

総説

アレルギー診療の最近の動向 ～舌下免疫療法の登場から専門医育成の方向性まで

永田 真

大学病院 呼吸器内科, アレルギーセンター

はじめに

アレルギー疾患は日本をふくむ先進国を中心に世界的に増加している。アレルギー疾患の基礎には、Th2 (2型ヘルパー Tリンパ球) の持続的かつ全身的な活性化亢進状態がある。すなわち免疫学的・体質的な基盤が寄与するため、しばしば小児期から発症して生涯にわたって患者を苦しめ、根治しがたく、そしてひとりの患者が全身にわたる複数疾患を合併する。生産性に直結する若い世代に発症のピークがあるゆえ、米国などは早くから多大な研究予算をこの分野に投じてきたし、また古くから独立した診療・専門医養成システムとしての「アレルギー科」を確立させてきた。一方で日本では専門医制度の確立が遅れ、またその教育・育成システムも発展途上段階にある現状である(後述)。

WHOがアレルギー疾患を21世紀に人類が克服すべき3大疾患のひとつに掲げており、この領域の重要性は明らかであるとおもわれる。病態の基礎にある免疫学の発展に伴い、多くの飛躍的な進歩を示している臨床分野のひとつでもある。本稿ではそのなかで特に、舌下アレルゲン免疫療法、生物製剤、食物アレルギー領域での新知見、そして専門医育成の方向性といった話題にフォーカスをあて紹介させていただくこととしたい。

1. 薬物療法の限界露頭と舌下アレルゲン免疫療法の登場

気管支喘息に代表されるアレルギー疾患において、局所ステロイド療法は確立された第一選択治療である。例えば喘息は吸入ステロイド療法の普及によって、一般に入院する疾患ではなくなった。しかしながら外来受診数ベースでみれば、吸入ステロイドを含む薬物を生涯使用し続ける患者数が増加する一方でもあった。

近年、多くの研究において、吸入ステロイド療法

には喘息の自然経過を修飾する効果は乏しく、根治療法ではないことが明らかとされてきた。例えば筆者らは、少量の吸入ステロイド維持療法のみで長期寛解状態にある成人喘息患者について、維持治療を中止して経過を追う検討を行った。中止3か月後ですでに、気道の好酸球性炎症が再燃し、喘息重症度を反映する気道過敏症が亢進し、その多くが臨床的に再発をきたす結果となった¹⁾。再発に伴い、喀痰中のTh1系サイトカインであるIFN- γ 濃度に変動はなかったが、アレルギー病態と関連するTh2サイトカインIL-4 (IgE産生の調節因子)濃度は有意な上昇をきたした(図1)¹⁾。すなわち長期寛解状態の喘息患者において吸入ステロイドを中止すると、Th1系の免疫反応には変化は生じないが、一方でアレルギー反応の起動系システムであるTh2性免疫反応は速やかに再活性化することが臨床レベルで示された。言い換えれば吸入ステロイドの効果は使用中のみに限定してみられるにすぎず、あくまでも対症療法であった、ということである。

喘息を含むアレルギー疾患の診療の基本とは病因アレルゲンの同定とその回避指導であるが、加えて、日本以外のほぼすべての先進国においてはアレルゲン免疫療法 (allergen immunotherapy) が専門的かつ原因特異的な治療手段としてきわめて広く施行されている。アレルゲン免疫療法は、日本では普及が進んでおらず、欧米や韓国などと異なり施行可能な施設が少なく、その役割が限定的となっている現実がある。喘息患者の多くは同一の病因アレルゲンに起因する鼻炎、結膜炎を合併している。アレルゲン免疫療法には全身・包括的な治療法としての意義があり、国際社会においては重要視され、アレルギー性疾患の治療のなかで中核的な役割が与えられていると言える。アレルギーセンターを擁する埼玉医科大学病院には遠方からもこの治療を受けにくる患者が複数存在しており、日本での確立・普及が重要であることがうかがえる。

