

小児アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法

川島佳代子

大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター耳鼻咽喉科

小児アレルギー性鼻炎は低年齢化傾向にある。環境要因の影響も受けるスギ花粉症についても、小児期における有病率が著しく増加している。また小児期では、さまざまなアレルギー疾患を合併することが多く、互いに影響を及ぼしている。アレルギー性鼻炎では、自然治癒は期待できず、重症化する前に早期介入することが重要である。アレルギー免疫療法は、アレルギーの自然経過を修飾できる治療法として期待されており、気管支喘息発症の抑制や新規アレルギー感作を抑制することも報告されている。安全性が高い投与方法とされる舌下免疫療法は、日本においても2018年に小児に保険適用となった。小児に対する安全性と有効性の検討はまだ十分とは言えないが、今までの報告では成人と同等とされている。小児に対する投与では、患児とその保護者に十分に治療法を説明した上で開始し、治療開始後も、感染症罹患時や学校行事などに対してその都度対応を行い、継続できる環境を整えることが重要である。舌下免疫療法を含むアレルギー免疫療法は、作用機序や長期間の効果などまだ十分に解明されていないことも多い。アレルギー性鼻炎を持つ小児にとって、これらの解明が今後なされることが待ち望まれる。

キーワード：アレルギー性鼻炎、舌下免疫療法、小児

略語：AR, allergic rhinitis; HDM, house dust mite; AIT, allergen immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy;

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology

I. はじめに

小児アレルギー性鼻炎の発症は低年齢化傾向にある。小児期に発症したアレルギー性鼻炎は、大人になっても治癒が難しく、長期間罹患することとなる。アレルギー性鼻炎は、生活の質を低下させ、労働生産性低下をもたらすことが知られており、早期に小児期からアレルギー性鼻炎症状をコントロールし、自然経過の修飾を試みることは重要である。本稿では、小児アレルギー性鼻炎の特徴と、小児に対する舌下免疫療法の現状と今後についての展望を述べる。

II. 小児アレルギー性鼻炎の疫学と特徴

2019年に行われた日本におけるアレルギー性鼻炎の有病率調査の結果¹⁾では、アレルギー性鼻炎全体の有病率は、

49.2%と増加していた(図1)。従来、通年性アレルギー性鼻炎はより低年齢で発症し、花粉症はそれより高い年齢で発症するとされていたが、今回の調査において小児におけるスギ花粉症の有病率について、5歳から9歳で30.1%、10歳代においては49.5%にものぼっており、花粉症においても低年齢化が進んでいることが明らかとなった(図2)。

従来からアレルギー性鼻炎は、遺伝的要因が強く関与する疾患として知られている。アトピー素因をもつ小児が、出生早期に乳児湿疹、食物アレルギー、気管支喘息と次々アレルギー疾患を発症するという、いわゆるアレルギーマーチ²⁾という概念があり、アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患についても患者数は増加傾向であるとされ、複数のアレルギー疾患を合併している小児も多い。乳児期に食物アレルギーを発症した小児は、食物摂取によりアナフィラキシーショックを起こすこともあり、日常生活に大きな影響をもたらしている。食物アレルギーを起点としてアレルギー性鼻炎を発症するリスクについては、数か国でコホート研究や横断的研究³⁾がなされている。昨今、食物アレルギー児童が増加していることで、今後さらに鼻炎を発症する児童が増加する可能性があるかと予測される。

Yonekuraら⁴⁾の検討では、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎で通院中の患児を前向きに観察した結果、アレルギー

