

〔原 著〕

通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の治療成績とその評価

1)三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室, 2)鈴鹿回生病院

3)国立療養所三重病院, 4)鶴飼耳鼻咽喉科・アレルギー科

竹内万彦¹⁾ 岸岡睦子¹⁾ 湯田厚司¹⁾ 坂倉康夫²⁾増田佐和子³⁾ 鶴飼幸太郎⁴⁾ 間島雄一¹⁾

免疫療法は現在ではその有効性が認知されているが、患者の年齢、重症度と効果の関係については不明な点があり、今回この点につき検討した。1993年1月から1999年4月までの間に当科アレルギー外来で1年以上免疫療法をうけ、維持量に達しているハウスダスト・ダニを主抗原とする鼻アレルギー患者51名を対象に治療効果を検討した。トリイ社製治療用ハウスダストエキスをを用い、50%増量法で行った。治療前とおよそ半年後、1年後、2年後の自覚症状、血清総IgE量、血清中のヤケヒョウヒダニ特異的IgE、血中好酸球数を評価項目とした。軽快率は、小児では64%、成人では69%で有意差はみられず、年齢は治療効果を左右しなかった。免疫療法開始前に重症であるほど、治療に対して満足な効果が得られにくかった。免疫療法後の末梢血好酸球数は漸減の傾向がみられ、治療開始前の好酸球数が高値であるほど治療効果が乏しかった。

Key words : efficacy — house dust — immunotherapy — nasal allergy

はじめに

免疫療法は約90年の歴史をもち、欧米で広く行われているがその方法は経験的要素が強く、有効性が疑問視された時代もあった。1980年代以降、プラセボを用いた二重盲検試験の結果が報告され^{1) - 4)}、現在ではその有効性が認知されているが、患者の年齢、重症度と効果の関係、抗原の種類と精製法、投与ルートについても検討の余地が少なくない⁵⁾。

我々のアレルギー外来では、ハウスダストを主抗原とする中等症以上の通年性アレルギー性鼻炎に対し、治癒を期待できる唯一の治療法として積極的に免疫療法を行っている。その治療成績は、自覚症状改善率で成人74.1%、小児66.7%であり、鼻誘発反応、ヒスタミン過敏性、鼻粘膜肥満細胞数、血中好塩基球数において改善がみられた⁶⁾。今回、免疫療法の効果判定の指標の一つとして患者による自己評価を用い、免疫療法の効果を予測し適応の決定の一助とするために、年齢、重症度、末梢血好酸球などの日常臨床上利用しやすいパラメーターと有効性について検討を行った。

対 象

1993年1月から1999年4月までの間に当科アレルギー外来で1年以上免疫療法をうけ、維持量に達しているハウスダスト・ダニを主抗原とする鼻アレルギー患者51名(免疫療法導入時の年齢:4歳~54歳、平均19.1歳)を対象とした。このうち、15歳以下の25名(男性17名、女性8名)を小児群、16歳以上の26名(男性9名、女性17名)を成人群とした。

方 法

1) 特異的免疫療法

トリイ社製治療用ハウスダストエキスを希釈液(トリイ)にて希釈し免疫療法用エキスとした。免疫療法の方法は皮内反応閾値の10倍希釈液0.02 mlを初回量とし、50%増量にて10倍希釈液の0.5 mlを維持量とした。維持量到達前に注射局所の腫脹が著しい場合は10倍希釈液の0.5 mlより少ない量で維持した。注射間隔は維持量に達するまで週1回、その後維持量を1週間隔で4回、2週間隔で4回、3週間隔で4回行い、以後月1回の間隔で継続した。

Received : January 13, 2000

Accepted : June 21, 2000

Abbreviations : ECP eosinophil cationic protein ;**RAST** radio allergosorbent test

