下免疫療法と同様に観察された。有効性については明らかでないとする報告も多く、消化管による抗原の変性や消化など解決すべき問題も多いと考えられる。次に、鼻粘膜を用いた経鼻免疫療法は、イタリアのグループから有用であるとの報告がある。WHOのposition paperでは鼻免疫療法の有効性は用量に関係あるとしており、臨床改善度は修飾ワクチンより水溶性および粉状ワクチンの方が大きいようである<sup>3)</sup>。最後に舌下免疫療法について述べる。10数年前に主としてイタリアやスペインで注射用のエキスを舌下で使用し始め、その後臨床経験が蓄積され認可されてきた。現在は舌下錠の開発がチモシー、ダニ、ブタクサなどの抗原で進められている<sup>31)</sup>。

### 舌下免疫療法の臨床効果と安全性について

舌下免疫療法の有効性に関しては、ランダム化プラセボ対照試験の成績がいくつか報告されている。抗原はダニおよび各種花粉で、投与期間も3ヶ月から3年と様々である。有効性について、小児を対象とした5試験を含む22試験のsystematic reviewに基づくメタ・アナリシスでは総合して症状スコア、薬物スコアの有意な改善が示されている。

皮下免疫療法との比較試験は少ないが、有効性は同等であるとするもの、皮下のほうが有効性が高いとするもの、逆に舌下のほうが有効であるとするものなどが散見される。ひとつには抗原の違いなどによる差なのかもしれない。

舌下免疫療法の皮下のそれに替わりうる要素となる最大のメリットは、有害事象のリスクを低下できることにかかっている。これまで多くの副作用報告がみられるが、生命にかかわるアナフィラキシー症例の報告はない。有害事象の多くは、口内の灼熱感やかゆみ、口唇の腫れや口内の浮腫であるが、免疫療法の継続は可能であったとしている。その他、胃腸症状(嘔吐、下痢、腹痛など)、蕁麻疹、鼻炎、喘息発作など報告があるが発生頻度は低い。舌下免疫療法を受けた小児268例の市販後サーベイランス調査では、8例(3%)に副作用が認められた。報告された8例の副作用のうち7例は軽度(腹痛、眼のかゆみ、鼻炎)で特に処置を必要としないものであった。蕁麻疹を認めた1例は中等度であったが抗ヒスタミン薬の投与で対処できたとしている。

### 将来の免疫療法

舌下免疫療法は副作用が皮下法に比べて軽微であるが全くないわけではない。そこで、アナフィラキシーなどのIgEが関与する副反応を引き起こすことがない新規の免疫療法として、ペプチド免疫療法が検討されている。抗原認識のところで述べたように、抗原が分解され抗原提示細胞上でT細胞に提示されるペプチド(T細胞エピトープ)を用いた免疫療法である。一方、IgE抗体と直接結合するのはB細胞によって認識されるB細胞エピトープであり、肥満細胞を活性化しアレルギー反応を惹起することができる。T細胞エピトープを含むペプチドは、B細胞エピトープを含まないか含んでも一価でありFcε1受容体をクロスリンクできないため、アナフィラキシーなどの副作用が起きないとされている。また、前述したように免疫療法の主なターゲットはT細胞であり、高濃度のT細胞エピトープの投与により抗原特異的にT細胞にアナジーが誘導でき免疫寛容に陥ると理論的には考えられる。

さて、欧米では、ネコ毛(Fel d 1)およびハチ毒(phospholipase A2)のペプチドを用いた研究が始められている。ネコ毛の抗原Fel d 1に含まれる2つの合成ペプチドを用いた検討では、臨床的有用性が示された<sup>32)</sup>。しかしながら、

副反応の発現が半数以上に認められ、その原因として用いたペプチドが少し長過ぎた（27 残基）ために IgE エピトープが含まれている可能性が指摘されている。しかしながら、その後の短いペプチド（16-17 残基）を用いた検討でも副反応が発現しているが、アレルギー反応は有意に抑制され、ペプチド治療群では IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  産生の抑制と IL-10 産生の増強を認めた。ハチ毒では、長めの 3 つの合成ペプチド（45-60 残基）（I 相試験）と短めの 4 つのペプチド（18 残基）で検討されている<sup>33,34</sup>。長いペプチドでは副反応が認められた症例があったが短いペプチドでは認められていないという。また、後者では、Th1/Th2 サイトカイン産生抑制と IL-10 産生増強、PBMC の増殖抑制、皮膚遅発反応の抑制が観察された。

これまで実際に行われたペプチド療法を眺めてみると、必ずしも副反応がゼロにはできていない。さらに、至適度であればアナジの誘導が可能であるが、さらに高濃度のペプチドでは逆にアレルギー反応を惹起してしまう危険性も指摘されている。選択するペプチドの長さ、投与量、投与回数など今後も更なる検討が必要となるだろう。さらに、ペプチド免疫療法の問題点として、個々の患者の T 細胞が認識するペプチドが異なることが挙げられる。また、同一のペプチドに反応しても個々の患者で T 細胞の反応性が異なることも指摘されている<sup>35</sup>。これらのことも十分検討した上で、将来的には個々の患者に合ったオーダーメイドの治療法として発展していくことが期待される。

## おわりに

抗原特異的免疫療法について、アレルギーの発症機序を踏まえた作用機序について考察を試みた。また、免疫療法の現状と将来的な治療法についても概説した。抗原特異的免疫療法は、アレルギーの根治療法として現在唯一の治療法である。しかしながら、花粉症をはじめアレルギー疾患の増加が著しい昨今、これからは予防的治療法としての抗原特異的免疫療法を見直すべき時にきているのではないかと思う。いわゆる予防医学としてのアレルギーワクチン療法は、本来の言葉の意味からしてもアレルギー治療の early intervention としての地位を将来獲得していくであろうと考える。

