特集

「今日からの診療に役立つアレルギー疾患の診断・治療の最新情報」

アレルギー性鼻炎と好酸球性副鼻腔炎の診断・治療の最新情報

永田 善之 野村 泰之

日本大学医学部附属板橋病院耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

Latest Information on the Diagnosis and Treatment
of Allergic Rhinitis and Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis

Yoshiyuki NAGATA and Yasuyuki NOMURA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo Japan

Research on the pathophysiology of airway mucosal disease has been dramatically advanced by recent progress in immunology in the past few decades. In ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), the similarity and relevance of the mucosal pathology of the upper and lower respiratory tracts has been pointed out. Even otolaryngologists, who often treat upper respiratory diseases, need to understand and treat lower respiratory diseases, which have a similar pathophysiology. Allergic rhinitis and eosinophilic chronic rhinosinusitis are noted allergic diseases in the field of otorhinolaryngology, and both are associated with lower respiratory tract diseases (particularly bronchial asthma). In this article, we describe the pathologies and treatments of allergic rhinitis and eosinophilic chronic rhinosinusitis.

Key words: allergic rhinitis, eosinophilic chronic rhinosinusitis, airway mucosal disease, eosinophilic airway inflammation

アレルギー性鼻炎, 好酸球性副鼻腔炎, 気道粘膜疾患, 好酸球性気道炎症

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2020; 79 (2): 87–92)

はじめに

アレルギー性鼻炎は本邦において成人のほぼ半数が罹患していると言われている。現在もなお罹患患者数は増加傾向で、発症の低年齢化が問題となっている。近年、ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹⁾において、上気道と下気道の粘膜病態の類似性と相互の関連性が指摘されている。実際にアレルギー性鼻炎患者の10～40%に喘息を、喘息患者の20～80%にアレルギー性鼻炎の合併を認めている²⁾。そのため、アレルギー性鼻炎の病態を考える上で、上気道と下気道を一連の構造として考える、“One airway, one disease”の概念の本質的な理解が必要である。本稿では、上、下気道に共通する病態として気道過敏性に焦点を当て、過敏性亢進の機序として知られている最小持続炎症 (minimal persistent inflammation; MPI) について概説する。また、その病態に合った初期治療や、唯一のアレルギー性鼻炎の根治療法と言われるアレルゲン免疫療法について述べたい。

アレルギー性鼻炎と同様に下気道疾患と関連があり、近年増加傾向の疾患に好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS) がある。ECRS は2001年に初めて春名ら³⁾により提唱された疾患概念で、鼻腔内における鼻茸の存在、末梢血および鼻茸組織中の好酸球数増多を特徴とする。手術と薬物療法が治療の軸となるが、

再発率が高く病勢の安定化には難渋する疾患である。本稿では ECRS の病態や治療法についても概説したい。

1. アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎は最も罹患率の高い疾患であり、本邦において国民病の一つである。2008年に行われたアレルギー性鼻炎の全国アンケート調査では、アレルギー性鼻炎全体の有病率は39.4%であり、1998年に行われた同じ調査では29.8%であり、10年間で10%も増加している⁴⁾。病態としてI型アレルギーによる抗原抗体反応および抗原特異的IgE産生、肥満細胞などの炎症細胞からのケミカルメディエーターの産生による鼻粘膜局所の炎症を引き起こす。くしゃみ、鼻汁、鼻閉を主訴とし生活の質 (quality of life; QOL) を著しく低下させ、それに伴う労働生産性低下による一人当たりの経済的損失は年間で191,783円と言われている⁵⁾。

1-1. アレルギー性鼻炎の病態と過敏性亢進

気管支喘息を診断する上で、気道過敏性の重要性が指摘されている。しかし、アレルギー性鼻炎の診断は症状と検査 (Table 1) のみでされ、直接的な気道過敏性を評価する項目が存在しない。しかし、アレルギー性鼻炎の重症化や難治化には鼻粘膜過敏性の亢進および鼻汁中の好酸球の増加が重要である⁶⁾。アレルギー性鼻炎で

Table 1 Diagnosis of allergic rhinitis

1. 症状	・くしゃみ（鼻のかゆみ） ・（水様性）鼻漏 ・鼻閉
2. 検査	・皮膚テスト（または血清 IgE 抗体検査） ・鼻汁好酸球検査 ・誘発テスト
診断 1. 症状の3主徴+2. 検査のうち2つ以上陽性 1. 症状の3主徴+2. 検査のうち1つのみ陽性で、アレルギー検査が中等症以上	

