

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～

アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法

北村 嘉章

徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学分野

(平成30年10月31日受付) (平成30年11月9日受理)

はじめに

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を3主徴としたI型アレルギー疾患である。アレルギー性鼻炎の代表的疾患であるスギ花粉症は、東京オリンピックが開催された1964年に日光で発見された。一方、海外のイネ科の花粉症である hay fever はイギリスで1819年に発見されていることから、スギ花粉症の方が100年以上も新しい花粉症であることが分かる。しかしながら現在スギ花粉症は、日本人の4人に1人以上の約3000万人が罹患する世界に類を見ない日本の国民病となっている。そのアレルギー性鼻炎の治療法には、抗原の回避と除去、薬物療法、アレルギー免疫療法、手術療法がある。本稿では、アレルギー免疫療法の中でも舌下免疫療法について概説する。

アレルギー性鼻炎の有病率

スギ花粉症は1964年に発見された後、その有病率は1988年には16.2%となり、2008年には26.5%と20年で10%も増加した。さらに、主にダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎の有病率は1988年には18.7%であったが、2008年には23.4%に増加している。その結果、アレルギー性鼻炎全体の有病率は1988年には29.8%であったが、2008年には39.4%と増加し、日本国民の約4割がアレルギー性鼻炎に罹患している¹⁾。またアレルギー性鼻炎の発症は低年齢化がすすんでおり、西日本の小学生のアレルギー疾患有病率の経年変化をみると、アレルギー性鼻炎は増加の一途をたどり2012年には約3割に達し、気管支喘息やアトピー性皮膚炎と比べて、その増加が際立っている(図1)²⁾。アレルギー性鼻炎は自然寛解が少ないため、小児患者は対症療法では今後数十年にわたり治療が必要になると考えられ、根治的治療が求められ

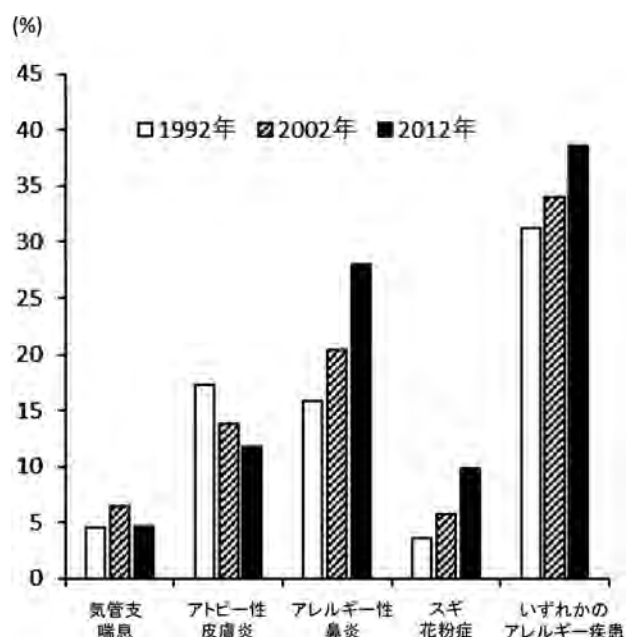


図1 西日本の小学生のアレルギー疾患有病率の経年変化(文献2より作成)

る。徳島県のアレルギー性鼻炎の有病率は、スギ花粉症が28.8%、通年性アレルギー性鼻炎が23%であり、アレルギー性鼻炎全体では37%と全国平均と同程度であり、治療を必要とする県民は少なくない。

アレルギー性鼻炎の発症メカニズム

アレルギー性鼻炎はI型アレルギー疾患であり、即時相では原因抗原とマスト細胞上の抗原特異的IgE抗体との抗原抗体反応により活性化されたマスト細胞からケミカルメディエーターであるヒスタミンが放出され、鼻粘膜上皮層に分布する三叉神経終末のヒスタミンH₁受容体を刺激し神経反射を介して、くしゃみ、鼻汁分泌と

鼻粘膜腫脹の一部を引き起こす。マスト細胞からは脂質メディエーターであるロイコトリエンも放出され、血管の拡張と血管外への血漿漏出による間質浮腫によって鼻粘膜腫脹を引き起こす。遅発相では、マスト細胞、Th2リンパ球で産生されるサイトカインのIL-4, 5, 13や脂質メディエーターと、上皮細胞、血管内皮細胞で産生されるケモカインのエオタキシンなどによって鼻粘膜に浸潤した好酸球を中心とする炎症細胞から遊離される脂質メディエーターや major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase などの顆粒蛋白によって鼻粘膜腫脹が起き炎症が慢性化する³⁾。

