

解 説

アレルギー性鼻炎・花粉症に対する新しい治療法

鈴木 元彦*

はじめに

花粉症はスギ花粉抗原によって典型的なI型アレルギー反応が生じ、鼻腔をはじめ眼、咽頭、皮膚等にアレルギー反応や症状を引き起こす疾患である。本邦における最も代表的な花粉症はスギ花粉症であるが、本邦におけるスギ花粉症の有病率は約25%とも言われている¹⁾。アレルギー性鼻炎は花粉症の代表的な一病態であるが、アレルギー性鼻炎はくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉を三大主徴とし、その有病率は本邦において20%以上と高い¹⁾。そしてその高い有病率よりスギ花粉症やアレルギー性鼻炎は今や「国民病」とも呼ばれている。

労働生産性の低下の見地からもアレルギー性鼻炎・花粉症は重要である。例えば、Lambらはアレルギー性鼻炎の生産性低下は1日あたり2.3時間の損失、1年あたりでは年間3.6日の欠勤に相当すると報告している。またアレルギー性鼻炎/花粉症における年間1人当たりの平均生産損失額は593米ドルと報告しているが、この金額は高ストレス、頭痛、うつ病、関節炎/リウマチ、不安障害、呼吸器感染症、高血圧、糖尿病、気管支喘息、心血管系疾患より高いと報告している²⁾。

アレルギー性鼻炎・花粉症に対する治療法としては、①抗原回避、②薬物療法、③手術療法、④免疫療法に大別されるが、上記の如くアレルギー性鼻炎・花粉症は外来診療において頻繁に見かける疾患であり、アレルギー性鼻炎・花粉症に対する治療を正確に理解して実行することが重要となる。以上を踏まえ、本稿ではアレルギー性鼻炎に対する新しい治療法について概説する。

1. アレルギー性鼻炎の発症メカニズム

アレルギー性鼻炎の治療を考える上で、その発症メカニズムを理解することは重要である。体内に侵入した抗原が肥満細胞上のIgEに結合すると、脱顆粒にてヒスタミン等を放出する。ヒスタミンは鼻粘膜に存在するヒスタミンH1受容体に結合する。くしゃみ中枢経路を経てくしゃみをおこす。またほぼ同時に副交感神経を刺激し、アセチルコリンを分泌させる。アセチルコリンは鼻腺細胞に作用し、水様性鼻汁を引き起こす。また、鼻粘膜の血管透過性の亢進、粘膜浮腫も生じて鼻閉が生じる。

2. アレルギー性鼻炎の薬物治療

アレルギー性鼻炎・花粉症に対する治療法としては、①抗原回避、②薬物療法、③手術療法、④免疫療法に大別されるが、実際の診療においては薬物療法が中心となる。薬物療法は①内服治療と②点鼻治療に大別されるが、鼻アレルギー診療ガイドラインによって治療指針が示されている³⁾。通年性アレルギー性鼻炎(表1)と花粉症(表2)各々に対して病型と重症度に応じた薬剤の選択が示されている。重症度は軽症、中等症、重症に分類されている。また、中等症、重症はさらにくしゃみ・鼻漏型と鼻閉型もしくは鼻閉を主とした充全型に分けられている。通年性アレルギー性鼻炎については上記5つに分類されているが、花粉症に関してはさらに花粉飛散開始前より薬を投与する初期療法についても記載され、合計6つに分類されている。

A. 病型と重症度

鼻閉型は鼻閉が他の症状と比して特に強い場合であり、またくしゃみ・鼻漏型と鼻閉型がほぼ

*名古屋市立大学大学院医学研究科高度医療教育研究センター耳鼻咽喉科教授
(すずき もとひこ)

表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または 鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または 鼻閉を主とする充全型
治療	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2サイトカイン 阻害薬 ①、②、③のいずれ か 1つ。	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用 ステロイド薬 ①、②、③のいずれ か 1つ。 必要に応じて①また は②に③を併用する。	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③Th2サイトカイン 阻害薬 ④鼻噴霧用 ステロイド薬 ①、②、③、④のい ずれか1つ。 必要に応じて①、②、 ③に④を併用する。	鼻噴霧用 ステロイド薬 ＋ 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 ＋ 抗LTs薬または 抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 必要に応じて点鼻用 血管収縮薬を治療開 始時の 1～2週間 に 限って用いる。
				鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
	アレルギー免疫療法				
	抗原除去・回避				

