

多かった。Rhinovirusは上気道のウイルス感染としては一般的なもので、感染上皮細胞とそれを取りまくさまざまな免疫担当細胞からの種々のサイトカイン、ケモカイン、メディエーターの放出が喘息の増悪に結びつくと考えられている。実際rhinovirusに感染するとメタコリン試験での気道応答性が亢進する報告は多い²⁾³⁾。小児で行われた検討でも同様に小児喘息の増悪例の80%が風邪症候群であり、その約80%からウイルスが検出されている。ここでもrhinovirusはもっとも多い検出ウイルスであり、ほかにinfluenza virus, parainfluenza virus, corona virus, adenovirus respiratory syncytial virus (RSウイルス)も喘息増悪時のウイルスとして検出され、増悪因子と考えられている^{4)~8)}。

一方で、喘息発症抑制に関するウイルス感染も報告されている。麻疹感染と喘息発症であるが⁹⁾、麻疹の感染歴のある子供の方が喘息の発症率が低いことが示されている⁹⁾。

このように、ウイルス種による喘息への修飾の違いのほか、感染時期による違いについて考察したものもある¹⁰⁾。この報告によると、3歳までに頻回にウイルス性喘鳴のあった児は、いわゆるアトピー性喘息児とは異なる集団で、かえって寛解率が高い結果になったとしている。

これらの報告からは、急性感染症の感染病原体の種類、出生後の獲得免疫系成立の時期にかかわる差異によっても急性感染症の喘息への修飾が変わることを示唆している。

ウイルス感染とアレルギー性鼻炎

下気道で発生する喘息と異なり、上気道で発生するアレルギー性鼻炎では、ウイルス感染がアレルギー性鼻炎症状の増悪をきたすかどうかの検討はほとんどなされていない。この理由の一つは、鼻アレルギーの症状発現が抗原の曝露と一対で考えられているためである。慢性的な上気道炎症である通年性アレルギー性鼻炎の患者であっても、ウイルス感染による鼻炎で起こるくしゃみ、鼻水、鼻つまりという鼻過敏症の亢進とも言える症状がアレルギー性鼻炎症状の増悪とは捉えず、急性感染性鼻炎として診断され治療されている。また、下気道の喘息におけ

るアトピック、あるいはノンアトピックという概念がアレルギー性鼻炎にはなく、アレルギー性鼻炎はすべてアトピックである。しかしながら、厳密にIgEの肥満細胞への固着が必須であるアレルギー性鼻炎であっても、即時相だけの反応ではなくさまざまな炎症細胞が関与する「炎症」であることには変わりなく、ウイルス感染がアレルギー性鼻炎の増悪や消長、寛解にどのようにかかわっているのかを調査することは、アレルギー性鼻炎の理解にとって意義深い。

われわれは以前に、上気道に起こるウイルス感染がアレルギー性鼻炎の症状にどのような修飾を加えるかについて、マウスモデルで検討した。実験にはC57BL/6マウスを用い、卵白アルブミン(OVA)を腹腔と経鼻的に投与しOVA感作マウスモデルを作製した。RSウイルスの経鼻接種により、肺と鼻粘膜で3~4日をピークにウイルスが増殖するが、2週までには検出されなくなった。ヒスタミン点鼻ではウイルス接種後3~4日をピークに一過性にヒスタミン過敏性亢進が認められた。一方、OVA感作マウスでは、非感染マウスに比べてRSウイルス感染をひき起こすとOVAにもヒスタミンにも著しく強い過敏性亢進が認められ、鼻粘膜の好酸球浸潤も著明に亢進した¹¹⁾(図1)。

さらに、この結果を受けて、ヒトのアレルギー鼻炎における感染の関連を検討するために、スギ花粉症患者のシーズン中の鼻症状と、鼻ぬぐい液中のウイルス検出を調査した。スギ花粉症患者ボランティア10名を対象に花粉シーズン中に2週ごとに検体を採取し、シーズン後に調査したところ、2名の鼻汁中からウイルスmRNAが検出されていた。この2名において、ウイルスmRNAの得られた時期に一致して花粉症症状(symptom medication score)が悪化していた。同日に測定した花粉飛散数は少なく、鼻症状の増悪はウイルス感染による修飾が疑われたが、興味深いことは、日記から患者自身には風邪罹患の自覚はなく鼻症状をアレルギー性鼻炎と捉えていたことである。このように、ウイルス感染はヒトであってもアレルギー性鼻炎の増悪因子である可能性がある(図2)。

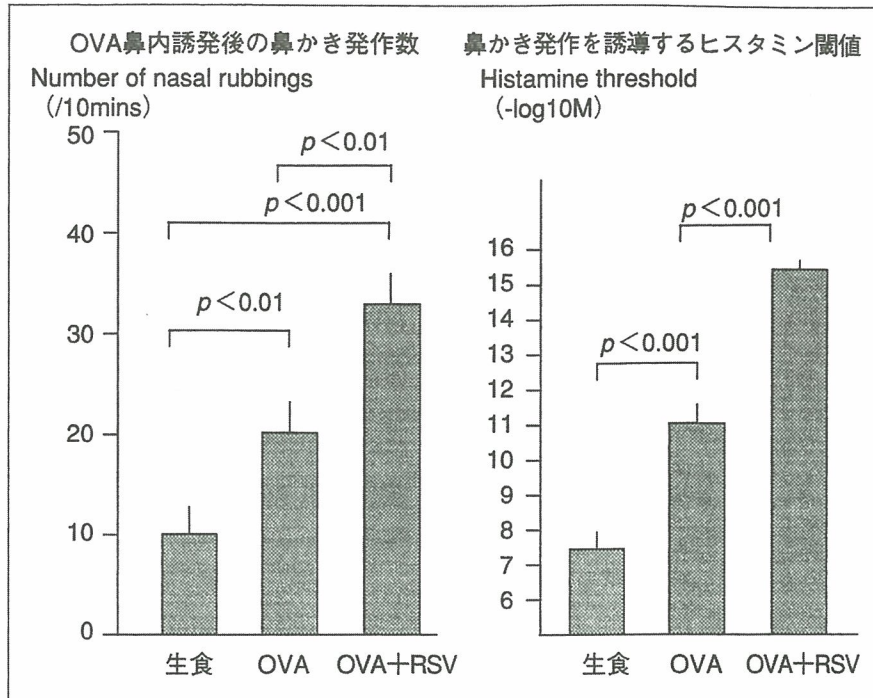


図1 マウスでの上気道急性感染症と鼻アレルギーとの関連

ウイルス感染と上気道と下気道の連鎖

上下気道の代表的アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎と喘息であるが、当然ながら疾患や診断法には違いがあり、この連鎖の理解は必ずしも容易ではない。

