

日本アレルギー学会

ダニアレルギーにおける アレルゲン免疫療法の手引き (改訂版)



一般社団法人 日本アレルギー学会

日本アレルギー学会

「ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の手引き」作成委員会

(五十音順)

代表者

永田 真 埼玉医科大学呼吸器内科／アレルギーセンター

耳鼻咽喉科

大久保公裕 日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学分野

岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

上條 篤 山梨大学大学院総合研究部臨床医学系耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

後藤 穰 日本医科大学多摩永山病院耳鼻咽喉科

櫻井 大樹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

鈴木 元彦 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

増山 敬祐 山梨大学大学院総合研究部臨床医学系耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

小児科

海老澤元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

大嶋 勇成 福井大学医学系部門医学領域小児科学

勝沼 俊雄 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科

下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

内科

岩永 賢司 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

田中 明彦 昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門

谷口 正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー科

中込 一之 埼玉医科大学呼吸器内科／アレルギーセンター

山口 正雄 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科

アドバイザー

松下 祥 埼玉医科大学医学部免疫学

本手引きは、医師がダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎、アトピー型喘息におけるアレルゲン免疫療法を正しく安全に施行できるように作成した。

なお、本手引きはダニアレルギーにおける免疫療法の基本を示すものであり、個々の治療法の詳細を示すものではない。

目次

アレルゲン免疫療法：総論	01
定義	01
施行医の条件	01
一般的適応	01
アレルゲン免疫療法を行うことの意義	02
2つの施行法	02
ダニアレルギー診療の基本事項	03
病態	03
・ 通年性アレルギー性鼻炎の病態	04
・ アトピー型喘息の病態	05
診断	06
・ ダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎の診断	06
・ ダニアレルギーによるアトピー型喘息の診断	06
ダニアレルゲン回避指導の実際	09
ダニアレルギーの対症療法：薬物療法の概要	10
ダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎の薬物療法	10
ダニアレルギーによるアトピー型喘息の薬物療法	11
ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の実際	15
ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法のポジショニング	15
施行すべき医師	15
適応患者の選択	16
・ ダニアレルギーに対する SCIT の説明・指導文書例	17
・ ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対する SLIT の説明・指導文書例	18
免疫療法は SCIT か SLIT か	18
ダニアレルギーにおける SCIT の施行法	19
ダニアレルギーにおける SLIT の施行法	22
アナフィラキシーへの対処	25
医療現場におけるアナフィラキシーの基本的な治療	25
アナフィラキシー発症時の初期対応	26
参考：アナフィラキシー対応で準備すべき薬剤以外の医療備品	28

アレルゲン免疫療法：総論

定義

アレルゲン免疫療法とは、アレルギー疾患の病因アレルゲンを投与していくことにより、アレルゲンに曝露された場合に引き起こされる関連症状を緩和する治療法である。

施行医の条件

●施行医は、アレルギー領域の専門的知識と経験を十分に持った医師である。

一般的適応

- 対象患者は、IgE依存性アレルギーの診断が正確になされ、かつ臨床症状が感作アレルゲンと合致している患者である。
- 室内環境中の代表的なアレルゲンとしては、家塵ダニ(house dust mite)が知られ、コナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides farinae*)とヤケヒョウヒダニ(*D. pteronyssinus*)が主要なダニ種である。

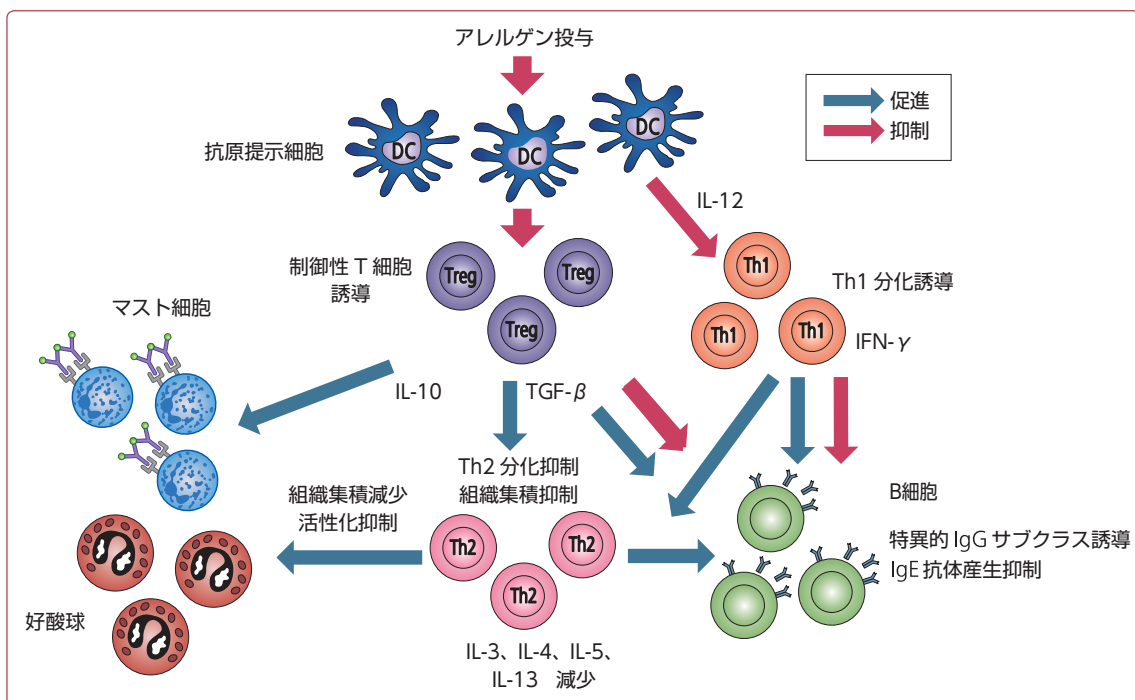


図1 アレルゲン免疫療法の機序

IL：インターロイキン、TGF-β：トランスフォーミング増殖因子β、Th：T helper、IFN-γ：インターフェロンγ

- ▶ ダニアレルギーにおける本療法は、正しく患者を選択し、**十分なダニアレルゲン回避指導ならびにその実践を同時に行うことが必要**である。疾患としてはダニアレルギーに起因するアレルギー性鼻炎、アトピー型喘息などが含まれる。禁忌などについては後述する。

▶▶▶ アレルゲン免疫療法を行うことの意義

- ▶ アレルゲン免疫療法は、一般的な対症薬物療法とは**全く異なった臨床的意義**、すなわち**アレルギー疾患の自然経過の修飾と、全身的・包括的な臨床効果**を期待して行われるものである。
- ▶ アレルゲン免疫療法により、アレルゲン特異的なTh2型免疫応答の緩和、Th1型免疫反応の誘導、制御性T細胞の誘導、またアレルゲン特異的IgG4抗体の産生などの、有益な免疫学的変化の発現が期待できる(図1)。なお、制御性B細胞が誘導されるとの報告もある。
- ▶ ダニアレルギー患者にアレルゲン免疫療法を一定の期間にわたり適切に行った場合、鼻症状、眼症状、咳あるいは喘息などの下気道症状などに対して、全身的・包括的な効果が期待できる。
- ▶ 年単位で適切に行った場合、効果が長期間持続し、薬物の使用量を減らすことができる。また個々の患者の新規アレルゲンに対する感作が抑制されることや、花粉による小児アレルギー性鼻炎患者の場合には、その後の喘息発症が抑制されることなどが報告されている。
- ▶ 効果の期待できるアレルゲンエキスの維持量を、**年単位で確実に投与する治療法**である。WHO見解書では、3～5年を目安とすることが推奨されている。対症薬物療法のように**即効性を期待して行うものではない**ことを、治療者も患者も正確に理解する必要がある。

▶▶▶ 2つの施行法

- ▶ アレルゲン免疫療法の施行法としては、注射による皮下免疫療法(subcutaneous immunotherapy ; SCIT)および舌下免疫療法(sublingual immunotherapy ; SLIT)がある。これらの使い分けについては後述する。

〔 ダニアレルギー診療の基本事項 〕

▶▶▶ 病態

- ▶ 一般にダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎、アトピー型喘息などは、ダニをアレルゲンとするIgE依存性のアレルギー疾患である。
- ▶ ダニアレルゲンが粘膜内に侵入し、抗原提示細胞に認識され、活性化されたT細胞とB細胞の相互作用によりアレルゲン特異的IgE抗体が産生され、この特異的IgE抗体が粘膜に分布するマスト細胞や好塩基球上のIgE受容体と結合し、感作が成立する。
- ▶ 感作成立後、ダニアレルゲンに曝露されると、気道粘膜上皮細胞間隙を通過した