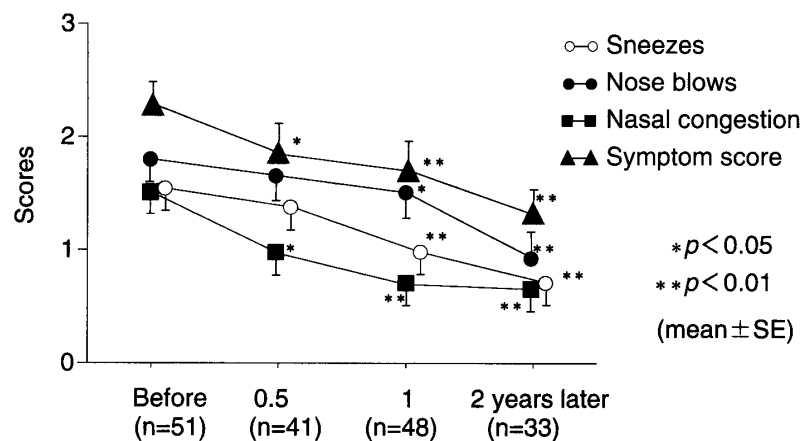


Fig. 1. Changes in nasal symptoms and symptom score before and after immunotherapy.

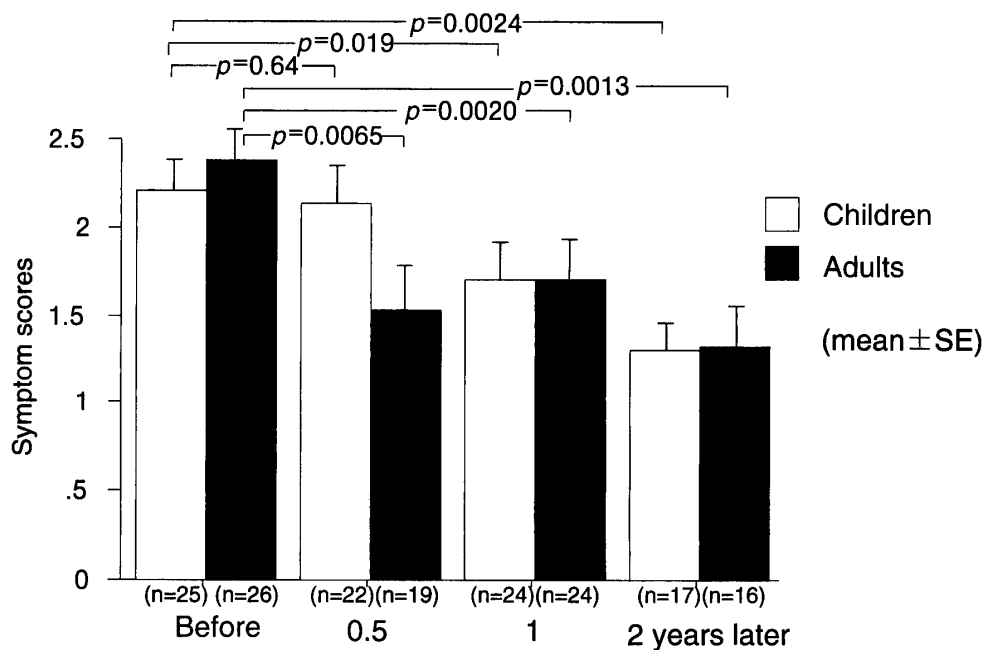


Fig. 2. Comparison of symptom scores during immunotherapy between children and adults.

2) 治療効果判定

a) 評価時期

症状および所見の評価は、治療前とおおよそ半年後、1年後、2年後の来院時行った。

b) 評価項目

自覚症状として、従来の奥田分類によるくしゃみ、こう鼻回数、鼻閉の程度およびそれから算出した重症度を symptom score として用いた⁷⁾。すなわち重症3点、中等症2点、軽症1点、無症状0点とスコア化した。また、今回の集計にあたって、自覚的改善度を問診あるいは電話で尋ね、治療前の症状を10、全く鼻症