上気道には感染のターゲットとなる臓器が存在し、治療によりその感染頻度を著しく減らすことができる。たとえば慢性副鼻腔炎や感染扁桃に対する手術治療である。

リウマチアレルギー情報センター (<http://www.allergy.go.jp/allergy/>) は患者や家族の方々に正しい疾病情報、診断情報を提供し、診療に携わる医療者に迅速に専門情報を届けることを目的に開設されており、厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班が作成したエビデンス集を掲載している。その中で、これら反復感染臓器に対する手術が該当部位の反復性感染症の頻度を低下させるのみならず、喘息の病態や急性増悪の頻度に対してどのような修飾効果を及ぼすかについての報告がある(表1, 許可を得て転載)。これらは上気道の感染巣を改善させることで、喘息症状や呼吸機能の改善がみられるといったものである。

一方、われわれも鼻腔に隣接して存在し、上

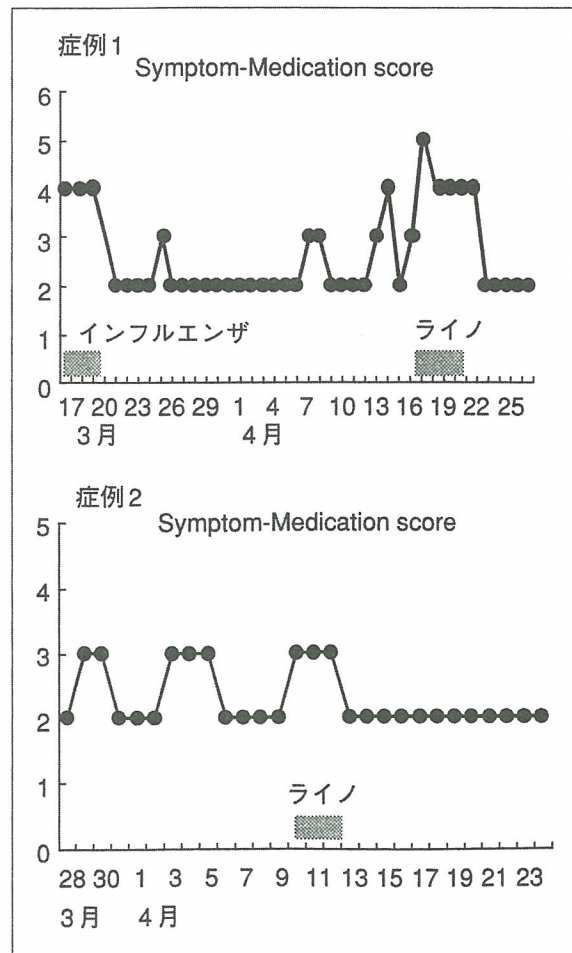


図2 ヒトでの上気道急性感染症と鼻アレルギーとの関連

表1 上気道の手術治療によって下気道の喘息症状が改善するという報告

文献	対象	試験デザイン	結果・考案	評価
	1)例数 2)年齢 3)対象	1)方法 2)観察期間(導入+試験) 3)その他(効果判定など)		
Ikedaら 1999	1)21 2)27~72 3)慢性副鼻腔炎を合併した喘息	1)群間比較試験 2)6か月 3)PEF値	1)手術を行った15例ではPEF値が有意に改善 2)手術非施行, 鼻用ステロイド薬治療6例では変化なし 3)無作為に割りつけられたかどうかは不明	Ⅲ B
Romadan 1999	1)61 2)2~14 3)副鼻腔炎を伴う喘息	1)前向き群間比較試験 2)6か月以上 3)喘息症状	1)鼻腔内手術施行31例のうち24例(77%)で症状改善 2)扁桃切除施行30例のうち14例(47%)で症状改善	Ⅲ B
Dunlopら 1999	1)50 2)17~74 3)慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープを伴う喘息	1)非比較試験 2)12か月 3)症状, 薬物量, PEF値	1)20%で症状改善 2)20%で吸入ステロイド薬減量 3)23例中7例でPEF値改善 4)鼻ポリープ切除で症状増悪なし	Ⅲ B
Rachelefskyら 1984	1)48 2)3~16 3)喘息治療にもかかわらず咳, 喘鳴を呈する慢性副鼻腔炎	1)非比較試験 2)3か月 3)呼吸器症状, 呼吸機能	1)抗菌薬あるいは手術により副鼻腔炎や喘息症状が軽快 2)呼吸機能が改善 3)対照群での成績がない	Ⅳ C
Friedmanら 1984	1)8 2)5~15 3)副鼻腔炎を伴う喘息	1)非比較試験 2)12か月 3)症状, 薬物量	1)抗菌薬により喘息症状改善 2)コントロールに必要な薬物量が減少 3)8例中3例では副鼻腔炎の再発に伴って喘息症状が悪化 4)対照群での成績がない	Ⅳ C

The Rheumatism and Allergy Information Center 2002 on the WEBより抜粋. エビデンスの質, I: システマティックレビュー/メタアナリシス, II: 1つ以上のランダム化比較試験による, III: 非ランダム化比較試験による, IV: 分析学的研究(コホート研究や症例対照研究による), V: 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による, VI: 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見.

