

2016. 8. 28

第50回日本アレルギー学会専門医教育セミナー

アレルギー疾患の検査法と治療総論

帝京大学医学部内科学講座

長瀬 洋之

アレルギー疾患の検査法総論

A) I型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: プリック、スクラッチ、皮内テスト
- 2) *in vitro*: 抗IgE抗体測定
RAST、イムノキャップ、アラスタット、イムファスト、MAST
- 3) *ex vivo*: ヒスタミン遊離試験、好塩基球活性化試験

B) III型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: Arthus反応
- 2) *in vitro*: 沈降抗体、ウエスタンブロット法、IgG, IgG4抗体測定

C) IV型アレルギー反応 (細胞性免疫)

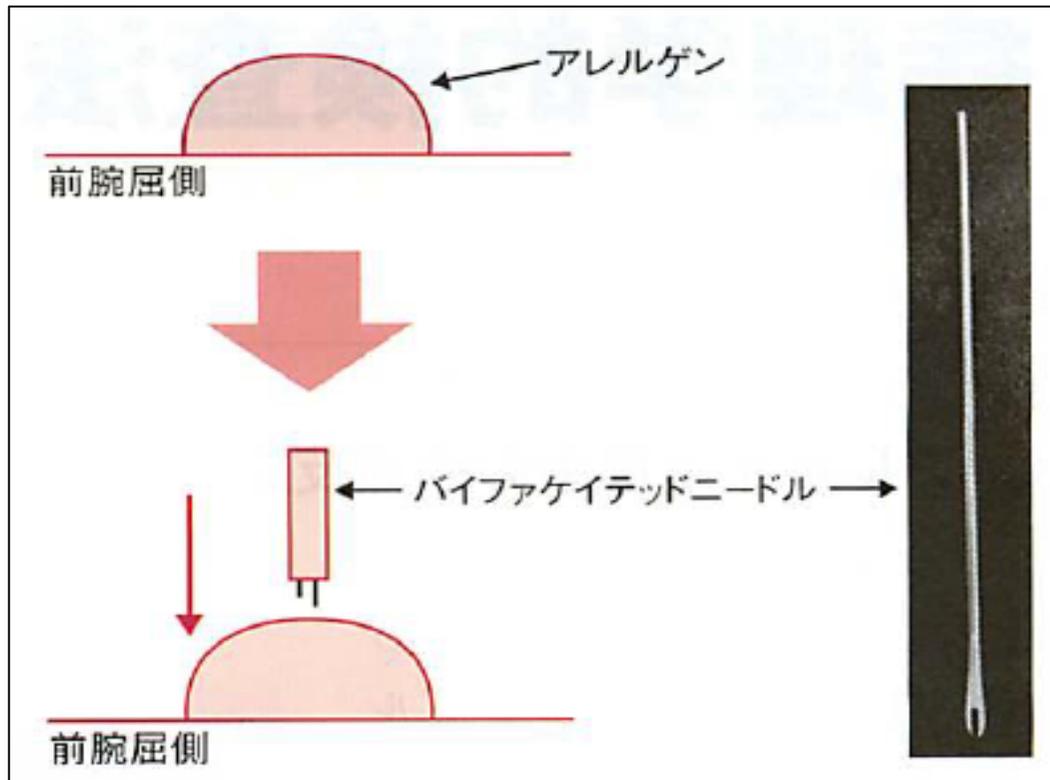
- 1) *in vivo*: パッチテスト
- 2) *ex vivo*: リンパ球刺激試験

D) 抗原誘発試験

- 1) 抗原吸入試験: 気管支喘息、過敏性肺炎
- 2) 食物経口負荷試験: 食物アレルギー

E) 好酸球性気道炎症検出: 呼気一酸化窒素濃度検査

プリックテストの方法



日本医師会生涯教育シリーズ
アレルギー疾患のすべて. 2016.7

前腕屈側にアレルギーを乗せて、その上を**27G程度の細い針 (バイファケイテッドニードル)**で刺し、膨疹を観察する。アレルギースクラッチエキス対照液「トリイ」を、陰性コントロールとして用いる。陽性コントロールとして二塩酸ヒスタミン10 mg/mlを同時に用いることもある²。また、果物などを検査に用いる場合は、材料を針で刺し、そのまま前腕屈側を刺す、**prick-prick test**を行う。

判定は15～30分後に膨疹径、紅斑径を測定する。**膨疹径が5 mm以上、または対照の2倍以上**を陽性とする⁴。プリックテストが陰性の場合にはスクラッチテストを行う。上述の細い針で出血しない程度に5 mmの線状の傷をつける。

皮内テスト

感度は、プリックテストに比較して、**著しく鋭敏**である。感度が高いために、**アナフィラキシーを誘発**することがあり、救急処置をとれる準備をしておくことが必要である。

ハウスダスト、花粉類、食品類、真菌類などは皮内テスト用アレルギーが市販されている。

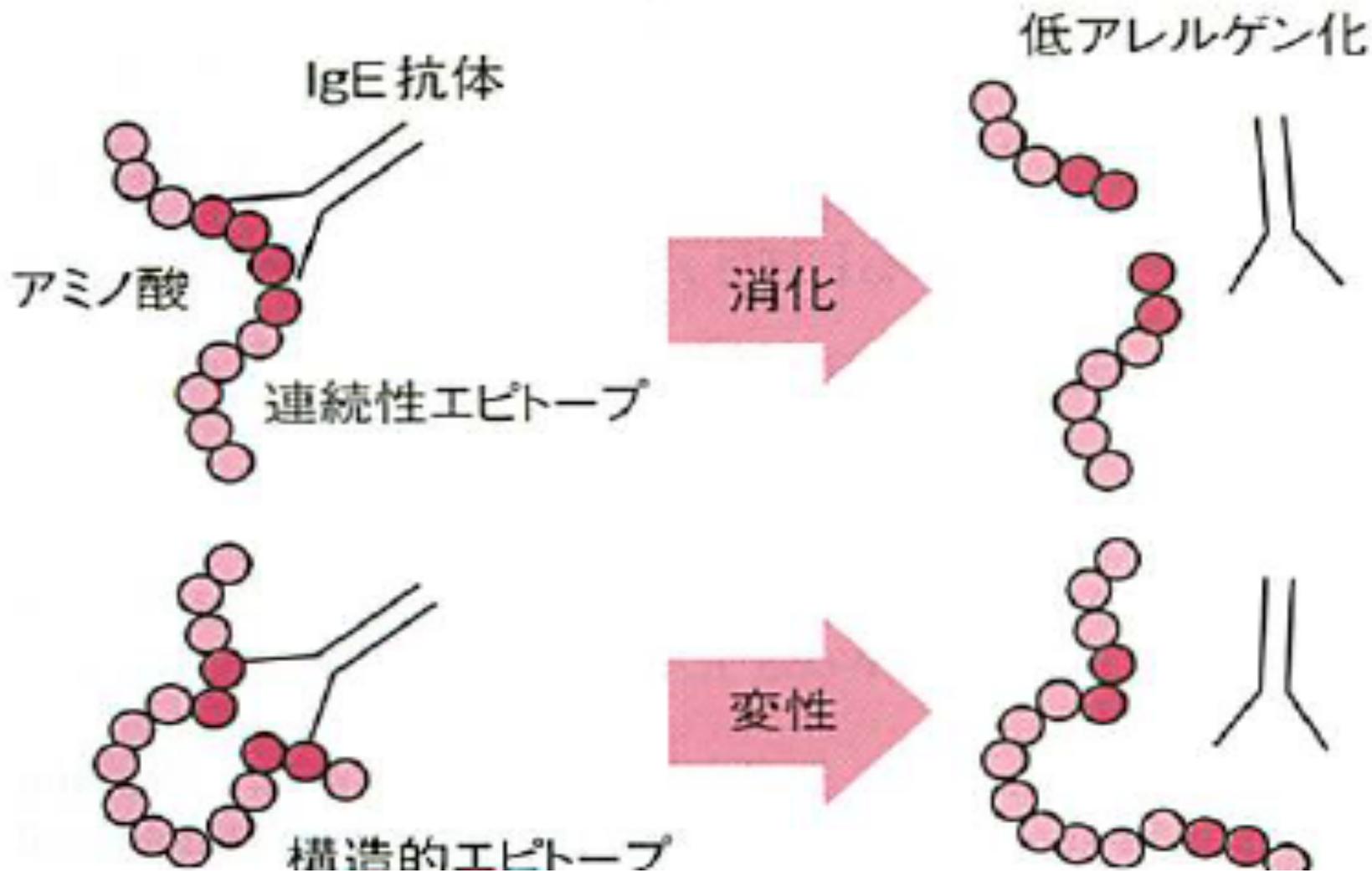
アレルギー液0.02 mlを前腕屈側の皮内に注射する。対照液として生理食塩水を用いる。15分後に膨疹と発赤の長径と短径を測定し、膨疹(長径×短径)/発赤(長径×短径)として記載する。**発赤径10 mm以下を陰性**とする²。

食物アレルギーでは、皮内テストはショックの可能性や偽陽性率が高く、診断のためには**通常行わない**⁴。

食物アレルギー診断における皮膚テスト

- 1) プリックテストは、血中抗原特異的IgE抗体検査と同様に診断感度は高いが、食物経口負荷試験と比較して特異度は低い。
- 2) 特異的IgE抗体検査で検出できない、乳児の食物アレルギーの原因抗原の早期診断において、プリックテストは特に有用。
- 3) 口腔アレルギー症候群においては、prick-prick testの有用性が高い。
- 4) 皮内テストはショックの危険性や偽陽性率が高く通常行わない。

アレルゲンエピトープと構造の変化



代表的な食物アレルギー

食物	タンパク質	アレルギー名	特徴
卵白	オボムコイド*	Gal d 1	加熱によって凝固しない
	オボアルブミン	Gal d 2	加熱凝固して、アレルギー性が低下する
牛乳	カゼイン*	Bos d 8	立体構造をとらない
	β -ラクトグロブリン*	Bos d 5	立体構造を有する
小麦	ω -5グリアジン*	Tri a 19	エピトープの繰り返し配列
	α -アミラーゼ/トリプシン インヒビターファミリー	Tri a 15,28,29,30	小麦粉喘息(吸入アレルギー)
ピーナッツ	2Sアルブミン*	Ara h 2	アナフィラキシーに関与
	PR-10	Ara h 8	主として口腔症状(OAS)をもたらす
大豆	2Sアルブミン	Gly m 8	即時型大豆アレルギーに関与
	PR-10	Gly m 4	豆乳のOASに関与
ゴマ	2Sアルブミン	Ses i 1	即時型ゴマアレルギーに関与
魚類	バルブアルブミン	Gad c 1(タラ)	魚種間で、含有量や相同性に違いが大きい
甲殻類	トロポミオシン	Pen a 1(エビ)	軟体類・貝類・節足動物(ダニ)とも共通
果物	PR-10	Pru p 1(モモ)	シラカバ花粉(Bet v 1)から感作される
	プロフィリン	Pru p 4(モモ)	イネ科花粉からの感作が代表的
	脂質輸送タンパク(LTP)	Pru p 3(モモ)	南欧からの報告が多いが、日本では少ない

*: 特異的IgE検査が臨床的に可能なアレルギー。
PR: pathogenesis-related protein.

IgE抗体検査法

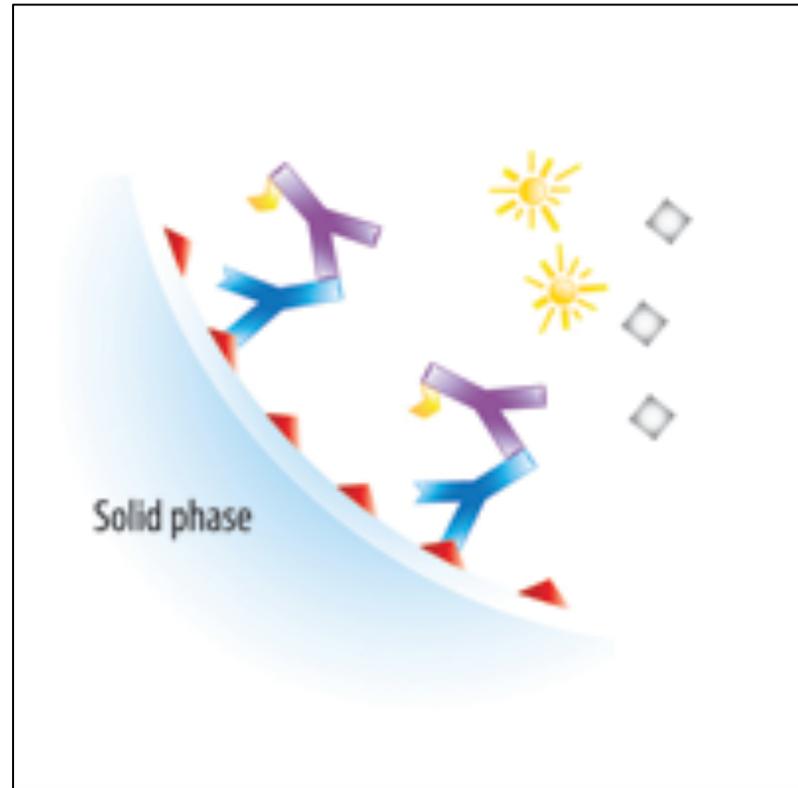
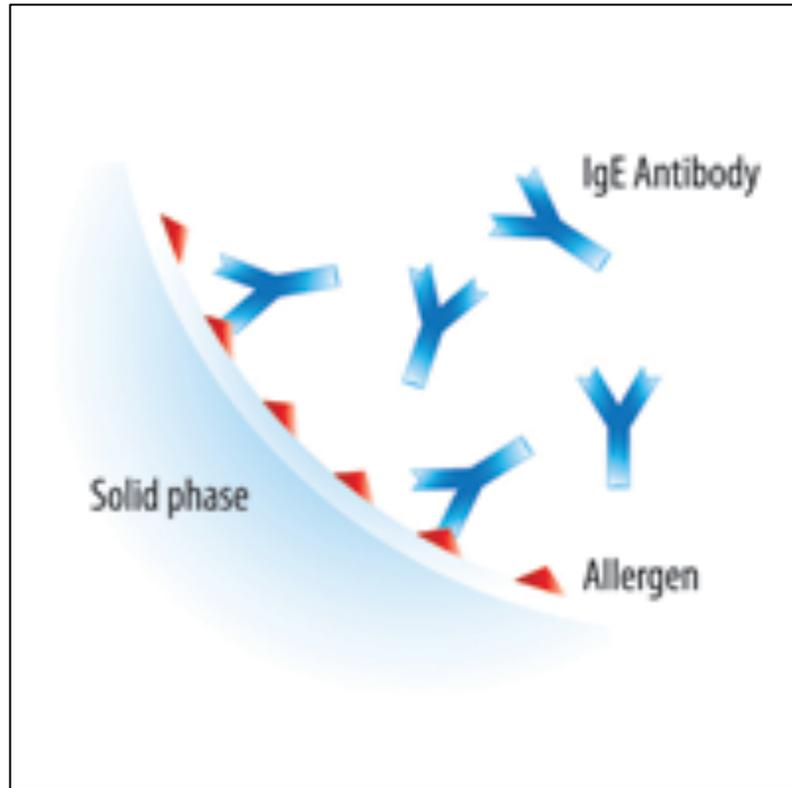
1960年代に開発された、ペーパーディスクを固相としてアレルゲンを吸着させたRAST (Radioallergosorbent test)が原点であるが、近年はCAP法 (capsulated hydrophilic carrier polymer)で主に測定されている。単項目測定を中心とするCAP、多項目測定が可能なMASTがある。

