

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法

米倉 修二¹, 櫻井 大樹¹, 岡本 美孝¹¹千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis

Syuji Yonekura¹, Daiju Sakurai¹, Yoshitaka Okamoto¹¹Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

キーワード: 舌下免疫療法, スギ花粉症, 通年性アレルギー性鼻炎

Key words: sublingual immunotherapy, Japanese cedar pollinosis, perennial allergic rhinitis

1. はじめに

アレルギー性鼻炎は本邦の国民の3割を超える疾患であり、現在も増加傾向にある。現状では抗ヒスタミン薬を中心とした薬物治療が中心であるが、対症療法の域を出ていない。アレルゲン免疫療法は疾患の自然経過を変えることができる可能性がある治療法であり、薬剤使用量の減量や症状の改善・寛解を期待することができる。従来、皮下注射による治療が行われてきたが、患者および施行者側の負担が大きく施行数は減少傾向にあった。海外で普及していた舌下免疫療法が本邦でも2000年代から医師主導による臨床試験が行われ、その後製薬メーカー主導の治療を経て2014年にはスギ花粉症、2015年からは通年性アレルギー性鼻炎に対して一般治療として開始された。

2. スギ花粉症に対する舌下免疫療法

i. 臨床効果

2010年より、スギ花粉症に対する舌下投与によるアレルゲン免疫療法の第II/III相試験が実施された。試験はランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験で行われた¹⁾。東京近郊のスギ花粉症患者531例が試験に参加し、実薬群266

例、プラセボ群265例とランダムに割り付けられた。介入は2010年10月から2012年4月まで行われ、2週間の増量期の後、維持量(2000 JAU/日)を連日投与した。2011年および2012年のスギ花粉飛散シーズンの花粉飛散量と総鼻症状薬物スコア(TNSMS)の推移を図1に示す。2011年のスギ花粉飛散数は6,537個/cm²(ダラム法、東京都千代田区)、2012年のスギ花粉飛散数は1,256個/cm²であった。2011年、2012年ともに実薬群ではプラセボ群に比較して症状が抑制されていることがわかる。また、症状ピーク期間における総鼻症状薬物スコアの平均を比較しても、2011年はプラセボ群8.61に対し実薬群7.04と統計学的に有意に症状を抑制しており、2012年はプラセボ群5.71に実薬群4.00とさらに差は大きくなっている。表1は症状ピーク期間における軽症例の割合(TNSMSが4点未満であった症例)について比較したものであるが、2011年はプラセボ群12.1%、実薬群19.9%であるのに対し、2012年はプラセボ群39.4%、実薬群61.0%と2012年の方がより効果が明らかになっていることがわかる。

表1 軽症症例(鼻症状薬物スコア4点未満)の比較

	シーズン	実薬群	プラセボ群
症状薬物スコア 4点未満の症例 n (%)	1 シーズン目 (2011年)	52/261 (19.9%)	31/256 (12.1%)
	2 シーズン目 (2012年)	147/241 (61.0%)	95/241 (39.4%)

2011年はプラセボ群12.1%、実薬群19.9%であるのに対し、2012年はプラセボ群39.4%、実薬群61.0%と2012年の方がより効果が明らかになっていることがわかる。(文献1より)

