

スギ花粉症に対する免疫療法

医療法人享友会アクティ大阪耳鼻咽喉科医院

大橋 淑宏

Key words: allergic rhinitis — immunotherapy — Japanese cedar pollen

はじめに

スギ花粉症に対する免疫療法の有効性は疑う余地がない。しかし、単に臨床的な有効性があるだけでは、医師と患者の双方が払う負担や時間を考慮すると免疫療法の存在意義は乏しい。すなわち、適切な抗アレルギー薬の投与でスギ花粉症患者の多くは激しい鼻症状より解放される。したがって、スギ花粉症患者を医療から解放しうる程度まで強力な効果があつて初めて、免疫療法はスギ花粉症治療における橋頭堡となりうる。

免疫療法の実際

著者の行っているスギ花粉症に対する免疫療法の実際を以下に紹介する。鳥居薬品製の標準化スギ花粉エキスをを用いて、1回/週の皮下注射法を行っている。初回の投与量は閾値試験で決定するのが一般的であるが、0.02JAU/mL×0.05mLを初回投与量とすれば安全である。前回注射後の反応性を確認し、問題がないと判断される場合には50%増量法で皮下注射する抗原エキスを増加するのが一般的である。しかし、増量の速度をもう少し早くすることが可能である。注射部位の腫脹が大きかった場合や腫脹が3日以上継続した場合には増量せずに、前回と同じ量または減量措置が必要である。維持量は2000JAU/mL×0.1~0.3

mLを目標とする。維持量に到達した後も1回/週の抗原注射を2~3カ月継続し、その後は1回/2週の注射を2~3カ月継続し、次いで1回/3週の注射を2~3カ月継続した後、最終的には1回/1月で数年間継続する¹⁾。

臨床効果

花粉症に対する免疫療法の臨床効果はsymptom-medication scoreなど種々の判定基準で評価されている。しかし、免疫療法は抗アレルギー薬を必要としないことを目標としている点を重視して、花粉飛散期を通して鼻症状がなく抗アレルギー薬を用いる必要もない場合を著効、何らかの鼻症状があり抗アレルギー薬を必要する場合を不良として筆者は取り扱っている。この判定基準を用いて、スギ花粉症に対する過去6年間ににおける免疫療法の臨床効果を図1に示した。花粉飛散が少量であった年には著効例が多く、逆に大量飛散年には臨床成績があまりよくなかった。しかし、いずれの年でも5年以上の免疫療法を受けている症例の約半数以上が著効であった。したがって、治療成績は花粉飛散量と免疫療法年数に関連している。

免疫療法の作用機序

免疫療法の標的はT細胞であり、T細胞の抗原

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC RHINITIS INDUCED BY JAPANESE CEDAR POLLENS

Yoshihiro Ohashi

ACTY Osaka ENT Clinic

大橋淑宏：アクティ大阪耳鼻咽喉科医院 [〒530-0001 大阪市北区梅田 3-1-1 アクティ大阪 17F]