試薬名	原理	測定機器	販売会社
単項目測定法			
イムノキャップ アラスタット 3g イムファストチェック オリトン IgE	FEIA CLEIA イムノ クロマト法 EIA	Uni CAP 1000 イムライト 2000XPi 用手法 Dia Pack 2000	ThermoFisher (旧 Phadia) SIEMENS 三菱化学メディエンス 日本ケミファ、和光純薬
多項目同時測定法			
マスト イムノシステムズ IV	CLEIA	用手法、半自動	日立化成

ImmunoCAP Specific IgE の検査原理

蛍光酵素免疫測定法

FEIA: Fluorescence Enzyme Immunoassay



イムノキャップ固相アレルゲン-被験者血清中特異的IgE抗体-酵素標識抗ヒトIgE抗体-基質の反応後、蛍光強度を定量する

イムノキャップ®

プラスチックカプセル (イムノキャップ) にアレルゲンが吸着されている。ペーパーディスクに比較して約3倍の抗原吸着能を有し、感度が上昇した。

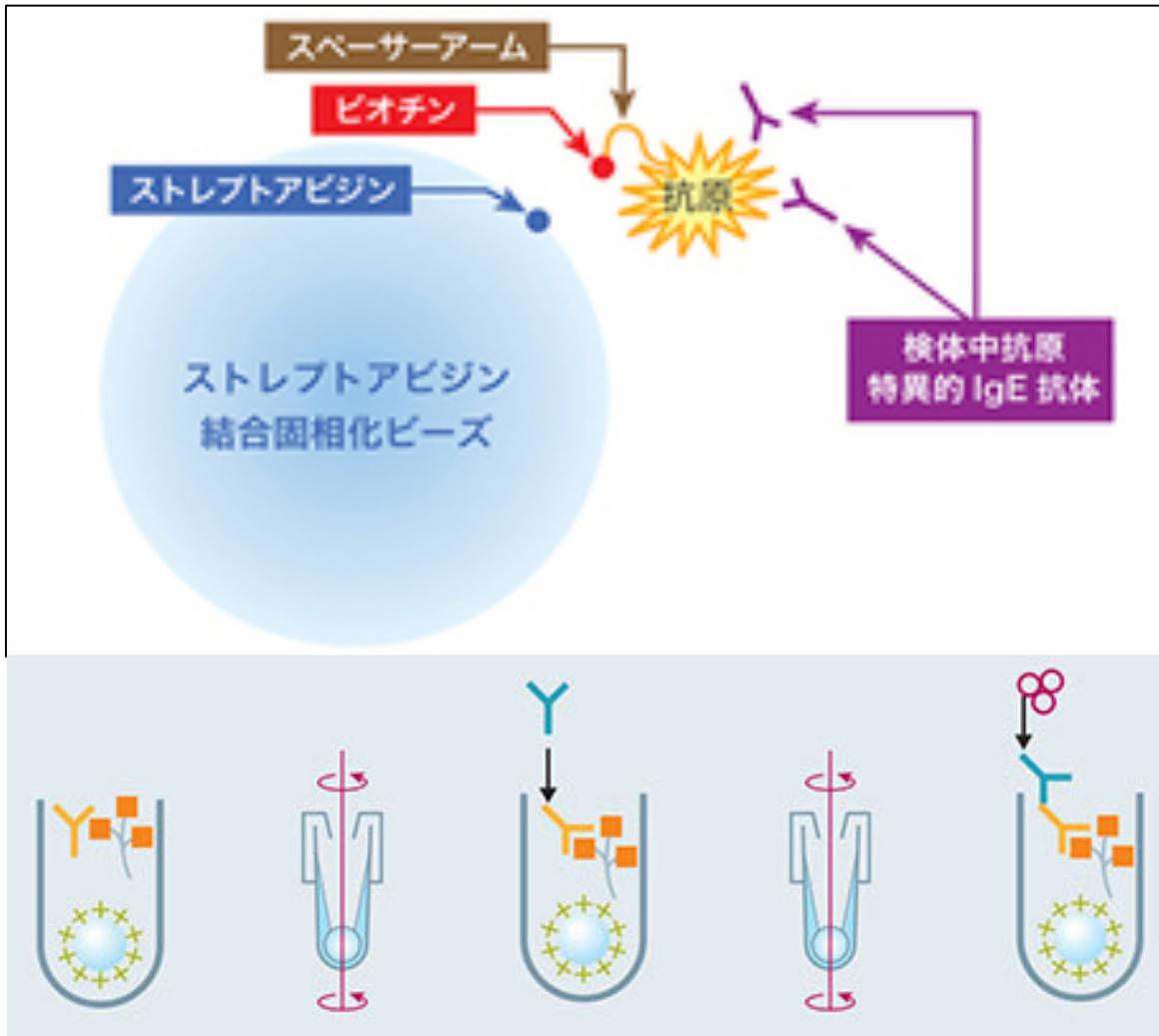
検査項目:

- 約200種類のシングルアレルゲン
- 数種類のアレルゲンを1個のイムノキャップに結合させたマルチアレルゲン検査
- リコンビナント技術によって作成したアレルゲンコンポーネント: オボムコイド (卵白由来), ω -5グリアジン (小麦由来)抗体などが測定可能。食物アレルギーの診断精度は高くなる²。

アラスタット3gAllergyの測定原理

化学発光酵素免疫測定法

CLEIA: Chemiluminescent enzyme immunoassay



アレルゲンをビーズに結合させ、
抗原抗体反応を液相で施行。
測定範囲は、
イムノキャップ®
(0.35~100 UA/mL)に比較し、
アラスタット3gAllergy
(0.1~500 IUA/mL)では広い。

イムファストチェック



微量全血で測定可能で、検査所用時間は約20分。3種類の抗体検査が可能。
イムファストチェックJ1 (スギ花粉/ヤケヒョウヒダニ/ネコ上皮)と、
イムファストチェックJ2 (卵白/牛乳/小麦)の2種類がある。

MAST (multiple antigen stimulation test)

MAST

クラス ルミカウント (LC) 判定

0	0 ~ 1.39	陰性
1	1.40 ~ 2.77	疑陽性
2	2.78 ~ 13.4	陽性
3	13.5 ~ 58.0	
4	58.1 ~ 119	
5	120 ~ 159	
6	160 ~ 200	



ペットボディ



アレルゲンが固定化された
ポリスチレンのウェル

- | | | |
|--------------|-------------|------------|
| 1. コナヒョウヒダニ | 12. シラカンバ | 23. コメ |
| 2. ハウスダスト I | 13. カンジダ | 24. マグロ |
| 3. ネコ皮膚屑 | 14. アルテルナリア | 25. サケ |
| 4. イヌ皮膚屑 | 15. ラテックス | 26. エビ |
| 5. オオアワガエリ | 16. キウイ | 27. カニ |
| 6. カモガヤ | 17. パナナ | 28. ミルク |
| 7. プタクサ混合物 I | 18. ゴマ | 29. 豚肉 |
| 8. ヨモギ | 19. ソバ | 30. 牛肉 |
| 9. スギ | 20. コムギ | 31. 鶏肉 |
| 10. ヒノキ | 21. ピーナッツ | 32. オボムコイド |
| 11. ハンノキ | 22. ダイズ | 33. 卵白 |

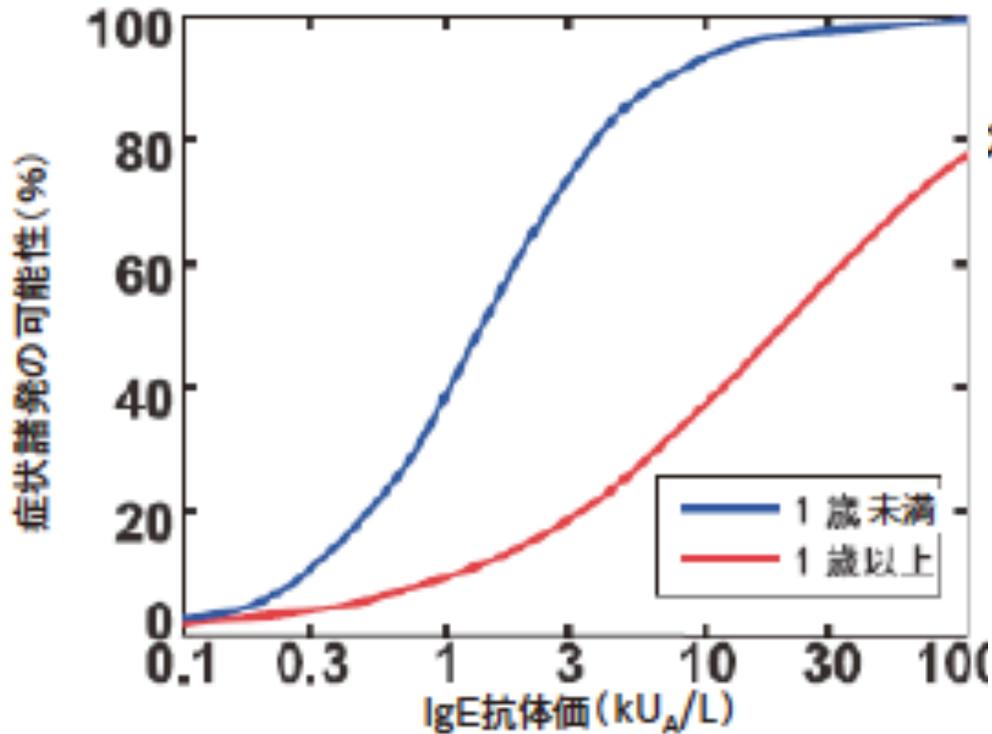
セルロース系に多項目のアレルゲンを吸着させてある。200 μ Lの血清量で33項目を測定できる。最近は、アスペルギルス、トマト、モモを加えた36項目を検査できるマストイムノシステムズIVが開発されている。

食物アレルギー診断における血中抗原特異的IgE検査

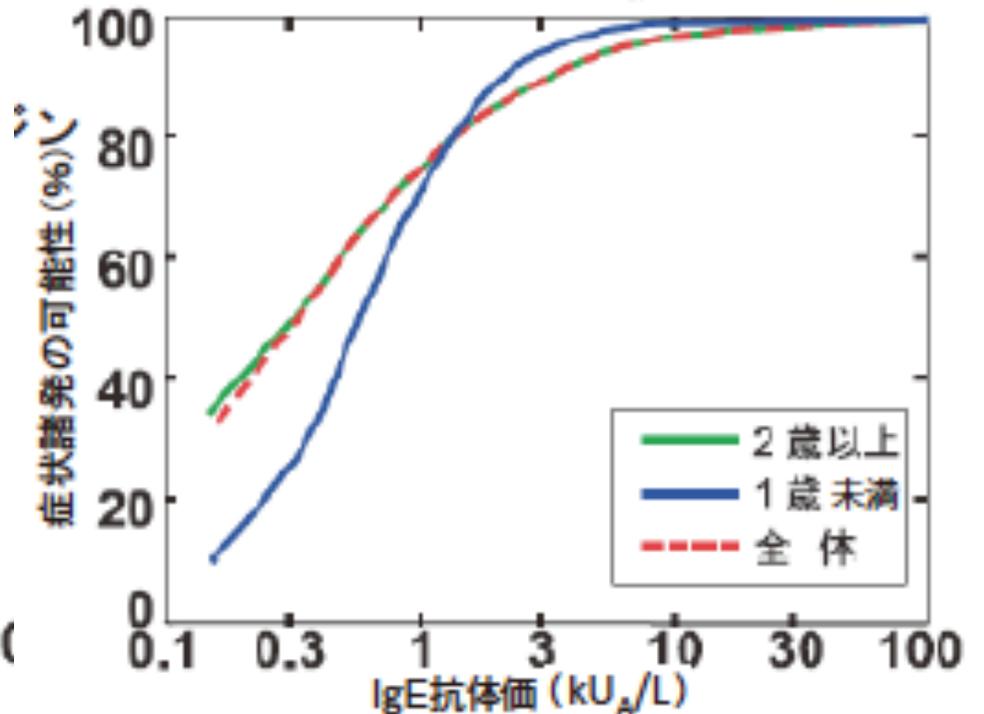
- 1) 抗原特異的IgE抗体陽性 (=感作されていることを示す)と、アレルギー症状が出現することとは必ずしも一致しないことを念頭におく。
- 2) 食物—食物、食物—環境抗原間での交叉抗原性の理解が重要である。
例) 甲殻類—軟体類、花粉—果物
- 3) 抗原特異的IgE抗体の測定として本邦では主に半定量性のあるイムノキャップとアラスタット3g Allergyが行なわれている。
- 4) アラスタット3g AllergyによるIgE抗体価はイムノキャップのものと相関するが、同一の値は示さないため単純に換算できない。
- 5) 我が国におけるイムノキャップ®によるIgE抗体価 (卵白、牛乳、小麦・ ω -5グリアジン、大豆)による食物経口負荷試験のプロバビリティー (症状誘発の可能性)が報告されている。卵白と牛乳と小麦のイムノキャップによるIgE抗体価に基づいた食物アレルギーの診断の陽性的中率は低年齢ほど高い³。
- 6) アレルゲンコンポーネントに対するIgE抗体価 (オボムコイド、 ω -5グリアジン、Arah2など)を用いることで食物アレルギーの診断精度は高くなる。

プロバビリティカーブ

小麦



ω-5グリアジン



あくまで確率論であることに留意する。

3. ヒスタミン遊離試験, 好塩基球活性化試験 (ex vivo)

IgE依存型アレルギーを惹起するマスト細胞は血液中に存在しないため、同様にIgE受容体を持ち、末梢血中に存在する好塩基球の活性化を検討する方法。アレルギー反応を患者自身の細胞で直接捉えるため、IgE依存型アレルギーの臨床症状と一致性が高いとされる。また、アナフィラキシーショックなどのハイリスク症例で、負荷試験を行わずに抗原診断を行うための補助検査として有用である。

- ・ ヒスタミン遊離試験 (histamine releasing test: HRT)

