

舌下免疫療法の指針

パブリックコメント用暫定版

一般社団法人日本鼻科学会

暫定版

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の指針

はじめに

日本鼻科学会では、岡本美孝理事長を委員長として「アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針」を作成し、平成22年に日鼻誌に掲載した¹⁾。これまでアレルギー性鼻炎の免疫療法を実質担ってきた耳鼻咽喉科専門医を対象に、皮下免疫療法（SCIT）に対するいくつかの臨床現場での疑問CQとそれに対するエビデンスに基づく推奨を示すことで、アレルギー性鼻炎の専門家としての認識を新たにさせていただき、地域や施設によるSCITのばらつきを最小限にして免疫療法の質を高め患者の治療へ繋げることを目的とするものであった。

我が国におけるアレルゲン免疫療法の現状

ところで、アレルゲン特異的免疫療法（SIT）は現在アレルギー性鼻炎治療における唯一の根治療法として認識されている。国際的には免疫療法では標準化抗原を使用することが推奨されているが、日本では標準化抗原は2000年に使用可能となったスギ花粉エキスのみで、ハウスダストやブタクサは標準化されていない抗原エキスである。そして、それらを用いたSCITが行われているのが日本のアレルギー性鼻炎に対する免疫療法の現状である。さらに、SCITは、頻回な通院を要し、注射による疼痛を伴う、また稀にアナフィラキシーなどの重篤な副作用を生じうる、などの欠点があることも知られていた。これらの欠点を補うために開発されたアレルゲン免疫療法が舌下免疫療法（Sublingual immunotherapy: SLIT）である。SLITはSCITに比べ、致死的副作用の頻度が少ないことや医師の指導の下に自宅での投与が可能であることから、その有用性に期待が寄せられている。そして、近い将来日本でスギやダニの標準化抗原を用いたSLITが広く普及する可能性がでてきた。より安全で使いやすいSLITであるため、多くのアレルギー性鼻炎の患者さんがその恩恵を受ける可能性があるが、SCIT同様正しい診断と適切な治療方法が行われないとその効果が期待できないのも事実である。

SLIT開発の歴史

さてそのSLITであるが、SLITが科学的に検証されるようになった歴史は比較的浅い。1980年代に入り副反応の大きいSCITに変わる代替投与ルートの模索が盛んに行われた。投与経路として、経口、経気管、経鼻、舌下の経粘膜投与の報告がなされ、効果の大きさと副反応の少なさの点で舌下のルートの将来性にもっとも期待がよせられる²⁾。1990年代にはこのSLITのRCT（ランダム化/盲検化 プラセボ対照比較試験）が立案実施された。多くの臨床研究でSLITの有効性と安全性が確認され³⁾、2000年代に入るとALK Abello社をはじめとする製薬メーカーより舌下免疫治療専用のタブレット（Grazaxほか）が開発され、ますます利便性が向上してきている。

国際的ガイドラインにおけるSLITの位置づけ

アレルギー疾患に対するSLITの有用性が報告されるようになると、国際的ガイドラインにもSLITの記載があらわれ、現在ではアレルギー治療戦略には無くてはならないツールになっている。1993年にEuropean Academy of Allergology and Clinical Immunology（EAACI）のガイドラインにSLITが紹介され⁴⁾、World Allergy Organization（WAO）では1998年position paperにSLITを取りあげ、SCITの実効的な代替手段であるとしている。WAOの2009年のPosition Paperでは、アレルギー患者の舌下にアレルゲンエキスを滴下あるいはアレルゲンを含む錠剤を入れた後、アレルゲンエキスを嚥下する方法が主流となっており、効果は皮下注射法にくらべても劣ってはならず高い安全性があるとしている。Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma（ARIA）では2001年ガイドラインよりSLITについて記載し、2度のアップデートがなされ一貫してSLITの安全性と有効性を支持している。そして、2011年にはコクランレビューが発表された。彼らが2003年より行った独自の分析結果を公開しSLITの効果と高い安全性を報告している。このように数多くの権威団体によるSLITに関するエビデンスが検証されて今日に至り、SLITはヨーロッパの大部分、南アメリカ、アジア諸国、オーストラリアで実用化されている。

スギ花粉症に対するSLITの開発

最後に、我が国特有の「スギ花粉症」に対するSLITの開発について述べる。

その前に、我が国特有のスギ花粉症は、●春季に大量の花粉がまとまって飛ぶ。●花粉の飛距離が数十キロ～数百キロメートルにも及ぶため、花粉発生地から離れた都市部においても多くの人々が発症する。●国民の罹病率が1/4と高い。といった海外に類をみない特殊なアレルギー疾患である。その理由は、花粉症の原因となるスギの多くが人工林であることによる。日本の森林面積の40%は人工林でその7割がスギ・ヒノキである。このような人工林は北海道と沖縄を除き日本中に広く存在している。戦後、拡大造林政策をとったにもかかわらず、その後輸入された海外の安い木材の影響で国内スギの需要が低迷し、樹齢の進んだスギ林が放置された。その結果、現在スギ林面積自体は増えていないが花粉飛散のある樹齢30年以上の森林面積が現在も増え続けており、今後花粉量の増大が見込まれている。

したがって、SLITの開発においても先行する諸外国の開発時データを外挿するわけにはいかず、国内での開発がもたらされた。千葉大学を中心に行われた1シーズンの臨床試験⁵⁾と2シーズン通して行われた臨床試験⁶⁾が厚生労働省より第一相/第二相前期試験として認可され、試験はそのまま鳥居薬品に引き継がれ2010年より第二相第三相試験が開始された。その結果、2012年の中間報告では有効性の主要評価項目である「総合鼻症状スコア」が、実薬投与群においてプラセボ投与群に対して有意に低下し、治療エキスの舌下投与によるスギ花粉症症状の軽減が確認された。安全性、忍容性に関して特に問題は認められなかったとしている。同社は2013年度中の製造販売承認申請に向けて準備を進めているという。

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の指針の概略

ここでは、SLITに対する臨床現場でのいくつかの疑問(CQ)とそれに対するエビデンスを示すことで、スギのみならず今後予定されているダニに対する舌下免疫療法も含めたアレルギー疾患の治療の質を高めることを目的とした。

作成者

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の指針作成委員会を以下に記載した。本委員会は日本鼻科学会から選任された16名の委員と学会の担当理事2名で構成される。

作成委員会

増山 敬祐 (委員長)

山梨大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

藤枝 重治 (副委員長)

