

ダニ抗原過敏性成人気管支喘息における抗原特異的免疫療法の臨床的意義 —疾患重症度と医療費節減におよぼす効果について—

埼玉医科大学第二内科

永田 眞 田部一秋 山本英明
坂本芳雄 松尾博司

本検討の目的は成人ダニ抗原過敏性気管支喘息における免疫療法の意義を検討することである。急速免疫療法により室内塵 (house dust, HD) 免疫療法が導入され、治療開始前と維持療法導入 1 年後における厚生省免疫・アレルギー研究班の“喘息の長期管理における重症度”の判定が可能であった 50 名の喘息患者について retrospective な臨床的解析を行った。重症度ステップの改善が得られたのは 27 例 (54.0%) であり、治療前にステップ 3 あるいは 4 であった症例、罹病期間が 10 年未満であった症例、また器質的気道閉塞を有さない症例で有効率が高率であった。有効例では喘息治療薬剤費用の節減作用が認められた。抗原特異的免疫療法は、適応症例を選択し十分な投与抗原量を用いて施行されれば、喘息重症度と医療費の軽減とをもたらすものと考えられた。

Key words : bronchial asthma — house dust mite — immunotherapy —
rush immunotherapy

緒 言

気管支喘息治療における特異的免疫療法は長い歴史を有するが、薬物療法が十分に確立された今日において主流とは言い難く、むしろ薬物の補助であってオプションであるといえるであろう¹⁾²⁾。本療法の適応について、免疫療法に関する WHO 見解書¹⁾は抗原回避と薬物療法で制御されない症例で適応があり、また器質的気道閉塞が存在する例では推奨されないとしている。同見解書¹⁾はまた、抗原回避と免疫療法はアレルギー性気道疾患の自然経過を修飾する可能性を有する唯一の治療形式であると位置づけている。しかしながら喘息における本療法の臨床的意義あるいは症例の選択基準等には、今なお不明確で未確立な部分が残存すると考えられる。

免疫療法は室内塵ダニ過敏症において有効性を持つ¹⁾、日本では純化ダニ抗原の使用が公的に認可されていない。そこでダニを有効成分とする室内塵液を用い、外来で週 1~2 回投与量を漸増する方法が広く行わ

れてきた。この方法は手軽に施行できるが即効性は乏しく、また効果が期待し得る高濃度の維持量に必ずしも到達し得ない点が問題であった。この点を解決する目的で、筆者らは入院管理下で抗原注射を頻回に反復し数日間で維持量への到達過程を完遂する急速免疫療法 (rush immunotherapy, 以下 rush-IT) を試み、その臨床成績あるいは作用機序について報告してきた³⁾⁻⁸⁾。rush-IT は免疫療法の導入過程を濃縮した手法であり、室内塵の最高濃度である 10 倍液に確実に到達し得る³⁾⁻⁵⁾ことから本療法の典型的な効果が期待され得ると考えられる。従って、rush-IT 症例の解析は、喘息における免疫療法の意義を検討する上で有益な情報となるものと想定される。

本研究では rush-IT 施行症例を retrospective に解析することにより、本療法が室内塵ダニ過敏性喘息の重症度および医療費節減におよぼす効果について検討したのでその成績について報告する。

対象および方法

対象は 1987 年 2 月から 1997 年 9 月までの期間に埼玉医科大学附属病院において rush-IT を施行したのち

Received : June 30, 1999

Accepted : October 14, 1999

Abbreviations : **HD** house dust ; **IT** immunotherapy ; **Rush-IT** rush immunotherapy

Table 1 Clinical efficacy of specific immunotherapy in house-dust-mite-sensitive bronchial asthmatics (N=50)

Step upped :	3 (6.0%)
Unchanged :	20 (40.0%)
Step downed :	27 (54.0%)
└ 1 step :	23 (46.0%)
└ 2 steps :	3 (6.0%)
└ 3 steps :	1 (2.0%)

