

アレルギー性鼻炎（セミナー） The Lancet, vol 378, Dec.17/24/31,2011

著者：Alexander N Greiner、喘息アレルギーセンター、サンジェゴ、USA  
Peter W Hellings, ロイベン大学病院耳鼻科、ベルギー  
Guiseppeina Rotiroti、王立国立耳鼻科病院、ロンドン  
Glenis K Scadding、王立国立耳鼻科病院、ロンドン

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

The Lancet, Dec. 17/24/31, 2011 にアレルギー性鼻炎のセミナーがありました。  
素晴らしいセミナーで治療も極めて具体的でしたのでまとめてみました。  
著者はサンジェゴの喘息アレルギーセンターの医師とベルギー、ロンドンの耳鼻科医達です。  
しかし彼らは複数の製薬会社のアドバイザーだったり助成金をもらっていますので、その分  
割り引いて読む必要はあります。

日本のアレルギー性鼻炎のガイドラインもありますが、どうも総花(そうばな)的というか、  
余り薬の悪口は言いませんし、いざ薬を選ぶとなると困ってしまいます。ガイドラインも国  
民性が出てしまうのかなあとと思います。

<http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/04/index.html>

(日本のアレルギー性鼻炎ガイドライン)

欧米の雑誌の書評などを読むと、「この本は読む価値が無い」と、日本だったら凡そあり得な  
いような書評だったりします。

しかし、我々、臨床医にとっては、やっぱりこの The Lancet の総説のようにずばり本音を  
言ってくれるのがありがたいと思います。

このセミナー最大のポイントは次の3点です。

- ・点鼻ステロイド（特に fluticasone: フルナーゼ、アラミスト）は全ての鼻症状に有効であり全身副作用も小児でも少ない！

- ・第1世代抗ヒスタミン剤（レスタミン、ドラマミン、タベジール、ポララミン、ヒベルナ、アリメジン、アタラックス P、ペリアクチン）は作業効率低下、児の学業成績不振を起こすので使うな！

- ・薬の有用な順は点鼻ステロイド > 免疫治療 > 点鼻抗ヒ剤 > montelukast

小生、医師になって3年目から4年間、天竜川の奥の天竜美林真ただ中の国保病院に4年間いて、27歳頃アレルギー性鼻炎と結膜炎になってしまいました。

しかしこの総説によると 8 割の患者は 20 歳以下で発症するのだそうです。

毎年、春が憂鬱でした。ザジテンを内服したりしていたのですが、外来の最中に強烈な眠気に襲われるし症状も完全には抑えきれません。

そのうち、ケナコルト（ステロイド）の筋注をしたところ、完全に symptom free になり青春が蘇った気がしました。シーズン中 2 回程度の筋注で済みます。

しかし、大腿骨頭壊死を起こすのではと気が気ではありませんでした。

NEJM の 2005 年 11 月 3 日号にアレルギー性鼻炎の総説（Clinical Practice）

がありこの中で点鼻ステロイドを推奨していたので、この時からフルナーゼ（fluticasone）の点鼻（1 日 2 回）に替えました。効果はケナコルト筋注と遜色なく症状は全く消失します。

現在は、同じ fluticasone のアラミストが 1 日 1 回で済むので、これを愛用しています。

ステロイド点鼻のみで結膜炎も起こさなくなりました。季節性アレ鼻の 7 割、通年性鼻炎の 5 割で結膜炎を合併するのだそうです。また、「アレルギー性結膜炎があると鼻炎がアレルギー性であるオッズ比が 2.85 になる」とかで、鼻炎を見たら必ず結膜炎がないか聞くとよさそうです。

アレ鼻は治療しないと喘息に進展する可能性が高いのだそうです。

アレ鼻は喘息、鼻炎、副鼻腔炎、結膜炎を起こす汎気道疾患と考えよとのこと。ただし中耳炎との関係は証明されていません。

「へー」と思ったのは、高リスクな患者は高い地位、金持ち、環境汚染、花粉シーズンに誕生、一人っ子、室内ペット飼育、6 歳前 IgE > 100U/ml、皮内反応陽性、早期離乳、遅れて幼稚園に入った、などの場合だそうです。

アレルギー性鼻炎は 1819 年に Bostock により報告され、その後、1 世紀以上は金持ちに多い稀な疾患と考えられていたようです。

確かに小生が、小学校、中学校の頃は、アレルギー性鼻炎だとか喘息の同級生なんていませんでした。世界的に年々アレルギー疾患が増えています。

A 型肝炎感染、Mycobacterium、Toxoplasma 感染があるとアトピーになりにくいのだそうです。どうも感染症が減少するとアレルギーが増加するようです。

両親にアレルギーがあると児のアレ鼻のオッズ比（あるイベントが起こった回数を起こらなかった回数で割る：1 より大きければ有害）は 3.1 倍になります。

アトピーとは「環境の無害、普遍的アレルギーンに対し特殊 IgE ができること」を言いますが、染色体の第 2,5,6,7,11,13,16,20 番の遺伝子座と関係するのだそうです。

小生が西伊豆へ来る直前の 3 月、2 週間ほどニュージーランドを家族でドライブ旅行しました。ニュージーランドは日本と同じ右側通行なので安心です。

ニュージーランドの家庭を見てガーデニングに興味を持つようになりました。

日本では3月のスギ花粉真っ最中でしたが、ニュージーランドは秋です。  
行けばすぐ症状が収まるのかと思っていましたがクライストチャーチ到着後2,3日は却って  
症状は悪化し5日目位から消失しました。  
しかし成田到着後数時間でまた再発しました。  
アレ鼻はアレルゲン曝露数分で発症し、改善には1,2時間かかるそうです。