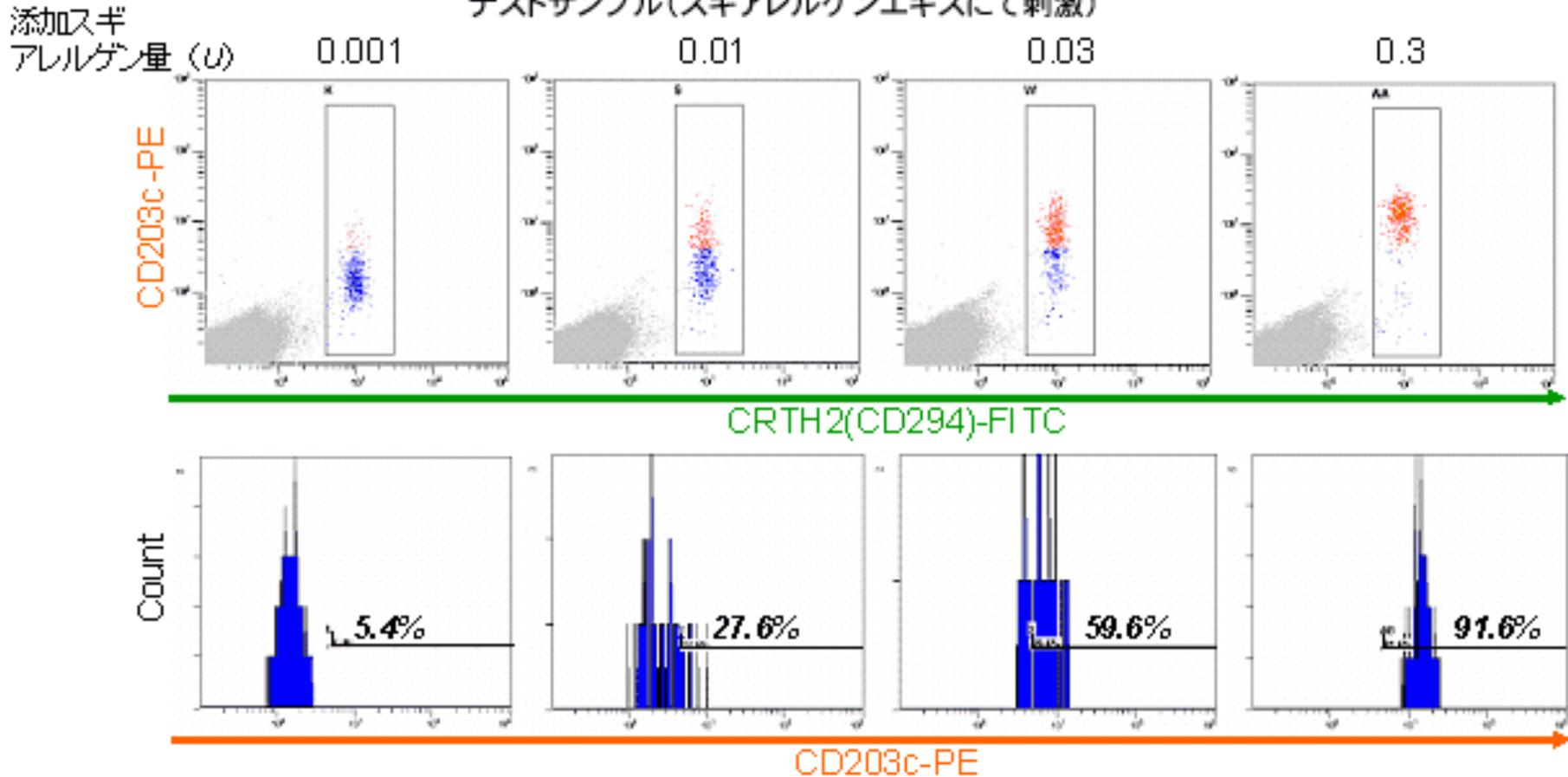
末梢血から分離した好塩基球にアレルゲンを反応させ、遊離されるヒスタミンを測定する。抗IgE抗体は、陽性コントロールとして用いられるが、殆ど反応しないlow-responderが、10~20%の症例で認められ、HRTの適応外。

ヒスタミン遊離試験 (HRT) [シオノギ]では、卵白・牛乳・小麦において、ヒスタミン遊離の最小抗原濃度が低い場合には、食物経口負荷試験が陽性になる確率が高い。鶏卵と牛乳では除去解除時期の決定に有効との報告がある。

現在の検査法は、アラポートHRTにおきかわっている。

好塩基球活性化試験 (Basophil activation test: BAT)

テストサンプル(スギアレルゲンエキスにて刺激)



アレルギーによる好塩基球活性化マーカー (CD203c) の発現変化を、フローサイトメーターによって解析。BAT 測定用アレルギーとして卵 (卵白、オボムコイド)、牛乳 (ミルク全タンパク、カゼイン)、小麦 (可溶性画分、粗製グリアジン、 ω 5 グリアジン)、スギ花粉以外に、任意のアレルギー (薬、化粧品、食品など) の測定にも対応できる (保険未収載)。

アレルギー疾患の検査法総論

A) I型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: プリック、スクラッチ、皮内テスト
- 2) *in vitro*: 抗IgE抗体測定
RAST、イムノキャップ、アラスタット、イムファスト、MAST
- 3) *ex vivo*: ヒスタミン遊離試験、好塩基球活性化試験

B) III型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: Arthus反応
- 2) *in vitro*: 沈降抗体、ウエスタンブロット法、IgG, IgG4抗体測定

C) IV型アレルギー反応 (細胞性免疫)

- 1) *in vivo*: パッチテスト
- 2) *ex vivo*: リンパ球刺激試験

D) 抗原誘発試験

- 1) 抗原吸入試験: 気管支喘息、過敏性肺炎
- 2) 食物経口負荷試験: 食物アレルギー

E) 好酸球性気道炎症検出: 呼気一酸化窒素濃度検査

III型アレルギー: IgG抗体検査法

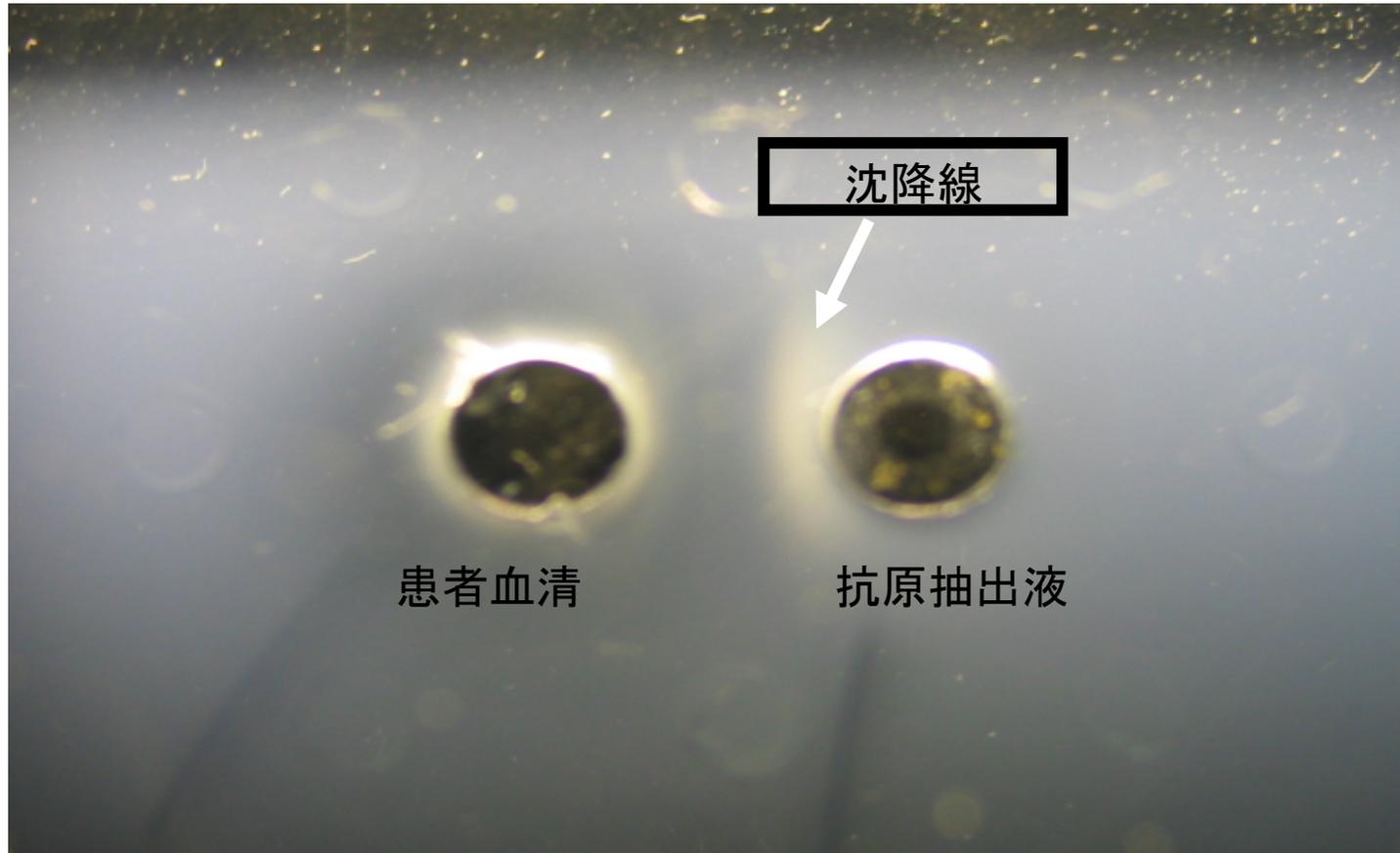
- ・ *In vivo*検査法: Arthus反応を用いて検出。
補体結合性IgG抗体をもつ個体に抗原を局所注入すると、**免疫複合体**の形成に伴って**補体系の活性化**が起こり、C3a, C5aが生成される。免疫複合体は、血小板活性化を介して血管透過性を亢進させ、好中球を局所に遊走させる。この結果、注射後**4~10時間後をピーク**とする皮膚の発赤、浮腫が出現するのがArthus反応。
III型アレルギー反応に属する。
- ・ *In vitro*検査法: 古典的な沈降抗体、凝集反応、補体結合反応以外にウエスタンブロット法、免疫測定法がある。

食物アレルギー診断における抗原特異的IgGとIgG4抗体検査の注意点

- ・ IgG (IgG4)抗体は臨床症状のない多くの患者で検出され、対照研究に基づいた**診断的価値は報告されていない**。
- ・ 血清IgG4抗体価測定は特異抗体の存在を確認するだけであり、**食物アレルギーの診断はできない**点に留意する³。

沈降抗体

Ouchterlony法と呼ばれる、二重拡散法を用いる。アガロース寒天層に小穴をあけ、抗原溶液と、血清等の抗体溶液を入れ、静置し、沈降線を観察



鳥関連過敏性肺炎：
飼育していた鳥の糞便の抽出液と患者血清とで反応陽性

IV型アレルギー：細胞性免疫検査法

・ *In vivo*検査法

パッチテスト: アレルギー性**接触皮膚炎の診断**に最も有用な検査であり、IV型アレルギー反応を検出する。

- ・原因物質を付着させたパッチテスターを、**上背部、上腕外側の正常部位**に貼付。**下背部や前腕は偽陰性を生じる可能性があるため避ける。**
- ・21種類のアレルゲンを2枚のパネルに配置したパッチテストパネル® (S)が製造販売承認を取得しており、より簡便に施行できる。
- ・判定は、貼付した**48時間後**に再診とし、パッチテスターを剥がし、テープ除去による刺激反応が消退する1時間30分～2時間後に1回目の判定を行う²。72時間後または96時間後、可能であれば1週間後も判定。
- ・判定は、国際接触皮膚炎研究班 (ICDRG)基準で行う (表2)。

IV型アレルギー: 細胞性免疫検査法

・ *In vitro*検査法

リンパ球刺激試験: 末梢血単核球を分離し、抗原を加えた際の活性化を、DNA合成時の³H-thymidine取り込みで定量する方法。

薬剤によるリンパ球刺激試験は、**DLST** (Drug lymphocyte stimulation test)と呼ばれ、培養期間は4日間である。薬剤等の特定の抗原を異物と認識する**感作リンパ球**が存在すると、再度薬剤等に曝露された際に、感作リンパ球が刺激を受けて**幼若化, 分裂, 分化**を起こす。薬剤によるリンパ球刺激試験は、特にIV型アレルギーの関与を知るために有用である。

アレルギーに対する反応を検討するALST (allergen-specific lymphocyte stimulation test)も、牛乳、卵白、ダニ、スギについてBMLでの検査が可能となっている (保険未収載)。

アレルギー疾患の検査法総論

A) I型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: プリック、スクラッチ、皮内テスト
- 2) *in vitro*: 抗IgE抗体測定
RAST、イムノキャップ、アラスタット、イムファスト、MAST
- 3) *ex vivo*: ヒスタミン遊離試験、好塩基球活性化試験

B) III型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: Arthus反応
- 2) *in vitro*: 沈降抗体、ウエスタンブロット法、IgG, IgG4抗体測定

C) IV型アレルギー反応 (細胞性免疫)

- 1) *in vivo*: パッチテスト
- 2) *ex vivo*: リンパ球刺激試験

D) 抗原誘発試験

- 1) 抗原吸入試験: 気管支喘息、過敏性肺炎
- 2) 食物経口負荷試験: 食物アレルギー

E) 好酸球性気道炎症検出: 呼気一酸化窒素濃度検査

抗原誘発試験

抗原吸入誘発試験: 喘息や過敏性肺炎

鼻誘発試験: アレルギー性鼻炎

点眼誘発試験: アレルギー性結膜疾患

経口負荷試験: 薬物や食物アレルギー

食物経口負荷試験

- 1) 専門の医師が誘発症状への緊急対応が十分可能な施設で行うべきである。
- 2) ①原因抗原診断、②耐性獲得の判断、③リスクアセスメントを主目的として行う。
- 3) **低年齢児**では、少量から徐々に負荷量を高めるステップを踏んだ**オープン法**で行う。**年長児あるいは成人**で主観的症状が入る場合は、**ブラインド法**を考慮する。
- 4) 耐性獲得の判断のための負荷試験は、できるだけ低年齢から施行し、食べられる食品を増やしたり、早期に除去解除ができるように計画する。
- 5) 負荷試験結果に基づき具体的に食べられる食品を示し、生活の質の改善につとめる。

食物経口負荷試験の実施における注意事項

- ・ 2006年4月に**入院**して行う食物経口負荷試験が保険適応となり、2008年4月からは**外来**における食物経口負荷試験に対しても適応が拡大された。外来における食物経口負荷試験は観察時間が短いため、対象を選んでより慎重に行う必要がある。
- ・ **基準を満たした施設**※において9歳未満の患者に対して、年2回1,000点の診療報酬が得られる。
- ・ 2014年4月に入院期間が5日間以下の入院食物経口負荷試験は短期滞在手術等基本料3(6,130点)を算定する変更が行われた。

※小児食物経口負荷検査の施設基準

1. **小児科**を標榜している保険医療機関
2. 小児食物アレルギーの診断及び治療の経験を10年以上有する小児科を担当する**常勤の医師**が1名以上配置されている。
3. 急変時等の緊急事態に対応するための体制その他当該検査を行うための体制が整備されている。

食物経口負荷試験の注意点

- ・ **体調**の悪いとき(感冒、下痢、疲労時など)は行わない。
- ・ 事前にアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー症状を十分にコントロールして、誘発症状の判断が可能な状態で行う。
- ・ **抗ヒスタミン薬**や**ロイコトリエン受容体拮抗薬**などは閾値を上げる可能性があるため、**原則服用を中止して行う**。
- ・ 食物除去の解除は単回の食物経口負荷試験の結果のみで判断せず、試験後の日常摂取により最終決定する。
- ・ **アナフィラキシー症例**や**血中抗原特異的IgE抗体が高値で明らかなエピソードのある例**などは症状誘発リスクが高いため、**専門施設**への紹介を考慮する。

オープン法は、検者も被験者も負荷食品がわかっている

参考資料
1

食物経口負荷試験のプロトコールの例

オープン法

食物アレルギー診療ガイドライン 2012

食品	負荷食品	ステップ	負荷開始量	総負荷量	分割摂取の一例
卵	ゆで卵 (全卵又は卵白)	1*	卵黄1g	卵黄1個	1-2-4-8g
		2*	微量	全卵1/16〜1/8個相当	卵を含む加工食品を利用
		3	卵白1g(1/32個)	全卵25g(1/2個)〜50g(1個)	1/32-1/16-1/8-1/4-1/2 個
牛乳	生牛乳	1	0.05(1滴)〜0.1ml	15〜30ml	0.1-1-2-4-8-15ml
		2	1〜5ml	100〜200ml	1-5-10-25-50-100ml
小麦	ゆでうどん	1	0.5g 約2cm長	15〜30g	0.5-1-2-4-8-15g
		2	1g	50〜100g	1-2-5-15-25-50g
魚	焼き魚、煮魚		1g	30〜60g	1-2-4-8-15-30g
大豆	豆腐、煮豆		1g	50〜100g	1-2-5-15-25-50g

