

<特集「アレルギー性疾患—最近の話題—」>

アレルギー性鼻炎

—最近の話題—

安 田 誠

京都府立医科大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学*

Recent Topics of Allergic Rhinitis

Makoto Yasuda

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

アレルギー性鼻炎の日本国内の有病率は約40%とされ、国民病と呼ぶにふさわしい状態である。アレルギー性鼻炎のなかでも特に話題に上がるのは花粉症であり、最近では半導体LASERを用いて花粉数を計測するリアルタイム花粉情報システムが導入され、より迅速な花粉飛散データがweb上で入手できる。また国内4か所に花粉抗原暴露室が設置され花粉暴露に対する客観性の高いデータが得られるようになった。新たな治療法として、現行の免疫療法の問題点を改善した舌下免疫療法が注目を集め日本国内でもスギ花粉症を中心として知見が得られつつある。hygiene hypothesisに基づいた治療法としてCpG-DNA ワクチン療法が提唱されている。海外ではブタクサ花粉症に対する効果が報告されているが、本邦ではワクチン開発の段階に留まっている。アレルギー性喘息に対してオマリズマブを用いた抗IgE抗体療法が保険承認され国内でも使用できるようになった。アレルギー性鼻炎に対しては国内で臨床試験が行われ効果が確認された。こういった新しい治療法には改善すべき点はあるが、アレルギー疾患を治癒させる可能性がある期待できる治療法であると考えられる。

キーワード：アレルギー性鼻炎，花粉症，舌下免疫療法，CpG-DNA ワクチン療法，抗IgE抗体療法。

Abstract

With its estimated prevalence of approximately 40 percent, allergic rhinitis is virtually a national disease in Japan. Pollinosis is the most talked-about topic regarding allergic rhinitis. Recently, real-time pollen information systems that measure pollen counts using semiconductor LASER have been introduced, providing faster reporting of current pollen count information online. Four pollen antigen exposure rooms have also been established in different parts of Japan, making highly objective pollen exposure data available. Sublingual immunotherapy, a new therapy addressing some weaknesses of existing subcutaneous immunotherapy, has attracted increasing attention, with clinical data being collected in Japan mainly from Japanese cedar pollinosis. CpG-DNA vaccine therapy has been proposed as a treatment based on the hygiene hypothesis. While there have been overseas reports of efficacy of this

therapy on ragweed pollinosis, in Japan it has remained in the vaccine development stage. Anti-IgE antibody therapy using Omalizumab for allergic asthma has been approved as an item covered under national health insurance and is now available in Japan. The efficacy of this therapy for allergic rhinitis has been confirmed by clinical studies in Japan. While these new therapies require improvements, they seem to be promising treatments for allergic diseases.

Key Words: Allergic rhinitis, Pollinosis, Sublingual immunotherapy, CpG-DNA vaccine therapy, Anti-IgE antibody therapy.

はじめに

アレルギー性鼻炎の増加は目を見張るものがある。2008年のアレルギー性鼻炎全体の有病率は39.4%であり、1998年のそれが29.8%であるから10年で実に10%近く増加したこととなる¹⁾。有病率そのものも40%近くに達し日本人の5人に2人がアレルギー性鼻炎に罹患していることになり、まさに国民病と呼ぶにふさわしい状態である。本稿ではこの日本でも最もポピュラーな疾患の一つとなったアレルギー性鼻炎に対する最近の話題について治療はもちろんのこと、花粉飛散情報システムや検査なども含め最新の知見を述べることにする。

リアルタイム花粉情報システム

アレルギー性鼻炎のなかでスギ花粉症の有病率は非常に高く、通年性アレルギー性鼻炎の有病率を追い越した¹⁾。スギ花粉飛散は天候や風向きなどにより飛散量が増減することが知られており、以前から飛散予報が新聞・テレビ・インターネットなどを通して伝えられてきた。ただこれらの予報は過去の飛散動態や当日の気象条件に基づくものであり必ずしもその地域の細かな花粉飛散状況に即していない面も見られる。そこで最近では半導体LASERを用いて花粉と繊維状ダストを区別し on time で花粉数を計測することにより、即時性の高いリアルタイム花粉情報が日本各地で提供されている。