状がない状態を0とした場合の現在の症状を患者自身に10段階で評価させ、症状の自己評価のスコアとした。患者が小児で信頼性に乏しい場合は、母親に評価させた。

臨床検査項目としては、血清総IgE量(IU/ml)、血清中のヤケヒョウヒダニ(*Dermatophagoides pteronyssinus*)特異的IgE、血中好酸球数を評価項目とした。

統計による有意差の判定は、経時的変化など、関連のある2群の差の検定はWilcoxonの符号付順位和検定で、独立した2群の差の検定はMann-WhitneyのU検定で、相関関係の検定はSpearmanの順位相関係数

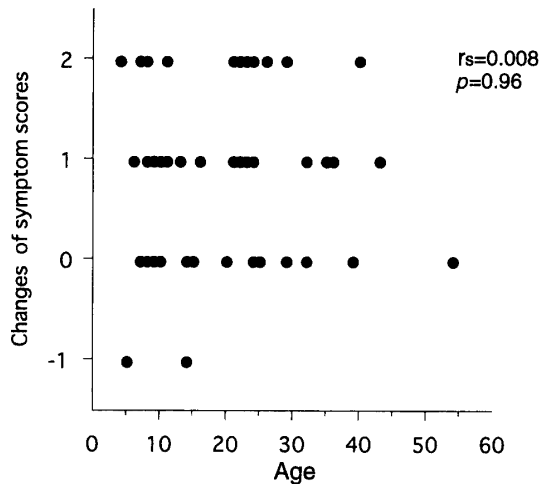


Fig. 3. Relation between age and changes of symptom scores during immunotherapy.

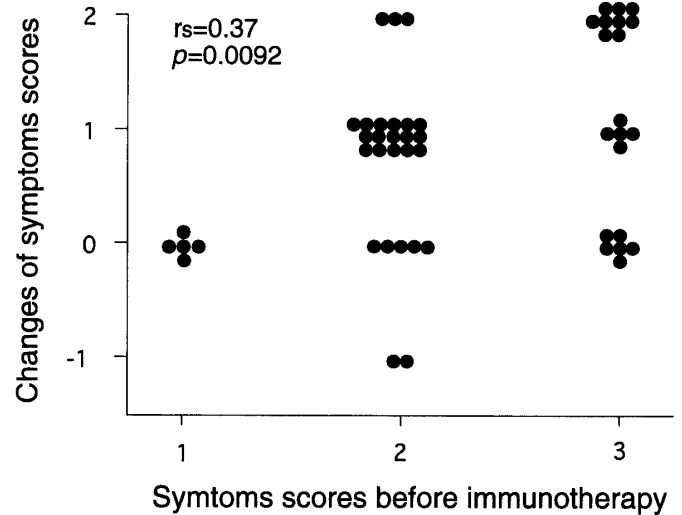


Fig. 5. Relation between symptom scores before immunotherapy and changes in symptom scores.

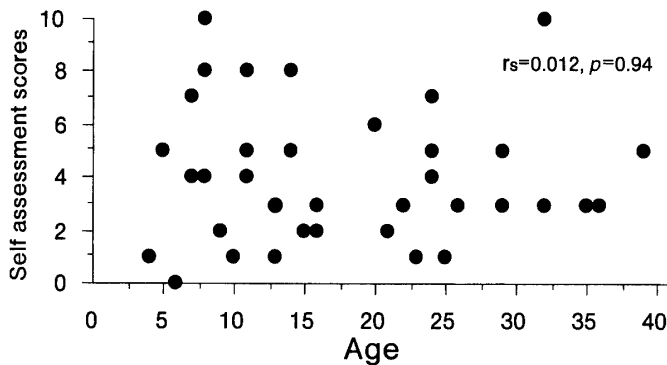


Fig. 4. Relation between age and improvement of symptoms assessed by patients themselves.

