

アレルギー免疫療法の有用性について



耳鼻咽喉科・アレルギー科
さいとうクリニック

齋藤正治

アレルギー免疫療法とは

- 免疫療法は1911年にNoon¹⁾らによって紹介され100年以上の歴史がある
日本では1963年に鳥居薬品からハウスダストの治療薬が発売

1) Noon L: Lancet 1: 1572-1574, 1911.

- あえて体にアレルギー物質を与えることによってアレルギーに慣れさせて症状を緩和する
免疫寛容を得る治療
- アレルギー性鼻炎やアトピー型喘息の症状改善を根本的に図る、唯一の治療法

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016年度版

花粉症

重症度	初期療法	軽 症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型
治療	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・ TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカ イン阻害薬 ⑥鼻噴霧用 ステロイド薬	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・ TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカ イン阻害薬 ⑥鼻噴霧用 ステロイド薬	第2世代 抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬	抗LTs薬または 抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 もしくは 第2世代 抗ヒスタミン薬・ 血管収縮薬配合剤 + 鼻噴霧用 ステロイド薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗LTs薬または 抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 もしくは 鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬・ 血管収縮薬配合剤
	くしゃみ・鼻漏 型には①, ②, ⑥。鼻閉型また は鼻閉を主とす る完全型には ③, ④, ⑤, ⑥の いずれか1つ。	①～⑥のいづれ か1つ。 ①～⑤で治療を 開始したときは 必要に応じて⑥ を追加。				必要に応じて点鼻用血 管収縮薬を1～2週間 に限り用いる。 症状が特に強い症例で は経口ステロイド薬を 4～7日間処方する。
			点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			点眼用抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬 またはステロイド薬
					鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
					アレルギー免疫療法	
					抗原除去・回避	

アレルギー免疫療法

皮下免疫療法



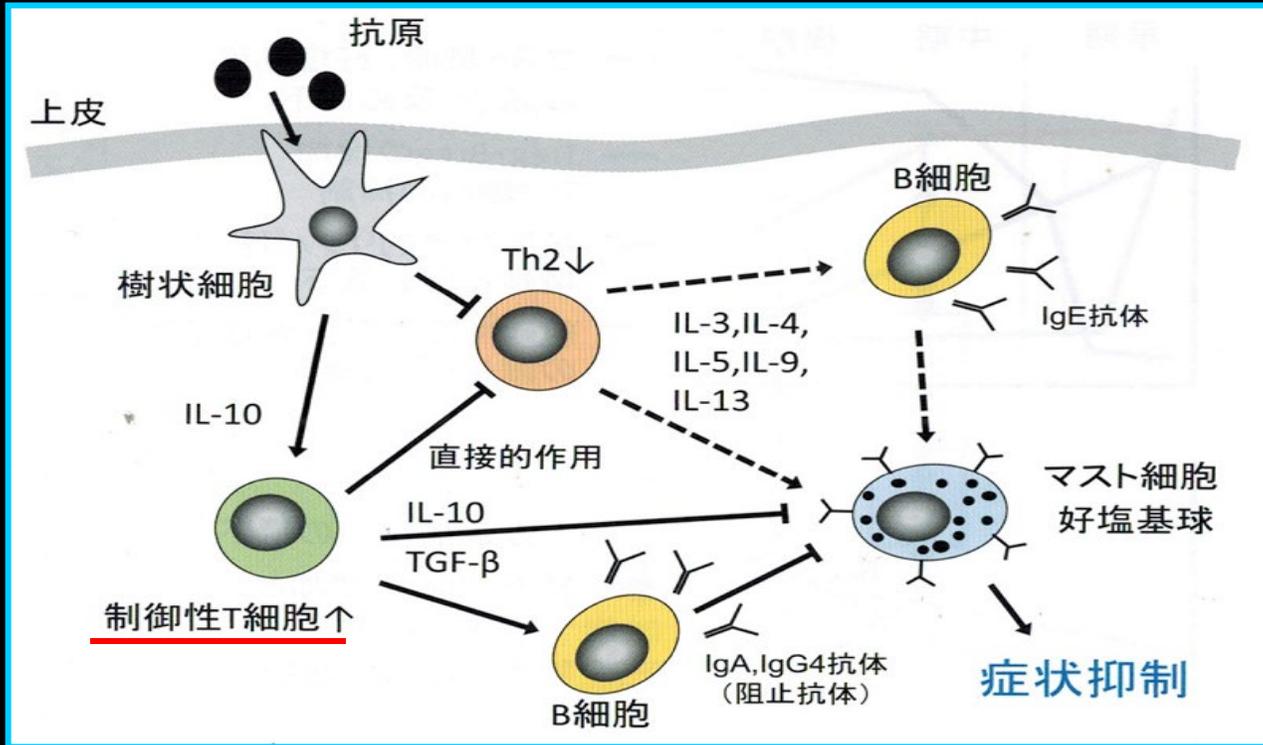
アレルギー物質を極低濃度から皮下注射で投与開始。
1-2/Wの通院で約半年間をかけて徐々に増量。
最終的には1/Mの頻度で最低3年、目標は5年以上継続する治療法。

舌下免疫療法

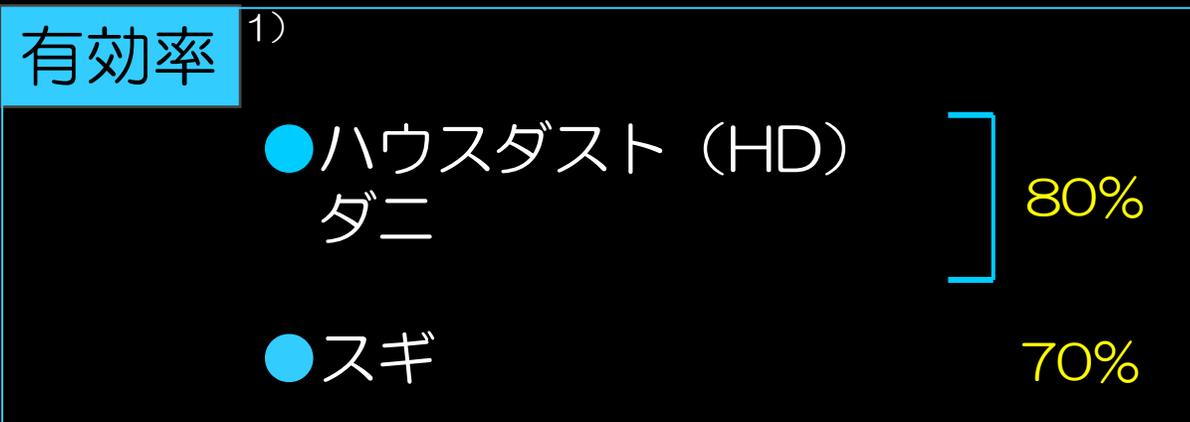


アレルギー物質を連日舌下部に投与し、数日から2週間かけて増量。
投与は自宅で連日行い、1/Mの頻度で通院して、最低3年以上継続する治療法。

作用機序



■ 鼻炎への効果



1) 大久保公裕 アレルゲン免疫療法の論理と展望 呼吸 2011 ; 759-60.

効果持続期間

イネ科花粉症の舌下免疫療法において、15年間のretrospectiveな追跡調査²⁾

● 3年間継続	⇒	終了後7年間] 症状軽減が持続
● 4年間	// ⇒	8年間	
● 5年間	// ⇒	8年間	

2) Marogna M, et al. : J Allergy Clin Immunoi. 2010 : 126 : 969-75.

■アトピー型喘息への効果

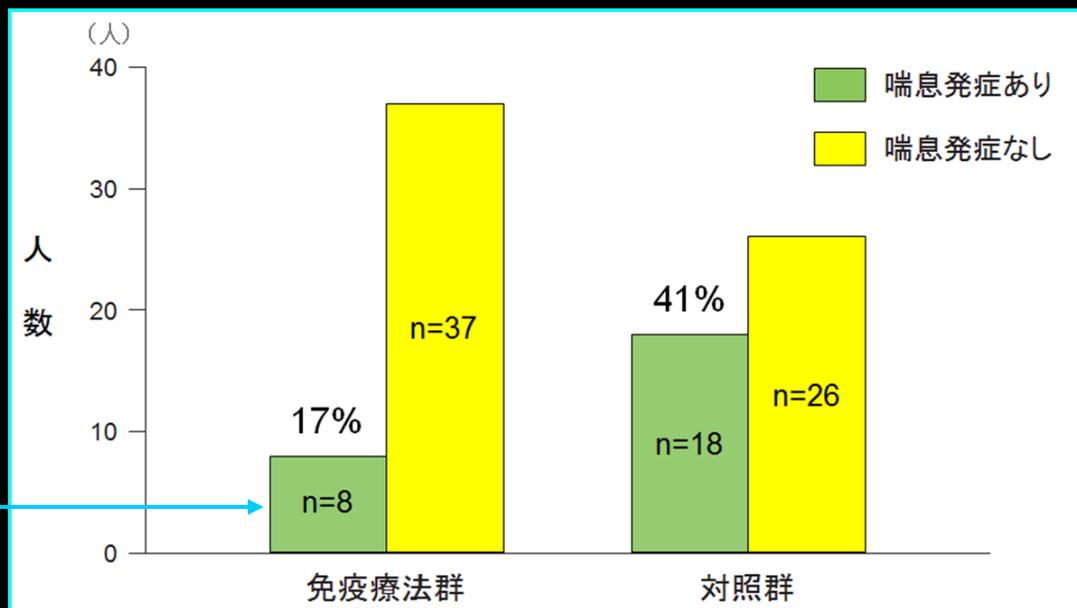
有効率 ●80-90%¹⁾

1) Maestrelli, et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 113: 643-9, 2004.