2016年10月3日受稿

別冊請求先: 米倉修二

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

TEL: 043-226-2137, FAX: 043-227-3442

E-mail: syonekura@faculty.chiba-u.jp

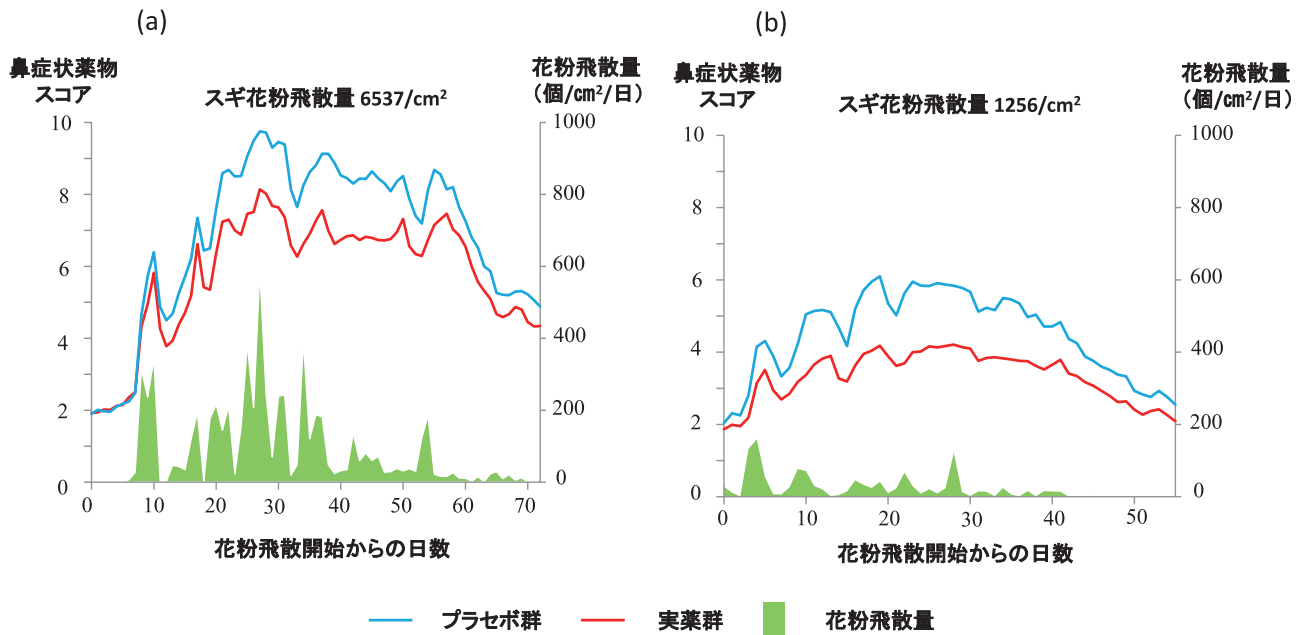


図1 1シーズン目(2011年)と2シーズン目(2012年)の鼻症状薬物スコア。(a) 1シーズン目(2011年), (b) 2シーズン目(2012年)。2011年のスギ花粉飛散数は6,537個/cm²(ダラム法, 東京都千代田区), 2012年のスギ花粉飛散数は1,256個/cm²であった。2011年, 2012年ともに実薬群ではプラセボ群に比較して症状が抑制されていることがわかる。(文献1より)