1年間以上の維持療法が継続され、その間に新規薬物療法が導入されず、かつ本療法施行前および1年後の時点において喘息日記・診療記録から厚生省免疫・アレルギー研究班の喘息予防・管理ガイドライン²⁾上の“喘息の長期管理における重症度”の判定が可能であった室内塵ダニ過敏性気管支喘息患者50名(施行時年齢18～55歳, 平均29.4歳, 男性27名, 女性23名)である。本療法施行前の重症度はステップ4であった症例が12例(24.0%), ステップ3が23例(46.0%), ステップ2が15例(30.0%)であった。全症例において, ダニ特異的IgE抗体価がRASTスコアで3以上で, また室内塵による皮膚反応が陽性であり, かつ吸入誘発試験かあるいは白血球ヒスタミン遊離反応が陽性となることが確認されていた。rush-ITは既報の如く室内塵(鳥居)注射用液を用いて5～7日間程度で10倍液0.1mlに到達させ^{3)～5)}, その後は外来にて最初の4週間は週1回, 以降は2週に1回の維持注射を継続した。

診療記録および喘息日記よりrush-IT施行前4週間ならびにその1年後の4週間(第49～52週)における重症度を喘息予防・管理ガイドライン上の喘息の長期管理における4段階²⁾に従ってステップ1～4に階層化し, この変化の有無と施行前の重症度, 発作寛解期の1秒率あるいは罹病期間との関連性を検討した。また免疫療法の医療費に及ぼす効果を検索する目的で, 免疫療法用抗原注射液を含む喘息治療薬剤費用を算出することが可能であった36症例につき, rush-IT施行前4週間ならびにその1年後の4週間におけるそれを比較検討した。なお薬剤価格は本邦においては年次により変動するために, 投与時点における薬価に基づいて算出した場合には免疫療法による効果を判定することが困難となることが想定された。そこで, 本検討においては全ての薬剤の価格を一括して平成11年4月時点のものに準拠して算出することとした。

統計学的解析は重症度の検討には χ^2 検討を, 喘息治

Table 2 Disease severity a year after rush immunotherapy

	Step 4 (N=12)	Step 3 (N=23)	Step 2 (N=15)
Step 4 :	5 (41.7%)	0	0
Step 3 :	3 (25.0%)	8 (34.8%)	3 (20.0%)
Step 2 :	3 (25.0%)	15 (65.2%)	7 (46.7%)
Step 1 :	1 (8.3%)	0	5 (33.3%)

療薬剤費の検討にはpaired-*t* testを用いて行い, 危険率が5%未満の場合に有意とみなした。

成 績

1. 免疫療法導入1年後の疾患重症度

検討がなされた全症例においてrush-ITによりHD10倍液の0.1mlに到達し得ており, 速やかな維持療法への移行が可能であった。rush-ITとそれに引き続く約1年間の維持免疫療法に伴う疾患重症度の変化をTable 1に示す。施行前と比較して, 重症度のステップ・アップがみられたのが3症例(6.0%), 不変であったのが20例(40.0%), ステップ・ダウンが得られたのは27例(54.0%)であった。2ステップあるいは3ステップの改善が各々3例(6.0%), 1例(2.0%)でみられた。

2. 施行前の重症度別にみた有効性の差異

施行前の重症度別に検討してみると, ステップ4であった12例のうち, 5例(41.7%)では1年間の維持療法後においても重症度は不変であった(Table 2, 左)。一方, 他の7例(58.3%)ではいずれもステップ・ダウンがみられ, 3例(25.0%)で2段階の改善が, 1例(8.3%)では3段階の改善がみられた。これら7例では何れも喘息予防・管理ガイドラインの喘息重症度の分類(成人)²⁾上の“症状の特徴”項目の改善がみられ, うち急性増悪あるいは夜間発作の減少は7例全例で, また就労不能であったものが可能となったなど日常生活制限が軽減したものが5例みられた。なお全身性ステロイドの継続投与を要していたものがこれを中止し得たものが4例みられ, このうちさらに吸入ステロイド使用量を800 μ gから400 μ gへと半減し得たものが2例みられた。

本療法施行前にステップ3であった23例中, 8例(34.8%)では重症度は不変であった(Table 2, 中央)。一方, 他の15例(65.2%)においてはいずれもステッ

