

〔原 著〕

ダニ抗原過敏性気管支喘息におけるクラスター方式 特異的免疫療法の臨床効果の経時的推移

1) 埼玉医科大学第二内科, 2) 小川赤十字病院呼吸器科

永田 眞¹⁾²⁾ 田中弘二²⁾

アレルギー性喘息における抗原特異的免疫療法の至適施行期間は未確立である。本研究では、集中型免疫療法であり確実に高濃度の維持量に到達できるクラスター方式免疫療法の施行症例の長期的効果について検討した。クラスター免疫療法により特異的免疫療法が導入され、室内塵 (house dust, HD) 治療液の 10 倍希釈液により維持療法が継続されているダニ抗原過敏性気管支喘息患者 8 名につき、喘息点数あるいはピークフロー値の変化について検討した。本療法施行 16 週後で起床時ピークフローの有意な上昇がみられ、これはその後の経時的変化はみられなかった。一方、喘息点数の減少は 16 週後からみられたが効果がプラトーに達したのは 1 年後であった。成人気管支喘息における抗原特異的免疫療法の効果判定時期は維持療法への移行 1 年後の時点が適切であることが示唆された。

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

緒 言

抗原特異的免疫療法は、アレルギー性気道疾患の原因特異的な治療手段として、今世紀の初頭から行われてきた。今日、気管支喘息については有効な薬物療法が確立されており、本療法は治療の主流とは考え難い。しかしながら免疫療法には薬物を減ずる作用や疾患経過を修飾し得る作用が存在し¹⁾、薬物と異なった意義を有する点で、治療の選択肢としての意義が存在するものと考えられる。

ダニ抗原過敏性気管支喘息に対して、我が国ではダニを含有する室内塵 (house dust, 以下 HD と略す) 液を用いた免疫療法が行われてきたが、喘息における HD 免疫療法の長期的臨床効果に関する報告は見当たらない。その理由として、通常の方法では維持量に達するまでに数カ月以上の期間を要すること、しばしば高濃度の維持量に到達できない症例があり、維持量の均一化が困難であること、また近年では喘息での免疫療法施行症例が極めて少数であることなどが寄与する

と考えられる。

クラスター免疫療法 (clustered immunotherapy, 以下 C-IT) は、毎週 1~2 回患者に外来に数時間滞在してもらい、その間に抗原注射を反復して数週程度で維持量に到達せしめる免疫療法の集中的導入手法である^{2)~5)}。集中的導入法としては他に入院管理下で数日間のうちに維持量に到達させる急速免疫療法⁶⁾⁷⁾があるが、C-IT には外来で施行できる利点がある。筆者はダニ抗原過敏性成人気管支喘息患者 8 名を対象に HD を用いる C-IT を施行し、全例で 5 週以内に最高濃度液である 10 倍希釈液に到達でき、速やかな臨床効果と抗原特異的 IgG4 抗体の上昇が得られることを報告した⁵⁾。今回、C-IT 施行症例の長期的効果について検討を行ったのでその成績を報告する。

対象および方法

対象は小川赤十字病院内科喘息専門外来に通院中の、ダニ特異的 IgE 抗体が陽性でかつ HD 皮内反応が陽性であり、さらにダニ刺激での末梢血ヒスタミン遊離反応が陽性であった気管支喘息患者 8 名であり、開始時点の年齢は 18 歳から 55 歳 (mean ± SE : 33.0 ±

Received : October 13, 2000

Accepted : March 6, 2001

Abbreviations : C-IT clustered immunotherapy ;**Df** *Dermatophagoides farinae* ; **HD** house dust

4.2), 日本アレルギー学会の重症度分類上, 重症, 中等症が各々4名であった (Table 1)⁵⁾. 急速免疫療法での検討⁶⁾⁹⁾で重症喘息でも有効例が存在したことから, 重症例についても治療の選択肢として本療法を呈示し, 希望のある症例については対象とした. 基礎治療として, 全例で吸入ステロイド, テオフィリンおよび β 刺激薬が, 症例1, 2, 4, 6, 8でロイコトリエン拮抗薬を含む広義の経口抗アレルギー薬が投与され, 重症に該当した症例2, 4, 6, 8ではプレドニゾロン5mg/日の持続投与がなされていた. 症例1および5では観察期間中に増悪があり, ヒドロコルチゾンを含む点滴とプレドニゾロンの短期的経口投与が行われていた. なおC-IT開始3カ月前から観察期間終了までの間で吸入ステロイドあるいは抗アレルギー薬が新規に投与されるか, 増量がなされたケースは存在しなかった.

