

### Key Takeaways (重要ポイント)

- ✓ アレルゲン免疫療法はアレルギー性鼻炎の根本的治療法としてのエビデンスがあり、皮下免疫療法 (SCIT) から舌下免疫療法 (SLIT) への進化を遂げている。
- ✓ その効果発現メカニズムはSCIT、SLITとも現在までの検討では一部が抗体産生の調整機構、上皮細胞のマスト細胞の減少を介していると考えられる。
- ✓ 現在、SLITはスギ、ダニのべ50万人への投与が行われ、現在もそれを望む患者人口は増加して、更なる広がりを見せている。

### アレルギー免疫療法のエビデンスの歴史

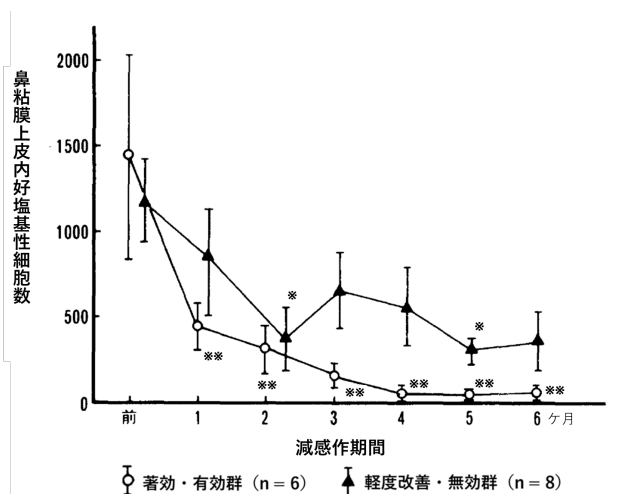
アレルギー免疫療法においては、1911年に Noon らが初めて実施して以来 (Noon L. Lancet 1: 1572-1573, 1911.)、皮下注射による免疫療法 (SCIT) が現在でも標準的なアレルギー免疫療法として位置づけられている。しかし、1986年に SCIT による致死的なアナフィラキシーの報告 (Committee on the safety of medicines. CSM update. BMJ 293: 948, 1986.) により SCIT の安全性に警告がなされたことから、皮下以外の投与経路によるアレルギー免疫療法が注目され、1986年に最初の舌下免疫療法 (SLIT) の二重盲検比較試験が実施された (Scadding GK et al. Clin Allergy 16:483-9, 1986)。その後、数多くの SLIT の臨床試験が実施され、1993年に欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI) が SLIT は減感作の有効な投与ルートであることを認め (Malling H, Weeke B. Allergy 48 (Suppl): 9-35, 1993.)、1998年、2001年に WHO - ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (Bousquet J et al. Allergy Clin Immunol 108(5 Suppl): S147-334, 2001.) が SLIT は成人及び小児において SCIT の代替可能な治療法であることを支持するに至った。



1911年に初めてSCITを行った  
米国のNoon L

日本では1958年に昭和大学呼吸器内科の川上保雄先生が気管支喘息に対し、ダニ SCIT を日本で初めて開始した。アレルギー性鼻炎に対しては当時千葉大学におられた奥田稔先生が1962年に初めて SCIT を行った。1974年の第75回日本耳鼻咽喉科学会における宿題報告で、奥田は SCIT を行った144例のうち、くしゃみおよび鼻閉に関する有効率は70.4%であったことを報告するとともに、皮下免疫療法では症例ごとに注射の量、回数、期間を調節しなければならず、効果の現れる期間も一定しないため、国内で SCIT の二重盲検比較

試験を行う難しさを指摘している（大塚博邦ほか．耳鼻臨床, 83(7) 1015-1021, 1990.）。またこの時にハウスダストでの SCIT による鼻粘膜上皮層中の好塩基細胞（マスト細胞）の減少を明らかにした。

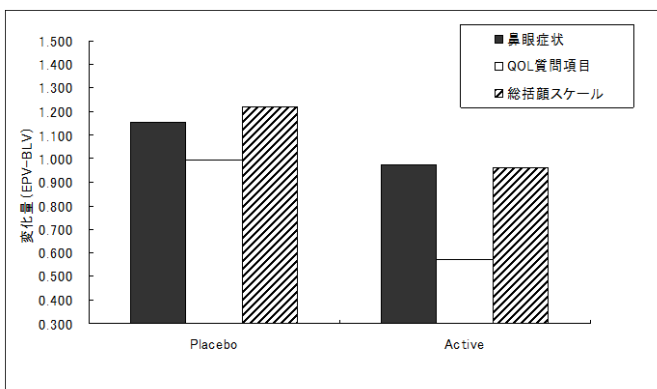


### 鼻粘膜上皮層中の好塩基細胞（マスト細胞）の減少

大塚博邦, 大西正樹, 目澤朗憲, 他. 減感作による鼻粘膜好塩基性細胞の変動. 耳鼻臨床 1988; 81: 1617-1622.