アレルギー免疫療法

アレルギー免疫療法は長期寛解や治癒が期待できる唯一の根本的治療法である^{4,5)}。1911年の Noon の報告以来、約100年の歴史があり、欧米で広く行われてきた。そのため軽症から最重症の患者まで広く適応があり (図2, 3), その有効性は二重盲検比較試験で証明されている⁶⁻¹⁰⁾。WHO 見解書では、アレルギー免疫療法はアレルギー性鼻炎の治療法であるが、アレルギー性結膜炎や気管支喘息にも効果があることや治療期間は3~5年が推奨されることが示されている。アレルギー免疫療法の作用機序は制御性 T 細胞の誘導による IgE 抗体の産

生抑制や抗炎症性サイトカイン IL-10, TGF-β の産生、遮断抗体の産生亢進などの免疫学的機序が考えられている。一方、薬物療法は現在最も多く行われている治療法であるが、一時的に症状を抑えるだけの対症療法であり根本的な治療法ではない。

皮下免疫療法は以前より行われてきたアレルギー免疫療法であるが、500~1000回の注射に1回程度の全身副作用が、また100万~250万回の注射に1回程度の致死性の副作用発現の危険性がある¹¹⁾。わが国のダニ抗原による皮下免疫療法でも、注射ペースで0.2~0.4%, 患者ペースで2~10%程度の患者でアナフィラキシーを含む全身反応を認め、アレルギー免疫療法の普及をはばんできた。しかし、舌下免疫療法の登場により、全身反応の副作用が非常にまれで安全性が高くなり、効果は劣らないことから急速に普及がすすんでいる。

舌下免疫療法

舌下免疫療法は1986年に初めて報告され、1993年には European Academy of Allergy and Clinical Immunology のガイドラインに、そして1998年には World Allergy Organization の position paper に記載され、安全性と有効性が示されている治療法である。日本では20年以上遅れてようやく2014年よりスギ花粉症に対し、また2015年より

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥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 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 + 鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤
	くしゃみ・鼻漏型には①, ②, ⑥。鼻閉型または鼻閉を主とする完全型には③, ④, ⑤, ⑥のいずれか1つ。	①~⑥のいずれか1つ。				必要に応じて点鼻用血管収縮薬を1~2週間に限って用いる。症状が特に強い症例では経口ステロイド薬を4~7日間処方する。
		点服用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬		点服用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬		
		アレルギー免疫療法				
		抗原除去・回避				

図2 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (文献1より引用)

ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対し保険適応となった。さらに、昨年まで12歳以上だった適応が今年から原則5才以上に広がったため、小児患者にも普及がすすんでいる。スギ花粉症に対する効果は、薬を全く使用しなくても無症状となるほぼ根治の例が2割弱、残念ながら無効な例が1割程度、その他の6, 7割の例は薬物療法と同等以上の効果とされている(図4)¹²⁾。

副作用の多くは局所反応であり、アレルゲン投与部位

である口腔の浮腫、搔痒感、咽頭刺激感、耳搔痒感などがある。初回には数時間続くこともあるが、徐々に発現時間が短くなっていき、ほとんどの症例は数週間程度で自然に改善する。舌下免疫療法によるアナフィラキシーの発生については、これまで11例の報告があり、約1億回の投与に1回といわれている。皮下免疫療法では死亡例もあるが、舌下免疫療法では死亡例の報告はない¹³⁾。

注意すべき点は、3~5年にわたる長期間の治療であ

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 ③Th2サイトカイン阻害薬 ④鼻噴霧用ステロイド薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③Th ₂ サイトカイン阻害薬 ④第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 ⑤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 もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤
	①, ②, ③, ④のいずれか1つ。	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。	①, ②, ③, ④, ⑤のいずれか1つ。 必要に応じて①, ②, ③に⑤を併用する。		必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の1~2週間に限って用いる。
鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術					
アレルゲン免疫療法					
抗原除去・回避					

図3 通年性アレルギー性鼻炎の治療(文献1より引用)