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法が、その後の喘息発症を予防²⁾

花粉アレルギー単独感作で、かつ喘息を合併していない小児（5～14歳）に舌下免疫療法を3年間施行

喘息の新規発症を優位に抑制



2) Novembre E, et al. : Allergy Clin Immunol. 2004 ; 114 : 851-57. 改変

予防効果の持続期間³⁾

小児花粉症に対して皮下免疫療法を施行

→ 治療終了後も7年間、喘息発症を予防 (PAT-study)

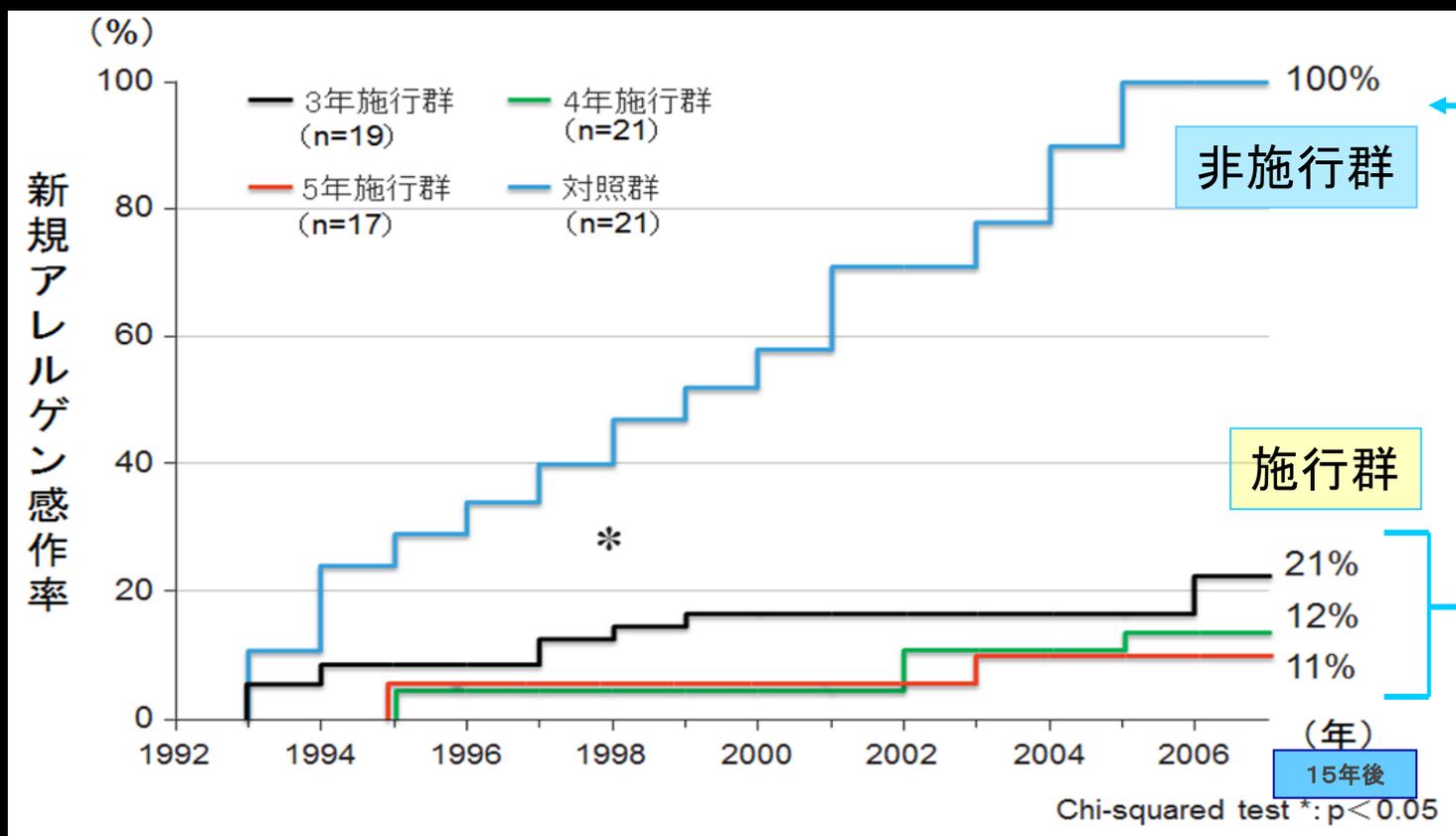
3) Moller C, et al. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 251-6.

■新規感作を予防する効果

成人の通年性アレルギー患者に対して舌下免疫療法を施行



- 15年後
- 免疫療法非施行群 ⇒ 全例において新規感作が成立
 - 免疫療法施行群 ⇒ 新規感作が優位に抑えられる¹⁾



全例において
新規感作が成立

新規感作が優位に
抑えられる

1) Marogna M, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2010 : 126 : 969-95. 改変

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法



喘息発症を予防
新規感作予防



アレルギーの自然経過の改善や寛解が期待できる

アレルギー免疫療法の適応

- ダニ、花粉などが原因となるアレルギー性鼻炎患者やアトピー型喘息
- 薬物療法や手術療法で十分なコントロールが得られない患者
- 臨床的緩解を希望して、薬物の減量を望む患者

アレルギー免疫療法の不適応

- 重症の喘息患者（1秒率が70%未満）

- 治療により喘息発作を招きやすいために適応にならない



- βブロッカーを使用している患者

- アナフィラキシーを誘導しやすく、発生した場合は重篤になりやすい

- アナフィラキシー発生時に使用するアドレナリンの作用を弱め
場合によっては、過剰なα作用の発現による急性心不全の発生から
致命的な状況を誘導するため





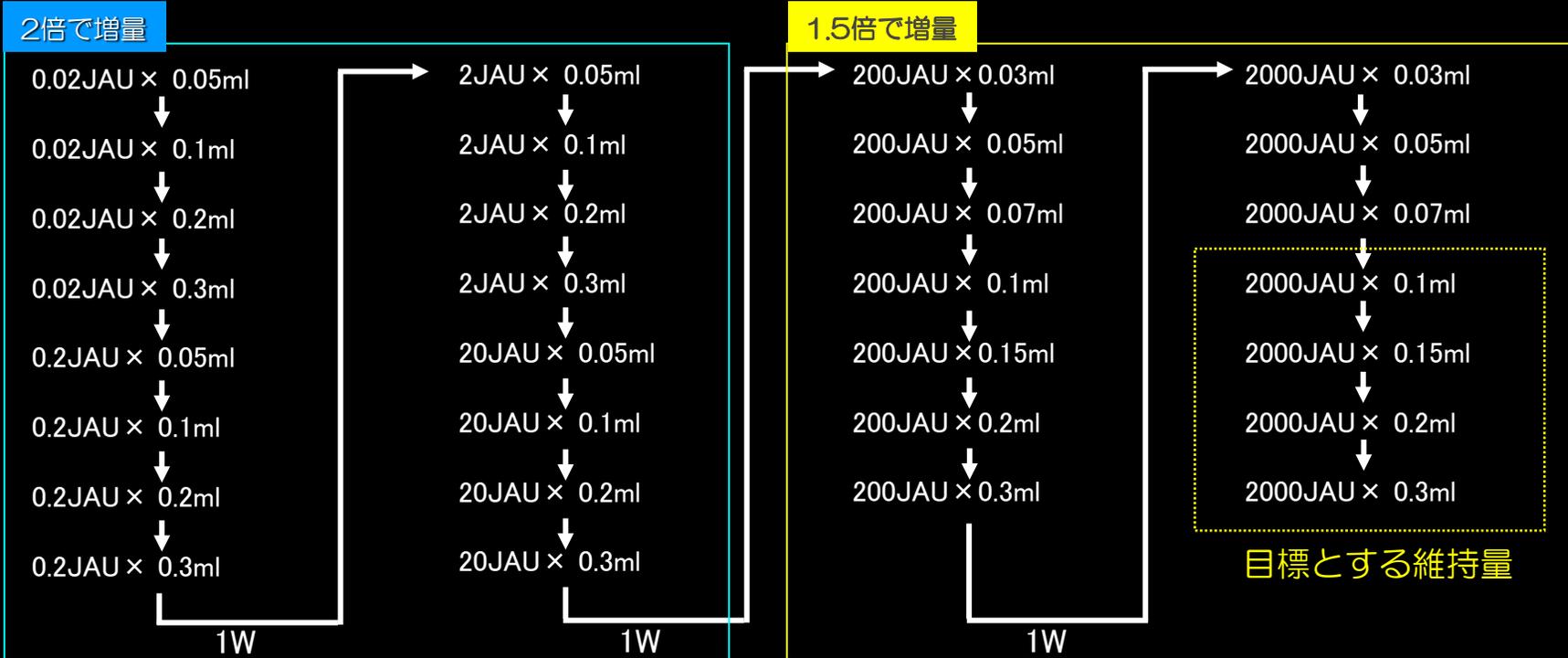
- 全身性ステロイド薬の連用や抗がん剤を使用している患者
- 全身的に重篤な疾患を有する患者
 - ▶ 悪性腫瘍
 - ▶ 自己免疫疾患
 - ▶ 免疫不全症
 - ▶ 重症心疾患
 - ▶ 慢性感染症



当院における 皮下免疫療法

スギ

- 200JAUを希釈して、0.02JAUからスタート
- 1~2回/週の通院で増量
 - 低濃度のうちは2倍量で増量
 - 200JAUの高濃度になったら1.5倍での増量
- 維持量の決定は、注射後の発赤・腫脹が50mmを超えた状態で
 - ・持続期間が3日以内⇒予定通り増量
 - ・3日間⇒増量せず
 - ・4日間以上⇒減量
- 維持期は1/Mの通院 目標は5年以上
- 目標とする維持量2000JAU×0.1ml以上