また、「ヘー」と思ったのは、「クシャミ、鼻漏、鼻の痒み」と、「鼻閉」は機序が違うのだそ  
うです。アレルゲンが、感作された肥満細胞 (mast cell) 上の IgE に付着するとヒスタミン  
が放出され初期鼻反応が起こりこれがクシャミ、鼻漏、鼻の痒みです。これは抗ヒスタミン  
剤で阻止できます。

初期鼻反応に引き続き炎症細胞 (好酸球、好塩基球、CD4+T 細胞など) が粘膜に流入し後期  
鼻反応、すなわち鼻閉を起こします。  
鼻閉に有効なのは montelukast (シングレア、キプレス) と血管収縮薬 (プリピナ、コールタイ  
ジン、トーク) です。  
一方、点鼻ステロイドは全ての鼻症状に有効です。

この総説で面白いのは薬の benefit、NNT、NNH (number needed to harm) が数字で示さ  
れている点です。NNH なんて初めて聞きました。  
Benefit (利益: 高いほど有用) は、高い順に次の通りです。

- ・点鼻ステロイド 0.23、
- ・免疫治療 0.22
- ・点鼻抗ヒスタミン (azelastine: アゼブチン) 0.16(1回/日)、0.20(2回/日)
- ・ゾレア(omalizumab) 0.08、
- ・抗ヒスタミン剤 0.07、
- ・シングレア (montelukast) 0.07、

つまり montelukast (ロイコトリエン受容体拮抗薬; シングレア、キプレス 199.7 円/錠) は  
高価な割に余り効かない薬です。英国では、アレ鼻と喘息を合併している時にのみ使用が承  
認されているそうです。

ゾレア (omalizumab) は抗 IgE 抗体でなんと 1 本 70503 円もします。  
インターール (cromolyn) も余り効果のない薬です。

まとめますと軽症アレ鼻は経口または点鼻第 2 世代抗ヒ剤。中等、重症アレ鼻は点鼻ステロ  
イドを使用します。Nasal filter も有効だそうです。  
下記が nasal filter です。しかし、こんなのを着けてデートに行ったら相手は引くよなと思  
いました。

<http://www.breathepurenap.com/>

(nasal filter)

また生食による鼻の洗浄 (nasal douching) も有用で、とくに妊婦や小児で薬の量を減らしたい時に併用すると良いそうです。

<http://entnelson.co.nz/adVICESheets/normal-saline-nasal-douching-advice-sheet/>  
( normal saline nasal douching )

例えば、500 から 600ml の水に食塩茶さじ一杯、重曹茶さじ半分を入れてこれを鼻に入れて 1 日 3 回洗うのだそうです。手のひらをカップにして鼻ですするか、ベコナーゼの吸入器の空瓶に入れて上の写真のように鼻に入れるとよいそうです。家に重曹があったので普段何に使うのか家内に聞いたら、黒豆を煮る時、軟らかくするのに使うのだそうです。この nasal douching を試してみたところ特に痛みもありませんでした。

小生の長男に喘息があったのですが、以前、車で走っていたところ畑でタイヤを燃やす煙が車内に入り 1 人激しく咳込み始めました。アレ鼻もアレルギーがなくても鼻過敏性があり、これには神経機構 (neurotrophin) が関連し NGF (nerve growth factor)、BDNF (brain-derived neurotrophic factor: 脳神経由来栄養因子) が増加して過敏性を起こすのだそうです。ですからアレ鼻は温度変化、エアコン、タバコなどで誘発されます。

また通年性の鼻炎がありますが、今まで一体何で起こるんだろうと思っていましたが、職業性鼻炎の原因は動物、昆虫ダニ、穀物ダスト、たばこ、茶、コーヒー、カーペット、トウガラシ、サフラン、フルーツ、ラテックス、編み物、小麦、薬、酵素、魚介類蛋白、プラチナ、エポキシレジン、染色、線維、綿、パルプ、材木ダスト、ウレタンなどが原因となるのだそうです。こんなに多彩な原因があるとは思ってもみませんでした。

皮下免疫治療は薬で効果がない時、薬の副作用が大きい時のみとせよとのこと。0.1%で全身アレルギー反応を起こすからです。治療後、30 分から 60 分は観察してショックに備えよとのこと。

The Lancet のセミナー「Allergic rhinitis」要点は下記 53 点です。

医療法人 健育会 西伊豆病院          仲田和正

.....

## アレルギー性鼻炎（セミナー）要点

The Lancet, vol378,Dec.17/24/31,2011

1. 点鼻ステロイドは安全で優れ鼻炎の全ての症状を抑える。
2. アレ鼻に最も有用なのは点鼻ステロイドと免疫治療。
3. 第1世代抗ヒ剤は鎮静作用から作業効率、学業成績低下を起こす。
4. 2割の患者は症状を抑えきれない。
5. アレ鼻は通年で最小の持続性粘膜炎症あり風邪で症状より悪化する。
  
6. アレ鼻は喘息、鼻炎、副鼻腔炎、結膜炎を合併する全身炎症反応。
7. 鼻炎は常に汎気道障害の可能性を考えよ！
8. fluticasone は長期使用で全体的影響なく小児にも安全。
9. 免疫療法は鼻炎の自然歴、喘息への進展を変える唯一の治療。
10. 全アレルギー疾患で罹患率増加しているが原因はわからない。
  
11. 両親がアレルギーあると児のアレ鼻のオッズ比は3.1になる。
12. アトピーは無害、普遍的アレルギーに特殊IgEが作られること。
13. アトピーは第2,5,6,7,11,13,16,20染色体上の遺伝子座と関係。
14. アレ鼻の高リスクは高い地位、金持ち、環境汚染、花粉シーズンに誕生、一人っ子、室内ペット飼育、6歳前IgE > 100U/ml、皮内反応陽性、早期離乳。
15. A型肝炎感染、Mycobacterium、Toxoplasma感染はアトピーを予防。
  