文献4から引用，改編．

は，特異的抗原刺激（スギやダニなど抗原性をもつ物質）に対してだけではなく，非特異的刺激（冷氣吸入や粉塵吸入など）に対しても過敏に反応する．この過敏性亢進は繰り返される抗原暴露刺激によって誘導される．近年ではその機序として最小持続炎症（minimal persistent inflammation; MPI）が注目されている^{7,8)}．

1-2. MPI とアレルギー性鼻炎の治療

MPI の状態 (Fig. 1) とは，アレルギー性鼻炎の症状出現の準備段階といえる．抗原暴露がなく，鼻粘膜障害や炎症細胞浸潤がほとんど見られない正常な状態において，反復する抗原暴露を受けると，アレルギー性鼻炎即時相における肥満細胞浸潤のみならず，遅延相における好酸球や好中球などの炎症細胞浸潤が起こるとともに，細胞の活性化がみられる．さらに鼻粘膜上皮では，杯細胞や分泌腺の過形成，基底膜の肥厚や線維芽細胞による組織のリモデリングが起こる．これらの炎症細胞浸潤や鼻粘膜上皮の構造変化によって，局所の慢性炎症の病態が完成するとともに，抗原特異的な刺激のみならず非特異的な刺激でも症状を引き起こす，過敏性が亢進した状態となる．つまり，鼻汁，くしゃみなどの症状が出現し，反復している場合は MPI がすでに完成している段階である．ダニ，ハウスダストなどを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎では，基本的に抗原刺激に対して一年を通して暴露されていることになり，症状が無くても常に MPI の状態にあると考えられている⁸⁾．実際に，日常的に鼻漏や鼻閉といった鼻炎症状の訴えが無く，視診上，鼻粘膜の蒼白腫脹が高度で重症のアレルギー性鼻炎と思われた患者が，寒暖差刺激や粉塵の吸入などの刺激があつて初めて，鼻炎症状，咽喉頭違和感，咳症状を主訴として受診することがある．これは，MPI による粘膜の過敏性亢進により，生活環境において日常的に暴露している非特異的な刺激で症状の発現をきたしたと考えられる．

アレルギー性鼻炎の治療は，抗原の回避を徹底した上で，薬物療法を行い患者の QOL を向上させることが目標となる⁴⁾．MPI の概念を治療に応用する上で，抗原の回避は言うまでもない．鼻アレルギー診療ガイドライン

Fig. 1 Minimal persistent inflammation and therapy

では，重症度に応じた治療法の選択が推奨されているが，特に，第二世代抗ヒスタミン薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，鼻噴霧ステロイド薬はアレルギー性鼻炎治療の key drug となる．MPI の制御という観点におけるそれぞれの薬物の効果についての報告がある．抗ヒスタミン薬はアレルギー性鼻炎の早期相における症状の改善がメインであり，慢性化した MPI の状態には即効性は期待できないが，1～3ヶ月連用した場合，頓服使用と比較し局所の炎症細胞浸潤は抑制される⁹⁾．ロイコトリエン受容体拮抗薬は，アレルギー性鼻炎の遅延相で血管内皮細胞や浸潤細胞（好酸球，肥満細胞，好中球など）に発現するシスチニルロイコトリエン受容体に作用し，血管透過性亢進を抑制し鼻閉の改善や，局所細胞浸潤の抑制が期待できる¹⁰⁾．好酸球浸潤の抑制は MPI の制御に寄与する作用と考えられる⁹⁾．鼻噴霧用ステロイド薬は，粘膜に浸潤する炎症細胞のみならず，上皮細胞や分泌腺など粘膜を構築する細胞に対しても幅広い抗炎症作用を有する¹¹⁾．鼻噴霧ステロイド薬は，アレルギー性鼻炎の早期相，遅延相両方に作用し，鼻粘膜の慢性炎症への誘導を抑制する効果が期待できる．局所投与であり，副作用を心配せず使用できるという点からも長期に使用することで，MPI の病態を制御する上で有用な選択と言える．スギ花粉症における飛散前からの鼻噴霧ステロイド初期治療開始群および，飛散後からの鼻噴霧ステロイド開始群では，ともにプラセボと比較し有意に症状抑制がみられたと報告されており¹²⁾，鼻噴霧ステロイド薬は初期治療から重症化したアレルギー性鼻炎にも有用であると考えられる．

