鼻アレルギー 診療ガイドライン —通年性鼻炎と 花粉症— 2016年度版 (改訂第8版)

Key words

アレルギー性鼻炎, スギ花粉症, 治療法の選択, 舌下免疫療法

〔日内会誌 106 : 1159~1164, 2017〕

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

Kimihiro Okubo

Department of Head & Neck and Sensory Organ Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

1. 概要

アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis) は喘息やアトピー性皮膚炎と同じアレルギー疾患であるが、唯一の純粋なI型アレルギー疾患であり、重症化してquality of life (QOL) が悪化する。このQOL悪化を改善させることが、このガイドラインの初版からの目的である。2016年版 (改訂第8版) (以下, PG-MARJ2016) が2015年12月に改訂発行された。

2. ガイドラインのポイント

鼻アレルギー診療ガイドラインは第8版でもevidence-based medicine (EBM) を考慮しているが、それだけにとらわれないように執筆を心がけている。マスク、メガネなどセルフケアの一環としてエビデンスが少ない部分も掲載されている。ガイドラインを使用する先生方の対象はアレルギー専門医、耳鼻咽喉科専門医だけでなく、一般診療として花粉症を含むアレルギー性鼻炎診療に携わる家庭医も含まれ、エビデンスだけでなく、作用機序なども考慮した解説になっている。また、今回は鼻アレルギー治療に関するclinical question & answer (CQ&A) をガイドラインの中で新たに引き上げ、治療の項目の理解の指針としている。PG-MARJ2016を参考に診療を行う際には、改訂点だけにとらわれることなく、全体を理解する必要がある。

3. ガイドラインについて

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会は、日本鼻科学会や日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会などの専門医である医育機関、研究機関の指導者などによって構成されている。初めての鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会メンバーによって、「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」の第1版が1993年

に刊行された。以来、医学・医療・薬学の新知見などをもとに、エビデンスに基づいた改訂が1995年（第2版）、1999年（第3版）、2002年（第4版）、2005年（第5版）、2008年（第6版）、2013年（第7版）と積み重ねられ、2015年には改訂第8版が刊行されるに至っており、今後も適宜改訂が加えられ、進化していく予定である。その内容はエビデンスの少なかった時代から変化し、国際的ガイドラインであるAllergic Rhinitis and its Impact on Asthma（ARIA）の内容も重視しながら、厚生労働省科学研究費補助金事業の1つとしてエビデンスを収集し、さらに重要視して改訂されてきた。厚生省研究のエビデンスは巻末のCD-ROMに2002年の第4版より収録され、それぞれの改訂を経て、PG-MARJ2016でも新しいエビデンスを載せて内容を充実させてきている。

4. 準拠したエビデンスの分類、 勧告・推奨の分類など

まず国内外の文献収集を各担当のガイドライン委員が行い、収集した文献をevidence-based guideline developmentにて吟味し、採用文献を決めた。これらの文献をデータベースに基づき登録した。登録された文献から課題について包括的な診療エビデンスを作成し、検証した文献について結果を含めた抄録を作成し、CD-ROMで提供した。

検討結果を項目ごとに以下の作成形式にまとめた。

- A) 前文；治療法などの一般的傾向，選出した文献全体のまとめ
- B) 推奨；エビデンスを踏まえての推奨度
- C) 科学的根拠；良質な論文による治療の妥当性
- D) 科学的根拠文献集；英文のエビデンスの抄録集
- E) 結論；治療に対するエビデンスの結論

F) 文献；収集した論文，選出した論文

1) 第1章：定義・分類

アレルギー性鼻炎は、鼻粘膜のI型アレルギー性疾患で、原則的には発作性反復性のくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を3主徴とする。I型アレルギー性疾患なので、アレルギー素因（アレルギーの既往症、合併症、家族歴）をしばしばもち、血清特異的IgE抗体レベルの上昇、局所肥満細胞、および局所と血液の好酸球の増加、粘膜の非特異的な過敏症亢進などの特徴をもつ。病名としては、鼻過敏症（hyperesthetic rhinitis）、鼻アレルギー（nasal allergy）、アレルギー性鼻炎、さらに花粉症（pollinosis）などが用いられている。