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数ヵ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬。

抗PGD₂・TXA₂薬：抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬。

文献1)より引用

表2 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 くしゃみ・鼻漏型には①、② 鼻閉型には③、④、⑤のいずれか一つ	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ①と点眼薬で治療を開始して、必要に応じて②を追加	第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻血管収縮薬を治療開始時の7～10日間に限って用いる 鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬を4～7日間処方して治療開始することもある
	点眼抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬				点眼抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬	
						鼻腔形態異常を伴う例では手術
	特異的免疫療法					
	抗原除去・回避					

初期療法は本格飛散期の導入のためなので、よほど花粉飛散の少ない年以外は重症度に応じて季節中の治療に早めに切り替える。

表3 アレルギー性鼻炎の各症状における程度の分類

種類 \ 程度	+++	++	+	+	+
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	＋未満
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	＋未満
鼻閉	1日中完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	＋未満
日常生活の支障度*	全くできない	手につかないほど苦しい	(++)と(+)の間	あまり差し支えない	＋未満

文献1)より引用

同じ場合は充全型と呼ぶ。重症度は表3、4の如く、くしゃみ、鼻漏、鼻閉各症状の程度で決める。

B. 内服治療

(1)抗ヒスタミン薬

鼻アレルギー診療ガイドラインの重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択において6つの重症度・病型に抗ヒスタミン薬が記載されているように、鼻アレルギーの薬物治療においては抗ヒスタミン薬が治療の中心となり、最も繫用されていると思われる。

ヒスタミン受容体はH1, H2, H3, H4の4種類が存在し、アレルギーにおもに関与するのはH1受容体である。アレルギー性鼻炎に対する抗ヒスタミン薬はヒスタミンがヒスタミンH1受容体に結合することを阻害することにより、ヒスタミンに対する拮抗作用を示し、治療効果をもたらす。

抗ヒスタミン薬は第一世代と第二世代以降に大別される。第一世代抗ヒスタミン薬は中枢における鎮静等が問題となり、第二世代以降の抗ヒスタミン薬が推奨されている。また第1世代抗ヒスタミン薬がレム睡眠の遅延及び減少をもたらし、健康な睡眠を導いていない可能性を示唆する報告も近年認められる⁴⁾。

初期療法

スギ花粉症患者に対して、花粉飛散開始予測日・症状発症前より薬物療法を開始する初期療法がすすめられており、多くの施設で行われるようになってきた。実際、私たちの臨床調査も含め多

表4 アレルギー性鼻炎の重症度と病型分類

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏*				
		+++	++	+	+	+
鼻閉	+++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	++	最重症	重症	重症	重症	重症
	+	最重症	重症	中等症	中等症	中等症
	+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症
	+	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

*くしゃみや鼻漏の強いほうをとる。

文献1)より引用

くの施設にて抗ヒスタミン薬初期療法の有効性が示されている⁵⁾。

(2)ステロイド

ステロイドは抗炎症作用がありアレルギー性鼻炎に著効する。実際、ステロイド薬は、鼻アレルギーにおいて最も効果が期待できる薬剤で、肥満細胞、リンパ球、好酸球の浸潤抑制、サイトカイン抑制、鼻汁分泌抑制など様々な効果が認められている。投与法には局所投与と全身投与がある。全身投与では全身性の副作用が起りやすいため局所投与が一般的であるが、重症な場合に限り時には全身投与も行われる。

C. 点鼻薬

アレルギー性鼻炎に対する点鼻薬はステロイド薬、交感神経刺激薬(血管収縮薬)等が用いられる。点鼻薬の使用法においては、点鼻薬の使用前に鼻をよくかんで鼻汁を取り除いておくことが大切である。

(1)ステロイド点鼻薬

ステロイドの局所使用において全身的な副作用で問題となることは少なく、内服薬と異なり繫用される。ステロイドの局所投与はアレルギー性鼻炎に対して有効性と安全性に優れた治療手段である。さらに、スギ・ヒノキ花粉症に対して12週間にわたる点鼻ステロイドを投与しても、血漿コルチゾール値の低下はみられなかったとの報告も認められる⁶⁾。

