

舌下免疫療法

岡野 光博

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

Sublingual Immunotherapy

Mitsuhiro Okano

Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

アレルギー性鼻炎に対する根治的な治療法としてアレルゲン免疫療法がある。わが国では皮下注射法 (subcutaneous immunotherapy : SCIT) が一般的である。SCIT はメタ解析でも有効性が立証されているが、その一方でアナフィラキシーなどの重篤な副反応と注射に伴う痛みが問題である¹⁾。このデメリットを克服する治療として、アレルゲンエキスを口腔底に投与する舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy : SLIT) が開発されている。スギ花粉症については、医師主導の自主臨床試験を経て臨床第Ⅲ相試験 (治験) が実施され良好な結果を得たことから、本年中にも一般診療での実施が可能となる見込みである²⁾。本稿では、アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の適応と禁忌について述べる。

舌下免疫療法の適応

アレルギー性鼻炎の国際的なガイドラインである ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) では、アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の適応は、①花粉またはダニによるアレルギー性鼻炎、②抗

ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬などの一般的な薬物療法で症状を十分にコントロールできない患者 (無効例、副作用が強い例、アドヒアランス不良例、薬物治療を希望しない例など)、③皮下免疫療法で全身性副反応 (全身性紅斑や喘息発作など) を生じる患者、④皮下免疫療法が不適な患者 (注射を希望しない例など)、となっている³⁾。一方、わが国のガイドラインである「鼻アレルギー診療ガイドライン— 通年性鼻炎と花粉症 — 2013年度版」では、⑤一般的な薬物療法では得がたい自然経過 (natural history) への予防作用、すなわち新規アレルゲン感作の予防作用、喘息など他のアレルギー疾患発症の予防作用、治療終了後の再燃予防作用 (臨床的寛解・根治作用)などを考慮し、基盤治療としてアレルギー性鼻炎の

重症度に関わらず適応を有する⁴⁾。以上より、現時点ではわが国におけるアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の適応はこれらの①～⑤が該当する (表1)。治療の適応となる年齢については、海外のガイドラインでは5歳以上で上限はないとするものが多いが、スギ花粉エキスに関しては12歳以上65歳未満で治験を行っており、当面はこの年齢層が対象となる⁵⁾。現時点では、アレルギー性鼻炎の舌下免疫療法の適応として広く認知されている抗原は花粉およびダニである。真菌や動物上皮については舌下免疫療法の有効性を示す報告は散見されるが十分なエビデンスが蓄積されておらず、一般的に舌下免疫療法の適応となりうるかは引き続き検討を要する。

表1 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の適応

適応

- ① 花粉またはダニが原因となるアレルギー性鼻炎患者
 - 症状に合致するアレルゲン検査陽性例
- ② 一般的な薬物療法で十分なコントロールが得られない患者
 - 無効例
 - 副作用が強い例
 - 薬物療法を希望しない例 など
- ③ 皮下免疫療法で全身性副反応を生じる患者
 - 全身性紅斑
 - 喘息発作 など
- ④ 皮下免疫療法が不適な患者
 - 注射を希望しない例 など
- ⑤ 臨床的治癒・寛解を希望する患者

平成26年5月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7307
FAX：086-235-7308
E-mail：mokano@md.okayama-u.ac.jp

舌下免疫療法の禁忌

一方、舌下免疫療法の禁忌（適応外）としては、①β阻害薬を使用する患者、②治療開始時に妊娠している患者、③不安定な重症喘息を合併する患者（一秒率70%未満など）、④全身的に重篤な疾患（悪性腫瘍、自己免疫疾患、免疫不全症、重症心疾患、慢性感染性疾患など）を有する患者、⑤全身ステロイド薬や抗癌剤を使用する患者、⑥急性感染症に罹患している患者が挙げられる（表2）。イネ科舌下錠を用いた免疫療法で重篤な口腔潰瘍の合併と治療後の瘢痕形成を来した例が報告されている⁶⁾。口腔粘膜疾患を有する例では、このような重篤な局所副反応のリスクや、投与アレルゲンの吸収が増加するリスクは否定できない。歯科治療も含め、口腔内病変を有する例では、舌下免疫療法は控えた方がよい。

舌下免疫療法は成功の鍵はアドヒアランスである。本治療法を開始するにあたっては、アドヒアランス向

上のための患者教育（即効性はないこと、長期間の治療を受ける覚悟が必要であること、家庭内で副反応を生じうるため対処法を習熟する必要があることなど）が必須である。舌下免疫療法は根治的ではあるが時間と費用を要する治療であり、脱落は医療者側、患者側ともに大きな損失となる⁷⁾。ガイダンスを通じてアドヒアランス不良と思われる例には本治療を行うべきではない。また、これまでに舌下免疫療法に伴うアナフィラキシーは全世界で10件を超える報告がなされている⁸⁾。舌下免疫療法といえども100%安全ではない。舌下免疫療法は患者自身で投与するものであり、その施行に関しては副反応に対する自己対応について患者へ十分に教育する必要がある。

文 献

1) Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P: Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-

analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127, 30-38.

- 2) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M: A randomized-double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int* (2008) 57, 265-275.
- 3) Bousquet J, Khaltav N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* (2008) 86, 8-160.
- 4) 第5章治療：鼻アレルギー診療ガイドラインー 通年性鼻炎と花粉症ー，鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編，ライフ・サイエンス，東京（2013）p33-63.
- 5) Terracciano L, Calcinai E, Avitabile S, Galli E: Age and indications to SLIT. *Int J Immunopath Pharmacol* (2009) 22, 5-8.
- 6) Braun JJ, Guenard-Bilbault L, Lipsker D, Chartier A, de Blay F: Extensive and severe oropharyngeal ulcerations under sublingual immunotherapy with a tablet allergen extract of *Phleum pratense*. *Dermatology* (2010) 220, 51-52.
- 7) Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP: Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 132, 353-360.
- 8) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P: Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* (2012) 67, 302-311.

表2 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の禁忌

-
- ① β阻害薬を使用する患者
 - ② 治療開始時に妊娠している患者
 - ③ 不安定な重症喘息を合併する患者
 - 一秒率が70%未満
 - ④ 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
 - ⑤ 全身ステロイド薬の連用や抗癌剤を使用する患者
 - ⑥ 急性感染症に罹患している患者
 - 発熱を伴う感冒
 - ⑦ 口腔内疾患を有する患者
 - 歯科治療
 - ⑧ アドヒアランス不良な患者
 - ⑨ 副反応に対する自己対応が不能な患者
-