### 舌下免疫療法（SLIT）のエビデンス

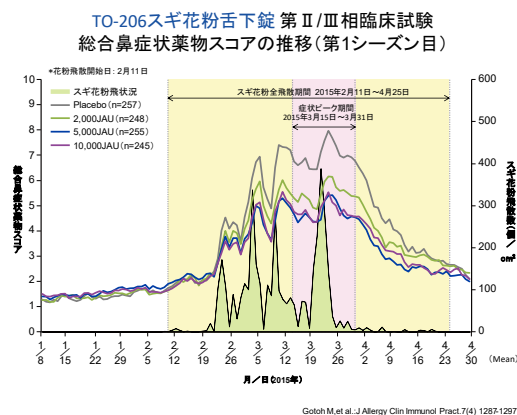
欧州では 1986 年に開始された SLIT は日本では 2000 年よりパイロット試験として日本医科大学耳鼻咽喉科で開始され、2004 年には我々が日本で初めてのエビデンスとして、スギ花粉症に対して厚生労働省の研究費支援で SLIT 二重盲検比較試験が行われた。その結果スギ花粉エキス液剤 2000Japanese Allergology Unit (JAU)の SLIT がスギ花粉症の Quality of Life (QOL)の改善効果を示したことを発表した（Okubo K, et al. Allergology International 57(3): 265-275, 2008）。その後の千葉大学グループの発表なども続き、2014 年にスギ花粉 SLIT が実際の臨床で使用出来る市販薬となった。



### SLIT によるスギ花粉飛散中の QOL の低下（右白抜きカラムが減少している）

Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, *et al.* A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. Allergol Int 2008; 57: 265-275.

用量を増加させるためプラセボ群、2000JAU 群、5000JAU 群、10000JAU 群の SLIT で 2015 年のスギ花粉飛散季節中の症状薬物スコアを検討した。この 2015 年のエンドポイントから至適用量を決定し、その後の 2 年間の評価をする 3 年間の長期有効性と安全性を検討する試験を行った (Gotoh M, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Apr;7(4):1287-1297.e8.)。この結果、スギ花粉エキス錠剤による SLIT では 2000JAU で 21.4%、5000JAU で 32.1%、10000JAU で、31.2%で全てプラセボより有意に症状薬物スコアが抑制され、さらにその効果は用量相関し、5000JAU が至適用量と判断された。



## 2015 年のスギ花粉飛散季節中の症状薬物スコア

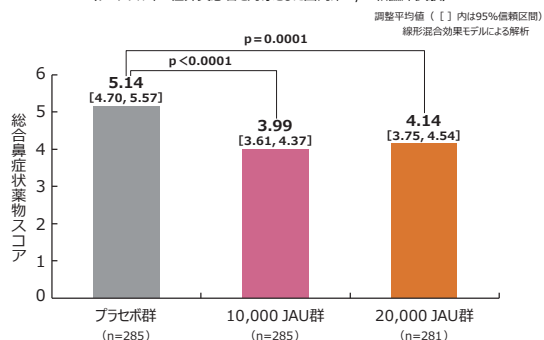
Gotoh M, Yonekura S, Imai T, *et al.* Long-term efficacy and dose-finding trial of Japanese cedar pollen SLIT tablet. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1287–1297.e8. doi10.1016/j.jaip.2018.11.044. Epub 2018 Dec

長期の試験でも 3 年間の 5000JAU で 45.9%、2 年間では 41.0%、1 年間で 2 年間施行していない群でも 35.3% プラセボに対して有効性を示した。これによりスギ花粉エキス錠剤による SLIT の施行期間依存性の有効性上昇のエビデンスが確認された。さらに SLIT 施行終了後の 1 年目でも 45.3%、2 年目でも 34.0% その効果が確認された。これによりスギ花粉エキス錠剤による SLIT の後効果を検証できた。

SLIT の効果の検証はダニでも行われた。プラセボ、10000JAU、20000JAU を 1 年間投与終了前 8 週間の総鼻症状薬物スコアを用いて検討した。プラセボより 10000JAU、20000JAU で有意に症状薬物スコアを減少させ、10000JAU 群と 20000JAU 群では差がなかった。

## 主要評価期間における総合鼻症状薬物スコアの比較

TO-203 ダニ舌下錠プラセボ対照二重盲検比較試験  
(ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)