治療液は, ダニ・アレルゲン活性がダニ・アレルギー被験者における皮内反応の titration により調整された鳥居薬品株式会社製 “アレルゲンハウスダストエキス「トリキ」1:10” を用いた. なお本治療液による免疫療法により, ダニ過敏性喘息患者における血清ダニ特異的 IgG 4 抗体価の上昇⁷⁾, またダニ刺激による末梢血単核球からの好酸球遊走活性産生の抑制¹⁰⁾等の抗原特異的免疫学的変化の発現が確認されている.

C-IT は 1996 年 7~9 月の間に施行された⁵⁾. 即ち, 外来受診 2 時間前にメキタジン 6 mg を内服させ, HD 10 万倍液の 0.1 ml から開始して 1 時間毎に 1 日 4 回まで抗原量を増量させつつ上腕伸側に交互によく揉み込みながら皮下注射を反復し, 5 週以内で HD 10 倍液の 0.1 ml に到達させることを目標として行った. 全例で 10 倍液に到達でき, 維持量は症例 1, 6, 8 では 0.06 ml, 他の 5 例では 0.1 ml であった⁵⁾. 維持注射は 2 週に 1 回継続した.

Table 1 Clinical features

Case	Age (y.o.) · Sex	Severity	FEV _{1.0} %	IgE (IU/ml)	Df-IgE (UA/ml)
1	41 · F	Moderate	70.0	74	16.8
2	35 · M	Severe	71.0	2760	90.8
3	29 · M	Moderate	78.0	820	73.8
4	36 · F	Severe	81.8	82	2.0
5	18 · M	Moderate	81.3	1290	80.4
6	31 · F	Severe	74.5	129	9.1
7	19 · F	Moderate	98.8	556	35.6
8	55 · F	Severe	81.7	130	3.3

C-IT の開始前 4 週間と 16~20 週後, 維持量到達 49~52 週後ならびに 101~104 週後の期間を各々治療前, 16 週後, 1 年後, 2 年後とし, 喘息日記上の喘息点数を算出し, また起床時薬物使用前ならびに夕刻のピークフロー値を測定した. 治療前, 16 週後, 1 年後においては *Dermatophagoides farinae* (Df) 特異的 IgE 抗体価 (CAP-RAST, Pharmacia) と Df 特異的 IgG4 抗体価 (ELISA, SRL 社に依頼) を測定した. 各指標の治療前後における変動について, 分散分析による多重比較検討を行い, Scheffe's post hoc test 上危険率 5%未満を有意とみなした.

結 果

喘息点数は治療開始前と比較して, C-IT 施行 16 週後以降でいずれの時点でも有意な減少が認められた (各々 $p < 0.01$, Fig. 1). また 1 年後, 2 年後では 16 週後の時点と比較してさらに有意に減少していることが観察された (各々 $p < 0.05$, Fig. 1). 1 年後と 2 年後の間には有意差はなかった. なお 2 年後で喘息点数減少が 50%以上に達した群 (症例 4, 5, 6, 8) と, 50%未満であった群 (症例 1, 2, 3, 7) との間で, 年齢, 1 秒率, IgE 値, Df 特異的 IgE 抗体価について有意差はなかった.

喘息点数を症状点数と治療点数に大別すると, 症状点数では, C-IT 施行後 16 週で前値と比較して減少し ($p < 0.01$), 16 週後, 1 年後と 2 年後の間では有意差がなかった (Fig. 2). 一方, 治療点数は 16 週後以降で前値

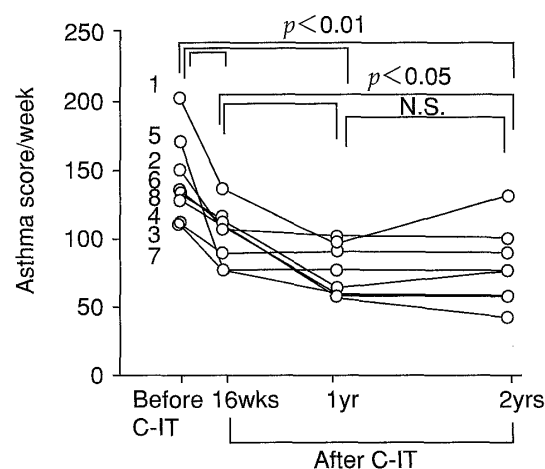


Fig. 1. Changes in asthma score. N.S.; not significant.