負荷の摂取間隔は30分以上が望ましい。

* オプションとして提案

ブラインド法は、被験者には投与内容がわからない。負荷食品を識別できないように、ジュースやピューレなどのマスキング媒体に混ぜて投与する³。

ブラインド法

【医師による診療】

体調のチェック

保護者との相談、説明の上、承諾書を得る

【負荷食物】

乾燥食品粉末

【スケジュール】

時間(分)	食物負荷					90	2h	3h	4h	6h	24h
	開始時	15	30	45	60						
症状観察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	1/20	1/10	1/5	3/10	残り						

【症状が認められた場合】

負荷を中止し、症状に応じて対応。

厚生労働科学研究班(39施設)による食物経口負荷試験の結果

	食物負荷試験 陽性	イムノキャップ® 陽性	皮膚テスト 陽性
鶏卵 (非加熱全卵)	62% (600 /974)	82% (760 /927)	86% (429 /501)
鶏卵 (加熱全卵/加熱卵白)	67% (167 /248)	95% (212 /224)	91% (74 /81)
鶏卵 (卵黄)	30% (67 /224)	80% (153 /192)	89% (154 /173)
牛乳	57% (533 /941)	82% (693 /847)	78% (342 /436)
小麦	40% (139 /350)	83% (274 /330)	75% (128 /170)
大豆	22% (33 /153)	75% (106 /142)	62% (47 /76)

アレルギー疾患の検査法総論

A) I型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: プリック、スクラッチ、皮内テスト
- 2) *in vitro*: 抗IgE抗体測定
RAST、イムノキャップ、アラスタット、イムファスト、MAST
- 3) *ex vivo*: ヒスタミン遊離試験、好塩基球活性化試験

B) III型アレルギー反応

- 1) *in vivo*: Arthus反応
- 2) *in vitro*: 沈降抗体、ウエスタンブロット法、IgG, IgG4抗体測定

C) IV型アレルギー反応 (細胞性免疫)

- 1) *in vivo*: パッチテスト
- 2) *ex vivo*: リンパ球刺激試験

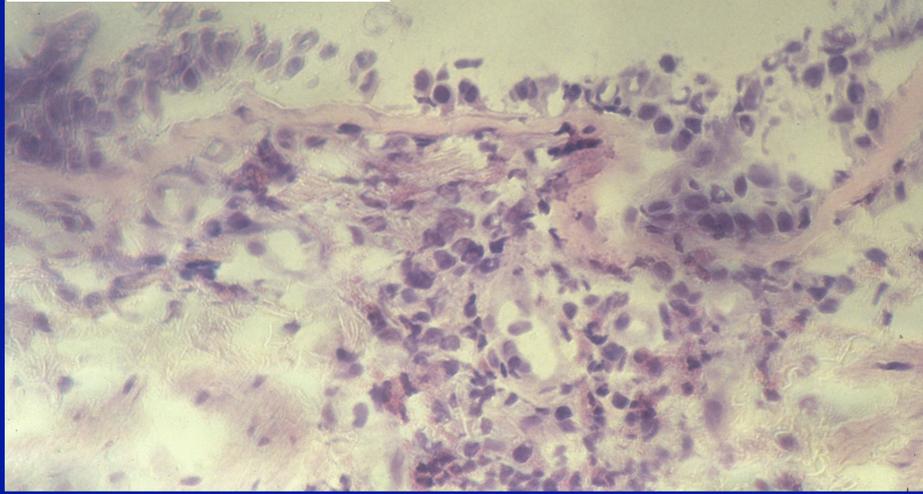
D) 抗原誘発試験

- 1) 抗原吸入試験: 気管支喘息、過敏性肺炎
- 2) 食物経口負荷試験: 食物アレルギー

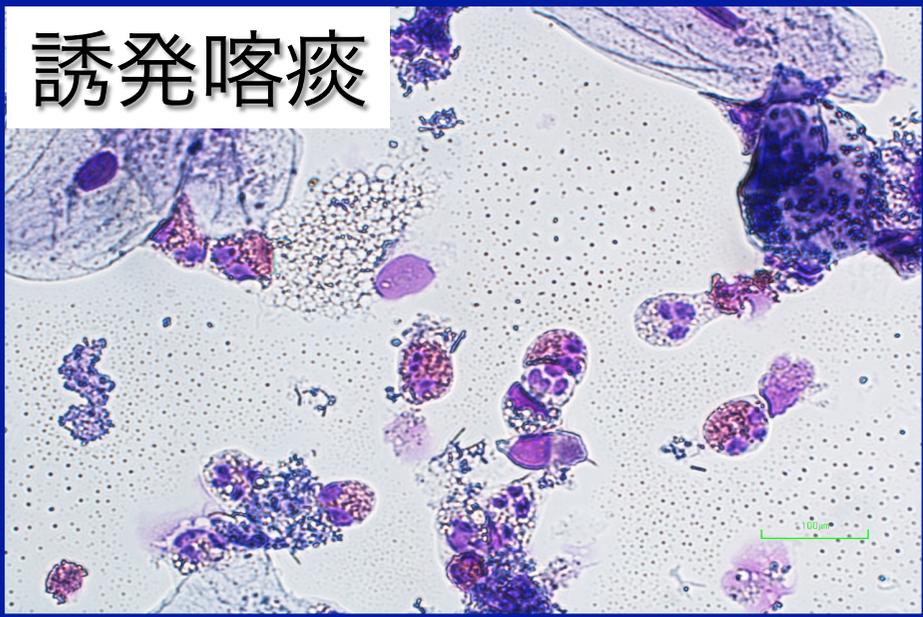
E) 好酸球性気道炎症検出: 呼気一酸化窒素濃度検査

気道炎症のモニタリング

粘膜生検



誘発喀痰



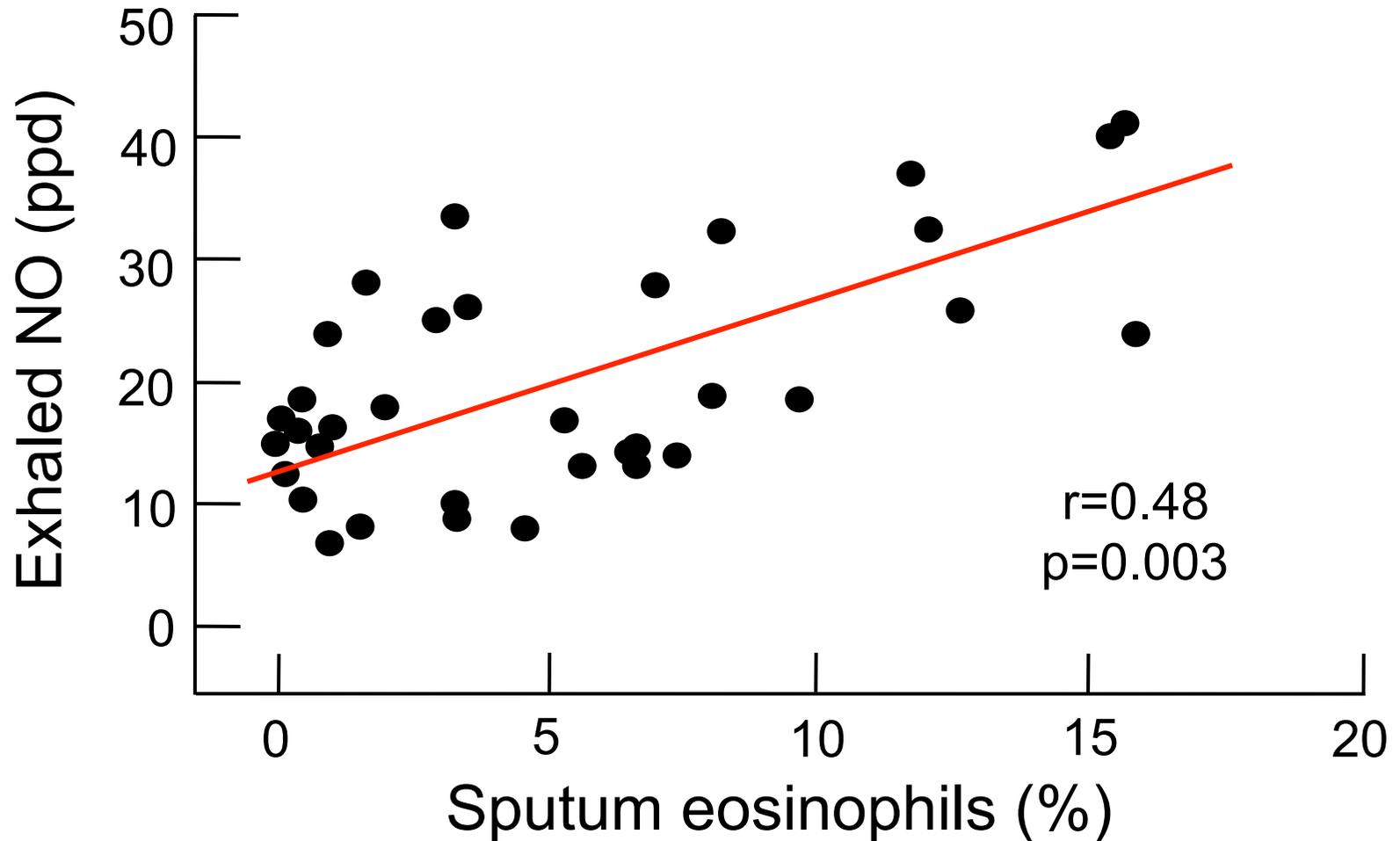
侵襲性
直接性

気道粘膜生検
気管支肺胞洗浄
誘発喀痰
呼気凝縮液
FeNO

血清因子
尿中因子
末梢血血算

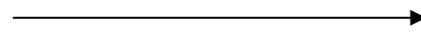


喘息では喀痰好酸球と呼気NO濃度が相関



NOの産生機構

L-アルギニン



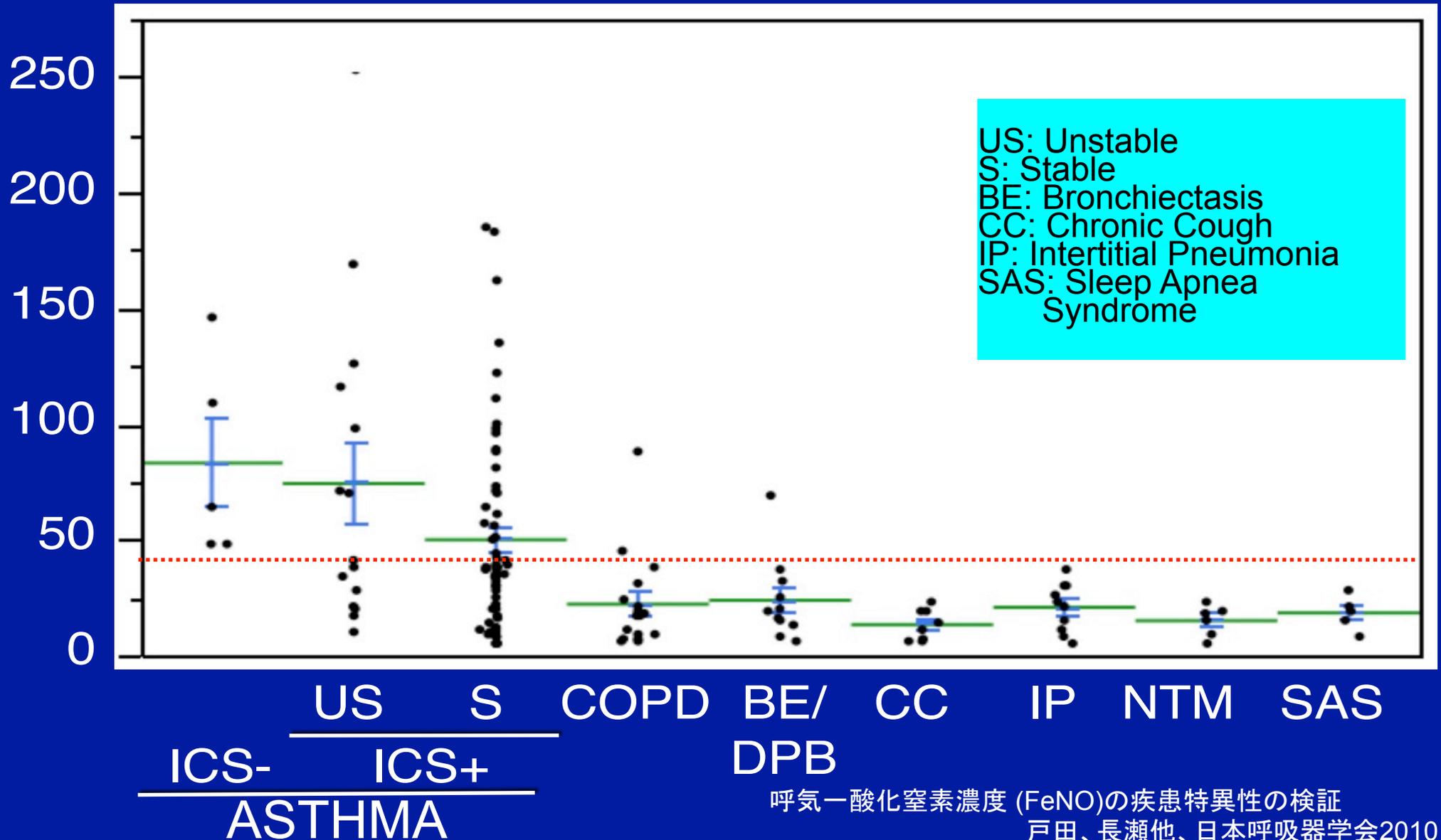
NO

Nitric Oxide Synthase (NOS)

inducible isotype of NOS (iNOS)

喘息気道で発現し、
非喘息気道では発現しない
喘息中枢気道で高発現

鑑別診断: 種々の呼吸器疾患におけるFeNO



NIOX MINO[®]

Electro-chemical method



NIOX VERO[®]

Electro-chemical method



チェスト株式会社

閉塞性疾患におけるFeNO測定

- ・喘息診断
- ・咳喘息診断
- ・ICS量の管理指標
- ・COPDと喘息の鑑別

問題点:すべての喘息で上昇するわけではない

コントロール不良でも低値、良好でも高値がある

管理に応用するには症例選択が必要

治療法総論

1. 原因の回避
2. アレルゲン免疫療法
3. 分子標的薬

1. 原因の回避

- 一次予防: アレルギーの危険因子への曝露前に予防措置を講ずること
乳幼児の脆弱な皮膚からの経皮感作を防ぐためのスキンケア、
プロバイオティクス、母乳栄養、同居者の禁煙、ハイリスク者での有毛ペット
飼育の回避
- 二次予防: アレルゲンに感作されているが、発症以前に予防すること
感作の早期診断を行うスクリーニング検査は必ずしも確立していないが、
可能となれば、スギ花粉感作例にスギ花粉舌下免疫療法を行うと、発症
が有意に低下することなどが報告されており、介入の意義が出てくる。
- 三次予防: 発症後に、増悪因子を回避して増悪を予防すること
 - ダニ除去のための清掃や寝具の管理等の、アレルゲン回避
 - 喘息: 禁煙、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流症などの併存症管理
 - 花粉症: マスク、メガネの着用、洗濯物、衣服からの花粉のはたき落とし、
飛散の少ない時間帯の外出、帰宅後のうがい、洗鼻、洗顔

2. アレルゲン免疫療法

皮下免疫療法 (SCIT: Subcutaneous immunotherapy)