福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

太田 伸男 山形大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

岡野 光博 岡山大学 耳鼻咽喉科

上條 篤 埼玉医科大学 耳鼻咽喉科/アレルギーセンター

後藤 穰 日本医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

鈴木 元彦 名古屋市立大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

竹野 幸夫 広島大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

寺田 哲也 大阪医科大学 耳鼻咽喉科

櫻井 大樹 千葉大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

堀口 茂俊 飯田病院 耳鼻咽喉科・アレルギー科

本田 耕平 秋田大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

松根 彰志 日本医科大学 武蔵小杉病院耳鼻咽喉科

山田武千代 福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

湯田 厚司 ゆたクリニック

淵脇 貴史 島根大学 耳鼻咽喉科

宮之原都代 鹿児島大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

中山 健夫 京都大学 大学院医学研究科健康情報学

方法

免疫療法の方法、効果、副作用、作用機序などについて臨床現場での疑問 (clinical question, CQ) を作成し、2003年1月から2012年12月までに発表された文献を検索した。使用したデータベースはPubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌Web version 4である。主たる検索の実施期間は2012年10月～2013年6月である。用いた主な検索語は、アレルギー性鼻炎、花粉症、舌下免疫療法である。各CQについて分担者2名が論文を選択し、科学的根拠に基づいた情報 (エビデンス) の収集を行った後に、作成委員会で検討、集約を進め、統一見解 (コンセンサス) を得た後に成文化した。

エビデンスの収集

下記のエビデンス・レベルに基づき、治療に関してはI～IIbのエビデンスを収集した。CQによって、それらのレベルのエビデンスが得られない場合は、さらに下位のレベルのエビデンスを収集した。総論や作用機序に関

しては、特にエビデンス・レベルで限定せず、委員が必要と判断した文献を収集した。

- Ia ランダム化比較試験のメタアナリシス
(結果がほぼ一様)
Meta-analysis (with homogeneity) of randomized controlled trials
- Ib ランダム化比較試験RCT
At least one randomized controlled trial
- IIa よくデザインされた比較研究 (非ランダム化)
At least one well designed, controlled study but without randomization
- IIb よくデザインされた準実験的研究
At least one well designed, quasi-experimental study
- III よくデザインされた非実験的記述研究
(比較・相関・症例研究)
At least one well designed, non-experimental descriptive study
(例: comparative studies, correlation studies, case studies)
- IV 専門家の報告・意見・経験
Expert committee reports, opinions and/or experience of respected authorities

なお、直接比較したRCTがない場合のindirect comparisonの論文の位置づけは定まっていないので、この指針ではIIaとした。

CQごとに検索されたエビデンス、予測される利害の程度、施行に必要な費用、国内の診療の現状など(総論に記述)を考慮して推奨度を決定した(総論と作用機序は除く)。その際に、下記のMinds (Medical Information Distribution Service) 医療情報サービスの推奨度を採用した。

- A : 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
- B : 科学的根拠があり、行うよう勧められる。
- C1 : 十分な科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
- C2 : 十分な科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
- D : 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

【文 献】

- 1) 岡本美孝, 藤枝重治, 太田伸男, ほか. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針. 日鼻誌2012;51:119-54.
- 2) Valovirta E, Passalacqua G, Canonica GW. Non-injection routes for immunotherapy of allergic diseases. Clin Allergy Immunol. 2004;18:607-23.
- 3) Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of immunotherapy: the first 100 years. Immunol Allergy Clin North Am. 2011;31:149-5.
- 4) Frølund L, Bonini S, Cocco G, et al. Allergen extracts. Standardization of preparations for bronchial provocation tests. A position paper. (EAACI Sub-committee on Bronchial Provocation Tests). Clin Exp Allergy. 1993;23:702-8.
- 5) Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146:76-84.
- 6) Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. Clin Immunol. 2011;139:65-74.

パブリックコメント用

暫定版

CQ01 季節性アレルギー性鼻炎の患者に対して舌下免疫療法を行うことで、症状の改善（QOLを含む）がみられるか。

【背景・目的】

季節性アレルギー性鼻炎は自然寛解が比較的少ない疾患で、感作率、罹病率とも増加している。

従来、アレルギー免疫療法としては皮下注射法（Subcutaneous immunotherapy: SCIT）が施行され、有効性が示されてきた。一方、SCITは頻回の通院を要する上に注射による疼痛を伴うことや稀にアナフィラキシーなどの重篤な副作用を生じうる。これらの欠点を補うために開発されたアレルギー免疫療法が舌下免疫療法（Sublingual immunotherapy: SLIT）であり、アレルギー性鼻炎に対して普及が進んでいる。現在、欧州ではアレルギー免疫療法の約45%がSLITであり、特に南欧では80%に達する¹⁾。そこで、季節性アレルギー性鼻炎の患者に対して舌下免疫療法を行うことで、症状やQOLの改善がみられるか、科学的エビデンスに基づき検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 季節性アレルギー性鼻炎に対する39件（うち23件がイネ科花粉症、5件がイラクサ花粉症、2件がブタクサ花粉症、9件が樹木花粉症）のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（n=4,084）を対象としたメタアナリシスでは、実薬はプラセボと比較して、症状スコア、薬物スコアとも有意に改善した²⁾。（レベルIa）
- ・ 2012年12月までのアレルギー性鼻炎に対する36件（うち11件がイネ科花粉症、4件がイラクサ花粉症、2件がブタクサ花粉症、7件が樹木花粉症、2件が多種花粉症）のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（n=2,985）を対象としたメタアナリシスでは、全ての試験で実薬はプラセボと比較して症状を改善しており、特に21件（58%）の報告では有意な効果が示されていた。以上より季節性アレルギー性鼻炎に対するSLITの有効性に関しては中等度のエビデンスが示された¹⁾。（レベルIa）
- ・ イネ科花粉症については単独でのメタアナリシスがなされている。19件のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（n=2,971）を対象とした解析で、イネ科花粉症に対する実薬でのSLITはプラセボと比較して症状スコア、薬物スコアとも有意に改善し、特に成人例や花粉飛散12週以上前からの季節前投与で有効率が高いことが示されている³⁾。（レベルIa）

- ・ アレルギー性鼻炎に対するSLITのQOLへの効果に関しては、8件（うち6件が花粉症）のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（n=819）を対象としたメタ解析がなされている。半数の試験で疾患特異的なQOLの改善効果がみられることから、中等度のエビデンスが示されている¹⁾。（レベルIa）
- ・ スギ花粉症患者（n=61）に対するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、花粉飛散約3か月前からのSLITで、花粉飛散期の症状およびQOLの有意な改善効果がみられた⁴⁾。（レベルIb）
- ・ スギ花粉症患者（n=63）に対するプラセボ対照単盲検比較試験では、花粉飛散約3か月前からのSLITで、花粉飛散期の症状の有意な改善効果がみられた⁵⁾。（レベルIb）
- ・ 小児スギ花粉症患者（n=10）に対するオープン試験で、花粉飛散約2か月前からのSLITで、スギ花粉飛散期の症状は全例で軽症であった⁶⁾。（レベルIII）

推奨度 B

季節性アレルギー性鼻炎の患者に対して舌下免疫療法を行うことで、症状の改善（QOLを含む）がみられる。

【文献】

- 1) Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *JAMA*. 2013;309:1278–88.
- 2) Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic review of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66:740–52.
- 3) Di Bona DD, Plaia A, Scafidi V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:558–66.
- 4) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2008;57:265–75.
- 5) Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146:76–84.
- 6) 湯田厚司, 宮本由起子, 荻原仁美, ほか. 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法. *アレルギー*2009; 58:124–32.