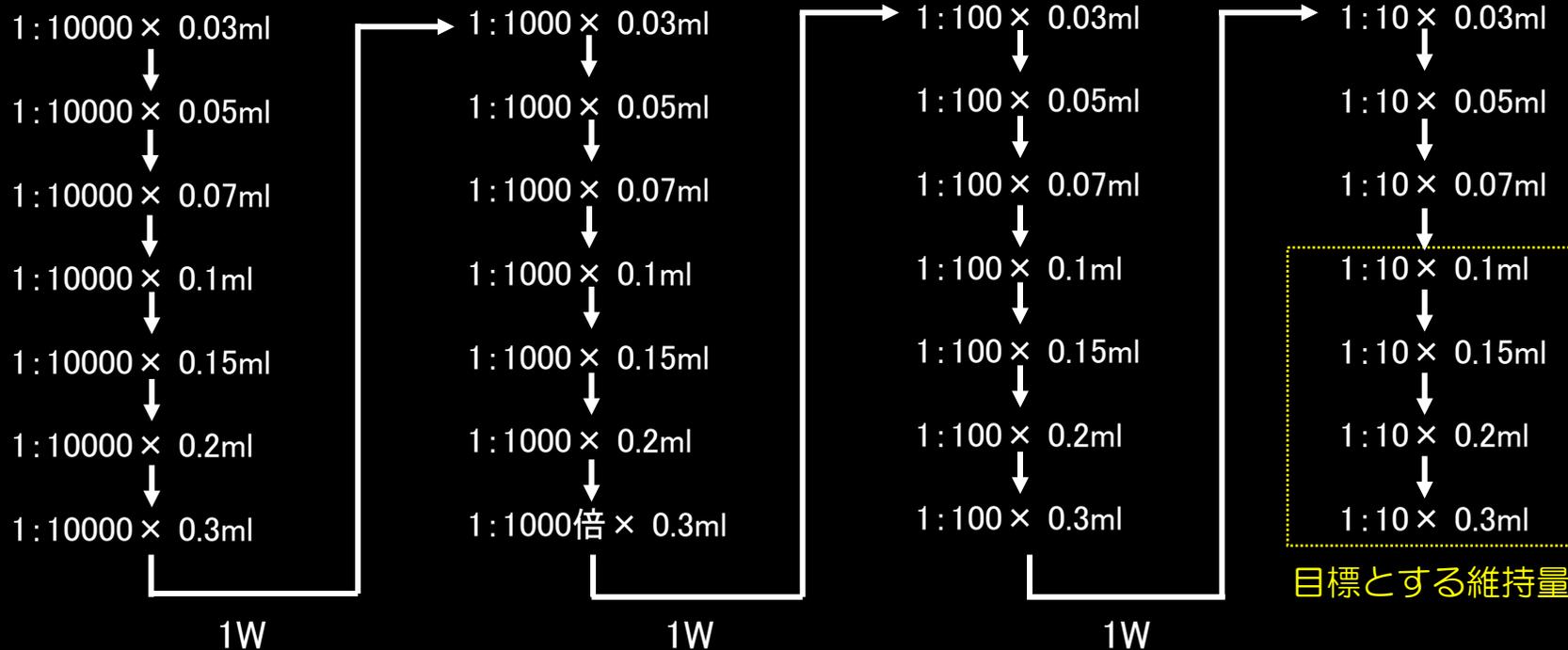


ハウスダスト (HD)

- 1 : 100を希釈して、1 : 10000からスタート
- 1~2回/週の通院 1.5倍での増量
- 維持量の決定は、注射後の発赤・腫脹が50mmを超えた状態で
 - ・ 持続期間が3日以内⇒予定通り増量
 - ・ 3日間⇒増量せず
 - ・ 4日間以上⇒減量
- 維持期は1/Mの通院 目標は5年以上
- 目標とする維持量1 : 10×0.1ml以上



1.5倍で増量



当院での皮下免疫療法の症例数

●2007年5月～2018年1月までの約10年間の症例数



スギ皮下免疫療法の臨床効果

■薬物使用状況

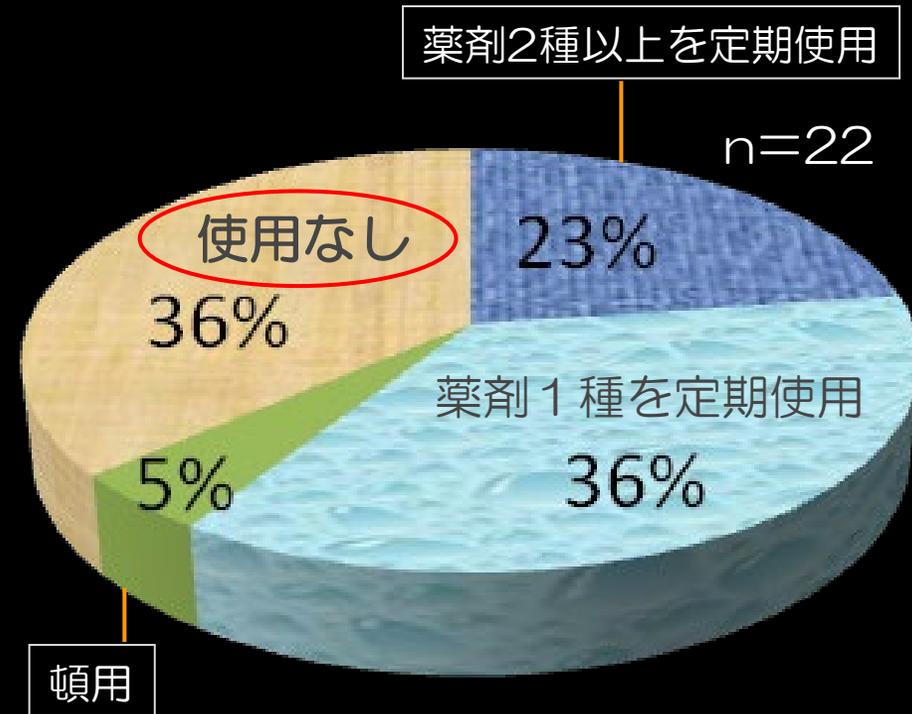
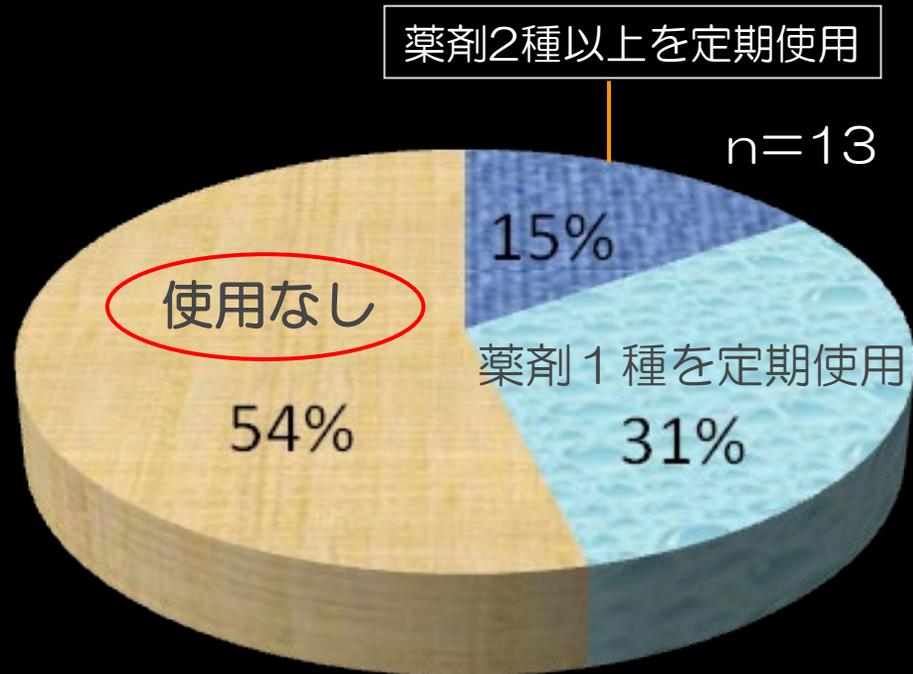
維持量に達した症例におけるシーズン中での調査

【H22年 少量飛散年】

飛散総数：433個/cm²

【H23年 大量飛散年】

飛散総数：7580個/cm²



免疫療法中であっても花粉飛散量に依存して症状は悪化し薬物使用量が増える

開院後5年間ににおける皮下免疫療法の 継続率・副反応について検討

(平成19年5月～平成24年4月)

総数：108例

■ HD単独	12例	16.0±6.8歳
■ スギ単独	40例	29.6±13.2歳
■ HDおよびスギ	56例	18.6±9.1歳

■ 脱落の頻度

10.2%

11/108 症例

- 導入初期の低濃度での脱落が10例
- アナフィラキシー発生による脱落1例

■ 終了症例数 (維持量を3年以上継続)

7症例

■ 目標維持量への達成率

● HD (10×0.3ml)

50/50 症例 100%

● スギ (2000JAU×0.1~0.3ml)

65/73 症例 89%

■ 全身性副反応 6例あり

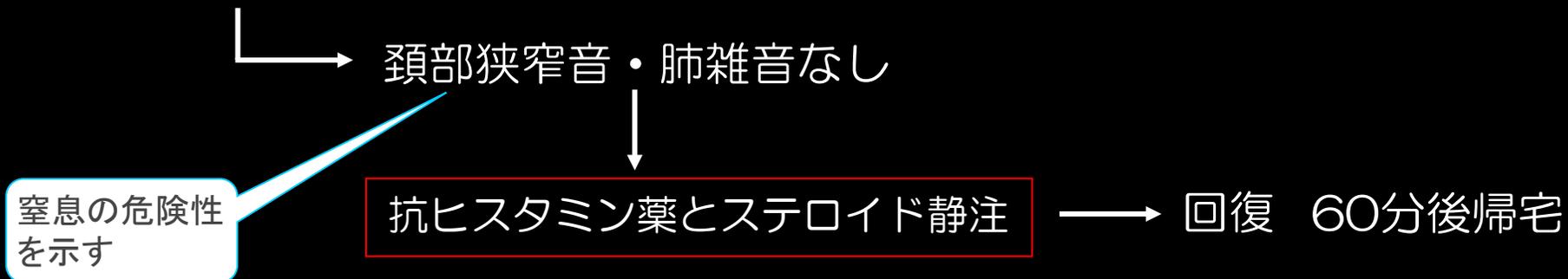
① じんま疹

(スギ class 4 HD class 0 スギ2000JAU×0.05ml)