16. 職業性鼻炎の原因は動物、昆虫ダニ、穀物ダスト、たばこ、茶、コーヒー、カーペット、トウガラシ、サフラン、フルーツ、ラテックス、編み物、小麦、薬、酵素、魚介類蛋白、プラチナ、エポキシレジン、染色、線維、綿、パルプ、材木ダスト、ウレタンなど。
17. アレ鼻は副鼻腔開口部を塞いで副鼻腔炎起こす。
18. アレ鼻と中耳炎との関係は証明されてない。
19. アレ鼻の8割は20歳以下で発症。
20. 季節性アレ鼻の7割、通年性鼻炎の5割で結膜炎あり。
  
21. アレ鼻は特に第1世代抗ヒ剤で、児で学業成績悪化起こす。
22. アレ鼻は治療しないと上気道疾患進展起こす。
23. アレルギーが肥満細胞上IgE付着でヒスタミン放出で初期鼻反応。
24. 初期鼻反応はクシャミ、鼻漏、鼻の痒み。
25. 後期鼻反応は炎症細胞流入で鼻閉起こす。
  
26. 非アレルギー性鼻炎での局所IgE産生、好酸球増加をentopyという。
27. アレ鼻はアレルギーなくても鼻過敏性あり神経機構(neurotrophin)が関連。
28. アレ鼻でneurotrophinのNGF,BDNFが増加し過敏性起こす。
29. アレ鼻は過敏性あり温度変化、エアコン、タバコなどで誘発。

30. アレ鼻はアレルゲン曝露数分で発症、改善に 1 , 2 時間かかる。
31. アレルギー性結膜炎症状は眼の痒み、充血、流涙、眼瞼浮腫。
32. アレ結膜炎あると鼻炎がアレルギー性であるオッズ比が 2.85。
33. 樺の木によるアレ鼻は OAS 起こす。
34. アレ鼻確定診断は皮内反応か血清 IgE 検査。
35. 血清 IgE 検査は偽陽性、偽陰性あり。
  
36. アレ鼻原因は世界的に花粉かイエダニが多い。
37. nasal filter はアレ鼻に有用。
38. 生食洗浄は小児、妊婦で薬量減らしたい時有用。
39. 抗ヒスタミン点鼻薬は鼻の痒み、クシャミ、鼻漏に有効。
40. インタールの効果は弱い。
  
41. 抗コリン点鼻薬は鼻漏のみに有効。
42. 血管収縮薬 ( プリビナ、コールタイジン、トーク ) は鼻づまりのみに有効。
43. 抗コリン点鼻薬は鼻漏のみに有効。
44. montelukast(シングレア、キプレス)は鼻づまりに有効。
45. montelukast は英国では喘息と合併したアレ鼻のみに承認。
46. アレ鼻で第 1 世代抗ヒスタミン薬とステロイド筋注は使うな。
47. 有用な順は点鼻ステロイド > 免疫治療 > 点鼻抗ヒ剤 > montelukast
48. NNT は点鼻ステロイド < 免疫治療 < 点鼻抗ヒ剤 < montelukast < 抗ヒ剤
49. 軽症アレ鼻は経口または点鼻第 2 世代抗ヒ剤。
50. 中等、重症アレ鼻は点鼻ステロイド。
  
51. 皮下免疫治療は薬で効果ない時、薬の副作用大きい時のみとせよ。
52. 皮下免疫治療は 0.1% で全身アレルギー反応起こす。
53. 皮下免疫治療後、30 分から 60 分観察しショックに備えよ。

## アレルギー性鼻炎（セミナー）

The Lancet, vol378,Dec.17/24/31,2011

著者：

Alexander N Greiner、喘息アレルギーセンター、サンジェゴ、USA

Peter W Hellings、ロイベン大学病院耳鼻科、ベルギー

Guisseppina Rotiroti、王立国立耳鼻科病院、ロンドン

Glenis K Scadding、王立国立耳鼻科病院、ロンドン

アレルギー性鼻炎はごく一般的な疾患であり 10 代に多いが全年齢で見られる。しばしば無視、誤診断、誤治療され健康に有害であるだけでなく社会的コストを押し上げている。

重症疾患ではないがアレルギー性鼻炎の背後には多くの合併症が潜み喘息コントロール不良の大きなリスク因子で、QOL、生産性、学業成績に影響する。

アレルギー性鼻炎の治療はガイドラインに従うのが良い。臨床的にアレルギー性鼻炎であれば診断的治療を開始して良いが確定診断には特殊 IgE 検査が必要である。IgE の反応によりアレルゲンがわかり症状軽減、喘息発作の予防につながる。多くの薬剤があり効果的、安全であるが meta-analysis (いくつもの異なった論文の統合、分析)では点鼻ステロイドが他に比べ安全で優れておりアレルギー性鼻炎の全ての症状を抑えることができる。

第 1 世代の抗ヒスタミン製剤（レスタミン、ドラマミン、タベジール、ポララミン、ヒベルナ、アリメジン、アタラックス P、ペリアクチン）は鎮静、精神運動遅滞、学業成績不振を起こす。

アレルギー性鼻炎の自然歴（disease course）を変えるのは特定アレルゲンに対する免疫治療のみである。患者教育は重要である。最善の治療でも 5 人に 1 人は症状を抑えきれず、更なる研究が必要である。

### 1 . Introduction

アレルギー性鼻炎は一般的疾患であるが矮小評価されている鼻粘膜の炎症疾患であり、痒み、くしゃみ、鼻漏、鼻詰まりが特徴である。

喘息と同様、室内外のアレルゲンに対する初期、晩期過敏反応により起こる。

一般的には季節的なものと思われているが、アレルギー性鼻炎は通年で最小の持続性粘膜炎症があり、感染を契機に相乗的に症状をひどくする。

従ってアレルギー性鼻炎患者はウイルスによる風邪で症状がより悪化する。

小児では鼻風邪（rhinoviral infection）と、アレルギー感作、アレルゲン曝露の組み合わせで、喘息入院の odds ratio（あるイベントが起こった回数を起こらなかった回数で割る：1 より大きければ有害）は 19 にもなる。