気道の代表的粘膜リンパ組織である扁桃の摘出手術が, 喘息の臨床経過にどのような影響を及ぼすのかについて, 233名の扁桃摘出を行った小児(平均5.5歳)を対象に検討を行った. そのうち, 小児アレルギー科で喘息と診断された小児は86名, 5年以上経過を追えた症例は54名であった. この扁桃摘後1年での喘息改善と5年での喘息改善をアンケート調査してみたところ, 約8割の小児で喘息症状の改善をみた(図3). 一方, アレルギー性鼻炎の症状改善は8割の患者でみられていた. これら扁桃摘出児では, 発熱や咽頭痛といった上気道感染の症状は8割の症例で改善がみられており, 上気道炎の改善が喘息やアレルギー性鼻炎の症状改善に関連していると考え

えられる.

おわりに

下気道の喘息の急性増悪の最大の原因はウイルス感染であるが, 上気道のアレルギー性鼻炎に対してウイルス感染が増悪因子であるか否かは報告がほとんどない. 多くの報告からウイルス感染における上気道と下気道の関連が示唆されている一方, ウイルス排除免疫はウイルスの種類によって異なり, 喘息をはじめとする慢性炎症疾患への修飾も多様な報告がある.

さらに先進国でアレルギー疾患が増加しているのは, 小児期のウイルスをはじめとする微生物の感染の機会が減少したためであるとする衛

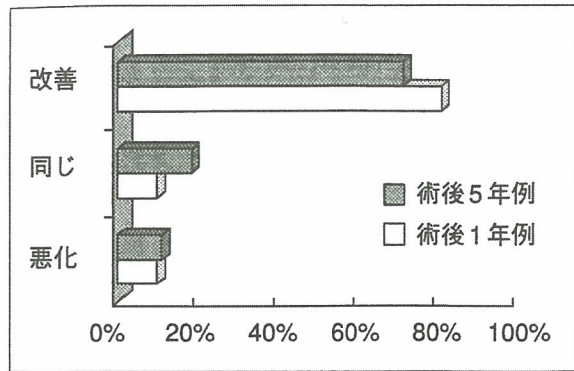


図3 小児での扁桃手術後の喘息症状の変化

生仮説も、多数の疫学的事実に支持されている有力な仮説である。ウイルス感染の時期が感染個体のアレルギーの感作・誘導相の時期なのか、実行相の時期なのかで、ウイルス感染におけるアレルギー炎症の修飾は変化するものと考えられ、ウイルス感染における上気道と下気道の関連は単純ではない。しかし、上気道、下気道で起こる急性・慢性のアレルギー炎症は、ウイルス感染炎症により互いに影響しあひ、関連をもっていると言え、今後の詳細な解明が待たれる。

文 献

- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993 ; 307 : 982.
- Cheung D, Dick EC, Timmers MC, et al. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects *in vivo*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 (5 Pt 1) : 1490.
- Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, et al. Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1130.
- Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005 ; 11 : 21.
- Friedlander SL, Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 267.
- Contoli M, Caramori G, Mallia P, et al. Mechanisms of respiratory virus-induced asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 137.
- Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004 ; 14 : 17.
- Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 2002 ; 112 Suppl 6A : 19S.
- Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998 ; 53 : 28.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study : 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 661.
- Okamoto Y, Matsuzaki Z, Matsuoka T, et al. Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 679.

* * *

上気道感染とアレルギー性鼻炎

The role of upper respiratory tract infection in allergic rhinitis



國井直樹(写真) 留守卓也

Naoki KUNII and Takuya TOMEMORI

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

◎アレルギー性鼻炎に及ぼす急性上気道炎の影響についてこれまでの知見をまとめた。喘息同様、アレルギー感作・アレルギー性鼻炎発症に及ぼす感染の影響については亢進と抑制といった相反する結果がみられ、いまだ明らかにはなっていない。一方、アレルギー性鼻炎症状、すなわち感作成立後の実行相についての影響についての動物実験、スギ花粉症患者の鼻ぬぐい液中のウイルス検出の検討、扁桃摘出児のアレルギー性鼻炎に及ぼす影響を検討したが、鼻症状の増悪に作用することが強く示唆された。アレルギー性鼻炎患者の管理を行っていくうえで考慮すべき重要な増悪因子と考えられる。

Key word : 上気道感染, アレルギー性鼻炎, 喘息, 扁桃摘出

近年、アレルギー性鼻炎患者、なかでも花粉症患者の増加が著しく、従来は発症が少ないといわれていた小児での花粉症も増加している。アレルギー性疾患の発症には遺伝要因¹⁻³⁾と環境要因⁴⁻⁶⁾が関与するが、遺伝要因の関与が大きいことは従来からよく知られ、アレルギー性鼻炎患者においても発症に関連した遺伝子解析の検討が進んでいる⁷⁾。ただ、ここ30年ほどの短期間でのアレルギー性鼻炎患者数の増加については、むしろ後者の環境要因が強く働いていると考えられる。環境要因としては、抗原量の増加や大気汚染の影響、感染症、受動喫煙や食生活の変化など多数指摘されている。

本稿ではこのなかでとくに上気道感染の影響について、これまでの基礎的研究と臨床疫学調査に基づいた知見を、自験例も含めて報告する。

● 感染と気道アレルギーの感作、発症

1980年代後半に提唱された hygiene hypothesis (衛生仮説)では、先進国でのとくに生後早期の上気道感染の罹患減少が、その後のアレルギー疾患の増加を引き起こした可能性が指摘された⁸⁾。その後に行われたいくつかの規模の大きな疫学調査に

おいて、兄弟数の差異、保育園への入所時期、家畜やペットとの同居の有無がアレルギー疾患の有症率に影響を及ぼすことが報告され、大きな注目を集めた^{9,10)}。

Hygiene hypothesis の背景には、アレルギー疾患で報告される Th1/Th2 サイトカイン産生のアンバランスがある。ヘルパー T 細胞(Th)は産生するサイトカインにより Th1 と Th2 に大別される。前者は IFN- γ や IL-2, IL-12 の産生を介して細胞性免疫や肉芽形成に作用する。一方、後者は IL-4, IL-5, IL-9 などの産生を介して、IgE 抗体産生、好酸球や肥満細胞の活性化など、液性免疫に作用し、またアレルギー反応の亢進にも関与する。ナイーブヘルパー T 細胞は、刺激を受けた後、Th1 細胞と Th2 細胞に分化するが、アレルギー患者では Th2 細胞に優位に偏るアンバランスが病態の根底にあると指摘されている。たしかにアレルギー性鼻炎でも鼻粘膜の Th1 細胞と Th2 細胞の割合を flow cytometry で解析してみると、非アレルギー患者の鼻粘膜と比較して Th1 細胞、Th2 細胞にシーソー現象は認められないが、Th2 細胞の割合は優位に亢進している¹¹⁾。Th1, Th2 細胞の発達に関して新生児は妊娠維持のため Th2 優位