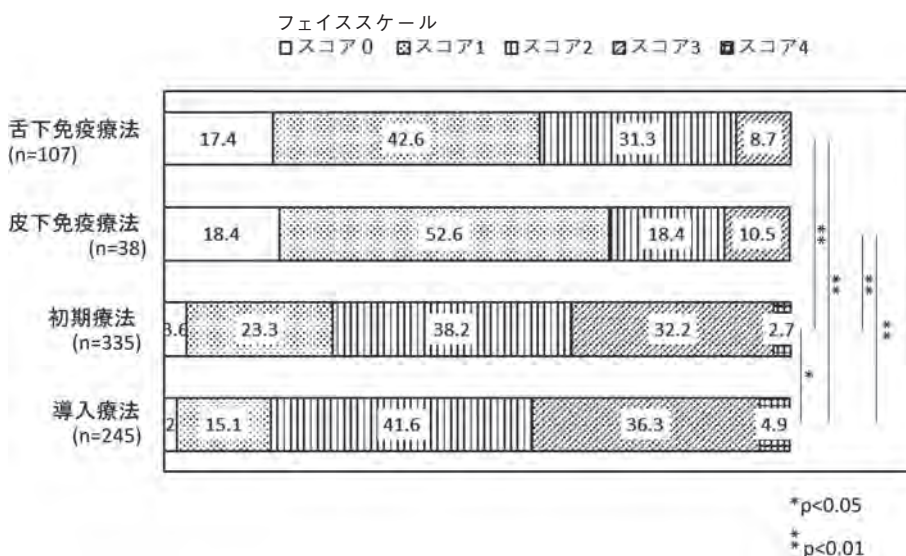


図4 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果(文献12より作成)

るため、治療開始前には鼻内視鏡検査で鼻ポリープやアデノイド肥大、鼻腔形態異常、腫瘍性病変などの他の疾患を鑑別する必要がある。また、スギ花粉舌下免疫療法では、スギ花粉飛散期はスギ花粉への過敏性が高まっているため開始できず、また即効性はないため飛散期の3ヵ月前には開始することが望ましいとされている¹⁴⁾。よって徳島では次のスギ花粉シーズンに向けて、前年の6月から11月に治療を開始することとなる。

舌下免疫療法の新規感作と喘息発症の予防効果

舌下免疫療法には鼻、眼のアレルギー症状への効果だけでなく、新規アレルゲンの感作の予防効果があることが知られている。ダニ通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、舌下免疫療法を3～5年施行した群では、15年後にダニ以外の花粉などの新規アレルゲンに感作したのは、3年施行群で21%、4年施行群で12%、5年施行群で11%であった。一方、舌下免疫療法を施行しなかった群は15年後には全例100%に新規アレルゲンの感作を認めた¹⁵⁾。

さらに舌下免疫療法には喘息発症の予防効果があることも知られている^{16,17)}。小児のアレルギー性鼻炎患者で舌下免疫療法を3年施行した144例は、3年後に持続型喘息を発症したのは2例1.5%だったのに対し、舌下免疫療法を行わなかった72例は19例28.2%が持続型喘息を発症した(図5)¹⁸⁾。以上より舌下免疫療法には新規感作と喘息発症の予防効果が期待できる。

おわりに

舌下免疫療法は、すでに日本全国のスギ花粉症患者の約10万人に、またダニ通年性鼻炎患者の約5万人に安全に行われており、徳島県のアレルギー性鼻炎患者も舌下免疫療法の恩恵が受けられるよう、本治療がさらに普及することが望まれる。

文 献

- 1) 大久保公裕 他：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8版。ライフサイエンス, 2016
- 2) 西間三馨 他：西日本小学児童におけるアレルギー疾患発症率調査—1992, 2002, 2012年の比較—日本

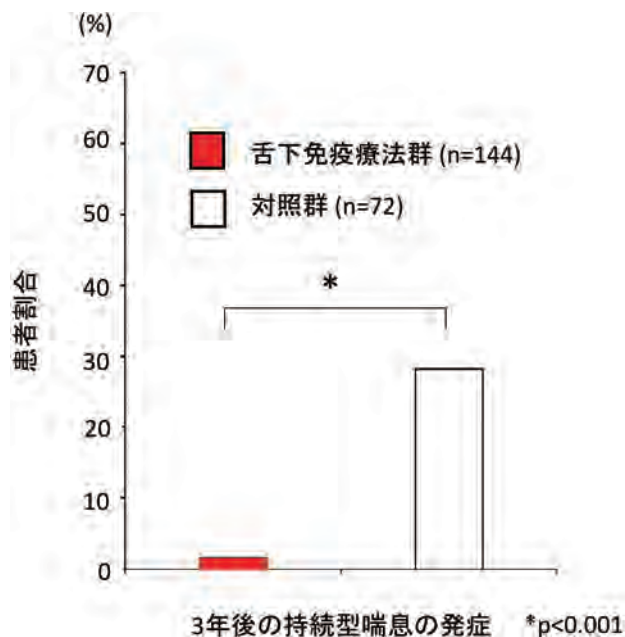


図5 舌下免疫療法の喘息発症の予防効果 (文献18より作成)