また鼻アレルギー診療ガイドラインには認められないが、ステロイド点鼻薬による初期治療が発

症後治療よりも有効であるという報告も認められ⁷⁾、ステロイド点鼻薬も初期治療も選択肢の一つになると思われる。

(2) 血管収縮薬

血管収縮薬は交感神経作動薬で血管を収縮し、鼻閉に対して有効である。また即効性があり、早期に鼻閉を改善する。しかし長期使用すると、リバウンドによる血管拡張が生じ、鼻閉が生じる。いわゆる薬剤性鼻炎となる。

3. アレルギー性鼻炎に対する手術療法

鼻アレルギー診療ガイドラインにおいて、通年性アレルギー性鼻炎に対する手術療法は重症例、花粉症に対する手術療法は重症例と最重症例が対象になると記載されている。アレルギー性鼻炎に対する手術療法は①レーザー鼻腔粘膜焼灼術、②後鼻神経焼灼切断術、③下鼻甲介手術(下鼻甲介粘膜切除術、下鼻甲介粘膜下手術、下鼻甲介骨摘出術等)に大別される。

A. レーザー鼻腔粘膜焼灼術

レーザー鼻腔粘膜焼灼術はレーザーを用いて下鼻甲介を中心とする鼻腔粘膜を焼灼する方法であり外来手術で十分可能である。レーザーの種類としてはCO₂レーザー、Nd:YAG(neodymium:yttrium-aluminum-garnet)レーザー、KTP(KTiOPO)レーザー、ダイオード等があるが、最もよく用いられるのはCO₂レーザーとNd:YAGレーザーである。またCO₂レーザーとNd:YAGレーザーにおいて、表層の変性を目的とする場合にはCO₂を、深層を目的とする場合にはNd:YAGを選択する⁸⁾。私たちの施設では通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にNd:YAGレーザーを施行したが、その結果くしゃみ、鼻漏、鼻閉は有意に低下し、著効、有効を合わせた有効率は75%であった⁹⁾。

B. 後鼻神経焼灼切断術

後鼻神経にはVidian神経からの副交感神経と三叉神経の知覚神経が含まれていると考えられており、後鼻神経の焼灼切断によりくしゃみ、鼻漏の改善が期待できる。

C. 下鼻甲介手術

下鼻甲介手術では下鼻甲介の縮小が期待され、その結果鼻腔における呼吸スペースの増加、鼻閉の軽減が期待される。

4. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法

薬物療法や手術療法が対症療法であるのに対して、免疫療法はアレルギー性鼻炎に対する唯一の根治療法である。免疫療法と言えば以前より皮下に抗原を投与する皮下免疫療法が行われてきたが、2014年よりスギ花粉症を対象として舌下免疫療法(sublingual immune therapy; SLIT)が行われるようになった(表5)。舌下免疫療法は、皮下免疫療法よりもより安全な治療法であると考えられ期待されている。しかし少数ではあるが全身性の副作用の報告もみられ、治療時には注意が必要である¹⁰⁾¹¹⁾。

またダニによって生じるアレルギー疾患に対する免疫療法として、現在の臨床ではハウスダスト(House Dust, HD)皮下免疫療法が用いられている。しかしHDにはダニ以外の成分が含まれており、安全性や有効性を考えるとHD抗原でなくダニ抗原を用いた免疫療法の必要性が指摘されていた。そして2015年よりダニ抗原を用いた皮下免疫療法が使えるようになったが、さらに近い将来舌下免疫療法が臨床診療において使えるようになる予定である。またダニ免疫療法はスギ免疫療法よりもアナフィラキシーショック等の全身反応により注意する必要があるが、適切に使用すれば有用であり、非常に期待できる治療法である。日本アレルギー学会より「ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の手引き」が発行されている¹²⁾。

5. アレルギー性鼻炎に対する将来の免疫療法

現在臨床において使われている免疫療法の効

表5 シダトレンの禁忌

- | |
|---|
| 1. 本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者 |
| 2. 重症の気管支喘息患者
【本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。】 |

果は確実なものではなく、またアナフィラキシーショック等の重篤な副作用が生じえる。以上より、より安全で効果の高い治療法の開発が期待されている。私はより安全で効果の高い免疫療法を

