通年性鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績

大塚 博邦・大西 正樹・谷本 秀司
目沢 朗憲・市川 菊乃・大久保公裕
関 はるみ・池田 雅一・馬場 俊吉
森園 徹志・奥田 稔

Long Term Effect of Immunotherapy for Perennial Nasal Allergy

Hirokuni Otsuka, Masaki Ohnishi, Hideji Tanimoto,
Akinori Mezawa, Kikuno Ichikawa, Kimihiro Okubo,
Harumi Seki, Masakazu Ikeda, Shunkichi Baba,
Tetushi Morizono and Minoru Okuda
(Nippon Medical School)

From 1980 to 1985, 678 patients with nasal allergy were found to have perennial sensitivity to house dust at the ENT clinic of Nippon Medical School. These patients were divided into two groups, one was treated with immunotherapy until May 1987. Questionnaire were mailed to all the patients asking about severity of nasal symptoms at the time of the first visit and after immunotherapy, and whether or not they were being treated with other methods at the present time.

Answers were received from 235 patients. Improvement was noted in 40% of the patients after 6 months, in 52% after 7~12 months, in 61% after 13~24 months, in 64% after 25~36 months, in 81% after 37 months or more of the immunotherapy. Of the 87 patients in the non-immunotherapy group 56% improved, but more of these patients had milder symptoms than did those treated with immunotherapy. There was a statistically significant difference in improvement between the immunotherapy group for more than 37 months and the non-immunotherapy. Treatment with other drugs is still needed in 51% of the patients who did not have immunotherapy, in 40% of those with immunotherapy for less than 6 months, in 39% of those with 7~12 months, in 33% of those with 13~24 months, in 16% of those with 25~36 months, in 18% of those with over 37 months of immunotherapy.

Key words: immunotherapy, nasal allergy house dust, long term effect

はじめに

鼻アレルギーに対する減感作療法は根本的療法に近いものとされている。それは現在の薬物

療法では得られない感作状態から脱する効果を得ることを意味している¹⁾。本邦における鼻アレルギーの発症抗原である house dust (HD)

アレルギーに対する減感作療法の有効率は60～70%と報告されているが、鼻アレルギーは自然寛解もあるのでこれらの減感作の効果を疑問視するものもある。そこで今回我々は1980年より1985年の6年間に日本医科大学耳鼻咽喉科アレルギー外来を受診しアレルギー検査よりHDを主抗原とする非季節性鼻アレルギーと診断した患者678名に対し、治療中の経過を観察し、アンケート調査をおこなって減感作療法の有無、治療期間により遠隔成績にどのような違いが生じるのかを解析した。

対象と方法

1. 対象

対象は1980年より1985年の6年間に日本医科大学耳鼻咽喉科アレルギー外来でHDを主とする通年性鼻アレルギーと診断され、減感作非施行の者、または減感作を受けたが、1987年5月までに減感作治療を中止した者計678名である。男女比は391対287、HD単独感作例は388例であり、HD＋スギ感作例は131例、HD＋他花粉は49例、HD＋スギ＋他花粉は49例、HD＋真菌は31例であり、他の30例もHDを中心としたアレルギーであった。いずれも症状は通年性であり、症状に季節性のあるものは除外した。また花粉による鼻誘発反応は陰性のものがほとんどであり、陽性であっても問診より季節性のないものは対象とした。これらの患者の減感作の状況をみると、減感作非施行群は283例であり、減感作6カ月以下100例、7～12カ月は65例、13～24カ月は96例、25～36カ月は63例、37～60カ月は50例、61カ月以上は21例であった。

2. 減感作の方法

減感作をHD抗原液(鳥居製)の閾値濃度又は閾値10倍希釈濃度の0.03 mlよりはじめ、50%増量で週2回皮内又は皮下に注射し、0.5 mlに達するとさらに10倍高濃度の抗原液0.05 mlより同様に注射をおこない、これを3～4カ月続けた後最終濃度の0.5 mlで週に1度を4回、2週に1度を4回行ない、後1カ月に1度で維持した。抗原の種類は殆どがHDであるが、

真菌類アレルギーではこれを併用した。

3. アンケート調査

アンケート調査は減感作非施行群と施行群の両者に郵便で行なった。減感作非施行群に対しては、1)当科での鼻アレルギー検査から現在に至るまでの症状の変化、2)現在の鼻アレルギー症状のための治療の有無、3)そして現在の治療内容の3点を聞き、減感作施行群には、1)当科での減感作中止の理由、2)減感作中止時の症状の改善、3)減感作中止時から現在に至るまでの症状の変化、4)現在の鼻アレルギーの治療の有無、5)その治療内容を聞いた。