2020年10月1日受稿

別冊請求先：川島佳代子

〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1

大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター耳鼻咽喉科

TEL: 072-957-2121, FAX: 072-958-3291

E-mail: k.kawashima@ra.opho.jp

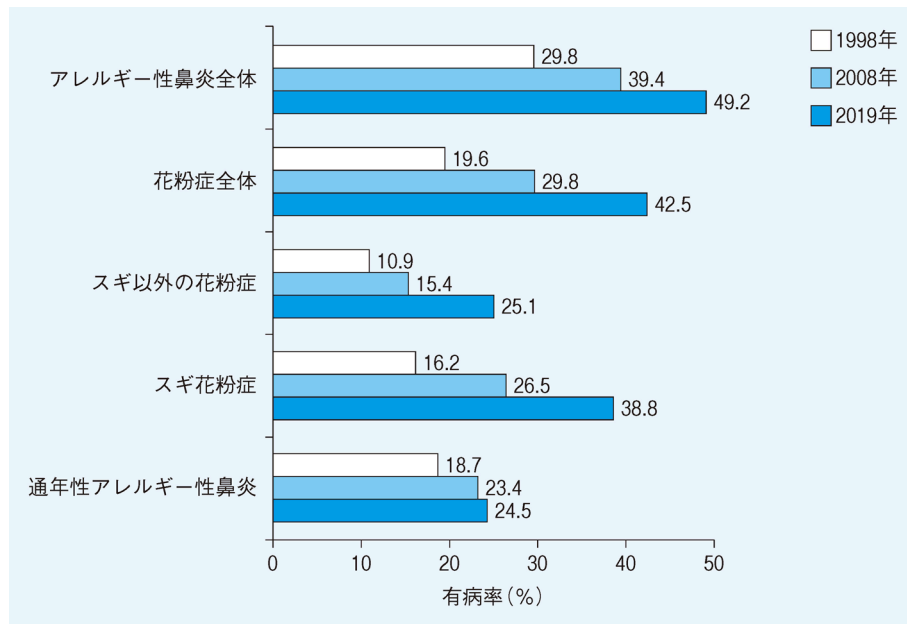


図1 1998年, 2008年, 2019年の有病率 (文献1, 12より引用)

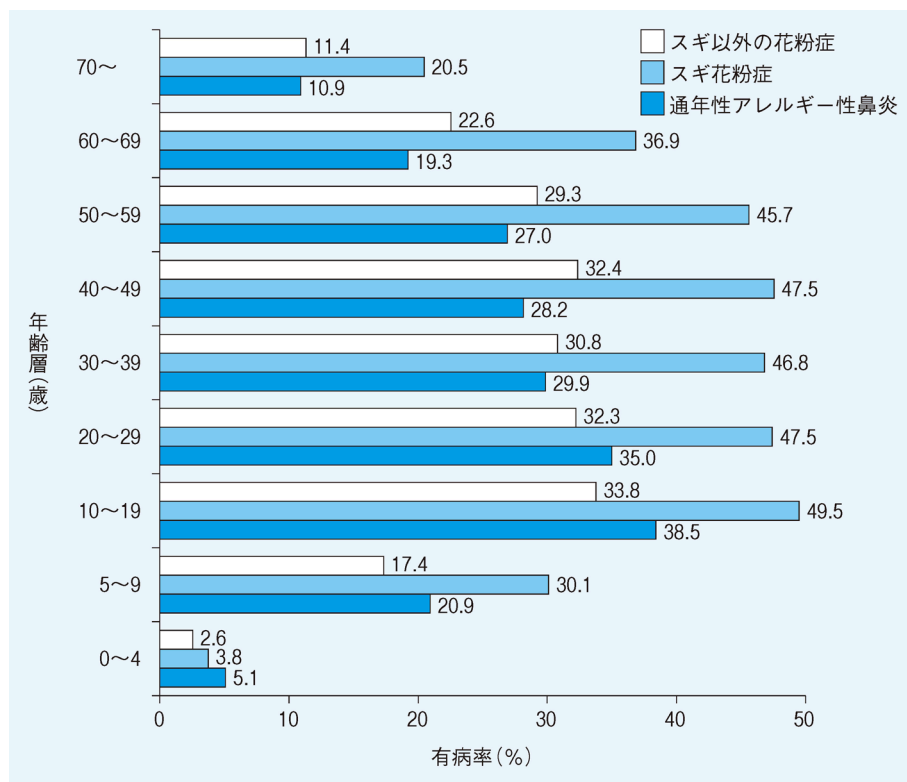


図2 年齢層別有病率 (2019年) (文献1, 12より引用)

ギー性鼻炎の発症は鼻汁中のへ好酸球の出現, 高いIgE値, ハウスダスト・ダニIgE高値が発症に有意に関連しており, また喘息発症の危険因子としてはアレルギー性鼻炎の存在が大きいと報告している。またアレルギー性鼻炎と気管支喘息は小児においても成人においても高率に合併

