

— 話 題 —

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学
大久保公裕

はじめに

抗原特異的免疫療法 (sub-cutaneous allergen specific immunotherapy ; SCIT) は 1911 年に Noon が皮下注射ではじめて行って以来¹, 続いている治療法である。本邦では通年性アレルギー性鼻炎に対し, その高い治療効果が認められているが, スギ花粉症に対しての効果が低い。これは花粉症の症状が飛散する花粉量に依存し, また近年ではその飛散量が増加しているため SCIT の効果が相対的に低下している, あるいは SCIT の投与抗原量が少ないためである。有効性が確認されつつも SCIT が一般的な治療にならない原因にこのスギ花粉症に対する効果とアナフィラキシーの問題がある²。頻度は必ずしも高くないが, 致死的な副作用の出現の可能性を考えると一般的にならない大きな理由となる。この SCIT の副作用を減少させるため欧米では抗原投与ルートを変更させた代替免疫療法がかなり以前より行われている。その方法には経鼻, 舌下, 経口があり, それぞれ二重盲検比較試験でも有効性が証明されているが日本では開発が行われていない。このため製薬会社の援助なしに日本医科大学耳鼻咽喉科で行っている舌下免疫療法 (sub-lingual immunotherapy SLIT) を中心に解説する。

舌下免疫療法 (SLIT) の実際

SLIT は欧州で高い有効性を示し, これを評価した二重盲検比較試験のどれをとってもアナフィラキシーの報告はない³⁻⁵。エビデンスレベルの高い 3 つの論文での SLIT 115 症例で喘息 1 症例, 下痢 1 症例であった。喘息発作の詳細な記載はないが, アナフィラキシーではないことが記されている。また最近の報告で 1 症例のアナフィラキシー様の反応が観察されたが, 大事には至っていない⁶。

これら数々の報告を受け, 世界の花粉症の中で最も飛散花粉量の多いと考えられるスギ花粉症に対して SLIT を適応させるべく研究を始めた。まず初めのヒト口腔粘膜の培養実験から皮下注射による SCIT での注射量の倍量をアレルギーとして口腔粘膜に接種すれば, 皮下注射の場合とほぼ同じ効果が得られる事が推測された⁷。この基礎実験を含むいくつかの検討より, SLIT をスギ花粉症患者に対して日本医科大学倫理委員会の承認を受け行った。実際の舌下では抗原が流れ出ないようにパンの小片を用いて舌下に抗原を置き, 2 分間保持させ, 口腔内のリンパ組織に十分に抗原を提示できるようにして行った。

投与スケジュールは 1 週間目から 4 週目までは毎日で 5 週間目では最高濃度 20 滴を 1 週間のうち 2 回, 6 週目以降は季節を通じて 1 週間に 1 回, 抗原エキス 2,000 JAU/mL を 20 滴舌下に投与した。2005 年にはスギ・ヒノキ花粉飛散は約 12,000 個と大量飛散の年であった。ランダム化されていない比較研究ではなく, 高いレベルのエビデンスの作成として 60 症例でのプラセボ対照の二重盲検比較試験 (RCT) を行った。今までの薬物療法との比較研究では症状スコアでは SLIT は薬物療法と有意差がなかったが, 症状薬物スコアでは SLIT 群が有意に低く, 薬物療法より効果を示していた。2005 年の RCT では国際的な評価を得ている SLIT がスギ花粉症においてもプラセボより有意に症状スコアを下げたことが示された⁸。

また副作用は少数であるが, 確認された。もちろんアナフィラキシーや喘息発作はないが, 抗原投与時の舌や口腔の痒み, しびれ感, 鼻汁増加, 皮膚の痒み, 蕁麻疹が合わせて 10% 程度の頻度で認められた。今回の症例数は少なく, 完全なる安全性の根拠にはならないが過去の報告を併せ, 注射との実際的な関係を考えても副作用は少ない事が示唆される。

SLIT の効果発現機序では局所の免疫誘導が最も考えやすいが, 現在まで効果発現機序の検討は少ない⁴。1999 年の SLIT 開始早期での PBMC の SI の増加は少なくとも舌下した抗原の免疫誘導が全身に生じたことを示している。SLIT では従来の SCIT と比較し, 全身への影響を少なくすることによって副作用を少なくしようとしたものである。しかし今回の結果は全身性の免疫誘導をも生じることが分かった。ここは今までの鼻内や経口の局所免疫療法と大きく異なる部分である。しかし結局は局所免疫誘導の方が全身性への影響より大きいと考えられる。今後症例数を増加させた同様の検討あるいは詳細な動物実験での局所リンパ節などの検討から SLIT の効果発現機序をさらに明らかにしなければならない。

考 察

SCIT の最もその行く手を阻むのはアナフィラキシーを含む副作用である。大西らは 1979~90 年の 1,642 例中 17 例で生じ, うち 5 例はカルテの表記ミス, 読み取りミスであると報告している。これを除くと発疹, 呼吸症状, 循環器症状の出現率は症例ベースで 1% 以下であり, 注射の回数ベースではもっと低率である。しかしアナフィラキシー 1 症例も経験し, これを報告している⁹。このことから SCIT を一般医家にこれを無理に勧めることはできず, 非アナフィラキシー免疫療法が重要になってくる。この方法論の最も早く実現可能な治療が SLIT である。最終的な臨床での使用までには医薬品としての認可を受けてゆくのか, また先進医療としてまず専門施設で施行してから, 一般医家の先生方へ広げてゆくのかは, 現在模索中である。

文 献

1. Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1574.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, Creticos PJ, Dayer JM, Durham SR, Demoly P, Goldstein RJ, Ishikawa T, Ito K, Kraft D, Lambert PH, Lowenstein H, Muller U, Norman PS, Reisman RE, Valenta R, Valovirta E, Yssel H: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-405.
3. Tari MG, 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* 1990; 18: 277-284.
4. Sabbah A, Hassoun S, Sellin J, Andre C, Sicard H: A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994; 49: 309-313.
5. Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S: Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 165-171.
6. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno Mde J, Canonica GW, Penagos M: Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 304-310.
7. 大久保公裕, 秋元利香, 奥田 稔, 八木聡明, 阪口雅弘, 井上 栄: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の基礎: ヒト口腔粘膜でのスギ major allergen 吸収率. *耳鼻免疫アレルギー* 1997; 15: 21-26.
8. Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M: A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergology International* 2008; 57: 265-275.
9. 大西正樹, 池田雅一, 大塚博邦, 藤倉輝道, 奥田 稔: 当教室における特異的減感作療法の副作用. *耳鼻* 1991; 37: 1073-1078.

(受付: 2008年12月8日)

(受理: 2009年1月7日)