小児アレルギー学会誌, 27 : 149-69, 2013

- 3) 北村嘉章, 武田憲昭：アレルギー性鼻炎—メカニズム1. 生理学的機序. 診断と治療のABC, 127 : 19-25, 2017
- 4) Potter, P.C. : Update on sublingual immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 96 : S22-5, 2006
- 5) Durham, S.R., Emminger, W., Kapp, A., *et al.* : SQ-standardized sublingual grass immunotherapy : confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 129 : 717-25, 2012
- 6) Lin, S.Y., Erekosima, N., Kim, J.M., *et al.* : Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *JAMA*, 27 : 309 : 1278-88, 2013
- 7) Radulovic, S., Calderon, M.A., Wilson, D., Durham, S. : Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 8 : 1-140, 2012
- 8) Sabbah, A., Hassoun, S., Le Sellin, J., André, C., Sicard, H. : A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy*, 49 : 309-13, 1994
- 9) Horak, F., Stübner, P., Berger, U.E., Marks, B., Toth,

- J., Jäger, S.: Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **8**: 165-71, 1998
- 10) Tari, M.G., Mancino, M., Monti, G.: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol. Immunopathol (Madr)*., **18**: 277-84, 1990
- 11) 永田真 他: ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の手引き. 一般社団法人日本アレルギー学会, 2018
- 12) 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木祐輔 他: スギ花粉症舌下免疫療法の治療3年目112例の臨床効果. *アレルギー*, **66**: 1172-80, 2017
- 13) Wise, S.K., Schlosser, R.J.: Evidence-based practice: sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, **45**: 1045-54, 2012
- 14) Di Bona, D., Plaia, A., Scafidi, V., *et al.*: Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 558-66, 2010
- 15) Marogna, M., Spadolini, I., Massolo, A., *et al.*: Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 969-75, 2010
- 16) Di Rienzo, V., Marcucci, F., Puccinelli, P., *et al.*: Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin. Exp. Allergy*, **33**: 206-10, 2003
- 17) Novembre, E., Galli, E., Landi, F., *et al.*: Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **114**: 851-7, 2004
- 18) Marogna, M., Tomassetti, D., Bernasconi, A., *et al.*: Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **101**: 206-11, 2008

Sublingual immunotherapy on Japanese cedar pollinosis and mite allergic rhinitis

Yoshiaki Kitamura

Department of Otolaryngology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Allergic rhinitis is a typical type I allergy in which allergic conjunctivitis and allergic rhinitis develop. Approximately 25% of the Japanese population are affected by Japanese cedar pollinosis and proportion of severe status patients is higher than with grass or ragweed pollinosis, which are the representative conditions in other countries. Many of the patients with cedar polinosis have also been sensitized to cypress pollen which disperses after cedar pollen. Consequently, symptoms of cedar pollinosis are followed by those of cypress pollinosis, so the symptoms last, though they are seasonal, for as long as four months from February to May.

Pharmacological therapy prescribed by general practitioners is the common modality for the treatment of allergic rhinitis. However, both oral and topical medications are symptomatic treatment. They do not cure it or remain effective until the following year.

Sublingual immunotherapy (SLIT) is safer than subcutaneous immunotherapy (SCIT) that is conventional antigen-specific immunotherapy, the only treatment modality by which complete cure of the disease can be expected. Treatment with SCIT requires special attention because it may cause, as a side effect, anaphylactic shock, which prevents the therapy from becoming popular in Japan. In order to reduce the possibility of this side effect, immunotherapy is administered by other routes, such as sublingual, intranasal, oral and transbronchial in Europe and the United States. SLIT has become popular and the efficacy of SLIT has been proven in placebo-controlled, double-blind comparative studies using pollen and house dust mite. As for side effects due to SLIT, there are no reports of anaphylactic shock, but oral itching and swelling, skin reaction, and mild asthma-like attacks have been reported. Oral itching is usually diminished for a few times after allergen administration.

Key words : allergic rhinitis, Japanese cedar pollinosis, antigen-specific immunotherapy, sublingual immuno-therapy