と比較して有意な減少が認められ ($p < 0.01$, Fig. 3), 1年後ならびに2年後では16週後の時点と比較してさらに有意に減少した (各々 $p < 0.05$, Fig. 3). 1年後と2年後の間では有意差はみられなかった.

起床時ピークフロー値はC-IT施行16週後以降で前値と比較して有意に増加し ($p < 0.01$, Fig. 4), 16週後, 1年後, 2年後の間では各々有意差はなかった. 夕刻のピークフロー値は有意な変動は観察されず, またDf特異的IgE抗体値も施行1年後の時点までの間では有意な変動はみられなかった(データ未提示). 血中Df特異的IgG4抗体はC-ITの施行16週後で有意に増加し, 1年後においても前値と比較して増加し

ていた (各々 $p < 0.05$, Fig. 5). 16週後と1年後の間には有意差はなかった. なおIgG4抗体の増加率と, 喘息点数の減少率との間に有意な相関性はなかった.

C-ITの副作用として, 導入過程で4例に局所の腫脹・かゆみがみられたが全身反応はみられなかったことを既に報告したが³⁵⁾, 今回観察した維持療法期間においても遅発型反応を含め全身的副作用はみられず, また確認できた受診1および2年後の時点においては

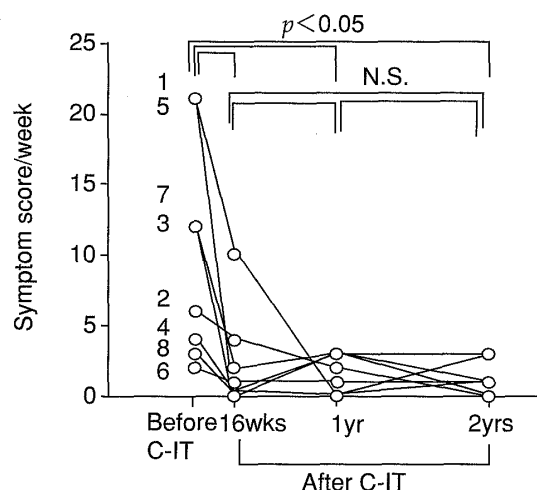


Fig. 2. Changes in symptom score. N.S.; not significant.

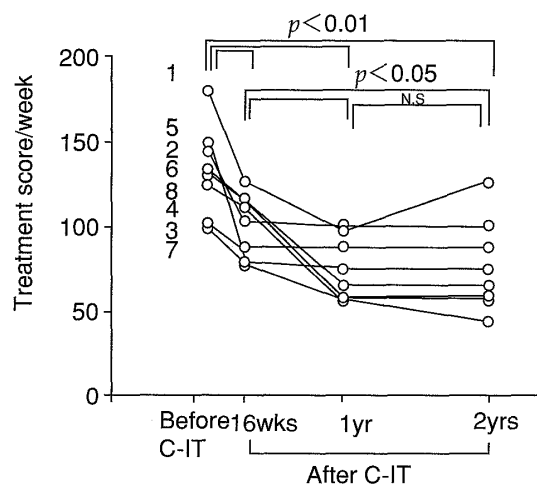


Fig. 3. Changes in treatment score. N.S.; not significant.

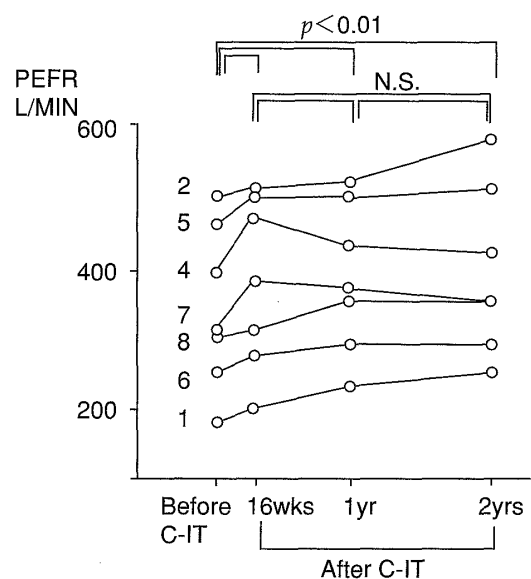


Fig. 4. Changes in morning peak expiratory flow rate. N.S.; not significant.