Table 3 Influence of parameters on efficacy of immunotherapy

	Disease severity		FEV _{1.0} %		Disease periods	
	Step 4 or 3	Step 2	≥70%	<70%	≥10 yrs	<10 yrs
Ineffective :	13 (37.1%)	10 (66.7%)	15 (39.5%)	8 (66.7%)	18 (54.5%)	5 (29.4%)
Effective :	22 (62.9%)	5 (33.3%)	23 (60.5%)	4 (33.3%)	15 (45.5%)	12 (70.6%)
	$p=0.003$		$p=0.009$		$p=0.043$	

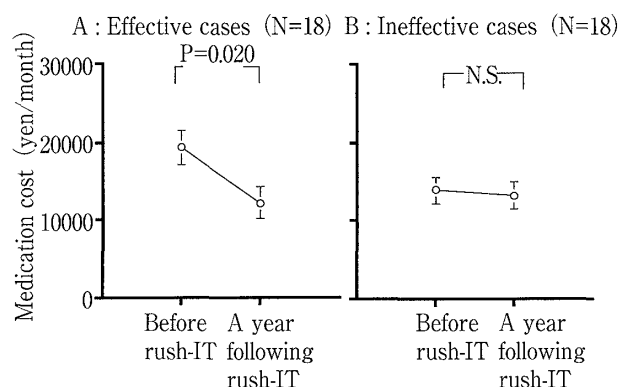


Fig. 1. Changes in monthly medication costs (yen per month) for asthma divided by efficacy of allergen immunotherapy. Data are expressed as mean $\pm$ S. E.. N. S.; not significant.

プ2へと1段階のステップ・ダウンが認められた。ステップ・ダウン例では全例で慢性症状・吸入 β 刺激薬頓用使用頻度・日常生活や睡眠の妨げ等の“症状の特徴”項目の改善がみられた。吸入ステロイドを800 μ gから400 μ gへと減量し得たものが3例、600 μ gから400 μ gへと減量し得たものが1例みられた。

施行前にステップ2であった15例中3例(20.0%)でステップ3へと悪化がみられた(Table 2, 右)。また不変であった症例が7例(46.7%)みられ、ステップ1へと改善がみられたのは5例(33.3%)のみであった。ステップ・ダウン症例では全例で“症状の特徴”項目上、発作回数の減少あるいは夜間発作の消失がみられた。吸入ステロイド使用量の減少例はなかった。

3. ステップ・ダウン発現への寄与因子

免疫療法によるステップ・ダウン発現に寄与する因子を探索する目的で、施行前の背景因子別に改善率を比較した。まず重症度がステップ3以上であった群と、ステップ2であった群とで比較すると、前者で有効率が有意に高かった(Table 3, 左)。次に肺機能検査の記録上、非発作時の1秒率が70%以上を保持していた群と70%未満の群とを比較すると、前者の改善率が有意

に高率であった(Table 3, 中央)。喘息罹患年数が10年未満であった群と10年以上の群とで比較すると、前者の改善率が有意に高率であった(Table 3, 右)。なお罹患年数が5年未満の群と5年以上の群とで比較した場合には前者の症例数は10例のみと少数であり、改善率は前者が70%(10例中7例)、後者が50%(40例中20例)であったが両群間での有意差は得られなかった($p>0.05$)。施行時の年齢と改善率との間には明らかな関連性は見出せなかった(データ未提示)。なお吸入ステロイドを使用していた群では、非使用群(全例ステップ2)と比較して免疫療法の有効率は高率であった(使用群; 38例中23例60.5% vs. 非使用群; 12例中4例33.3%, $p=0.009$)。使用された吸入ステロイドは全てプロピオン酸ベクロメサゾンで1日吸入量は200~800 μ gであり、600 μ gあるいは800 μ gの群(ステップ4; 12例, ステップ3; 12例)では200 μ gあるいは400 μ gの群(ステップ3; 11例, ステップ2; 3例)と比較して有効率は高率であった(600~800 μ g群; 24例中16例66.7% vs. 200~400 μ g群; 14例中7例50.0%, $p=0.046$)。