1-3. アレルゲン免疫療法

アレルゲン免疫療法は，アレルギー性鼻炎の自然経過を改善させる治療として期待される治療法である．以前は減感作療法とも呼ばれていたが，近年では英語名で統一されアレルゲン免疫療法と呼ばれるようになった．日本では1963年にハウスダストの診断・治療エキスが発売され，皮下免疫療法 (subcutaneous immunotherapy; SCIT) が開始された．近年ではアナフィラキシーショッ

Table 2 Adverse events and its percentage

口腔咽頭症状			鼻, 眼症状			その他		
	ダニ SLIT	スギ SLIT		ダニ SLIT	スギ SLIT		ダニ SLIT	スギ SLIT
口内局所浮腫	24 例 (37.5%)	8 例 (11.6%)	鼻閉	4 例 (6.3%)	6 例 (8.7%)	耳そう痒感	2 例 (3.1%)	15 例 (21.7%)
口腔内そう痒感	14 例 (21.9%)	17 例 (24.6%)	くしゃみ	1 例 (1.6%)	7 例 (10.1%)	皮膚そう痒感		3 例 (4.3%)
口腔内刺激感	9 例 (14.1%)	9 例 (13.0%)	鼻漏	1 例 (1.6%)	3 例 (4.3%)	下痢	2 例 (3.1%)	1 例 (1.4%)
口内炎	2 例 (3.1%)	3 例 (4.3%)	眼そう痒感		8 例 (11.6%)	腹部不快感	1 例 (1.6%)	2 例 (2.9%)
のどの不快感	8 例 (12.5%)	10 例 (14.5%)				咳嗽	1 例 (1.6%)	3 例 (4.3%)

ダニ SLIT 全副反応 42/64 例 (65.6%)

スギ SLIT 全副反応 39/69 例 (56.5%)

文献 17, 18 から引用, 改編.

クなど重篤な合併症が少ないといった安全面から舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy; SLIT) が主流となりつつある. 2014 年からスギ花粉舌下液 (シダトレン®), 2015 年からダニ舌下錠 (ミティキュア®, アシテア®) 2018 年からスギ花粉舌下錠 (シダキュア®) が発売され全国的に使用されるようになった. 対象はシダトレンは 12 歳以上, 他舌下錠は年齢制限なく処方できる (一般には 5 歳以上が目安). 投与スケジュールはシダトレン®, ミティキュア®, シダキュア® では開始 1 週間 (アシテア® は投与開始 3 日間) は低用量で開始し, その後は維持量として 1 日 1 回, 舌下投与を一般的に 3~5 年間施行することが望ましいとされている¹³⁾.

治療開始後の臨床的有用性持続期間として Marogna ら¹⁴⁾ はハウスダスト単独感作のアレルギー性鼻炎患者をプラセボ群と, SLIT の治療継続期間 3 年群, 4 年群, 5 年群の合計 4 群に分けた検討で, 4 年間 SLIT を施行するのが最も適切と報告している. 治療継続期間が長いほど, 投与終了後の症状抑制期間は長いと考えられているが, 長期的な経過観察を施行した報告はなく, 今後の検討課題である. 実際の鼻症状に対する有効性として, 免疫療法実薬群では症状ピーク時期における鼻症状 (くしゃみ, 鼻漏, 鼻閉) スコア, 鼻症状薬物スコア (レスキュー薬の使用頻度を加味したスコア) とともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に症状を抑制していた¹⁵⁾. 一般的にアレルギー免疫療法の有効性としては, ダニでは 80~90%, スギ花粉では 70%前後と言われている⁴⁾. 眼症状に関しても症状スコアの有意な抑制がみられ¹⁵⁾, 有用性の報告がされている. 小児においてダニによるアレルギー性鼻炎罹患児の, アトピー型喘息発症に高い割合で寄与することが報告されているが¹⁶⁾, 小児期からのダニアレルギーの除去と並行して SLIT 開始により, アトピー型喘息発症リスクの軽減が今後期待される.

