

〔綜 説〕

アレルギー診療における免疫療法の位置づけ

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学

岡野光博

Key words : immunotherapy — natural course — safety

はじめに

免疫療法（減感作療法）の国際的な標準ガイドラインとして1998年にWHO（世界保健機構）見解書が示され、邦語版も上梓されている¹⁾。しかしながら、その後のアレルギー・臨床免疫学の著しい進展により、見解書では未明であった点が解明されつつある。本稿では特に興味深いエビデンスが集積されている①作用機序、②QOLへの効果、③自然経過（natural course）に対する修飾作用、④安全性に焦点をあて、新しい知見を自験例を交えて紹介し、アレルギー診療における免疫療法の位置づけについて概説する。

WHO 見解書

1997年1月にジュネーブWHOにおいて、アレルギー疾患治療のためのアレルギー免疫療法についての国際的な検討会議が行われた。その検討内容をまとめたものがWHO position paper（見解書）として報告され、現在世界的な標準ガイドラインとして認識されている²⁾。長文な見解書であるが、表1に概要を示す。また本見解書では、コスト効果、QOLと患者の満足度、適切な治療期間と治療を停止してからの長期効果、自然経過の変化、小児に対する安全性と有効性などが将来に必要な研究として指摘されている。

表1 WHO 見解書による免疫療法の概要

- ・アレルギー性鼻炎/結膜炎、アレルギー性喘息、刺激性昆虫によるアレルギーの治療として単独あるいは他の治療法と合わせて行う
- ・臨床的に関連のあるアレルゲンに対しIgE抗体を有する患者に適応がある
- ・アレルギーのトレーニングを受けた専門医が行う
- ・治療にはアレルゲン混合物でなく、標準化アレルゲンワクチンを使用する
- ・アレルゲン量を漸増しながら維持量に達する
- ・最適な維持量は注射ごとに5～20μgの主要アレルゲンを含む
- ・アナフィラキシーのリスクがあり、万一の場合適切な対処が必要である
- ・最適な継続期間が不明だが、一般的には3～5年といわれている

作用機序

WHO 見解書では、免疫療法の作用機序として、①IgG4など抗体産生の変化³⁾、②肥満細胞/好塩基球などのエフェクター細胞への抑制作用、③アレルゲン刺激に対するT細胞応答の修飾作用などが免疫療法の作用機序として示されている¹⁾。

免疫寛容のメカニズムも明らかとなったことより（図1）⁴⁾、免疫療法の中心的なターゲットはT細胞であり、アナジー（anergy）あるいはTh1/Th0細胞への免疫偏向（immune deviation）や抑制（suppression）を誘導することによりTh2細胞の機能を修飾することが免疫療法の中心的作用であることが示唆されている。特にIL-5産生の制御が重要で、スギ花粉症では、免疫療法の奏功群は不良群に比較して末梢血リンパ球からのIL-5発現が有意に低下する⁵⁾。またイネ科花粉症では免疫療法を行うことにより、花粉飛散期の鼻粘膜内IL-5発現が非免疫療法群と比較し有意に低下する⁶⁾。

さらに最近では、免疫療法によって誘導された制御性T細胞と、本細胞が産生するIL-10やTGF-βなどの制御性サイトカインによる免疫偏向/抑制が、その効果発

STATUS OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Mitsuhiro Okano

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery,
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Abbreviations : PAT preventive allergy treatment ;

VQLQ vespid allergy quality-of-life questionnaire

岡野光博：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学〔〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1〕