（1）鼻過敏症は特異的、非特異的過敏症反応をしめす疾患を意味し、包含する範囲が広い。

（2）鼻アレルギーは鼻腔ばかりか副鼻腔のアレルギーも含み、アレルギー性鼻炎よりやや広い範囲の疾患の意味をもつ。

（3）アレルギー性鼻炎は、論文で最も多く使われ、通年性アレルギー性鼻炎（perennial allergic rhinitis）と季節性アレルギー性鼻炎（seasonal allergic rhinitis、花粉症）に分けられる。花粉症、または枯草熱（hay fever）は花粉抗原による季節性アレルギー性鼻炎であるが、アレルギー性結膜炎（allergic conjunctivitis）を高頻度で合併している。

*ARIAでは、通年性と季節性という分類は用いておらず、間歇性と持続性に分類されている。日本では、スギ花粉症としての鼻炎が高頻度であり、季節性という用語を用いないで分類することに違和感があり、実情に合わない指摘されている。「第2章：疫学」「第3章：発症のメカニズム」は割愛する。

2) 第4章：検査・診断

(1) 問診

年齢、性、職業、症状の程度、発症年齢、好

重症度	軽症	中等症		重症・最重症		推奨度	
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ー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ー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、数か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。

図1 重症度に応じた通年性アレルギー性鼻炎に対する治療法の選択（鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版p67）

発期，合併症，アレルギー既往症，家族歴，過去現在の治療歴と経過などを詳しく調査する。問診票を作成して活用すると，漏れなく効率的に調査することができる。また，経過の観察には鼻アレルギー日記を用いるのがよい。

くしゃみ，鼻漏，鼻閉の3主徴のうち，くしゃみ，鼻漏の程度は強く相関するので，両者をまとめて，くしゃみ，鼻漏型とし，鼻閉が他の症状に比べて特に強い時は鼻閉型とする。両者がほぼ同じ場合は充全型とする。

(2) 鼻鏡検査

通年性アレルギー性鼻炎では，下鼻甲介の蒼白，浮腫状腫脹，水様性鼻汁を認めるが，花粉症ではむしろ発赤を呈することが多い。副鼻腔炎，鼻茸，鼻中隔彎曲症，急性鼻炎との鑑別や合併を知るためにも重要な検査である。

(3) アレルギー性の診断

病気がアレルギーによって起こっていることを知るための検査。

鼻汁中好酸球検査：最重要の検査である。

血液中好酸球検査，血液中総IgE値

花粉症単独例では正常値のことが多い。高値は通年性アレルギー性鼻炎，喘息やアトピー性皮膚炎の合併も考える。

(4) 原因抗原の検査

皮膚テスト

皮内テスト，スクラッチテスト，プリックテスト

特異的IgE抗体定量

RASTなど

鼻粘膜誘発テスト

ただし，市販の誘発用抗原ディスクはハウスダストとブタクサのみである。

3) 第5章：治療

(1) 治療法の選択

薬剤で取り上げ方を変更したものがある。

PG-MARJ2016では，重症度に応じた通年性アレルギー性鼻炎の治療法の選択として軽症にも鼻

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症		推奨度
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 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬 くしゃみ・鼻漏型には①, ②, ⑤, 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型には③, ④, ⑤, ⑥のいずれか1つ.	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬 ①－⑤のいずれか1つ. ①－⑤で治療を開始したときには必要に応じて⑥を追加.	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 ＋ 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	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 ＋ 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 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 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を1～2週間に限って用いる. 症状が特に強い症例では経口ステロイド薬を4～7日間処方する.		
		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					

初期療法は本格的な花粉飛散期の導入のためなので, よほど花粉飛散の少ない年以外は重症度に応じて季節中の治療に早目に切り替える.

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.