CQ02 ハウスダスト・ダニ（HDM）による通年性アレルギー性鼻炎の患者に対して舌下免疫療法を行うことで、症状の改善（QOLを含む）がみられるか。

【背景・目的】

舌下免疫療法は皮下免疫療法に比べて致死的副作用の頻度が少ないことや、医師の指導の下に自宅での治療が可能であることから、その有用性に期待が寄せられている。ハウスダスト・ダニ（house dust mite: HDM）を中心とした通年性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法を施行することで、症状の改善が得られるかについて検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ HDMが原因の通年性アレルギー性鼻炎を対象にしたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験は9件（実薬群232例、プラセボ群232例）あり、舌下免疫療法群はプラセボ群と比較し有意に症状を改善した。HDMアレルギー性鼻炎を対象とした5件のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験において舌下免疫療法群はプラセボ群よりも薬剤スコアを抑制した¹⁾。（レベルIa）
- ・ 8論文のメタアナリシスを行い、実薬194名、プラセボ188名を対象に検討した結果、症状スコア、薬物スコアの減少を認めた²⁾。（レベルIa）
- ・ 60歳から75歳の高齢者においても症状の改善を認めた³⁾。（レベルIb）
- ・ 治療終了後の長期成績を検討すると、3年間治療群は2年間治療群と比較し、治療終了後3年目の時点において症状の改善がより優れていた⁴⁾。（レベルIb）

- ・ 小児における、HDMが原因のアレルギー性鼻炎を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、舌下免疫療法の鼻炎症状に対する有効性は報告によって異なっていた^{5,6)}。（レベルIa）

推奨度 B

HDMによる通年性アレルギー性鼻炎の患者に対して舌下免疫療法を行うことで、症状の改善が期待できる。

【文 献】

- 1) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:1-140.
- 2) Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy.* 2009;64:1570-9.
- 3) Bozek A, Ignasiak B, Filipowska B, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:242-8.
- 4) Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope.* 2007;117:965-9.
- 5) Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, et al. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of pediatric literature. *Arch Dis Child.* 2004;89:620-4.
- 6) Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, et al. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:402-15.

CQ03 小児の患者に対して舌下免疫療法を行うことで、症状の改善 (QOL含む) がみられるか。

【背景・目的】

小児の患者に対して皮下免疫療法を行うと、症状の改善がみられることについてはエビデンスがある。今回、小児アレルギー性鼻炎患者に対して、舌下免疫療法の施行により症状の改善 (QOL含む) がみられるかを検討した。

【エビデンスの要約】

- ・小児アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験のメタアナリシスにおいて、舌下免疫療法群 (245例) はプラセボ投与群 (239例) に比較して症状スコアと薬物スコアの有意な改善が認められた¹⁾。(レベルIa)
- ・コクラン共同計画による小児アレルギー性鼻炎を対象とした舌下免疫療法のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験のメタアナリシスにおいて、免疫療法群 (702例) はプラセボ群 (690例) に比べて症状スコアに高い有意差が示された²⁾。(レベルIa)
- ・小児HDアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法のオープンランダム化比較試験において、舌下免疫療法 (15例) は薬物療法 (14例) と比較して有意に鼻炎と喘息症状スコア、薬物スコア、VASスコア、皮膚反応を抑制した。また舌下免疫療法はハウスダスト特異的IgEを有意に低下させると同時に、鼻誘発試験の閾値を有意に上昇させた。さらに、舌下免疫療法はDer p 1によるIL-10産生を有意に上昇させた。そして、舌下免疫療法群では重篤な副作用を認めなかった³⁾。(レベルIIb)
- ・小児アレルギー性鼻結膜炎に対する舌下免疫療法のシステマティックレビューにおいて、方法論的に質の高い論文は少なく舌下免疫療法の効果のエビデンスは不十分である⁴⁾。(レベルIa)

- ・小児季節性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法のシステマティックレビューとメタアナリシスの報告においては、舌下免疫療法の効果は小児よりも成人において高い⁵⁾。(レベルIIa)

推奨度 C1

小児のアレルギー性鼻炎患者に対して舌下免疫療法を行うことで、鼻症状スコアは有意に改善し、薬物の使用量も有意に減少させることが期待できる。方法論的に質の高い論文は少なくエビデンスは不十分であるとの報告や、小児においては成人より効果が低いとする報告もある。

【文 献】

- 1) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:141-8.
- 2) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD002893.
- 3) Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:922-32.
- 4) Röder E, Berger MY, de Groot H, et al. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:197-207.
- 5) Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:558-66.

CQ04 薬物療法が奏功しない患者に対して舌下免疫療法を追加することで効果があるか。**【背景・目的】**

アレルギー性鼻炎の治療には、薬物療法が広く用いられている。薬物療法で効果がないアレルギー性鼻炎の症例に対し、舌下免疫療法を追加することによって鼻症状の改善が得られるのか、また使用薬剤を減量できるのかを検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 140名の薬物療法（鼻噴霧用ステロイドあるいは抗ヒスタミン薬）でコントロール不良であった季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験において、2年間継続した舌下免疫療法群は臨床症状が有意に改善した¹⁾。（レベルIb）
- ・ 238名の薬物療法でコントロール不良であった中等症以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、3年間継続した舌下免疫療法群は症状スコアと薬物スコアの有

意な減少を認めた。また治療終了後2年間にわたりその効果は持続した。さらに花粉飛散量が多いシーズンほど、その効果は大きかった²⁾。（レベルIb）

推奨度 B

舌下免疫療法を行うと症状の改善と薬物の減量が可能である。また薬物療法が奏効しない症例に対しても症状の改善効果が期待できる。

【文 献】

- 1) Smith H, White P, Annila I, et al. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:831-7.
- 2) Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:717-25.