4. 臨床症状と鼻誘発反応の評価

鼻アレルギー症状と鼻誘発反応の程度は奥田に因る分類を用い²⁾、減感作前、減感作中そして各患者の減感作終了時の鼻アレルギー症状の程度とHDによる鼻誘発反応の程度を調査した。

5. 統計学的検定

各群における鼻症状と鼻誘発反応の程度の比較は群間における各スコアに分布する症例数を χ^2 -検定を用いて行なった。

結果

1. 減感作中の臨床症状と鼻誘発反応の変化

アンケートとは別に、減感作を25カ月以上行なったHD単独感作群79例と13カ月以上行なったHD＋スギ感作群58例の減感作前、減感作開始後6カ月、1年、2年、3年目の鼻症状と鼻誘発反応の程度の変化を図1に示した。HD単独感作群では減感作6カ月以降は減感作前に比べ有意の差($p < 0.01$)で症状の改善が見られた。同群の減感作による鼻誘発反応の変動をみると、鼻症状と同様6カ月以降で改善がみられた($p < 0.05$)。

一方HD＋スギ感作群に於ける鼻症状の変化も同様に6カ月以降で改善し、またHDによる鼻誘発反応は1年以降で低下がみられた($p < 0.01$)。

2. アンケート回収率

アンケートの回収は678例中235例(34.6%)で

図1 通年性鼻アレルギーにおける減感作中の鼻症状と鼻誘発反応の変化.
 χ^2 -test で減感作前に比し有意差あり, $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**).

図2 通年性鼻アレルギーの減感作非施行群の現在の症状と, 減感作群施行期間別における症状の変化. いずれもアンケートによる. †は減感作非施行群より有意差の傾向 ($p < 0.1$), *は有意差 ($p < 0.05$) があった.

あった. その内訳は減感作非施行例87例, 施行例148例で24カ月以下80例, 25カ月以上68例であった.

3. アンケートの結果

1) 治療中止の理由

アンケートによって減感作中止の理由に対する解答を得たのは144例であった. この内減感作期間24カ月以内で中止した80例中34例(42%)が忙しいためと答え, 次いで症状が良くなったから自己判断で止めた15例(18%), 他院にかかった8例(10%), 症状が良くならない8例(10%), 症状が良くなったので止めても良いといわれた6例(7%)となっている.

2) 減感作非施行群, 施行群の患者背景

減感作非施行, 施行の選択は患者自身の意志によるものが殆どであった. アンケートの質問に答えた患者の中で減感作非施行群と施行群1~6カ月, 7~12カ月, 13~24カ月, 25~36カ月, 36カ月以上との間の年齢, 性別, 鼻症状の重症度そしてHD抗原diskによる鼻誘発反応の程度を表1にした. この結果, 各群間において年齢, 性別, 鼻症状の強さに片よりは見られなかったが, 減感作7~12カ月群においてのみ鼻誘発反応の程度で強陽性(Ⅲ)の例が, 他群より

多かった(表1). また皮膚反応からHDのみまたはHD+スギ花粉感作群(季節性無し)の患者において同様に群間比較を行なったが有意差はなかった.

3) 減感作中止時と現在の症状

図2はアンケートによる減感作非施行群の初診時から現在に至るまでの症状経過と減感作群における減感作中止時の症状の変化を示す. 減感作非施行群で解答のあった87例において, 現在の鼻症状が消失または良くなったと答えたものは49例(56%)であり, 減感作施行群においては良好, 症状消失は減感作6カ月までの20例中8例(40%), 7~12カ月の19例中10例(52%), 13~24カ月の39例中24例(61%), 25~36カ月の25例中16例(64%), 37カ月以上の38例では31例(81%)であった. 統計学的検討では減感作非施行群に比し24カ月までは有意差はなかったが, 25カ月以上で改善傾向があり($p<0.1$), 36カ月以上で有意の差で($p<0.05$)改善が多かった. またHD単独とHD+スギ感作群(季節性なし)における現在の症状の変化をみると, 減感作非施行群と施行群との間には25カ月以降で施行群に改善のものが多く($p<0.05$)みられた(図3).