E-mail: acty.ohashi@marble.ocn.ne.jp

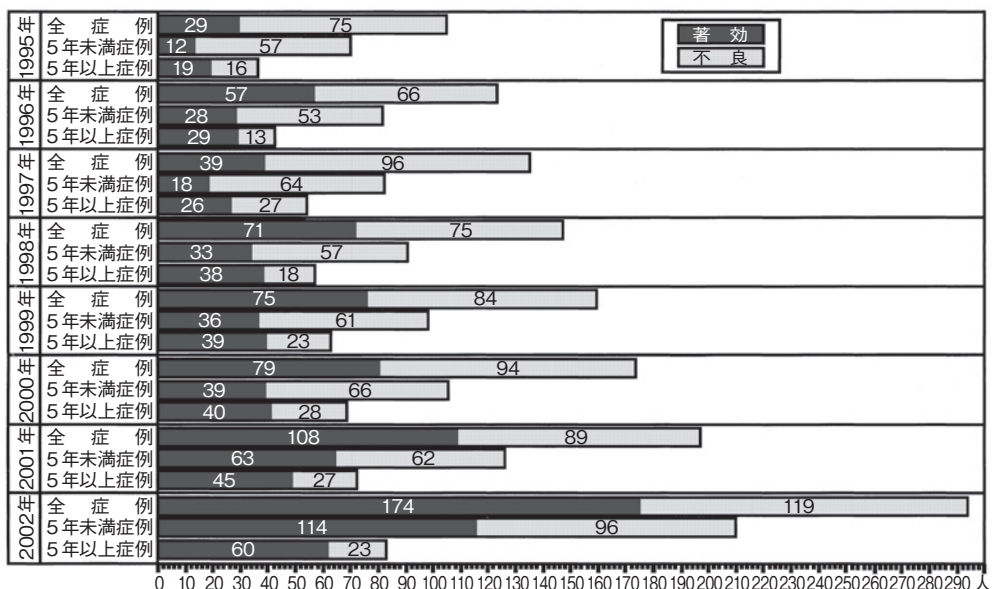


図1. スギ免疫療法の臨床効果.

免疫療法によってスギ花粉症患者の過半数は花粉飛散期にも鼻症状と薬物療法から解放される。また、臨床効果は治療年数が長期に及ぶほど大きくなる。

反応性を変調することで臨床効果を発揮する。スギ花粉飛散期に採取した末梢血 T 細胞をスギ抗原で刺激して、IL-4、IL-5 および IFN- γ 産生量を比較すると、いずれの産生量もスギ花粉症患者と非アトピー健常人の間に有意差は認められない。ところが、スギ花粉飛散期に採取した T 細胞をスギ抗原で刺激すると、IFN- γ 産生量は有意差がないが、IL-4 と IL-5 の産生量はスギ花粉症患者の方が有意に大きい。スギ花粉症患者に 1 年間免疫療法を施行した後にスギ抗原刺激 T 細胞からのサイトカイン産生量を測定すると、花粉飛散期における IFN- γ 産生量は変化しないが、IL-4 および IL-5 産生量は免疫療法導入前よりも有意に低下している。したがって、免疫療法は T 細胞、特に Th2 細胞のスギ抗原に対する反応性を抑制する。しかし、スギ花粉飛散期における IL-4 産生量は著効群と不良群の間には有意差が認められず、スギ花粉飛散期における IL-5 産生量は著効群の方が不良群よりも有意に小さくなっている。したがって、臨床効果に関連した免疫療法の主たる作用機序はスギ花粉飛散時における Th2 細胞から

の IL-5 産生抑制であろう²⁾。

免疫療法によるスギ花粉症の治癒

スギ花粉症治療のゴールの一つはスギ花粉症を治癒し、患者を医療から解放することである。理論的には、アレルギー性鼻炎を治癒する唯一の治療法は免疫療法である。確かに免疫療法を何年間も継続すると花粉飛散期にも無症状化し、免疫療法を終了した後も鼻症状の再燃がない症例も多い。しかし、免疫療法終了後に鼻症状を再燃する症例も存在する。このような理由から、治癒したのか否かを判定できず、免疫療法を終了することに躊躇し、漫然と免疫療法を継続する医師も多い。

筆者は表 1 に示した治癒判定基準でスギ花粉症の治癒を判定している³⁾。これらの治癒判定基準に基づく治癒率は脱落症例を含めても 27.8% で、脱落症例を除外すれば 35.5% である。治癒症例の T 細胞は免疫療法 3 年後でもスギ抗原刺激に全く反応しない。また、この判定基準を満足して免疫療法を終了した場合の再発率は約 4.7% である。

表1 免疫療法によるスギ花粉症の治癒判定基準

- ① 免疫療法を5年以上継続している
- ② 2シーズン連続して花粉飛散期に鼻症状がない
- ③ 花粉飛散期に血清内の特異的IgE抗体値が増加しない
- ④ Cry j 1 刺激下での末梢血単核球からのIL-5産生量が花粉飛散期にも健常人の上限 ($\text{mean} \pm 2\text{SE}$) 以下である

免疫療法によるスギ花粉症の発症予防

スギ花粉症治療のもう一つのゴールは発症予防である。スギ花粉症はまずスギ花粉抗原に感作が成立し、その後に発症する。事実、スギ花粉特異的IgE抗体が陽性でスギ花粉に感作されていながらもスギ花粉飛散期に鼻症状のない個体が多く存在する。このような無症候性スギ花粉症患者あるいはスギ花粉症予備軍の経過を観察していると、3年間の自然経過の中で約半数がスギ花粉症を発症する。この点をT細胞の抗原反応性からみると、図2のような図式で説明される。すなわち、非アトピー健常人のT細胞はスギ花粉の飛散を受けてもIL-4もIL-5も産生しない。ところが、IL-4を産生するようになると、感作が成立してスギ花粉特異的IgE抗体が産生される。これに加えてIL-5も産生されるようになると、スギ花粉症が発症する⁴⁾。