し⁵⁾, 一つの気道と考えられるように互いに影響を及ぼしている。

最近の研究では, 大気汚染がアレルギー性鼻炎の有病率の増加に寄与していることが示唆され⁶⁾, いくつかの国において空気中の花粉飛散量と花粉感作は相関していること

が示されている⁷⁾。増田ら⁸⁾は、243名のアレルギー疾患をもつ小児と137名の同疾患をもたない児について血清学的検討を行ったところ、スギCAP-RAST陽性率はアレルギー疾患群で47.1%、非アレルギー疾患群で19.9%であり、スギ陽性率はアレルギー疾患群では3歳から5歳で急激に高くなっており、非アレルギー疾患群では幼児期から思春期にかけて徐々に増加していたと報告した。小児においてもスギ花粉症の発症は、アレルギー素因の影響を受け、花粉飛散という環境要因も加わり、早期に発症していることが示唆される。このようなことから、アレルギー性鼻炎は、遺伝的要因と環境要因が複雑に影響する病態であると認識されつつある。

小児におけるアレルギー性鼻炎の診断は、成人と比べ自覚症状も把握も難しく困難である。保護者も鼻症状に着目していないケースも多く、いつ発症したのか把握されていないことも多い。Osawaら⁹⁾は、1歳6ヶ月検診において、検診児408人のうち44例(10.7%)が抗原特異的IgE抗体陽性、29例(7.1%)が鼻汁好酸球陽性であり、8例(2.0%)が特異IgE抗体陽性と鼻汁好酸球陽性を示したと報告した。また特異IgE抗体陽性と鼻汁好酸球陽性を示した乳児のうち、6人(1.5%)に鼻症状があり、1歳6ヶ月児の発症率は1.5%~10%と推測されている。このことから出生早期から発症する小児も存在すると考えられているが、小児のアレルギー性鼻炎の発症についてはこれからまだ検討が必要である。

小児の鼻炎に対しては、小児特有な点を考慮する必要がある。European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) のポジションペーパー¹⁰⁾では、小児の鼻炎は、アレルギー性鼻炎、感染性鼻炎、非アレルギー・非感染性鼻炎に分けられるとされ、小児の鼻炎の特徴として結膜炎、気管支喘息、難聴、鼻副鼻腔炎、睡眠障害、花粉食物アレルギー症候群などを合併すると述べている。また鑑別疾患として学童期前では、後鼻腔閉塞、免疫不全症、アデノイド肥大、異物を考えねばならないとし、学童期以降では、鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、繊毛機能不全、髄液漏、凝固機能異常、鼻中隔彎曲などを鑑別診断として挙げている。アレルギー性鼻炎は生活の質(quality of life; QOL)の低下をきたすことが知られているが、小児においても中等症から重症のアレルギー性鼻炎によって、睡眠障害など生活の質の低下を起こすことが報告されており¹¹⁾、発症後早期の診断、治療が望ましい。

III. アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法

アレルギー性鼻炎に対する治療法として、鼻アレルギー診療ガイドライン¹²⁾に記載されている治療法は①患者とのコミュニケーション②抗原除去と回避③薬物療法④アレルギー免疫療法⑤手術療法である。多くの場合、重症度、病型に応じて患者の希望を考慮し、組み合わせて行わ

れることが多い。

アレルギー免疫療法(allergen immunotherapy; AIT)は、病因アレルギーを投与することで、アレルギー疾患の自然経過の修飾と、全身的・包括的な臨床効果を期待して行われる。機序としては、①アレルギー特異的なTh2型免疫応答の緩和②Th1型免疫反応の誘導③制御性T細胞の誘導④アレルギー特異的IgG4抗体の産生などが考えられている¹³⁾。まだエビデンスは確立されていないが、気管支喘息発症の抑制や新規アレルギー感作を抑制する報告もみられる。

アレルギー免疫療法の適応については、日本においては軽症から重症まですべての患者に推奨されているが、EAACIのポジションペーパー¹⁴⁾では、原因アレルギーIgE陽性で中等症から重症の症状を呈するアレルギー性鼻炎患者に適応があり、軽症でも長期的な効果を希望する患者にも適応があるとしている。一方、絶対的禁忌とすべき症例は、コントロール不良な喘息症例、自己免疫疾患活動期(治療不応)、悪性腫瘍、妊娠(免疫療法開始時)、2歳未満の小児、AIDSと記載されている(表1)¹⁵⁾。