## 文 献

- 1) ARIA2001 日本語版編集委員：アレルギー特異的免疫療法：アレルギー疾患に対するワクチン療法。ARIA2001《日本語版》。ARIA 日本委員会、協和企画、120-126, 2006。
- 2) WHO Position Paper：「アレルギー免疫療法：アレルギー疾患の治療ワクチン」に対する世界保健機構（WHO）見解書。アレルギー 47: 749-794, 1998。
- 3) 増山敬祐、五十川修司：耳鼻咽喉科領域の分子生物学、分子遺伝学—アレルギーの分子生物学—。日耳鼻 101: 1442-1445,

- 1998。
- 4) 増山敬祐：鼻粘膜局所における IgE クラススイッチの制御。アレルギー科 9: 103-108, 2000。
- 5) 増山敬祐：通年性アレルギー性鼻炎の病態とそれに基づく薬物療法。山梨医学誌 18: 37-45, 2003。
- 6) 藤枝重治：12. 臨床医に必要なアレルギーの基礎知識 1) 気道の I 型アレルギー反応の特徴 (1) 浸潤細胞とサイトカイン。耳喉頭頸 76: 167-176, 2004。
- 7) Lichtenstein, L.M., Ishizaka, K., et al.: IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. J. Clin. Invest. 52: 472-482, 1973。
- 8) Håkansson, L., Heinrich, C., et al.: Activation of B-lymphocytes during pollen season. Clin. Exp. Allergy 28: 791-798, 1998。
- 9) Gehlhar, K., Schlaak, M., et al.: Monitoring allergen immunotherapy of pollen allergic patients: the ration of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. Clin. Exp. Allergy 29: 497-506, 1999。
- 10) Wachholz, P.A., Durham, S.R.: Induction of 'blocking' IgG antibodies during immunotherapy. Clin. Exp. Allergy 33: 1171-1174, 2003。
- 11) Jutel, M., Akdis, M., et al.: IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur. J. Immunol. 33: 1205-1214, 2003。
- 12) Garcia, B.E., Sanz, M.L., et al.: IgG4 blocking effect on the release of antigen-specific histamine. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 3: 26-33, 1993。
- 13) van Neerven, R.J., Wikborg, T., et al.: Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. J. Immunol. 163: 2944-2952, 1999。
- 14) van Neerven, R.J., Arvidsson, M., et al.: A double-blind, placebo-controlled birch allergy vaccination study: inhibition of CD23-mediated serum-immunoglobulin E-facilitated allergen presentation. Clin. Exp. Allergy 34: 420-428, 2004。
- 15) Flicker, S., Valenta, R.: Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. Int. Arch. Allergy Immunol. 132: 13-24, 2003。
- 16) Iliopoulos, O., Proud, D., et al.: Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. J. Allergy Clin. Immunol. 87: 855-866, 1991。
- 17) Durham, S.R., Ying, S., et al.: Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon- $\gamma$ . J. Allergy Clin. Immunol. 97: 1356-1365, 1996。
- 18) Wilson, D.R., Nouri-Aria, K.T., et al.: Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. J. Allergy Clin. Immunol. 107: 971-976, 2001。
- 19) Wilson, D.R., Irani, A.M., et al.: Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. Clin. Exp. Allergy 31: 1705-1713, 2001。
- 20) Benjaponpitak, S., Oro, A., et al.: The kinetics of change in cytokine production by CD4+ T cells during conventional allergen immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 103: 468-475, 1999。

- 21) 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.
- 22) Ling, E.M., Smith, T., et al.: Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 363: 608–615, 2004.
- 23) Akdis, C., Blaser, K., et al.: Genes of tolerance. *Allergy* 59: 897–913, 2004.
- 24) Blaser, K., Akdis, C.A.: Interleukin 10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin. Exp. Allergy* 34: 328–331, 2004.
- 25) 松岡伴和, 増山敬祐: 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. *耳鼻免疫アレルギー* 25: 249–251, 2007.
- 26) Passalacqua, G., Durham, S.R., et al.: Allergic rhinitis and its impact on asthma update: Allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119: 881–891, 2007.
- 27) 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—通年性鼻炎と花粉症—改訂第 5 版, 東京, ライフサイエンス, 2005.
- 28) Durham, S.R., Walker, S.M., et al.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341: 468–475, 1999.
- 29) Bernstein, D.J., Wanner, M., et al.: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113: 1129–1136, 2004.
- 30) 宇野正志, 他: 経口減感作療法 (免疫療法) の可能性. *アレルギーの領域* 4: 954–959, 1997.
- 31) 増山敬祐. 舌下免疫療法. *アレルギーの臨床* 27: 24–30, 2007.
- 32) Norman, P.S., Ohman, J.L. Jr, et al.: Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 154: 1623–1628, 1996.
- 33) Fellrath, J.M., Kettner, A., et al.: Allergen-specific T-cell tolerance induction with allergen-derived long synthetic peptides: results of a phase I trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111: 854–861, 2003.
- 34) Tarzi, M., Klunker, S., et al.: Induction of interleukin-10 and suppressor of cytokine signalling-3 gene expression following peptide immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy* 36: 465–474, 2006.
- 35) Ishikawa, T., Ikagawa, S., et al.: Human T cell response to antigen peptides of Japanese cedar pollen (CRY J 1). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 113: 255–257, 1997.