リアルタイム花粉情報は、インターネットにより環境省花粉観測システム「はなこさん」(<http://kafun.taiki.go.jp/>)という web site から誰でも簡単に閲覧できるようになった(図1)。2003年に関東地方から順次開始され、京都府で

も2004年から当院敷地内に機器を設置し観測活動に協力している(図2)。このシステムではデータは1時間毎に更新され最新飛散状況を確認することができる。

花粉抗原暴露室

花粉症に対する薬効評価は花粉飛散時期に行うため施行年度や地域により花粉飛散数や気候条件に差があるため、正確で客観的な評価は困難である。その欠点を補うために花粉抗原暴露室の必要性が欧米を中心に論じられてきた^{2,4)}。花粉抗原暴露室では人工的に一定濃度の花粉を飛散させることができ、印象などの主観によらない正しい誘発試験、ならびに薬効評価が行える。本邦では2004年のEEU Wakayama(和歌山県有田川町)が設立されたことを皮切りに2005年にはOsaka AAC(大阪府高槻市)とOHIO Chamber(東京都新宿区)が、そして2008年には α Chamber(千葉県千葉市)が続々と設立された。

国内の4施設はそれぞれの独自の方法で花粉症臨床研究を進めている。すなわちEEU Wakayamaでは、第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照交差二重盲検試験⁵⁾や点眼薬の試験⁶⁾が行われている。Osaka AACでは短時間(120分)で3日間連続暴露を行い、被験者の症状発現や鼻腔断面積測定などの基礎的検討をしている⁷⁾。OHIO Chamberでは薬剤の花粉症症状抑制効果に加え、花粉飛散状況下での薬剤の作業効率に対する影響などが検討されている⁸⁾。そして、 α Chamberでは免疫療法施行者の効果に関する検討が行われている。

花粉抗原暴露室を用いた臨床試験は、花粉症に対する種々の治療法の科学的な評価に適して



図1 環境省花粉観測システム(愛称: はなこさん)のトップページ画面



図2 本学学生部棟屋上に設置してあるリアルタイム花粉モニター (KH-3000)

いると考えられる。

舌下免疫療法

現在最も汎用されているアレルギー性鼻炎に対する治療は薬物療法であるが、これは惹起された後のアレルギー反応に拮抗する効果であり反応相の対症療法に過ぎない。唯一アレルギー

反応の誘導相に効果があり、根治が期待できる治療法はアレゲン免疫療法のみである。アレルギー性鼻炎に対して国内で施行可能な免疫療法(抗原特異的免疫療法)は皮下注射法(subcutaneous immunotherapy SCIT)であり、これはNoonが1911年にはじめて報告して以来90年以上の歴史がある治療法である⁹⁾。わが国では1963年にハウスダストに対するアレゲンエキスが製造されてから開始され、スギ花粉症のエキスは1969年に発売された。免疫療法は減感作療法として広く認識され、一部では脱感作療法と呼ばれていた。しかし、免疫療法を行っていても治療アレゲンに対する感作が無くなるわけでも減弱するわけでもなく、減感作療法や脱感作療法という用語は不正確である。そのためスギ花粉に対する標準化エキスが国内で販売された2000年頃から減感作療法から免疫療法という用語が使われようになってきた。

このように日本国内で約50年の歴史を持つSCITであるが、診療所や開業医といった実地臨床では未だに一般的にはなっていない。これ

には SCIT そのものいくつかの治療上の問題点があるからである。それは注射時に疼痛がある、長期間の通院が必要、まれにアナフィラキシーを生ずるといったものである。そこで、これらの問題点を改善するために登場したのが舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy SLIT) である。

SLIT は本邦では標準化エキスのあるスギ花粉を中心に検討され、Gotoh らが最初に報告し¹⁰⁾、その後多施設での追試が試みられている。実際の方法では、SCIT で用いる標準化アレルギーエキスを使用して行う。舌下に 1 cm 角のパンを置き、薬液を滴下する。2 分間そのまま保持し、その後吐き出す。投与開始時のアレルギーエキスの濃度は十分な安全域である 2 JAU (Japanese allergen unit)/ml とし、段階的に濃度を高め、最終的な維持量を 2000 JAU/ml とした (表 1)。