アレルゲン免疫療法とは、病因アレルゲンを増量

しながら年余にわたって生体内に投与してゆくことにより、疾患の自然経過そのものを修飾することを狙うアレルギー疾患の原因療法である。筆者は本稿執筆時点において、日本アレルギー学会においてこの治療の開発普及に関する担当理事を拝命している。この治療によりアレルゲン曝露によって生じる好酸球組織浸潤を主体としたアレルギー性炎症に対する阻止効果が得られ^{2,3)}、喘息症状減少、治療薬減少、重症度の指標となる気道過敏性閾値の改善などの効果が得られることが早くからメタ分析等で確認されている^{4,5)}。それゆえ米国の喘息管理治療ガイドラインでは2007年版より主力の治療兵器のひとつと位置付けられている⁶⁾。免疫療法はまた、喘息患者で高率に合併するアレルギー性鼻炎・結膜炎に対しても治療活性を示す⁷⁾。そして薬物療法には期待しえない効果として、新規アレルゲン感作の拡大を阻止する作用⁸⁾や、

花粉症患者に施行しておくとその後の喘息発現を抑制する作用⁹⁾、さらに小児喘息の寛解を促進する作用¹⁰⁾などが確認されている。すなわち喘息をふくむアレルギー疾患の自然史を修飾する点と包括的な治療活性を示すことが特徴であり、吸入ステロイドに代表される薬物とは明確に異なった意義を有している(表1)。

現在、免疫アジュバントを用いた手法や遺伝子組み換えアレルゲンの開発などを含め、アレルゲン免疫療法の新規アプローチの研究が国際的に活発に進行中である¹¹⁾。そのなかで国際社会においてはすでに広く用いられているものとして、舌下アレルゲン免疫療法(sublingual immunotherapy, 以下SLIT)のアプローチがある。アレルゲン免疫療法が日本で普及してこなかった原因としては、後述する専門医制度の遅れによる治療の担い手不足が最大要因とおもわれるが、もうひとつに注射による投与アレルゲンの漸増作業が比較

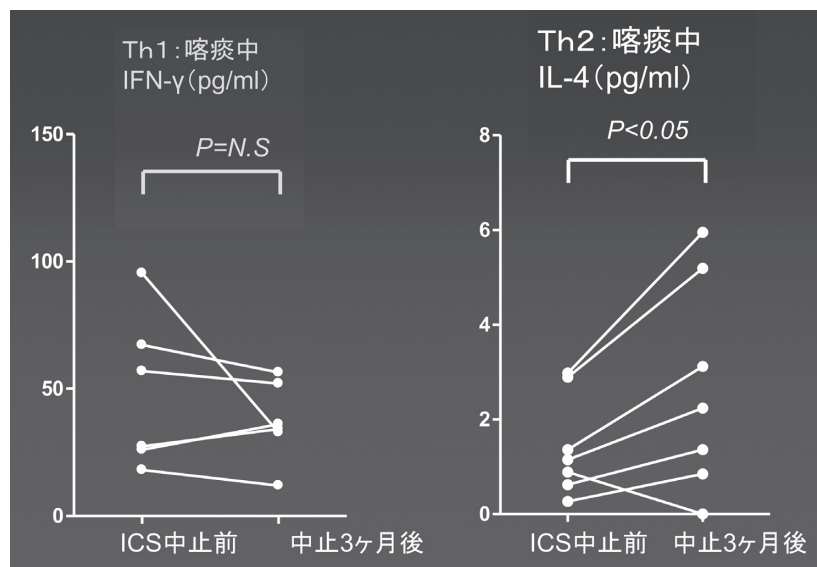


図1. 長期寛解喘息患者で吸入ステロイド維持療法を中止すると喀痰中Th1サイトカイン量は不変だがTh2サイトカイン産生は速やかに亢進する。

表1. アレルゲン免疫療法と吸入ステロイドとの効果の違い

	アレルゲン免疫療法	吸入ステロイド
喘息症状減少作用	○	◎
気道過敏性改善作用	○	○
薬物使用量減少作用	○	—
鼻炎改善作用	○	×
結膜炎改善作用	○	×
新規感作抑制作用	○	×
花粉症での喘息発症抑制作用	○	—
長期的予後改善作用	○	×

的煩雑であること、有効な維持投与量に到達するまでの間、患者が頻回に通院する必要性があることなども寄与していたと考えられる。SLITではこれらの問題を軽減でき、なおかつ安全性も向上している。