舌下免疫療法 (SLIT: Sublingual immunotherapy): 2014年に実用化。
複数アレルゲン感作の場合の舌下の方法論は未確立である⁵。舌下のほうがアナフィラキシーなどの全身副反応が少ない。

メカニズム: 不明な点も多いが、アレルゲン特異的Th2細胞↓は確認されている。制御性T細胞↑、アレルゲン特異的IgG4抗体産生などが想定^{5,6}

適応: 皮下免疫療法は5才以上、舌下免疫療法は12才以上である。

スギ: スギ花粉症

ダニ: 皮下: アレルギー性鼻炎とアトピー型喘息で、

舌下: アレルギー性鼻炎のみ

いずれも、 β 遮断薬を使用中の患者には、アナフィラキシーの際にアドレナリンの効果が低下すると想定されるため禁忌である。

スギでは、皮下と舌下の効果に差のあることを示したエビデンスは少ない
ダニは、皮下は舌下と比較して、効果が高いとの報告が見られる。

皮下免疫療法 (SCIT)

まず皮膚テストや血清IgE抗体検査を行い、原因を確認する。治療開始濃度を決定するために、反応閾値検査を行う。喘息では10倍薄い濃度から開始する。週1~2回の割合で皮下注射し抗原を漸増する。紅斑や膨疹の大きさを参考にして維持量を決定する。その後月1回のペースで継続する。治療期間は2~3年とする⁴。その後中止しても効果は数年以上持続する事が多い。

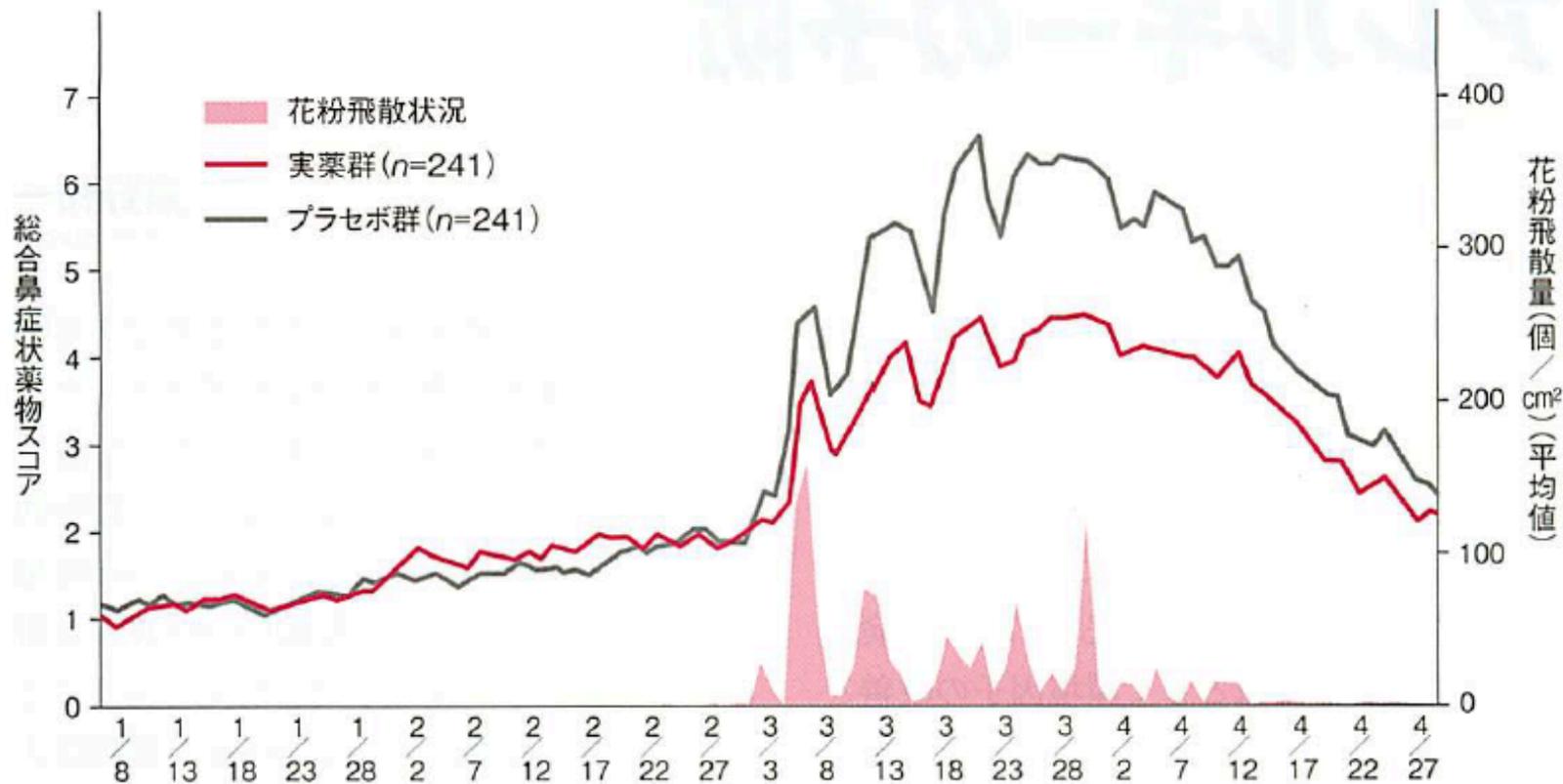
副作用で問題となるのがアナフィラキシーショックであり、前回注射で過度の膨疹がなかったか、過労等の体調不良がないかを確認する。

わが国で市販されている抗原は複数あるが、標準化アレルゲンエキスは、従来「トリイ」スギ花粉のみであった。2015年に治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」が薬価収載された。

舌下免疫療法 (SLIT)

2014年 スギ花粉症に対して実用化。1年目の寛解率は2.3%、2年目 17.0%
2015年 ダニに対する2種類の舌下錠が保険収載。
安全性は高く、全身性副反応はなく、局所副作用のみであった。

スギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果 (2シーズン目)



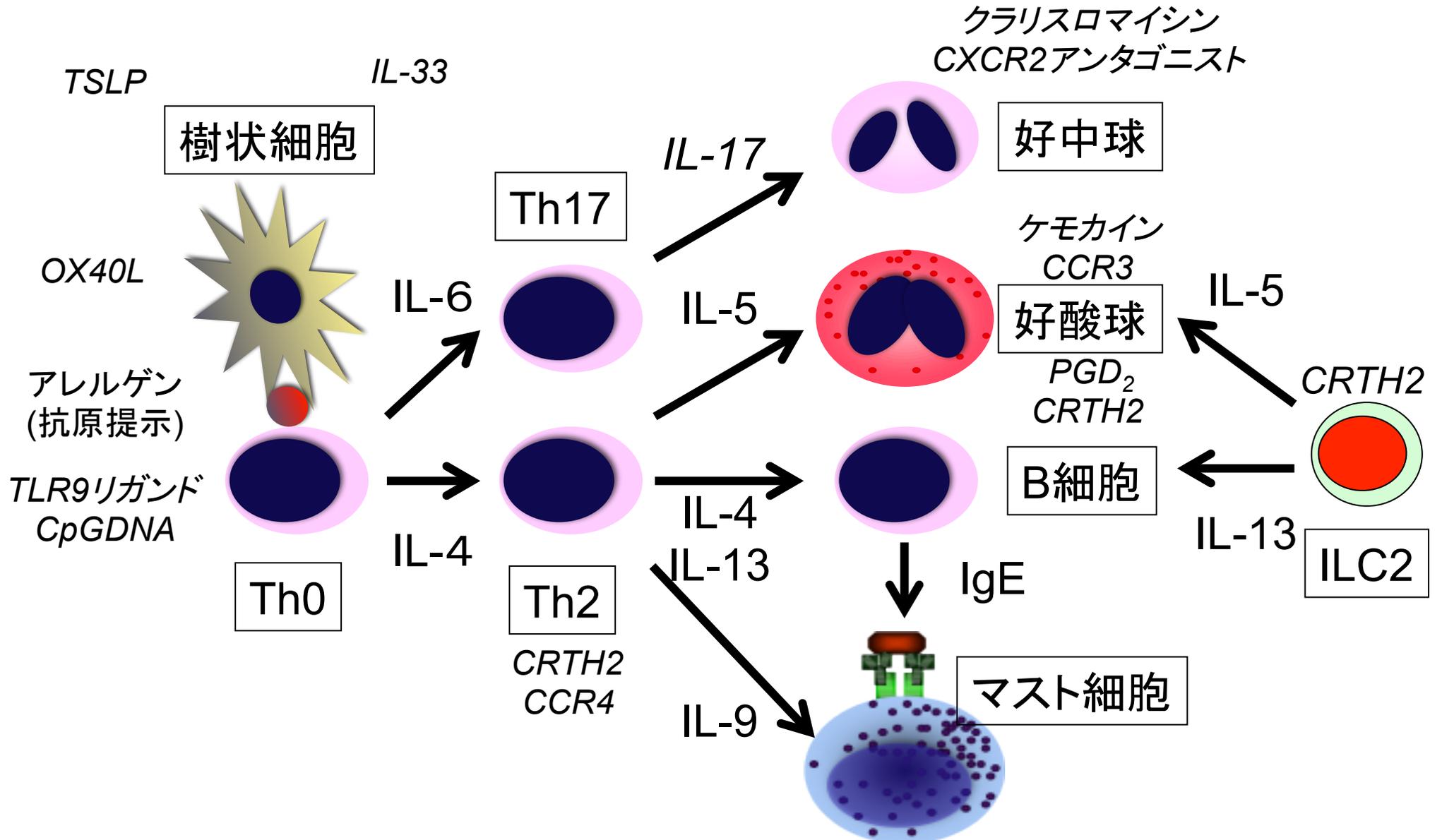
治療法総論

1. 原因の回避
2. アレルゲン免疫療法
3. 分子標的薬

- 90%の喘息患者は吸入ステロイドと β_2 刺激薬による従来治療に良好に反応する。
- しかし、全喘息医療費の50%は残り5-10%の重症喘息患者に費やされる。
- 従って、これらの重症患者に対する新規治療アプローチを開発する必要がある。

New targets for drug development in Asthma.
Adcock IM. Lancet 2008; 372: 1073.

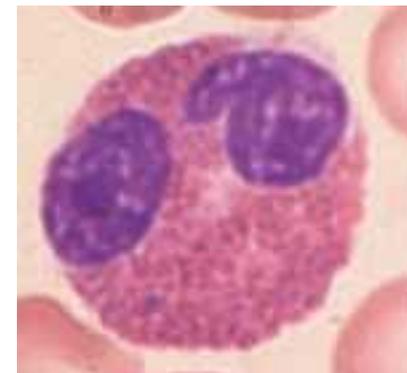
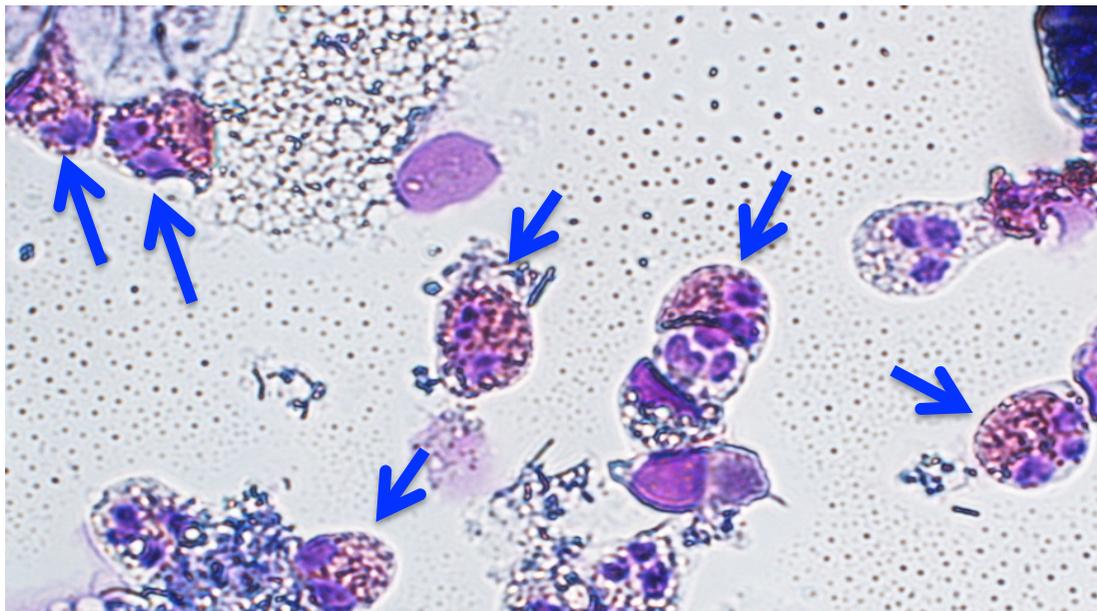
気管支喘息の分子標的治療