プラセボ対照 RCT では、SLIT がスギ花粉症においてプラセボより優位に症状スコア、QOL スコアを下げたことが示された¹¹⁾。また懸案の副作用についてもアナフィラキシーや喘息発作といった重篤なものではなく、アレルギー投与時の、舌や口腔の痒み、しびれ感、鼻汁増加、皮膚の痒み、蕁麻疹が合わせて 10% 程度認められた。

欧米では舌下免疫療法が一般的な治療法となり、すでに製剤としての SLIT 製品があり一般臨床で使用されている¹²⁻¹⁴⁾。このような状況から 2008 年の WHO ガイドラインである Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 では SLIT を推奨している。日本における開発

は日本アレルギー学会のアレルゲン免疫療法部会のもとで始まっており、日本での抗原製品の作成および海外での製品導入が試みられている。

CpG-DNA ワクチン療法

人間では微生物を的確に認識し免疫を強化する自然免疫が備わっている。哺乳類では Toll-like receptor 9 (TLR9) を用いて、微生物核内の DNA を認識する。哺乳類の DNA はメチル化されているが、細菌や DNA ウイルスの DNA はメチル化されておらず (非メチル化)、また一般的に細菌の DNA は、シトシン (C)、グアニン (G)、アデニン (A)、チミン (T) の 4 つの塩基のうち、C と G が結合した CpG という塩基配列を多く含んでいる。この細菌に含まれる CpG という塩基配列に対して TLR9 を介して反応し Th1 誘導を行うことができる。この CpG-DNA を利用した遺伝子治療が 2000 年頃からアレルギー性疾患に対する新しい治療法として注目を集め始めている。

アレルギー疾患の発症の説明について hygiene hypothesis が提唱され受け入れられつつある。それは出生時には Th2 優勢であり、その後微生物 (細菌・ウイルス) の感染や暴露によって、Th1 細胞の誘導がなされる。しかし感染や暴露に出会わないと Th1 への誘導が不十分となり、Th2 優勢のままアレルギー疾患を発症するというものである。CpG-DNA を用いることで疑似感染を成立させ (ワクチン化)、免疫学的な介入を行う治療法が CpG-DNA ワクチン療法と

表 1 RCT におけるスギ標準化エキス投与スケジュール

	1週目 (2JAU)	2週目 (20JAU)	3週目 (200JAU)	4週目 (2000JAU)	5週目 (2000JAU)
1日目	1滴	1滴	1滴	1滴	20滴
2日目	2滴	2滴	2滴	2滴	
3日目	3滴	3滴	3滴	4滴	
4日目	4滴	4滴	4滴	8滴	
5日目	6滴	6滴	6滴	12滴	
6日目	8滴	8滴	8滴	18滴	
7日目	10滴	10滴	10滴	20滴	

呼ばれるようになった。

CpG-DNA ワクチン療法は最初ブタクサ花粉アレルゲンワクチンと CpG-DNA を結合させた化合物で作られた。ブタクサ花粉症患者においてこの化合物は末梢血単核球の IFN γ 産生を亢進し、IL-4 や IL-5 の産生を抑制した¹⁵⁾。さらに 2004 年にカナダで行われた臨床試験では 6 回の皮下注射投与で 2 年後の花粉シーズンのピーク時の症状改善を認めた¹⁶⁾。

現在日本国内ではスギ花粉症のためのワクチン開発の準備が行われている¹⁷⁾¹⁸⁾。

抗 IgE 抗体療法

抗 IgE 抗体療法とは、血中の IgE と結合し、肥満細胞などのエフェクター細胞上の受容体に結合するのを阻害するヒト化モノクローナル抗体オマリズマブを用いた治療法である (図 3)。従来の免疫療法がアレルゲン特異的な治療法であるのに比べ、抗 IgE 抗体療法は特異性がなくすべての IgE に関わる反応が抑制される。