図2 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版p69)

噴霧用ステロイド薬が追加された. これは点鼻用薬の使い勝手とminimal persistent inflammation (MPI) が症状のない状態でも鼻粘膜には存続しているというエビデンスから追加されたものである. また, 同じ通年性アレルギー性鼻炎においては, 中等症以上の鼻閉型または鼻閉を主とする充全型に第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合薬をその薬効から判断し, 掲載した. これは第2世代抗ヒスタミン薬より鼻閉に関して, 配合剤が有意に症状を軽減したエビデンスよりその薬剤を位置付けしたものである.

また, これは中等症以上の鼻閉型または鼻閉を主とする充全型の花粉症にも推奨しない根拠はないため, 花粉症でも位置づけは通年性アレルギー性鼻炎と同じにした (図1, 2). 治療法の選択の図表では, 上部に記載した薬剤の使用を優先的に考慮するという意味をもつとした. 同じ病型でも重症度により薬剤の記載順序が違うのはそのためである. 基本的に, より上部に記載された薬剤が主薬, 下部に記載されたものは補助薬という役割である.

(2) 鼻噴霧用ステロイドについて

今回の改訂の大きなポイントであった花粉症における鼻噴霧用ステロイド薬の初期療法については治療法の選択の表に反映した。2013年版よりCQ&A 6にも採り上げ、海外で行われた季節前投与に関するプラセボ対照ランダム化比較試験で有用性が検証されていること、非盲検並行群間比較試験においてケミカルメディエーター遊離抑制薬に対する有意性が証明されていること、日本でのプラセボ対照ランダム化比較試験においてもシーズン中の鼻症状を有意に抑制し、眼症状の増悪を抑えており、多くのエビデンスよりその位置づけを初期療法に広げている。

また、改訂を経て残存している初期療法薬には「即効性」という特徴が共通しており、これが方法論における進展を支えている。それ故、PG-MARJ2016の記述では、開始時期を第2世代抗ヒスタミン薬や抗LTs薬、もちろん鼻噴霧用ステロイド薬でも、その使用は花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点としている。その他の薬剤は飛散開始予測日の1週間前をめどに投与開始となっている。初期療法のコンセプトが重症化を防ぐための治療法であることを明確にしている。

(3) 舌下免疫療法について

舌下免疫療法はスギ花粉症、ダニ通年性アレルギー性鼻炎においていくつかの試験でプラセボを用いた試験が行われ、有用性を示している。2014年からはスギ花粉症に、2015年からはダニ通年性アレルギー性鼻炎に保険適用となっている。PG-MARJ2016では、アレルゲン免疫療法の項目に大きく紙面を割いて、方法論、試行手順、主な舌下免疫療法薬剤について記載した。現在、スギ花粉症では約40,000人に使用されている舌下免疫療法であるので、発売早期であってもPG-MARJ2016では安全に確実に施行できるよう配慮したものである。舌下免疫療法には現在、スギ花粉症だけでなく、ダニ通年性アレルギー性鼻炎においても舌下免疫療法薬

が認可発売されている。スギ花粉症における「シダトレン®」、ダニ通年性アレルギー性鼻炎における「アシテア®」「ミティキュア®」である。その施行にはインターネット上での講習が義務づけられている。また、実際の実施にあたっては、原因抗原の特定が必要であり、さらに重度の副作用も生じ得ることから、インフォームドコンセントとその副作用対策を行える施設での実施が重要である。また、この治療法はWHO (World Health Organization) では3年から5年の継続が望ましいとされている。

(4) clinical question & answer (CQ & A)

今回も治療(第5章)の部分にclinical question & answer (CQ & A) が設定されている。これは、初版から一貫して目標としてきた“活用できるガイドライン”を具現化するためのもので、これまでに編集委員の先生方からいただいたご意見に基づいて、CQ12項目を取り上げ(図3)、エビデンスに基づく解説を行っている。

一般に、ガイドラインにおけるCQ & Aは回答がYes or Noで示され、推奨グレードが明記されている。わかりやすいという利点がある反面、治療が過度に規定されて画一化してしまう危険性が否定できない。PG-MARJ2016ではそれを避けるため、目前の患者にどのように適用するかを判断を強制しない方向を目指し、answerについてはエビデンスの概説にとどめている。