CQ05 喘息を合併していない患者に対して、舌下免疫療法は喘息の発症を抑制するか。

【背景・目的】

アレルギー性鼻炎は喘息との合併率が高いだけでなく、喘息発症の危険因子となることが知られている。喘息を合併していないアレルギー性鼻炎患者に対して舌下免疫療法を行うことにより、気管支喘息の発症と気道過敏性の亢進は予防可能かについて検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 小児（3～17歳）のHDMアレルギー性鼻炎患者60名において4～5年間舌下免疫療法を行ったところ、治療終了時点、治療開始後10年時点での抗喘息薬を内服している割合が対照群と比較して有意に低下していた¹⁾。（レベルIIa）
- ・ 花粉抗原の単独感作でかつ喘息を合併していない113名の患児（5～14歳）に花粉症の時期のみ舌下免疫療法を3年間行ったところ、舌下免疫療法群（45名中8名に喘息発症）では対照群（44名中18名に喘息発症）より喘息の発症が有意に抑制された²⁾。（レベルIIa）
- ・ 小児（5～17歳）のアレルギー性鼻炎患者216名において3年間舌下免疫療法を行ったところ、舌下免疫療

法群（喘息中等度発生率1.5%）では対照群（喘息中等度発生率28.2%）より喘息の発症が有意に抑制された³⁾。（レベルIIa）

推奨度 C1

舌下免疫療法は喘息の発症を有意に抑制し、その効果は舌下免疫終了後も持続することが期待される。

【文 献】

- 1) 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 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:206–10.
- 2) Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:851–7.
- 3) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:206–11.

CQ06 舌下免疫療法を施行すると、新規アレルゲンによる感作を抑制できるか。

【背景・目的】

アレルギー性鼻炎患者では重複感作が多く認められ、年齢と共に新規感作の獲得が見られる。アレルギー性鼻炎患者に対する舌下免疫療法は新規アレルゲンによる感作を抑制するか検討を行った。

【エビデンスの要約】

- ・ 成人の通年性アレルギー性鼻炎患者（舌下免疫療法3年施行群19例，4年施行群21例，5年施行群17例，非施行群21例）において，免疫療法非施行群では15年後にすべての患者に新たな抗原感作を認めたが，舌下免疫療法群では新規感作の発現は有意に低かった（3年施行群21%，4年施行群12%，5年施行群11%）¹⁾。（レベルIII）
- ・ 小児喘息及び通年性アレルギー性鼻炎患者に対して舌下免疫療法を行い（舌下免疫療法施行群35名，非施行群25名）新規抗原感作を調べると，10年後に舌下

免疫療法群で3名の新たな抗原重複感作を認めた。一方非施行群では2名に新たな抗原重複感作を認め、差を認めなかった²⁾。（レベルIII）

推奨度 C1

アレルギー性鼻炎患者では，舌下免疫療法により新規抗原感作を予防する可能性があるが，エビデンスは少ない。

【文 献】

- 1) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969–75.
- 2) 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 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:206–10.

CQ07 アレルギー性鼻炎患者に対する舌下免疫療法は、他抗原（多重抗原）による鼻炎、合併するアレルギー疾患（喘息、口腔アレルギー症候群、結膜炎など）に対して効果があるか。

【背景・目的】

アレルギー性鼻炎患者は多重抗原陽性でまた他のアレルギー疾患を合併することも多い。アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法により、他抗原による鼻炎や合併する他のアレルギー疾患に効果があるかについて検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 52名の花粉症喘息患者を対象に舌下免疫療法群と対照群を比較したランダム化オープン試験の結果、舌下免疫療法群では対照群よりも気道過敏性、1秒率が有意に改善していた¹⁾。(レベルIII)
- ・ 3,958名のアレルギー性鼻炎合併、非合併のアレルギー性結膜炎患者を対象に舌下免疫療法群と対照群における42件のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験メタアナリシスの結果、舌下免疫療法群ではアレルギー性結膜炎の症状を有意に改善していた²⁾。(レベルIa)
- ・ 74名のカバノキ花粉症患者を対象にしたランダム化二重盲検試験の結果、リンゴに対するOASを持つ51名において、舌下免疫療法群は、皮下免疫療法群ならびに対照群と比較して食物過敏性が改善しなかった。また、72名のカバノキ花粉症における検討では、舌下免疫療法群（14名）は、対照群（16名）に比べ食物アレルゲンへの過敏性を改善しなかった³⁾。(レベルIIb)

- ・ 多重感作アレルギー性鼻炎、喘息合併の51患児をオープン試験にて1年間舌下免疫療法を行った。42名は単一抗原、4名は2種抗原、3名は3種抗原以上で舌下免疫療法を行った。抗原感作率の有意な減少が認められ、鼻炎症状、喘息症状、結膜炎症状を有意に改善した⁴⁾。(レベルIII)

推奨度 C1

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法は、他抗原（多重抗原）による鼻炎、合併する喘息や結膜炎に対して効果が期待できる。口腔アレルギー症候群に対する有効性を示すエビデンスは少ない。

【文 献】

- 1) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1184-8.
- 2) Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, et al. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1263-72.
- 3) Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:101-8.
- 4) Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino GM, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:227-31.

CQ08 舌下免疫療法の効果はどのくらい持続するか。

【背景・目的】

これまで広く行われてきた皮下免疫療法は、3年以上継続して行くと中止後も長期にわたり効果が持続することが明らかになっている。そこで舌下免疫療法の治療期間はどれくらい行えばよいか、また、治療中止後の効果持続期間はどのくらいかについて検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 雑草花粉症に舌下免疫療法を行った3年間のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（実薬142名、プラセボ115名）で、治療を中止した翌年にも効果は持続した¹⁾。（レベルIb）
- ・ ダニの舌下免疫療法を3から5年間（3年19名、4年21名、5年17名、対照21名）行った長期観察では、4年間以上の治療を行うと、治療を中止しても効果が7年間維持された。また、再燃後に1年間舌下免疫療法を追加すると再度効果があった²⁾。（レベルIII）
- ・ ダニの舌下免疫療法を2年（67名）又は3年（70名）間行った後に、治療を中止した3年後も効果が持続したが、3年間の治療の方がより効果が高かった³⁾。（レベルIII）

- ・ 22論文のメタアナリシスにより、舌下免疫療法の終了後5年間はその有効性が維持された⁴⁾。（レベルIa）

推奨度 B

アレルギー性鼻炎患者に対する舌下免疫療法は、3年以上継続して行った方が良い。3から4年間継続して舌下免疫療法を行うと、中止後も長期にわたり効果が持続する。

【文 献】

- 1) Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:131–8.
- 2) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969–75.
- 3) Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope.* 2007;117:965–9.
- 4) Potter PC. Update on sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:S22–5.