表1 減感作非施・施行群(アンケート回収)の患者背景

		非施行群	施 行 群（期間別・月）					χ ² -test
			1～6	7～12	13～24	25～36	37～	
年 齢 （歳）	4～10	29	3	6	11	10	11	NS
	11～20	23	4	5	12	7	13	
	21～40	21	9	8	10	6	10	
	41～60	12	2	0	3	2	3	
	61～	2	2	0	3	0	1	
男		47	14	9	22	14	23	NS
女		40	6	10	17	11	15	
鼻 症 状	軽	23	3	2	5	4	6	NS
	中	33	7	9	17	16	12	
	重	31	10	8	17	5	20	
鼻 誘 発 反 応	+	19	6	3	8	7	6	7～12カ月の群 で非施行群より 強陽性例が多い (p<0.05)
	++	41	9	5	17	10	19	
	+++	18	5	10	12	6	8	

4) 減感作中止後における治療状況

アンケート調査による現在の治療状況をみると現在治療をうけている又は短期間受けていたを含めたものは、減感作非施行群で51%, 減感作期間1~6カ月群では40%, 7~12カ月群で

39%, 13~24カ月群で33%, 25~36カ月群で16%, 37カ月以上群で18%であり、減感作非施行群に比し減感作1~6カ月, 7~12カ月, 13~24カ月の群では差がなかったが, 25~36カ月, 37カ月以上群との間には有意差 ($p < 0.01$) があり,

減感作施行例 (期間別)

図3 HD感作群とHD+スギ感作群(季節性なし)の減感作非施行例と、施行例期間別における現在の鼻症状(アンケートによる)。

減感作施行例 (期間別)

図4 減感作非施行例と減感作施行例の現在の治療状況。減感作非施行例に比し、有意の差(**: $p < 0.01$)があった。

減感作非施行群よりも25カ月以上の減感作群で治療を受けている人の率が少なかった(図4)。

5) 減感作有効群の再発率

25カ月以上の減感作群でアンケートで減感作終了後の症状に関する解答を得たのは68例であり, このうち減感作により鼻症状が消失又は良好であったと答えたのは54例(79%)であった。この54例の減感作中止後の経過をみた。減感作終了後現在まで5年以上経過した15例のうち軽度悪化したものは1例であり, 減感作開始前の程度にまで悪化したものはなかった。また3～4年経過した27例のうち軽度悪化したものは5例, 悪化したのは3例であった。そして減感作終了後2年経過した12例中軽度悪化は2例あり, 悪化例はなかった。したがって再発するものの多くは4年以内であり, 軽度悪化の頻度は14.8% (54例中8例), 悪化の頻度は7.1% (42例中3例)であった。このことからHDを中心とする25カ月以上の減感作の改善率は約80%であり, 再発は軽度悪化は7人に1人, 悪化は14人に1人の割合で起こり, しかもこれらは4年以内に発生するが, 5年を経ぎれば再発はほとんどないと考えられた。

考 察

減感作療法は20世紀の初期にアレルギーの治療法として初めて用いられた³⁾。1960年から1970年にかけて米国でこの治療効果を明らかにするため主にブタクサ花粉症を対象にした二重盲検法による調査が行なわれた⁴⁾⁵⁾。この結果多くの調査で抗原を用いた減感作群が対照を用いた群に比べ有意差があるとの報告が圧倒的に優位をしめた⁶⁾。本邦においては二重盲検試験は行なわれていないがHD鼻アレルギーで奥田らは79%⁷⁾, 島田は61%⁸⁾, 伊藤ら59%⁹⁾, 高原らは69%¹⁰⁾の有効率を報告している。しかしこれらの調査は同時期に受診した減感作非施行例との比較を行っていない。今回の調査ではHDを主抗原とする通年性の症例を患者カルテより検討し, 減感作期間が長くなるものほど症状の改善度が上がり, また鼻誘発反応の程

度も低下した。さらに当科の治療から離れた患者のアンケートによる調査では減感作非施行群の現在と減感作2年以内の群における終了時の症状の間には有意の差はみられなかったが, 減感作2年以上の群との間には有意の差があった。また現在他院での治療状況をみても, 現在治療を受けている又は一時治療を受けていたを含めると, 減感作非施行群では鼻アレルギー症状の程度が施行群に比し軽度のものが多かったにもかかわらず51%が薬物, ネブライザーなどの治療を受けていたのに対し, 施行群では減感作24カ月までは30～40%, 25カ月以上では20%以下であり, 減感作25カ月以上のものは減感作非施行例よりも有意の差で鼻アレルギー症状のために治療を受けているものは少なかった。このことは減感作は患者が医師の手を離れる可能性をもった治療といえる。

減感作の効果発現の機序については, 種々の説がある^{11)～15)}。我々は鼻アレルギー発症に重要な鼻粘膜表層のマスト細胞や好塩基球の数が減少することを報告した¹⁶⁾。これらの細胞数の多少が鼻症状の強弱と強い関係があり, しかも減感作治療で有効群と無効群との間には局所マスト細胞, 好塩基球数の減少の程度に差があることから, これら好塩基性細胞の減少が減感作療法による症状改善を説明する上で重要であると考えた。

近年多くのマスト細胞の stabilizer が開発され, 現在アレルギーの治療に用いられている。これらの抗アレルギー剤や局所ステロイド剤などは鼻アレルギー患者の症状の改善に効果があり, 以前より治療しやすくなった感がする¹⁷⁾。しかし, 薬物治療は一時的にアレルギー反応を抑制するが薬物の投与を中止すれば再発する。これに対し減感作療法は薬物療法よりも効果発現に時間がかかり, 長期の持続的治療の必要がある欠点是否めないが, 25カ月以上の減感作により, 一度効果が得られると持続し, 減感作終了後も再発率は低いことは強調されねばならない。減感作後の再発率を具体的に云うと軽度悪

化が7人に1人,悪化が14人に1人の頻度であった。またこれらの再発例の殆どは減感作終了後4年以内に発現し,これを過ぎれば再発は殆どみられなかった。今回行なった調査で通年性アレルギー患者678例の減感作治療の施行率が当初395例58.2%であったが,25カ月以上になると134例19.7%に減少した。中止の理由をみると,多忙のためと答えたものが最も多く42%であり,減感作の維持のためにできさ1カ月に一度の受診も出来ないと云った状況は今日の社会情勢を反映していると考えられ,これからの対処を考えなければならない。

文 献

- 1) Mosbech H and Osterballe O : Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? *Allergy* **43** : 523~529, 1988.
- 2) 奥田 稔 : 鼻アレルギー. 263~266頁, 金原出版, 東京, 1988.
- 3) Noon L : Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* **1** : 1572~1573, 1911.
- 4) Lichtenstein L, Norman P and Winkenwerder W : Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* **44** : 514~524, 1968.
- 5) Norman P, Winkenwerder W and Lichtenstein L : Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever; booster injections at six week intervals. *J Allergy* **47** : 273~283, 1971.
- 6) Patterson R, Lieberman P, Irons J, et al : Immunotherapy. *Allergy* (ed by Middleton Jr E, Reed CE and Ellis EF). pp 877~898, Mosby Co, St Louis, 1978.
- 7) 奥田 稔, 宇佐神篤, 打越 進, 他 : 鼻アレルギー免疫療法の遠隔成績. 耳展 **21** : 144~147, 1978.
- 8) 島田哲夫 : 特異的減感作療法. 耳鼻臨床 **70** : 552~555, 1978.
- 9) 伊藤由紀子, 坂倉康夫, 鵜飼幸太郎, 他 : 当教室における鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績. 耳鼻臨床 **74** : 948~958, 1981.
- 10) 高原哲夫, 藤谷哲造, 森本大和 : 鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績. 耳鼻 **29** : 373~377, 1983.
- 11) Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, et al : IgE antibody measurements in ragweed hay fever; relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* **52** : 472~482, 1973.
- 12) Pruzansky JJ and Patterson R : Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals; II reduction sensitivity of leukocytes after injection therapy. *J Allergy* **39** : 44~50, 1967.
- 13) 斎藤 紘 : 気管支喘息における試験管内ヒスタミン遊離試験に関する研究. アレルギー **22** : 745~756, 1973.
- 14) Scully M and Rackemann F : Studies on the blocking antibody of cooke in treatment of hay fever. *J Allergy* **12** : 549~558, 1941.
- 15) Lichtenstein LM, Holtzman NA and Burnett LS : A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunology* **101** : 317~324, 1968.
- 16) 大塚博邦, 大西正樹, 目沢朗憲, 他 : 減感作による鼻粘膜好塩基性細胞の変動. 耳鼻臨床 **81** : 1617~1622, 1988.
- 17) 大塚博邦 : アレルギー用剤の現状と近未来の展望. 耳喉頭頸 **61** : 493~497, 1989.

原稿受付:平成元年11月30日
原稿採択:平成2年1月17日
別刷請求先:大塚博邦
〒113 東京都文京区千駄木1-1-5
日本医科大学耳鼻咽喉科学教室