4. 喘息治療薬剤費への効果

rush-IT施行前4週間における喘息治療薬剤費は16233 $\pm$ 1405円であったのに対し、維持療法1年後では12476 $\pm$ 1273円であり有意に減少することが認められた(N=36, $p=0.020$)。臨床効果別にみるとステップ・ダウンし得た症例では有意な減少効果が観察されたが(施行前; 19293 $\pm$ 2129円 vs. 1年後; 12181 $\pm$ 2022円, $p=0.001$, N=18, Fig. 1左), ステップ・ダウンし得なかった症例ではその効果は有意でなかった(施行前; 13921 $\pm$ 1707円 vs. 1年後; 13235 $\pm$ 1714円, $p>0.05$, N=18, Fig. 1右)。施行前ステップ3以上であった群では治療費減少効果が有意であったのに対し(施行前; 19628 $\pm$ 1540円 vs. 1年後; 15071 $\pm$ 1560円, $p=0.023$, N=24, Fig. 2左), ステップ2群では有意な効果は認められなかった(施行前; 9443 $\pm$ 1626円 vs. 1年後; 7285 $\pm$ 1273円, $p>0.05$, N=12, Fig. 2右)。なお

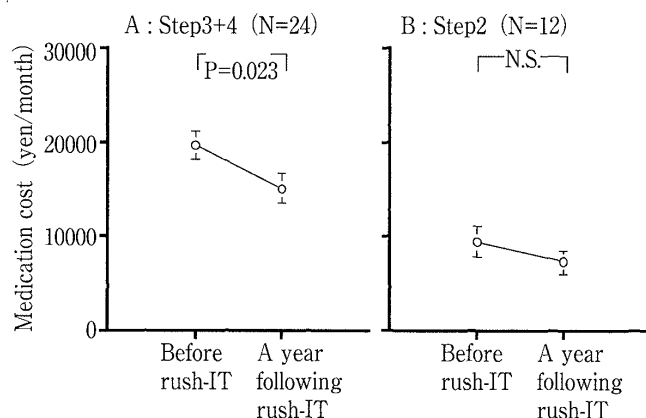


Fig. 2. Changes in monthly medication costs (yen per month) for asthma divided by disease severity before immunotherapy. Data are expressed as mean $\pm$ S. E.. N. S.; not significant.

罹病期間別では、10年未満群と10年以上であった群の両者とも治療薬剤費減少効果は有意であった（10年未満群：施行前；16458 $\pm$ 1868 円 vs. 施行1年後；11846 $\pm$ 1448 円， $p=0.032$ ， $N=13$ ，10年以上群：施行前；16107 $\pm$ 1954 円 vs. 1年後；12969 $\pm$ 1916 円， $p=0.020$ ， $N=23$ ）。また治療前最善1秒率が70%以上であった群では治療費減少効果は有意であったが（施行前；16515 $\pm$ 1844 円 vs. 1年後；12980 $\pm$ 1793 円， $p=0.001$ ， $N=24$ ），70%未満の群では有意でなかった（施行前；15677 $\pm$ 2144 円 vs. 1年後；11718 $\pm$ 1760 円， $p>0.05$ ， $N=12$ ）。

考 察

今回の検討上、rush-ITにより導入された抗原特異的免疫療法施行症例において、ダニ過敏性成人気管支喘息の半数強の症例でガイドライン上の重症度ステップが低下していることが認められた。本検討は13年間という長期の間にrush-ITが導入された症例のretrospectiveな検討であってcontrolled studyではなく、データの信頼性が不十分である可能性は否定し得ない。例えば自然経過に伴う改善あるいは注射行為によるplacebo効果の介入を否定することは本来不可能である。しかしながら重症度の比較は免疫療法開始前とその1年後の同時期との間でなされており、季節性的変化に伴うbiasが大であるとは想像し難いところである。また筆者らは、rush-ITにより導入されたHD

免疫療法が、成人ダニ抗原過敏性喘息患者の抗原吸入誘発閾値を上昇させると共に喘息点数を減少させることを観察し、さらにかかる変化は薬物療法のみで経過を観察した対照患者群では発現しないことを確認している⁴⁾⁶⁾。以上のことを考えあわせると、今回の結果は免疫療法が喘息重症度の修飾効果を発現し得ること¹⁾⁹⁾を支持する成績であり、本療法がアトピー性喘息治療のオプションのひとつとして特に長期的観点から患者のQOL改善に寄与し得ることを示唆する成績と考えられる。ただし本検討では、rush-ITを導入手法として用いることにより全例において、HD 10倍液を維持量として使用し得ている。免疫療法は低用量の抗原で行われても無効であるとされており¹⁾¹⁰⁾、100倍液以下の抗原投与でも同様の効果が期待できるかは不明である。

