

小児科診療 UP-to-DATE

2018年7月11日放送

アレルギー疾患に対する舌下免疫療法の有用性

群馬大学大学院 小児科
教授 荒川 浩一

アレルギー特異的免疫療法は、当該アレルギーを投与することによりアレルギーに対する脱感作・耐性化を誘導することを目的とした治療です。また、アレルギー性鼻炎患者では喘息発症の抑制、その他のアレルギーに対する新規感作の抑制といったアレルギー進展の自然経過に影響する唯一の治療法とされています。現在、アレルギーの投与経路から、免疫療法には皮下免疫療法 (subcutaneous immunotherapy : SCIT) と舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy : SLIT) があります。本日は、SLIT を中心に述べることにいたします。

皮下免疫療法 SCIT は 1911 年に Noon 先生と Freeman 先生がイネ科花粉症患者でその有用性を初めて報告し、その後、多くの二重盲検比較試験で臨床効果が確認されています。一方、舌下免疫療法 SLIT に関しては、1980 年代に最初の臨床試験の結果が報告され、その後、2005 年にコクラン共同メタ解析で安全性と有効性が証明されました。その結果、国際的なアレルギー性鼻炎診療ガイドラインである

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 では、花粉またはダニアレルギーを持つ鼻炎、結膜炎および喘息へ適応がありとしています。さらに、2017 年に改訂された喘息の国際ガイドラインである Global initiative for asthma (GINA) 2017 では、アレルギー性鼻炎を合併し、ステップ 3 もしくはステップ 4 の治療をしているにもかかわらず増悪を認めるダニに感受

アレルギー特異的免疫療法

皮下免疫療法 (subcutaneous immunotherapy : SCIT)

1911年にNoon先生とFreeman先生がイネ科花粉症患者でその有用性を初めて報告

舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy : SLIT)

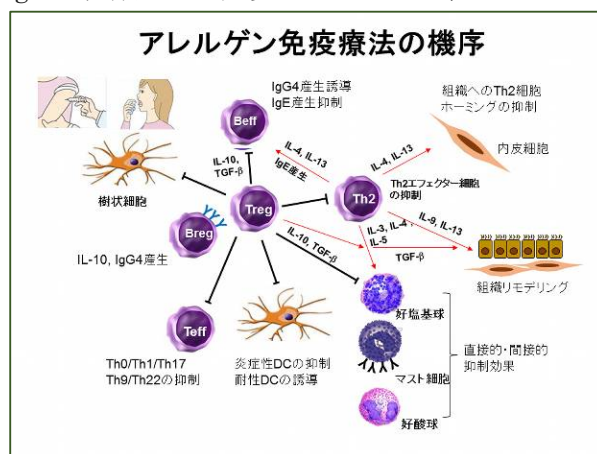
1980年代に最初の臨床試験

→ ARIA2008、GINA2017で治療選択として推奨

性のある成人の喘息患者に対してSLITがオプションとして推奨されると新たに記載されました。今後、喘息の長期管理における追加治療の位置付けとして期待されています。

現在、SLITはヨーロッパの一部地域、特にイタリアやフランスでは日常的に使用されており、徐々に北欧や米国に広がっています。一方、わが国では、SCITがアナフィラキシーなどの副作用の面からアレルギー性鼻炎に対して限られた施設だけで行われていました。しかし、2014年1月にスギ花粉舌下液が承認され、またアレルギー性鼻炎に対して2015年にダニアレルゲンの舌下錠も承認されたことから、日本においても免疫療法が再び注目されてきています。

SLITを含め免疫療法の作用メカニズムは十分に解明されていませんが、早期にはマスト細胞や好塩基球の活性化の抑制が認められ、その後、制御性T細胞の誘導、Th2からTh1型サイトカイン産生パターンへの移行、アレルゲン特異的IgG4抗体産生の発現などによって、アレルギー反応を抑制するものと考えられています。さらに、最近の研究では、制御性B細胞からのIL-10およびTGF-βの産生、IgG4抗体産生の機序も報告されています。SLITで特有なものとしては、口腔粘膜の樹状細胞に抗原が取り込まれ、顎下リンパ節で免疫応答する経路が注目されています。