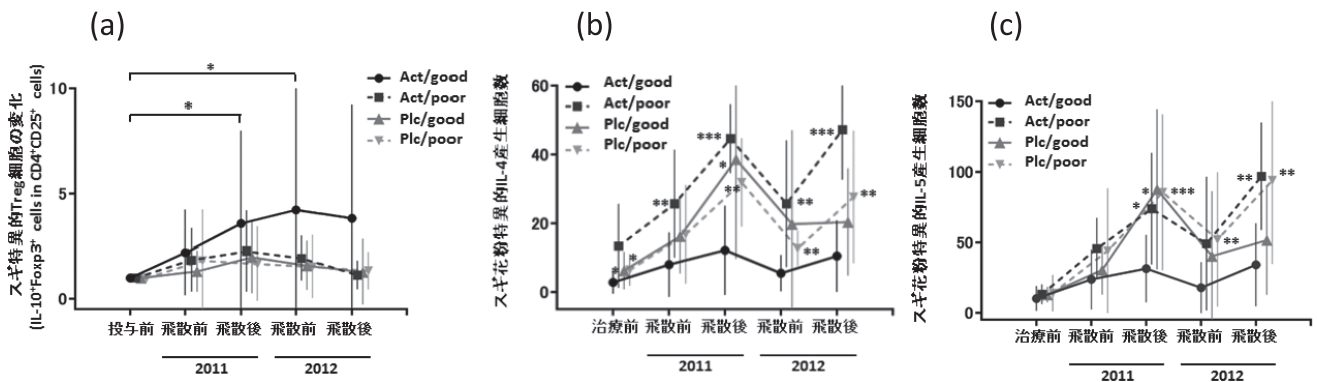


図2 スギ花粉飛散前後でのスギ特異的Tregおよび2型サイトカイン産生T細胞の変動。(a) スギ特異的Treg細胞数の変化, (b) スギ特異的IL-4産生細胞数の変化, (c) スギ特異的IL-5産生細胞数の変化。Act/good 実薬著効群, Act/poor 実薬無効群, Plc/good プラセボ著効群, Plc/poor プラセボ無効群。(a) *: $p < 0.05$ (vs 投与前), (b) (c) *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ ***: $p < 0.001$ (vs 実薬著効群)。実薬の著効群は, 実薬の無効群およびプラセボ群と比較すると, Tregが誘導され, IL-4およびIL-5の産生が抑制されていた。(文献4より)

ii. 免疫学的バイオマーカーの検討

舌下免疫療法の作用機序の1つとして, アレルゲンを舌下投与すると口腔粘膜の樹状細胞がアレルゲンを取り込み, 制御性T細胞(Treg)が誘導され, Tregから産生されたIL-10やTGF- β が, 樹状細胞の抗原提示機能と抗原特異的T細胞刺激機能を抑制することが報告されている²³⁾。第II/III相試験において千葉大学関連施設に参加した実薬群20例およびプラセボ群20例から治療前と各飛散期前後に採血を行い, 抽出した末梢血単核球にスギ抗原刺激を加えることで免疫反応の変化を調べた⁴⁾。それぞれの群で症例を著効群および無効群に分けて比較した。実薬の著効群

は, 実薬の無効群およびプラセボ群と比較すると, Tregが誘導され, IL-4およびIL-5の産生が抑制されていることが示された(図2)。これらの免疫学的変化は治療効果のバイオマーカーとして活用されることが期待される。

3. ダニを原因とした通年性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法

ダニは通年性アレルギー性鼻炎の原因として世界的に主要なアレルゲンの1つである。通年性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法については幾つかの研究から一定の効

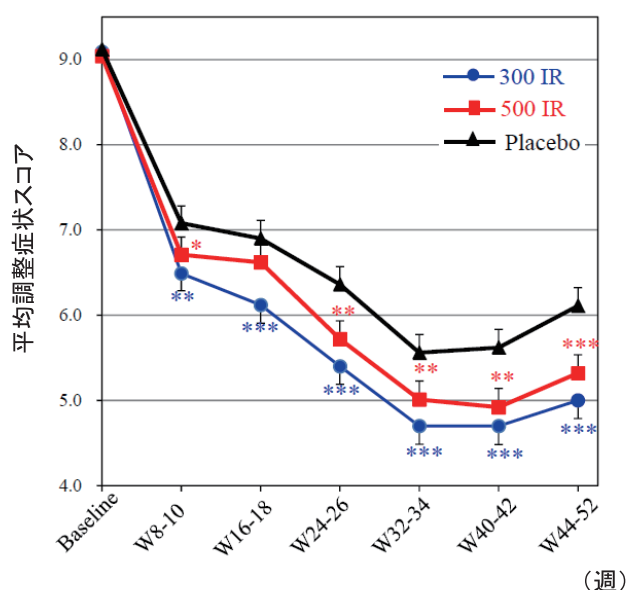


図3 52週間の平均調整鼻症状スコアの経時的推移。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ (vs プラセボ群)。何れの時点でも300IR群と500IR群はプラセボ群に比較して低値を示していた。(文献5より)