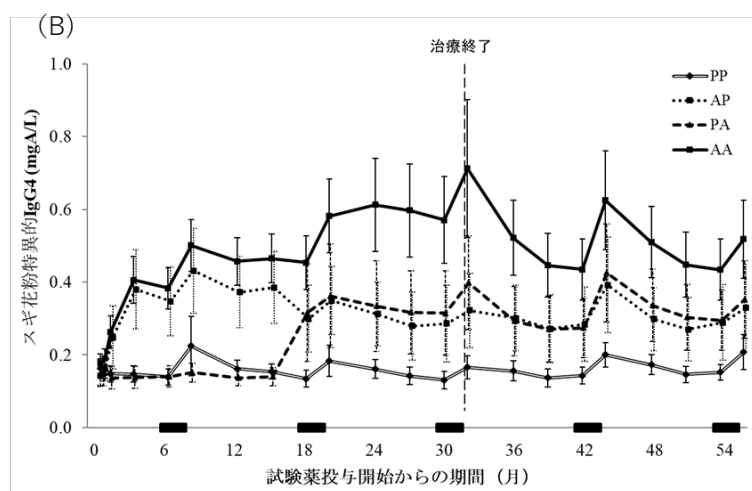
「本剤の承認維持期間は10,000JAUです。本剤の使用にあたっては、添付文書もご確認ください。」  
Okubo K, et al. J Allergy Clin Immunol. 2016. Nov 15. pii: S0091-6749(16)31294-5.

## ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対する SLIT の症状薬物スコア

Okubo K, Masuyama K, Imai T, *et al.* Efficacy and safety of the SQ house dust mite SLIT-tablet in Japanese adults and adolescents with dust mite-induced allergic rhinitis J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1840–1848.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.043. Epub 2016 Nov 15

## 舌下免疫療法（SLIT）の効果発現メカニズム

スギ花粉エキス錠剤による SLIT 臨床試験での血清スギ花粉特異的 IgG4 の推移をみると 3 年間実薬だった群ではプラセボと異なり投薬 3 年間高値が維持され、その後 2 年間の観察期間中も高値が維持された。一方、特異的 IgE は観察期間ではプラセボとその差が無くなっていることから、期間依存性の効果、そして後効果のエビデンスの一部にはこの特異的 IgG4 の推移が関連していることが考えられた。

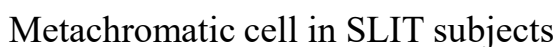


## スギ花粉エキス錠剤による SLIT 臨床試験での血清スギ花粉特異的 IgG4 の推移

Yonekura S, Gotoh M, Kaneko S, *et al.* Disease-modifying effect of Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy tablets. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 4103–4116.e14.

2019 年スギ花粉季節に鼻粘膜上皮層を擦過してその擦過片中のマスト細胞、好酸球のカウントを行い、薬物療法群と比較した。マスト細胞数は SLIT で薬物療法より飛散前期、

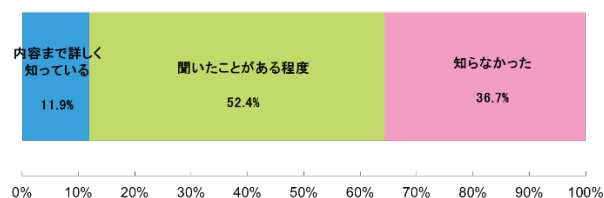
B



Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, *et al.* Decreased numbers of metachromatic cells in nasal swabs in Japanese cedar pollinosis following sublingual immunotherapy. *Immun Inflamm Dis* 2020; 8: 333–341. doi: 10.1002/iid3.314.

## 舌下免疫療法 (SLIT) への期待

SLIT は 2014 年より一般臨床で使用され始め、現在では錠剤に進化している。令和 5 年花粉シーズンには岸田文雄総理大臣の花粉症に対する政府の施策が必要であるとの発言は取り組みをさらに大きくされた。その年の 10 月には政府の省庁横断的な取り組みが「花粉症に関する関係閣僚会議決定」として 3 つの柱が発表された。1. 発生源対策、2. 飛散対策、3. 発症・曝露対策、である。またこの 3. 発症・曝露対策では舌下免疫療法治療薬に関して 2025 年からの倍増（25 万人分→50 万人分）に向けての検討が厚生労働省と林野庁の共同目標とされている。2017 年のウェブでのアンケートではあるが、SLIT に関して「治療を受けたいと思う」が 10.8%、「やや治療を受けたいと思う」が 36.9%であり、国民からも期待されている治療法であることが確認された。



本研究「アレルギー免疫療法 -基礎と臨床-」を第 125 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会における臨床講演で発表した事は光栄であり、少しでも花粉症を含むアレルギー性鼻炎の治療向上のお役に立てれば幸いである。