CQ09 舌下免疫療法の投与方法の種類と、その長所・短所はなにか。

【背景・目的】

舌下免疫療法はアレルゲンエキスを舌下（口腔底）に投与する治療法である。通常は数分間エキスを保持し、その後、エキスを吐き出す方法（舌下吐き出し法）と飲み込む方法（舌下飲み込み法）がある。またアレルゲンエキスの剤形としては、錠剤と液剤がある。さらに季節性アレルギー性鼻炎に対する投与スケジュールとして、季節前投与、季節中投与、季節前～中投与、通年投与がある。アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の至適投与方法について検討した。

【エビデンスの要約】

- 舌下吐き出し法と舌下飲み込み法でアレルギー性鼻炎に対する有効性と安全性を直接的に比較検討した報告はみられない。しかしながら、舌下吐き出し法では投与したアレルゲンの約30%が吐き出した唾液に含まれることから、抗原保持の面からは舌下飲み込み法の方が優れている。一方、アレルゲンの血中濃度には舌下吐き出し法（n=2）と舌下飲み込み法（n=3）で差を認めず、安全性については同等であることが示唆される¹⁾。（レベルIII）
- これまでに報告されたアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法に伴う重篤な有害事象は、多くの場合に投与後数分で生じていることから、舌下吐き出し法と舌下飲み込み法のいずれが安全性で優れているかを結論づけることはできない²⁻⁴⁾。（レベルIII）
- イネ科花粉症に対する舌下免疫療法のメタアナリシス（n=2,971）では、錠剤の方が液剤よりも高い有効性を示す⁵⁾。（レベルIIa）
- 高用量の液剤イネ科花粉エキスをを用いた舌下免疫療法のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（n=207）では、液剤でも1か月の投与量が主要アレルゲン換算で1,000 μ gを超える高用量であれば有意な効果を示す⁶⁾。（レベルIb）
- 草本花粉による鼻炎に対する舌下免疫療法において、季節前～中投与群と通年投与群はほぼ同等の有効性を示す⁷⁾。（レベルIb）
- イネ科花粉症に対する舌下免疫療法のメタアナリシスでは、花粉飛散シーズンの12週以前から治療した群は、12週未満の群よりも有意に高い有効性を示す⁵⁾。（レベルIa）
- 草本花粉による季節性アレルギー性鼻結膜炎患者（n=633）に対して、季節前～中投与方法での舌下免疫

療法を3年間継続した結果、治療2か月前開始群と4か月前開始群の治療効果は同等であり、いずれもプラセボ群と比較し有意に症状スコア、薬物スコアを減少させた⁸⁾。（レベルIb）

- 大半の報告が季節前～中投与方法を選択しており、通年投与よりは経済的にすぐれている⁹⁾。（レベルIV）

推奨度 C1

投与方法には舌下吐き出し法と舌下飲み込み法がある。抗原保持の面からは舌下飲み込み法が優れている。また剤形としては錠剤と液剤があるが、一般に錠剤の方が有効性は高い。季節性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の投与スケジュールには季節前投与、季節中投与、季節前～中投与、通年投与がある。いずれの方法が優れているかについての見解は定まっていないが、一般的には通年投与もしくは季節前～中投与で施行されており、花粉飛散2か月以前からの治療開始が推奨される。

【文 献】

- 1) Passalacqua G, Villa G, Altrineti V, et al. Sublingual swallow or spit? *Allergy*. 2001;56:578.
- 2) Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, et al. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61:1235.
- 3) Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, et al. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2007;62:567-8.
- 4) Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy*. 2008;63:374.
- 5) Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:558-66.
- 6) Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous pollen extract in children is effective and safe: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:886-93.
- 7) Stelmach I, Kaluzinska-Parzyszek I, Jerzynska J, et al. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy*. 2012;67:312-20.
- 8) Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:559-66.
- 9) Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: What do we know? *Allergy*. 2009;64:849-54.

CQ10 舌下免疫療法の開始濃度，増量期の設定はどうすべきか。

【背景・目的】

皮下免疫療法では臨床的な経験に基づいて有効かつ安全性の高い方法が模索されてきた。舌下免疫療法においてはアレルゲンを短期間で増量する方法（ウルトララッシュ法）だけでなく，増量期を設置せずに維持量で開始する方法も施行されている。舌下免疫療法の投与スケジュールは，どのような方法が妥当なのか検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 短期間で維持期へ増量するウルトララッシュ法をイネ科花粉症213名およびシラカバ花粉症54例に行ったところ，重篤な副反応は認められず安全であった^{1,2)}。(レベルIb)
- ・ イネ科花粉症40名，イネ科花粉症とオリーブ花粉症105名，イネ科花粉症855名に対して，増量期のない投与スケジュールを行っても安全で有効性が認められた³⁻⁵⁾。(レベルIb)
- ・ パリエタリア花粉症20名に対して，増量期ありとなしとでは副反応出現頻度に違いはなかった⁶⁾。(レベルIII)
- ・ 副反応にて皮下免疫療法を継続できなかったチモシー花粉症患者に対して，増量期のない舌下投与を行ったところ，2例にアナフィラキシー反応が報告された⁷⁾。(レベルIV)

【文献】

- 1) Mösges R, Graute V, Christ H, et al. Safety of ultra-rush titration of sublingual immunotherapy in asthmatic children with tree-pollen allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1135-8.
- 2) Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy.* 2009;64:1394-401.
- 3) Agostinis F, Foglia C, Bruno ME, et al. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41:177-80.
- 4) Moreno-Ancillo A, Moreno C, Ojeda P, et al. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17:399-405.
- 5) Durham S, Yang W, Pedersen M, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:802-9.
- 6) Guerra L, Compalati E, Rogkakou A, et al. Randomized open comparison of the safety of SLIT in a no-updosing and traditional up dosing schedule in patients with Parietaria allergy. *Allergol Immunopathol.* 2006;34:82-3.
- 7) de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy.* 2009;64:963-4.

推奨度 C1

舌下免疫療法は増量期がなくても安全で有効性が高い可能性が期待できる。しかし，皮下免疫療法にて副反応が出現した症例ではアナフィラキシーのリスクがあるため，注意が必要である。また，最適な投与スケジュールはアレルゲンによって異なる可能性があるため，本邦のスギ舌下免疫療法の最適な治療スケジュールについては，開始濃度も含め今後の検討課題である。

CQ11 舌下免疫療法の維持量，投与期間はどうか。

【背景・目的】

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法において推奨される維持量，治療期間について検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ Grass花粉症（628例）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では，300 index of reactivity (IR) 投与群（抗原量：15–25 µg, 155例）と500IR投与群（33–40 µg, 157例）はプラセボ群（156例）と比べて有意に症状スコアを改善した。100IR投与群（5–7 µg, 156例）とプラセボ群では有意な差を認めなかった。眼・鼻症状スコアは300IR投与群では37%の改善，500IR投与群では35%の改善であり，300IRの方の改善率が高かった。また本試験にて重篤な副作用は認められなかった¹⁾。（レベルIb）
- ・ 小児アレルギー性鼻炎（3–18歳）を対象とし，245例の舌下免疫療法と239例のプラセボを評価したメタアナリシスの報告では，18か月より長く治療した方が18か月以下の治療よりもより効果的であった²⁾。（レベルIa）
- ・ 2,971例の季節性アレルギー性鼻炎症例を対象としたシステマティックレビューでは，12週間以上の季節前舌下免疫療法が治療効果を改善した³⁾。（レベルIa）
- ・ アレルギー性鼻炎1,052例を対象としたメタアナリシスでは，維持量150–240IRの舌下免疫療法は有効であった⁴⁾。（レベルIIa）
- ・ ダニアレルギー性鼻炎に関するレビューでは，投与量が多い方が効果は高いとしている⁵⁾。（レベルIV）

推奨度 B

治療期間は18か月以上がすすめられる。

推奨度 C1

最適な維持量は個々のアレルゲンによって異なるものと考えられるが，主要抗原15–25 µgが推奨される。

【文献】

- 1) Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1338–45.
- 2) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:141–8.
- 3) Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:558–66.
- 4) Sieber J, Köberlein J, Mösges R. Sublingual immunotherapy in daily medical practice: effectiveness of different treatment schedules—IPD meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:925–32.
- 5) Mösges R, Ritter B, Kayoko G, et al. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2010;19:3–10.