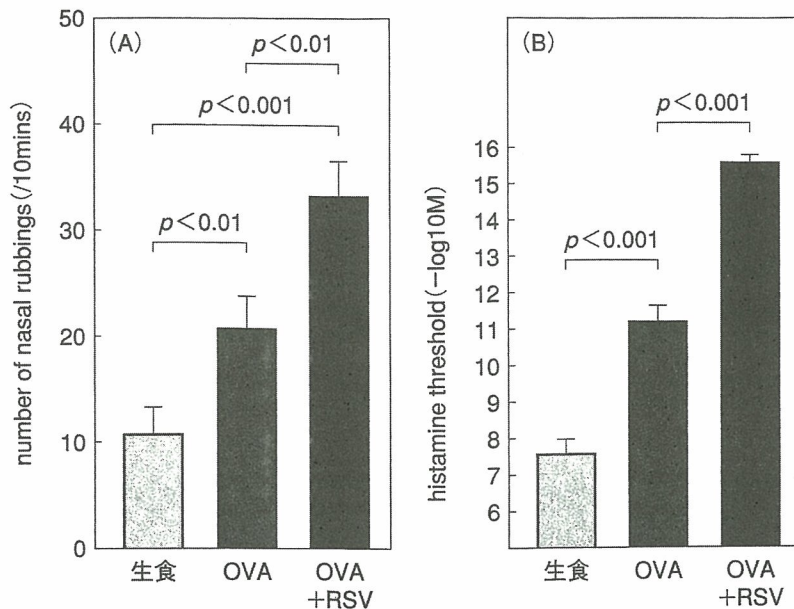


図1 卵白アルブミン(OVA)にて感作, 作製した実験的鼻アレルギーモデルマウスにおけるRSウイルス(RSV)を用いた経鼻感染実験¹⁸⁾
 A: OVA 鼻内誘発後の鼻かき発作数, B: 鼻かき発作を誘導するヒスタミン閾値. 感作マウスで著しい OVA 誘発症状, ヒスタミン過敏性亢進が認められる.

となっている母胎の影響を受けているが, その後種々の環境因子の影響を受けて Th1/Th2 のバランスが発達していくと考えられている. その際, Th1 細胞を誘導する感染の頻度が生後早期に減少すると Th2 優位のまま成長し, アレルギー疾患の発症につながると想定され, hygiene hypothesis の考えを支えている.

しかし, 逆に細気管支炎に罹患した乳幼児は, 後に高率に喘息の発症を引き起こす, あるいはヒスタミンやメサコリンに対する気道過敏性の亢進が持続するといった報告も多い^{12,13)}. 感染による気道上皮細胞の傷害による抗原過敏性亢進や種々のメディエーターによる局所粘膜免疫への影響が機序として考えられている. また, 乳幼児期の細気管支炎の主要病原体である RS ウイルスの G 糖蛋白には強力な Th2 サイトカイン産生誘導能のあることが, 動物実験や *in vitro* の実験系で示されており, ヒトでの関連についても注目されている^{14,15)}.

アレルギー性鼻炎発症後の影響

このように感作, 気道アレルギーの発症に及ぼす気道感染の役割については, 抑制と増強といっ

た相反する結果が報告されている. 他方, 気道アレルギー, とくに喘息症状の増悪には気道感染が大きく影響を及ぼしていることについては従来より多くの報告において異論はなく, 喘息発作の最大の誘因としてとくに頻度が高い上気道感染があげられている^{16,17)}. しかし, 喘息と異なり, アレルギー性鼻炎に上気道感染がどう作用するのかについては十分な検討が行われていない. アレルギー性鼻炎は典型的 I 型アレルギー疾患であり, 感染とは病態が異なるが, アレルギーによる鼻過敏症と感染, とくにウイルス感染によりみられる鼻過敏反応との区別が, 合併した場合には容易ではない. 海外で行われたボランティアを対象としたライノウイルスの感染実験でも, 感染がアレルギー性鼻炎症状を増強する, あるいはしない, と相反する結果が報告されている^{18,19)}.

著者らの検討では急性上気道炎単独でも鼻粘膜の過敏性亢進がみられ, 急性上気道炎で受診した未治療の成人患者のうち, アレルギーを合併しない患者に対してヒスタミンを鼻内投与し, 鼻粘膜の過敏性についてくしゃみ発作を誘発するヒスタミン最小濃度を閾値として検討してみると, 急性上気道炎罹患後, 3~4 日には一過性に閾値の低下

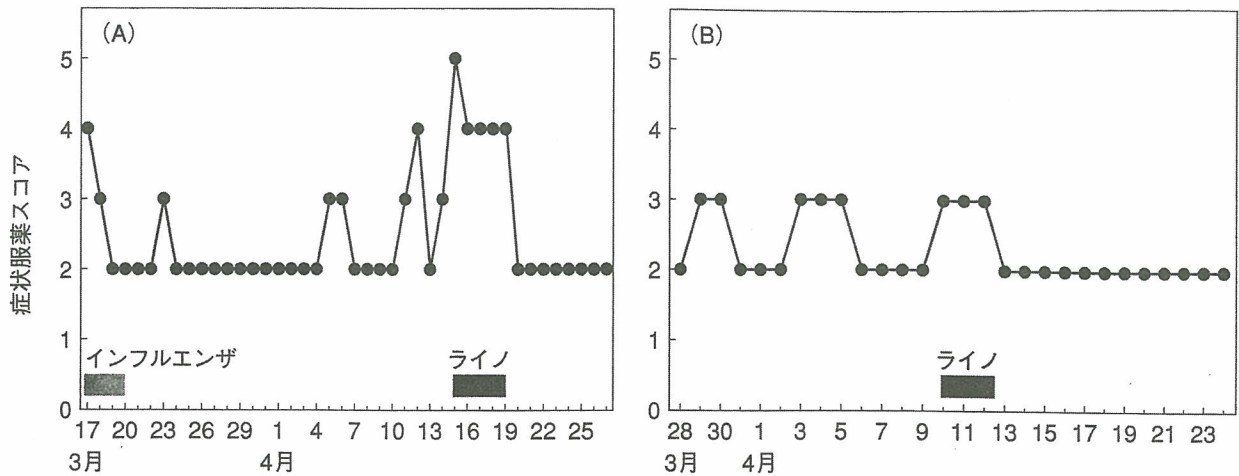


図 2 スギ花粉症患者の鼻ぬぐい液でのウイルス検出と鼻症状スコアへの影響

A: 症例 1, B: 症例 2.