オマリズマブはすでにアレルギー性喘息では保険承認され、2009 年 3 月より日本国内での使

用が開始されている。ただしその適応は吸入ステロイドや長時間作用型 β_2 刺激剤などでも喘息のコントロールが不良な治療ステップ 4 に限られ¹⁹⁾、広く一般実地臨床には浸透していない。アレルギー性鼻炎についてはブタクサ花粉症患者を対象に行った RCT でプラセボと比較してオマリズマブ群は有意に症状が軽く、また QOL でも改善を示した²⁰⁾。本邦においては 2002 年春にスギ花粉症患者を対象にプラセボ対照 RCT が行われ、オマリズマブ群はプラセボと比較して有意に症状薬物スコアが低く、また重大な副作用がなかったことが示された²¹⁾。2003 年には Th2 サイトカイン阻害薬であるトシル酸スプラタストとの RCT が行われ、オマリズマブ群は症状薬物スコアで有意に低値であったことが示された²²⁾。

このように国内で有効性が示されつつあるオマリズマブだが、現在のところアレルギー性鼻炎の治療薬としての承認申請がなされていない。その理由は抗体医薬をアレルギー性鼻炎のような生命を脅かす疾患ではないものに用いることに対するリスク/ベネフィットバランスの

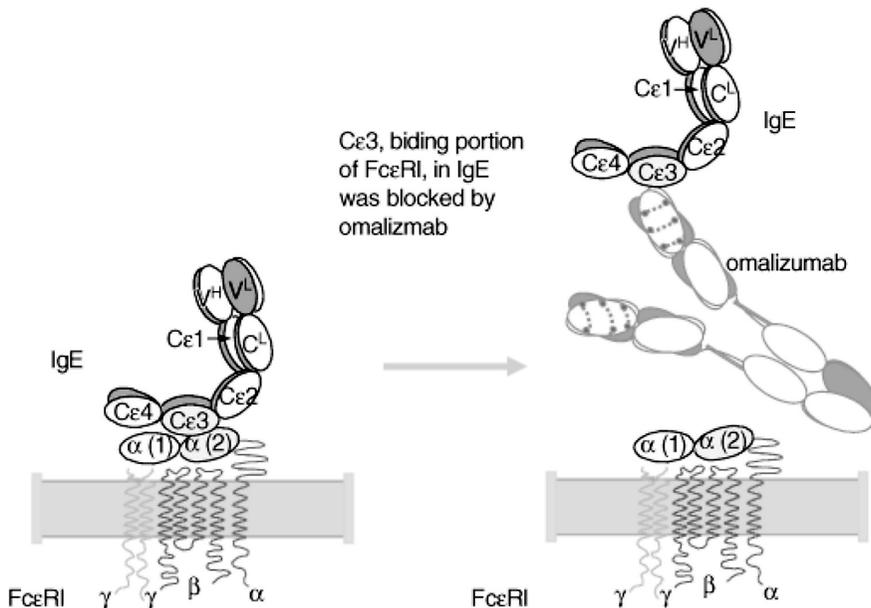


図 3 抗 IgE 抗体 オマリズマブの結合部位 (文献 21 より引用)

問題や一般的に抗体医薬は高価格となり、多くの患者がいて既存の治療方法も多数存在するアレルギー性鼻炎に対する申請は断念せざるを得なかったのではないと思われる。

さいごに

最近10年ぐらいのアレルギー性鼻炎に対す

る様々な技術革新について報告した。最新機器の導入でアレルギー性鼻炎の予防や診断には新しい知見が得られている。また治療の面では免疫学的研究の進歩により革新的な治療法が開発されつつあり、これらの治療法はアレルギー疾患を治癒させる可能性がある期待できる治療法である。