日本はこの分野の後進国であることが残念ながら明らかであるが、少なくとも国民病ともいえるスギ花粉症と、喘息の主要アレルゲンであるダニ・アレルギーにおける原因療法への要望は従来から高く、遅ればせながらもスギ花粉症、次いでダニ・アレルギーによる喘息と鼻炎に対する新規アプローチとして、SLITの臨床試験が行われてきている。先行したスギ花粉症では2014年中に日本の臨床シーンに登場する見込みとなった。スギ花粉症で世に出る予定の最初のSLIT治療薬の場合、2週間をかけて毎日舌下アレルゲン量を増量したのち、維持量を季節と関係なく2年間以上、確実に連日投与を行い“体質改善”してゆくプロトコールである。さらに現在日本で治験が行われているダニSLITについても欧州での治験成績では好ましい臨床成績が得られているようであり、これまで対症薬物療法のみ依存していた、アレルゲン免疫療法の出番が少ない、いわば“ガラパゴス状態”であった日本のアレルギー診療も、いよいよ原因療法の時代へと突入していけるかもしれない。舌下免疫療法をふくむ、スギ花粉症における免疫療法の実践については筆者が編集責任者を務めさせていただいた日本アレルギー学会出版の「スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き」¹²⁾が日本アレルギー学会ホームページから閲覧、ダウンロード可能となる予定であり、ご参照いただけると幸いである。

2. 生物学的製剤の開発

今日、免疫・アレルギー機序を介する多くの病態・疾患において、その主要寄与分子に対応するモノクローナル抗体を中心としたいわゆる生物学的製剤が臨床に応用されるに至ってきている。アレルギー領域でも近年、抗IgE抗体製剤omalizumabが重症喘息の一部の症例に対して大きな成果を挙げ、福音となってきた。

抗IgE抗体の対象となるのは本稿執筆時点では、ダニや真菌などの通年性生活環境アレルゲンに対するIgE抗体が確認されている、アレルギー性の重症気管支喘息のみである。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症や好酸球性肉芽腫性多発血管炎(Churg-strauss症候群)などでも有効性を示す報告がみられ、また喘息に合併するアレルギー性鼻炎にも治療活性を示すとされる。

筆者らは埼玉医科大学アレルギーセンターに通院中の成人重症喘息患者16名を対象として、抗IgE抗体omalizumab療法を導入する患者群と、通常の薬物療法を継続する群とに大別して、喘息のQOLの変化、呼吸機能、気道の炎症病態、そして患者末梢血

のリンパ球を主成分とする単核細胞からのTh1/Th2サイトカイン産生能力のex-vivo検討を行った¹²⁾。その結果、3か月の観察期間において、omalizumab投与群では有意な喘息QOLの改善、呼吸機能の改善、誘発喀痰中好酸球比率の低下、気道炎症のバイオマーカーである呼気NO値の減少がみられた。対照群ではかかる変化はみられなかった。きわめて興味深いことにomalizumab投与患者では、末梢血単核細胞からのTh1サイトカインIFN- γ 産生能には変化がみられなかったが、一方でアレルギーの病態形成に関わる重要なTh2サイトカインであるIL-5(好酸球増殖因子)の産生能は有意に減少することがみられた¹³⁾。しかもこのIL-5産生能の減少作用は、単核細胞への刺激にダニ・アレルゲンをを用いた場合のみならず、非特異的細胞刺激であるPMA + ionomycinを用いた場合にも観察された(図2)。この成績は抗IgE療法がIgE依存性のアレルギー反応を遮断することのみならず、非特異的な細胞刺激によるTh2サイトカインの産生を全身的に抑制することを示している。かかる作用が抗IgE療法の重症喘息における効果に寄与すると考えられるし、また前述の喘息以外の重篤な免疫・アレルギー性疾患に対する有効性を支持するものと考えられる。