② じんま疹と呼吸苦 (アナフィラキシー グレード1)

(スギ class 6 HD class 2 喘息なし スギ2000JAU×0.2ml)



③呼吸苦

(スギ class 3 HD class 5 喘息あり スギ2000JAU×0.03ml HD10×0.3ml)



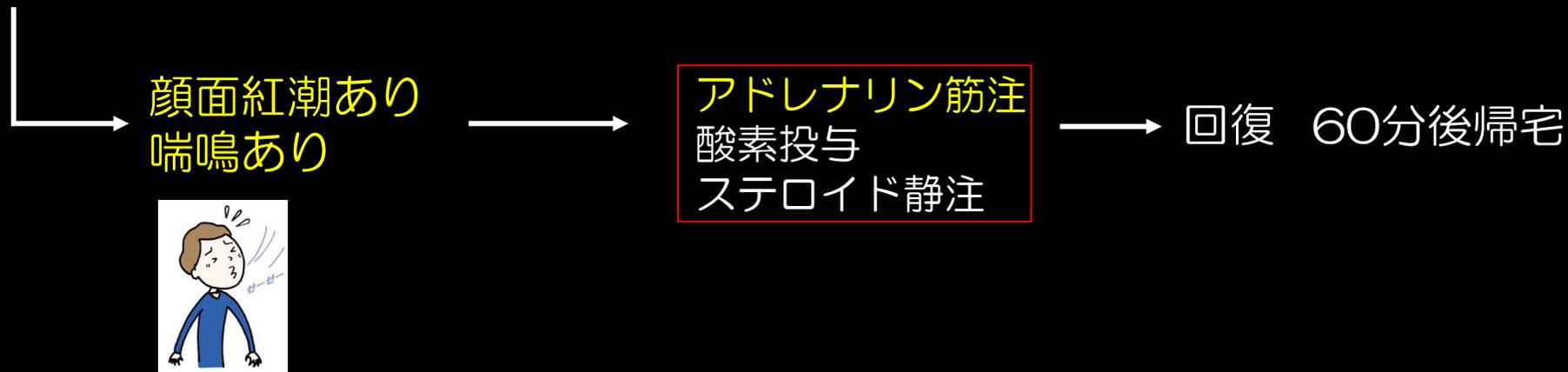
④呼吸苦

(スギ class 3 HD class 0 喘息なし スギ2000JAU×0.1ml)



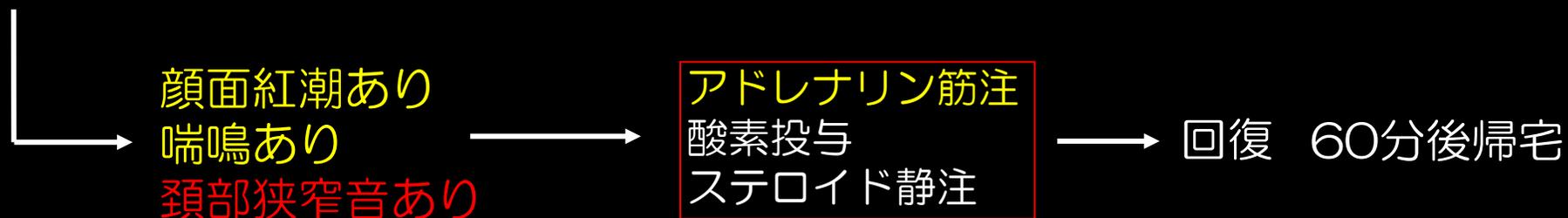
⑤じんま疹と呼吸苦 (アナフィラキシー グレード2)

(スギ class 6 HD class 6 喘息なし スギ200JAU×0.3ml HD10×0.1ml)



⑥じんま疹と呼吸苦 (アナフィラキシー グレード2)

(スギ class 5 HD class 0 喘息なし スギ200JAU×0.05ml)



副反応対策

副反応全体：6/96 症例 6.3%

アナフィラキシー

3/96 症例 3.1%

文献報告では1~6%

- ①総IgE値が1000U/ml以上の症例では注射後の発赤や腫脹の持続期間をさらに厳格に聞くようにして濃度を調節
- ②高濃度の200JAUの濃度に達したら
全患者に注射当日の来院前に抗ヒスタミン薬を内服させる