CQ12 舌下免疫療法の副反応の種類、頻度、発生状況ならびに対応の留意点はなにか。

【背景・目的】

皮下免疫療法との比較において、舌下免疫療法の利点は、その安全性の高さが挙げられる。実際の副反応の種類、頻度、発生状況ならびに対応の留意点について検討した。

【エビデンスの要約】

・ コクラン共同計画により2009年までの良質なランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験を選出。628試験中60試験がクライテリアを満たし、全体で4,589名の患者を対象に副反応の種類、頻度を検討した¹⁾。(レベルIa)

副反応	論文数	舌下免疫療法群		プラセボ群	
		患者数	イベント数	患者数	イベント数
局所性副反応					
口唇浮腫	11	604	55	536	7
頬掻痒感	21	1,126	1,798	1,075	492
頬-舌浮腫	8	648	143	606	2
咽喉刺激	10	770	243	747	29
口腔症状 (非特定)	3	68	143	71	24
非特定	3	119	7	116	3
全身性副反応					
蕁麻疹	8	204	7	199	9
掻痒/発疹	10	363	13	222	9
結膜炎	8	262	774	238	786
鼻炎	16	965	1,403	912	1,034
鼻炎結膜炎	6	184	60	176	58
喘息/喘鳴	15	488	51	450	42
咳	8	337	313	304	211
胃腸炎	20	630	88	561	10
頭痛	6	535	70	548	68
アナフィラキシー	6	291	0	288	0
非特定	5	330	4	36	0

・ 38試験、3,030名のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験における副反応出現率は、舌下免疫療法群で21.0% (1,688名中353名)、プラセボ群で11.7% (1,302名中152名)であった。舌下免疫療法群では4.2% (137,645回中5,761回)に局所の副反応を、0.08% (112回)に全身性副反応を認めたのに対して、プラセボ群では0.2% (124,685回中281回)に局所性副反応を、0.04% (50回)に全身性副反応を認めた²⁾。(レベルIIa)

・ 66試験、4,378名の舌下免疫療法施行患者を対象に全身性副反応について検討した。舌下免疫療法を施行した0.04% (386,149回中169回)に全身性副反応が出現した。その大部分は喘息発作または消化器症状であり、喘息を認めた1例は入院を必要とした。その他、重症の全身性副反応は口蓋垂浮腫、48時間持続する蕁麻疹などであった²⁾。(レベルIII)

・ 舌下免疫療法に関して11例のアナフィラキシーの報告がある。約1億回に1回アナフィラキシーが起こるが、死亡例の報告はない。アナフィラキシーが起こる原因として事前の全身反応、免疫不全症の合併、治療のコンプライアンス不良、治療中断後の再投与、喘息重症例もしくはコントロール不良の喘息、大量の花粉飛散、標準化されていないエキスの使用、増量期がないことなどが関与している³⁾。(レベルIV)

推奨度 B

舌下免疫療法に起因する副反応のほとんどは口腔内の局所反応である。しかし、消化器症状、蕁麻疹、喘息発作などの全身性副反応も稀ではあるが報告されている。しかし、致死的なアナフィラキシー反応の報告はない。重症な全身性副反応の頻度は低いが、初回投与、あるいは増量期にはアナフィラキシーに対する注意が必要である。

【文献】

- 1) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12:CD002893.
- 2) Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1021-35.
- 3) Wise SK, Schlosser RJ. Evidence-based practice: sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Otolaryngol Clin North Am. 2012;45:1045-54.

CQ13 舌下免疫療法は皮下免疫療法と同等の症状改善（QOLを含む）の効果があるか。

【背景・目的】

アレルギー免疫療法はさまざまな抗原投与ルートが考案されてきたが、皮下免疫療法がもっとも広く行われており実績もある。注射が不要で安全簡便な舌下ルートに変更した舌下免疫療法であるが、皮下免疫治療に対して症状改善に違いがあるか比較検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験を行ったところ、舌下免疫療法群は、皮下免疫療法群と同等の治療効果を認めた¹⁾。(レベルIb)
- ・ 季節性アレルギー性鼻炎を対象としたメタアナリシスの結果、舌下免疫療法は皮下免疫療法と同等の治療効果を認めた²⁾。(レベルIIa)
- ・ 小児通年性アレルギー性鼻炎及び喘息患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験を行ったところ、皮下免疫療法群はプラセボ群と比較し有意に症状スコアを改善したが、舌下免疫療法群ではプラセボ群と有意差は認めなかった³⁾。(レベルIb)
- ・ 季節性アレルギー性鼻炎を対象としたメタアナリシスの結果、症状スコアの改善度は皮下免疫療法群が舌下免疫療法群に比較し有意に高かった⁴⁾。(レベルIIa)

推奨度 C1

舌下免疫療法と皮下免疫療法を直接比較したエビデンスは少ないが、舌下免疫療法は皮下免疫療法と同等の症状改善効果が見込める可能性がある。

【文 献】

- 1) Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004;59:45–53.
- 2) Sieber J, Shah-Hosseini K, Mösges R. Specific immunotherapy for allergic rhinitis to grass and tree pollens in daily medical practice-symptom load with sublingual immunotherapy compared to subcutaneous immunotherapy. *Ann Med*. 2011;43:418–24.
- 3) Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:288–98.
- 4) Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1097–107.