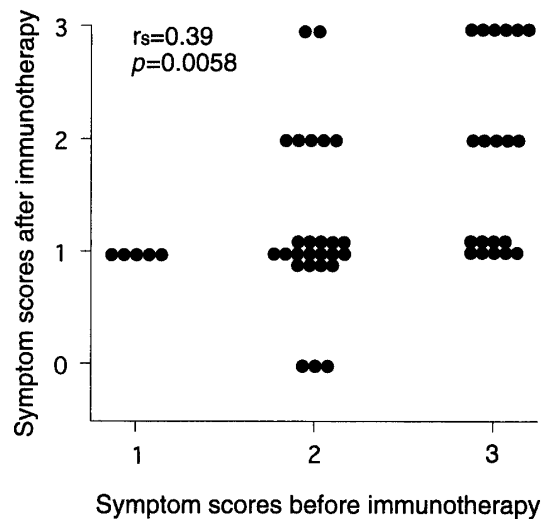


Fig. 6. Relation between symptom scores before immunotherapy and those after immunotherapy.

で行った。評価時期には併用薬を中止した。

結 果

1) 自覚症状の推移

自覚症状の各項目は、Fig. 1 に示すように鼻閉と重症度は半年後には有意に改善し、くしゃみと鼻回数についても1年後には有意に改善した。

2) 年齢と改善度

成人群と小児群における重症度の平均の推移を Fig. 2 に示す。成人群では半年後に有意な改善がみられ、小児では半年後には有意の改善はみられなかったが、1年後には有意に改善した。1年後と2年後の重症度においては成人と小児の間に有意差はみられなかった。年齢と重症度の改善度との間には有意の相関はみられ

ず (Fig. 3)、年齢と患者の自己評価との間にも有意な相関はみられなかった (Fig. 4)。軽症あるいは無症状になった割合を示す軽快率⁵⁾ (軽症化+無症状化/全数) は、来院時の日記から判定したところ、小児では0.64 (17/25)、成人では0.69 (16/26) であり、有意差はみられなかった ($p=0.85$)。

3) 治療開始前の重症度と改善度

Fig. 5 に示すように、治療開始前の重症度と重症度の改善度 (治療前の symptom score から治療後の symptom score を引いたもの) との間には、有意の正の相関がみられた。すなわち、治療開始前に症状のスコアが大きいほど、その点数が軽減する度合いは見か

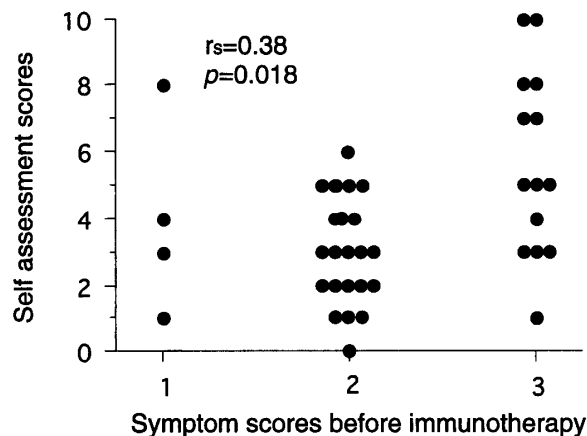


Fig. 7. Relation between symptom scores before immunotherapy and improvement of nasal symptoms assessed by patients themselves.

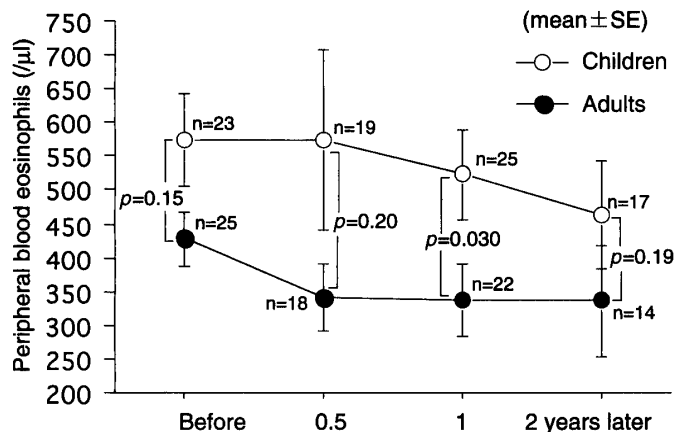


Fig. 9. Changes in the number of peripheral blood eosinophils during immunotherapy in children and adults.