これにより、以後の新規症例において
アナフィラキシーは生じていない

皮下免疫療法満足度調査

【検討対象】

■ 症例数：68例

男性：36例

女性：32例

平均年齢：21.9±13.6歳

● スギ単独：31例

● スギ+HD：37例

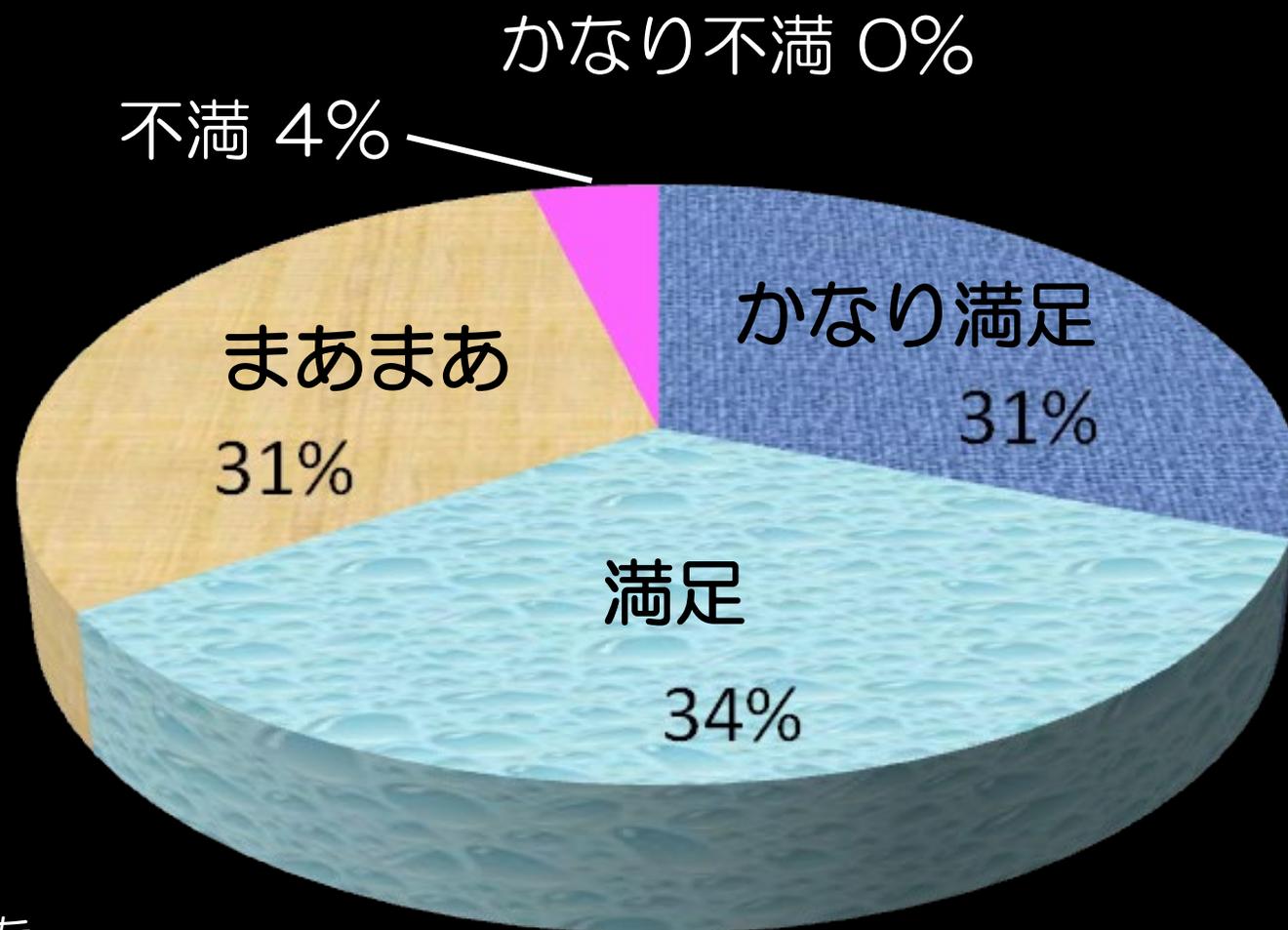


満足度は？

【5段階評価】

- かなり満足
- 満足
- まあまあ
- 不満
- かなり不満

【スギ単独】



n=31

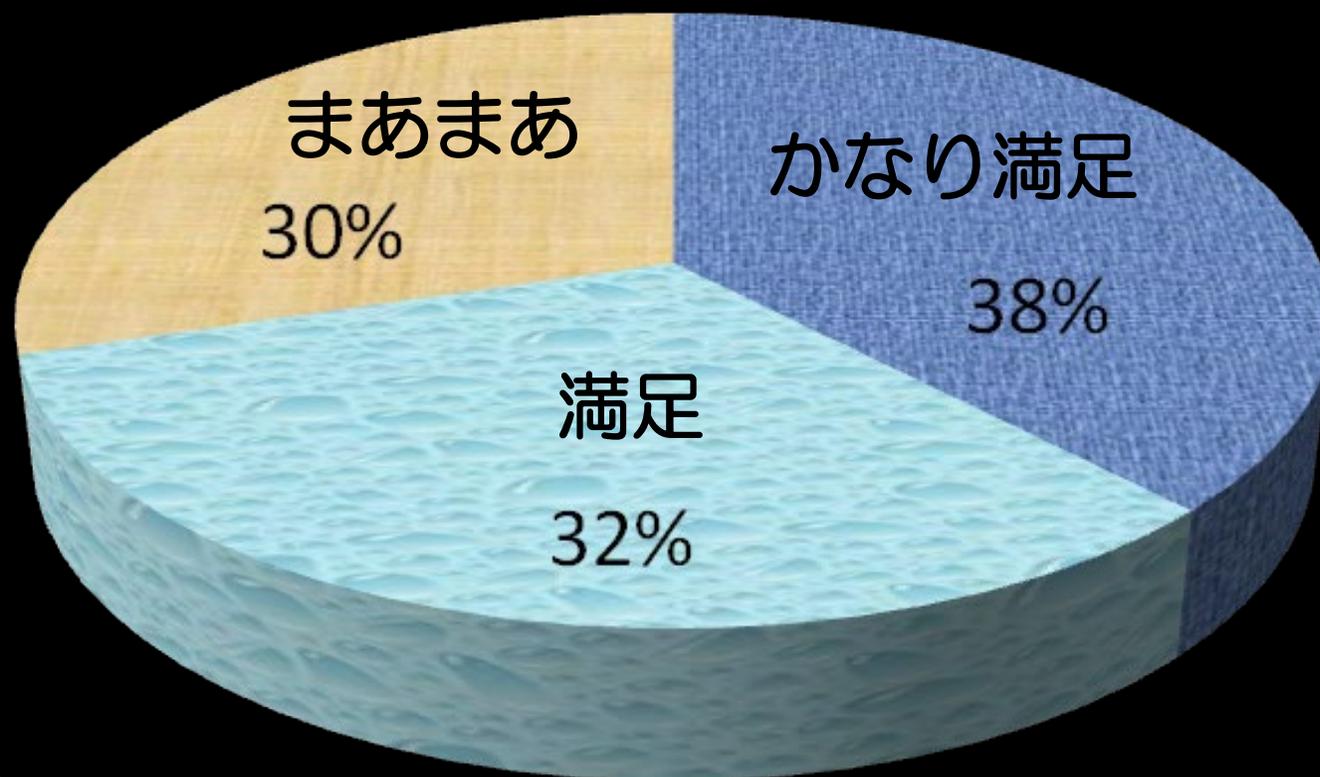
高い満足度を示した

【スギ+HD】

【5段階評価】

- ・かなり満足
- ・満足
- ・まあまあ
- ・不満
- ・かなり不満

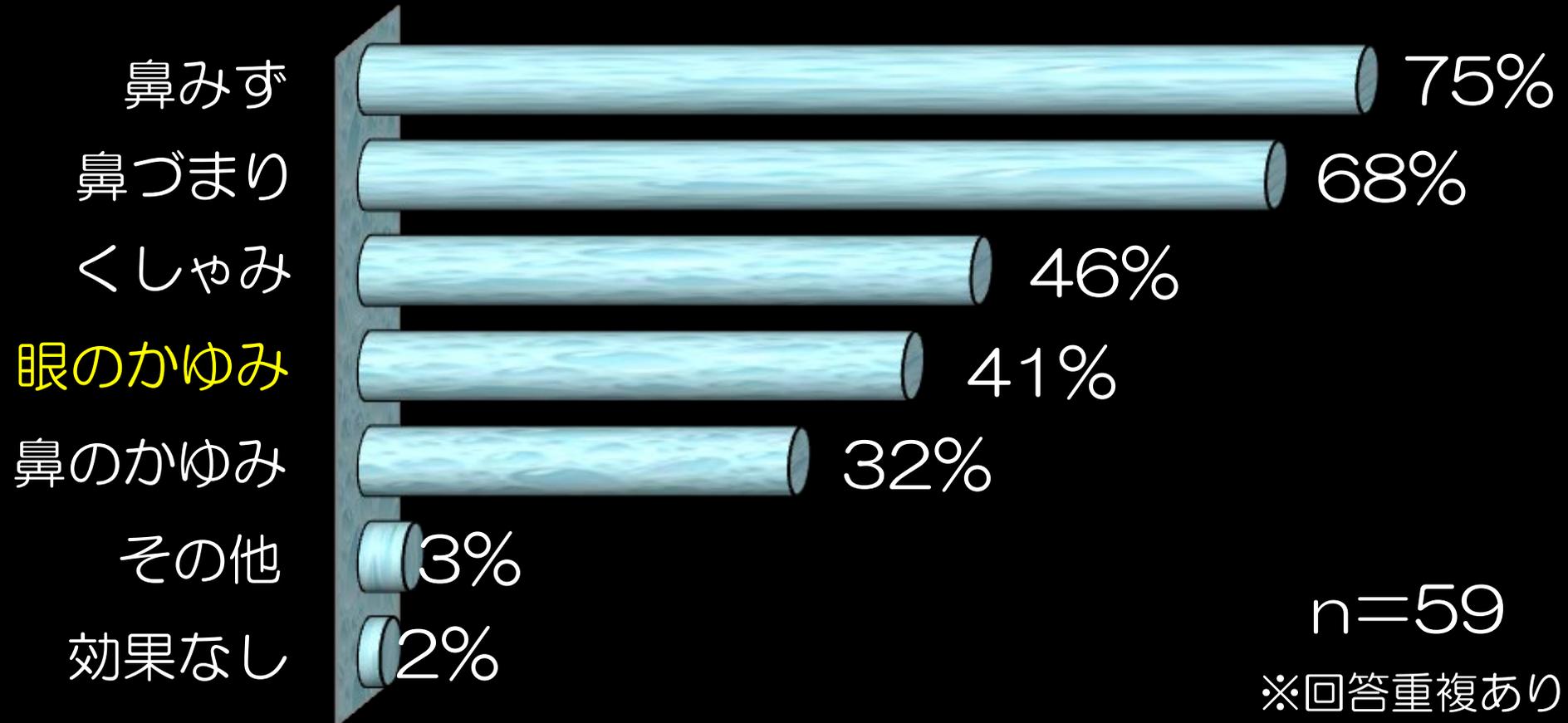
不満 0%
かなり不満 0%



n=37

高い満足度を示した

改善した症状は？

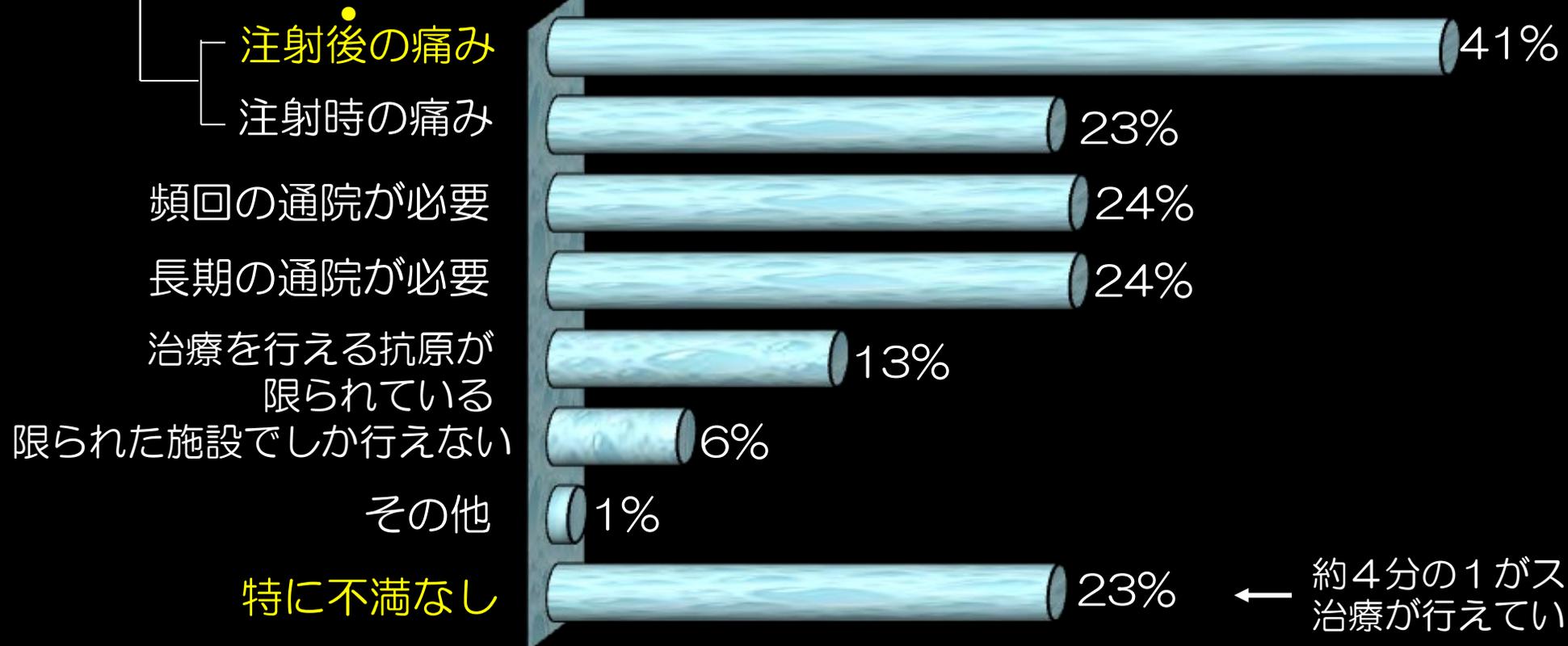


皮下免疫療法に対する不満は？

n=68

※回答重複あり

スギ治療エキスは高濃度（50%）グリセリンを含み、
非特異的刺激が強いため



← 約4分の1がスムーズに治療が行えている

皮下免疫療法の短所

- 即効性がないこと
- 通院の回数が多く、継続期間も長いこと
増量期：1-2回/W、半年。維持期：3年~5年継続。
- 注射の痛み、痒みがあること
- 稀ながらアナフィラキシーが生じること