SLIT の副反応に関して, シダキュア® では全例の 56.5%, ミティキュア® では全例の 65.6% に認められたと報告されている^{17, 18)}. 高い副反応発現率ではあるが, ほとんどが局所的な副反応 (Table 2) であり, 口腔咽頭症状 (局所浮腫, 口腔そう痒感, 刺激感, 不快感, 口内

炎), 鼻症状 (鼻閉, くしゃみ, 鼻漏), その他 (耳そう痒感, 咳嗽, 胃不快感, 下痢) などである. これらの症状は, 投与開始時や増量期にみられるのみで経過観察で消失することが多く, 持続的に症状を認める症例は少ない. アナフィラキシーの副反応は極めて稀であるが, 約 1 億回の投与に 1 回ほどの確率で起こるとされており¹⁹⁾, 小児や高齢者, 重症なアレルギーをもつ者, 呼吸器, 心疾患など合併症をもつ者, 運動選手や日常的にストレスの多い者, 飲酒習慣のある者などリスク因子をもつ患者では慎重な適応決定, 経過観察が必要である.

1-4. アレルギー性鼻炎に対する手術療法と抗体療法

薬物療法に反応しづらい鼻閉症状に対しては, 手術治療が推奨される. 手術療法には鼻粘膜凝固術 (レーザー治療), 下鼻甲介切除術, 後鼻神経切断術, 鼻中隔矯正術などがあり, 画像検査やアレルギー検査を施行した上で適切な術式が選択される. 鼻腔内においてアレルギー反応の主座となる鼻甲介粘膜には, ①加温, 加湿, 整流などの空気清浄機能, ②繊毛運動による異物排除機能, ③免疫グロブリン (IgA など) の分泌による感染防御機能といった役割がある. 手術治療ではこの鼻甲介に侵襲を加えることになり, ①~③の機能障害を十分に考慮し, 手術適応を十分に検討するべきである.

2019 年 12 月から抗 IgE モノクローナル抗体製剤ゾレア® (Omalizumab) が季節性アレルギー性鼻炎に対して適応となった. 最適使用推進ガイドライン²⁰⁾ では, 適応として血清特異的 IgE 抗体がクラス 3 以上の季節性アレルギー性鼻炎で, 抗原の回避の徹底, 薬物療法による治療を十分に行ったものの, コントロール不十分な鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁及び鼻閉のすべての症状が出現し, かつ, そのうち 1 つ以上の症状について, 鼻アレルギー診療ガイドラインに基づく程度が +++ 以上であること.) が 1 週間以上持続している 12 歳以上の症例とされている. 生物製剤による分子標的治療は, 重症喘息と同様にアレルギー性鼻炎に対しても病態に基づいた治療法であり, 今後のさらなる発展が期待される.

2. 慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎

3ヶ月以上鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状が持続するものを慢性副鼻腔炎と定義する。慢性副鼻腔炎は鼻腔形態異常により副鼻腔と固有鼻腔の交通が遮断されることにより、副鼻腔の感染が遷延化することで病的粘膜の増生が起こることによって慢性化した病態が形成される。治療法としては、マクロライド少量長期療法が60～80%の割合で奏功すると報告されている²¹⁾。薬物療法抵抗性の症例でも鼻内手術を併施することで完治が見込まれる。しかし、1990年代から慢性副鼻腔炎患者のうちマクロライド療法および鼻内手術に抵抗性の症例が報告されるようになり、2001年に春名らによって好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS) の概念の提唱がなされた³⁾。2015年には、全国多施設共同大規模疫学研究 (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic rhinosinusitis Study; JESREC Study) が行われ、JESREC スコアに基づく臨床的な診断基準が作成された (Table 3)²²⁾。両側性の鼻茸 (Fig. 2a)、CTで篩骨洞優位の副鼻腔炎陰影 (Fig. 2b)、末梢血好酸球比率の値で診断できる。確定診断は組織生検で、組織中好酸球浸潤 (Fig. 2c) が400倍視野で70個以上認める必要がある。臨床的特徴として、多くが成人期以降に発症し、病早期から嗅覚障害、鼻茸に伴う両側鼻閉、非常に粘性の高い鼻汁 (ニカワ状分泌物) などの鼻症状を認

Table 3 Diagnosis of eosinophilic chronic rhinosinusitis based on JESREC study

・病側	両側性	3点
・鼻茸	あり	2点
・CT陰影	篩骨洞 $\geq$ 上顎洞	2点
・末梢血好酸球	2 < $\leq$ 5%	4点
	5 < $\leq$ 10%	8点
	10% <	10点