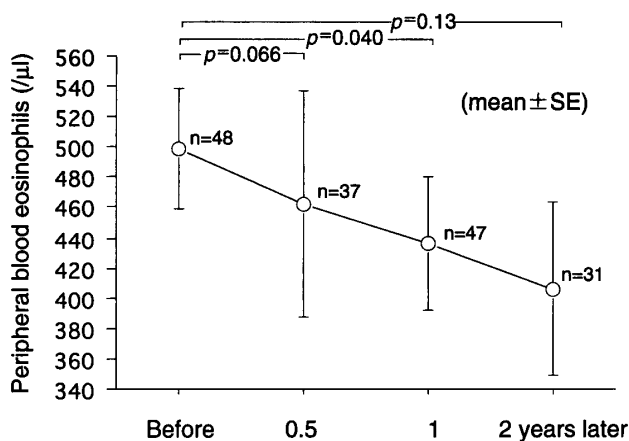


Fig. 8. Changes in the number of peripheral blood eosinophils during immunotherapy.

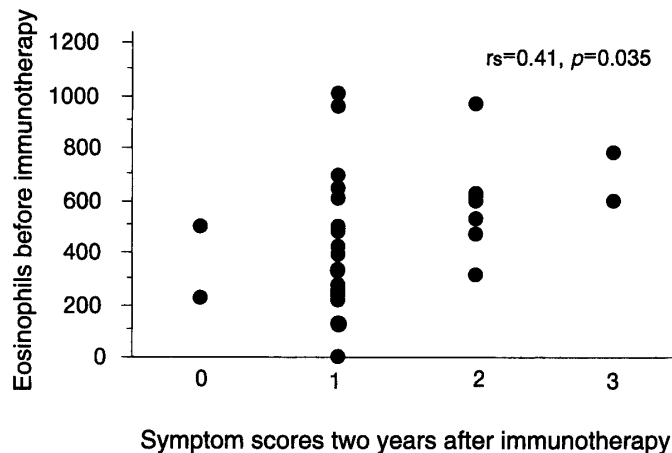


Fig. 10. Relation between symptom scores two years after immunotherapy and peripheral blood eosinophils numbers before immunotherapy.

け上大きいことが示された。一方, Fig. 6 に示すように免疫療法前と後の重症度は正相関し, 治療前に症状が高度である群は治療後残存する症状が強いことが示された。

4) 症状の自己評価

治療後の症状の印象を 10 段階方式によって自己評価させた点数を治療開始前の重症度別に検討すると, 重症であるほど治療後の点数が高く (Fig. 7), 治療に対して十分な効果が得られにくいことが示された。

5) 臨床検査項目の変化

免疫療法後の末梢血好酸球数は Fig. 8 に示す様に漸減の傾向にあったが, 治療前と比べて有意な減少がみられたのは治療 1 年後のみであった。好酸球数の変化を小児群と成人群で比較すると, Fig. 9 に示すように

小児では半年後では変化なく, それ以後減少するのに対し, 成人では半年後に減少し, それ以後はあまり変化しなかった。治療前の末梢血好酸球数と治療開始後 2 年後の重症度との間には Fig. 10 に示すように正の相関がみられ, 治療開始前の好酸球数が高値であるほど治療効果が乏しいことが示唆された。治療前の末梢血好酸球数と治療開始前, 半年後, 1 年後の重症度との間には明らかな相関はみられなかった。血清総 IgE 量 (IU/ml) と血清中のダニ特異 IgE (CAP-RAST) については, 2 年間に明らかな変化は認められなかった。また, 治療前の皮内反応閾値と 2 年後の重症度 ($p=0.95$), 治療前の血清総 IgE 量 (IU/ml) と 2 年後の重症度 ($p=0.073$), 治療前の血清中のダニ特異 IgE