改善には舌下免疫療法

患者ベースの頻度で1~6%
アドレナリンを使用するアナフィラキシーショックは約800回に1回¹⁾

スギ舌下免疫療法の治療薬

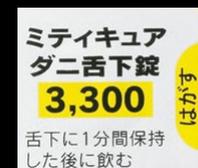
2014年10月 スギ花粉 シダトレン®スギ花粉舌下液



2015年11月 ダニ アシテア®ダニ舌下錠



12月 ダニ ミティキュア®ダニ舌下錠



2018年6月 スギ花粉 シダキュア®スギ花粉舌下錠



舌下投与の免疫学的メリット

口腔内には好酸球・肥満細胞が少ない



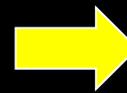
副反応が生じにくい

舌下部は食べ物などの大量の抗原に常にさらされているため
抑制性の樹状細胞が多い



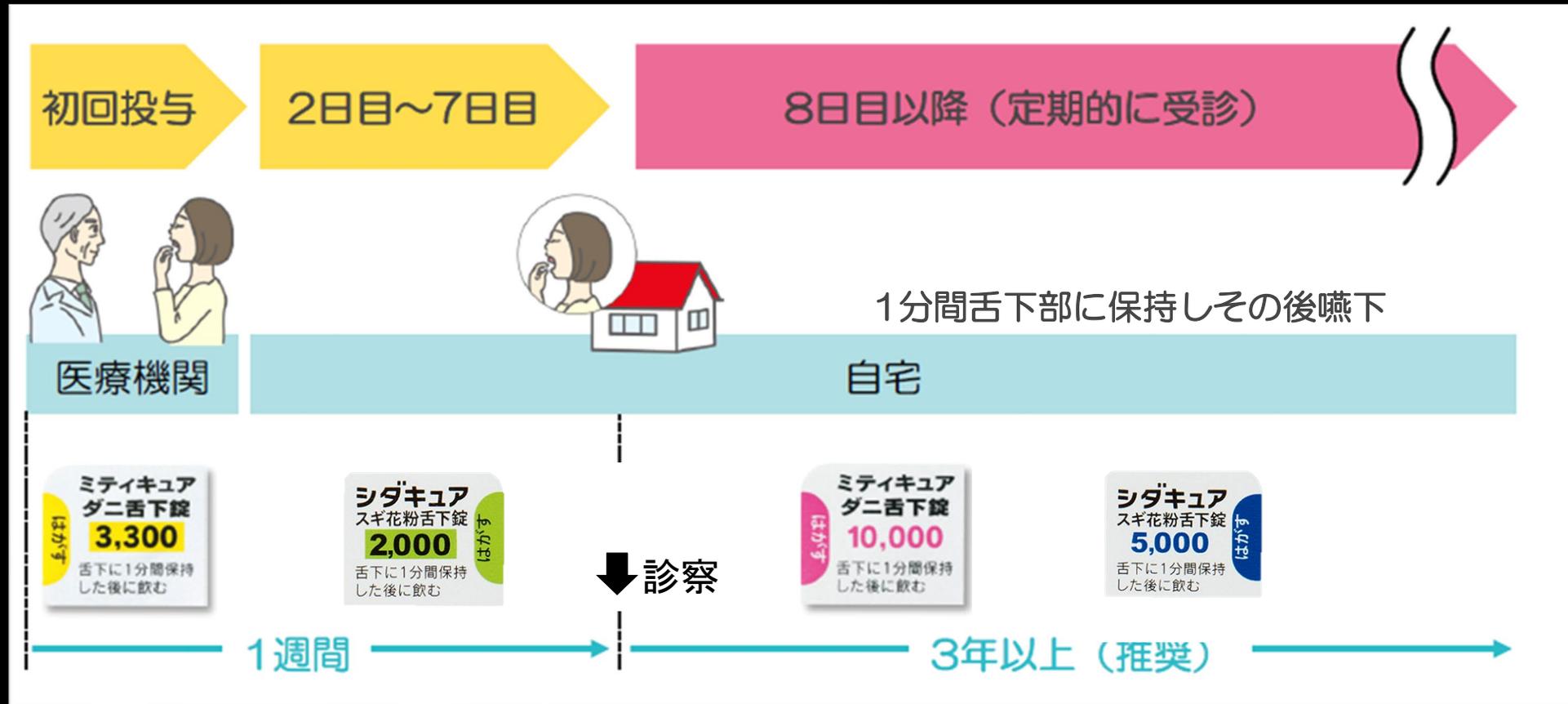
他の部位に比べ**制御性T細胞 (Treg)**の誘導能が高い

分泌型IgA抗体の産生を亢進して
粘膜面からの抗原の侵入をブロック



舌下投与は安全性が高いうえ
免疫寛容誘導に適した臓器

シダキュア®（スギ）とミティキュア®（ダニ）の 投与スケジュール





当院のスギ舌下免疫療法の状況

(シダトレン®、シダキュア® ~2019年9月)