アレルギー疾患を対象とした生物製剤は抗IgE抗体がその皮切りとなったが、現在主として重症喘息をターゲットとして、抗IL-5抗体、抗IL-13抗体などの臨床開発が進行中である¹⁴⁾。IL-5は好酸球の増殖因子であり、喘息気道でみられる好酸球性炎症の形成に寄与している。抗IL-5抗体は高用量ステロイド投与によっても喀痰中好酸球が増加したままであるような重症喘息において、QOLスコアを改善し、急性増悪リスクを有意に軽減する。IL-13はIgE産生に関与するとともに、気道の不可逆的な構造変化であるリモデリングに関連する分子であるペリオスチンの産生を司る。血中ペリオスチンが高値である重症喘息例において、呼吸機能を改善することが示されている。これらの臨床応用が待たれる。

3. 食物アレルギー診療の進歩

2012年12月20日、調布の市立学校で発生した食物アレルギーに起因する児童の死亡事故は記憶に新しいところである。そもそも食物アレルギーによるアナフィラキシーは米国では毎年数百名の死亡者を出しており、対岸の火事では決してなかった。日本においてもこの事件や、また新規のアレルゲンの発見などもあり、非常に注目を集める重要なテーマとなっている。

新規に認識された食物アレルゲンとしてアニサキスが注目を集めている。もともと我が国ではイカやサバなどの魚介類を摂取した際にアナフィラキシーを含むアレルギー症状を示す症例が知られていたが、最近、検査において魚介類では陽性反応を示さないケースで、

アニサキスによるアレルギーが原因の症例が相当数存在することが明らかとなったのである。この場合の原因物質は、加熱をしても残存するので、魚介類加工品を摂取した時も症状が現れる場合があり注意を要する。

また近年、小麦加水分解成分含有石鹼使用による小麦アレルギーが社会的問題となり注目を集めた。小麦を加水分解した成分を含有した石鹼の使用に、パンや麺類など小麦を含有する食品を食べた後、特に運動時に食事依存性運動誘発性アナフィラキシーを発症した事例など、さまざまなアレルギー症状の発現が多数報告されたのである。この病態では特に、個々の症例においてあらかじめ存在していた食物アレルギーとの鑑別に注意を要する。診断された症例ではこのような石鹼使用の回避はもとより、小麦製品摂取についての適格な回避指導が必要となる。

各種アナフィラキシー既往患者の特に長期管理の基本は正確な診断、アレルゲンの同定とその回避指導、そして日本でも近年ようやく保険適応となったアドレナリン自己注射システム（商品名エピペン）の導入である。エピペンについては、処方講習を受けた医師によるいわばライセンス制度であり、可能であればアレルギー専門医から処方・指導を受けることが望ましい。例えば他院で処方されたものの適切な指導ができておらず、患者がうまく使いこなせていないようなケースには頻繁に遭遇する。日本ではアナフィラキシーの正規のガイドラインが策定されておらず、日本アレルギー学会が委員会を立ち上げその業務

を開始したばかりであり、今後の大きな課題である。

最新のアプローチとして、一部の小児科の専門施設において食物アレルギーでの“食べて治す”経口免疫療法の試みが行われている。患児を入院させ、しっかりした管理下で増量しながらアレルゲン食物を食べさせる急速導入型の免疫療法が主体である。その結果、全例でとはいかないものの、特にIgE抗体が高値でない症例を中心に、食べられなかったものが食べられるようになる成功例が報告されている。現段階では研究レベルであり、また小児領域では成長とともに食物アレルギーが軽快することがあるので治療効果が得やすいかもしれないが、成人では生涯のものとして“できあがってしまった”いて、ときに重篤なアナフィラキシーが出現しえることから、臨床応用は困難かもしれない。しかしながら生涯食べられなかったかもしれないものが、症状なくして食べられるようになるという患者さんの喜びは大きいであろうし、有効かつ安全性の高い施行方法が十分に確立されていけば、専門医の管理指導下で、主に小児領域では、近未来的に臨床応用されていくことになるかもしれない。

4. アレルギー領域の専門医育成の方向性と本学の取り組み

前述のようにアレルギー疾患の患者数は増加の一途をたどっているが、日本では専門医やアレルゲン免疫療法の担い手の育成が、古くから独立したアレルギー科のシステムをもつ欧米や韓国などと比較して著しく遅れてしまった。アレルギー疾患は他の