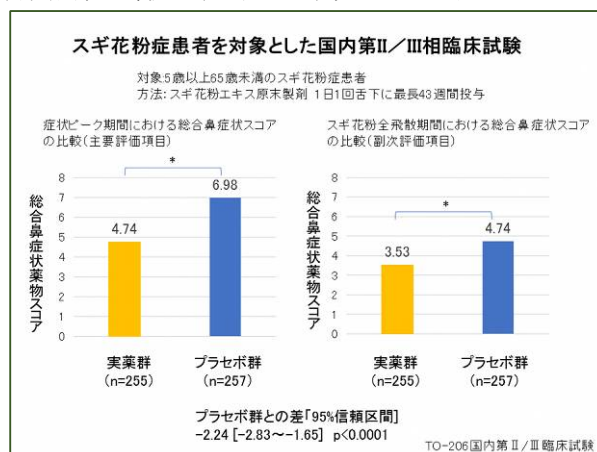


日本においてSLITは、スギ花粉症、通年性アレルギー性鼻炎ともに良い適応と考えられています。現在、喘息への適応は標準化ダニアレルゲン皮下注製剤によるSCITのみとなっています。禁忌としては、本薬剤によるショック、重症の気管支喘息患者です。

まず、スギ花粉症におけるSLITの方法・投与スケジュールを紹介します。

2014年10月よりスギ花粉症への標準化スギ花粉エキス原液製剤（シダトレン）が臨床使用され、本年4月に舌下投与用のスギ花粉エキス原末製剤（シダキュア）が薬価収載され、6月末に販売予定となっています。原末製剤は、スギ花粉非飛散期に、投与開始1週間は1日1回2000JAUを舌下投与し、2週目以降は1日1回5000JAUに切り替えます。いずれの場合も1分間舌下で保持した後に飲み込み、その後5分間はうがいや飲食を控えるよう指導します。

その臨床効果ですが、臨床試験において主要評価項目である1シーズン目の症状ピーク期間の総合鼻症状薬物スコアは、スギ花粉舌下群ではプラセボ群と比較して32%低減しました。副次評価項目であるくしゃみ、鼻汁、鼻閉、目



の痒み、涙目の症状スコアも舌下群では有意に低下し、内服・点鼻・点眼薬のレスキュー薬累積使用回数の有意な減少も認めました。さらに、被験者による総合評価においてもプラセボ群と比較し有意な改善が認められました。

次に、ダニ通年性アレルギー性鼻炎における SLIT の方法・投与スケジュールを紹介します。2015 年末に、ダニ舌下錠（アシテアとミティキュア）が販売開始となり、本年 2 月より 12 歳未満にも適応が拡大されました。1 日 1 回、1 分間あるいは完全に溶けるまで舌下に保持した後、飲み込み、その後 5 分間は、うがい・飲食を控えるよう指導します。初回投与時は説明の後に診察室で投与し、待合室などで 30 分観察します。また小児は、保護者等の管理下で服用するように指示いたします。

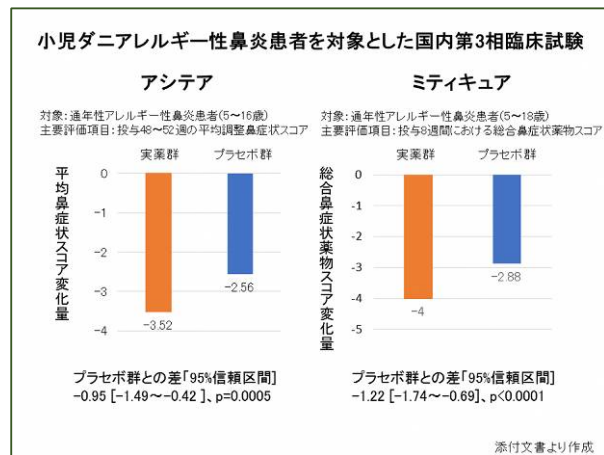
その臨床効果ですが、臨床試験では主要評価項目である 1 年目の平均鼻症状スコアや総合鼻症状薬物スコアは、ダニ舌下群では、プラセボ群と比較して症状の有意な改善効果を示しています。

小児のアレルギー性鼻炎患者に対しても、SLIT を行うことで鼻症状スコアは有意に改善し、薬物の使用量も有意に減少されることが期待できます。

SLIT の治療期間は、18 か月以上が推奨され、3 から 5 年間継続して行くと、中止後も長期にわたり効果が持続します。

SLIT の副作用に関してですが、臨床治験段階でスギが 19.5%、ダニは 66.6%とほぼ 2/3 の症例に確認されました。ただ、主なものは抗原投与時の舌や口腔の痒み・しびれ感・浮腫、鼻汁増加、皮膚の痒み、蕁麻疹でした。ただし、口腔底の腫脹は高度のものも存在し、その場合には、継続もしくは休止、停止などの決定にアレルギー診療での対処が求められるようです。一方、重篤なアナフィラキシーや喘息発作は見られませんでした。これらは、臨床治験での副作用報告のため症例数は少なく、今後の実臨床でのデータ蓄積が必要になります。