シダキュア
スギ花粉舌下錠
2,000
はがす
舌下に1分間保持した後に飲む

シダキュア
スギ花粉舌下錠
5,000
はがす
舌下に1分間保持した後に飲む



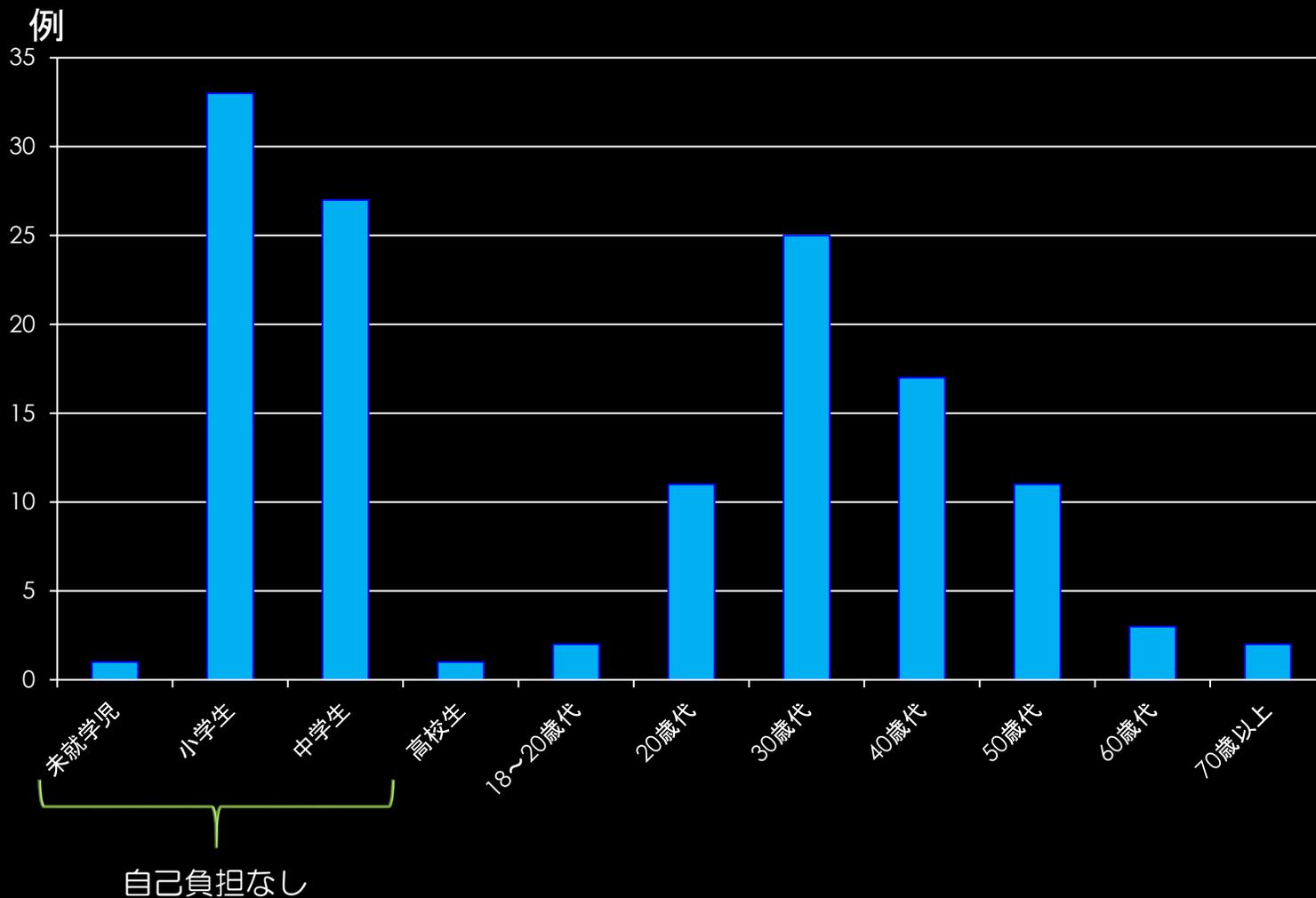
【症例数】

133例

【性別】



【年齢分布】



【継続状況】

4名が導入後3年経過し終了

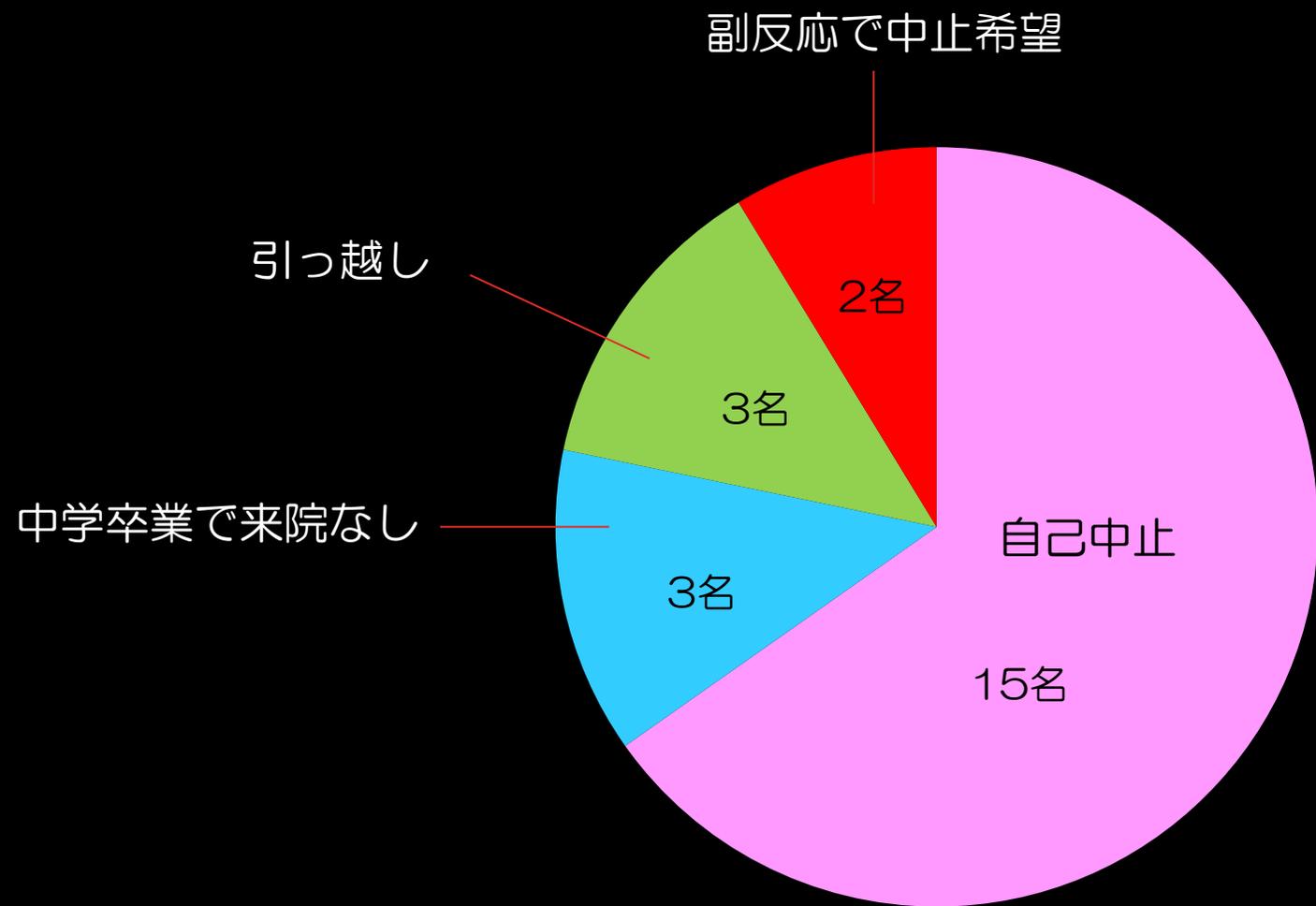
導入年	2014.10	2015	2016	2017	2018	2019.9
2014	5	5	5	5	1	1
2015		10	6	6	6	6
2016			13	9	7	6
2017				13	7	7
2018					24	22
2019						68

シダトレン舌下液発売
適応年齢12歳以上

2018年6月シダキュア舌下錠発売
年齢制限なし

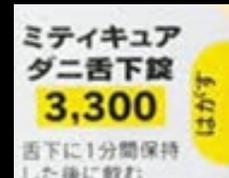
2019年5月シダキュア舌下錠
長期処方可能に！

■ 133名中18名（13.6%）が脱落



当院のダニ舌下免疫療法の状況

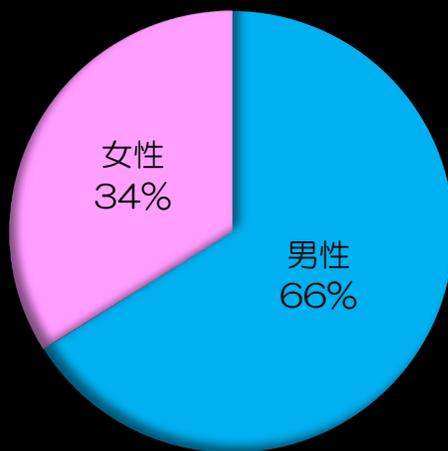
(ミティキュア® 2015年12月~2019年9月)



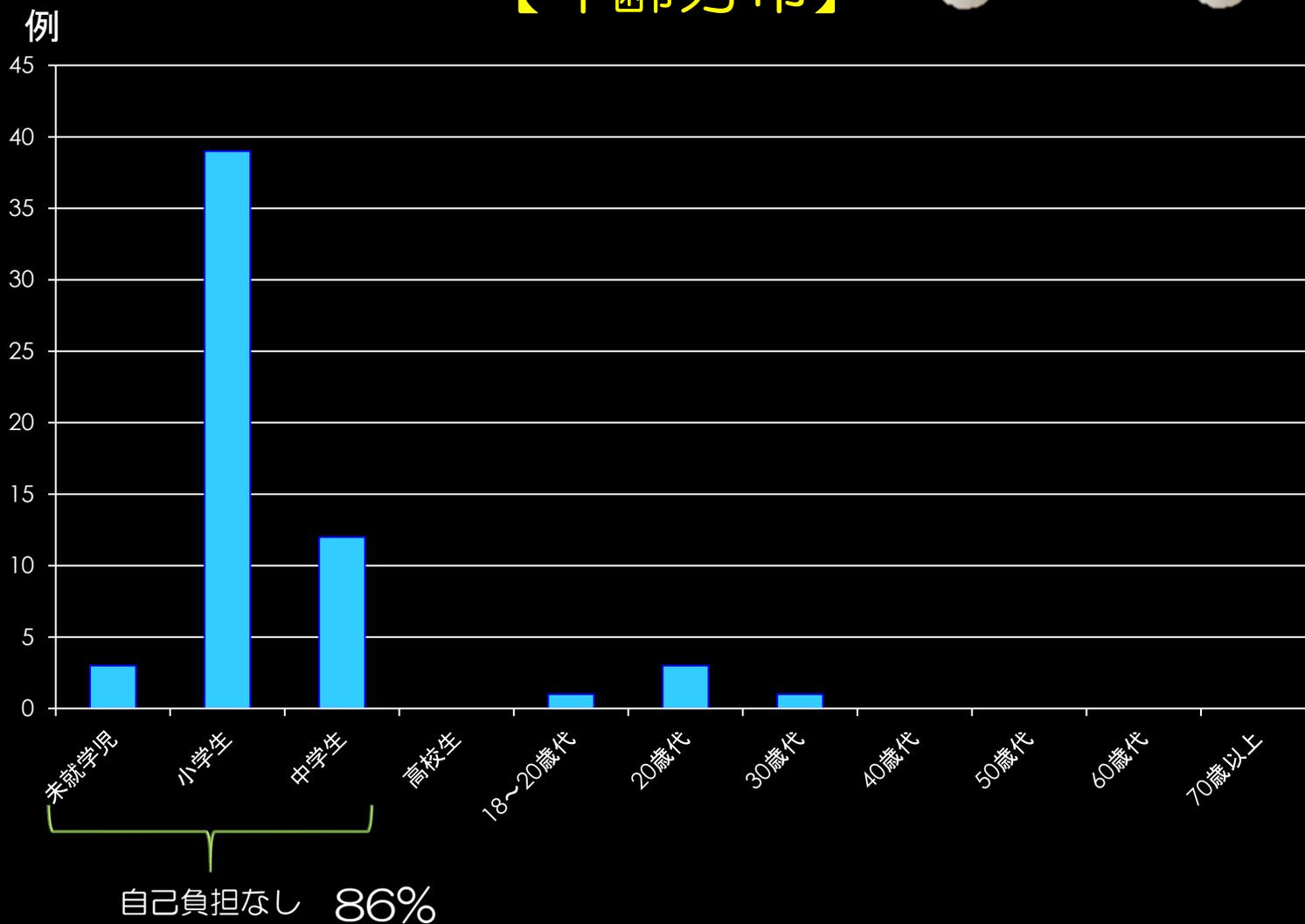
【症例数】

59例

【性別】



【年齢分布】



【継続状況】

導入年	2015.12	2016	2017	2018	2019.9
2015	1	1	1	1	1
2016		0	0	0	0
2017			0	0	0
2018				22	22
2019					36

12歳以上が保険適応

2018年2月から
年齢制限解除

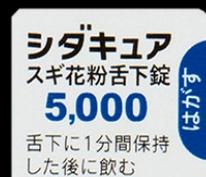
■脱落はなし

ミティキュア®とシダキュア®の併用例

- ミティキュア®使用59中の15例（25%）でシダキュア®を併用
- 単剤投与が1か月以上経過し、副反応がない状況において併用開始
- 単剤を舌下服用後、連続してもう1剤を舌下投与