合計点数が11点以上を好酸球性副鼻腔炎と診断する。確定診断は、鼻茸組織中の好酸球浸潤が400倍3視野平均で70個以上。

文献 22 から引用、改編。

め、約半数の症例に気管支喘息の合併を認める。本邦の罹患患者数は20万人に及ぶと言われており²³⁾、2011年には厚生労働省指定難病となった。

2-1. 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の病態

ECRSは鼻腔内における再発性の鼻茸を特徴とするが、鼻茸再発の原因として従来の感染に引き続いて起こる慢性副鼻腔炎とは異なり、type2型の免疫反応 (Th2型反応) によって好酸球性炎症が起こると考えられている。I型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎においても好酸球炎症はみられるが、ECRSにおける好酸球性炎症は高度であり、I型アレルギー単独でおこる炎症とは考えにくい。実際にECRSの手術症例で、末梢血好酸球数

Fig. 2 Nasal endoscopic findings (a), CT findings (b) and histopathological findings of nasal polyp (c) of eosinophilic chronic rhinosinusitis.

および組織中好酸球浸潤を高度に認める患者において、特異的、非特異的 IgE 値の上昇は必ずしも認められるわけではなく、I 型アレルギー以外の病態の存在が疑われる。近年、成人発症の気管支喘息において、I 型アレルギー反応を介さない Th2 型反応が確認されており、その原因として自然免疫反応の関与が示唆されている²⁴⁾。好酸球浸潤が著明な慢性副鼻腔炎においても同様の自然免疫反応を介した病態モデルが報告されている²⁵⁾。自然免疫反応の機序として、鼻粘膜上皮に外来環境からの刺激として細菌、真菌、ウイルスの感染や抗原に含まれるプロテアーゼにより刺激を受けると、粘膜上皮から IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) などの上皮由来サイトカインの産生が起こり、2 型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells: ILC2) に作用し、そこから IL-4, IL-5, IL-13 といった Th2 サイトカインの産生が起こることにより、局所的好酸球浸潤や IgE 産生や組織のリモデリングを起こす (Fig. 3)。ILC2 は細胞表面に T 細胞受容体も B 細胞受容体も発現しておらず、抗原抗体反応を必要とせず、細胞 1 個あたりで T 細胞の数百倍の IL-13 や IL-5 を産生する²⁶⁾ ことから、鼻粘膜局所に高度な好酸球性炎症を誘導することができる。炎症が起きた鼻腔は狭く、もともと副鼻腔の蜂巢構造は複雑であることから、粘膜上皮表面に与える外因性刺激は持続的となりやすく、粘膜上皮における炎症は遷延しやすいことが想像される。ECRS の鼻茸再発に関しては、自然免疫反応を介した機序の他にも様々な検討がなされているが、定説はまだなく今後の研究に期待される。

2-2. 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の治療

ECRS の治療は、手術による病変の除去および副鼻腔形態の整復、局所治療による嚴重な術後経過観察が中心となる。手術は内視鏡下鼻内副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery: ESS) が一般的である。ESS の実際の手技は、鼻腔内の鼻茸を除去したのち、副鼻腔の単洞化を行うことが目標となる。副鼻腔の構造は篩骨洞を中心としており、篩骨洞と中鼻道は他の副鼻腔 (上顎洞、前頭洞、蝶形洞) との中継地点および排泄経路の拠点となっている。ECRS では複雑な篩骨洞の構造の内部に鼻茸様の病的粘膜や多量的好酸球由来の炎症性サイトカインを含んだムチンの充満がみられ、前述の外因性刺激となる細菌やプロテアーゼの停滞や慢性炎症を引き起こす原因となる。ESS によって篩骨洞の完全な開放および他の副鼻腔との交通を十分につけ単洞化することで、好酸球性炎症の主座となる複雑な副鼻腔構造の改善が見込まれる。

術後治療としては、ESS で開放した副鼻腔構造の維持が重要となる。重症の ECRS では、術後 6 年で約 50% の症例で副鼻腔内の鼻茸再発が見られたと報告されている²³⁾。ESS 後は鼻洗浄を行うことにより副鼻腔内に貯留