舌下免疫療法(sublingual immunotherapy; SLIT)は有効性と安全性のバランスのとれた治療法として1986年にヨーロッパで初めて報告され¹⁶⁾、その後有効性や安全性の検討が行われてきた。日本においても2014年に初めてスギ舌下液が保険適用となった。2015年にはダニ舌下錠、2018年にはスギ舌下錠も保険適用となり、日本においてもその後施行患者が徐々に増加している。EAACIのポジションペーパー¹⁴⁾では、季節性アレルギー性鼻炎に対する舌下

表1 皮下免疫療法、舌下免疫療法の絶対的禁忌と相対的禁忌(文献15より作成)

医学的狀態	禁忌
喘息(部分的コントロール)	相対的
喘息(コントロール不良)	絶対的
自己免疫疾患 寛解期	相対的
自己免疫疾患 活動期(治療不応)	絶対的
悪性腫瘍	絶対的
β遮断薬	相対的
ACE阻害薬	—
MAO阻害薬	—
心血管系疾患	相対的
妊娠(アレルギー免疫療法開始時)	絶対的
妊娠(アレルギー免疫療法継続中)	—
小児(2歳未満)	絶対的
小児(2~5歳)	相対的
その他の年齢層	—
HIV(A, B stages; CD4+ > 200/μl)	相対的
AIDS	絶対的
精神疾患	相対的
慢性感染症	相対的
免疫不全	相対的
免疫抑制剤の使用	相対的

表2 European Academy of Allergy and Clinical Immunology；EAACI ガイドラインにおける舌下免疫の推奨レベル（文献14より作成）

			大人		小児	
			エビデンスレベル	グレード	エビデンスレベル	グレード
短期間の有効性	季節性 AR	草木舌下液	I	B	I	A
		草木舌下錠	I	A	I	A
	通年性 AR	HDM 舌下液	I	C	I	A
		HDM 舌下錠	I	A	I	A
長期間の有効性	季節性 AR	舌下錠または舌下液	I	A	I	A
	通年性 AR	HDM 舌下錠	I	B	I	C

AR, allergic rhinitis; HDM, house dust mite

免疫療法は、成人および小児において短期的および長期的にも強く推奨されている（成人、小児ともにグレードA）。また通年性アレルギー性鼻炎に対するダニ舌下免疫療法において、ダニ舌下錠は、短期的な効果としては成人、小児ともに優れているが（グレードA）、長期的な効果は季節性アレルギー性鼻炎より、やや劣る結果となっている（成人グレードB、小児グレードC）（表2）。

一方、舌下免疫療法の副作用は、コクランレビュー¹⁷⁾において、49の舌下免疫療法の臨床研究のメタ解析の結果は、副反応はほぼ局所に限定されており、重篤な全身反応を示した症例はなく、アドレナリン使用例もなかったと述べており、舌下免疫療法は安全性に優れた治療法といえる。

IV. 小児アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法

アレルギー性鼻炎は低年齢化しており、罹患期間が長いことを考えると、小児において発症早期から治療介入が求められる。そのことから、小児アレルギー性鼻炎患者に対して、アレルゲン免疫療法、なかでも安全性の高いSLITを積極的に進めることは意義があると考えられる。GAPトライアル¹⁸⁾では小児季節性アレルギー性鼻炎患者に対して、SLITを開始することによって喘息症状と喘息に対する薬物スコアの低下を認めたと報告した。海外ではその他、さまざまな早期介入の試みがなされているが、エビデンスとしてはまだ十分ではない。

日本においては2018年からスギ舌下錠、ダニ舌下錠が12歳以下の小児でも保険適用となった。懸念されるのは小児に対する投与の安全性であるが、日本ではMasuyamaら¹⁹⁾や、Okamotoら²⁰⁾が小児に対するダニの舌下錠の有効性と安全性について報告している。Masuyamaら¹⁹⁾は、ダニの舌下錠は中等症から重症の5歳から11歳の小児において、大人と同等に有意に総鼻症状スコアが低下し、安全に施行できたとしている。Okamotoら²⁰⁾も同様に、5歳から16歳の小児におけるダニ舌下錠の検討で、有意に通年性アレルギー性鼻炎の症状が改善し、安全性についても大人と同等であったとした。また、Zhangら²¹⁾による中国で