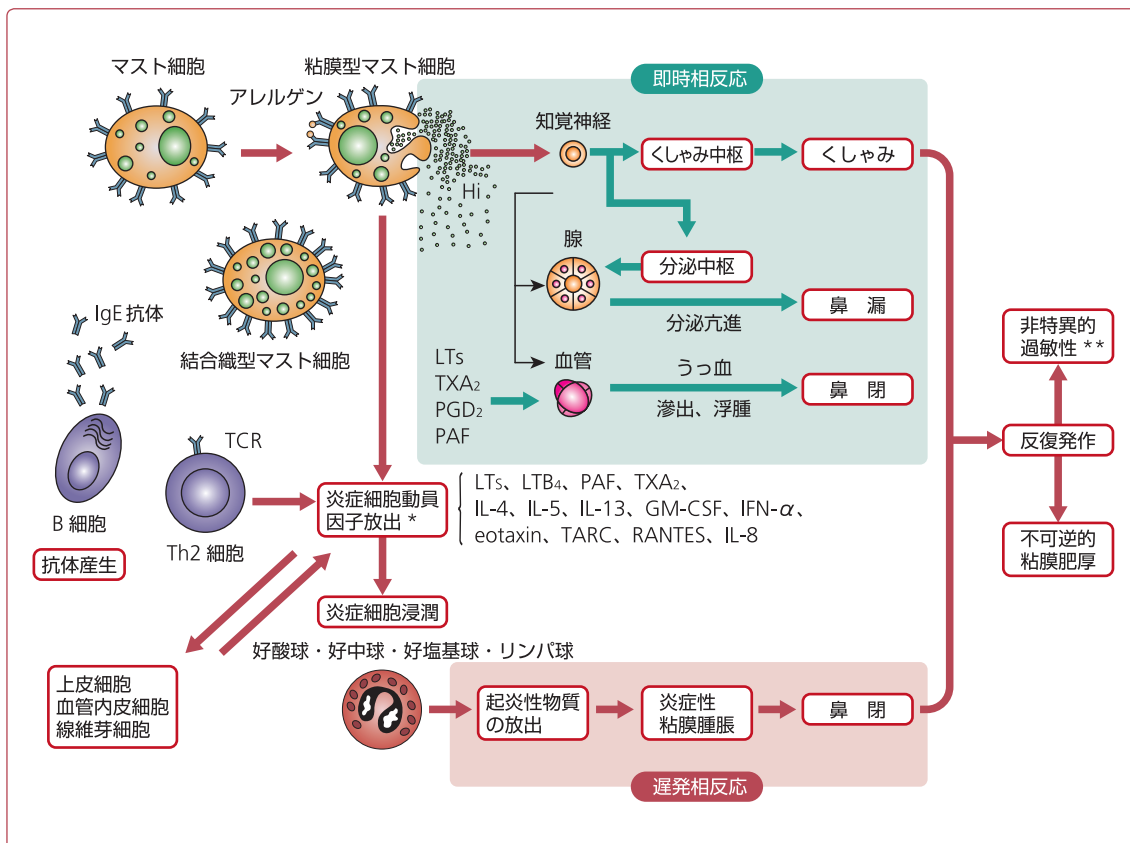


図2 アレルギー性鼻炎発症のメカニズム

Hi：ヒスタミン、LTs：ロイコトリエン、TXA₂：トロンボキサンA₂、PGD₂：プロスタグランジンD₂、PAF：血小板活性化因子、IL：インターロイキン、GM-CSF：顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子、IFN-α：インターフェロンα、TARC：thymus and activation-regulated chemokine、RANTES：regulated on activation normal T cell expressed、and presumably secreted、TCR：T細胞受容体

* 遊走因子については、なお一定の見解が得られていないので可能性のあるものを並べたにすぎない。

** アレルギー反応の結果、起こると推定される。

鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版(改訂第8版)、p16より引用改変

アレルゲンが粘膜のマスト細胞表面の特異的IgE抗体と結合し、マスト細胞を活性化する。

- ▶ マスト細胞はヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質を放出し、気道粘膜知覚神経や血管に作用し、即時型反応が生じる。
- ▶ マスト細胞やリンパ球などは様々な化学伝達物質、サイトカイン、ケモカインを産生し、気道粘膜に好酸球をはじめとする多様な炎症細胞が集まり、遅発型反応が生じる。

▶▶▶ 通年性アレルギー性鼻炎の病態

- ▶ 通年性アレルギー性鼻炎はダニ、真菌、ペットの毛などをアレルゲンとする即時型(I型)アレルギー疾患である。原因となるアレルゲンの多くはダニである。
- ▶ 通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状はくしゃみ、鼻漏、鼻閉、鼻の痒みであるが、鼻症状以外にも眼症状(痒み、充血、流涙)、皮膚の痒み、咽頭の痒み、咳喘息あるいは喘息の悪化、頭痛など、様々な症状を伴う。花粉症に比べて喘息あるいはアトピー性皮膚炎の合併率が高く、喘鳴や皮膚の痒みは高頻度にみられる。
- ▶ 鼻症状が高頻度にみられるが、眼症状は花粉症より低頻度である。アトピー性皮膚炎や喘息の合併があると、皮膚の痒みや喘鳴などを伴う。鼻閉などによる頭痛もみられる。また、鼻閉による口呼吸が下気道反応に様々な影響を与えることが知られている。口呼吸を招くことで、下気道粘膜の乾燥化などによる気道過敏性亢進やダニなどの感作アレルゲンの下気道への到達量が増える可能性もある。
- ▶ くしゃみは、マスト細胞から放出されたヒスタミンなどが鼻粘膜知覚神経末端を刺激し、このシグナルがくしゃみ中枢に伝達され、くしゃみ反射が惹起されて生じる。
- ▶ 鼻漏は刺激を受けた知覚神経末端の信号が、反射性に副交感神経中枢の興奮を引き起こし、遠心性副交感神経末端から放出されるアセチルコリンが分泌腺に作用することが主因となる。また、分泌腺からの分泌は知覚神経による軸索反射も一部関与する。
- ▶ その他、化学伝達物質による血管透過性亢進も鼻漏に関与する。
- ▶ 鼻閉は、副交感神経末端からの一酸化窒素(NO)による反応、化学伝達物質による鼻粘膜血管平滑筋の弛緩による拡張、さらには透過性亢進による間質浮腫などによって生じる(図2)。
- ▶ 鼻症状と眼症状が高頻度にみられるが、喉のイガイガ感や痒み、また持続性の咳嗽や喘息症状などの下気道症状もみられる。特に喘息が合併しているケースでは、ピークフローの低下や喘息の悪化がみられる。

- 気道炎症には、Th2を主体としたリンパ球、マスト細胞や好酸球などの炎症細胞、気道上皮細胞、線維芽細胞、気道平滑筋細胞などの気道組織構築細胞、および種々の液性因子が関与する。
- 好酸球やマスト細胞から産生されるシステイニル・ロイコトリエンなどの脂質メディエーターは、気管支平滑筋の攣縮や血管透過性の亢進、また気道過分泌を惹起する。
- 好酸球から放出されるmajor basic protein (MBP)に代表される組織傷害性タンパクは気道上皮の損傷をもたらすことなどを介して気道過敏性を亢進させる。また、気道上皮傷害は外来性のアレルゲンの通過を容易にする。
- 持続する気道炎症は、気道傷害とそれに引き続く気道構造の変化(気道リモデリング)を惹起し、非可逆性の気流制限をもたらし、気道過敏性をさらに亢進させる。
- 気道過敏性が亢進することにより、冷気吸入あるいは受動喫煙などを含む、様々な非特異的因子により気道は収縮しやすくなる。



・ダニアレルギーによるアトピー型喘息は主として、「アレルギー性好酸球性気道炎症」の経路によるが、自然免疫が関わる「非アレルギー性好酸球性炎症」の経路が関与するかどうかは十分証明されていない。

・ライノウイルスなどの微生物感染は、アトピー型喘息の発症や増悪に関連する重要な因子である。

- ・Lipoxin A₄が2型自然リンパ球からのIL-13産生や細胞遊走を抑制する可能性が示唆されているが確立されていない。

05

▶▶▶ 診断

▶▶▶ ダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎の診断

- 問診が重要である。通年性のくしゃみ、鼻の痒み、鼻漏、鼻閉の典型的鼻症状を有し、目の痒みなどの眼症状、咳、喘鳴、呼吸困難などの喘息症状などを伴う場合は、ダニアレルギーである可能性が考えられる。これに皮膚テストあるいは特異的IgE検査の結果を組み合わせ診断する。さらに鼻汁好酸球検査が陽性、あるいは誘発テスト^{注1)}が陽性であればダニアレルギーと確定できるが、鼻汁好酸球検査は1回の検査では陰性になることもある。なお総IgE値は診断には有用でない。

注1) 現時点ではダニ誘発テスト用ディスク(検査薬)が市販されていないため、施行する場合はハウスダストディスクで代用する。

- 発作性反復性の鼻の痒み・くしゃみ、鼻漏、鼻閉が典型的鼻症状である。これらの鼻症状は朝起床時や気温の変化などにより起こることが多い。
- 典型的な鼻内所見では、下鼻甲粘膜が蒼白に腫脹し、水様性鼻汁を認める。鑑別を必要とする非アレルギー性非感染性の鼻粘膜過敏症として、本態性鼻炎(血管運動性鼻炎)と好酸球増多性鼻炎がある。前者は、鼻汁好酸球陰性、皮膚テストおよび血清IgE抗体検査陰性であり、後者は鼻汁好酸球は陽性であるが、皮膚テストやIgE抗体検査は陰性である。また、感染性鼻炎として、いわゆる鼻かぜ(急性鼻炎)との鑑別も重要である。多くはウイルス性で、咽頭痛、発熱、関節痛などを伴うことが多い。通常は数日で鼻漏が粘性になり治癒する。細菌感染を生じると膿性鼻漏となり経過が長引き、副鼻腔炎を合併すると頭痛や頬部痛を来すことがある。鼻かぜでは、初期にはくしゃみや水様性鼻漏、鼻閉を呈し、鑑別が困難な事があるが、通常は数日で鼻漏が粘性になり、治癒に至る。鼻汁検査で好中球が主体となることも参考になる。副鼻腔炎は通常、くしゃみはなく、好中球増加を伴う粘性・粘膿性鼻漏が主体で、画像検査で副鼻腔陰影の増強を認める。ただし好酸球性副鼻腔炎を合併する場合は、好酸球の増加がみられる。
- 標準的な検査の流れを図4に示す。