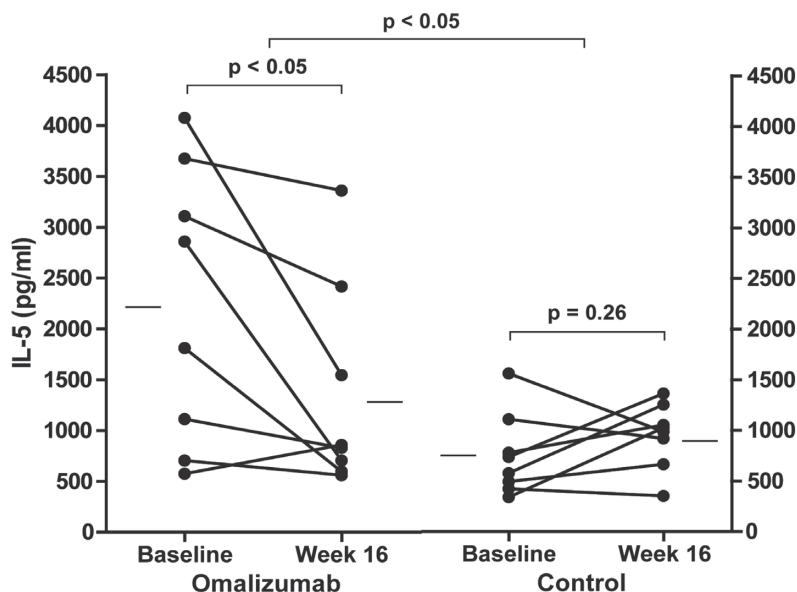


図2. 抗IgE抗体omalizumabはアレルゲン非特異的刺激(PMA + Ionomycin)による重症喘息患者の末梢血単核細胞からのIL-5産生を減少させる。

common diseaseと比較した場合、いくつかの際立った特色を有する。第一にTh2型免疫応答の活発さに基づいた病態であり、かかる免疫応答が活発な小児から若年者に発症のピークを有する。第二にかかる体質を基盤としており、発症を予防・阻止することは容易でないし、さらに根本からは治癒しがたい。第三にひとりの患者が、あるアレルギーに感作された場合にそれが複数疾患の病因となり、しばしば例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎あるいはアトピー性皮膚炎などを併せ持つことがあげられよう。これらのことは、アレルギーの臨床においては小児科から成人領域に至るまでの長期的視点が重要であることを意味するし、また従来の日本で展開されてきたような臓器別中心の対応では構造的な限界があり、患者中心で包括的な診療システムが必要であることを示している。

アレルギー疾患は日本人の生活環境の変化や、世界的ないわゆるglobal warmingによる植物性あるいは真菌性アレルギーへの暴露・感作機会などの増加に伴い、ますます临床上の重要性が増していくことが予想されている。臓器別ではなく患者中心に、包括的にかつ専門的に管理・治療ができる、欧米あるいは韓国型のいわゆるトータル・アラージスト (total allergist) が日本でも活躍する時代が到来することが望まれるし、日本だけが世界の診療水準から取り残されるわけにもいかないであろう。

日本の場合は従来のアレルギー診療はしばしば臓器別で行われ、複数科に受診して診療を受けていた

のが通常で、投薬内容が重複するケースなども少なくなかった。専門医制度ができたのが20世紀末のことであり、アレルギー免疫療法などのこの領域の専門的治療を施行できる専門医と医療機関が極端に少ない。アレルギー疾患をもつ患者サイドからは、包括的かつ専門性の高いアレルギー診療が求められてもいた。日本アレルギー学会でも2014年度から関連する既存の基盤学科の協力のもとにトータル・アラージストを育成するための「総合アレルギー専門医」の講習システムをスタートすることとなった。これに先立てて埼玉医科大学では、2009年4月に「アレルギーセンター」組織が設立され、筆者がセンター長を拝命した。本センターは、学内のアレルギー疾患の診療・研究に関わる関連スタッフが力を合わせ、医師、学生やコメディカルへの教育活動、最新治療をふくむ包括的診療活動、そして病態の解明や治療の発展をめざした研究活動によって、アレルギー疾患に苦しむ患者の救済を目指して活動する組織である。詳細は本学ホームページのなかの同センターのサイト (<http://www.saitama-med.ac.jp/allergie/index.html>) を参照されたい。その中の診療部門として埼玉医科大学病院に「アレルギー・喘息センター」が開設されており、各関連診療科の連携のもとに専門的・包括的な診療サービスを提供するとともに、若い臨床医にとっては各科の知識・技能を学べる場として、包括的なアレルギー専門医の育成の場としても機能しはじめている(図3)。埼玉医科大学のこの試みは、全国の大学に先駆けており、多くのメディアの取材を頂戴し、またトータ