目指して以前よりペプチド療法、CpG*療法、RNA干渉療法についての研究を行い、その有用性を報告してきた。本稿では新しいRNA干渉療法について説明する。

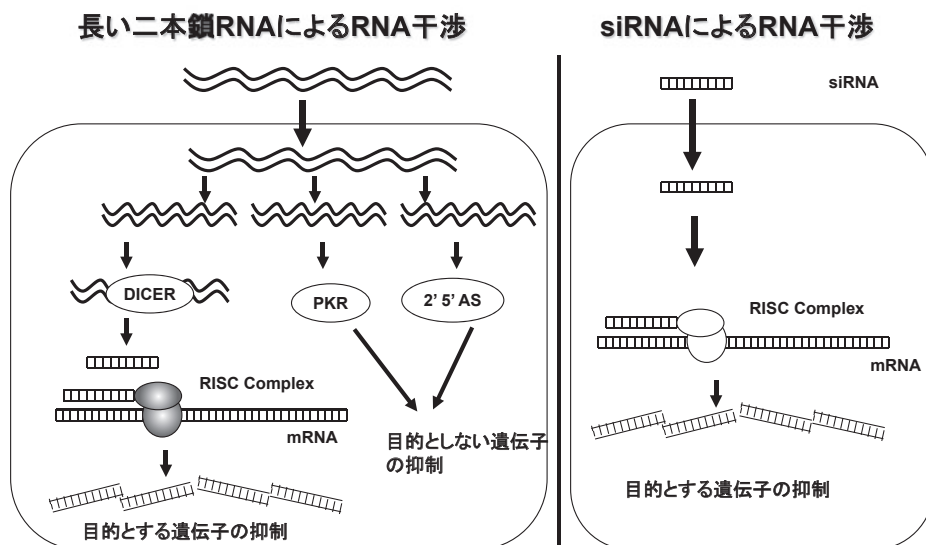


図1 長い二本鎖RNAとsiRNAの作用メカニズム

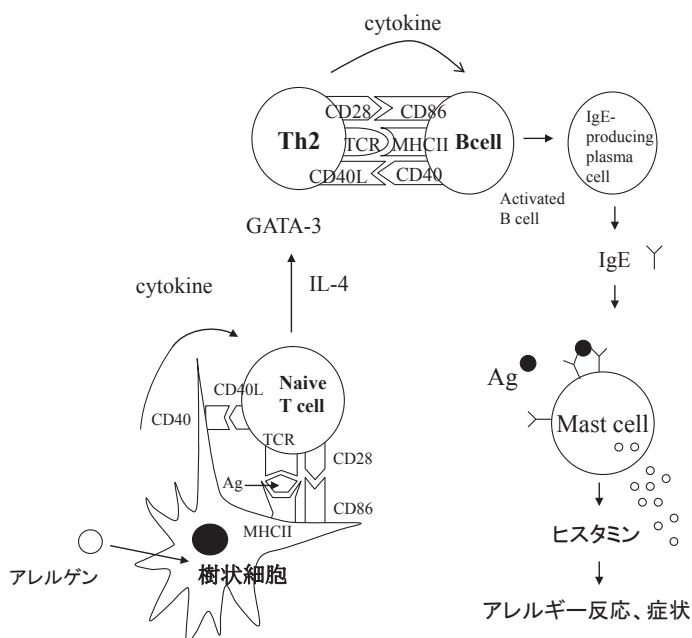


図2 抗原提示細胞-T細胞 相互作用

* CpG療法：CpG（シトシンとグアニンがホスホジエステル結合により結びついたDNA）療法（CpGを用いた治療法で、CpGにはアレルギー反応を抑制する作用がある）

A. RNA干渉

1998年二本鎖RNAによってRNA干渉が可能であることが発見されたが¹³⁾、発見者のAnrew FireとCraig Melloは、この発見を称えられ2006年ノーベル生理学・医学賞を受賞している¹⁴⁾。またより安全なRNA干渉として、長い二本鎖RNAでなく21-23塩基対の短い塩基の二本鎖RNA (small interfering RNA : siRNA) を用いたRNA干渉が紹介された¹⁵⁾ (図1)。長い二本鎖RNAを用いると目的の遺伝子以外にも働きかけ、予期しない副作用が生じる可能性があるが、短いsiRNAを用いることで特定の遺伝子発現のみの抑制が可能となる。