4) 第6章：その他

(1) 専門医に紹介するタイミング

①成人の通年性アレルギー性鼻炎の内服治療を開始したが、1カ月経っても鼻閉症状を中心に十分な効果が得られない場合、アレルギー性鼻炎の治療のみでよいのか他の鼻疾患を考えなくてよいのかといった問題や、アレルギー性鼻炎の診断は正しくても手術治療が必要な場合があるので、専門医に紹介すべきである。

②小児の鼻漏や鼻閉、いびきなどの症状が1カ月の保存的治療でも改善しない場合、アレルギー

CQ No.	CQ
1	ケミカルメディエーター遊離抑制薬はどのような患者の治療に有効か.
2	アレルギー性鼻炎患者に点鼻用血管収縮薬はどのように使用すればよいか.
3	抗ヒスタミン薬はアレルギー性鼻炎のすべての症状に効果があるか. 服用するときの注意点はどのようなものか.
4	抗ロイコトリエン薬, 抗プロスタグランジンD ₂ (PGD ₂)・トロンボキサンA ₂ (TXA ₂) 薬はアレルギー性鼻炎の鼻閉に有効か.
5	Th2 サイトカイン阻害薬はアレルギー性鼻炎のどのような症状に有効か.
6	スギ花粉症の初期療法に鼻噴霧用ステロイド薬は有効か.
7	漢方薬はどういう患者に有効か.
8	アレルギー性鼻炎に対する複数の治療薬の併用は単独の治療効果を上回るか.
9	スギ花粉症には花粉飛散前から治療を開始した方がよいか.
10	アレルギー性鼻炎に対するアレルゲン免疫療法の効果・持続はどの程度か.
11	小児アレルギー性鼻炎の治療のポイントは.
12	妊娠中のアレルギー性鼻炎患者に対する治療の要点は.

図3 Clinical Question

(鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版 (改訂第7版), P64-75, ライフ・サイエンス)

ギー性鼻炎以外の鼻疾患や先天異常, アデノイドなど扁桃組織, 睡眠時無呼吸症候群の評価, 聴力への影響といった点についての検査や評価が必要となるため, 専門医に紹介すべきである.

③花粉症で, 本格飛散開始以後1週間経っても薬物治療に抵抗し, 主訴の軽減が得られない場合, 特に通年性アレルギー性との合併がない例では症状の急速な悪化により, なかなか満足度の高い治療ができないこともあるので, 専門医に紹介すべきである.

(2) 専門医からのワンポイントアドバイス

花粉症も含めたアレルギー性鼻炎では, 鼻閉症状の解決のために点鼻用の交感神経刺激薬が長期に使われている例がしばしばある. これ

は, 厳に慎むべきである. 理由は, 連続使用により効果の持続は短くなり, 使用後反跳的に血管が拡張し, かえって鼻粘膜の腫脹は増悪し, 鼻閉が強くなり, 悪循環に陥るからである. こうした例では, 早々に鼻噴霧用ステロイドを長めに使う治療などに切り替えるべきだが, なかなか改善が得られず, 結局, 手術治療を要すること多い. その際, 長期の使用と使用量の増加により, 粘膜の発赤を強く伴う炎症所見が著しく, 手術中に出血量が多くなることも少なくない.

5. 利用者のために

PG-MARJ2016を活用するに際して留意すべき点は, 個々のアレルギー性鼻炎患者に何が起きているのかをとらえ, それに応じた治療法を選択する際に参考にするものだという点である. 具体的な手法として, 重症度と病型に応じた治療法の選択を提示しているが, 第5章の冒頭に記述してあるように, 治療目標は症状抑制を介した患者QOLの改善にある. そして, 治療法において最も重要なものに“患者とのコミュニケーション”を挙げているのは, これがなければ個々の患者の抗原曝露やその対策, 前治療の状況, これからの治療に対するニーズが把握できないためである. 活用できるガイドラインを目指した結果, CQ&Aを含めアルゴリズム化を避けた形になっている. これは決して診療アルゴリズムを否定しているのではなく, 非致死性ながらQOLを著しく損う疾患だけに, 主治医の治療選択の幅を必要以上に制限したくないという考えに立ったためである.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし