

◎総説

ダニ喘息患者の免疫療法

岡崎 守宏, 貴谷 光, 御船 尚志, 光延 文裕,
谷水 将邦, 本家 尚子, 草浦 康浩, 谷崎 勝朗

岡山大学三朝分院内科

要旨：ダニ喘息はアトピー型喘息の典型であるが、これに対する根本療法としてアレルゲンであるハウスダストを皮下注射する免疫療法が臨床でおこなわれている。70-80%の有効性が報告されているが、その作用機序ははまだ不明である。この稿においては特異的IgE抗体、特異的IgG抗体、特異的IgG4抗体、抗イディオタイプ抗体、肥満細胞の反応性、リンパ球の役割について総説する。また新たな試みとしてのallergen antibody complexを使った免疫療法、ペプタイドを使用する治療の可能性についても言及する。

索引用語：ダニ喘息, 免疫療法

Key words : House dust mite sensitive bronchial asthma, Immunotherapy

気管支喘息, アレルギー性鼻炎等の即時型アレルギー反応においては, アレルゲンが肥満細胞表面の特異的IgE抗体と結合し放出される化学伝達物質により症状が発現することが確立している。これらの原因であるアレルゲンを注射する減感作療法 (Hyposensitization) あるいは免疫療法 (Immunotherapy) は, アレルギー疾患の根本療法として臨床で行われている。気管支喘息は原因あるいは誘因が多様な疾患群であるが, ダニ喘息は小児喘息の90%また成人喘息の30-40%を占め, アトピー型喘息の典型である。この稿ではダニ喘息における減感作療法について述べる。

歴 史

免疫療法は1911年, NoonとFreemanによって始めて記載された(1)。しかしこれはhay feverはpollen toxinによって起こるという過った考えにしたがって行われたことは興味ぶかい。1915年Cookeによってアメリカに紹介され以後70年以上

も臨床で実施されている(2)。わが国には1959年鳥居薬品によってハウスダストエキスが導入され以来一般臨床に供されている。

免疫療法の有効性

欧米ではダニ喘息の主要アレルゲンであるヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*; DP) あるいはコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides Farinae*; DF) の抽出物による免疫療法が主流であり, control studyの多くがその有効性を支持している (3-7)。本邦ではハウスダストによる免疫療法のみが許されており, control studyでの有効性を研究した報告はないが, 概して70-80%の有効性があるとする者が多く, 著者たちも同様の印象を持っている。免疫療法は外来で週1回あるいは2週に1回ハウスダストエキスを漸増皮下注射するのが一般的であるが, この方法では効果を得るのに時間がかかるため, 入院で短期間に増量するrush immunothera

pyも試みられている。臨床効果はアレルゲンの総投与量に相関するとされ、少量のアレルゲンの長期投与は無効とされている(8)。また小児喘息は成人喘息よりも、軽症例は重症例よりも有効率が高いとされる(3-7)。

有効性の作用機序

ダニ喘息においては吸収されたアレルゲンが気管支粘膜の肥満細胞表面の特異的IgE抗体に結合しIgE抗体同士とのbridgingが起こることが引金となって、肥満細胞の脱顆粒がおこり、放出されたケミカルメディエーターによって症状が誘発されることが確立している。したがって免疫療法はこれらのステップのいずれかに特異的に働いて効果を現すと考えられる。可能性として考えられている機序を以下に述べる。

1. 特異的IgG抗体

長期間の免疫療法は特異的IgE抗体の低下をひきおこすといわれているが(9)、免疫療法は有意の特異的IgE抗体の低下を起こさないという報告が多く(3-7)、有効性を十分に説明できない。

2. 特異的IgG抗体

CookeらがPrusnitz-Kustner反応を抑制する血清中の因子を発見し、それがIgG抗体であることが判明して以来(10, 11)、特異的IgG抗体が阻止抗体(blocking antibody)として特異的IgE抗体とアレルゲンに競合し抑制的に働くと考えられており、現在も最も妥当な説明とされている。アレルゲンの注射をはじめると特異的IgG抗体は上昇するがプラトーに達し注射を続けてもそれ以上上昇せずむしろ低下する(3-7)。