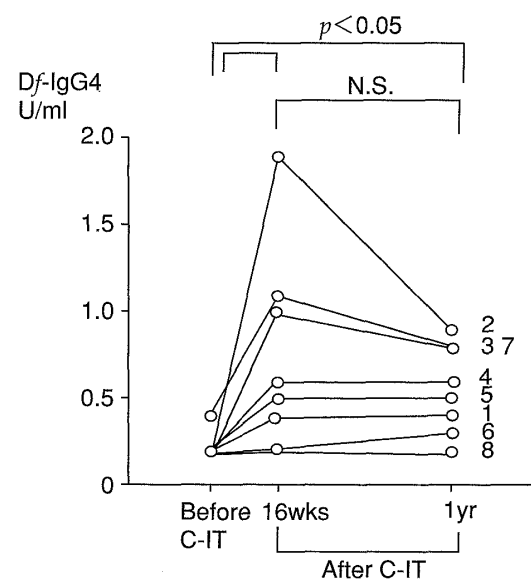


Fig. 5. Changes in Df-specific IgG4 antibody. N.S.; not significant.

注射局所の皮膚腫脹・かゆみも消失していた。

考 察

本検討において、C-IT による喘息点数ならびに治療点数の減少効果は1年後で最大となり、それ以降は明らかな変動は観察されなかった。この成績は、ダニ免疫療法の抗原吸入誘発遅発型気道反応に対する効果が、1年後と2年後で差がなかったとする Van Bever らの成績¹¹⁾と一致する。本検討は症例が少数であり、また対照群を持たないことから効果を論ずるには慎重を期する必要がある。季節性変化を含む自然経過や他の薬物による効果が関与した可能性を完全に否定することはできない。しかしながら、1, 2年後の時点については開始前と同季節同時期となり、季節性因子の寄与は少ないと考えられる。また C-IT 開始3カ月前から観察期間終了までの間では吸入ステロイドや抗アレルギー薬の新規投与や増量はなされていなかった。本検討と同様に、ダニ過敏性喘息に HD を投与した場合の急速免疫療法での検討で、喘息点数減少効果は抗原吸入誘発閾値の改善に伴うことが確認されている⁷⁾。免疫療法では低濃度で注射を反復しても効果は期待できないが、本検討での症例は全例で HD 10 倍液 0.06 ml 以上に到達し得ている。HD 免疫療法の効果は 10 倍液 0.1 ml 以上に増量してもそれ以上は増強しないので⁸⁾、これらの症例では HD 免疫療法の典型的な効果が発現した可能性が大と考えられる。以上のことから、本検討の成績は C-IT の効果が寄与したものと推測され、ダニ過敏性喘息における HD 免疫療法の効果が、維持療法への移行後1年で最大に達することを示唆するものと考えられる。

本研究においてピークフロー値の改善は16週の時点と1年後以降の間で差がみられなかった。成人ダニ過敏性喘息におけるダニ抗原での免疫療法の検討で、ピークフロー値が改善しなくとも治療スコアは改善することが示されており¹²⁾¹³⁾、免疫療法による臨床効果とピークフローの改善とは必ずしも関連しないことが考えられる。

Df 特異的 IgG4 抗体は C-IT の施行後増加し、1年後においても維持され、抗原特異的免疫学的変化が少なくとも1年間は持続したことが確認された。筆者らの急速免疫療法における検討⁷⁾では、ダニ特異的 IgG4 の IgG1 に対する比は抗原吸入誘発閾値の改善レベル

と関連し、Einarsson ら¹⁴⁾もダニ免疫療法後の IgG4/IgG1 抗体比が結膜での抗原誘発反応閾値の改善と関連したと報告している。これらは特異的 IgG4 が I 型アレルギー反応の即時相における防御能を反映することを示唆するが、本検討においては IgG4 抗体の増加と喘息点数の減少との間に相関はみられなかった。この理由として、免疫療法の作用はサイトカイン産生に対する作用を含め多岐にわたり IgG4 抗体の寄与はその一部にすぎないことが推測され、また検討症例の病態形成において即時反応の寄与が大でなかったことが推測される。

