

## はじめに

近年の免疫学の進歩によって、耳鼻咽喉科免疫関連疾患の様々な免疫応答の様式が解明されつつある。今回は免疫グロブリンが病態に深くかかわっているアレルギー性鼻炎と IgG4 関連疾患について基礎と臨床のクロストークという面から概説する。

## アレルギー性鼻炎の病態とその治療

花粉症の管理・治療のエンドポイントであるが、自然寛解が少なく治療は長期間に及ぶことが多い点を考慮すると、花粉症患者のニーズは短期的な症状の緩和であったり、長期的な寛解であったりそれぞれ大きく異なる。一般的に、多少のくしゃみや鼻汁などの症状は残っても日常の生活上の支障とならない状態を維持できることが治療の目標となる。

### 1) 花粉症の薬物療法

花粉症においては抗原回避と薬物治療が中心となる。受診の時期や花粉飛散量に応じ、個々の症例に最も適した薬物、または薬物の組み合わせを見つけることが肝要である。花粉症に対する薬物療法としては、症状が出る前から治療を開始する初期治療、症状が強くなってから治療を始める導入療法、よくなった症状を維持するための維持療法がある。患者の持つ感受性、反応性を考慮した上で、治療開始時期や使用薬剤を決定することが大切である。しかし、個人の過敏性を知る確立された手段はなく、患者が来院する時期およびその症状に適合した方法をとるのが現時点での選択となっている。(図1) <sup>1)-4)</sup>小児では成人に準じた薬物治療を行うが、適応と剤形さらには適応年齢の問題があるため注意を要する。

#### ① 初期治療 (症状がないか出始めてすぐに治療する場合)

症状が軽度な時期に治療を始める方法で、目的は過敏性亢進を抑制することにある。第2世代抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗プロスタグランディン D<sub>2</sub>・トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、Th2 サイトカイン阻害薬あるいはケミカルメディエーター遊離抑制薬のいずれかを例年の症状の程度および予測される花粉の飛散数によって選択し花粉飛散終了まで続ける。花粉飛散数が増加し、この Baseline Therapy の薬剤のみでは症状の抑制ができなくなった場合には、ベース以外の作用機序の薬剤を併用する。また、花粉飛散ピークの特に出る強い場合には糖尿病や消化性潰瘍などの合併症がないことを確認した上で、経口ステロイドの頓用も行う。また、大量飛散が予測されている場合は、局所ステロイドを併用することも有効である。近年、1日1回の局

所ステロイドが開発され、服薬のタイミングであるが入浴後など鼻腔の通気度が比較的良好な時に服用した方が、薬剤が鼻腔内全体に行きわたって有効性が高まると考えられる。また、鼻閉の強い場合にはエフェドリンを配合されたディレグラ®の短期間の投与も考慮する。

## ②導入療法（症状が強くなってから治療を始める場合）

大多数の患者は症状がある程度強くなってから医療機関を受診する。この時点での鼻粘膜は反応性が亢進した状態にあり、導入療法として最初に強力な治療を行って症状とともに過敏性も花粉飛散前の状態に戻すことが重要である。適切なケミカルメディエーター受容体拮抗薬を病型および重症度から選択し **Baseline Therapy** のベースとして開始し、効果が不十分の場合は局所ステロイド薬などベース以外の効果作用機序の薬剤を併用する。症状の特に強い場合は、さらに経口ステロイド薬やディレグラ®を1から2週間を目安に併用する。

## ③維持療法（よくなった症状を維持するため）

初期療法や導入療法によって、よくなった症状を維持するためにベースとなるケミカルメディエーター受容体拮抗薬やケミカルメディエーター遊離抑制薬を花粉飛散終了まで続ける。症状や重症度に応じてベースとなる薬剤の変更や局所ステロイドの併用も考慮する。

## 2)免疫療法

免疫療法は長期寛解を期待できる唯一の方法である。しかし、従来行われてきた抗原特異的免疫療法（SCIT）は長期間の皮下注射を必要とすること、頻度は低いながらアナフィラキシーの発生があることからまだ十分に普及していない。この点を解決するためにスギ花粉症に対する舌下免疫療法が開発された。このスギ花粉症に対する舌下免疫療法は有効な治療方法であるが、この治療法の成功の鍵はアドヒアランスである。このアドヒアランス向上のためには患者教育が極めて重要であり、①即効性はないこと、②長期間の服薬が必要であること、③家庭で副反応が出る可能性があること、④副反応に対する対処方法を習熟することが大切なことを指導することが肝要である。副反応のほとんどは 口腔内のかゆみや口唇の腫れ、咽頭刺激感などの局所反応である。これらの副反応をさけるための注意点として、①舌下投与後30分間は、副反応が生じやすい、②服用後2時間は激しい運動や入浴は避ける、③服薬直後の食事や飲酒は避ける、④誤って過量を服薬した場合には、直ちに吐き出し“うがい”をしつかりして、翌日以降は正確な用量を服用すること、⑤舌下せず誤って飲み込んでしまった場合は、同日は再度の服用を行わず、翌日から正確な用量を舌下すること、⑥服用を忘れてしまった場合には、同日中に思い出した場合はその日の分を服用し、また前日に服薬を忘れた場合は翌日にその日の分1日分だけ服用するように指導することがポイントである。詳細は、参考文献をご参照い

ただきたい。4)舌下免疫療法では服薬指導が極めて重要であり、医師と薬剤師との連携は今後ますます必要性が高まり、服薬指導を含めた薬剤師の果たす役割もさらに重要になると考えられる。

## IgG4 関連疾患

IgG4 関連疾患は、全身の諸臓器に CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞が浸潤する全身性疾患である。その IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、膵臓、胆管、唾液腺、甲状腺、後腹膜などに認められることが多い。ミクリッツ病やキュットナー腫瘍などの硬化性唾液腺炎、自己免疫性膵炎、原発性硬化性胆管炎、後腹膜線維症など独立して診断されてきたこれらの疾患は、この新しい疾患概念である IgG4 関連疾患の一つの表現型である可能性が示唆されている。(図 2)ミクリッツ病は、両側の涙腺や耳下腺、顎下腺の腫脹を特徴とする症例を 1892 年に Mikulicz<sup>3)</sup>が発表したことで知られるようになり、その後、唾液腺腫脹を来す多くの疾患がミクリッツ病と診断されるようになった。シェーグレン症候群が広く知られるようになってからは、その異同についての議論が長期間にわたり続いたが、1953 年と 1954 年に Morgan と Castleman が、ミクリッツ病はシェーグレン症候群の一亜型であると結論づけた<sup>5)</sup>後は、欧米ではミクリッツ病の報告はほとんどみられなくなった。しかしながら、本邦ではその後もミクリッツ病とシェーグレン症候群の違いが注目され、詳細な比較検討が報告されてきた<sup>6)7)</sup>。

2000 年以降、自己免疫性膵炎の疾患概念の確立に伴い、ミクリッツ病症例での血清学的、組織学的な IgG4 高値が示され、シェーグレン症候群では IgG4 高値を認めないことから、ミクリッツ病の独立性が提唱された<sup>8)9)</sup>。シェーグレン症候群との相違点としては、性差、乾燥症状、抗 SS-A/SS-B 抗体の陽性率、血清 IgG4 値、組織学的な IgG4 陽性細胞浸潤およびステロイドへの反応性などが挙げられる。

IgG4 関連ミクリッツ病の診断項目として次の 3 項目が挙げられている。1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性 (3 か月以上)、対称性に 2 ペア以上の腫脹を認める。2. 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。3. 涙腺、唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4 陽性/IgG 陽性細胞比が 50%以上) を認める。この 3 項目のうち、項目 1 を必須項目とし、項目 2 または項目 3 を満たすもので、サルコイドーシスや癌などを鑑別したものを IgG4 関連ミクリッツ病とする診断基準案が提唱され<sup>10) 11)</sup>、2008 年に日本シェーグレン症候群研究会において承認されている。しかしながら、症状からは強く IgG4 関連ミクリッツ病が疑われても、血清 IgG4 値が高値を示さない症例も報告されており<sup>12)</sup>、このような症例の位置づけ、治療をどのようにしていくか

も今後の検討課題のひとつであると考えられる。

治療としては、ステロイドの全身投与が有効であったとの報告がしばしばなされている<sup>13) 14) 15)</sup>。自験例でもステロイドの使用により、唾液腺や涙腺の腫脹だけでなく、膵臓などの腹部臓器病変や、口渇、ドライアイなどについても著明な改善が認められ、ステロイドの全身投与が有効であることが確認されている<sup>16)</sup>。自己免疫性膵炎や硬化性胆管炎などでは、ステロイドの持続投与を中止したのちに再燃を認めることも報告されている<sup>17) 18)</sup>ことから、唾液腺炎においても持続投与が必要であると考えられるが、その維持量や継続期間についてはいまだ統一した見解は得られていないのが現状である。近年、ステロイド以外に、腎移植後の拒否反応の抑制や関節リウマチの治療等に用いられる mizoribine (ブレディニン®) の使用が IgG4 関連疾患の症状と血清 IgG4 値の改善に有効であったとの報告がなされている<sup>19)</sup>。Mizoribine は、リンパ球の核酸合成を選択的に抑制することが知られており、さらに症例を重ね、治療の長期成績についても検討していく必要がある。

### **IgG4 関連疾患に合併する全身性疾患は予測可能か？**

IgG4 関連疾患で涙腺・唾液腺に病変が限局している場合、他の全身性の病変の評価のために全身 CT を行うことが肝要である。特に膵臓、腎臓、後腹膜、肺、中枢神経に病変が発生した場合には、治療の遅れが不可逆的な臓器障害の原因となり得るため、早期診断早期治療が重要となる。<sup>15) 16)</sup> IgG4 関連疾患に合併する全身合併症の中で最も頻度が高いのが自己免疫性膵炎であり、経過観察上重要な標的臓器であり、定期的なアミラーゼ、CRP などの測定も重要である。一方、IgG4 関連疾患の全身合併症の予測因子としては、①血清中の IgG4 値、② IgG4/IgG の比率、③局所の IgG4 陽性細胞浸潤の程度が有用な指標とされており、我々の症例でも、IgG4/IgG の比が高く、局所での IgG4 陽性形質細胞の浸潤が高度の症例で、自己免疫膵炎を含めた全身合併症が認められた(表 1)。<sup>17) 18)</sup>

### **まとめ**

今回、耳鼻咽喉科免疫疾患であるアレルギー性鼻炎と IgG4 関連疾患では、免疫グロブリンがその病態において重要な役割果たしている。スギ花粉症の治療では薬物療法が中心であるが、今後は絶佳免疫療法の新たなる展開が期待されている。また、IgG4 関連疾患は、比較的まれであるものの自己免疫性膵炎などの唾液腺以外の致死的な疾患を併発するためマネジメントの上で注意を必要とする。

### **参考文献**

1. 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 通年性鼻炎と花粉症 2016年版 ライフサイエンスメディカ、2016
2. 日本アレルギー学会 アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 p199-239 協和企画 2010
3. 今野昭義；新しい診断と治療の ABC12 アレルギー性鼻炎 最新医学社 2011
4. 岡本美孝、他：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 日本鼻科学会誌 52:41-45, 2013
5. 今野昭義, 伊藤永子, 他：Sjogren 症候群, Mikulicz 病およびその周辺疾患をめぐる問題点。唾液腺シンポジウム 25:1-33, 1984.
6. 今野昭義, 伊藤永子：Mikulicz 病。耳鼻・頭頸外科 61:426-427, 1989.
7. 日内誌 101:795-804, 2012
8. Yamamoto M, Takahashi H, et al. : Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). Autoimmun Rev 4:195-200, 2005.
9. Yamamoto M, Harada S, et al. : Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 44:227-234, 2005.
10. Masaki Y, Dong L, et al. : Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 68:1310-1315, 2009.
11. 氷見徹夫, 金泉悦子, 他：ミクリッツ病とキュットナー腫瘍（慢性硬化性唾液腺炎）の新しい疾患概念。耳鼻臨床 101:73-82, 2008.
12. 今井隆之, 吉原俊雄：自己免疫性膵炎を合併したミクリッツ病-IgG4 高値を示さない 1 例。耳鼻臨床 補 120:106, 2007.
13. Yamamoto M, Harada S, et al. : Beneficial effects of steroid therapy for Mikulicz's disease. Rheumatology 44:1322-1323, 2005.
14. 中野誠一, 山本元久, 他：ミクリッツ病 3 例の検討。耳鼻臨床 101:591-597, 2008.
15. 山本元久, 小原美琴子, 他：ステロイド療法により耐糖能障害の改善を認めた自己免疫性膵炎合併 Mikulicz 病の 1 例。日臨免誌 28:349-356, 2005.
16. 倉上和也, 太田伸男, 他：IgG4 関連硬化性疾患の検討。耳鼻臨床 103:8:747-754, 2010.
17. Ohta N, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Saito F, Kakehata S, Izuhara K : Clinicopathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope 122:572-577, 2012
18. Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M: The roles of IL-17 and Th1 and Tc1 cells in patients with IgG4-related

図の説明

図 1：重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

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	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTa薬 ④抗PGD <sub>2</sub> ・ TXA <sub>2</sub> 薬 ⑤T <sub>H</sub> 2サイトカ イン阻害薬 ⑥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抗LTa薬 ④抗PGD <sub>2</sub> ・ TXA <sub>2</sub> 薬 ⑤T <sub>H</sub> 2サイトカ イン阻害薬 ⑥鼻噴霧用 ステロイド薬	くしゃみ・ 鼻漏症 第2世代 抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬	鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型 抗LTa薬または 抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 もしくは 第2世代 抗ヒスタミン薬・ 血管収縮薬配合剤 + 鼻噴霧用 ステロイド薬	くしゃみ・ 鼻漏症 鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型 鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗LTa薬または 抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 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・ 血管収縮薬配合剤
治療	くしゃみ・鼻漏 型とは①、②、 ③、鼻閉型を主 とする完全型に 必要に応じて④ ⑤、⑥、⑦の いずれか1つ、	①～⑥のいづれ か1つ、 ①～⑥で治療を 開始したときは 必要に応じて⑦ を添加。	点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬	点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬 またはステロイド薬 鼻閉型で鼻成形術異常を伴う症例では手術	
アレルギー免疫療法 経鼻療法・経口					

鼻アレルギー診療ガイドライン 2018年版

図 2：IgG4 関連疾患の疾患概念図