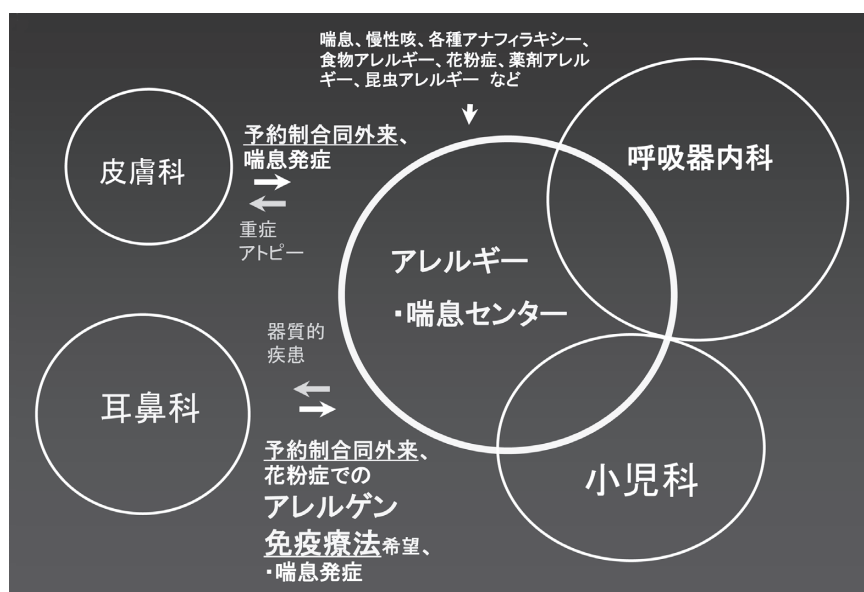


図3. 埼玉医大病院のアレルギー診療・卒後教育システム。

ル・アレルギー専門医育成の方向性で検討していた日本アレルギー学会からその学会雑誌「アレルギー」に紹介されるなど、広く注目を集めたようである。日本のアレルギー専門医育成方式のひとつのモデルとして各施設にご参考いただくことに加え、このセンターの存在が埼玉医科大学のひとつの特徴として、本学の未来の発展に多少なりとも貢献してゆけるならば大変ありがたいと考える次第である。

おわりに

アレルギー領域の診療上のトピックスについて、舌下アレルゲン免疫療法、生物製剤、食物アレルギー診療の最近の話題、そして専門医育成の方向性などについて概説させていただいた。同門の読者のみなさまに少しでもご参考になることがあれば筆者の喜びとするところである。

文 献

- 1) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, and Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;(Suppl 1):41-6.
- 2) Nagata M, Shibasaki M, Sakamoto Y, et al. Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:160-6.
- 3) Nagata M, et al. Immunotherapy attenuates eosinophil transendothelial migration induced by the supernatants of antigen-stimulated mononuclear cells from atopic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;117(Suppl 1):21-4.
- 4) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
- 5) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy : thepapeutic vaccines for allergic disease. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- 6) U.S. Department of Health and Human Services. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007.
- 7) Garcia-Robaina J, Sanchez I, Torre F, et al. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind. Placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1026-32.
- 8) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, Burastero SE, Calori G, Benetti L, Bonazza P, Puccinelli P, Parmiani S, Bernardini R, Vierucci A. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
- 9) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):969-75.
- 10) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a ten year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-10.
- 11) Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American academy of allergy, asthma and immunotherapy/European academy of allergy and clinical immunology/ PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.
- 12) 日本アレルギー学会. スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き. 一般社団法人日本アレルギー学会発行. 2013.
- 13) Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(Suppl 2):107-17.
- 14) Charriot J, Gamez AS, Humbert M, Chanez P, Bourdin A. Targeted therapies in severe asthma: the discovery of new molecules. *Rev Mal Respir* 2013;30(8):613-26.