鼻汁から 2 週おきにウイルス RNA(インフルエンザ A, B, ライノウイルス, RS ウイルス)に対する PCR を行い, 症状服薬スコアと比較した.

が認められた。さらに、卵白アルブミン(OVA)を腹腔投与または経鼻投与した OVA 感作マウスモデルを作製し、RS ウイルスの経鼻接種を行うと、感染後に OVA およびヒスタミンに対して著しい過敏性亢進を示し(図 1)、鼻粘膜中には著しい好酸球浸潤が認められた。このマウスモデルでの機序については鼻粘膜上皮からの神経ペプチド分解酵素の産生障害や M2 ムスカリン受容体の機能障害などが背景にあると考えられた²⁰⁾。

ヒトでの検討が必要であり、とくにスギ花粉飛散期は急性上気道感染への罹患も多い時期であり、花粉症症状への影響は興味深い。もちろんヒトへの感染実験は容易に行うことはできない。そこで、スギ花粉症患者にシーズン中、詳細な症状日記をつけてもらい、同時に定期的に鼻ぬぐい液を採取し、シーズン終了後に各種ウイルスの検出を PCR 法により行った。10 症例で定期的な鼻ぬぐい液の採取が可能であったが、このうち 2 例でのべ 3 回、インフルエンザウイルス、あるいはライノウイルスが検出された。検出時期に一致して患者のスギ花粉症の鼻症状スコアは上昇しており(図 2)、かつ興味深いことに患者はこの時期に感冒に罹患したとはまったく自覚がなく、花粉症症状の増悪ととらえていた²¹⁾。たしかにヒトにおいても上気道感染がアレルギー性鼻炎の増悪因子として作用していることが示唆される。

扁桃摘出のアレルギー性鼻炎への影響

近年、上気道・下気道でみられるアレルギー疾患はたがいの合併が多いこと、症状の増悪・改善に関連がみられること、合併していなくても、たとえばアレルギー性鼻炎が将来の喘息発症の独立した危険因子であること、さらにアレルギー性鼻炎の治療が将来の喘息発症の予防につながる可能性がある、といった指摘から、たがいに強く関連したひとつの疾患として“one airway, one disease”のとらえ方が提唱されている²²⁾。もちろん、上気道と下気道とは発生学的にも異なり、またアレルギー性鼻炎と喘息とは病態にも違いがみられる。ただ、たがいに強い関連がみられることは事実であり、上気道感染が喘息発作の誘導に大きな影響を与えることも上気道と下気道との結びつきを示すものであろう。

鼻腔に隣接して位置する扁桃は上気道の代表的上皮性粘膜リンパ組織であり、生後の免疫系の発達に重要な役割を担っているとも考えられているが、ヒトにおける機能については不明な点が多い。口蓋扁桃や咽頭扁桃では小児期に活発な増殖がみられ、10 歳以降退縮する。過度な肥大は睡眠時無呼吸症候群の原因ともなり、また病巣感染や反復性感染を繰り返す感染の温床ともなるので、このような場合には扁桃の摘出が行われる。

そこで、気道アレルギーを合併している小児で、扁桃摘出がその後の症状にどのような影響を与え

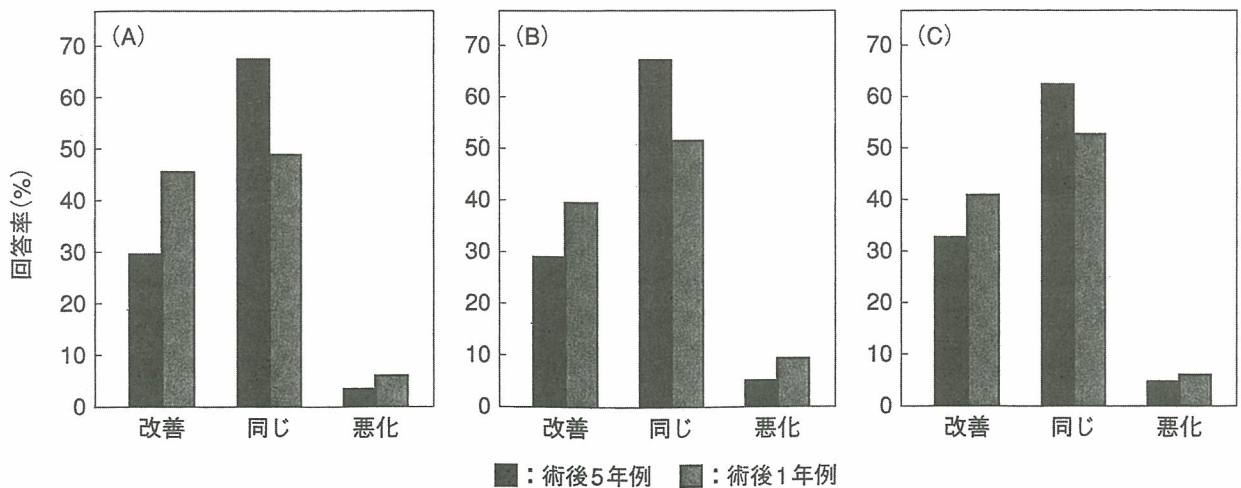


図3 扁桃摘出5年および1年後のアレルギー性鼻炎児の鼻過敏症状の変化
A: くしゃみ, B: 水様鼻汁, C: 鼻詰まり.