施行前にステップ3以上であった症例ではステップ2症例と比較して有効率は高率であった。この成績は、ステップ2ではその下方にはステップ1にしか改善する余地がない幾何学的構造が寄与した可能性は否定できないものの、免疫療法による重症度の軽減効果は、より臨床的活動性の高度な喘息において期待し得ることを示唆している。吸入ステロイド使用群、特に比較的高用量を使用していた患者群では有効率が高率であったこともこのことを支持する成績と考えられる。

喘息性気道炎症の年余にわたる持続は気道粘膜における線維沈着あるいは平滑筋増生などによる永続的な気道壁の肥厚、いわゆる気道壁リモデリングを生じ、不可逆的な気道閉塞を生じると考えられる²⁾¹¹⁾。かかる器質的気道閉塞の進行は非特異的気道過敏性の亢進をもたらし、喘息における非アレルギー因子の寄与の増大と、特異抗原依存性の部分の相対的減少とを招来する可能性が想定される。WHO見解書¹⁾において、充分な薬物療法ののちにおいても気道閉塞が残存する症例は本療法の対象から除外することが勧告されている。本検討で確認できた肺機能検査所見が必ずしも各患者の最善の成績であるとは断定し得ない。しかしながら、非発作時に閉塞性換気障害が存在しないことが確認された群において、また罹病期間が10年未満の群においては免疫療法の有効率は明らかに高率であった。この成績は、免疫療法の施行が喘息発症後比較的早期の段階において、器質的気道閉塞が形成される前に考慮されることが望ましいことを示唆するものと考えられる。

喘息における免疫療法の臨床試験のメタ分析は、本

療法が薬物治療を減ずることを示唆している¹²⁾。一方、WHOの見解書¹⁾において、免疫療法の医療費節減にもたらす効果については未解決であって今後の課題のひとつと位置付けられている。本検討においては免疫療法が喘息治療薬剤費用を節減させる効果が観察され、特にステップ・ダウンが可能であった症例、施行前ステップ3あるいは4であった例でその効果は明らかであった、減量し得た薬剤内容の少なくとも一部には経口・吸入ステロイド薬が含有され、また抗アレルギー薬が含有されていた（データ未提示）が、本検討は前向き研究でないため薬剤減量・中止のプロトコルが存在せず、実のところ節減し得た薬剤内容は個々の症例と外来担当医師により一律ではなく差異が存在した。今後はガイドライン上のステップ別薬物選択使用指針等に準拠した薬剤減量・中止プロトコルを設定し、対照群をおいた前向き研究が必要であろうと考えられる。いずれにしても、今回の成績はHD免疫療法が喘息診療費の一部を軽減させることを示唆した最初の成績としての意義を有すると思われる。

本検討で得られた成績に立脚し、筆者らはダニ抗原過敏性成人気管支喘息における免疫療法の適応選択とその施行法について、以下のことを提言することとしたい。

1. 問診、皮膚反応、IgE抗体、ヒスタミン遊離試験等からダニ抗原の関与が明確な症例を選択する。抗原非特異的機序（喫煙・過労・不摂生など）の寄与が推定されればそれらの除去が優先される。免疫療法はダニ抗原回避指導を充分に行ったのちに考慮する。
2. 罹病期間10年未満で器質的気道閉塞を有さず、しかしながらステップ3以上であって疾患活動性が高度である症例がresponderである可能性が高く、本療法を積極的に考慮する。ただしステップ3以上では吸入ステロイド療法は必須であり、そのコンプライアンスや手技等に問題があればそれらの改善が優先される。
3. 免疫療法は基本的に薬物療法の補助であってオプションであることを患者に理解させる。免疫療法に期待する効果は、原疾患の経過を修飾し重症度を軽減させることであるが、HDの場合10倍液0.10 mlに到達できればこの効果が期待できる。急速法やクラスター法^{13) - 15)}を用いるなどして、導入段階でこの維持量に到達させることが望ましい。効果の判定には1年間は維持療法を継続する必要がある。