▶▶▶ ダニアレルギーによるアトピー型喘息の診断

- 夜間および早朝に出現しやすい発作性の呼吸困難や喘鳴、咳の反復がみられる。
- 自然にあるいは治療により寛解する気流閉塞がみられる。気道可逆性の証明として、ピークフローの日内変動が20%以上、 β_2 刺激薬吸入により1秒量(FEV₁)が12%以上の増加かつ絶対量で200mL以上の増加を認める。小児においても基本的に成人に準ずるが、改善率が重視される場合が多い。COPDで気道可逆性陽性を示すことがある。

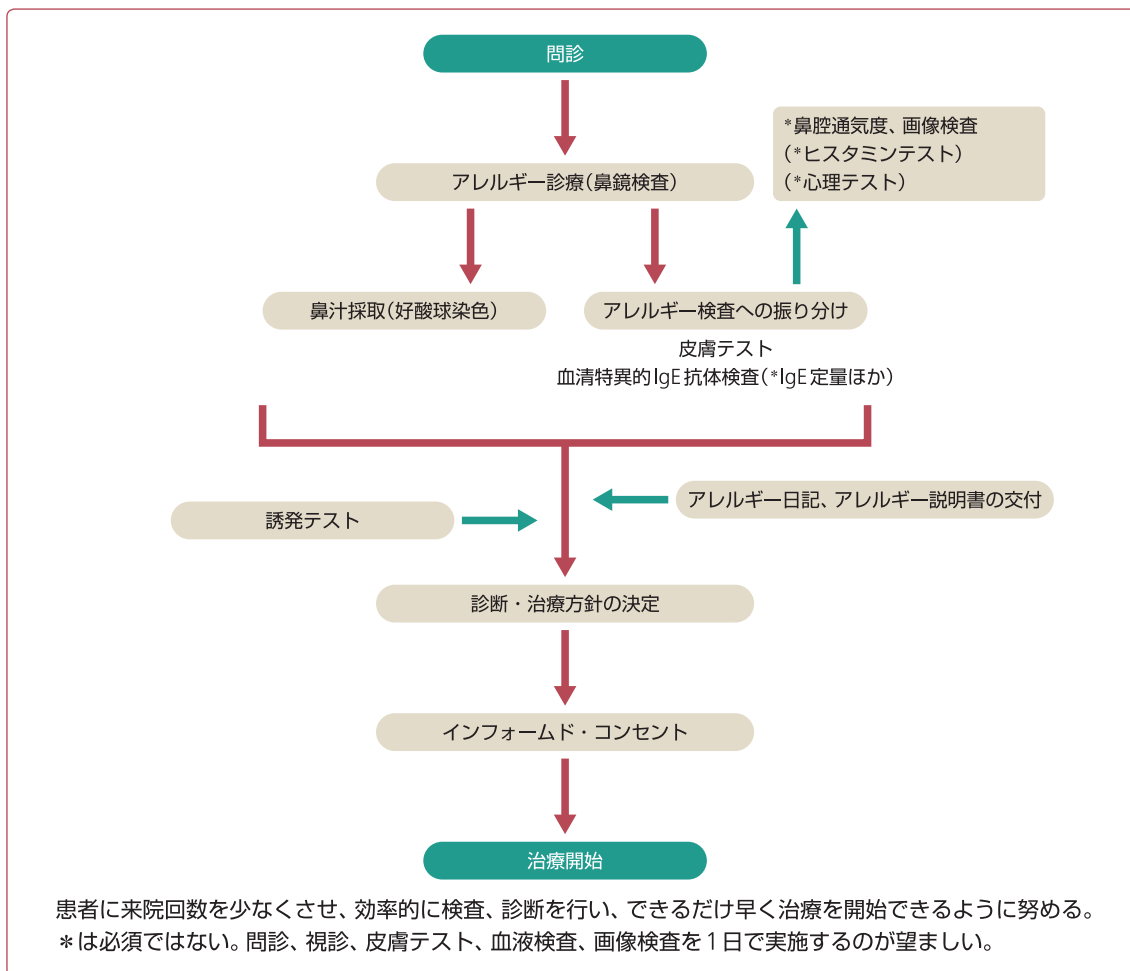


図4 アレルギー性鼻炎の標準的な検査の流れ

鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版(改訂第8版)、p21より引用改変

- ➡ アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進を認める、いわゆる気道過敏性が存在する。
- ➡ 気道炎症として喀痰、末梢血中あるいは喀痰中の好酸球の増加、eosinophil cationic protein (ECP)の高値、クレオラ体の存在などが重要であり、またバイオマーカーとして呼気中のNO濃度の高値を認める。
- ➡ 皮膚テストあるいは血液中の特異的IgE検査の結果を組み合わせで診断する。アレルギー吸入誘発テストが陽性であればダニアレルギーと確定できるが、実施が可能な施設は限られる。なお、総IgE値は診断には有用でない。
- ➡ アトピー型喘息においては、ダニをはじめ真菌類、飼育ペットなどの環境アレルギーに対する特異的IgE抗体の存在を認める。
- ➡ 鑑別診断疾患の除外として、症状が他の心肺疾患に因らないことを示すことが重要である。
- ➡ 標準的な診断の目安、診断の流れを図5に示す。

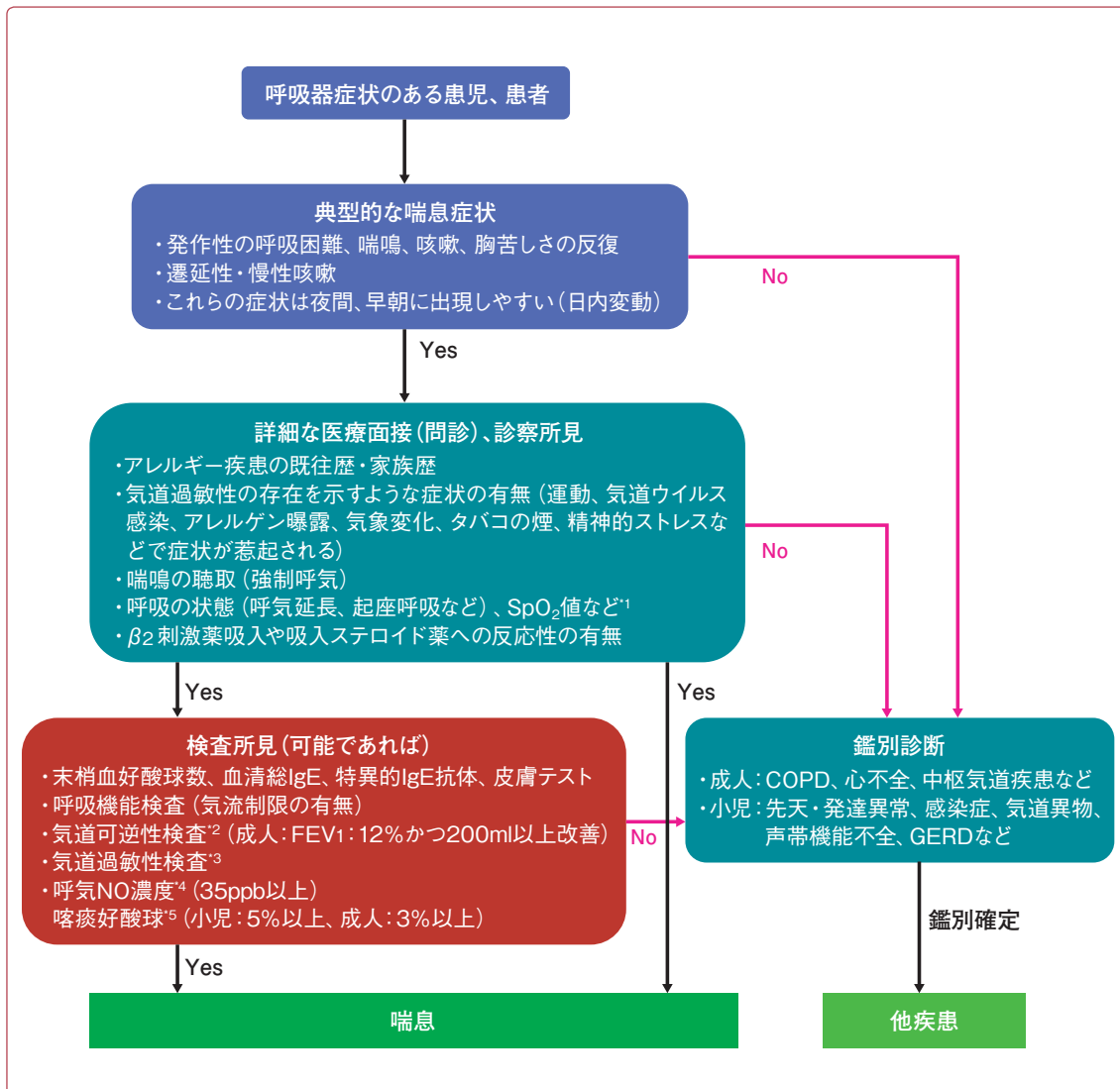


図5 喘息診断の手順

- * 1：動作、会話などの生活の状態、意識障害などの評価を行う。
- * 2：小児においても基本的に成人に準ずるが改善率が重視される場合が多い。
：COPDで気道可逆性陽性を示すことがある。
- * 3：COPDや心不全、健常人の約10%などで軽度の気道過敏症を示す。
- * 4：ICS未治療下で有用。
：日本人非喘息小児中央値：小学男児12ppb、女児10ppb、中学男子18ppb、女子11ppbである。
：米国胸部疾患学会ガイドラインでは、小児の気道炎症カットオフ値は35ppbである。
：日本人成人では、35ppb以上であれば喘息病態ありとされる。
：アレルギー性鼻炎では若干高値となり、好酸球性副鼻腔炎などで高値を示す。
- * 5：喀痰細胞診では好酸球の定量化はできないが、FeNOが施行し得ない場合は代替になる。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017, p29より引用改変