E-mail : mokano@cc.okayama-u.ac.jp

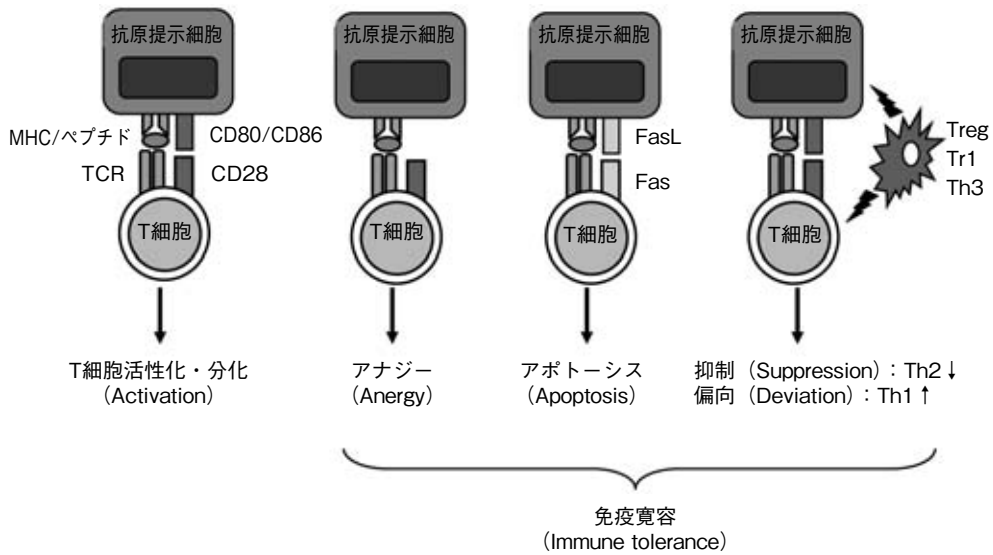


図1. T細胞の活性化と免疫寛容のメカニズム.

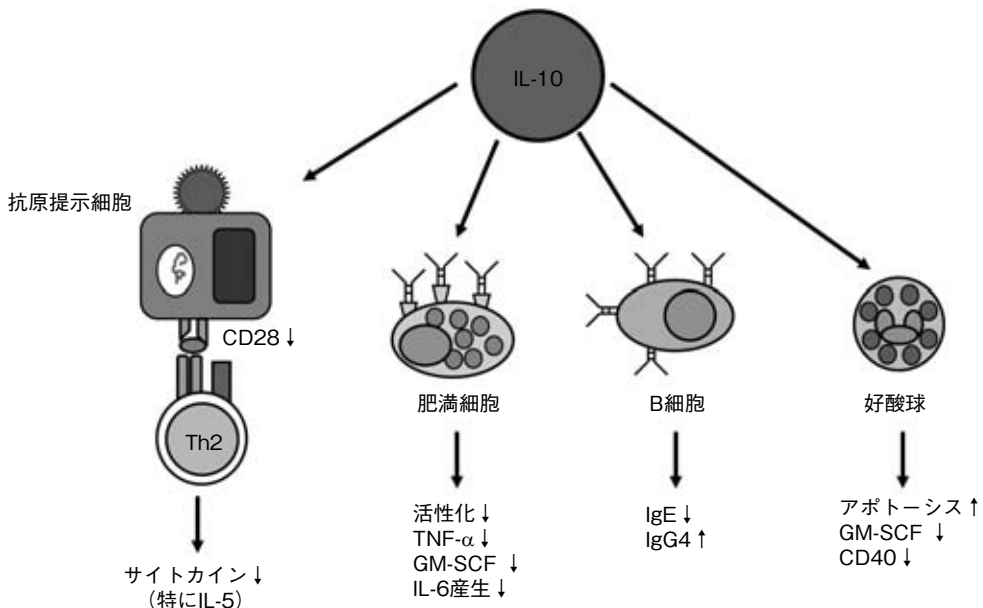


図2. IL-10 とアレルギー性炎症細胞.