Fig. 3 Immune response model of eosinophilic chronic rhinosinusitis

した好酸球や炎症性サイトカインの洗い流しをしつつ、薬物療法として、経口および局所副腎皮質ステロイド薬、抗ロイコトリエン薬、抗生物質、消炎酵素薬など投与が重要となってくる。定期的に鼻所見を確認し、病勢を評価し、可能な限り経口ステロイド薬を減らし炎症の鎮静化を図る。また、現在、気管支喘息やアトピー性皮膚炎だけでなく ECRS に対しても抗体医療による分子標的治療 (抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5 受容体抗体、抗 IL-4/13 抗体など) が臨床応用されつつある²⁷⁾。分子標的治療は ECRS の病態を考慮すると、効果的な治療と思われるが、高価な治療であり、短期的な効果ではなく長期的な鼻茸再発抑制に効果があり、経口ステロイド薬にとって代わることができる治療となることが今後期待される。

最後に

アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎はともに増加傾向にある疾患であり、今後さらなる患者数の増加が予想される。両疾患ともに病態を抑制することで二次的に起こりうる下気道の病態の改善が期待できる。上気道と下気道には解剖学的な構造の違いはあるが、気道粘膜で起きている病態生理に共通する部分が多く、局所的に疾患に対してアプローチするのではなく一つの気道として病態を克服する必要があると考えられる。

本論文において開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**(5 Suppl): S147–334. Review. WHO position paper.
- 2) Okano M, Kariya S, Ohta N, et al. Association and management of eosinophilic inflammation in upper and lower airways. *Allergol Int* 2015; **64**(2): 131–138.
- 3) 春名眞一, 鴻信義, 柳清, 他. 好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Sinusitis). 耳鼻展望 2001; **44**(3): 195–201.
- 4) 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 (改訂第 8 版). ライフサイエンス, 2016.
- 5) 岡本美孝. 鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係る経済的損失. 医薬ジャーナル 2014; **50**(3): 983–991.
- 6) 奥田 稔. 鼻アレルギー—基礎と臨床: 鼻粘膜過敏性亢進のメカニズム. 2005 年版. 医薬ジャーナル社, 2005.
- 7) Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol* 2009; **158**(3): 260–271.
- 8) Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; **96**(6 Pt 1): 971–979.
- 9) Ciprandi G, Ricca V, Passalacqua G, et al. Seasonal rhinitis and azelastine: long- or short-term treatment? *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**: 301–307.
- 10) Shirasaki H, Kanaizumi E, Watanabe K, et al. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in human nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 2002; **32**: 1007–1012.
- 11) Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol* 2009; **158**: 164–173.
- 12) 春名成範, 岡野光博, 檜垣貴哉, 他. 新しい鼻噴霧用ステロイド薬の使い方. *ENTONI* 2015; **180**: 37–42.
- 13) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12); CD002893.
- 14) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Immunol* 2010; **126**: 969–975.
- 15) Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; **166**: 177–188.
- 16) Linneberg A, Nielsen NH, Frolund L, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population-base study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; **57**: 1048–1057.
- 17) 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木祐輔, 他. スギ花粉舌下免疫療法治療薬シダキユア® 69 例の初年度治療成績. アレルギー 2019; **68**(8): 958–965.
- 18) 湯田厚司, 小川由紀子, 神前英明, 他. ダニアレルゲン舌下免疫療法 64 例の治療 1 年目の臨床検討. 日耳鼻 2019; **122**: 1516–1521.
- 19) 寺田哲也. 舌下免疫療法の副作用対策. *ENTONI* 2016; **193**: 41–45.
- 20) 最適使用推進ガイドライン オマリズマブ (遺伝子組換え) (販売名: ゾレア皮下注用 75mg, ゾレア皮下注用 150mg, ゾレア皮下注 75mg シリンジ, ゾレア皮下注 150mg シリンジ)~季節性アレルギー性鼻炎~令和元年 12 月 厚生労働省.
- 21) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyp: Long-term treatment with antibiotics in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2005; supplement 18: 34–35.
- 22) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015; **70**(8): 995–1003.
- 23) 藤枝重治, 坂下雅文, 徳永貴広, 他. 好酸球性副鼻腔炎: 診断ガイドライン (JESREC Study). 日耳鼻 2015; **118**: 728–735.
- 24) Kubo M. Innate and adaptive type2 Immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017; **278**(1): 162–172.
- 25) Whitney S, Robert L, Robert S, et al. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **136**(6): 1442–1453.
- 26) 松本健治. 自然リンパ球とアレルギー. アレルギー 2016; **65**(3): 153–158.
- 27) 吉川 衛. 好酸球性副鼻腔炎とは. *ENTONI* 2017; **209**: 1–7.