(CAP-RAST) と 2 年後の重症度との間 ($p=0.092$) にも明らかな相関はみられなかった。

考 察

免疫療法の効果判定は容易ではない。症状の点数化による評価、誘発試験、皮膚テスト、特異抗体の測定などのパラメーター⁸⁾を総合して判定することが多いが、これらの個々のパラメーターを用いた判定が食い違うこともある。McHugh ら⁹⁾は日記を基にした symptom score, visual analogue symptom score, drug score, 鼻誘発反応, プリックテストの 5 つのパラメーターを用いて評価したところ, visual analogue symptom score と他のパラメーターとの相関が高かったと報告している。そこで, 今回, くしゃみ回数, こう鼻回数, 鼻閉の程度から算出される symptom score とともに, 患者の自己評価のスコアを用いた。

一般的にダニアレルギーでは, 小児は成人より減感作療法が有効と言われている¹⁰⁾が, 今回の検討では, そのような傾向はみられず, 軽快率においても小児 (0.64) は成人 (0.69) とほぼ同等であった。免疫療法後の symptom score の推移では (Fig. 2), 成人では免疫療法開始半年後から改善がみられたが, 小児では半年後では改善がみられず, 効果発現が遅かった。この原因を探るために, 小児と成人で皮内反応閾値 ($p=0.25$) と維持量へ到達するまでの期間の長さ ($p=0.74$) を比較したが, いずれも有意差はみられなかった。

次に治療前の重症度と効果の関係であるが, 治療前の symptom score と治療前後の symptom score の差, 即ち改善度との間には有意の正の相関がみられ (Fig. 5), 治療前に重症である程免疫療法により symptom score の減少の度合いが大きいことが示された。しかし, 一方で治療前の symptom score が治療後の symptom score (Fig. 6) 及び自己評価のスコア (Fig. 7) と有意の正相関したことから, 治療前に重症であるほど, 治療後に残る症状も強いという一見矛盾した結果となった。重症度の変化から効果を判定する方法では, はじめのスコアが大きいほど軽減する余地が大きいので, 重症から軽症が混在する母集団においては正確な比率ができない可能性がある。治療効果を評価する上で, どのような方法を用い, いかに解釈するかは大きな問題である。今回得られた結果を総合すると, 重症例であるほど改善する度合いは大きいですが, それで

も無症状あるいは軽症となる軽快率 (軽症化 + 無症状化/全数) は重症例では 0.45 (9/20) で, はじめに軽症, 中等症であったものの軽快率 0.77 (24/31) より有意に低く (カイ二乗値 4.3, $p=0.038$), 重症例ではかなりの症状が残存するといえる。また, 軽症, 中等症, 重症とも治療後の symptom score や自己評価スコアが示すように免疫療法のみで全く症状がなくなる例は極めて少ない。よって免疫療法によって, 症状の軽減は期待できるが, 症状が残存する例が多く, 重症例では残存する症状が強いと言えよう。宗田らは, 気管支喘息における免疫療法の治療効果を治療開始前の臨床成績を用いて予測し, 重症度が最も強く治療効果と相関し, 重症例では軽症例に比し効果が期待しにくいと述べている¹¹⁾。通年性アレルギー性鼻炎につき, 重症度と免疫療法の効果の関係を論じた報告は見あたらず, 鼻アレルギーの診療ガイドライン⁵⁾にも, 重症度と効果の関係についても検討の余地が少なくないと記載されている。今回, 重症例では免疫療法後でも残存する症状が強いとの結果を得たが, これは何も重症例に対する免疫療法の適応を否定するわけではない。Fig. 6 からわかるように, 重症例 20 例中 14 例 (70%) は免疫療法により重症度が低下しており, これは, 重症例でもその 7 割に免疫療法により症状の軽減が期待できることを意味する。重症者において免疫療法後に症状が残存する原因は明らかではないが, 重症者では鼻粘膜の非特異的過敏性の亢進や鼻粘膜の肥厚などの不可逆的な変化が高度だからかもしれない。

臨床検査項目として, 日常臨床上利用しやすいパラメーターとして, 末梢血好酸球数, 血清総 IgE 量, ダニ特異 IgE について検討したが, このうち, 免疫療法により有意に変化し, 予後とも相関したのは末梢血好酸球数のみであった。免疫療法後の末梢血好酸球数で 1 年後のみ有意差がみられた (Fig. 8) 原因としては, 半年後と 2 年後の検体数が少なかったためと考える。Ohashi ら¹²⁾は, 通年性アレルギー患者では血清中の ECP (eosinophil cationic protein) が健常者と比べて有意に増加しており, 減感作療法開始後 1 年目では変化がみられないが, 2 年以上すると有意に減少することから, 免疫療法の効果発現機序のひとつに好酸球の活性化の抑制が関与していると考察している。今回は血清中の ECP は測定していないが, 治療前の末梢血好酸球数が治療開始 2 年後の symptom score と相関することから, 末梢血好酸球数そのものもよいパラメーターになると思われる。

特異的 IgE は免疫療法開始 3 カ月後に上昇すると
の報告¹⁾²⁾があるが、治療前の特異的 IgE 値で予後
を予測することはできない¹⁾。Koker ら¹³⁾は、21 名
のヤケヒョウダニに感作された小児の気管支喘息患
者において、81% で総 IgE 値も減少、90.5% で特
異的 IgE 値は減少し、76% で特異的 IgG 値は増加
したが、IgG の増加と IgE の減少が免疫療法が有
効であった患者で必ずしもみられたわけではないと
報告している。

今回は検討しなかったが、免疫療法の効果に影
響を及ぼしうる因子として、合併症の有無が考え
られる。Bousquet J ら¹⁰⁾は、ヤケヒョウダニを
抗原とする気管支喘息患者 171 名に標準化され
たヤケヒョウダニの抽出物で急速減感作療法を
行い、免疫療法開始前のパラメーターでその効
果を予測することができるかを調べた。その結
果、慢性副鼻腔炎を合併する患者、アスピリン
過敏症をもつ患者、他の通年性アレルギー疾
患を持つ患者では免疫療法が有用ではなかった。

1997 年に出された WHO 見解書¹⁴⁾には、ダ
ニワクチン免疫療法は室内塵粗ワクチンより有
効¹⁵⁾であり、室内塵粗ワクチンは使用すべきで
ないと書かれている。現在国内で使用できる
標準化されたダニワクチンはなく、筆者らも
標準化されたダニワクチンを使用した経験も
ないので、標準化されたダニワクチンが現存
する室内塵粗ワクチンよりどれほど有効かは
わからない。本邦において室内塵粗ワクチン
での二重盲検試験は行われていないが、大塚
らの免疫療法非施行群との比較の報告¹⁶⁾より
考えて現行の免疫療法でも一定の効果はみら
れると思われる。しかしながら、evidence based
medicine が叫ばれる今日、ダニアレルゲンの
標準化が望まれる。