アレルギー性鼻炎は、全身炎症反応の一部であり、喘息、鼻炎、副鼻腔炎、結膜炎を含む粘膜の炎症疾患を合併する。

最も多い合併は喘息である。アレルギー性、あるいは非アレルギー性の喘息患者の多くは鼻炎を合併する。喘息コントロール不良だと中等度、重症の鼻炎を起こす。持続性、重症鼻炎患者の多くに喘息が見られる。

重症アレルギー性鼻炎は社会生活、学業成績、労働生産性に影響する。

鼻炎は学業成績不振を起こす。また特に抗ヒスタミン剤による鎮静効果も学業成績に影響する。生産性低下、欠業そして鼻炎の治療代は社会コストを押し上げる。スウェーデンでは鼻炎による経済的損失が報告されている。

The ARIA(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)guideline はその評価治療に QOL を重視している。このガイドラインは世界的にエビデンスに基づく実践的、段階的治療アプローチを提示しており、最近、グレード別推奨治療にアップデートされた。

アレルゲン回避はいまだガイドラインの根幹であるが、これは難しい。

点鼻ステロイドは、異なる数種類の細胞に対し抗炎症効果があることから最も有効な治療である。あるステロイド分子 (fluticasone など) は長期間使用しても全身的影響がなく小児にも安全である。

免疫療法は舌下、あるいは経皮的に投与するが、アレルゲン回避、薬物療法でも不十分な場合に行われる。免疫療法は鼻炎の自然歴 (disease course) すなわち疾患の進行、鼻炎から喘息への進展を変える唯一の治療である。

## 2. 免疫

アレルギー性鼻炎は世界 4 億人が罹患しており工業国、特に英語圏で多い。

英国では季節性アレルギー性鼻炎は 1819 年に Bostock により報告され 4 年後、更に詳細に報告された。次の最低 1 世紀の間は富裕層に多い稀な疾患と考えられていた。罹患率の増加は、全アレルギー疾患で増加しているがその原因ははっきりしない。

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) では、全世界のアトピー疾患 (喘息、鼻炎、湿疹) の罹患率と原因を質問票を用いて調査した。Phase 1 では各国、各国間の罹患率の調査、Phase 2 では遺伝、ライフスタイル、環境、治療の違いについて調査し病因を調べた。

Phase 3 では 5 年後の罹患率、重症度変化を調査した。

Phase 1 は 1992 年から 1998 年に行われた。

痒みを伴う流涙、鼻炎の罹患率は 6 歳から 7 歳児で 0.8 から 14.9% ( median 6.9 % )、13 歳から 14 歳では 1.4 から 39.7% ( median 13.6 % ) であった。

罹患率が最も低かったのは東ヨーロッパと南アジア、中央アジアであった。

5 年後 Phase 3 の研究では罹患率は 6 歳から 7 歳児で 1.8 から 24.2%、13 歳から 14 歳では 1.0 から 45.0% ( median 14.6% ) に増加していた。

6 歳から 7 歳のグループでは 67% のセンターで実質的な罹患率増加を、14% で低下がみられた。13 歳から 14 歳のグループでは 45% のセンターで罹患率増加、25% で低下が見られた。罹患率はセンターにより年間 - 3.88% から + 2.12% の偏位が見られる。

鼻炎は増加している地域が多かったが一方喘息罹患率は安定か減少していた。

アレルギー性鼻炎患者の 80% は 20 歳以下で発症している。

ドイツの研究で、467 名 ( 男子 54% ) の完全フォローアップデータでは、アレルギー性鼻炎の 12 カ月罹患率は両親にアレルギーが無い場合、3 歳の 6% から 13 歳の 24% と 4 倍になった。一方、最低片親がアレルギーの場合、3 歳で 13%、13 歳で 44% と 3 倍強になった。

アレルギー性鼻炎の児の最低半数は重症症状が持続していた。

空中アレルギー ( aero-allergens ) 感作はアレルギー性鼻炎の odds ratio が 18.9 ( 95% CI 9.3 - 38.4 ) になる。

両親がアレルギーを持っていると児のアレルギー性鼻炎の odds ratio は 3.1 ( 95% CI 1.1 - 9.3 ) になる。

男子の方が女子よりアレルギー性鼻炎は多いが思春期では逆転し、成人では男女比は同じになる。

大抵のアレルギー、または非アレルギー喘息で鼻炎を合併する。重症喘息ほど鼻炎、鼻副鼻腔炎が多い。

### 3 . 原因

アトピーは、環境にある無害、あるいは普遍的アレルギーに対し特殊 IgE が異常に作られることをいう。アトピー疾患にはアレルギー性鼻炎、結膜炎、喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーがあり家族性であることが多い。

アトピーは染色体上の第 2、5、6、7、11、13、16、20 染色体上の多くの遺伝子座と関係する。

アレルギー性鼻炎のその他リスク因子は、白色ヨーロッパ人以外の祖先、高い社会経済的地位、環境汚染、花粉シーズンでの出産、兄・姉がいない ( no older siblings )、保育園・幼稚

園に入るのが遅い（4歳以降）、生後一年内で母親がヘビースモーカー、室内ペット飼育（ペットのフケ、ダニ曝露）、6歳以前に血中IgE高濃度（>100IU/ml）、アレルギー皮内反応陽性、早期の離乳・調合乳開始などがある。成人ではアルコール多飲もリスクになるかもしれない。

いくつかの研究からは早期に様々な感染症、例えばA型肝炎、Mycobacterium類、Toxoplasma gondii やこれらの産生物（endotoxin、lipopolysaccharides）、これらの組み合わせによりアトピー進展を予防する。これは衛生仮説（hygiene hypothesis）の原則とも一致する。