ヒトIgG抗体はIgG1, IgG2, IgG3, IgG4の四つのサブクラスに分かれており、近年のモノクローナル抗体の開発(12)は特異的IgG抗体のサブクラスの検討を可能にした。この四つのサブクラスのうち特異的IgG4抗体は、絶対量が最もすくないものの免疫療法に相関して上昇を続けることが知られており、阻止抗体として働く可能性が示唆されている(13)。我々の検討でも図1に示すようにDF特異的IgG4抗体はハウスダスト総投与量に相関して上昇を示し、免疫療法の良い免疫学的指標

と考えられた(14)。ただし免疫療法によって症状の改善をみている症例でも特異的IgG4抗体の低いものもあり、特異的IgG4抗体の値のみで免疫療法の効果を説明できない。

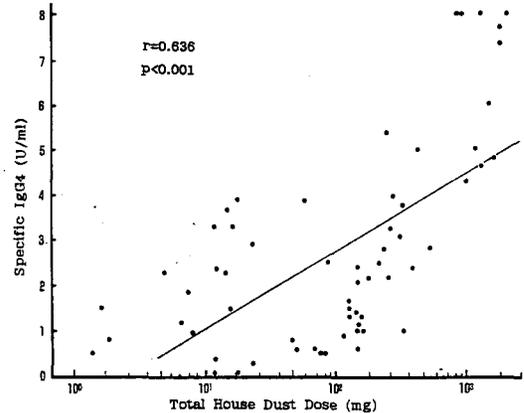


図1 小児ダニ喘息患者血清中のDF特異的IgG4とハウスダスト総投与量との相関。DF特異的IgG4抗体はELISA法にて測定した。

IgG4抗体は当初Parishによってshort term sensitizing antibodyとして報告され(15)、後にこれがIgG4抗体である(16)とされた経緯がある。特異的IgG4抗体はpollen allergyにおいてはallergicに働くという報告(17)もあり、またダニ喘息においても免疫療法の失敗した症例でIgG4抗体が高いという報告(18)もあり、アレルギー疾患におけるIgG4抗体の意義は未だ不明である。

IgG抗体は生体において異物に対して主に生成される免疫グロブリンである。ウイルス感染症においては感染当初にIgM抗体が上昇し後にclass switchが起こってIgG抗体が産生される。Bリンパ球は抗原刺激をうけて抗体を産生するがこの際抗体の結合部位(Idiotype)を決定する可変域遺伝子とIsotype等を決定する不変域遺伝子の組替えがおこるとされる。したがって同一の抗原決定基に反応するIgE抗体とIgG抗体は同一の選択された可変域遺伝子を持つクローンである。アレルゲンに個体が感作されIgE抗体を産生することと免疫によってIgG抗体を産生することは投与方法あるいは投与量の違いであって、個体が異物と接触

することに本質的な違いはない。したがって免疫療法によってこのふたつのクローン間にclass switchがおこるのではないか、即ちIgE産生クローンがIgG産生クローンに変化する可能性が考えられる。

3. 抗イディオタイプ抗体

抗原刺激によってIgE抗体あるいはIgG抗体(一次抗体)が産生されるが、Jerneによれば生体においてはさらにこれらの一次抗体の可変部分に存在する抗原結合部位(Idiotype)に対する自己抗体である抗イディオタイプ抗体が産生されるという(19, 20)。この抗イディオタイプ抗体はもとの抗原決定基と同一の三次元構造を持つため外来抗原のinternal imageあるいはmirror imageと呼ばれる。アレルギー疾患で検討された報告は少ないが、ragweed immunotherapyを受けた患者にも存在することが報告されている(21, 22)。この抗体は一次抗体産生の調節あるいはそれ自身が抗原としての性格を有するためアレルギー疾患に対して何らかの意義を有していると思像される。実際ハチアレルギー患者においては免疫療法は抗イディオタイプ抗体を誘導し、保護的に働いていると報告されている(23)。これからの研究の分野である。

4. 肥満細胞の反応性

肥満細胞および好塩基球は表面にIgE抗体のFc receptorをもち、種々のケミカルメディエーターを放出し、即時型アレルギー反応に重要な役割を果たしている。免疫療法によって細胞からのケミカルメディエーターの遊離が低下するとされ症状の改善に一致するとされるが(24, 25)、これがIgE抗体等の液性因子の変化によるものか、あるいは細胞自身の反応性の変化によるものかの検討が必要である。