人工的に作製したsiRNAを直接投与すると、siRNAはRISC (RNA-induced silencing complex) と呼ばれるRNA干渉標的複合体を形成し、相同的を持つmRNAに結合する。そして、RISCヌクレアーゼ活性によりsiRNA-mRNAの結合部位を切断してmRNAを分解、破壊する。結果として、siRNAは特異的にmRNAを分解し遺伝子発現を抑制する。

siRNAは癌、ウイルス、移植治療等における

手段として注目され、研究されてきたが^{16) 17)}、アレルギー疾患に対するRNA干渉を用いた治療の研究はほとんど認められなかった。

B. siRNAを用いたアレルギーに対する新しい治療法¹⁸⁾

抗原提示細胞-T細胞相互作用はアレルギー反応の源流とも言える位置に存在し(図2)、抗原提示細胞よりT細胞が刺激された際に、共刺激シグナルのCD40が刺激されないと、T細胞の免疫寛容が誘導される。従って、CD40-CD154の障害はアレルギー反応を抑制するアプローチとして魅力的である。

私たちはCD40 siRNAを組み込んだベクター (CD40 siRNA発現ベクター) をアレルギーモデルマウスに投与してその効果を評価した。その結果、CD40 siRNA発現ベクターはアレルギー感作前のみならず¹⁹⁾、アレルギー感作後の投与において²⁰⁾、有意にアレルギー性鼻炎症状とアレルギー反応を抑制した。以上よりsiRNAがアレルギー性鼻炎感作後の治療薬として有用である可能性が示された。

C. siRNAを用いた抗原特異的免疫療法の開発

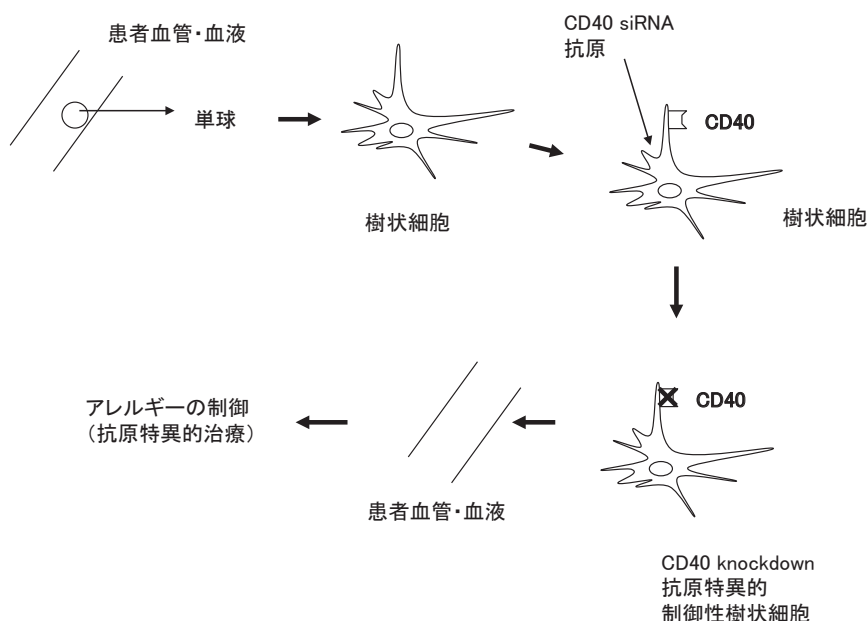


図3 CD40 siRNAを用いた樹状細胞療法によるアレルギーの制御

抗原提示細胞には樹状細胞やB細胞等が含まれるが、最も強力な抗原提示能をもっているのは樹状細胞である。そして樹状細胞は免疫・炎症を誘導するのみならず、逆に免疫寛容等の免疫の制御にも関与している。またsiRNAの直接投与は有用な治療手段であるが、これらの治療法は抗原特異的な治療法でなく抗原非特異的な治療法である。以上より私は樹状細胞に注目し、樹状細胞を用いたアレルギー疾患に対する抗原特異的な免疫療法の開発について研究した。