#### 4. 職業性鼻炎（occupational rhinitis）の誘発因子

##### a. 高分子物（IgEを介する皮膚反応や特殊IgE検査が可能）

- ・実験室従事者： 実験動物
- ・養豚場： 動物由来アレルギー
- ・実験室、農場：昆虫、ダニ
- ・穀物倉庫（grain elevator）：穀物ダスト
- ・たばこ、茶、コーヒー、カーペット、トウガラシ、サフラン、乾燥フルーツ製造従事者
- ・病院、編み物業界：ラテックス
- ・ベーカリー：小麦、アミラーゼ
- ・製薬、洗浄業界：生物学的酵素
- ・鮮魚業界：魚介類蛋白

##### b. 低分子物（ある程度IgEが関連）

- ・プラチナ精錬：プラチナ塩
- ・エポキシレジン生産：anhydrides
- ・染色、合成繊維、綿、過硫酸理髪、パルプ、紙、靴製造

##### c. 低分子物（IgEの関連なし）

- ・材木業：材木ダスト
- ・絵描き、ウレタン成形業：di-isocyanate
- ・医療、製薬業：薬剤

#### 5. 合併症

アレルギー性鼻炎は呼吸器粘膜を侵す他の炎症性疾患、即ち喘息、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎と密接な関係がある。疫学的には鼻炎と喘息の共存は常に証明されている。

アレルギー性、あるいは非アレルギー性鼻炎は喘息のリスク因子であり農業や製材業などの職業は高い odds ratio を示す。

これらの相関は、初期診断とリスク回避により予防に繋がるので重要である。

副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎との関連もエビデンスがある。

急性副鼻腔炎患者の 25 から 30%、片側性慢性副鼻腔炎の 40 から 67%、両側性慢性副鼻腔炎の 80%にアレルギー性鼻炎が存在する。

アレルギー性鼻炎は鼻の炎症により副鼻腔炎の素因を作り、鼻閉を起こし副鼻腔開口部の狭窄を起こす。副鼻腔換気が低下すると繊毛機能が低下し液体貯留、粘液貯留、細菌増殖を起こす。

Eustachian tube 閉塞による鼻炎と中耳炎との関連も提唱されたが、これを支持するコントロールトライアルのデータはない。

アレルギー性結膜炎は目の痒み、腫れ、流涙が特徴である。季節性アレルギー性鼻炎患者の 70%、通年性鼻炎の 50%で眼症状がある。

## 6 . QOL

最近までアレルギー性鼻炎の治療は症状軽減のみに重点が置かれ生活の質は余り顧みられなかった。しかしアレルギー性鼻炎は生活の質に大きく影響する。

児童は、鼻炎により集中ができず、疲労、睡眠不足、怒りっぽさで、学業成績低下を起こす。

米国の小児はアレルギー性鼻炎により年間 200 万日学校を休んでいる。

家族、社会の催し物にも参加できず怒り、悲しみ、フラストレーション、退行などの感情障害を起こす。

英国では 15 歳から 16 歳児で、とくに鎮静作用のある抗ヒスタミン剤を内服している場合、学業成績は悪化した。

短期の 36 の健康調査でも通年性アレルギー性鼻炎は喘息と同様、健康 QOL を障害した。

アレルギー性鼻炎を適切に薬物治療しないと重症慢性上気道疾患を起こす。

これは鼻炎患者の 20%で見られ QOL や学業成績に大きな影響を及ぼす。

## 7 . 分類

アレルギー性鼻炎は季節的な花粉に対する感作、あるいは通年性のアレルゲン（ダニ、動物のフケ、ゴキブリ、カビなど）の感作であるかにより、従来、季節性あるいは通年性に分類されてきた。しかしこの分類は世界的に通用しなくなってきた。多くの地域でシーズンが存

在せず、シーズンがあったとしても多くの患者は季節性と通年性の両方のアレルゲンに感作されているからだ。

アレルギー性鼻炎診断治療の ARIA guideline では、間欠的か持続的か、軽症・中等・重症かに分類している。この分類は薬物治療を行うのに便利である。しかし脱感作療法を行うには脱感作に使うアレルゲンを特定する必要がある。

アレルギー性鼻炎は吸入アレルゲンに対する免疫反応により始まる。

アトピー患者では樹状細胞 (dendritic cell) と T リンパ球の活性により、通常は無害の吸入アレルゲンに遺伝的に感作される。

樹状細胞は戦略的に粘膜表面にありアレルゲンを捉えて抗原提示細胞となりアレルゲンの peptide をリンパ線の T リンパ球に提示する。

以後に起こる反応は樹状細胞がどこにあるかの環境により決まる。

例えば胸腺間質の lymphopoietin は T helper2 (Th2) のアレルギー反応を活性化する。

CD4 + T 細胞はアレルギー反応の主役を演じ、IL4, 5, 10, 13 などのサイトカインを分泌する。IL4 は B リンパ球に IgE class switch を起こしてアレルゲンに対する感作を行う重要なサイトカインである。IgE 分子は血流に放出され組織の肥満細胞 (mast cell) や血中の好塩基球表面の親和性受容体に接着する。

感作された患者の粘膜にアレルゲンが付着すると肥満細胞表面のアレルゲン特異性 IgE と結合しヒスタミンが放出され初期鼻反応 (early nasal response) を起こす。即ち、クシャミ、鼻漏、鼻のかゆみである。

ヒスタミン、TNF や leukotrieneC4、 prostaglandin D2 は内皮細胞の接着分子表出を刺激し、好酸球、好塩基球、CD4+T 細胞などの炎症細胞の流入を起こす。これらの細胞の流入が後期アレルギー反応、すなわち鼻閉を起こす。

CD4+T リンパ球は IL5 の主供給源である。IL5 はアレルギー性鼻炎で好酸球の炎症の鍵の役割を果たし eosinopoiesis を行い粘膜へ好酸球を流入させ組織の好酸球を維持する。

アレルゲン特異性 IgE と好酸球による鼻粘膜炎症がアレルギー性鼻炎の特徴であり、アレルギーと他の疾患との相違点である。

しかし骨髄とリンパ球の IgE 産生以外に、鼻粘膜の B リンパ球による IgE 産生が見られる。

この局所の IgE 産生は「entopy」と呼ばれ、eosinophilia を伴う非アレルギー性鼻炎で見られ、全身のアレルゲン特異性 IgE が存在しないにも関わらず鼻部の eosinophilia が見られる。

Entopy は通常のアレルゲンテストでは検出できない。皮膚反応は皮膚の肥満細胞のアレルゲ

ン特異性 IgE の存在に依るし、血清検査 ( RAST ) は血中のアレルゲン特異性 IgE に依るからである。

吸入アレルゲン誘発テストを行わない限り entopy 患者は、非アレルギー性鼻炎や単なる鼻炎 ( rhinopathy ) と診断されてしまう。

Eosinophilia を伴う非アレルギー性鼻炎患者の血清や鼻汁に免疫グロブリン軽鎖が検出され、これが病因であるのかもしれない。

アレルギー性鼻炎で全身的反応も起こることも知られている。例えば鼻でアレルゲンテストを行うと気管支粘膜でも好酸球が増加する。

アレルギー性鼻炎では、アレルゲンがなくても非特異的な過敏性のあることが知られており非アレルギー性の神経機構が役割を果たしているかもしれない。

その仲介を果たす主な候補は neurotrophins であり例えば、NGF(nerve growth factor)、BDNF(brain-derived neurotrophic factor: 脳神経由来栄養因子)とその受容体、pan-neurotrophin receptor p75 と tyrosine kinase A と B であり鼻粘膜に発現する。

アレルギー性鼻炎患者がアレルゲンを吸入すると BDNF と NGF が増加する。BDNF 増加は全鼻症状増加と相関する。BDNF と NGF は好酸球に対し免疫変容作用があり、好酸球はこれらの因子も産生する。

制御性 T リンパ球( regulatory T lymphocytes )は免疫反応と T 細胞の恒常性( homeostasis ) に重要である。

自然界の CD4+CD25+ 制御性 T 細胞、T 制御性 1 ( Tr1 ) 細胞は IL10 を産生した両者ともアレルゲンに対する Th2 リンパ球の反応を健康人では抑制するがアレルギー疾患では、この抑制が弱められる。

Th2 を介するアレルギー疾患では T 制御性細胞( Tr1 )が誘導され IL10、TGF ( transforming growth factor ) が産生される。

## 8. 診断と鑑別診断

鼻炎の症状は、鼻の痒み、クシャミ、鼻閉 ( nasal obstruction )、鼻詰まり ( congestion )、前・後鼻漏のうちの一つ以上を呈する。

アレルゲンに曝露されると数分でアレルギー性鼻炎の症状が始まり改善までに 1 ,2 時間かかる。晩期鼻症状は鼻閉、嗅覚低下 ( hyposmia )、後鼻漏、鼻過敏性である。

アレルギー性結膜炎は眼の強い痒み、充血、流涙、時に眼瞼浮腫が特徴である。

アレルギー性結膜炎が存在すると、鼻炎がアレルギー性である odds ratio が 2.85 になる。

結膜炎は結膜粘膜の直接のアレルゲン接触か、nasal-ocular reflex の活性化による。

花粉によるアレルギー性鼻炎は特に樺（カバ、birch）で oral allergy syndrome（OAS）を起こすことがある。

OAS は様々な新鮮なフルーツ、野菜で舌、唇、軟口蓋の痒み、シビレ、発赤、血管浮腫を起こす。

鼻炎の分類は、アレルギー性、非アレルギー性、職業性があり多くの原因がある。鼻炎の小児の 2/3、成人の 1/3 はアレルギー性鼻炎であり、残りは他の鼻炎で、分類不能の特発性鼻炎もある。

鼻炎は鼻腔の通り道の炎症であるが、副鼻腔、鼻咽頭、中耳、下気道とも連続しているから、汎気道障害も起こりうるし、探すべきである。

鼻炎だけが単独で存在することは稀である。

下気道との関連は常に考えるべきである。

重要なのは、多系統を侵す稀な非アレルギー性疾患（Churg-Strauss syndrome、Wegener's granulomatosis, Sarcoidosis）はアレルギー性鼻炎に似ることである。

詳細に病歴、合併症を聴取し身体所見をよく取ることで正確な診断に至り適切な治療を行うことができる。病歴からアレルギーの引き金、その他のアレルギー疾患、アレルギーの家族歴が分かる。

アレルギー性鼻炎の診断確定には空中アレルゲンに対する特異的 IgE 反応検査が必要であり皮内反応（skin prick test）や血清 IgE 検査（RAST: radioallergosorbent test）を行う。