5. リンパ球

Bリンパ球はIgE, IgG等の抗体産生細胞として、またTリンパ球は抗原の認識、Bリンパ球の抗体産生の補助等の役割をはたしているとされている。最近の研究ではダニ抗原はmacrophageなどのantigen presenting cellに処理されpeptideとなった後、MHC class II(HLA-DR)とのcomplexを形成しこれがhelper T cell表面のT cell receptor

に認識されて、Bリンパ球による特異的抗体産生をhelpするとされている(26)。免疫療法はなんらかのかたちでこの抗原認識の過程に影響をあたえるのかもしれない。

また最近の報告によれば、特殊なELISA法によって特異的抗体を産生するBリンパ球の定量が可能となっており(27, 28)、従来の血清中の特異的抗体の測定から一歩進んだBリンパ球の解析が可能となるかもしれない。

これからの免疫療法

免疫療法を改善するために種々の方法が試されている。即ち水酸化アルミニウムで吸収させた抗原あるいは重合抗原等の製剤上の工夫がされている。本邦ではハウスダストエキスのみが保険診療で許されているが、欧米のようにダニ抗原液の使用も考えられるべきである。さらに近年の研究によってアレルゲン分子の解明が進んでおり純化されたアレルゲンによる免疫療法も可能になると思われる。また投与法の工夫としてrush immunotherapyあるいは経口減感作療法も試みられており長期通院の繁雑さが改善されるかもしれない。

さらにアレルゲンによる免疫療法とは異なる試みとして、autologous specific IgG-allergen complexによる治療が報告されており(29, 30)、この方法によれば従来の方法の100分の1以下の抗原量で効果が得られ、さらに特異的IgE抗体の低下が観察されたとされている。またO'Hehirらはinfluenza virus hemagglutininから得られたpeptide analogueがダニ抗原がMHC class II(HLA-DR)に結合するのを阻害することによって、helper T cellによるダニ抗原の認識を変化させると報告し、peptideによる治療の可能性を示唆している(31)。ダニ抗原に対する免疫反応の解明が新しい特異的免疫療法の開発につながると考えられる。

文 献

1. Freeman J, Noon L: Further observation on the treatment of hay fever. *Lancet* II: 814, 1911.

2. Cooke RA : Active immunization in hay fever. *Laryngoscope* 25 : 108, 1915.
3. Maunsell K, Writh DG, Hughes AM : Hyposensitization in mite asthma. *Lancet* I : 967-968, 1971.
4. Smith AP : Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen : trial in asthma induced by house dust. *Br Med J* 4 : 204-206, 1971.
5. Pauli G, Bessot JC, Bigot H, et al : Clinical and immunologic evaluation of tyrosine-absorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* extract : a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 74 : 524-535, 1984.
6. Price JF, Warner JO, Hey EN, Turner MW, Soothill JF : A controlled trial of hyposensitization with tyrosine-adsorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen in childhood asthma : in vivo aspects. *Clin Allergy* 14 : 209-219, 1984.
7. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel A-M, et al : Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 82 : 971-977, 1988.
8. Norman PS : An overview of immunotherapy : implications for the future. *J Allergy Clin Immunol* 65 : 87-96, 1980.
9. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW : Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens : a six year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 70 : 261-271, 1982.
10. Cooke RA, Barnard JH, Hebal S, Stull A : Serologic evidence of immunity with co-existing sensitization in a type of allergy(hay fever). *J Exp Med* 63 : 733, 1935.
11. Lichtenstein LM, Norman PS, Winkler W : Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* 44 : 514, 1968.
12. Kohler G, Milstein C : Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256 : 495-497, 1975.
13. Nakagawa T, Takahashi T, Sskamoto Y, Ito K, Miyamoto T, Skvaril F : IgG4 antibodies in patients with house-dust-mite sensitive bronchial asthma : Relationship with antigen specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 71 : 122-125, 1983.
14. Okazaki M, Kitani H, Mifune T, et al : Specific IgE, IgG and IgG4 antibodies against house dust mite in patients with bronchial asthma. *Acta Med Okayama* 45 : 267-273, 1991.
15. Parish WE : Short-term sensitizing anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* II : 591-592, 1970.
16. Pepys J, Parish WE, Stenius-Aarniala B, Wide L : Clinical correlation between long-term(IgE) and short-term(IgG-ST) anaphylactic antibodies in atopic and "nonatopic" subjects with respiratory allergic disease. *Clin Allergy* 9 : 645-648, 1979.
17. Chernokhvostova EV, Kotova TS, German GP, Atovmian OI : IgG4 antibodies in hay fever patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 92 : 217-222, 1990.
18. Gwynn CM, Ingram J, Almosawi T, Stanworth DR : Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen-specific IgG4 antibodies. *Lancet* I : 354-356, 1982.
19. Jerne NK : Toward a network theory of the immune system. *Ann Immunol* 125c : 373-389, 1974.