樹状細胞にCD40 siRNAを導入、卵白アルブミン (Ovalbumin, OVA) 抗原をパルスして、OVA抗原特異的なCD40 ノックダウン樹状細胞 (CD40-silenced OVA DSs) を作製した。このOVA抗原特異的なCD40 ノックダウン樹状細胞をマウスに投与するとアレルギー反応やアレルギー症状を抗原特異的に抑制できることを証明した(図3)¹⁴⁾。

以上より、将来患者血液より樹状細胞を分離して作製した抗原特異的なsiRNA導入樹状細胞を患者に投与することによってアレルギーを制御できる可能性があると考えている。

おわりに

Quality of life (QOL) の向上を考えるとアレルギー性鼻炎の治療は重要である。今後より安全で有効な新しい治療法の開発を期待しつつ、本稿がアレルギー性鼻炎に関する理解に寄与し、今後の診療の一助になることを祈り稿を終えたい。

本稿にCOI(利益相反)はありません

〔文献〕

- 1) 馬場 廣太郎, 中江 公裕: 鼻アレルギーの全国疫学調査2008 (1998年との比較) 耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として. *Progress in Medicine*. 28 : 2001-2012, 2008.
- 2) Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, et al, Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin*. 22 : 1203-1210, 2006.
- 3) 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-通年性アレルギー性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7版). ライフ・サイエンス, 2013.
- 4) Church MK, Maurer M, Simons FE, et al : Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H (1) -antihistamines : a GA (2) LEN position paper. *Allergy* 65 : 459-466, 2010.
- 5) 高木 繁, 中村 善久, 鈴木 元彦, 他: 塩酸セチリジンのスギ花粉症初期治療効果、耳鼻咽喉科臨床, 93, 879-885, 2000.
- 6) Makiyama S, Okano M, Fujiwara T, et al. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis : a randomized placebo-controlled trial. *Allergol Int*. 2012 ; 61 : 295-304.
- 7) Higaki T, Okano M, Makiyama S, et al : . Early interventional treatment with intranasal corticosteroids compared with postonset treatment in pollinosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 ; 109 : 458-64.
- 8) 鈴木元彦: 下鼻甲介手術. *JOHNS*. 29 ; 1122-1128, 2013
- 9) 伊藤博隆、鈴木元彦、間宮紳一郎、他: アレルギー性鼻炎に対するNd : YAGレーザー治療の効果、アレルギー. 44 : 93-95, 1995.
- 10) Cochard MM, Eigenmann PA. Sublingual immunotherapy is not always a safe alternative to subcutaneous immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 124 : 378-379, 2009.
- 11) Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, et al : Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy*. 62 : 567-568, 2007.
- 12) ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の手引き作成委員会: ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の手引き. 日本アレルギー学会 監. メディカルレビュー: 2015.
- 13) Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 19 : 806-811, 1998.
- 14) Fire AZ. Gene silencing by double-stranded RNA (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl Nature* 46 : 6966-6984, 2007.

- 15) Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, et al : Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells 411 : 494-498, 2001.
- 16) de Fougères A, Vornlocher HP, Maraganore J et al. Interfering with disease : a progress report on siRNA-based therapeutics. Nat Rev Drug Discov 6 : 443-453, 2007.
- 17) Zhang X, Zheng X, Sun H, et al. Prevention of renal ischemic injury by silencing the expression of renal caspase 3 and caspase 8. Transplantation 82 : 1728-1732, 2006.
- 18) Suzuki M, Zheng X, Zhang X, et al. Regulation of allergy with RNA interference. Crit Rev Immunol 29 : 443-468, 2009.
- 19) Suzuki M, Zheng X, Zhang X, et al. Novel vaccination for allergy through gene silencing of CD40 using small interfering RNA. J Immunol 180 : 8461-8469, 2008.
- 20) Suzuki M, Zheng X, Zhang X, et al. Inhibition of allergic responses by CD40 gene silencing. Allergy 64 : 387-397, 2009.
- 21) Suzuki M, Zheng X, Zhang X, et al. A novel allergen-specific therapy for allergy using CD40-silenced dendritic cells. J Allergy Clin Immunol 125 : 737-743, 2010.