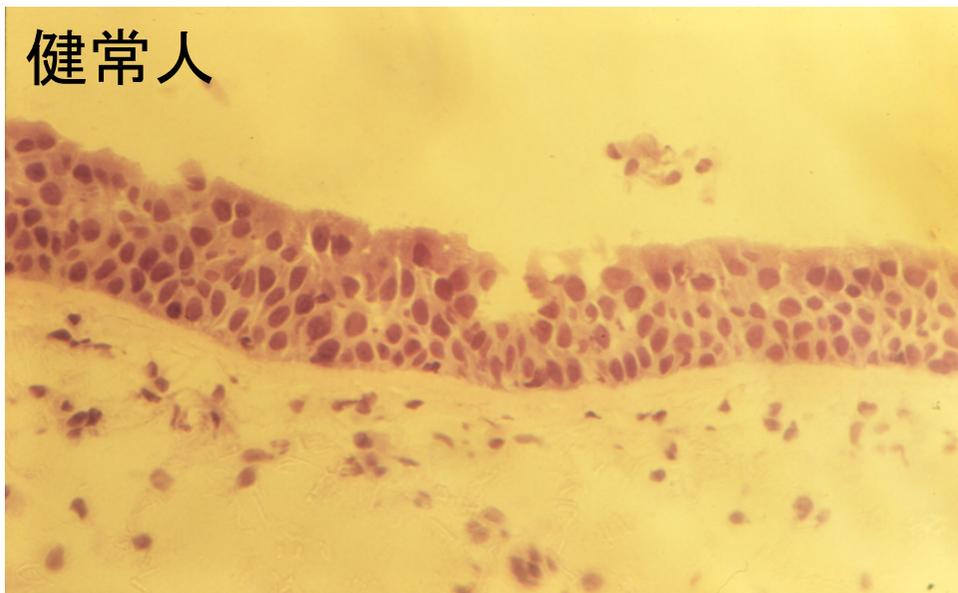
アレルギー疾患の分子標的治療の展望

1. Th2サイトカインを標的とした治療
IL-5, IL-13
2. Omalizumabに関する話題
3. 併存疾患への分子標的治療の効果
- Total Allergistとしての観点から -

喘息患者の
喀痰中好酸球

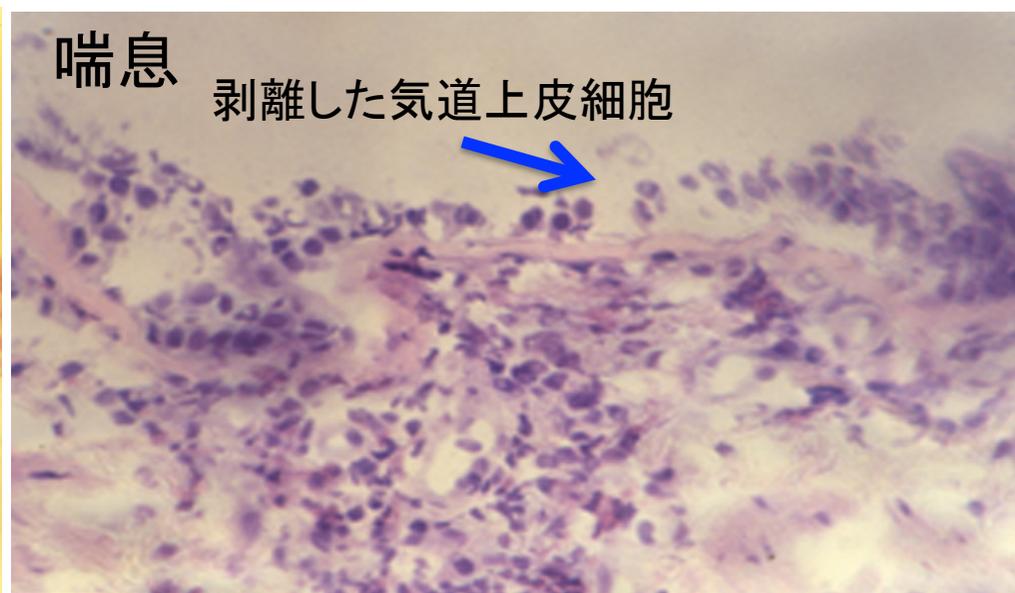


健常人



喘息

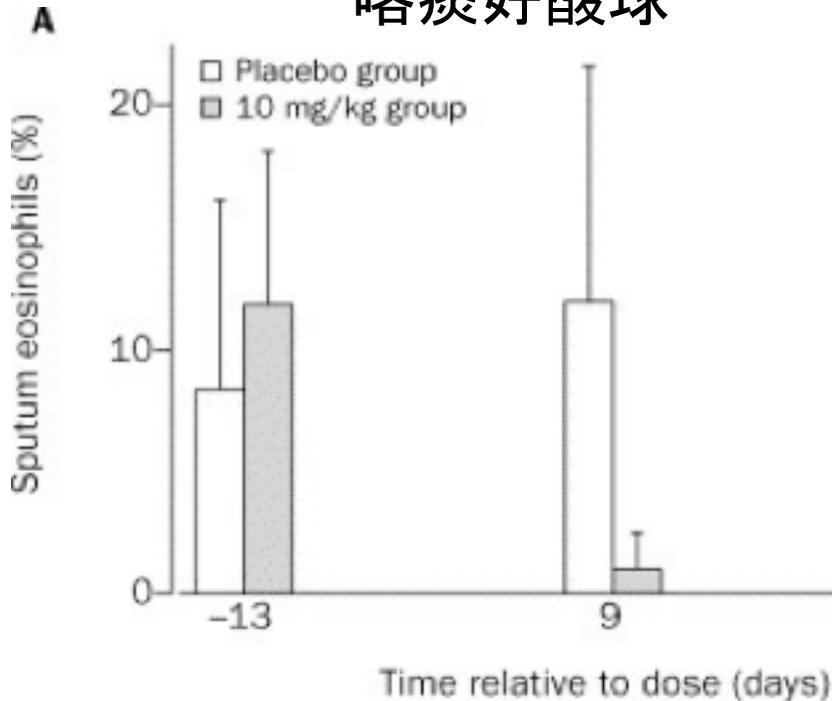
剥離した気道上皮細胞



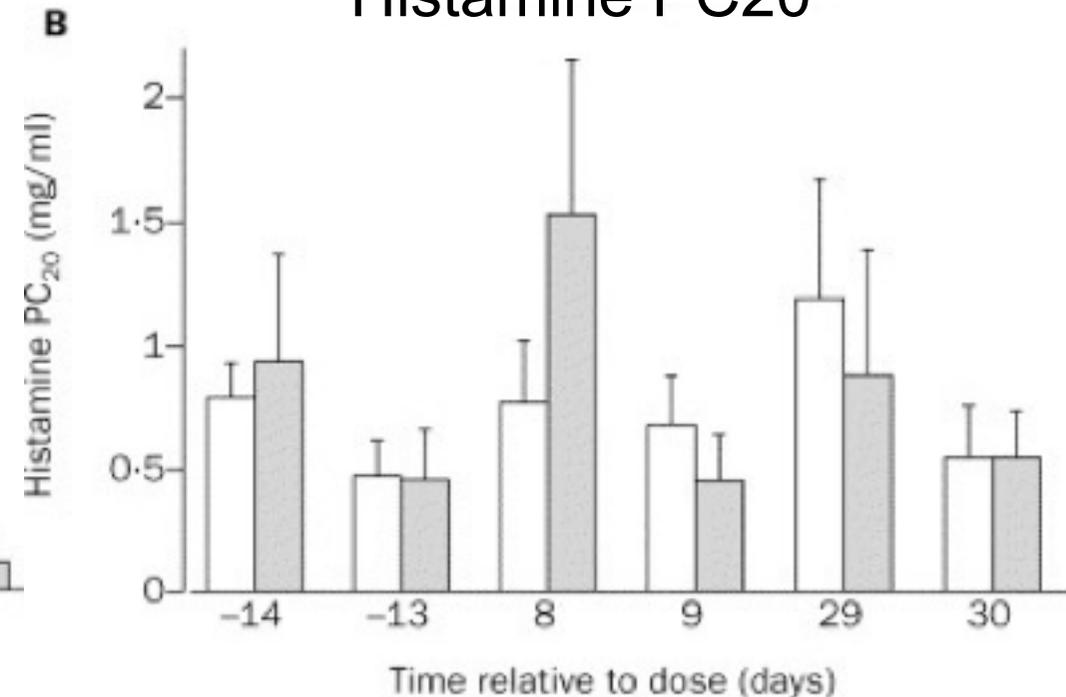
抗IL-5抗体 mepolizumab (1)

n=24, Phase I/II, 単回 IV, 16 w, アレルゲンチャレンジ

喀痰好酸球



Histamine PC20

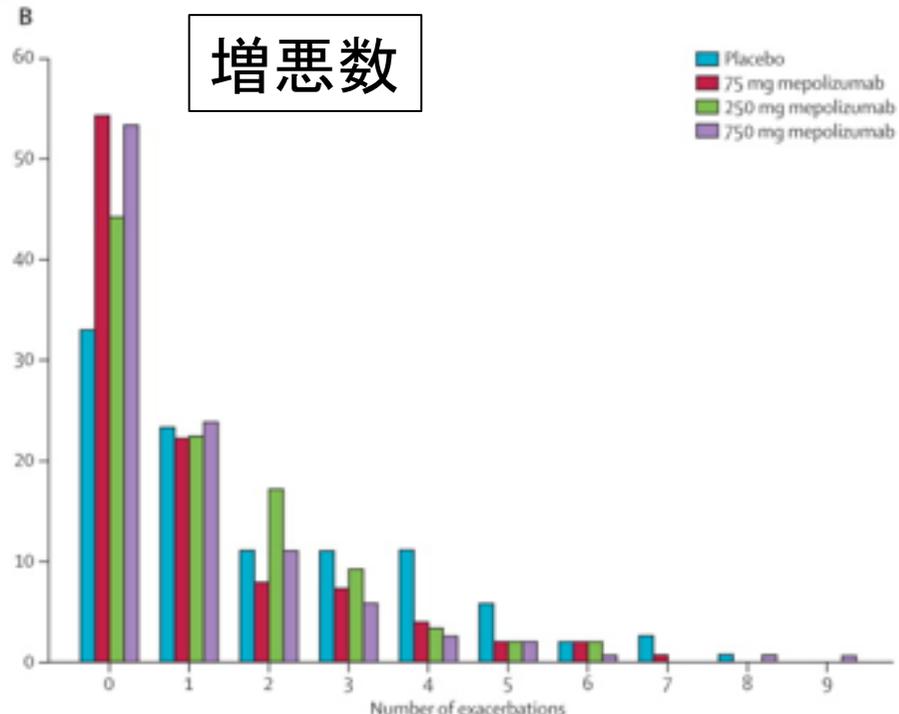
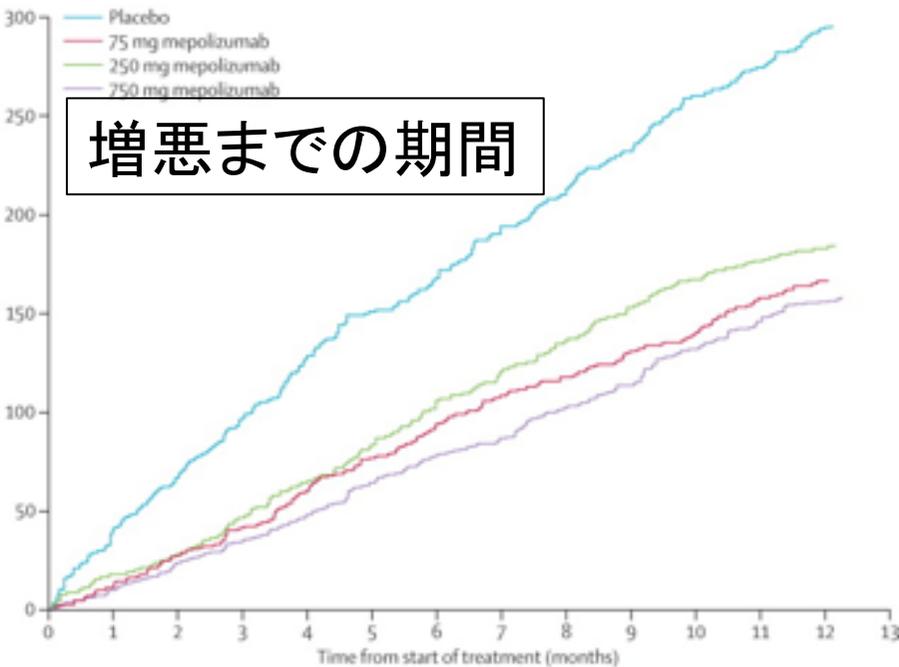


喀痰/血中好酸球は速やかに減少したが、気道過敏性は不変
好酸球は喘息病態に関係ないのでこの風評

抗IL-5抗体 mepolizumab (3)

DREAM試験

n=621, DBPCT, 12 m



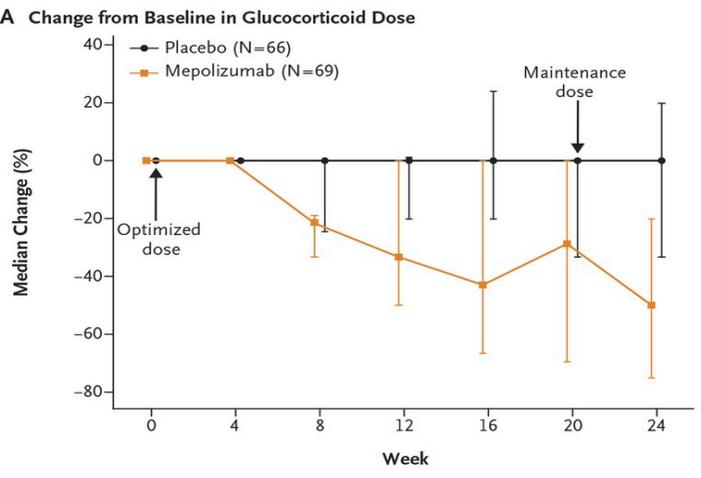
エントリー基準: 以下のいずれか

1) 喀痰好酸球 $\geq 3\%$

2) FeNO ≥ 50 ppb

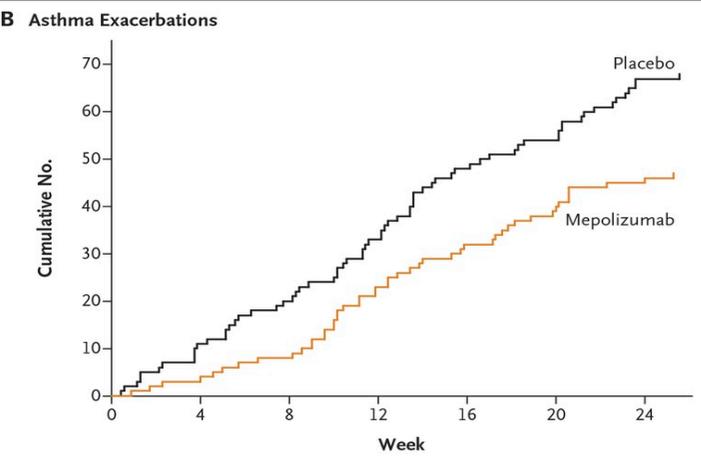
3) 末梢血好酸球 $\geq 300 / \mu\text{L}$

好酸球性気道炎症を有する症例に
限定することで
増悪抑制効果が証明された



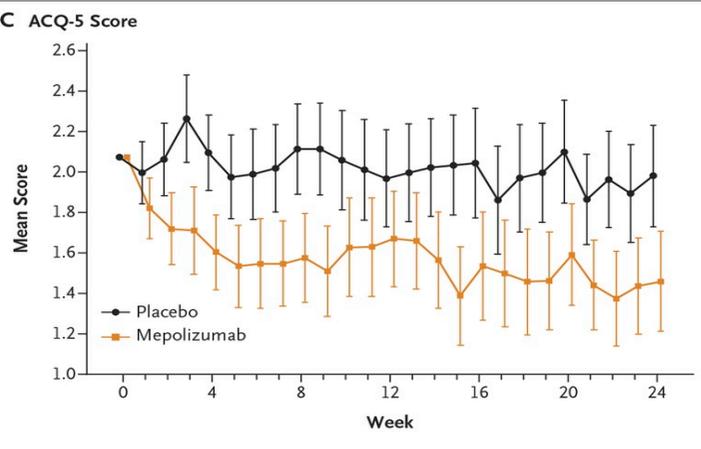
経口ステロイド量
の変化

Mepolizumabで
経口ステロイド量を
減らせるか？



増悪数

- 経口ステロイド中止率
8% vs 14%
- 半量以下に減量できた率
33% vs 54%



喘息症状
ACQ-5

Mepolizumabの奏功する背景は？

クラスター解析による増悪率の比較 (mepolizumab vs placebo)

効能又は効果に関連する使用上の注意

投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の喘息増悪抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた**投与前の血中好酸球数と有効性の関係**を十分に理解し、**患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。**

≤16.2

>16.2

海外第IIb/III相試験 (MEA112997)における部分集団解析の結果、「試験開始前**12ヵ月間に**、喘息に関連して血中好酸球数が**300/μL以上**であった、又は**組入れ時に**喘息に関連して血中好酸球数が**150/μL以上**である」に当てはまる患者では、喘息増悪の発現頻度の減少が大きいことが示された。

Cluster 1

N=149

RR: 0.84 (0.54-1.29)

Cluster 2

N=186

RR: 0.47 (0.31-0.71)

Cluster 3

N=179

RR: 0.65 (0.45-0.94)