免疫療法はIL-4およびIL-5の産生を抑制するので、すでにIL-4産生が亢進しているスギ花粉症予備軍に予防的に免疫療法を施行することで、IL-4産生亢進を是正し、スギ花粉症の発症を予防することを著者は試みてきた⁵⁾。すなわち、通年性アレルギー性鼻炎に無症候性スギ花粉症を合併している88症例を対象として、スギ花粉症の発症頻度を調査した。標準化ダニエキスをを用いた免疫療法のみを施行していた57症例では3年間の観察中に29名(50.9%)がスギ花粉症を発症した。一方、標準化ダニエキスをを用いた免疫療法に加えてスギ花粉エキスをを用いた予防的免疫療法を併用した31症例では同じ3年間の観察期間中に4名(12.9%)だけがスギ花粉症を発症した。このよう

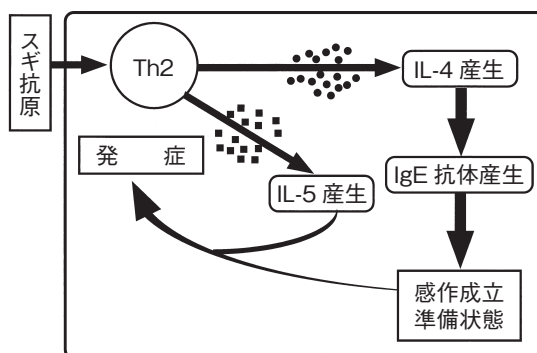


図2. T細胞の抗原反応性からみたスギ花粉症の発症機序。

スギ抗原刺激でT細胞がIL-4産生を開始することによって、IgE抗体産生に至り、感作が成立する。さらにスギ抗原刺激でT細胞がIL-5を産生するようになるとスギ花粉症は発症する。

に無症候性スギ花粉症患者に対する予防的免疫療法はスギ花粉症の発症を有意に抑制する ($p=0.0004$)。また、予防的スギ免疫療法によって、無症候性スギ花粉症の特徴的所見であるIL-4の産生亢進は完全には正される。したがって、発症前のスギ花粉感作個体に対する予防的免疫療法はわが国におけるスギ花粉症患者の増加を抑制しうる可能性が示唆される(図3)。

スギ花粉に対する感作獲得の抑制

ダニを主抗原とする通年性アレルギー性鼻炎患者が治療経過の中でスギ花粉に対する感作を獲得し、それに引き続いてスギ花粉症を発症する症例が多い。免疫療法の予防的特性を考えると、スギ花粉に感作されていない通年性アレルギー性鼻炎患者に免疫療法を施行することでスギ花粉に対する新たな感作を予防しうる可能性も考えられる。

そこで、159名の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、後ろ向き調査を施行した。対象とした159名の通年性アレルギー性鼻炎患者はいずれも18歳以上の成人で、コナヒョウヒダニおよびハウスダスト(HD)には感作されていたが、スギ花粉、ヒノキ花粉、カモガヤ花粉、ブタクサ花粉のいずれにも感作されていなかった。対象患者の中で、80名はホリスター社製標準化コナヒョウヒ