免疫療法は抗原回避とならび疾患の自然経過を修飾

する可能性を有する唯一の治療形式である¹⁾。今後は日本においても欧米なみに純化されたダニの標準化アレルギーが使用可能となることが望ましいであろうし、隆盛を極める吸入ステロイドを中心とした薬物治療との比較を含め、その意義と適応あるいは施行法の改善等についてさらなる検討が必要であるものと考えられる。

文 献

- 1) Bousquet, J., Lockey, R.F. and Malling, H.J.: WHO position paper. Allergen Immunotherapy; therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* **53** (s 44), 1-42, 1998.
- 2) 牧野莊平, 古庄巻史, 宮本昭正監修: “喘息予防・管理ガイドライン 1998.” 厚生省免疫・アレルギー研究班作成. 協和企画通信, 東京, 1998.
- 3) 永田 眞, 山本英明, 田部一秋, 田中弘二, 木村功, 他: 成人重症気管支喘息患者における rush immunotherapy の臨床的検討. *アレルギー* **38**, 1319-1326, 1989.
- 4) 永田 眞: Rush immunotherapy. *日臨免誌* **13**, 467-469, 1990.
- 5) 永田 眞, 田部一秋, 山本英明, 丸尾 仁, 木内英則, 他: 気管支喘息における rush immunotherapy の安全性ならびに臨床効果に対する寄与因子について. *アレルギー* **42**, 628-634, 1993.
- 6) Nagata, M., Yamamoto, H., Tabe, K., Kimura, I., Houya, I., et al.: Effects of rush immunotherapy in house-dust-mite (HDM)-sensitive adult bronchial asthma: Changes *in vivo* and *in vitro* responses to HDM. *Intern. Med.* **32**, 702-709, 1993.
- 7) Nagata, M., Shibasaki, M., Sakamoto, Y., Fukuda, T., Makino, S., et al.: Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 160-166, 1994.
- 8) Nagata, M., Tabe, K., Choo, J.H., Sakamoto, Y. and Matsuo, H.: Effect of immunotherapy on the production of eosinophil adhesion-inducing activity from mononuclear cells in house-dust-mite-sensitive bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **117**(s 1) 20-23, 1998.
- 9) Bousquet, J. and Michel, F.B.: Specific immunotherapy in asthma; is it effective? *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 1-11, 1994.
- 10) Hirsch, S.R., Kalbfleisch, J.H. and Cohen, S.H.: Comparison of rinkel injection therapy with standard immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **70**,

- 183-190, 1982.
- 11) Hogg, J.C. : The pathology of asthma. In "Asthma : Physiology, Immunopharmacology, and Treatment". (Ed by Holgate, S.T.), Academic Press, London, pp. 17-25, 1993.
 - 12) Abramson, M.J., Puy, R.M. and Weiner, J.M. : Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **151**, 969-974, 1995.
 - 13) Malling, H.J., Djurup, R., Sondergaard, I. and Week, B. : Clustered immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* **40**, 373-383, 1985.
 - 14) Djurup, R., Malling, H.J., Sondergaard, I. and Weeke, B. : The IgE and IgG subclass antibody response in patients allergic to yellow jacket venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **76**, 46-55, 1985.
 - 15) 永田 真 : ダニ抗原感受性気管支喘息におけるクラスタ減感作療法の臨床的検討. *アレルギー* **47**, 426-433, 1998.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ADULT HOUSE-DUST-MITE-SENSITIVE BRONCHIAL ASTHMA : IMPACT ON DISEASE SEVERITY AND MEDICAL COST

Makoto Nagata, Kazuaki Tabe, Hideaki Yamamoto, Yoshio Sakamoto and Hiroshi Matsuo
Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

The objective of this study was to evaluate the clinical significance of allergen-specific immunotherapy in house-dust-mite-sensitive adult bronchial asthma. Fifty patients treated with rush immunotherapy using house dust antigen were examined. The disease severity was compared between before and a year after the maintenance immunotherapy : reduction in the severity was observed in 27 patients (54.0%) following the treatment. The response rate was greater in the patients with step 3 (moderate, persistent) or step 4 (severe, persistent), disease period less than 10 years, or reversible airway obstruction. Patients who showed favorable clinical response also demonstrated the reduction in medical costs. These results suggest that allergen immunotherapy reduces the disease severity and medical cost in a certain population of adult atopic asthma.