筆者らは、ダニ過敏性成人気管支喘息における HD 免疫療法が、症例を適切に選択し 10 倍液を用いれば薬物減量効果や重症度軽減効果をもたらすことを観察した⁹⁾。罹病期間が10年以内で器質的気道閉塞がなく、かつステップ3以上の症例で効果が良好であったが、かかる基準を満たした症例でも無効例は存在した⁹⁾。無効例に維持療法を漫然と継続することは無益であるばかりか患者の身体的・経済的負担を増大させることから、個々の症例が免疫療法の responder か否かを判断することは临床上重要と考えられる。本検討では、HD 免疫療法のダニ過敏性成人喘息における効果判定時期として、維持療法への移行1年後が妥当であることが示唆された。免疫療法が有効であるためのもう一点の条件である高濃度の維持抗原量への到達に関しては、急速療法あるいは C-IT などの集中型導入手法が有用であろうと考えられる。ダニ過敏性喘息において HD 免疫療法が至適条件で行われ評価されるために、集中型導入手法を用いて確実に 10 倍液の維持量に到達せしめ、維持療法への移行1年後の時点でその有効性を評価することは合理的であろうと考えられる。

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) Van Metre, T.E., Franklin Adkinson Jr., N., Amodio, F.J., Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein, L.M., et al.: A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 181-193, 1982.
- 3) Malling, H.J., Djurup, R., Sondergaard, I. and Weeke, B.: Clustered immunotherapy with yel-

- low jacket venom. *Allergy* **40**, 373-383, 1985.
- 4) Djurup, R., Malling, H.J., Sondergaard, I. and Week, B. : The IgG and IgG subclass antibody response in patients allergic to yellow jacket venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **76**, 46-55, 1985.
 - 5) 永田 眞：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.
 - 6) 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.
 - 7) Nagata, M., Yamamoto, H., Tabe, K., Kimura, I., Houya, I., et al. : Effect of rush immunotherapy in housedust-mite (HDM)-sensitive adult bronchial asthma : Changes in *in vivo* and *in vitro* responses to HDM. *Intern. Med.* **32**, 702-709, 1993.
 - 8) 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.
 - 9) 永田 眞, 田部一秋, 山本英明, 坂本芳雄, 松尾博司：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—. アレルギー **48**, 1316-1321, 1999.
 - 10) Nagata, M., Shibasaki, M., Sakamoto, Y., Fukuda, T., Makino, S., et al. : Specific immunotherapy reduces the antigen-specific production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 160-166, 1994.
 - 11) Van Bever, H.P. and Stevens, W.J. : Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **86**, 141-146, 1990.
 - 12) Pauli, G., Bessot, J.C., Bigot, H., Delaume, G., Hordle, D.A., et al. : Clinical and immunologic evaluation of tyrosine-adsorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* extract : A double-blind placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* **74**, 524-535, 1984.
 - 13) Machiels, J.J., Somville, M.A., Lebrun, P.M., Lebecque, S.J., Jacquemin, M.G., et al. : Allergic bronchial asthma due to *Dermatophagoides pteronyssinus* hypersensitivity can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes. *J. Clin. Invest.* **85**, 1024-1035, 1990.
 - 14) Einarsson, R., Dreborg, S., Hammarstrom, L., Lofkvist, T., Smith, C.I.E., et al. : Monitoring of mite *Dermatophagoides farinae* allergen-specific IgG and IgG subclass distribution in patients on immunotherapy. *Allergy* **47**, 76-82, 1992.

AN EVALUATION OF THE LONG TERM EFFECT OF CLUSTERED IMMUNOTHERAPY IN HOUSE-DUST-MITE-SENSITIVE ADULT BRONCHIAL ASTHMA

Makoto Nagata¹⁾²⁾ and Kouji Tanaka²⁾

¹⁾Pulmonary Division, Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

²⁾Section of Pulmonary Diseases, Ogawa Redcross Hospital

The optimal treatment period for specific immunotherapy in atopic asthma remains to be established. The present study was undertaken to evaluate the efficacy and the optimal treatment period of immunotherapy in adult asthma patients. Eight house-dust-mite-sensitive asthmatics were initiated by clustered immunotherapy (C-IT) using house-dust (HD) antigen followed by maintenance treatment with 10-fold dilution of HD. The increase in morning peak expiratory flow rate reached a plateau at 16 weeks following C-IT. On the other hand, the maximal improvement in clinical scores was observed at a year following C-IT. Thus, it would be reasonable to determine the clinical response of immunotherapy at a year following maintenance treatment.