CQ14 舌下免疫療法は皮下免疫療法より安全か。

【背景・目的】

代表的なアレルゲン免疫療法である舌下免疫療法と皮下免疫療法との安全性を比較検討する。

【エビデンスの要約】

- ・ 36のランダム化比較試験 (3,014名の免疫療法群と2,768名のコントロール群) のメタアナリシスの結果, 有害事象の頻度は, 皮下免疫療法0.86%, 舌下免疫療法2.13%, プラセボ群で0.5–0.99%であった。そのうちアドレナリンを要するアナフィラキシー反応は, 皮下免疫療法で12回, 舌下免疫療法で1回みられた¹⁾。(レベルIIa)
- ・ アレルギー性鼻炎に対する皮下免疫療法の51件のランダム化プラセボ対照試験におけるメタアナリシスでは, アドレナリンを要する有害事象は, 実薬治療群の0.13% (19/14,085注射) で致命的なものはなかった。また, アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の60件のランダム化プラセボ対照試験では, アナフィラキシーやアドレナリンの使用はなかった²⁾。(レベルIa)
- ・ アトピー喘息を合併するアレルギー性鼻炎患者を対象とした60件のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験のシステマティックレビューでは, 舌下免疫療法で有害事象として, 重大な全身症状, アナフィラキシーやアドレナリンの使用はなかった³⁾。(レベルIa)

- ・ 気道系アレルギー患者を対象とした60件以上のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験, システマティックレビュー, WAOのポジションペーパーのレビューの結果, 舌下免疫療法は全般的に皮下免疫療法より安全な治療であり, 舌下免疫療法では副作用の多くが口腔内, 皮膚膨疹など局所のものであり全身的なものは極めて少ない。局所の副作用については, Grading Systemが推奨されている⁴⁾。(レベルIa)

推奨度 B

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法における有害事象のうち, 致命的なものはなかった。アドレナリンを要するアナフィラキシー反応の頻度は, 皮下免疫療法に比べ少ない。

【文 献】

- 1) Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1097–107.
- 2) Wise SK, Schlosser RJ. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: what is the evidence? *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:18–22.
- 3) Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011;66:740–52.
- 4) Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132: 93–8.

CQ15 舌下免疫療法の適応とならないのはどのような症例か。

【背景・目的】

舌下免疫療法の有効性が存在する一方で、作用が期待できない場合、副作用が有効性の利益を上回る場合もあり、どのようなアレルギー性鼻炎患者に対して舌下免疫療法が適応にならないか検討した。

【エビデンスの要約】

- ・ アレルギー性鼻炎に対するアレルゲン免疫療法において、重篤な免疫疾患、重篤な心血管病変、悪性疾患、慢性感染症、β遮断薬投与中の患者、FEV1<70%の喘息患者、発熱風邪等の急性感染症患者、免疫療法開始時点で妊娠中の症例は禁忌である。妊娠中は免疫療法の投与量や濃度を増やさない¹⁾。(レベルIV)
- ・ β遮断薬投与中の患者、重篤な心血管病変、重篤な呼吸器疾患、免疫不全、悪性疾患、自己免疫疾患、低血圧に耐えられない慢性疾患、免疫抑制剤投与中の患者はアレルゲン免疫療法の禁忌である²⁾。(レベルIV)
- ・ 重症の心血管系疾患の患者、β遮断薬使用中の患者、重症な喘息患者、不可逆性慢性気道閉塞の患者、過敏性肺炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、免疫不全の患者、精神疾患の患者、指示どおりに治療を受けられない患者は免疫療法における禁忌症例である。妊娠中における免疫療法の開始も禁忌である。非常に幼い患者は相対的禁忌である³⁾。(レベルIV)

推奨度 C2

以下の条件では舌下免疫療法は行わないよう（禁忌）勧められる。①局所治療を含むβ遮断薬による治療。②アドレナリンによる副作用の危険性が高い心血管疾患。③薬物療法によっても治療困難な重症喘息や不可逆性の気道閉塞（FEV1が70%以下）。④重篤な免疫疾患及び免疫不全。⑤重篤な精神障害。⑥治療のコンプライアンスが悪い患者。⑦妊娠期間中の免疫療法の開始。

追記：5歳未満での舌下免疫療法に対する安全性は確立されていない。

【文 献】

- 1) Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65:1525–30.
- 2) Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1177–200.
- 3) DuBuske LM. Appropriate and inappropriate use of immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(1 Suppl 1): 56–67.

付 舌下免疫療法の作用機序はどのように考えられているか (皮下免疫療法との違い)

抗原特異的免疫療法は、抗原の投与経路の違いで主に皮下免疫療法と舌下免疫療法の二つに分けられる。両者の機序の大部分は共通していると考えられているが、依然として不明な点も多い。これまでの臨床的な報告や基礎的な報告もふまえて、現在考えられている舌下免疫療法の機序について皮下免疫療法との違いも含めて述べる。

口腔粘膜の樹状細胞の特性

舌下経路で抗原が投与されると、その抗原は口腔粘膜に存在している抗原提示細胞に15~30分の間に貪食される¹⁾。口腔内粘膜の抗原提示細胞の大部分は口腔ランゲルハンス細胞と呼ばれる樹状細胞(DC: dendritic cells)で、FcεRIを介して抗原を貪食する^{2,3)}。口腔粘膜は皮下と違い、好酸球、好塩基球、マスト細胞などのエフェクター細胞が少ないため、投与された抗原がこれらの細胞と出会う機会が少なく、全身性のアナフィラキシー反応は起きにくい^{4,6)}。口唇付近にはこれらの細胞が多少多いため、舌下免疫療法導入の初期は口唇の腫脹などが起きやすいが、舌下免疫療法によりこれらの細胞が減少していくため、抗原投与による局所の炎症反応は起きにくくなっていく^{7,8)}。

口腔粘膜DC(oDC)はmyeloid DCであり、炎症型のplasmacytoid DCではない。oDCはtoll-like receptor (TLR) 2と4を常に発現し細菌感染を防御している一方で、TLR-2とTLR4の刺激によりB7H1(PD-L1)とB7H3の副刺激分子の発現とIL-10の産生・遊離が増強される。さらには制御性T細胞(Treg)とTr1の機能を亢進する⁹⁾。また、oDCはCD80(B7.1)とCD86(B7.2)の別の副刺激分子やCD40の発現が皮膚に比べて高い特徴がある¹⁰⁾。一方で、oDCはDCの成熟マーカーであるCD83とCCR7を持っておらず、他の臓器に移行することなく抗原と接触するとIL-10とTGF-βを産生する¹¹⁾。

制御性T細胞、抑制性のT細胞の誘導

口腔底粘膜や粘膜下層では、舌下免疫療法によってoDCが⁺FoxP3⁺CD4⁺CD25⁺の制御性T細胞(Treg)、Tr1、Th3を誘導する可能性が高い¹⁰⁻¹²⁾。Tregは、免疫寛容の

導入・維持に必須の役割を担っており、胸腺で分化する内在性Treg(naturally occurring Treg: nTreg)と末梢で分化する誘導性Treg(induced Treg or adaptive Treg: iTreg)に分類される。iTregはアレルギー疾患などで、外来抗原の侵入によって末梢で分化し、抗原特異的T細胞や炎症細胞の抑制に働くと考えられている^{13,14)}。

iTregやTr1は、IL-10やTGF-βを産生する¹¹⁾。免疫療法によってTGF-βを産生するCD4⁺T細胞、Th3も誘導され、TGF-βにてiTregが誘導される。