Cluster 4

N=102

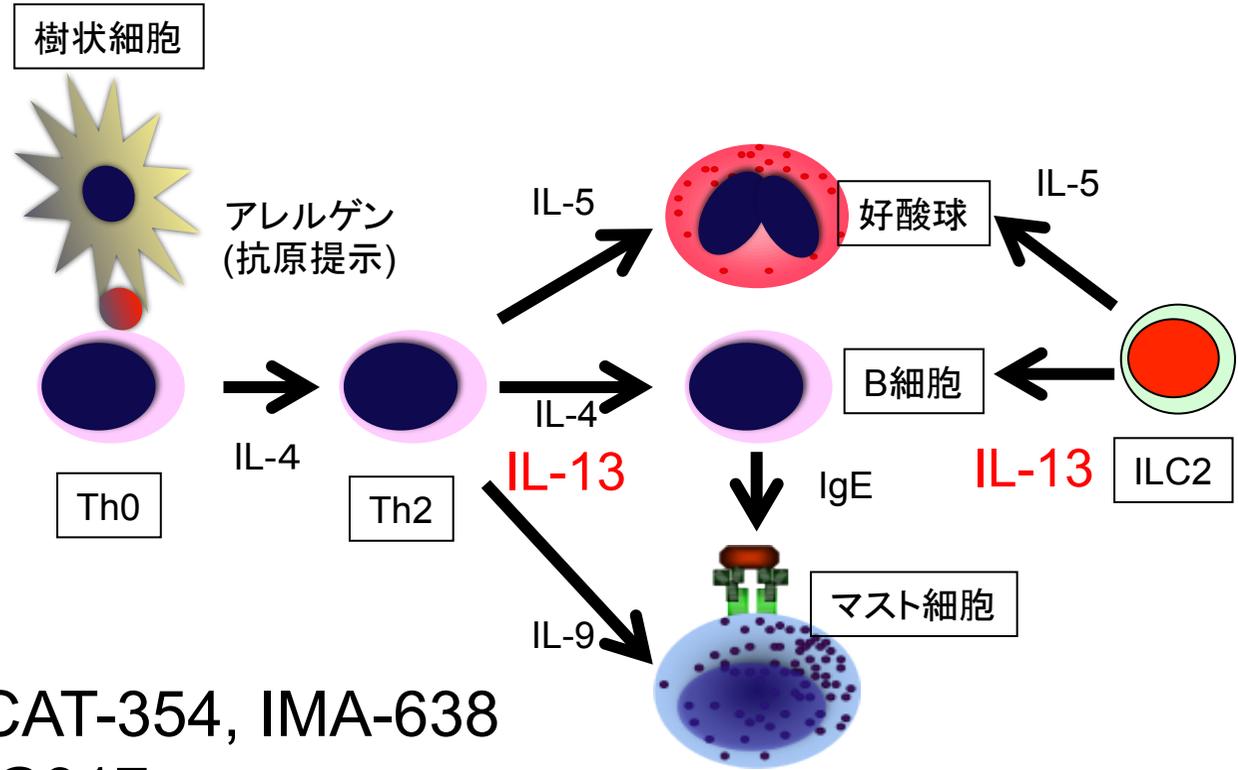
RR: 0.33 (0.22-0.51)

末梢血好酸球数≥150/μlで有効性が高い

IL-5を標的とした分子標的薬

年	文献		薬剤	n	primary endpoint	結果	開発元	Entry Criteria
2012	Lancet	IL-5 Ab	Mepolizumab	621	増悪	positive	Glaxo SmithKline	Blood/Sp. Eos, FeNO
2015	Lancet Respir Med		Reslizumab (P3)	953	増悪	Positive (OR 0.5, 0.41)	Teva	Blood Eos>400, Rev +
2014	Lancet Respir Med	IL-5R α Ab	Benralizumab (P2b)	324	増悪	Positive (-43%)	Med Immune	Blood Eos>300

IL-13



IL-4 mutant蛋白: pitrakinra

IL-13抗体: Lebrikizumab, CAT-354, IMA-638

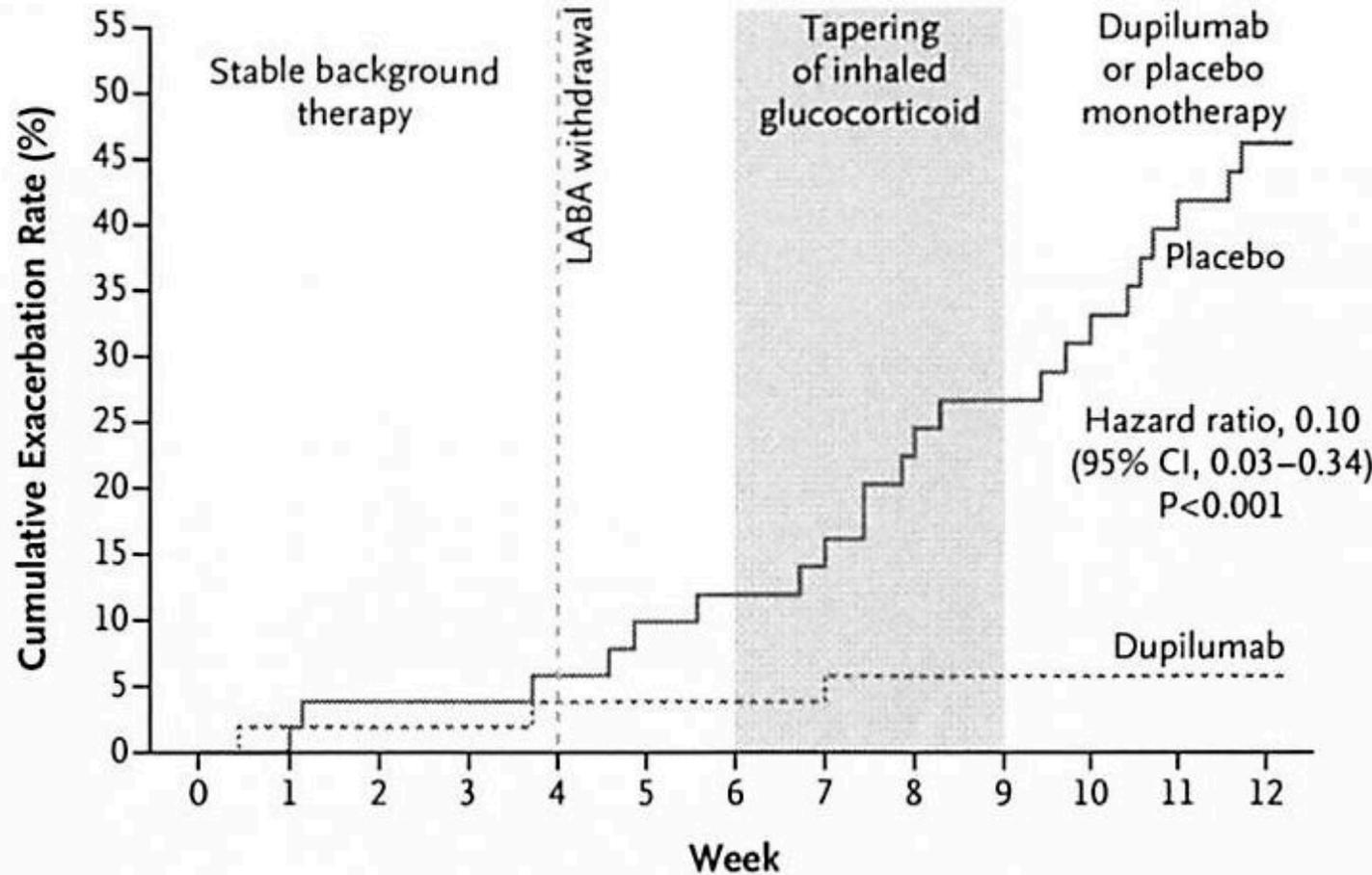
IL-4R α 抗体: Dupilumab, AMG317

- (1) IL-4とIL-4受容体 α (IL-4R α)を共有し、共通の作用もある。
- (2) B細胞の IgE isotype switching促進
- (3) リモデリングにも関与

気道上皮成熟、goblet cell hyperplasia、平滑筋収縮力増強
粘液産生、細胞外基質蛋白産生

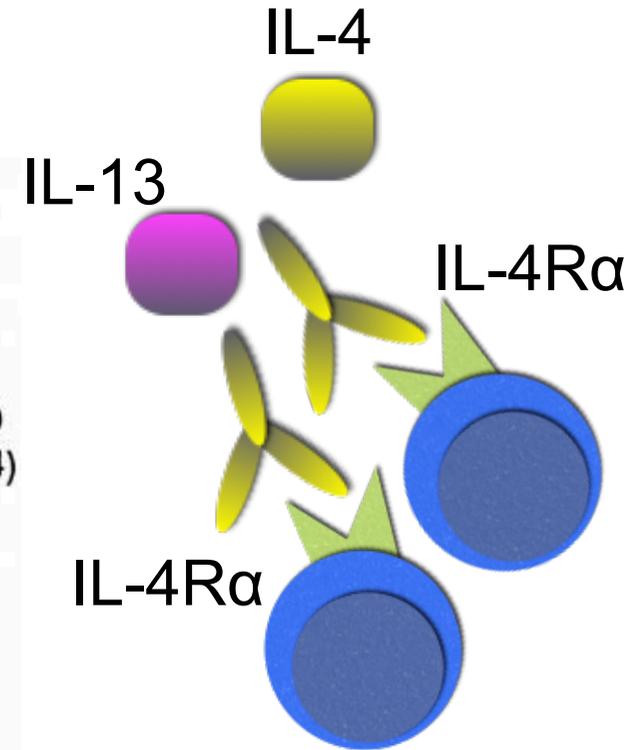
抗IL-4R α 抗体 Dupilumab

増悪までの期間



No. at Risk

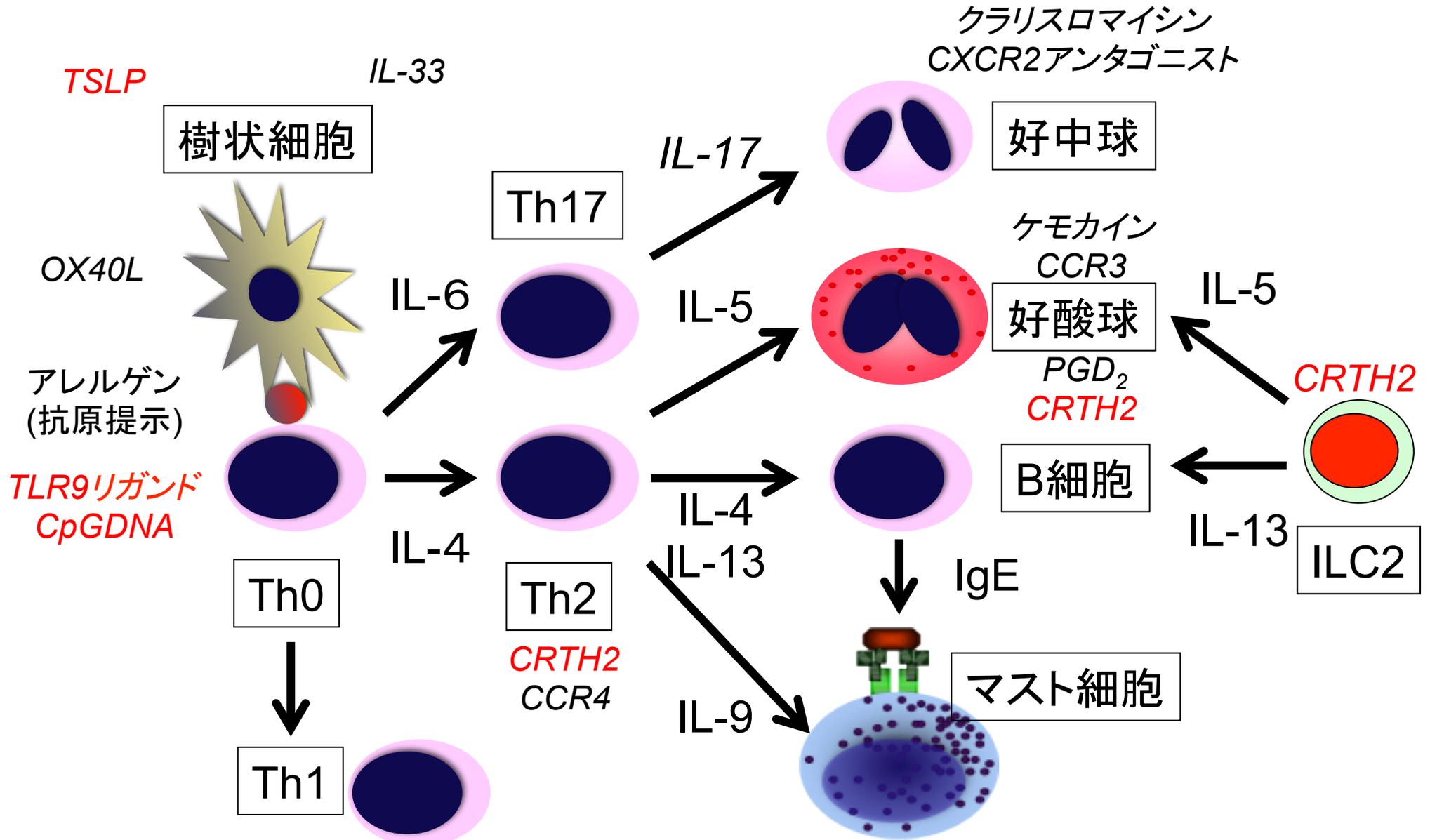
Dupilumab	52	51	51	51	50	50	50	50	47	45	44	43	42
Placebo	52	52	50	50	48	44	43	41	37	35	32	28	24



IL-13を標的とした分子標的薬

年	文献		薬剤	n	primary endpoint	結果	開発元	Entry Criteria
2011	NEJM	IL-13 Ab	Lebrikizumab	219	FEV1	positive	Genentech, Roche	POSTN stratified
2013	JACI			212	FEV1	Negative (他指標pos)	F. Hoffmann-La Roche	ICS (-)
2015	Lancet Respir Med		Tralokinumab	452	増悪	Negative (subgroup pos)	Med Immune	POSTN, DPP4 included
2014	JACI		GSK679586	198	症状 (ACQ)	Negative	Glaxo SmithKline	POSTN not included Eos, IgE: not predictive
2010	AJRCCM	IL-4R α Ab	AMG 317	170	症状 (ACQ)	Negative (他指標pos)	Amgen	POSTN not included high ACQ predictive
2013	NEJM		Dupilumab	104	増悪	positive	Sanofi, Regeneron Pharma	Blood Eos>300

気管支喘息の分子標的治療



喘息における分子標的薬に関する臨床試験デザイン

- ・ICSなしのアレルゲンチャレンジ
 - ・ICSなしの単独使用効果
 - ・ICS withdrawal
 - ・ICSへ上乗せ
 - ・ICS/LABAへ上乗せ
 - ・OCSへ上乗せ
- 難易度
実臨床への応用
- 

TSLP抗体

CRTH2 Inh.

TLR9 ligand

IL-13抗体

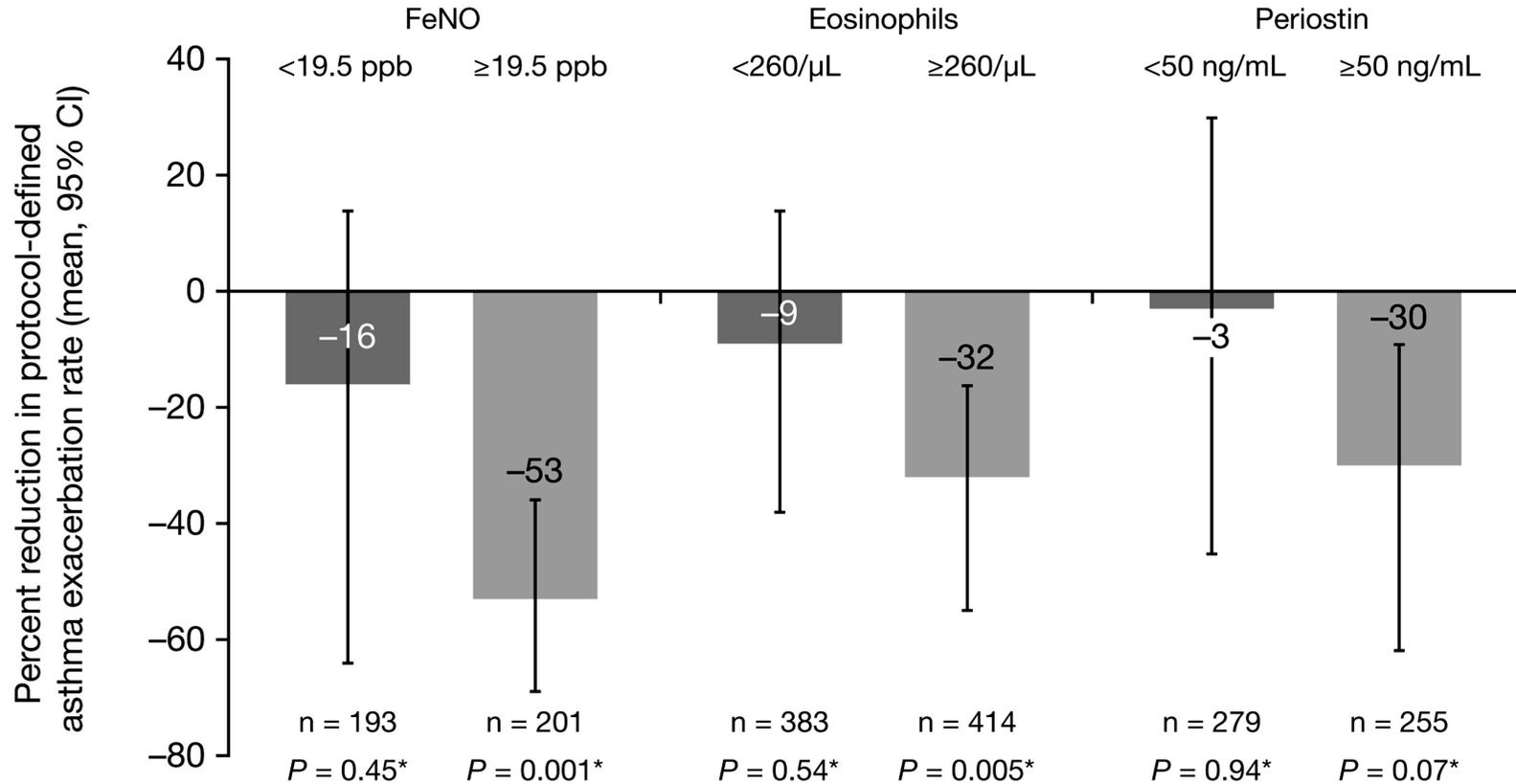
IL-5抗体

IgE抗体

アレルギー疾患の分子標的治療の展望

1. Th2サイトカインを標的とした治療
IL-5, IL-13
2. Omalizumabに関する話題
3. 併存疾患への分子標的治療の効果
- Total Allergistとしての観点から -

バイオマーカー別の効果の差異



Exacerbation rates						
	Low FeNO at baseline	High FeNO at baseline	Low eosinophils at baseline	High eosinophils at baseline	Low periostin at baseline	High periostin at baseline
Omalizumab	0.60	0.50	0.65	0.70	0.73	0.66
Placebo	0.71	1.07	0.72	1.03	0.72	0.93

治療期間はどうするか？中止可能か？

- 1) 18例を対象とした検討では、オマリズマブを6年間投与し、中止3年後に評価したところ、コントロールは大多数の患者で良好に保たれていた。

Nopp A et al. Allergy. 2010;65:56.

- 2) **5年間**オマリズマブを投与後に、中止群と継続群に分け、その後1年間の増悪を検討した試験 (X-PORT試験: NCT01125748)が終了している。

1年間の非増悪率は、中止群で47.7%、継続群で67%。

→ 中止しても約半数は増悪しておらず、数年間投与すれば、休薬できる症例も多いことが示唆されている。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01125748?sect=X70156>

有害事象に関する知見

- 1) **悪性腫瘍**については、FDAの求めにより、約18,000人の投与群を対象に検討されたが、リスクの増加は示されていない。

Long A et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:560.

- 2) **191人の妊婦**に関する検討では、奇形、低体重、早産、死産等の頻度は、通常の喘息患者と変わらないことが報告された。

Namazy J et al. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:407.

- 3) アナフィラキシー発症例では、**食物、薬物等によるアナフィラキシーの既往を有するもの**が有意に多かったが (OR, 8.1)、発症率は0.62% vs 0.08% (アナフィラキシー既往有 vs 無)にとどまっている。

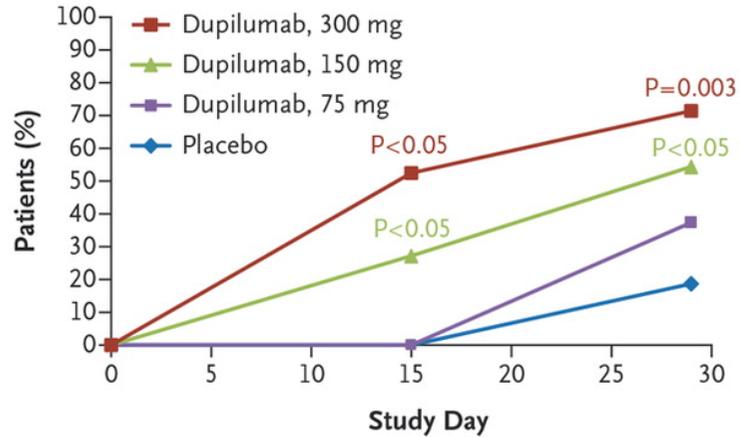
J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr 26. [Epub ahead of print]

アレルギー疾患の分子標的治療の展望

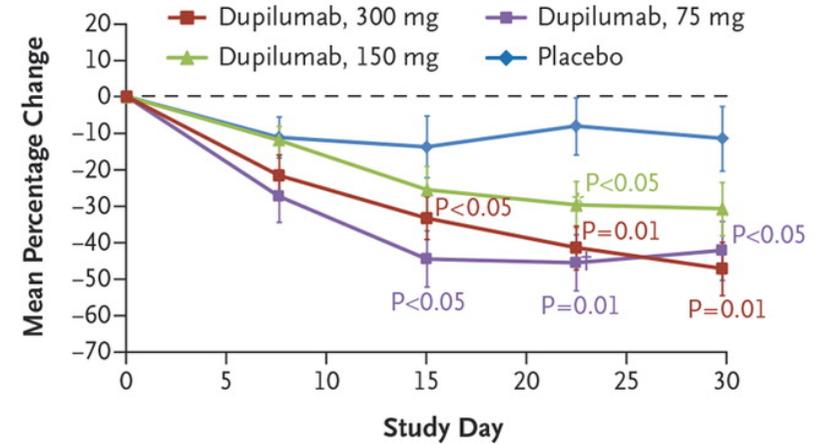
1. Th2サイトカインを標的とした治療
IL-5, IL-13
2. Omalizumabに関する話題
3. 併存疾患への分子標的治療の効果
- Total Allergistとしての観点から -

アトピー性皮膚炎に対するDupilumab (抗IL-4R α 抗体)の効果

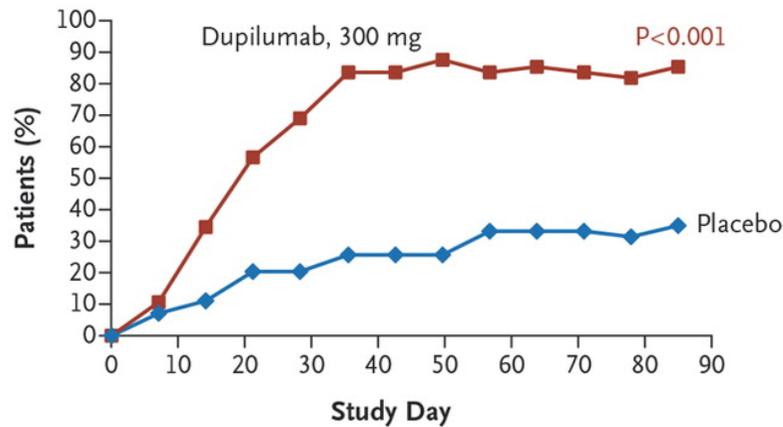
A EASI-50, Studies M4A and M4B



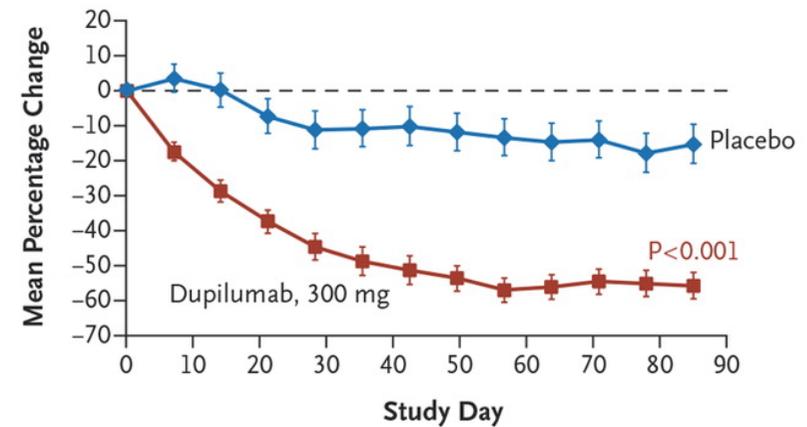
B Change in Average Weekly Pruritus Numerical-Rating Scale Score, Studies M4A and M4B



C EASI-50, Study M12



D Change in Average Weekly Pruritus Numerical-Rating Scale Score, Study M12



Total Allergistの観点から見た分子標的薬の効果

	IL-5		IL-13		IgE
	mepolizumab	reslizumab	lebrikizumab	dupilumab	omalizumab
Asthma	○	○	○	○	○
Allergic Rhinitis	-	-	-	-	○
Rhinosinusitis	-	-	-	-	○
CRS with NP	○	○	-	-	○
Atopic Dermatitis	×	-	-	○	△
Keratoconjunctivitis	-	-	-	-	○ (cases)
Eos Esophagitis	△	△	-	-	X (2 cases)
ABPA	-	-	-	-	△ (case series)
CSS	○	-	-	-	○ (cases)

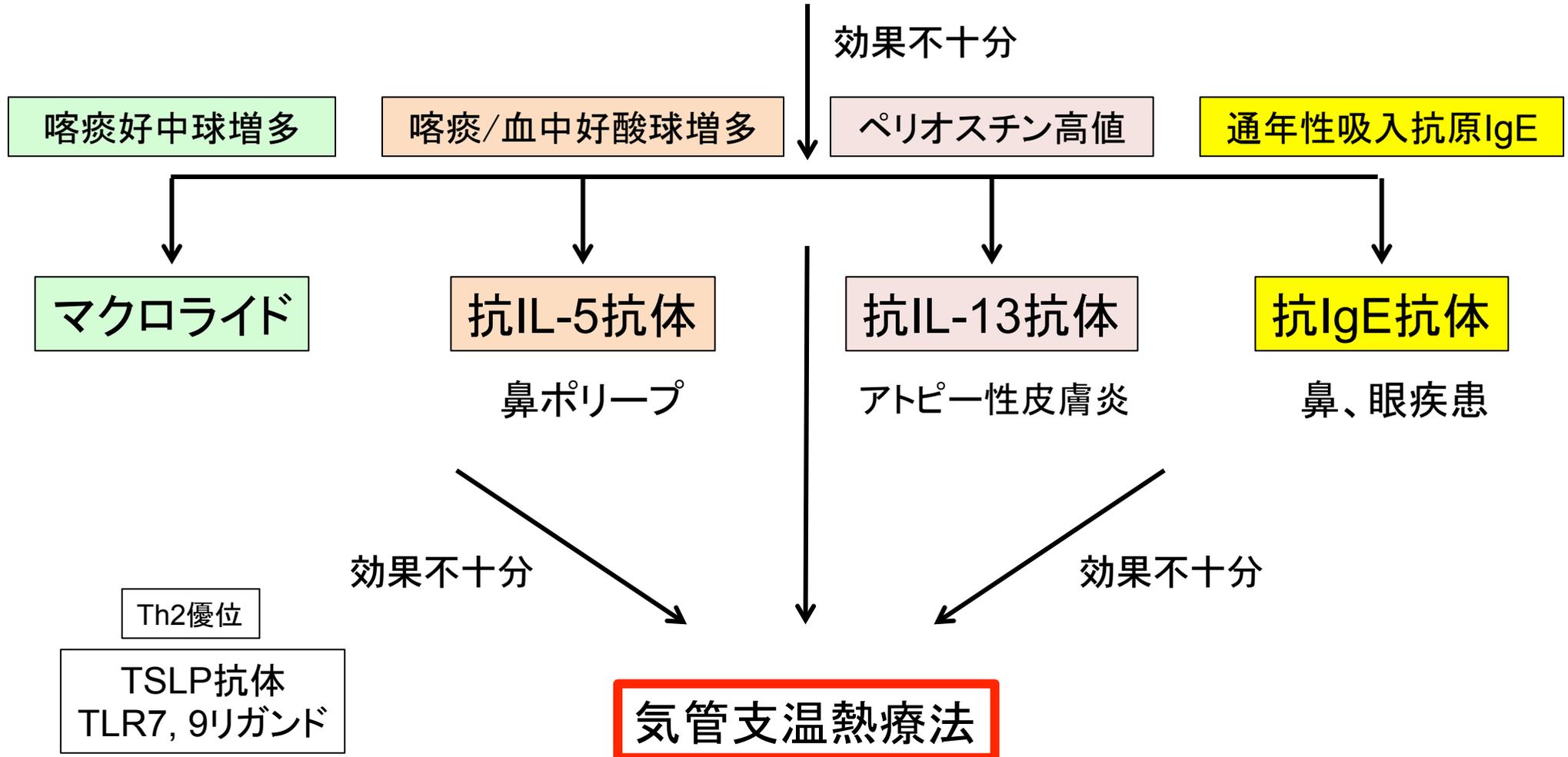
抗IgE抗体: 喘息、鼻、眼

抗IL-5抗体: 喘息、鼻ポリープ

抗IL-13抗体: 喘息、アトピー性皮膚炎

喘息の個別化医療の将来像

ICS/LABA, LTRA, テオフィリン, LAMAによる標準治療



参考文献

1. 臨床アレルギー学 アレルギー専門医研修のために
改訂第3版, 南江堂.
2. アレルギー疾患のすべて.
日本医師会雑誌 145 特別号 (1):s93:2016.
3. 食物アレルギー診療の手引き2014. 厚生労働科学研究班.
4. アレルギー総合ガイドライン 2013. 日本アレルギー学会. 協和企画.
5. スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き.
日本アレルギー学会.
6. ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の手引き.
日本アレルギー学会.
7. 長瀬 洋之. 専門医のためのアレルギー学講座
免疫・アレルギー疾患の分子標的
喘息における分子標的薬の可能性. アレルギー 64 (1):14:2015.

本日はご清聴ありがとうございました。



帝京大学医学部附属病院



本手引きは下記のホームページよりPDFファイルをダウンロードできます。

- 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
<http://www.hosp.go.jp/~sagami/rinken/crc/topics/index.html>
- 食物アレルギー研究会
<http://foodallergy.jp/>
- 公益財団法人 日本アレルギー協会
<http://www.jaanet.org/medical/guideline/food.html>
- リウマチ・アレルギー情報センター
<http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/index.html>