▶▶▶ ダニアレルギー回避指導の実際

● アレルギー免疫療法を施行する場合には、その効果を確実に得るために、十分なアレルギー回避は必須である。ダニアレルギーに可能な限り曝露されないように以下の点を参考に患者指導を行う。

- ①常に室内を清潔にし、ダニが繁殖しやすい環境(室内温度25℃以上、相対湿度60%以上)を避け、室内の清潔や通気を心がける。
- ②ダニが繁殖しやすい絨毯や布製ソファなどの使用は避け、フローリングの床が望ましい。
- ③床や畳の掃除機かけは、1回20秒/m²の時間をかけて毎日行うことが望ましい。
- ④寝具の管理は重要であり、寝具への掃除機かけは、20秒/m²の時間をかけて週1回以上行う。シーツや寝具はこまめに交換や洗濯することが望ましい。
- ⑤優れた品質の防ダニシーツの効果はある程度望めるが、殺ダニ剤の使用は推奨されない。
- ⑥年1回は室内の徹底した大掃除が必要である。
- ⑦室内ペット(犬、猫、うさぎ、齧歯類など)飼育は、ペットアレルギーの新規感作やダニアレルギーの増加をもたらすため避ける。

〔ダニアレルギーの対症療法：薬物療法の概要〕

▶▶▶ ダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎の薬物療法

- 鼻炎の病型および重症度に基づいた段階的な薬物療法が推奨される(表1)。
- 成人および小児におけるダニアレルギー性鼻炎の治療には、第2世代ヒスタミンH1受容体拮抗薬や、鼻噴霧用ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬などが推奨される。
- 第1世代ヒスタミンH1受容体拮抗薬は、鎮静作用と抗コリン作用があるため、第2世代ヒスタミンH1受容体拮抗薬が利用できる場合には推奨されない。特に小児ではけいれん性疾患との関連性が指摘されているので注意する。
- 鼻閉型や充全型で特に鼻閉が強い場合には、鼻噴霧用ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂受容体拮抗薬などが推奨され、必要に応じて併用する。
- くしゃみ、鼻漏型で重症であれば鼻噴霧用ステロイド薬と第2世代ヒスタミンH1受容体拮抗薬を併用する。
- ヒスタミンH1受容体拮抗薬と経口血管収縮薬の合剤は鼻閉が強い患者にも有効と考えられるが、長期の使用を避けるか、長期に使用する場合には副作用に十分留意する。

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 ④鼻噴霧用ステロイド薬	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抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③Th2サイトカイン阻害薬 ④第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 ⑤鼻噴霧用ステロイド薬	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 もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬 血管収縮薬配合剤
	①、②、③、④のいずれか1つ。	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、②、③、④、⑤のいずれか1つ。 必要に応じて①、②、③に⑤を併用する。		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。

(鼻アレルギー診療ガイドライン2016、p67より引用改変)

- ▶重症の鼻閉がある患者では、点鼻用血管収縮薬の短期併用も検討する。ただし、2歳未満の小児には禁忌であり、原則として6歳以上の小児および成人に用いる。
- ▶気管支喘息合併例には、ロイコトリエン受容体拮抗薬が上気道・下気道の双方に有効であり、特に鼻閉が強い患者では使用が推奨される。
- ▶薬物療法が奏効しない場合には、鼻内構造異常の有無、手術適応の有無について耳鼻咽喉科専門医に相談する必要がある。

▶▶ ダニアレルギーによるアトピー型喘息の薬物療法

- ▶喘息の重症度(表2、5)に対応した段階的な薬物療法が推奨される。
- ▶5歳以下の喘息では、治療ステップ1においては長期管理薬を必ずしも必要とせず、発作の強度に応じた薬物投与が基本となる。追加治療薬としてロイコトリエン受容体拮抗薬あるいはクロモグリク酸ナトリウムを用いてもよい。治療ステップ2ではロイコトリエン受容体拮抗薬などを長期管理薬とし、これは低用量吸入ステロイド薬あるいはクロモグリク酸ナトリウムとしてもよい。治療ステップ3以上では吸入ステロイド療法が第1選択治療薬となる。治療ステップ3では中用量の吸入ステロイド薬を用い、効果が不十分な場合はロイコトリエン受容体拮抗薬を併用する。治療ステップ4においては吸入ステロイド薬を高用量としつつ、ロイコトリエン受容体拮抗薬を併用することも考慮する。それでもコントロール不十分な場合には、高用量の吸入ステロイド薬に β_2 刺激薬(貼付)を併用するか、吸入ステロイド薬の増量、あるいは経口ステロイド薬を考慮する(表3)。
- ▶6～15歳の喘息における薬物療法の選択基準で、ステップ3、4では中用量、高用量の吸入ステロイド薬、あるいはそれぞれ低用量、中用量のサルメテロール・フルチカゾン配合剤を使用する(表4)。なお、ステップ4の追加治療として抗IgE抗体薬を考慮する。
- ▶成人喘息では長期管理に関する薬物療法では、治療ステップ1から、吸入ステロイド療法が第一選択薬となる。吸入ステロイド薬の投与量を見極めて段階的な薬物療法を行う(表5、6)、ステップ1では低用量、ステップ2では低～中用量、ステップ3では中～高用量、ステップ4では高用量となる。ただしステップ1においては、吸入ステロイド薬が使用できない場合にはロイコトリエン受容体拮抗薬あるいはテオフィリン徐放製剤も使用可能であり、また症状が稀な場合には長期管理薬を用いない選択肢もありえる。治療ステップ2および3では、各々の用量のステロイド療法に加えて、必要に応じて長時間作用型 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤を追加する。治療ステップ4では、さらに適応があれば抗IgE抗体薬が使用でき、これらでもコントロールが困難な場合には経口ステロイド療法が考慮される(表6)。なお、治療ステップ3～4においては、長時間作用型抗コリン薬であるチオトロピウムを併用することも承認されている。

表2 治療前の症状に基づく小児の気管支喘息の重症度分類

	重症度	症状程度ならびに頻度
小児	間欠型	・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する。 ・ときに呼吸困難を伴うことがあるが、 β_2 刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し、持続しない。
	軽症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週末未満。 ・ときに呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない。
	中等症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日持続しない。 ・ときに中・大発作となり日常生活が障害されることがある。
	重症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が毎日持続する。 ・週に1～2回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される。
	最重症持続型	・重症持続型に相当する治療を行っていても症状が持続する。 ・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し、入退院を繰り返して、日常生活が制限される。

アレルギー総合ガイドライン2016、p131より引用改変

表3 小児の気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(5歳以下)

治療ステップ	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3 ^{*2}	治療ステップ4 ^{*2}
長期薬物治療	基本治療 発作の強度に応じた薬物療法	下記のいずれかを使用 ▶ LTRA ^{*1} ▶ 低用量ICS ▶ DSCG	▶ 中用量ICS	▶ 高用量ICS (LTRAの併用も可)
	追加治療 下記のいずれかを使用 ▶ LTRA ^{*1} ▶ DSCG	▶ 上記治療薬を2つ、 もしくは3つを併用	上記にLTRAを併用	以下を考慮 ▶ 高用量ICS+ β_2 刺激薬 (貼付) ▶ ICSのさらなる増量 ▶ 全身性ステロイド薬

短期追加治療	貼付薬もしくは経口薬の β_2 刺激薬(数日から2週間以内)
	コントロール状態が改善したら中止する。改善が不十分ならばステップアップを考慮する。

発作治療	▶ SABA 頓用 [改善しない場合は急性増悪(発作)への対応(第8章)を参照]
------	--

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬 DSCG：クロモグリク酸ナトリウム ICS：吸入ステロイド薬 SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬

追加治療：基本治療によってコントロール状態が改善したものの十分なコントロールが得られない場合に1ヵ月以上の継続治療として考慮する治療。追加治療でも十分なコントロールが得られない場合はステップアップを行う。