るのかを、扁桃摘出を受けた小児へのアンケートから検討を行った。対象は1999～2000年と2003～2004年に、おもに扁桃肥大を理由に口蓋扁桃を摘出した小児372名で、それぞれ術後5年および術後1年経過している。アンケートでは、①急性上気道炎の罹患状況、②学校や保育園の出席状況、③喘息やアレルギー性鼻炎といった気道アレルギーの合併の有無と扁桃摘出後におけるこれらの症状の変化、を調べた。アンケートの回収率は67.5%、このうち有効回答は89.0%で、アレルギー性鼻炎の合併は約50%、気管支喘息の合併は40%の症例に認められた。また、アレルギー性鼻炎・気管支喘息の重複合併もみられ、喘息児の鼻アレルギー合併率は約60%、鼻アレルギー児の喘息合併率は約40%であった。男女比、手術時平均年齢についてはアレルギーの合併の有無で大きな差異を認めなかった。

扁桃摘出術後の症状の変化として、感染症状については、術後80%近くの患者において発熱が減った、感冒罹患の回数が減ったなどの反復感染の機会減少を認めた。一方、術前にアレルギー性鼻炎を合併していた患者のうち、約30%においてくしゃみ・鼻汁・鼻閉といったアレルギー性鼻炎症状の改善を認めた(図3)。小児のアレルギー性鼻炎は自然寛解や改善が非常に少なく、多くがそのまま成人へ移行してしまうことを考えると、このアレルギー性鼻炎症状の改善は扁桃摘出に負うところが大きいと考えられる。また、気管支喘息

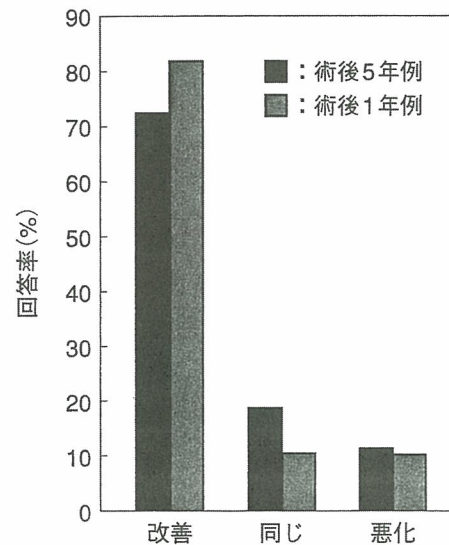


図4 扁桃摘出5年および1年後の喘息児の鼻過敏症状の変化

も合併していた小児では、アレルギー性鼻炎以上にその改善率は高く、70～80%に認められた(図4)。小児気管支喘息はアレルギー性鼻炎と異なり、12歳ごろまでに高い寛解率・改善率が認められるが、術後1年での患児でも喘息症状の高い改善があり、やはり扁桃摘出に帰するところが大きい。このような扁桃摘出後にみられる気道アレルギーの改善の機序としては、扁桃摘出が血中IgE抗体価には影響しないといったことから、上気道感染の減少がもっとも考えられる。事実、扁桃摘出後のアンケート調査で発熱減少、感冒罹患回数・学校欠席日数の減少が70%以上の高い頻度で認められているが、喘息患児での喘息改善の割合とも

一致している。アレルギー性鼻炎については喘息ほどではないが、やはり上気道感染の減少が鼻症状の改善に作用していると考えられ、逆に上気道感染がアレルギー性鼻炎の症状を増悪させている、ということを示している。

● おわりに

上気道感染とアレルギー性鼻炎との関連についてまとめてみた。感作およびアレルギー性鼻炎の発症に上気道感染がどのように影響を与えるのか、亢進・抑制といずれの可能性もあり、今後のより詳細な検討が必要である。一方、既存のアレルギー性鼻炎の症状には上気道感染は増悪作用を示すと考えられる。本稿でも触れたが、上気道感染は、スギ花粉飛散期に高率にみられることから、その実態についての詳細な調査はたいへん興味深く、アレルギー性鼻炎患者の管理を行っていくうえで考慮すべき重要な増悪因子と考えられる。

文献

- 1) Strachan, D. P. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** : 901-907, 2001.
- 2) Asano, K. et al. : *Pharmacogenetics*, **12** : 565-570,

- 2002.
- 3) De Swert, L. F. : *Eur. J. Pediatr.*, **158** : 89-94, 1999.
- 4) Okamoto, Y. : *Clin. Exp. Allergy Rev.*, **4** : 9-14, 2004.
- 5) Nicolai, T. : *Toxicology*, **181** : 317-321, 2002.
- 6) Diaz-Sanchez, D. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104** : 1183-1188, 1999.
- 7) Nagata, H. et al. : *Hum. Genet.*, **109** : 262-266, 2001.
- 8) Strachan, D. P. : *Br. Med. J.*, **299** : 1259-1260, 1989.
- 9) Alm, J. S. et al. : *Lancet*, **353** : 1485-1488, 1999.
- 10) Infante-Rivard, C. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **153** : 653-658, 2001.
- 11) Horiguchi, S. et al. : *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **94** : 286-291, 2005.
- 12) Eisen, A. H. et al. : *Pediatrics*, **31** : 859, 1963.
- 13) Hall, C. B. : *J. Pediatr.*, **105** : 358-364, 1984.
- 14) Openshaw, P. J. et al. : *Int. Immunol.*, **4** : 453-500, 1992.
- 15) Boelen, A. et al. : *Vaccine*, **19** : 982-991, 2000.
- 16) Johnston, S. L. et al. : *Br. Med. J.*, **310** : 1225-1229, 1995.
- 17) Lemanske, R. F. et al. : *J. Clin. Invest.*, **83** : 1-10, 1989.
- 18) Bardin, P. G. et al. : *Clin. Exp. Allergy*, **24** : 457-464, 1994.
- 19) Avila, P. C. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105** : 923-932, 2000.
- 20) Okamoto, Y. et al. : *Clin. Exp. Allergy*, **35** : 679-684, 2005.
- 21) 堀口茂俊・他 : 投稿中.
- 22) Bousquet, J. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** (Suppl.) : s147-s334, 2001.

* * *

花粉症の減感作療法

米倉修二

よねくら しゅうじ：千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科

● はじめに

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法（抗原特異的減感作療法；以下，減感作療法）は，枯草熱に対する治療法として1911年 Noon らが報告¹⁾して以来，長い歴史をもつ。本邦では当初喘息に対する治療としてハウスダスト減感作療法が行われ，スギ花粉症の減感作療法は，スギ花粉症が増加し始めた1970年代後半より開始された。その後，標準化スギ花粉エキスが市販され，皮下注射による治療が広く行われるようになり，現在唯一根本治療となりうる治療であること，根本治療にならなくとも薬物使用量を減らせること，また長期の効果が期待できる治療法と考えられている。

本稿では，従来の皮下注射による減感作治療の長期予後とその問題点の検討を行ったうえで，現在全国的に臨床試験が行われている，舌下減感作治療を中心に最近の知見について言及する。

● 従来の皮下注射による減感作治療

1 長期予後についての検討²⁾

千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科アレルギー外来で1980～1995年の間に検査，治療を受けたスギ花粉症患者の最近の症状について2003年にアンケート調査を行ったところ，194名の返答があった。そのうち，2年以上減感作療法を受けた患者は，薬物療法あるいは早期に減感作療法から脱落した患者に比べて，自覚症状の有意に高い改善が認められていた。とくに

小児では，16歳以下で減感作療法を予定通り2年以上受けていた患者では，症状の完全消失は10%程度と少ないが，現在も全体の70%以上が当時に比較して症状の改善効果がみられている。

一方，薬物療法を中心とした患者では現在の改善率は20%程度であり，小児期に発症したスギ花粉症はほとんど自然寛解せず，成人まで移行してしまうと考えられる。

2 問題点

注射による減感作療法では，頻回の通院が必要なこと，痛みを伴うこと，まれにはあるが重篤な副作用を起こすことなどが問題点としてあげられる。現在行われている皮下投与法では，2年以上の治療期間で，その間50回以上の通院が必要となる。注射に伴う痛みは小児では脱落の要因となることも多い。喘息発作は1000～2000回に1回，重篤な全身アナフィラキシーは100～250万回の注射で1回生ずるとされている³⁾。実際の投与にあたり，注射後30分は医師の監視下に置く必要がある。このように患者負担が大きいうえに，その作用機序や有効性を示すバイオマーカーが明らかにされていない。諸外国では皮下投与による治療の有効性は多くの二重盲検臨床試験で報告されているが，その作用機序はいまだコンセンサスが得られていない。

● 舌下減感作療法

舌裏面で抗原の保持をはかる粘膜療法であ

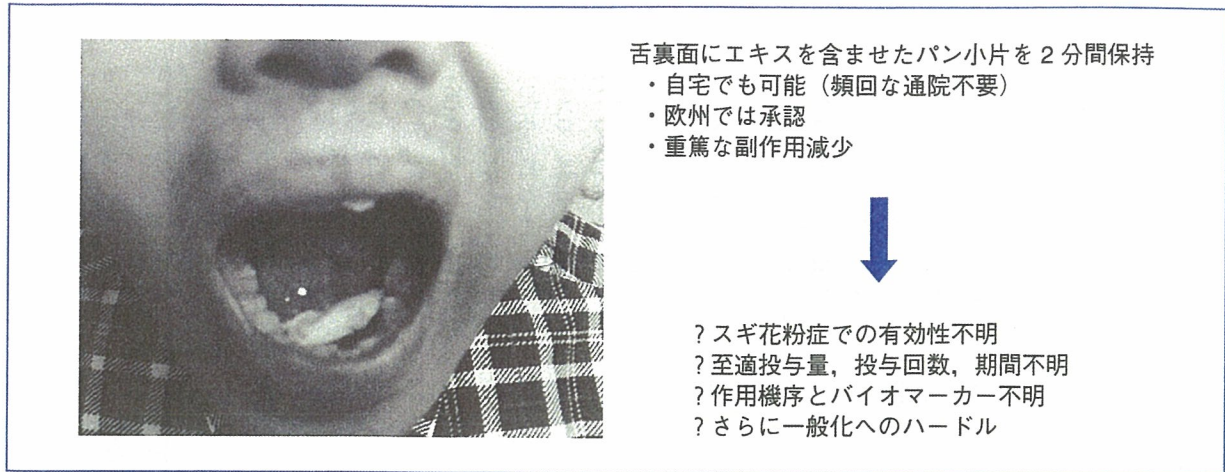


図 1 舌下減感作療法の実際

る。抗原を直接舌下に滴下・噴霧する方法や、パンを保持材料として用いる方法（図 1）、あるいは基材を用いて固形にして投与する方法などが試されている。舌下減感作療法に関する研究は、これまで欧州でおもに行われ、数多くの臨床試験の報告がみられる。米国でも FDA (Food and Drug Administration) の認可を得た臨床試験が展開されている。

1 投与量、回数、時間

対象抗原はさまざまであるが、大部分は標準化エキスをを用いている。一般的には総投与量が多いほうが効果はあると考えられるが、今のところ明らかな関係は見いだされていない。また投与回数についても連日投与～週3回とさまざまである。投与量を比較したランダム化試験ではいずれも高い濃度で有効性を示している^{4,5)}。

投与回数、投与期間の比較を行った報告は少ないが、ダニ抗原 (Dep 1) 1日1回1滴 (6 μ g) 連日投与と1回5滴週3回とを比較した報告では、連日投与の有効性を認めている⁶⁾。また花粉症例を対象としたオープン試験で1日1～3回投与を3群に分けて1年継続した後に、1日3回投与をさらに1年行ったところ、1年目より1日3滴で治療していた群では治療効果の出現が他の群に比べて早いとの報告もみられる⁷⁾。

一方、投与期間についても2ヵ月から5年とさまざまであり、投与期間の比較を行った検討

では、小児ダニアレルギー性鼻炎および喘息合併例を対象としたオープン試験で、6ヵ月投与で改善なく、12ヵ月投与でいずれの疾患にも有効性を示した報告⁸⁾や、やはりオープン試験で3年間の投与で確認されたというもの⁹⁾、ランダム化試験では2年以上の投与が必要¹⁰⁾といったものがある。