の検討では、ダニ単独感作小児と、複数の抗原に感作されている小児に対しダニ舌下液によるSLITを行い、どちらの群においても症状の改善が認められ、安全性についても差がみられず、IL-2とTGF- β 1は、単感作群と多感作群ともに治療後に有意に増加し、IL-4およびIL-17 α は有意に低下したと報告した。また実地臨床でも、湯田ら²²⁾は、スギ舌下錠治療例で11歳以下と12歳以上で初年度に検討した結果では、スギ花粉飛散期までにみられた副反応の発現率はともに56.5%であり、全く差はなかったと報告している。小児における安全性、有効性についても、今後さらにエビデンスが構築されていくものと考えられる。

V. 小児に対する舌下免疫療法における注意点や取り組みについて

小児に対して舌下免疫療法を開始する際には、保護者のかかわり方が重要となる。舌下免疫療法については、開始時に十分に知識を持たない保護者も多く、患児と保護者に十分に治療について理解してもらう必要がある。

当センターで2018年ダニまたはスギのSLITを開始し、開始後2ヶ月経過した小児（開始時15歳以下）の保護者86名に対して郵送でアンケートを実施した²³⁾。舌下免疫療法を始める前の懸念事項について最も多かったのが“毎日服用できるか”であり、次いで“長期間継続できるか”、“アナフィラキシーが起こるかどうかの心配”、などであった（図3）。開始後の副作用について（図4）は、“思っていたより軽い”、“思っていたよりやや軽い”と答えた割合は、スギ、ダニともに60%以上と高い割合を示し、逆に“思っていたより重い”、“思っていたよりやや重い”との回答はダニは11.1%、スギは13.6%と低い割合であった。開始前は不安を感じることも多いが、十分に治療法を理解すれば、開始後は安心して継続できると考える。

舌下免疫療法はアドヒアランスが重要であるが、海外での検討ではドロップアウト症例が多いとされている²⁴⁾。アドヒアランスを保ち、ドロップアウトを防ぐためには、患者教育が重要であり²⁵⁾、想定される副反応や治療経過、起こりうる可能性のあることなどをあらかじめ患者および保

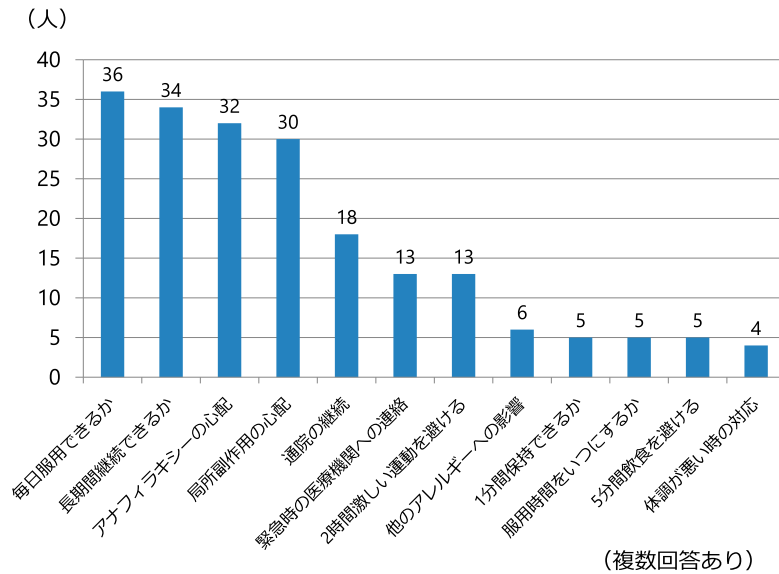
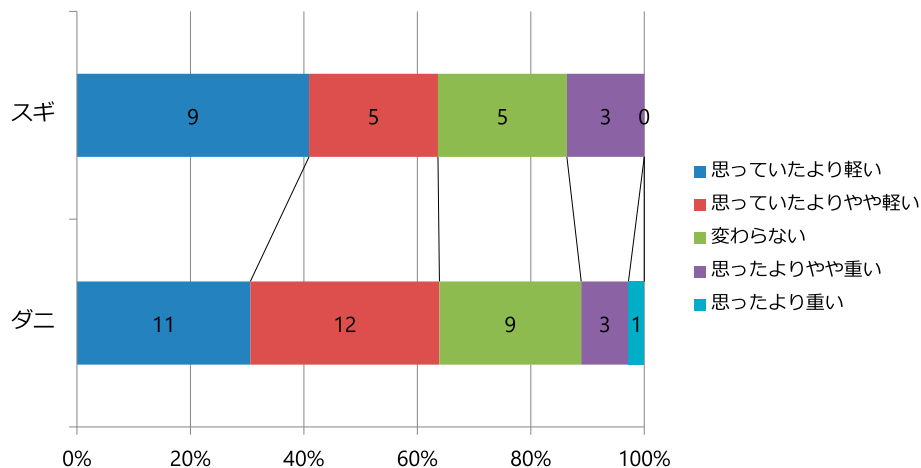