これにより環境の直接コントロールが可能となる。

皮内反応は 15 分、RAST は数日かかるが皮内反応より安価である。

皮膚描記症やひどいアトピー性皮膚炎、抗ヒスタミン剤を一時的にでも中止したがない患者では RAST が便利である。

IgE テストは必ず患者の病歴を考慮して解釈しなければならない。

偽陽性（症状なしでの感作）や偽陰性もあるからだ。

アレルギー性鼻炎は世界のほとんどの地域で主にイエダニ（house dust mite）や草木の花粉による吸入アレルゲンが原因の事が多い。

非アレルギー性鼻炎は多くの鼻病変を含み精査が必要である。

職業性鼻炎はアレルギー性、非アレルギー性、多種の原因がある。

## 9 . 診断アルゴリズム

鼻炎を見たら、皮内反応、チャレンジ試験で、アレルギー性と非アレルギー性、職業性（アレルギー性、非アレルギー性）に分ける。

非アレルギー性は、感染性と非感染性に分ける。

感染性には

- ・急性鼻副鼻腔炎
- ・慢性鼻副鼻腔炎

があるが、慢性鼻副鼻腔炎の場合、その素因となる原因を除外する。

即ち、cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, 免疫不全、免疫疾患、ポリープなどである。

非感染性の原因としては

- ・ Non-allergic rhinitis with eosinophilia : アスピリン、entopy(local nasal IgE)
- ・ 免疫疾患 : Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis, Sarcoidosis, Relapsing polychondritis, SLE,
- ・ 解剖的異常 : 鼻中隔彎曲、nasal valve dysfunction, ポリープ、異物、アデノイド、後鼻腔閉鎖、髄液漏、鼻腔腫瘍
- ・ 内分泌疾患 : 妊娠、月経周期、思春期、HRT、Acromegaly、甲状腺機能低下
- ・ 薬剤性 : 経口避妊薬、薬剤性鼻炎、降圧薬、コカイン、アスピリン、NSAID
- ・ その他 : 非感染性非アレルギー性鼻炎、神経性（味覚性、冷気性）萎縮、胃食道反射、特発性

## 10 . 治療

アレルギー性鼻炎治療の成功には、患者教育、アレルゲン回避、薬物治療、免疫治療の考慮が必要である。

### a. アレルゲン、刺激物の回避

アレルゲンの完全回避ができればアレルギー性鼻炎は完全に治まる。

例えば、花粉アレルギーでは、オフシーズンは無症状である。

しかしイエダニ（house dust mite）は完全除去は不可能である。

花粉アレルギーで nasal filter は placebo-control study によると症状軽減に有用であった。

職業性鼻炎ではアレルゲン回避により時に治療可能であり職業性喘息予防にも重要である。

アレルギー性鼻炎では非特異的刺激に対し鼻の過敏性があり、温度変化、エアコン、タバコなどにより誘発されるのでこれらの刺激を避けるべきである。

生食水洗浄(saline douching)は鼻副鼻腔炎 (rhinosinusitis) でよく使用されるが小児や妊婦で薬の量を減らしたいときなどに有用である。

## b. 薬物療法

治療ガイドラインがあるにも関わらず鼻炎治療は不十分であることが多い。

ヨーロッパでは、これは鼻炎の診断確定がされていないこと、また患者が治療薬に対して偏見を持っていることもある。

ガイドラインに沿った治療の方が、症状コントロールは良く QOL も改善する。

適切な薬物療法を行うに ARIA 分類が使用される。

最も有効な二つの治療は、点鼻ステロイド(害の少ないステロイド使用)と免疫治療である。

点鼻ステロイドは3つの meta-analysis でアレルギー性鼻炎に最も有効であった。点鼻ステロイドは、抗ヒスタミン剤と抗ロイコトリエン剤併用と比べて同等かそれを上回る効果がある。

点鼻ステロイドは中等症から重症のアレルギー性鼻炎に対して、小児でも使用すべきであり長期の安全性が示されている。

点鼻ステロイドは最も強力な抗炎症治療であり全ての鼻症状を抑える。

他の薬物治療より優れ、また最近の製剤 (fluticasone: フルナーゼ、アラミスト) は全身の副作用は少ない。作用発現まで数日かかる。鼻血を起こすことがある。

成人で二次治療 (secondary care) でも 79% で点鼻ステロイドは有効であった。

点鼻ステロイドは喘息でも批判的後ろ向き研究と、小規模前向き研究で有効であった。更に、ランダム二重盲検前向き研究が望まれる。

抗ヒスタミン点鼻薬は鼻のかゆみ、クシャミ、鼻漏に有効で 15 分以内に作用発現する。

Chromones(インタール)は鼻症状に対する安全な薬である。一日数回投与する必要がありアレルギー性鼻炎の症状を抑えるには弱い。

抗コリン点鼻薬は、鼻漏のみに有効で副作用は少ない。1日3回の投与が必要。時に鼻の乾燥、鼻血、尿閉、緑内障。

Decongestants ( プリピナ、コールタイジン、トーク ) は、強力な血管収縮薬で鼻詰まりのみに有効。10 分以内に効果あり。患者に過使用されることが多い。

長期使用で薬剤性鼻炎 ( rhinitis medicamentosa ) を起こし鼻の過敏性、鼻漏を起こすことがある。

経口ヒスタミン薬は第 1 世代は鎮静効果、精神運動遅滞を起こすので勧められない。第 2 世代を推奨する。鼻の痒み、くしゃみ、鼻漏、結膜症状、口症状、皮膚症状を軽減する。内服後 1 時間で作用発現。頓服 ( on-demand therapy ) よりも定時で内服させたほうがより有効。鼻づまりにはそこそこ有効。

ステロイド内服は最も強力なレスキュー治療で鼻閉を含む全ての鼻炎症状に有効だが副作用ゆえ滅多に適応はない。短期使用のみとせよ。

抗ロイコトリエン剤は英国では montelukast のみが、喘息と合併したアレルギー性鼻炎に承認されている。

鼻閉、鼻漏、結膜症状に有効、アレルギー性鼻炎患者の気管支症状に有効。

常に効くとは限らない。時に頭痛、消化管症状、発疹、Churg-Strauss syndrome を起こす。

Decongestants ( pseudoephedrine ) 内服は、鼻閉のみを改善する。

抗ヒスタミン剤と合剤になっている国もあるが、数日で抗ヒスタミン剤のみで十分となる。

高血圧、不眠、興奮、頻脈などの副作用あり。

Van Cauwenberge らは、喘息への効果を全ての鼻炎治療で検証した。

季節性鼻炎でアレルゲン曝露による気管過敏性は、鼻炎に対する抗炎症薬で軽減した。

抗 IgE monoclonal antibody ( omalizumab: ゴレア ) は重症喘息に用いられるがアレルギー性鼻炎でも有効かもしれない。

アレルギー性鼻炎で行うべきでない二つの治療がある。その一つは、鎮静を起こす抗ヒスタミン剤の使用であり、仕事効率、学業成績不振を起こす。

もう一つは、ステロイドの筋注であり、全身の副作用と、皮下、筋肉壊死を起こす。

### c. 薬物療法の利点と欠点

・ Benefit ( 高いほど有用 ) は、

抗ヒスタミン剤 0.07、

点鼻ステロイド 0.23、

点鼻抗ヒスタミン ( azelastine ) 0.16(1 回/日)、0.20 ( 2 回/日 )