現時点では、まだ保険適応はありませんが、小児喘息に対する SLIT の効果にも触れておきます。小児喘息におけるダニアレルゲン SLIT の有効性を評価する研究では、喘息症状の抑制および抗喘息薬減量の点において有効性が実証されています。最近のシステマティックレビューでも、SLIT は小児の鼻炎および喘息の治療に有効であることが示されています。一般に、SCIT および SLIT とともにアレルギー性喘息において有効のようですが、臨床的有効性では SCIT の優位性を示す報告が多くみられま



喘息に対するアレルゲン免疫療法と吸入ステロイド療法の効果に関するプロファイルの比較

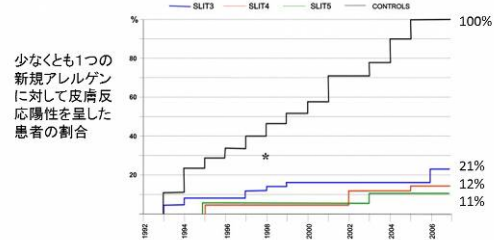
	免疫療法	吸入ステロイド療法
喘息症状改善	○	◎
合併鼻炎症状改善	◎	×
合併結膜炎症状改善	○	×
ステロイド減量効果	○	—
気道過敏性改善	○	◎
喘息発症抑制	○	?
小児喘息寛解促進	○	?

す。一方、安全性に関しては、SLITの方が良いと思われます。注意すべき点は、SLITの治療前および治療中ともに、薬物療法による喘息コントロールの維持が不可欠であることです。

免疫療法は、新たな感作の予防および疾患の進行を阻止することによる疾患の修飾が可能な唯一の治療法です。例えば、イネ科花粉による季節性鼻炎の小児に対して、3年間SLITを投与した結果、喘息の発症を半分以下に抑制しました。また、SLITの長期的効果を前向きに15年間フォローした結果では、対照群は、以前にすべて陰性であったアレルゲンに対し陽性反応を示しましたが、SLITを受けた患者の4分の1のみが陽性となったと報告しています。さらに、一般的なアレルゲンに感作されていないハイリスク乳児を対象に1年間、SLITを実施した結果、いずれかのアレルゲンに対する感作が50%に低下しました。すなわち、SLITで予防的に治療された小児では新たなアレルゲンに対する感作を阻止することを証明しています。

Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study

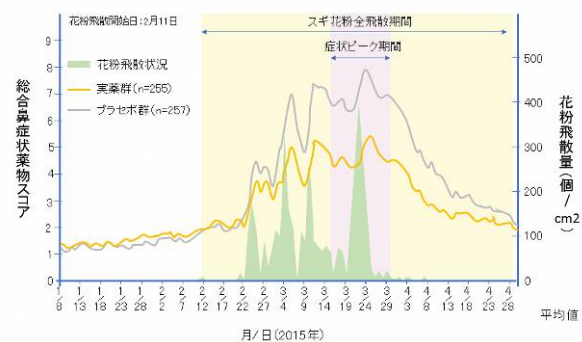
方法
ダニのみ感作された呼吸器アレルギー疾患の患者を15年間経過観察する前方視的研究を実施した。対象は、SLIT3年、SLIT4年、SLIT5年あるいは薬物療法のみ行う4つの群に分類した。



Marogna M et al. Allergy Clin Immunol. 2010 Nov;126(5):969-75.

最後になりますが、アレルゲン免疫療法を行う場合、まず当該アレルゲンの十分な回避指導を行うことは極めて重要です。SLITはSCITと比べると臨床効果はやや弱いものの、副反応は起こりにくく安全性は高いと言えます。また、SCITは頻回の通院を要し、注射時に疼痛を伴うため小児では使いにくい点がありますが、SLITは疼痛を伴わず医師の指導のもと自宅での治療が可能です。今後、SLITが喘息にも保険適用が拡大された場合には、アレルギー性鼻炎と同様に喘息の長期管理薬の選択肢として考慮されていくと思われます。

花粉飛散量と総合鼻症状薬物スコアの推移



TO-206国内第II/III臨床試験

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>