産生されたIL-10やTGF-βは、IgAや特定のIgGクラスのクラススイッチ因子でありIgA/IgGを産生させる。これらのIgA/IgGは阻止抗体として働く可能性がある。またIL-10やTGF-βは、好酸球や肥満細胞の浸潤や活性化を抑制するとともに、Th2の活性化と増殖を抑える¹⁵⁾。またIL-10やTGF-βは、DCの抗原提示機能と抗原特異的T細胞刺激機能を低下させる^{16,17)}。経口もしくは舌下投与するとoDCが抗原を取り込み、TGF-β依存的にiTregが誘導される。iTregはOX-40Lを発現しており、肥満細胞のOX-40に結合して、抗原とIgEの架橋によって引き起こされる化学伝達物質の脱顆粒を抑制する¹⁸⁾。また、iTregはCTLA4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)を発現しており、DCのCD80と結合し自らを活性化するが、DCから抗原提示を受けているT細胞の機能を何らかの方法で抑制する。さらに、iTregに発現しているPD-1(programmed cell death 1)もDCのPD-L1と結合し、T細胞機能をさらに抑制する方向に働く^{14,18,19)}。

局所浸潤細胞への作用と相互作用

PD-1のリガンドであるPD-L1を発現している単球、B細胞が舌下免疫療法患者では増加している²⁰⁾。一方でIL-4産生単球、B細胞、T細胞は花粉飛散期に減少している。

IgGは肥満細胞上のFcγRIIbに結合する。このFcγRIIbからのシグナルはITIM(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)を介してIgE-FcεRからのヒスタミン放出に対して抑制的に働く。免疫療法では、抗原特異的IgG(おそらくIgG4かもしれない)が誘導され、抗原と結合する際にIgEとも結合して、IgG-抗原-IgEの複合体ができIgGがFcγRIIbに結合することで、IgE-FcεRIからの

肥満細胞におけるヒスタミン遊離シグナルを抑制する可能性もある。

以上のような免疫学的な機序により臨床的な効果が生じているものと考えられている。しかし、依然不明な点も多く、詳細なメカニズムの解明にはさらなる研究が必要である。

【文 献】

- 1) Mascarell L, Lombardi V, Louise A, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:603–9.
- 2) Novak N, Haberstick J, Bieber T, et al. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends Mol Med.* 2008;14:191–8.
- 3) Allam JP, Novak N, Fuchs C, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive CεpsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:141–8.
- 4) Mascarell L, Lombardi V, Zimmer A, et al. Mapping of the lingual immune system reveals the presence of both regulatory and effector CD4+ T cells. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1910–9.
- 5) Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy.* 2008;63:720–7.
- 6) Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy.* 2009;64 Suppl 91:1–59.
- 7) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012;67:302–11.
- 8) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:507–14.
- 9) Allam JP, Peng WM, Appel T, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:368–74.e1
- 10) Allam JP, Würtzen PA, Reinartz M, et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:638–45.
- 11) Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2011;66:733–9.
- 12) Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:598–606.
- 13) 藤村孝志. アレルギー性鼻炎と制御性T細胞. *アレルギー・免疫* 2013;20:702–9.
- 14) Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008;133:775–87.
- 15) Schandené L, Alonso-Vega C, Willems F, et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol.* 1994;152:4368–74.
- 16) Taylor A, Verhagen J, Blaser K, et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology.* 2006;117:433–42.
- 17) Dons EM, Raimondi G, Cooper DK, et al. Induced regulatory T cells: mechanisms of conversion and suppressive potential. *Hum Immunol.* 2012;73:328–34.
- 18) Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29:771–81.
- 19) Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1467–72.
- 20) Piconi S, Trabattini D, Rainone V, et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy: clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10, and IgG4. *J Immunol.* 2010;185:7723–30.

付 舌下免疫療法の臨床マーカーにはどのようなものがあるのか

アレルギー性鼻炎患者に対して舌下免疫療法を行った時、治療効果に鋭敏かつ特異的に反応する臨床マーカーが存在することが理想であるが、その候補になりうる因子について紹介する。

【エビデンスの要約】

- ・ 血清中抗原特異的IgG4とIgA値、抗原刺激により誘導されるIL-10分泌細胞数、PD-L1発現細胞数が上昇し、舌下免疫療法後のvisual analog scale (VAS)と有意な相関を認めた。同時にCD80とCD86の発現が低下した¹⁾。
- ・ 単球やマクロファージから分泌されるNeopterinの血清濃度が舌下免疫療法によって低下した²⁾。
- ・ 可溶性HLA分子 (soluble HLA-G, -A, -B, -C) は舌下免疫療法によって低下し、VASと有意に相関した³⁾。
- ・ Foxp3細胞は舌下免疫療法によって増加し、粘膜固有層の肥満細胞が減少した。また血清中IgG1, IgG4, IgA1, IgA2が有意に増加し、血清を用いたIgE-facilitated allergen binding (FAB) assayを有意に抑制した⁴⁾。
- ・ スギ花粉症に対する免疫療法において、in vitroでのCry j1アレルギー刺激3日後、CD25⁺CD4⁺細胞群中のIL-10⁺FoxP3⁺ (iTreg細胞) が有意に増加した。さらに誘導されたTreg (Cry j1-iTreg) が増加していると優れたQOLスコアを示した⁵⁾。
- ・ 総IgEに対するスギ特異的IgEの比がスギ花粉飛散期の症状薬物スコアに有意に相関を示した⁶⁾。
- ・ スギ花粉症に対する舌下免疫療法ランダム化プラセボ対照二重盲検試験を行い、血清の網羅的蛋白解析を行ったところ、Apolipoprotein A-IVが多く誘導されると、スギ花粉飛散ピーク時の症状スコアが有意に減少し、有意な逆相関を認めた⁷⁾。

IgG4が皮下免疫療法とともに舌下免疫療法でも有力な臨床マーカー候補である。その他、副分子、HLA分子も可能性がある。誘導された制御性T細胞数もフローサイトメトリーで簡便に測定できると有望である。蛋白ではNeopterinやApolipoprotein A-IVが報告されているが、今後の検討を要する。

【文 献】

- 1) Piconi S, Trabattini D, Rainone V, et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy: clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10, and IgG4. *J Immunol.* 2010;185:7723-30.
- 2) Ciprandi G, De Amici M, Marseglia G, et al. Sublingual immunotherapy may affect serum neopterin: preliminary findings. *Int Immunopharmacol.* 2010;10:1474-6.
- 3) Ciprandi G, Contini P, Pistorio A, et al. Sublingual immunotherapy reduces soluble HLA-G and HLA-A,-B,-C serum levels in patients with allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:253-7.
- 4) Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:598-606.
- 5) Fujimura T, Yonekura S, Taniguchi Y, et al. The induced regulatory T cell level, defined as the proportion of IL-10(+) Foxp3(+) cells among CD25(+)CD4(+) leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:378-87.
- 6) Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin Immunol.* 2011;139:65-74.
- 7) Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, et al. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1163-9.