+





【主な副反応】

- 口内炎
舌下の腫れ、口腔内の腫れ
ノドのかゆみ
耳のかゆみ
頭痛 など



局所の副反応がメイン

【重大な副反応】

- アナフィラキシー
ショック

全身性副反応はほとんどない

スギ舌下免疫療法の副反応

維持量
2000JAU

維持量
5000JAU

シダトレン®

添付文書では13.5%

シダキュア®

添付文書では50.3%

13/57例 22.9%

8/133例 6%

- 舌下部のかゆみ 3例
- ノドのかゆみ 7例
- 舌下部の腫れ 2例
- 口唇の腫れ 2例
- 歯肉部の腫れ 1例
- 胃の痛み 1例

重複あり



- 舌下部のかゆみ 2例
- ノドのかゆみ 1例
- 舌下部の腫れ 1例
- 舌のピリピリ感 1例
- 鼻汁・鼻閉 1例
- 蕁麻疹 1例
- 胸の違和感 1例



●アナフィラキシー等の全身性副反応なし

ダニ舌下免疫療法の副反応

ミティキュア®

添付文書では63.6%

14/59例 23.8%

舌下部のかゆみ	2例
ノドのかゆみ	4例
舌下部の腫れ	3例
舌下部の痛み	1例
ノドの痛み	1例
口の周りのかゆみ	1例
鼻閉	1例
胸の違和感	1例

重複あり



●アナフィラキシー等の全身性副反応なし

副反応出現率は、舌下免疫療法の方が皮下免疫療法に比べて高いがアナフィラキシーショックはほとんどない

1億回の舌下免疫療法施行において、11例のアナフィラキシーは報告されたが死に関連するものはなし¹⁾

シダキュア®とミティキュア®の併用（Dual SLIT） による副反応

2/15例 13.3%



- ミティキュアの維持療法中にシダキュアを追加（37歳・女性）

→ 舌下部が腫れたため、
患者の意思でシダキュアの追加を中止

- シダキュアの維持療法中にミティキュアを追加（11歳・男児）

→ 舌下部のかゆみとノドのかゆみが出現のため、
家族の意思でミティキュアの追加を中止

副反応の対策

- 訴えの症状が軽い場合 → そのまま継続
- ノドのかゆみや胸の違和感がある場合 → 舌下嚥下法から舌下吐き出し法へ
- 症状の訴えが強い場合
 - 総IgE値が1000未満 → 抗ヒスタミン薬の屯用
 - // 1000以上 → 症状が出なくなるまで抗ヒスタミン薬を連用
- Dual SLITを開始する場合 → 併用開始時の2週間は全例に抗ヒスタミン薬を内服

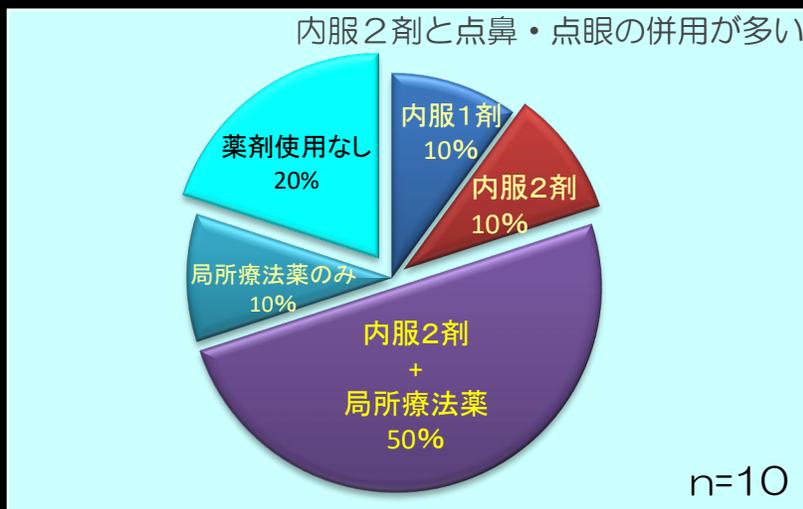
スギ舌下免疫療法の臨床効果 (シダトレン®)

■薬物使用状況

【H30年 シーズン中での調査】

スギ飛散総数：2861個/cm²

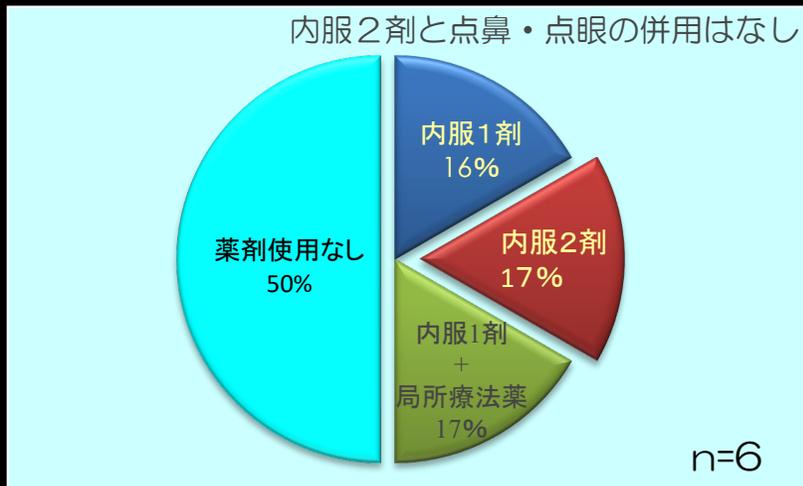
【1年未満】



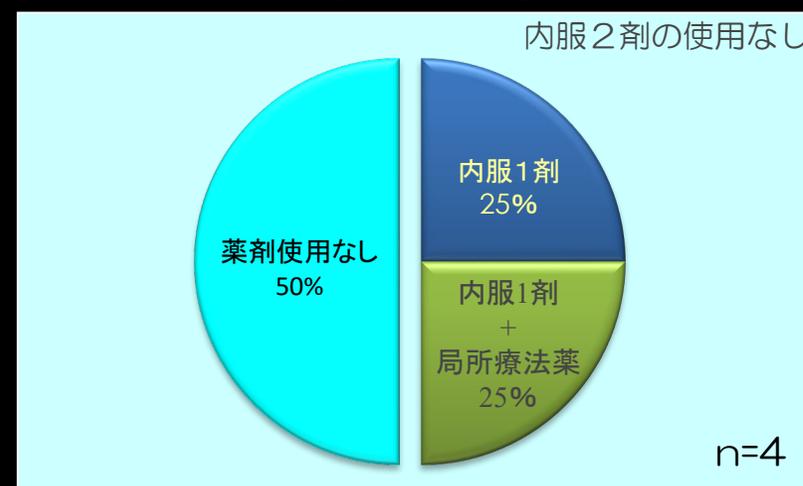
【2~3年】



【1~2年】

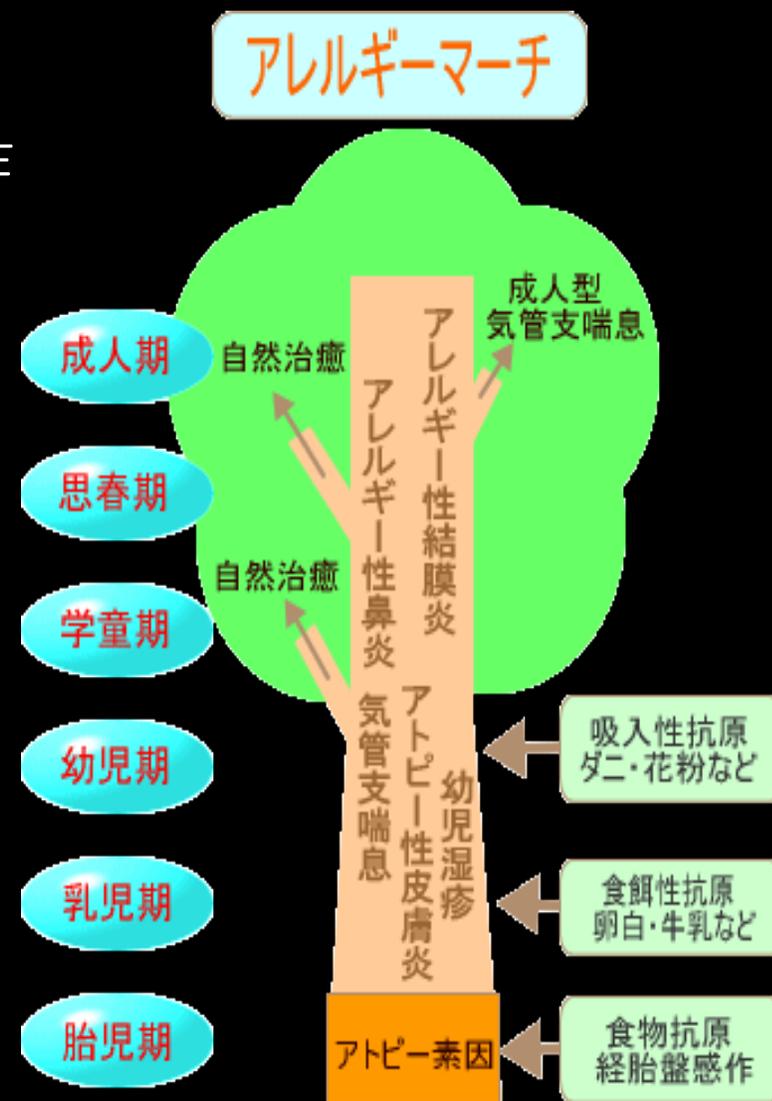


【3年以上】



舌下免疫療法の展望

- 小児期から早期介入ができれば、免疫療法は新規感作の抑制効果が確認されていることから根本的治療としてアレルギーマーチの進展を阻止できる治療として期待される



おわりに

- ◆ アレルゲン免疫療法は、長期寛解を導き、アレルギーの自然経過を唯一改善できる治療法。
- ◆ 舌下免疫療法は、専門医ではなくても行なえる安全な治療法である。