文 献

- 1) McHugh, S.M., Lavelle, B., Kemeny, D.M., Patel, S. and Ewan, P.W. : A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J. Allergy Clin. Immunol.* **86**, 521-531, 1990.
- 2) Ewan, P.W., Alexander, M.M., Snape, C., Ind, P.W., Agrell, B., et al. : Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extracts of house dust mite. *Clin. Allergy* **18**, 501-508, 1988.
- 3) Corrado, O.J., Pastorello, E., Ollier, S., Cresswell, L., Zanussi, C., et al. : A double-blind study of hyposensitization with an alginate conjugated extract of *D. pteronyssinus* (Conjuvac) in patients with perennial rhinitis. 1. Clinical aspects. *Allergy* **44**, 108-115, 1989.
- 4) Blainey, A.D., Phillips, M.J., Ollier, S. and Davies, R. J. : Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial rhinitis. A controlled clinical trial. *Allergy* **39**, 521-528, 1984.
- 5) 石川 孝, 大山 勝, 奥田 稔, 今野昭義, 坂倉康夫, 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 3 版, ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1999.
- 6) 鶴飼幸太郎, 雨皿 亮, 増田佐和子, 中本節夫, 大川親久, 他 : 鼻アレルギー減感作療法の治療成績とその客観的評価 第 1 編 ハウスダスト・ダニアレルギー. アレルギー **43**, 16-21, 1994.
- 7) 石川 孝, 大山 勝, 奥田 稔, 今野昭義, 馬場廣太郎, 他 : 鼻アレルギー(含花粉症)の診断と治療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—, 第 1 版. ライフサイエンス・メディカ, 東京, pp. 1993.
- 8) 伊藤博隆 : V. 治療学総論. 2. 減感作療法. “臨床アレルギー学(改訂第 2 版)”(宮本昭正 監修), 南江堂, 東京, pp.226-230, 1998.
- 9) McHugh, S.M. and Ewan, P.W. : A clinical index : A new method to assess efficacy of allergen. *Allergy* **47**, 115-120, 1992.
- 10) Bousquet, J., Hejjaoui, A., Clauzel, A.M., Guerin, B., Dhivert, H., et al. : Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **82**, 971-977, 1988.
- 11) 宗田 良, 高橋 清, 宮下雄博, 片木幸恵, 山県浩一, 他 : 成人気管支喘息における減感作療法の治療効果におよぼす Prospective Factor の多変量解析による検討. アレルギー **42**, 522-528, 1993.
- 12) Ohashi, Y., Nakai, Y., Kakunoki, Y., Ohno, Y., Sakamoto, H., et al. : Effect of immunotherapy on serum levels of eosinophil cationic protein in perennial allergic rhinitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **106**, 848-853, 1997.
- 13) Koker, O., Guneser, S., Altintas, D. and Kozanoglu, M. : Effect of specific immunotherapy in *Dermatophagoides pteronyssinus* allergic children. *Acta Paediatr. Jpn.* **36**, 150-152, 1994.
- 14) WHO 見解書. アレルゲン免疫療法 : アレルギー疾患の治療ワクチン(全文和訳). アレルギー **47**, 749-794, 1998.

- 15) Bousquet, J. and Michel, F.B. : Specific immunotherapy in asthma : Is it effective? *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 1-11, 1994.

- 16) 大塚博邦, 大西正樹, 谷本秀司, 目沢郎憲, 市川菊乃, 他 : 通年性鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績. *耳鼻臨床* **83**, 1015-1021, 1990.

CLINICAL EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY WITH HOUSE DUST IN THE PATIENTS WITH PERENNIAL NASAL ALLERGY

Kazuhiko Takeuchi¹⁾, Chikako Kishioka¹⁾, Atsushi Yuta¹⁾, Yasuo Sakakura²⁾, Sawako Masuda³⁾, Kotaro Ukai⁴⁾ and Yuichi Majima¹⁾

¹⁾*Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine*

²⁾*Suzuka Kasei Hospital*

³⁾*Mie Hospital*

⁴⁾*Ukai Otorhinolaryngology and Allergy Clinic*

We tried to elucidate the relation of age and severity with the efficacy of immunotherapy. The subjects included 51 patients with perennial allergic rhinitis who had immunotherapy for more than a year. Symptom scores, serum total IgE levels, *Dermatophagoides pteronyssinus* specific IgE, and peripheral blood eosinophils counts were evaluated before, half a year, one year and two years after the onset of immunotherapy. 64% of the children's group and 69% of the adults' group of patients showed significant improvement in their nasal symptoms, showing that age is not a factor influencing the efficacy of immunotherapy. The severity of the disease influenced the clinical efficacy ; the more severe the disease, the poorer the efficacy of the immunotherapy. Peripheral blood eosinophils counts gradually decreased after the onset of immunotherapy. High eosinophil counts before immunotherapy predicted poor efficacy of the immunotherapy.