図3 舌下免疫療法を始める前の懸念事項 (文献23より作成)



(P=0.8105)

図4 舌下免疫療法開始後の副作用について (文献23より作成)

護者に伝え、十分に理解を得る必要があると考える。

しかしながら、日常臨床で個々の患者に、舌下免疫療法の意義、方法、得られる効果などの説明のための時間を十分に取ることは容易なことではない。当センターでは小児例が多いために夏休みに導入希望される小児が多く、患児と保護者に理解を得ることに要する時間を個々には取れない状況であったことから、舌下免疫療法を希望する小児に対して、多くの小児患者を一度に効率的に、かつ十分に指導を行える方法として、夏休み初期に舌下免疫療法の初回集団投与を試みた。安全に施行できる体制を整えつつ、多職種での舌下免疫療法初回の集団教育指導体制を取り入れた。時期は夏休みに施行し、初期の副反応に対して自宅での観察が行いやすいことや、親子で毎日の服用習慣を確立できることも想定した。この集団指導に対する保護者への

アンケート結果²⁶⁾では、集団指導について“よかった”、“ややよかった”という回答が78%であり、良好な評価を得ている。導入後も長期間継続できるよう、感染症の罹患や学校生活での変化を想定し対応できるよう、定期的な状態の評価に努めることが重要である。

VI. 今後の小児に対する舌下免疫療法

小児における舌下免疫療法を含むアレルギー免疫療法(AIT)の課題として、Arasiら²⁷⁾は、①草木のAITによる喘息発症抑制の長期効果 ②ダニ抗原によるAITを施行した小児における喘息発症抑制効果 ③抗原感作の抑制効果を示すためには、AITを何歳から開始すべきか ④感作抑制効果を示すには、何年間AITを施行すべきか ⑤感作

抑制効果を示すための製品、投与方法は何が適切か ⑥ AIT の費用対効果について ⑦ AIT の効果を予測、あるいは評価するバイオマーカーの確立 ⑧投与中止後の長期的効果について ⑨ AIT 副作用評価の標準化 ⑩アドヒアランス向上のためのアプローチ ⑪作用機序のさらなる解明などをあげている。

AIT の施行については、近年、個別化治療 (Precision Medicine) の重要性が認識されつつあるが、AIT においても、患者の希望を考慮し、エンドタイプを考慮した適応基準が確立することが望まれる。