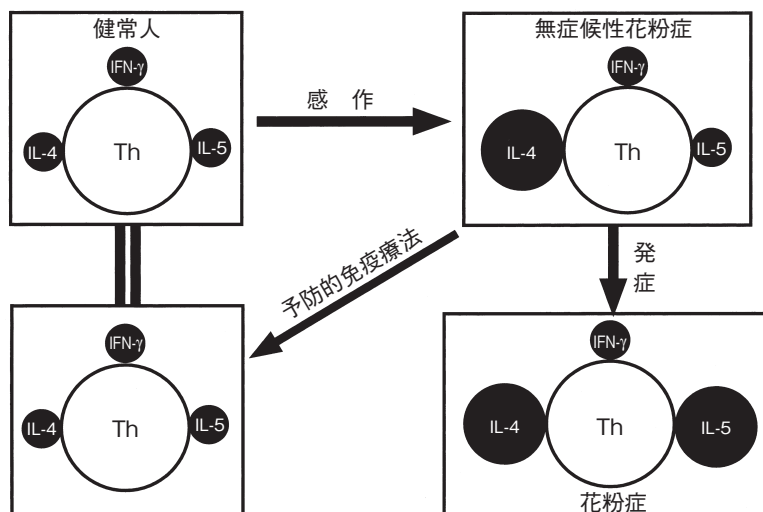


図3. 予防的免疫療法の作用機序。

IL-4産生のみが認められる無症候性スギ花粉症患者に3年間予防的免疫療法を施行することで、IL-4産生が抑制され、T細胞レベルでの過敏性は消失し、非アトピー健常人と差異がなくなる。

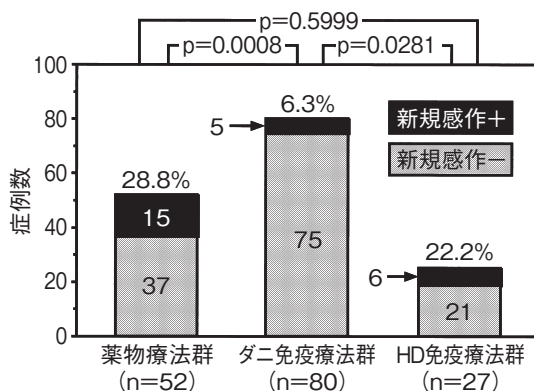


図4. ダニ単独感作症例の花粉感作獲得率。
ダニ単独感作症例にダニ免疫療法を施行することで、花粉抗原に対する新たな感作を抑制することが可能である。

ダニエキスをを用いた免疫療法で治療し、27名は鳥居製ハウスダストエキスをを用いた免疫療法で治療し、残りの52名は第二世代の抗ヒスタミン薬を中心とする抗アレルギー薬で治療した。

治療開始4年後の時点で、スギ花粉、ヒノキ花粉、カモガヤ花粉、ブタクサ花粉のいずれかに新たに感作された率をみると、ダニ免疫療法を施行

した群の新規感作獲得率は6.3%、HD免疫療法群の新規感作獲得率は22.2%で、薬物療法を施行した群の新規感作獲得率は28.8%であった。

したがって、ダニ免疫療法は花粉抗原に対する新規感作を有意に抑制しうが、HD免疫療法には新規感作の抑制効果はないと考えられる（図4）。

免疫療法の問題点とその対策

免疫療法は一般臨床の場で普及しているとはいえない。その最大の原因は抗原の皮下注射に起因するアナフィラキシーショックを初めとする高度全身反応発生の可能性であろう⁶⁾。免疫療法に伴う高度全身反応の発生頻度を減少させる方策に、抗ヒスタミン薬の予防投与がある。フェキソフェナジンなどの抗ヒスタミン薬を前投与することで、免疫療法の安全性を向上させることが可能である⁷⁾。

文 献

- 1) Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y,

- Washio Y, Nakai Y. Allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis: a new insight into its clinical efficacy and mechanism. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 1998; Suppl. 538: 178-90.
- 2) 名迫佳郎. スギ花粉症に対する1年間の免疫療法—末梢血単核球の抗原反応性の変化—. 耳鼻咽喉科臨床 2001; 94: 83-95.
 - 3) 大橋淑宏. 免疫療法—そのメカニズムと治療への可能性—. *Prog Med* 2000; 20: 2469-73.
 - 4) Nakai Y, Ohashi Y, Kakinoki Y, Tanaka A, Washio Y, Nasako Y, et al. Allergen-induced mRNA expression of IL-5, but not of IL-4 and IFN-gamma, in peripheral blood mononuclear cells is a key feature of clinical manifestation of seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 992-6.
 - 5) 大橋淑宏, 中井義紀, 鷺尾有司. 免疫療法によるスギ花粉症の発症予防. アレルギー科 2001; 11: 185-92.
 - 6) Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Ohno Y, et al. Risk factors for adverse systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized *Dermatophagoides farinae* extracts. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 1998; Suppl. 538: 113-7.
 - 7) Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pre-treatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 600-5.