20. Jerne NK, Roland J, Cazenave p : Recurrent idiotype and internal images. *EMBO J* 1 : 243-247, 1982.
21. Castracane JM, Rocklin RE : Detection of human auto-anti-idiotypic antibodies(Ab2) I. Isolation and characterization of Ab2 in the serum of a ragweed immunotherapy-treated patient. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 86 : 288-294, 1988.
22. Castracane JM, Rocklin RE : Detection of human auto-anti-idiotypic antibodies(Ab2) II. Generation of Ab2 in patients undergoing allergic immunotherapy. *Int Arch Allergy appl Immunol* 86 : 295-302, 1988.
23. Khan RH, Szewwczuk MR, Day JH : Be venom anti-idiotypic antibody is associated with protection in beekeepers and bee-sting sensitive patients receiving immunotherapy against allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 88 : 199-208, 1991.
24. Lichtenstein LM, Norman PS, Winkeweder W, Osler AG : In vitro studies of human ragweed allergy : changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. *J Clin Invest* 45 : 1126-1136, 1966.
25. Evans R, Pence H, kaplan H, Rocklin RE : The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hay fever. *J Clin Invest* 57 : 1378-1385, 1976.
26. Vercelli D, Geha RS : Regulation of IgE synthesis in humans : A tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol* 88 : 285-296, 1991.
27. Sparholt SH, Barington T, Schou C : detection of B-lymphocyte secreting antibodies to *Dermatophagoides* antigens. *Clin Exp Allergy* 21 : 85-90, 1991.
28. An ELISA spot assay for quantitation of human immunoglobulinsecreting cells. *J Allergy Clin Immunol* 88 : 235-243, 1991.
29. Machiels JJ, Somville M, Lebrun PM, Lebecque SJ, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Allergic bronchial asthma due to *Dermatophagoides pteronyssinus* hypersensitivity can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes. *J Clin Invest* 85 : 1024-1035, 1990.
30. Machiels JJ, Buche M, Somville MA, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR : Complexes of grass pollen allergens and specific antibodies reduce allergic symptoms and inhibit the seasonal increase of IgE antibody. *Clin Exp Allergy* 20 : 653-660, 1990.
31. O'Hair RE, Busch R, Rothbard JB, Lamb RJ : An in vitro model of peptide-mediated immunomodulation of the human T cell response to *Dermatophagoides* spp(house dust mite). *J Allergy Clin Immunol* 87 : 1120-1127, 1991.

Immunotherapy in house dust mite sensitive asthma

Morihiro Okazaki, Hikaru Kitani, Takasi Mifune, Fumihiro Mitsunobu, Masakuni Tanimizu, Naoko Honnke, Yasuhiro Kusaura, Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical school

Immunotherapy with house dust extract is

employed as a treatment of patients with house dust mite sensitive bronchial asthma. Although 70–80% efficacy of the treatment is reported, mechanisms of its efficacy are not clear yet. In this paper, reported studies of IgE antibody, IgG antibody, IgG4 antibody, antiidiotypic antibody, reactivity of mast cells and function of lymphocytes are reviewed. A new type of immunotherapy with allergen antibody immune complex and a potential use of influenza virus hemagglutinin peptide analogue are also referred.