VII. まとめ

小児におけるアレルギー性鼻炎患者の増加は著しい。小児アレルギー性の発症を早期に診断し、症状が継続している小児や、根治的な治療を希望される小児においては、早期にアレルギー免疫療法を、その中でも安全性の高い舌下免疫療法の施行を考慮し、施行後は治療継続できるよう経過観察し、随時状況に応じて対応することが重要である。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) 松原 篤, 坂下雅文, 他. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2019 (1998 年, 2008 年との比較): 速報—耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として. 日耳鼻 2020; 123(6): 485–90.
- 2) 馬場 実. アレルギー疾患の発症と展開—予知と予防の可能性について. アレルギー 1989; 38: 1061–9.
- 3) Pénard-Morand C, Raherison C, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy*. 2005; 60(9): 1165–71.
- 4) Yonekura S, Okamoto Y, et al. The onset of allergic rhinitis in Japanese atopic children: a preliminary prospective study. *Acta Otolaryngol*. 2012; 132(9): 981–7.
- 5) Pawankar R, Bunnag C, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008. *World Allergy Organ J*. 2012; 5(Suppl 3): S212–7.
- 6) Wang XD, Zheng M, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy*. 2016; 71: 1170–80.
- 7) Biedermann T, Winther L, et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019; 74(7): 1237–48.
- 8) 増田佐和子, 藤澤隆夫, 他. 乳児期から思春期までの小児におけるスギ花粉感作の実態. アレルギー 2006; 55(10): 1312–20.
- 9) Osawa Y, Suzuki D, et al. Prevalence of inhaled antigen sensitization and nasal eosinophils in Japanese children under two years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76(2): 189–93.
- 10) Roberts G, Xatzipsalti M, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68(9): 1102–16.
- 11) Dass K, Petrusan AJ, et al. Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(4): 505–6.
- 12) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会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—2020 年度版 (改訂第 9 版). 東京: ライフサイエンス; 2020. p. 38–72.
- 13) Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015; 8(1): 1–12.
- 14) Roberts G, Pfaar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73(4): 765–98.
- 15) Pitsios C, Demoly P, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70(8): 897–909.
- 16) Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986; 16(5): 483–91.
- 17) Radulovic S, Calderon MA, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (12): CD002893.
- 18) Valovirta E, Petersen TH, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(2): 529–38.e13.
- 19) Masuyama K, Okamoto Y, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy*. 2018; 73(12): 2352–63.
- 20) Okamoto Y, Fujieda S, et al. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30(1): 66–73.
- 21) Zhang YZ, Luo J, et al. Efficacy and safety of sublingual dust mite drops in children with mono- or polysensitized allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2019; 40(5): 755–60.
- 22) 湯田厚司, 小川由起子, 他. スギ花粉舌下免疫療法治療薬シダキユア® 69 例の初年度治療成績. アレルギー 2019; 68(8): 958–65.
- 23) 川島佳代子, 奥野未佳, 他. 舌下免疫療法を開始する患児の保護者に対する意識調査. 耳鼻免疫アレルギー 2020; 38(2): 29–36.
- 24) Senna G, Lombardi C, et al. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(3): 668–9.
- 25) Incorvaia C, Rapetti A, et al. Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2010; 65(10): 1341–2.
- 26) 川島佳代子, 山本雅司, 他. 小児に対する舌下免疫療法初回集団投与の試み. 小児耳鼻咽喉科 (印刷中).
- 27) Arasi S, Corsello G, et al. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Ital J Pediatr*. 2018; 11; 44(1): 80.

Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis

Kayoko Kawashima

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Habikino Medical Center, Osaka Prefectural Hospital Organization

ABSTRACT

Pediatric allergic rhinitis is occurring at younger ages. Japanese cedar pollinosis, which is also affected by other environmental factors, has a markedly increasing prevalence in childhood. It is also common for various allergic diseases to exist concurrently in childhood, and they will have interacting effects. With allergic rhinitis, spontaneous recovery cannot be expected and it is important to intervene early before the condition becomes severe. Allergen immunotherapy is promising as a therapy that can modify the natural course of allergies, and has been reported to inhibit both the onset of bronchial asthma and sensitization to new allergens. Sublingual immunotherapy is thought to be a very safe administration technique, and in Japan it was approved for national health insurance coverage in 2018. While investigations of its safety and effectiveness in children cannot yet be viewed as sufficient, reports so far have considered them to be the same as in adults. When giving sublingual immunotherapy to children, it is important to provide full explanations of the treatment to patients and their parents, and obtain their understanding. Even after the therapy has been started, it is important to take measures as needed for occasions such as when the child contracts an infectious disease or will be participating in a school event, and to prepare their environment so that they can continue the therapy. Many aspects of sublingual immunotherapy and other allergen immunotherapies, such as their mechanism of action or long-term effects, are still not sufficiently understood. For children with allergic rhinitis, elucidation of these aspects is eagerly awaited.

Key words: allergic rhinitis, sublingual immunotherapy, children