果が示されているが、大規模臨床試験での検証は限られている。本邦では2012年秋から2013年秋にかけて複数の製薬メーカー主導でダニ舌下錠のII/III相試験が実施された。そのうちの1つはダニ通年性アレルギー性鼻炎患者968名を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であり⁹⁾、プラセボ群、300IR群(100IRは19,000 JAU相当)、500IRの3アームで比較検討を行った。介入は52週にわたり連日投与で行われ、その平均調整症状スコア(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内掻痒感の4症状スコアの合計を、レスキュー薬の使用の有無で調整したもの)の経時的推移を図3に示す。何れの時点でも300IR群と500IR群はプラセボ群に比較して低値を示していた。主要評価項目とした最終8週間の平均調整症状スコアはプラセボ群では 6.11 ± 0.21 に対し、300IR群は 5.00 ± 0.21 であり、300IR群

の方が1.11低値を示している。本邦では維持量として300IRが保険診療として採用されている。

4. 舌下免疫療法の副作用

II/III相試験での治療薬に関連した副作用は以下のとおりとなっている。スギ舌下液に関連した有害事象は実薬群で36例(13.5%)であったが、ほとんどは軽症であった。介入薬に関連した有害事象のうち、実薬群で発現率1%以上のものは口腔浮腫10例(3.8%)、口内炎5例(1.9%)、咽頭刺激感5例(1.9%)、頭痛3例(1.1%)、口腔掻痒感3例(1.1%)、耳掻痒感3例(1.1%)であった。ダニ舌下錠300IR群の副作用は322例中215例(66.8%)に認め、発現率5%以上の主な副作用としては、口腔浮腫67例(20.8%)、咽喉頭刺激感66例(20.5%)、耳掻痒感42例(13.0%)、口腔掻痒感67例(11.2%)、口内炎24例(7.5%)、口腔咽頭不快感16例(5.0%)であった。いずれもアナフィラキシーを含めた重症例は認められなかった。口腔浮腫、口内炎は比較的高い頻度で見られる副作用であり、視診で確認することができる(図4)。多くの場合は治療開始1カ月以内に出現するが、治療薬を休止しなくても自然消失することも多く、所見が強い場合でも数日治療薬を休止することで改善する。

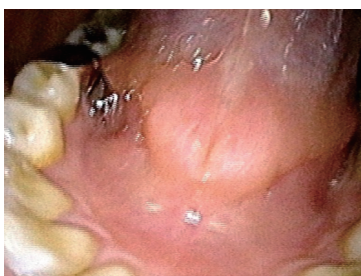
5. おわりに

舌下免疫療法が保険診療として開始された後も課題は残っている。効果を判定するバイオマーカーの確立、治療期間、効果持続期間、複数のアレルギー治療薬の併用、小児への適用拡大などである。今後臨床データが蓄積されることで、これらの課題が解決され、一層治療が普及することを期待する。

本論文に関連して利益相反関係にある企業を以下に示す。

研究費・講演料など：鳥居薬品株式会社、塩野義製薬株式会社

(a)



(b)



(c)

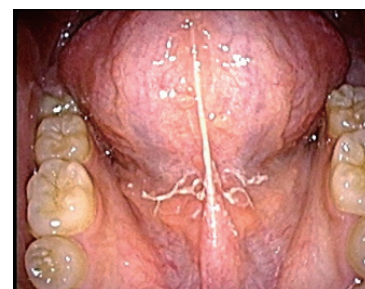


図4 口腔内副作用の例。(a)口腔底粘膜の腫脹、(b)ワルトン管開口部付近の口内炎、(c)口腔底粘膜の白苔附着。(a)(c)は治療薬を休止しなくても自然消失した。(b)は数日治療薬を休止することで改善した。(自験例)

文 献

- 1) Okamoto Y, Okubo K, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166: 177–88.
- 2) Taylor A, Verhagen J, et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology.* 2006; 117: 433–42.
- 3) Dons EM, Raimondi G, et al. Induced regulatory T cells: mechanisms of conversion and suppressive potential. *Hum Immunol.* 2012; 73: 328–34.
- 4) Sakurai D, Yonekura S, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: subjective versus objective tools to evaluate its success. *Rhinology.* 2016; 54: 221–30.
- 5) Okamoto Y, Fujieda S, et al. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2016. (in press)