現に中心的に関与する可能性が注目されている (図2)⁷⁾. 例えば免疫療法の有効例では治療後早期 (数日~1カ月) より IL-10 産生が亢進することから, IL-10 産生を指標として免疫療法の効果が予測できる可能性がある⁸⁾. またイネ科花粉の免疫療法を1年間行った患者のリンパ球はアレルギー刺激に対して IL-

10 を有意に多く産生し, この産生には免疫療法群で増加した CD25⁺CD4⁺細胞, すなわち制御性 T 細胞の関与が示唆されている⁹⁾. ダニアレルギーやシラカンバ花粉症においても免疫療法 70 日後に制御性 T 細胞が誘導され, 本細胞がアレルギー特異的増殖応答を抑制し, さらにこの抑制は抗 IL-10 抗体または抗 TGF-β

表2 標準化スギ花粉エキスをを用いた免疫療法での副反応の発現頻度

濃度 (JAU/ml)	注射回数	局所副反応	全身副反応	発現率 (%)
0.002	11	0	0	0
0.02	27	0	0	0
0.2	72	0	0	0
2	127	0	1 (Grade I)	0.79
20	244	0	0	0
200	339	0	0	0
2000	726	1	1 (Grade III)	0.28
計	1308	1	2	0.23

表3 免疫療法による致死性副反応を予防するためのガイドライン

- ・喘息例に対する投与
 - －治療開始前にインフォームドコンセントの取得 (risk versus benefit)
 - －喘息がコントロールできていない時は免疫療法を控える
 - －注射前に PEFR を測定する
 - －ハイリスク患者にはエピペンの配布
 - －注射後 30 分以上の観察
- ・施設など
 - －副反応に対する対処 (含 気管内挿管) が完全に行える施設
 - －注射法は家庭内 (home administration) では禁止
- ・エピネフリン使用
 - －筋注 (0.3 ～ 0.5mg : 必要あれば 2 回)
 - －筋注が無効なら静注 (1 万倍) を行う

文献 26 より引用.

抗体の添加で解除される¹⁰⁾.

QOL への効果

アレルギー疾患が QOL (quality of life : 生活の質) に影響を与えることは良く知られている¹¹⁾. さらに喘息, アトピー性皮膚炎, ハチ毒アレルギーおよびアレルギー性鼻炎においては疾患特異的な QOL 調査票が開発され, これらの調査票を用いて各種治療法の QOL への有効性が比較検討できるようになった. ハチ毒アレルギーにおいては, 免疫療法またはエピベン治療 (携帯) の 2 治療をランダム化し, 治療 1 年後の QOL の変化を疾患特異的な QOL 調査票 (VQLQ : vespid allergy quality-of-life questionnaire) にて評価したところ, 免疫療法群で有意な QOL の改善が得られている¹²⁾. 小児アレルギー性鼻炎においても, 2 年間の免疫療法は薬物治療に比較して QOL および医療費を有意に改善する¹³⁾. 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) を用いたスギ花粉症における我々の調

表4 誤注射の予防のための勧告

- ・医療従事者の教育
- ・患者専用の治療バイアルの使用
- ・標準化した治療法や治療表 (減感作表) の活用
- ・患者確認の徹底 (バイアル, 治療表, 生年月日, ID 番号)
- ・注射実施者による治療エキスの調整
- ・複数の患者への同時免疫療法の禁止
- ・注射後 20 ～ 30 分の観察
- ・インシデント / アクシデント発生時, レポートの提出

文献 27 より引用.

査でも, 標準化治療エキスをを用いた免疫療法は薬物治療単独と比較して, 飛散シーズンを通じて有意に良好な症状スコアおよび QOL スコアを示した¹⁴⁾.

自然経過 (natural course) に対する修飾作用

WHO 見解書が示されて以来, 免疫療法による新規感作や発症の予防, あるいは治療終了後の効果継続 (再燃予防) に関する多くの検討が試みられ, 免疫療法がアレルギー疾患の自然経過を修飾することが明らかとなった. ダニに単独感作した鼻炎/喘息症例を対象に 4 年間免疫療法を行ったところ, 免疫療法 4 年後および 7 年後の新規感作の頻度は薬物治療単独群と比較していずれも有意に低く, 免疫療法がその後の新規感作を予防する可能性が示唆された¹⁵⁾. 免疫療法によって誘導された制御性 T 細胞や IL-10 などの制御性サイトカインが新規抗原暴露に対する免疫寛容を誘導している可能性が考えられる. また PAT (preventive allergy treatment) study として, いくつかの施設でアレルギー性鼻炎に対する免疫療法が喘息発症を予防するのか検討されている¹⁶⁾¹⁷⁾. 例えば Moller らは喘息のない小児花粉症患者を対象とし, 免疫療法の有無で治療 3 年後の喘息発症率を検討したところ, 免疫療法群で喘息発症が有意に抑制できたことを報告している¹⁶⁾.

さらに大橋らは感作未発症例に対する免疫療法の有効性について言及している。すなわち、無症候性スギ花粉症患者を対象にスギ花粉を用いた免疫療法を行うと治療3年後のスギ花粉症発症率は21.9%で、免疫療法を行わなかった場合の50.9%と比較して有意に花粉症発症を抑制している¹⁸⁾。

中止後の長期作用についても知見が集積している。Durhamらは、イネ科花粉症患者に3年間免疫療法を施行し、その後半数には免疫療法を継続し、半数は免疫療法を終了し3年間にわたり花粉飛散期の症状、薬物量などを免疫療法を行っていない対照患者と比較した。その結果、免疫療法を終了しても3年間は症状スコア、薬物スコア、遅発相反応、局所CD3陽性T細胞数、IL-4 mRNA陽性細胞数は継続群と有意差なく、対照（プラセボ）に比べて有意に改善した¹⁹⁾。さらにハチ毒アレルギーに関しては、免疫療法終了後10～20年間のハチ刺しによる全身反応の発生頻度は免疫療法を行っていない対照群に比較して有意に低下していることから、ハチ毒アレルギーに関してはより長期の効果継続作用が示された²⁰⁾。

安全性

WHO 見解書では、免疫療法の副反応は局所反応と全身反応に大別され、さらに全身反応は4つの重症度（グレードⅠ：非特異的反応、グレードⅡ：軽度全身反応、グレードⅢ：非致死性全身反応、グレードⅣ：アナフィラキシーショック）に分けることが提唱されている¹⁾。さらに免疫療法の危険因子（用量の誤り、有症状喘息の存在、高度の過敏症、β遮断剤使用、新バイアルからの注射、症状変化シーズン中になされる注射）や注意点が記載されている。またステロイド、長時間持続型テオフィリンあるいはH1受容体拮抗薬などの前投薬により全身反応の率を減少させることが記されている¹⁾。

ここ数年の喘息/鼻炎に対する免疫療法（一般法）における全身性副反応発生頻度を渉獵すると、患者ベースで1.1～5.2%、注射ベースで0.01～0.30%であった^{21)～24)}。我々はH1受容体拮抗薬にて前処置を行い免疫療法を行っているが、標準化スギ花粉エキスをを用いた場合の副反応の発現頻度は注射ベースで0.23%で、そのうち治療を要したグレードⅡ以上の全身性副反応の頻度は0.08%であり、WHO 見解書に沿った治療を行えば副反応の発現頻度やその程度は決して高くはないと思われる（表2）。さらにH1受容体拮抗薬に

よる前処置は安全性のみならず有効性も有意に向上させることが報告されている²⁵⁾。

一方、免疫療法の致死性に関する報告もなされている。1990年～2001年までに米国で生じた、免疫療法に伴った死亡例を調査したところ、12年間で41例の死亡（約250万回の注射に1回）が報告されている。88%が喘息症例で12%がアレルギー性鼻炎症例であった。59%は維持療法中で、77%は注射後30分以内に発生している。これらの事例から、免疫療法の致死性副反応を予防するためのガイドラインが提唱されている（表3）²⁶⁾。さらに米国では誤注射に関する調査とその予防のための勧告もなされている（表4）²⁷⁾。

おわりに

WHO 見解書では未明であった領域に対して多くの知見が集積し、免疫療法の位置づけはより明確になり、さらに有効にかつ安全に行うことが可能になりつつある。本稿がWHO 見解書のUpgradeとしてアレルギー診療および研究の一助となれば幸いである。その一方でWHO 見解書で将来検討を等することが指摘された、費用—有効性の検討、薬物治療に加えた上乗せ効果に関する研究、動物アレルギーや職業性アレルギーに対する有効性と安全性、5歳以下の小児に対する適応などの領域では現時点においては未だ十分な知見は得られておらず、引き続き精力的な検討が必要である。また舌下免疫療法などの新規ルートを用いた免疫療法、あるいはペプチドやアレルゲン-CpG結合ワクチンなど新規合成ワクチンを用いた免疫療法に関しても、メタ解析を含め最近多くの検討がなされており、今後の展開が期待されているところではあるが、枚数の制限があり本稿では割愛する。

この論文は第17回日本アレルギー学会春季臨床大会（岡山）における教育講演7の発表要旨である。発表の機会をお与え下さった高橋 清会長、座長の労をお取り頂いた馬場 廣太郎先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 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. アレルギー 1998；47：749-94.
- 2) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immu-

- notherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 558-62.
- 3) Watanabe T, Okano M, Hattori H, Yoshino T, Ohno N, et al. Roles of FcγRIIB in nasal eosinophilia and IgE production in murine allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 105-12.
 - 4) Rotrosen D, et al. The immune tolerance network : A new paradigm for developing tolerance-inducing therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 17-23.
 - 5) Kakinoki Y, et al. Allergen induced mRNA expression of interleukin-5, but not of interleukin-4 and interferon-gamma, in peripheral blood mononuclear cells obtained before the pollen season predicts the clinical efficacy of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 2000 ; 51 : 202-8.
 - 6) Wilson DR, et al. Grass pollen immunotherapy : Symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 971-6.
 - 7) Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10. T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 328-31.
 - 8) Savolainen J, et al. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 413-9.
 - 9) Francis JN, et al. Induction of IL-10⁺CD4⁺CD25⁺ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 1255-61.
 - 10) Jutel M, et al. IL-10 and TGF-β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003 ; 33 : 1205-14.
 - 11) Juniper EF, et al. Assessment of quality of life in adolescent with allergic rhinoconjunctivitis : development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 413-23.
 - 12) Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 174-82.
 - 13) Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. Effect of SIT on quality of life. *Allergy* 2000 ; 55 : 302.
 - 14) 岡野光博, 山本美紀. アレルギーの臨床 2004 ; 24 : 854-8.
 - 15) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 1295-302.
 - 16) Moller C, Derborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 251-6.
 - 17) Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, Paolino G, Mastroiuzzo C, et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy* 2004 ; 59 : 1224-8.
 - 18) 大橋淑宏. 免疫療法による予防. アレルギー・免疫 2002 ; 9 : 328-31d.
 - 19) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Eng J Med* 1999 ; 341 : 468-75.
 - 20) Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Eng J Med* 2004 ; 351 : 668-74.
 - 21) Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 1745-9.
 - 22) Arifhodzic N, Behbehani N, Duwaisan AR, Al-Mosawi M, Khan M. Safety of subcutaneous specific immunotherapy with pollen allergen extract for respiratory allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 ; 132 : 258-62.
 - 23) Ragusa VF, Massolo A. Non-fetal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy : a 2-year experience comparison of two 10-year periods. *Allerg Immunol (Paris)* 2004 ; 36 : 52-5.
 - 24) Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety : a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 527-31.
 - 25) Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 81-6.
 - 26) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM.

Twelve-year survey of fetal reactions to allergen injections and skin testing : 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 1129-36.

27) Aaronson DW, Gandhi TK. Incorrect allergy in-

fections : Allergist's experiences and recommendations for prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 1117-21.