短期追加治療：長期管理中に感冒や季節性の変動などで一過性のコントロール悪化が認められた場合に2週間以内で追加する治療。喘鳴や呼吸延長など、明らかな急性増悪(発作)の所見はないが、運動、啼泣の後や起床時などに認められる一過性の咳嗽、覚醒するほどではない夜間の咳き込みなどが認められるときに併用し、コントロール状態が改善したら速やかに中止する。2週間以上必要である場合には、追加治療やステップアップを行う。

*1：小児喘息に適用のあるその他の経口抗アレルギー薬(Th2サイトカイン阻害薬など)を含む。

*2：治療ステップ3以降の治療でコントロール困難な場合は小児の喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい。

なお、5歳以上ではSFC(サルメテロール・フルチカゾン配合剤)も保険適用がある(治療ステップ、投与量は表4を参照)。

吸入ステロイド薬の用量の目安($\mu\text{g}/\text{日}$)

	低用量	中用量	高用量
FP、BDP、CIC	～100	～200	～400
BUD	～200	～400	～800
BIS	～250	～500	～1,000

FP：フルチカゾン
BDP：ベクロメタゾン
CIC：シクレソニド
BUD：ブデソニド
BIS：ブデソニド吸入懸濁液

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017、p129より引用

表4 小児の気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(6～15歳)

治療ステップ	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3 ^{*3}	治療ステップ4 ^{*3}
長期管理薬	基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	下記のいずれかを使用 ▶低用量ICS ▶LTRA ^{*1}	下記のいずれかを使用 ▶高用量ICS ▶中用量SFC ^{*2} 以下の併用も可 ・LTRA ・テオフィリン徐放製剤
	追加治療	▶LTRA ^{*1}	▶上記治療薬を併用	上記に以下のいずれかを併用 ▶LTRA ▶テオフィリン徐放製剤

短期追加治療	▶貼付薬もしくは経口薬の β_2 刺激薬(数日から2週間以内)
	コントロール状態が改善したら中止する。改善が不十分ならばステップアップを考慮する。

発作治療	▶SABA 頓用[改善しない場合は急性増悪(発作)への対応(第8章)を参照]
------	--

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬 ICS：吸入ステロイド薬 SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬 SFC：サルメテロール・フルチカゾン配合剤

追加治療：基本治療によってコントロール状態が改善したものの十分なコントロールが得られない場合に1ヵ月以上の継続治療として考慮する治療。追加治療でも十分なコントロールが得られない場合はステップアップを行う。

短期追加治療：長期管理中に感冒や季節性の変動などで一過性のコントロール悪化が認められた場合に2週間以内で追加する治療。喘鳴や呼吸延長など、明らかな急性増悪(発作)の所見はないが、運動、啼泣の後や起床時などに認められる一過性の咳嗽、覚醒するほどではない夜間の咳き込みなどが認められるときに併用し、コントロール状態が改善したら速やかに中止する。2週間以上必要である場合には、追加治療やステップアップを行う。

*1：DSCG吸入や小児喘息に適用のあるその他の経口抗アレルギー薬(Th2 サイトカイン阻害薬など)を含む。

*2：SFCは5歳以上から保険適用がある。SFCの使用に際しては原則として他の β_2 刺激薬は中止する。

*3：治療ステップ3以降の治療でコントロール困難な場合は小児喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい。

吸入ステロイド薬の用量の目安(μ g/日)

	低用量	中用量	高用量
FP、BDP、CIC	～100	～200	～400
BUD	～200	～400	～800
BIS	～250	～500	～1,000

FP：フルチカゾン
BDP：ベクロメタゾン
CIC：シクレソニド
BUD：ブデソニド
BIS：ブデソニド吸入懸濁液

サルメテロール(SLM)/フルチカゾン(FP)配合剤(SFC)の用量の目安

用量	低用量	中用量	高用量
FP/SLM(μ g/日)	100/50	200/100	400～500/100
使用例	SFC 50エアゾール 1回1吸入 1日2回	SFC 100 DPI 1回1吸入 1日2回	中用量SFC+中用量ICS あるいはSFC 250 DPI* 1回1吸入 1日2回

※小児適用なし

SFC 50 μ gエアゾール製剤：1噴霧中 FP 50 μ g/SLM 25 μ g、100 μ g DPI製剤：1吸入中 FP 100 μ g/SLM 50 μ g

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017、p130より引用

表5 治療前の症状に基づく成人の気管支喘息の重症度分類

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
対象症状	(軽症間欠型相当) ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満	(軽症持続型相当) ・症状が週1回以上、しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月2回以上	(中等症持続型相当) ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほぼ毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上	(重症持続型相当) ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば

アレルギー総合ガイドライン2016、p78より引用

表6 成人の喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬 (低用量) 上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	吸入ステロイド薬 (低～中用量) 上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤使用可 ^{*5}) LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬 (中～高用量) 上記に下記のいずれかを1剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤使用可 ^{*5}) LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA ^{*6}	吸入ステロイド薬 (高用量) 上記に下記の複数併用 LABA (配合剤使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA ^{*6} 抗IgE抗体 ^{*2, 7} 経口ステロイド薬 ^{*3, 7}
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}
	発作治療 ^{*4}	吸入SABA	吸入SABA ^{*5}	吸入SABA ^{*5}	吸入SABA

ICS：吸入ステロイド薬 LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬 LAMA：長時間作用性抗コリン薬 LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬 SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬

- * 1：抗アレルギー薬は、メチルグルタミン酸遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、トロンボキサンの阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。
- * 2：通年性吸入アレルギーに対して陽性かつ血清総IgE値が30～1,500 IU/mLの場合に適用となる。
- * 3：経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠的投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小限を維持量とする。
- * 4：軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作についてはガイドラインの「急性増悪(発作)への対応(成人)」の項を参照。
- * 5：ブデソニド/ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合には、同剤を発作治療にも用いることができる。長期管理と発作治療をあわせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。
- * 6：チオトロピウム臭化物水和物のソフトミスト製剤。
- * 7：LABA、LTRAなどをICSに加えてもコントロール不良の場合に用いる。

アレルギー総合ガイドライン2016、p77より引用

〔 ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の実際 〕

▶▶▶ ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法のポジショニング

- ▶ 通年性の生活環境アレルゲンである家塵ダニを病因とするアレルギー疾患に対して、アレルゲン免疫療法は自然経過を修飾する可能性のある唯一の治療法である。
- ▶ アレルギー性鼻炎では、アレルゲン免疫療法は、臨床症状を改善させ、薬物減量効果を有することが、メタ解析で示されている。
- ▶ アトピー型喘息では、アレルゲン免疫療法は、臨床症状と気道過敏性を改善させ、薬物減量効果を有することが、メタ解析で示されている。また、標準治療を施行したうえでも、追加効果があることが示されている。
- ▶ 効果については、十分なエビデンスの構築がさらに求められている。SCIT、SLITは長期にわたる治療を必要とする一方で、中には無効例も存在する。一般に、他のアレルゲンに感作がなく、ダニにのみ感作を認める患者では高い効果を期待できる。
- ▶ 3～5年にわたり免疫療法を施行した場合、治療終了後も、年余にわたって効果が持続することが期待される。また、アレルギー患者で観察される新規のアレルゲン感作を抑制することが報告されている。なお、花粉症による鼻炎のみの場合にはアレルゲン免疫療法を行うと喘息発症予防効果があることが報告されている。
- ▶ 実施にあたっては、患者に長所・短所を十分に説明し、インフォームド・コンセントを得る必要がある(表7、表8)。
- ▶ ダニアレルギーの診療およびその免疫療法については専門的な知識・技能が求められる。免疫療法にはアナフィラキシーのリスクがあるため、その適切な対応が可能な施設で実施すべきである。SLITについても、副作用に対して適切な判断と対応が求められる。ダニを有効成分とするハウスダスト(HD)によるアレルゲン免疫療法を施行している患者で、標準化ダニアレルゲンによる免疫療法への切り替えが考慮される場合があるが、そのプロトコルは十分に確立されてはいない。
- ▶ 小児におけるアレルゲン免疫療法の適応は成人と同様である。5歳未満のダニアレルギー児に対しては、その臨床効果が研究レベルでは報告されているが、一般臨床の場では適応はないと考えられている。2歳未満の小児などに対する安全性は確立されていない。
- ▶ ハウスダストによるアレルゲン免疫療法の新規の導入は推奨しない。

▶▶▶ 施行すべき医師

- ▶ 施行すべき医師：ダニアレルギーの治療およびアレルゲン免疫療法に精通した医師。
- ▶ “アレルゲン免疫療法に精通した医師”とは、アレルゲン免疫療法に関して以下

の知識・経験を持つ者とする。

- ・アレルギー免疫療法の適応疾患、作用機序、有効性
- ・アレルギー免疫療法の方法、副作用とその対応

- ▶ アレルギー免疫療法を推進・指導するプログラムは、日本アレルギー学会が国内外の関連学会と協力し作成するものとする。

▶▶▶ 適応患者の選択

- ▶ ダニアレルギー免疫療法の適応患者は、小児・成人ともに以下の基準を考慮して選択される。SCITの適応は、アレルギー性鼻炎・アトピー型喘息、SLITの適応は、現状ではアレルギー性鼻炎のみである。小児について、本剤を適切に舌下投与できると判断された場合にのみ投与する。また、低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。
- ▶ アレルギー性鼻炎では、ダニをアレルゲンとするアレルギー性鼻炎の診断が確定しているすべての患者で適応がある。ヒスタミンH₁受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、鼻噴霧用ステロイド薬の投与、あるいは手術療法などで症状を十分にコントロールできない患者で、特に勧められる。
- ▶ アトピー型喘息では、軽症から中等症持続型(小児では症状コントロールに経口ステロイドを必要としないJPGLでの重症持続型まで。表2)で、%FEV₁が70%以上の患者を選択し、安定期に治療を開始する^{注1)}。ダニアレルゲンの関与が明確で、罹病期間は10年未満であることが望ましい。感作された有毛ペットを飼育中の患者や、真菌など他の通年性アレルゲンの感作がみられる患者では効果が低いことが想定されるので、慎重に適応を判断する。アレルギー性鼻炎合併喘息患者では、鼻炎に対する効果もあわせて期待できる。喫煙継続患者は、吸入ステロイド薬の喘息治療効果が減弱することが知られており、免疫療法の効果が十分に発揮されないことが考えられる。
喘息におけるダニSLIT^{注2)}については日本では保険適応がなく、現時点での適応疾患はアレルギー性鼻炎のみである。

注1) 米国の喘息ガイドラインであるExpert panel report 3 (EPR3)においては、軽症から中等症持続型相当(6段階の治療ステップのうちステップ2～4)において、アトピー型喘息ではSCITによるアレルギー免疫療法を考慮することとされている。

注2) 国際喘息ガイドラインであるGlobal initiative for asthma(GINA) 2017においては、ダニに感作された鼻炎合併喘息で%FEV₁が70%以上であって、ICSのみではコントロールが不十分な症例ではダニSLITを考慮することとされている。

- ▶ 薬物療法の減量を望む患者。
- ▶ 薬物療法で望ましくない副作用が現れる患者。

表7 ダニアレルギーに対するSCITの説明・指導文書例

● アレルギー免疫療法とは

アトピー型喘息やアレルギー性鼻炎の患者さんに、アレルギーをわずかな量から開始し、徐々に量を増加させながら注射し、過剰な免疫反応を弱めていき、症状を起こりにくくする治療法です。唯一の原因療法で、体質改善的な治療法です。

● 治療の流れ

初めに、採血または皮膚テストを実施して、ダニが原因アレルギー(抗原)かどうかを確かめます。他のアレルギーについても合わせて検査します。これは各種のアレルギー(例えば飼育中のペットやカビなど)に対するアレルギーをもっていると効果が減弱するからです。呼吸機能が低下していると副作用が出やすくこの治療を受けられませんので、呼吸機能検査を受けていただきます。

実際には、低濃度のアレルギーエキスを少量から投与していきます。30分は副作用が出現しないかを観察させていただき、30分後に注射部位の皮膚反応を測定します。初めは週1～2回受診していただきます。皮膚の腫れが大きくなければ、少しずつ量を多く、濃度を高くしていきます。目標濃度となったら、維持量とし、その後間隔をあけ、2週に1回、4週に1回としていきます。

毎週1～2回外来に通い、徐々にアレルギーの量を増やしながら、注射を続けます。効果を期待できる量を維持量としますが、維持量に達するまで毎週通院していただく必要があります。維持量に達すれば、2～4週間毎とします。場合により6～8週毎にまで間隔を延長できることがあります。3年以上を目標にこれを続けます。

● 有効性について

効果は個体差がありますが、喘息では、症状が軽くなる、薬が減量できる、喘息の重症度と関係する気管支の敏感さ(気道過敏性といいます)が改善する、一部の方では治癒する、などの効果が期待されます。罹患期間が短く、呼吸機能が良好に保たれている喘息患者さんで有効性が高く、特に、アレルギー性鼻炎合併例で効果が高いことがわかっています。70%前後の患者さんで有効性が認められています。

● 副作用について

- ①アナフィラキシーショック(一般に重篤なものが、約100万回の注射で1回に起こるとされています。我が国においては2～10%程度の患者さんで、特に高用量の投与によってアナフィラキシーを含む何らかの全身的な副作用が認められています。)
- ②過敏症(喘息発作の誘発、眼または口唇の浮腫、じんましんなど)
- ③注射部位の皮膚症状(腫脹、硬結、疼痛、しびれなど)
- ④その他(注射部位の色素沈着、頭痛、脱力感、不快感、倦怠感、発熱)

上記の副作用がおこる可能性があります。適時処置をさせていただきます。最も頻度が高いのが、注射部位の腫脹で、必発です。ステロイド軟膏で対処します。非常にまれですが、アナフィラキシーショックといい、呼吸困難・喘息様発作、血圧低下、ときに死亡にいたる副作用が生じる可能性があります。第1選択薬治療であるアドレナリンという注射がすぐできるように、あらかじめ準備しておきます。

表8 ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対するSLITの説明・指導文書例

● アレルギー免疫療法とは

アレルギー性鼻炎の患者さんに、アレルギーをわずかな量から開始し、徐々に量を増加させながら投与し、過剰な免疫反応を弱めていき、症状を起こりにくくする治療法です。

● 治療の流れ

症状とアレルギー検査からダニを原因とするアレルギー性鼻炎と診断された方が対象となります。喘息や口腔内に疾患のある方、他の疾患で治療を受けている方は使用薬剤によっては舌下免疫療法が適応にならないことがありますので担当医師とよく相談して下さい。妊娠中、授乳中の方も新たに舌下免疫療法を開始するのは避けましょう。

1日に1回舌下に投与します。投与時は舌下で崩壊するまで保持し、唾液で飲み込みます。投与後5分間はうがいおよび飲食を控えることが必要です。投与前後2時間は入浴や激しい運動は避けます。投与するダニエキスの量は一定量まで(維持量と言います)増加しますが、そのスケジュールは医師の指導に従って下さい。また、初回投与は当院で実施し、念のため投与後30分間は医師の監視下で副作用が出てもすぐに診察が出来るようにします。2回目からは自宅で投与していただきますが、なるべく家族や人が居るところで行いましょう。

7日以上休薬した場合、再開には医師に相談してください。

● 有効性について

3年以上の投与が必要です。70%前後の患者さんに改善効果が認められます。このダニエキスをを用いた国内での検討では1年間の投与しか行われていませんが、参加した方の全体では投与前に比べて症状が約半分程度に改善し、プラセボ(薬効のない偽薬)投与に比較して20%前後の改善がみられています。海外の試験では1年間の投与1年後にも症状の改善効果が同程度に続いていたことが示されています。

● 副作用について

頻度は少ないですが重い副作用の報告もあります。国内でアナフィラキシーショックの報告はありませんが、海外では1億回の投与で1回程度生じたとの報告があります。その他注意しなくてはならない咽頭や喉頭の腫れが数%の頻度で、また頻度は少ないですが喘息の発作誘発の報告もあり、医師への連絡と相談が必要です。その他の副作用として咽頭の刺激感、口腔の痒み、腫れ、耳の痒みなどがみられますが、これらの多くは自然に改善します。強い症状が続くときには投与を中止して医師にご相談ください。

▶▶▶ 免疫療法はSCITかSLITか

- アレルギー性鼻炎では、SCIT、SLITのいずれの適応にもなる。アトピー型喘息では、現時点ではSCITの適応となるが、アレルギー性鼻炎合併喘息では、SLITも可能である。
- ダニアレルギーによるアレルギー性鼻炎およびアトピー型喘息で、SCITはSLITと比較して、効果が高いとの報告がみられる。一方で安全性に関しては、SLITはアナフィラキシーなどの全身副反応が少ない。
- 複数アレルギー感作に対するSLIT併用の方法論は確立していない。
- SLITを受ける場合は自宅での治療が主体のため、SCIT以上に、患者自身が免疫療法の意義と実際の使用方法について十分に理解する必要がある。
- 患者の背景因子などを考慮し、慎重に投与法を選択すべきである。

▶▶▶ ダニアレルギーにおけるSCITの施行法

[SCITの施行施設と施行医師]

- ①ダニアレルゲンによるSCITは、アナフィラキシーあるいは喘息発作などに対する迅速な対応が可能な施設においてのみ行われるべきである。
- ②上記施設において、SCITに熟達した医師により、あるいはその監督下において、十分な注意を払って施行されるべきである。

[対象患者]

- ①特異的IgE抗体が病態に関与している患者を対象とする。他の通年性環境アレルゲンに対する感作がなく、特にダニアレルゲン感作のみを認める患者で高い効果を期待できる。
- ②アレルギー性鼻炎では、軽症から重症までが治療対象となる。
- ③成人のアトピー型喘息では軽症から中等症持続型(%FEV₁が70%以上)が対象となる(表5)。
- ④小児のアトピー型喘息では、経口ステロイド薬を症状コントロールに必要としない%FEV₁ 70%以上(呼吸機能が測定可能な場合)の重症持続型(JPGI)までが対象となる(表2)。
- ⑤喘息では、安定期に治療を開始する。感作された有毛ペットを飼育中の患者や、真菌など他の通年性アレルゲンの感作がみられる患者では効果が低いことが想定されるので慎重に適応を判断する。喫煙継続例も効果が期待しがたいので注意を要する。アレルギー性鼻炎合併喘息患者では鼻炎に対する効果も合わせて期待できる。

[適応外(禁忌)あるいは慎重投与]

- ① β 遮断薬を使用中の患者。
- ②%FEV₁が70%未満、または不安定な気管支喘息患者。
- ③全身性ステロイド薬の連用や抗がん剤を使用している患者。
- ④治療開始時に妊娠している患者。
- ⑤急性感染症に罹患しているとき。
- ⑥自己免疫疾患の合併や既往、または濃厚な家族歴を有する患者。

なお、転居の予定がある、または継続的な通院が困難である患者では慎重に考慮する。

[実施法]

- ①初回治療濃度は皮内反応閾値か、その1/10とする。喘息の合併がなければ閾値濃度でもよい。

- ②投与濃度、量は必ずダブルチェックする。
- ③前腕あるいは上腕の皮下に注射を行う。注射部位は揉まない。
- ④濃度を上げるとき、ロットが変わるときは、より注意する。
- ⑤通常法の場合は週1～2回、投与量を増量していく。増量期では注射後30分は必ず監視下に置く。注射部位の即時型皮膚反応径(発赤および腫脹)を確認する。一定の注射回数で副作用なく増量した最終量を維持量とする(例：表9)。
- ⑥注射30分後の皮膚反応径が3cm以上に到達した場合には、原則として次回は増量しない。同量の注射を反復して反応径が小さくなった場合には再増量を考慮する。また前回投与時、帰宅後に遅发型反応が生じていないかを確認し、喘息発作などの全身反応が生じていた場合も増量せず減量を考慮する。
- ⑦維持量に到達後は2週に1回の注射を数回反復し、その後、原則として4週に1回の維持注射を3年以上行う。維持注射の間隔は、皮膚反応が軽減すれば6～8週に1回とすることもある。
- ⑧継続して治療ができるように患者を指導する。
- ⑨ショックなどの副作用が生じた際には迅速に対応する。
- ⑩妊娠をしていても、維持期なら問題はないので継続可能である。

〔スケジュール〕

高濃度の維持量に達するまでの増量法として、100%増量法、50%増量法、クラスター法、ラッシュ法(後二者は専門施設でのみ行われている)などが報告されている(表9)。

〔アナフィラキシーへの注意〕

SCITを施行した際にアナフィラキシーなどがみられた事故の主な原因は、「バイアル(濃度)間違い」と「患者の取り違い」とされている。その対策として下記のような処置が推奨される。

例①：医師と看護師などによるダブルチェックを必ず行う。

例②：患者名と生年月日を必ず注射の際に確認する。

例③：患者自身にアレルギーエキスの濃度、バイアルの色、種類を記憶してもらう。

〔SCITの安全性について〕

- 一般的に、SCITにおいては、500～1,000回の注射で1回(0.1～0.2%)程度の全身副作用が、また、100万～250万回の注射で1回程度の致死的副作用発現の危険性があるとされる。最近の米国での調査では、全身反応は約1,000回の注射で1回(0.1%)、重篤なアナフィラキシー(Grade 4；アナフィラキシーショック)は100万回の注射で1回みられた。また、2,300万回の注射で1例の死亡があった。
- 喘息におけるSCIT全般を評価した最近のメタ解析では、患者1人当たりの全身反応の発生率は5～7%と報告されている。

表9 高濃度の維持量に達するまでの増量法(SCIT)

100%増量法	週1～2回の注射で、各アレルギー濃度につき、3～4回の注射で10倍濃いアレルギー濃度に到達させていく方法。 安全性、有効性も50%増量法と同等であり、通院回数、注射の頻度を軽減できる。 以下に、合計20回程度で300JAU (1,000JAU/mL、0.3mL)を維持量としたケースの例を記載する。			
	スケジュール例：皮内反応閾値が1JAU/mLだった場合			
	週1～2回	回	濃度(JAU/mL)	投与量(mL)
		1	0.1	0.05
		2	0.1	0.1
		3	0.1	0.2
		4	0.1	0.3
		5	1	0.05
		6	1	0.1
		7	1	0.2
		8	1	0.3
		9	10	0.05
		10	10	0.1
		11	10	0.2
		12	10	0.3
		13	100	0.05
		14	100	0.1
		15	100	0.2
		16	100	0.3
		17	1000	0.05
		18	1000	0.1
19		1000	0.2	
20	1000	0.3		
閾値の1/10より開始。週1～2回注射を行う。 このケースでの維持量は、300JAU (1,000JAU/mL、0.3mL)としている。 維持量到達後、注射期間を徐々に延長し、原則として4週に1回として3～5年維持する。				
50%増量法	1～2回の注射で、7～9回程度で10倍濃いアレルギー濃度に到達させていく方法。安全性は高いが、維持量に達するまで、長期間頻回の通院を要する。			
クラスター法	週1回、1時間ごとに1日3～5回注射を行い、数週間で維持量に到達させていく方法。短期間で維持量に達することが可能である。			
ラッシュ法	1日5～6回注射を反復し、数日間で維持量に到達させる方法。入院が必要だが数日間で維持量に到達できる長所がある。			

- ▶ダニエキスによるSCITに関しては、我が国において、注射ベースで0.2～0.4%、患者ベースで2～10%程度の患者で、主に500JAU以上の投与によってアナフィラキシーを含む全身反応が認められている。また我が国の単施設からの報告では、特別な処置を要する重篤または高度の全身反応の発現頻度は、注

射ベースで0.12%であった。我が国における、ダニ標準化抗原を用いたSCITのデータは現時点では少ないが、他のアレルギーより副反応が出現しやすい可能性もあり、その対処法を熟知する必要がある。

- 重篤なアナフィラキシーを発現する危険因子として、重症もしくはコントロール不良の気管支喘息、以前のアナフィラキシーの既往、 β 遮断薬やACE阻害薬の使用、投与用量の誤り、重篤な心疾患の合併、ラッシュ法、急性感染症罹患時、投与直後の激しい運動、注射部位の著しい皮膚反応、患者間違いなどが考えられる。
- 副作用は投与後30分以内が多い。アレルギーの増量中が多いが、維持期でも見られる。
- 注射部位の痒痒感や発赤・腫脹は比較的多く認められるが、治療プロトコルに影響を及ぼすことは少ない。しかし、大きな発赤・腫脹が認められる場合には全身性反応の出現に注意し、増量期であれば増量の延期、維持期であれば維持量の減量を検討する。
- 毎回の注射前にヒスタミンH₁受容体拮抗薬の内服を行うことで、重篤な副反応の危険性が軽減できるとする報告がある。
- SCITを施行する患者にはこれらの副作用に関する情報を含め、事前に十分な説明を行い、質問の機会を与えたうえで、開始前にインフォームド・コンセントを取得しておく。

▶▶▶ ダニアレルギーにおけるSLITの施行法

〔対象患者〕

- ① 特異的IgE抗体が病態に関与している患者を対象とする。
- ② 軽症から重症までダニアレルギー性鼻炎患者を治療対象とする。

〔禁忌〕

- ① ダニSLIT製剤の投与によりショックをおこしたことがある患者。
- ② 重症の気管支喘息患者(SLIT製剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある)。

〔慎重投与〕

- ① ダニSLIT製剤またはダニアレルギーによる診断・治療によりアレルギー症状を発現したことがある患者。
- ② 気管支喘息患者(全身性アレルギー反応が生じた場合、重症化するおそれがある)。
- ③ 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者(例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等)。

〔年代別の基本的注意の要点〕

- ①小児では、適切に舌下投与ができる場合にのみ投与すること。保護者等に対しても適切な投与方法を指導すること。5歳未満の幼児に対する安全性は確立されていない。
- ②妊娠中の安全性は確立されていないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。また授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。

〔スケジュール〕

- A舌下錠：**通常、1回100単位(IR) (19,000JAU)を1日1回舌下投与から開始し、1回投与量は100単位(IR)ずつ、300単位(IR)まで増量する。なお、漸増期間は、原則として3日間とするが、患者の状態に応じて適宜延長する。
- B舌下錠：**通常、1日1回舌下投与する。1週目は3,300JAU、2週目は10,000JAUと増量し、以後10,000JAUを維持量として連日継続投与する。(但し、今後投与スケジュールについては変更もあり得る)。

〔重要な基本的注意の要点〕

- ①ダニSLIT製剤により、アナフィラキシーを含むアレルギー反応発現の可能性があること、またその対処法について十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。
- ②事前に次の点を十分に説明、指導すること。
 - 1)服用後30分また投与開始初期は特にアナフィラキシー等の発現に注意する。
 - 2)服用する前後2時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。
 - 3)アナフィラキシー等の対処等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましい。
 - 4)喘息症状の悪化があるときは、本剤服用の可否について医師に相談する。
 - 5)急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。
- ③ダニSLIT開始初期(約1ヵ月)には口腔内症状など副作用の発現が多いので注意すること。
- ④抜歯後や口腔内に傷や炎症がある場合、状態を十分観察し投与の可否を判断すること。
- ⑤症状が改善しても中止すると再発しえるので、中止は経緯を観察し慎重に行うこと。
- ⑥他の免疫療法薬との併用は副作用が増加するおそれがあることから十分注意すること。
- ⑦非選択的 β 遮断薬服用の患者ではダニSLIT製剤によるアレルギー反応が強くあ

らわれることがある。またその処置のためのアドレナリンの効果が十分発現しないことがある。

- ⑧三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬服用の患者ではダニSLIT製剤によるアレルギー反応の処置のためのアドレナリンの効果が増強されることがある。
- ⑨重症心疾患、肺疾患、高血圧症の患者では、ダニSLIT製剤によるアレルギー反応の処置のためのアドレナリン投与が症状を悪化させる可能性がある。
- ⑩全身性ステロイド薬長期投与の患者では、本剤の効果が得られない可能性がある。
- ⑪1年以上投与しても効果が得られない患者では、投与継続を慎重に判断すること。

〔その他の注意事項〕

- 治療中に異常が認められた場合は、直ちに医療機関を受診するよう指導する。
- 誤って過量を服用した場合には、直ちに吐き出してうがいをし、翌日以降は正確な用量を服用するよう指導する。
- 誤って舌下に保持せず飲み込んでしまった場合には、同日は再度の服用を行わず、翌日以降に改めて正しい用法用量で服用するよう指導する。
- 服用を忘れたときには、同日中に気づいた場合はその日の分を服用するように、また前日に忘れた場合には翌日に1日分のみを服用するよう指導する。
- 他の舌下アレルギー免疫療法薬との併用時の安全性および効果は確立していない。アレルギー反応を含む副作用の発現が増加する可能性があるので併用する場合には十分注意する。

〔SLITの安全性について〕

- SLITはSCITと比較して、重篤なアナフィラキシーの危険性が低く、現在までのところ死亡例の報告はない。
- SLITによるアナフィラキシーの報告は国内で数例程度(0.1%未満)であり、そのうちダニ標準化アレルギーによるものが数例あるが、いずれも喘息あるいは食物アレルギーの合併例が多かった。
- 副作用の多くは局所反応であり、口腔掻痒感、口腔浮腫、咽頭刺激感、耳痒感などのアレルギー投与部位に関連した症状が大半を占める。一部に喘息発作、じんましん、消化器症状などが認められる。
- 副作用は服用後30分以内に出現することが多く、また、治療開始初期や休薬後の服用時には注意する。またSCITによるアナフィラキシーの既往のある患者、喘息合併例、 β 遮断薬やACE阻害薬の使用、SLIT治療薬の過量投与、重篤な心疾患の合併、急性感染症の罹患時、投与直後の激しい運動、口内炎や口腔内の傷などが危険因子となり得るので留意する。
- 小児において、他の年齢に比して特にリスクが高いとする報告はない。

〔 アナフィラキシーへの対処 〕

〔 医療現場におけるアナフィラキシーの基本的な治療(図6) 〕

●治療開始前に

- ①患者の循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。
- ②重篤な状態(心肺停止状態、ショック状態、気道狭窄：特に喉頭浮腫)と判断したら、救急・救命、麻酔科の専門治療に委ねる。

●速やかに同時に行う手順(③～⑤)

- ③可能であれば蘇生チームなどの支援を要請する。
- ④大腿部中央の前外側に0.1%アドレナリン(1mg/mL) 0.01mg/kgを筋肉注射する(最大量：成人0.5mg、小児0.3mg)。投与時刻を記録し、必要に応じて5～15分毎に再投与する。多くの患者は1～2回の投与で反応する。
- ⑤患者を仰臥位にする。嘔吐や呼吸促進がある場合は楽な体位にする。下肢を挙上させる。突然立ち上がったたり座ったりした場合、数秒で急変する場合がある。

●アナフィラキシー発症中に必要と判断した場合、いかなる時点でも行う手順

- ⑥フェイスマスクか経口エアウェイを用いて高流量(6～8L/分)の酸素投与を行う。可能であれば、パルスオキシメーターを使用して、酸素化を継続的にモニタリングすることが望ましい。
- ⑦太めの留置針(可能なら成人では14～16G)を用いて静脈路を確保する。必要に応じて0.9%生理食塩水1～2Lを急速に投与する(例えば、最初の5～10分間に成人で5～10mL/kg、小児で10mL/kgを投与する)。
- ⑧必要と判断した場合、直ちに胸骨圧迫法で心肺蘇生を開始できるように準備しておく。成人の場合、胸部圧迫法の速さは100～120回/分、深さは5～6cm、小児の場合、速さは100/回、深さは5cm。
- ⑨胸骨圧迫法のみ(手のみ)による心肺蘇生後に人工呼吸を行う。アナフィラキシー患者に対する挿管が必要な場合、対応可能な最も経験豊富な医療従事者が実施する。患者の舌および咽頭粘膜が腫脹し、血管浮腫および多量の粘液分泌があると、喉頭や上気道の解剖学的指標がわかりにくく、気管内チューブの挿入が困難になることがあるためである。患者には、あらかじめ3～4分間の酸素化を行った後に挿管すべきである。機械的人工換気が使用できない場合、リザーバー付きの自己膨張式バッグ、マスク、酸素投与による換気を数時間にわたり試みると、アナフィラキシーの治療に奏効することが多い。

[アナフィラキシー発症時の初期対応]

1 バイタルサインの確認

循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。

**2 助けを呼ぶ**

可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。

**3 アドレナリンの筋肉注射**

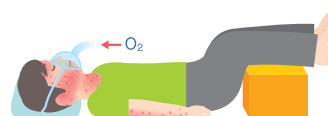
0.01mg/kg (最大量：成人0.5mg、小児0.3mg)、
必要に応じて5～15分毎に再投与する。

**4 患者を仰臥位にする**

仰向けにして30cm程度足を高くする。
呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。
嘔吐しているときは顔を横向きにする。
突然立ち上がったたり座ったりした場合、
数秒で急変することがある。

**5 酸素投与**

必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで
高流量(6～8L/分)の酸素投与を行う。

**6 静脈ルートの確保**

必要に応じて0.9% (等張/生理)食塩水を
5～10分の間に成人なら5～10mL/kg、
小児なら10mL/kg 投与する。

**7 心肺蘇生**

必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。

**8 バイタル測定**

頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、
酸素化を評価する。



図6 初期対応の手順

Simons FE, et al. WAO Journal 2011 ; 4 : 13-37 を引用改変

●第2選択薬

(アナフィラキシーの初期治療における以下の薬剤の使用はじんましん、喘息発作などの他の疾患の治療経験から行われている。)

①ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の静脈内投与。

例)マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン注[®]) 5～10mg (成人)、2.5～5mg (小児)

②β₂受容体刺激薬。

例)生理食塩水2mLにサルブタモール(ベネトリン[®])を成人は1回0.3～0.5mL (サルブタモールとして1.5～2.5mg)を、小児は1回0.3mL (1.5mg)を混ぜ、ネブライザーにて吸入。

③グルココルチコイドの静脈内投与。

例)ヒドロコルチゾン 200mg (成人)、最大量100mg (小児)、またはメチルプレドニンを50～100mg (成人) (1mg/kg、最大量50mg (小児))

④ヒスタミンH₂受容体拮抗薬の静脈内投与。

例)ラニチジンを50mg (成人)、1mg/kg、最大量50mg (小児)

以上の治療を行っても反応しない場合は救急・救命、または麻酔科の専門治療に迅速に委ねる。

(WAOアナフィラキシーガイドラインより我が国の実情に合わせて一部改変)

〔参考：アナフィラキシー対応で準備すべき薬剤以外の医療備品〕

病院で準備すべき薬剤以外の医療備品

治療のための医療機器
● 酸素(酸素ボンベ、流量計付きバルブ、延長チューブ) ● リザーバー付きアンビューバッグ(容量：成人 700 ～ 1,000mL、小児 100 ～ 700mL) ● 使い捨てフェイスマスク(乳児用、幼児用、小児用、成人用) ● 経鼻エアウェイ：6cm、7cm、8cm、9cm、10cm ● ポケットマスク、鼻カニューレ、ラリンジアルマスク ● 吸引用医療機器 ● 挿管用医療機器 ● 静脈ルートを確保するための用具一式、輸液のための備品一式 ● 心停止時、心肺蘇生に用いるバックボード、または平坦で硬質の台 ● 手袋(ラテックスを使用していないものが望ましい)
測定のために必要な機器
● 聴診器 ● 血圧計、血圧測定用カフ(乳幼児用、小児用、成人用、肥満者用) ● 時計 ● 心電計および電極 ● 継続的な非侵襲性の血圧および心臓モニタリング用の医療機器 ● パルスオキシメーター ● 除細動器 ● 臨床所見と治療内容の記録用フローチャート ● アナフィラキシーの治療のための文書化された緊急時用プロトコル

日本アレルギー学会、アナフィラキシーガイドライン2014、p14より引用

ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の手引き(改訂版)

非売品

2015年 4 月20日 第1版第1刷発行

2016年 6 月 8日 第1版第2刷発行

2018年 3 月31日 第2版第1刷発行

監修 一般社団法人日本アレルギー学会

編集 「ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の手引き」作成委員会

発行者 一般社団法人日本アレルギー学会(代表) 東田 有智

発行所 一般社団法人日本アレルギー学会

〒110-0005 東京都台東区上野 1-13-3 MYビル4階

TEL : 03-5807-1701 FAX : 03-5807-1702

URL : <http://www.jsaweb.jp/> E-mail : info@jsaweb.jp

制作 株式会社メディカルレビュー社

印刷 株式会社ディグ

本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込み、および送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は一般社団法人日本アレルギー学会が保有しています。

©日本アレルギー学会-2018/Printed in Japan

日本アレルギー学会

ダニアレルギーにおける アレルゲン免疫療法の手引き (改訂版)



一般社団法人 日本アレルギー学会