シングレア ( montelukast ) 0.07、

ゾレア(omalizumab) 0.08、  
免疫治療 0.22

・ NNT ( number needed to treat : 何人治療すると 1 人良くなるか)

抗ヒスタミン剤 15.2

点鼻ステロイド 4.4

点鼻抗ヒスタミン (アゼプチン) 6.3 (1 回/日) 5.0 (2 回/日)

シングレア (montelukast) 14.3

ゾレア (omalizumab) 12.3

免疫治療 4.6

・ Harm (高いほど害が多い)

抗ヒスタミン剤 0.02

点鼻ステロイド 0.02

点鼻抗ヒスタミン剤 0.03 (1 回/日) 0.05 (2 回/日)

シングレア (montelukast) 0.01

ゾレア (omaolizumab) 0.08

免疫治療 0.07

・ NNH (number needed to harm、何人治療すると 1 人副作用が出るか)

抗ヒスタミン剤 51

点鼻ステロイド 48

点鼻抗ヒスタミン剤 32 (1 回/日) 22 (2 回/日)

シングレア (montelukast) 167

ゾレア (omalizumab) 13

免疫治療 14

#### d. 治療の流れ

まずアレルギー性鼻炎診断は症状から行い、必要なら皮内反応か血清 IgE 検査を行う。  
アレルゲンを避け、生食による鼻洗浄 (douching) を加えてもよい。

軽症鼻炎に対しては経口または局所の第 2 世代抗ヒスタミン剤を処方する。

中等症から重症鼻炎には点鼻ステロイド使用。

効果がなければコンプライアンスを確認し必要なら経口ステロイド投与。

鼻漏が主なら抗コリン剤、

痒みやくしゃみが主なら第 2 世代抗ヒスタミン剤、

喘息と鼻炎を合併しているなら抗ロイコトリエン受容体拮抗剤、鼻閉が主なら decongestant、経口ステロイド、抗ヒスタミン剤、局所抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン受容体拮抗剤

以上で失敗した場合、感染や解剖学的異常を検索し必要なら手術。

1 種類のアレルゲンが特定できれば免疫治療。

#### e. 免疫治療

薬物療法による症状抑制と違い、免疫治療は免疫系自体を変えアレルギー性鼻炎を治癒させるものである。

アレルギー性鼻炎には皮下免疫治療が有効でありその症状を抑え薬の量も減少し効果は長期間継続する。

また新たな感作や喘息への進展も抑える。

喘息進展の予防も、草や樺の木 ( birch ) による中等度以上の鼻炎と眼症状の 6 歳から 14 歳、205 名の小児コホート研究で明らかになった。

小児は三年間にわたり特異的免疫治療か open control group に割り振られた。

3 年後、積極治療グループは喘息症状が有意に少なかった ( オッズ比 2.52、95%CI 1.3 - 5.1 )。更に 7 年後、16 歳から 25 歳となった 147 名では鼻炎、結膜炎で改善があっただけでなく治療群は喘息発症が少なかった ( オッズ比 2.5、95%CI 1.1 -5.9 )

ベースラインでの気道過敏性、喘息状態で補正すると 10 年のフォローアップで ( n189, 511observations )、皮下免疫治療群で喘息を発症しなかったオッズ比は 4.6 ( 95% CI 1.5-13.7 )であった。3年から5年の治療でより長い寛解と永続的な免疫反応の改善があった。

皮下免疫治療はアレルゲンを繰り返し注射する必要があるので、適応は、重症のアレルギー性鼻炎で薬物療法で十分な効果がない場合や、薬物の副作用が大きいときに限るべきである。

免疫皮下治療は有効ではあるが、少数ながら 0.1%で確実に全身アレルギー反応を起こす。従って免疫治療に精通している医師のもとで行うべきである。全身アレルギー反応のリスクがあるので皮下注射後 60 分( 米国では 30 分 )は観察し、蘇生術の準備もしておくべきである。

舌下免疫治療は初回のみ観察が必要であるが、小児、成人で有効である。

皮下免疫治療よりも安全であり副作用は、上気道と消化管に限られアナフィラキシーは少なく死亡も報告されていない。

舌下免疫治療の効果は連続使用で 3 年間継続し皮下免疫治療と同様の利益がある。更に舌下

免疫治療に特徴的であるが局所口腔変化（local oral changes）が見られる。更なるスタディが必要であるが、我々は舌下免疫治療は効果的でまた喘息の予防になると考えている。

#### f. 手術治療

手術が適応になるのはごく稀であり、鼻呼吸を妨げる鼻甲介肥厚や鼻中隔彎曲、nasal-valve dysfunction などに対して行われることがある。

内科治療で反応しない慢性鼻副鼻腔炎には内視鏡手術が必要となることもある。

#### 11 . 未来

アレルギー性鼻炎の罹患率は増加しつつあり社会に大きな影響がある。

患者の 20%はガイドライン治療で改善せず免疫治療がより一般的になる必要があり、また新治療の模索が必要である。