文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン — 通年性鼻炎と花粉症 — 2009年版(改訂第6版). 東京:ライフサイエンス, 2008.
- 2) Horak F, Stübner UP, Ziegler R, Harris AG. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 956-61.
- 3) Day JH, Briscoe M, Rafeiro E, Chapman D, Kramer B. Comparative onset of action and symptom relief with cetirizine, loratadine, or placebo in an environmental exposure unit in subjects with seasonal allergic rhinitis: confirmation of a test system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 474-81.
- 4) Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Hewlett D Jr, Chapman D, Kramer B. Randomized double-blind comparison of cetirizine and fexofenadine after pollen challenge in the Environmental Exposure Unit: duration of effect in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 59-68.
- 5) Enomoto T, Ide T, Ogino S. Construction of an environmental exposure unit and investigation of the effects of cetirizine hydrochloride on symptoms of cedar pollinosis in Japan. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 173-181.
- 6) 高村悦子, 榎本雅夫, 中川やよい, 田中康裕, 畠田猛真, 福江賢治. 花粉曝露室においてスギ花粉により誘発される眼アレルギー症状 塩酸レボカバステン点眼液 (リボスチン点眼液 0.025%) と塩酸オロパタジン点眼液 (パタノール点眼液 0.1%) の臨床効果. *アレルギー・免疫* 2008; 15: 374-383
- 7) 竹中 洋. 気道アレルギーとその制御. 京都: 中西印刷所, 2009; 124-143.
- 8) Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K. Bepotastine besilate OD tablets suppress nasal symptoms caused by Japanese cedar pollen exposure in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 523-529.
- 9) Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1574.
- 10) Gotoh M, Okubo K. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int* 2005; 54: 167-171.
- 11) Okubo K, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int* 2008; 57: 265-278.
- 12) Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 31-36.
- 13) Didier A. Future developments in sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 Suppl 81: 29-31.
- 14) Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in the treatment of adult allergic rhinitis patients. *Allergy* 2006; 61 Suppl 81: 20-23.
- 15) Marshall JD, Abtahi S, Eiden JJ, Tuck S, Milley R, Haycock F, Reid MJ, Kagey-Sobotka A, Creticos PS, Lichtenstein LM, Van Nest G. Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a 1 allergen promotes Th1 cytokine expression while downregulating Th2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:191-197.
- 16) Tulic MK, Fiset PO, Christodouloupoulos P, Vaillancourt P, Desrosiers M, Lavigne F, Eiden J, Hamid Q. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 235-241.
- 17) Suzuki M, Ohta N, Min WP, Matsumoto T, Min R,

- Zhang X, Toida K, Murakami S. Immunotherapy with CpG DNA conjugated with T-cell epitope peptide of an allergenic Cry j 2 protein is useful for control of allergic conditions in mice. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 46-54.
- 18) Suzuki M, Matsumoto T, Ohta N, Min WP, Murakami S. Intranasal CpG DNA therapy during allergen exposure in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 246-251.
- 19) 喘息予防・管理ガイドライン2009作成委員. 喘息予防・管理ガイドライン2009. 東京:協和企画, 2009.
- 20) Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB Jr, Adelman DC. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 110-121.
- 21) Okubo K, Nagakura T. Anti-IgE antibody therapy for Japanese cedar pollinosis: omalizumab update. *Allergol Int* 2008; 57: 205-209.
- 22) Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 329-337.

著者プロフィール



安田 誠 Makoto Yasuda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・助教

略 歴：1997年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1997年4月 京都府立医科大学附属病院研修医（耳鼻咽喉科）

1998年4月 近江八幡市民病院耳鼻咽喉科医員

2000年7月 京都府立医科大学附属病院修練医（耳鼻咽喉科）

2001年4月 公立南丹病院耳鼻咽喉科医員

2006年3月 京都府立医科大学大学院修了

2006年4月 京都府立医科大学附属病院修練医（耳鼻咽喉科）

2008年12月～現職

専門分野：耳鼻咽喉科学、アレルギー学

主な業績：1. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, Yasuda M, Hisa Y: A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patient with bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 97-104.

2. Yasuda M, Niisato N, Miyazaki H, Hama T, Dejima K, Hisa Y, Marunaka Y: Epithelial ion transport of human nasal polyp and paranasal sinus mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 466-472.

3. Yasuda M, Niisato N, Miyazaki H, Iwasaki Y, Hama T, Dejima K, Hisa Y, Marunaka Y: Epithelial Na⁺ channel and ion transport in human nasal polyp and paranasal sinus mucosa. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 753-758.

4. Asano J, Niisato N, Nakajima K, Miyazaki H, Yasuda M, Iwasaki Y, Hama T, Dejima K, Hisa Y, Marunaka Y: Quercetin stimulates Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransport via PTK-dependent mechanisms in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 688-695.