このように舌下減感作療法についてはさまざまな検討が行われているが、比較検討試験は少なく、至適抗原濃度、投与方法については多くの課題が残されているのが現状である。

2 臨床効果について

これまでの報告の臨床効果の評価は、患者のアレルギー日記からの症状スコア、薬物スコア、症状・薬物スコア、あるいはVASやQOL調査票を用いて行われている。このうち二重盲検プラセボ比較試験、あるいはランダム化試験も多数あり、多くは舌下減感作療法1年目の効果を評価している。有効性を示したものが多い（図2）¹¹⁾が、症状スコア、薬物スコアのいずれもが、プラセボ対照と比較して差を認めなかったとする報告もみられている^{12,13)}。2年以上行った検討試験では Voltolini らは飛散前ならびに飛散中投与 (Bet v1) で、1年目のみの治療群に比較して2年目投与を行ったものは有効性が高かったとしている¹⁴⁾。

小児に関する検討では Valovirta らは花粉症患児 88 例 (5～15 歳) を対象に、二重盲検プラ

セボ比較試験で臨床効果と安全性の検討を行っているが、実薬群ではプラセボ群に比べ、症状スコアで有意な効果を認めたとしている。ただし、低濃度群と高濃度群では明らかな差は認められていない¹⁵⁾。

いずれにせよ、抗原、抗原投与量、投与方法、期間などはそれぞれの検討で異なり、有効性と一定の関連は明らかでない。とくに日本で新たにスギ花粉に対する検討を行ううえでは十分な配慮が必要である。

3 舌下減感作療法による免疫反応について

舌下減感作療法の期間はさまざまであるが、種々の検討が行われている。血清中の ECP の減少、血清中 ICAM-1, E-セレクトリン, IL-2R, IL-12 の変化は明らかでない¹⁶⁾。IL-10 については血清中の変化は報告がないが、3年以上ハウスダスト・ダニによる舌下免疫療法を受けた患者の末梢血単核球の PHA, カンジダ刺激による IL-10 産生がプラセボ群と比較して増加したといった指摘もある¹⁷⁾。

血清抗原特異的 IgG4 抗体価は治療開始後 1 年程度まで増加し、以後プラトーに達するとされる。投与期間との関連は明らかではなく、またその意義と臨床効果との関連は不明である。血清抗原特異的 IgE 抗体価については、高濃度抗原による舌下減感作療法では 6 ヶ月くらいまで上昇し、以後再び開始前値に戻る、低濃度抗原を用いた場合には変化がないといった報告が多い^{9,13,18~21)}。ただし、変化を認めない報告もある²²⁾。

4 舌下減感作療法の副作用について

安全性に関する報告は欧州で 8 編あり、いずれも二重盲検プラセボ比較試験である。抗原、投与期間などは異なるが、実薬群 357 例、プラセボ群 343 例の比較検討が行われており、アナフィラキシーなど生命に関わるものの報告はない。

Larsen らは高濃度を投与する場合でも低濃度より開始し、漸増したほうが副作用の頻度が少ないと報告している²³⁾。副作用の多くは口内の軽度の違和感など治療も必要としない一時的なものであり、治療継続可能であるが、た

だ喘息発作、腹痛、嘔吐、口内腫脹、全身の蕁麻疹など、舌下減感作療法との関連が示唆される重篤な副作用も報告されており²⁴⁾、とくに重症喘息合併者での舌下減感作療法の安全性については検討はされておらず、注意が必要である。

5 千葉大学での臨床試験の現況

千葉大学では平成 17 (2005) 年より小児における臨床試験を展開しており、通年性アレルギー性鼻炎患児 26 例を対象にハウスダスト舌下減感作療法のオープン試験を、またスギ花粉症患児 26 例を対象にスギのオープン試験を行っている。通年性アレルギー性鼻炎では治療 1 年以上経過した症例 12 例中 6 例は症状スコアが改善しており、これらの症例では自覚的にも症状改善を認めているものが多い。有害事象に関しては、増量期に口腔内の痒みを自覚するなど軽度のみは数例認めるが、現在まで舌下減感作療法に関連する重篤なものはない。このように安全性が評価されたことをふまえ、現在小児に対しても二重盲検試験を開始しており、その有効性が期待される。一方、成人については 50 名を対象として 8 ヶ月の二重盲検試験を行い、有効性の検討と免疫パラメーターの変動について検討を行った。舌下減感作療法による IgG4 抗体価の上昇、抗原特異的 Th1, Th2 細胞の変動を確認した。現在当科では大規模に長期の二重盲検試験を行っており、有効性、作用機序について理化学研究所や相模原病院と解析を進めていく。

文献

- 1) Noon L : Lancet 1991 ; 1 : 1572-3.
- 2) 岡本美孝ほか. 小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究報告書. 2005.
- 3) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 1129-36.
- 4) Passalacqua G, Albano M, Freginese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Lancet 1998 ; 351 : 629-32.
- 5) Van Deusen MA, Angelini BL, Cordero KM, Seiler BA, Wood L, Skoner DP. Ann Allergy Asthma Immunol 1997 ; 78 : 578-80.

- 6) Motta G, Passali D, De Vincentiis I, Ottaviani A, Maurizi M, Sartoris A, et al. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 132-9.
- 7) Vasco B, Samuele EB. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 97 : 158-63.
- 8) Bahceciler NN, Arikan C, Tavlör A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 136 : 287-94.
- 9) Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heide-mann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, et al. *Allergy* 2004 ; 59 : 498-504.
- 10) Smith H, White P, Annila I, Poole J, Andre C, Frew A. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 831-7.
- 11) Wilson DR, Lima MT, Durham SR. *Allergy* 2005 ; 60 : 4-12.
- 12) Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 229-36.
- 13) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 507-14.
- 14) Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise C, Puccinelli P, et al. *Allergol et Immunopathol* 2001 ; 29 : 103-10.
- 15) Valovirta E, Jacobsen L, Ljöröing C, Koivikko A, Savolainen J. *Allergy* 2006 ; 61 : 1177-83.
- 16) Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bemardini R, Novembre E, Barbato A, et al. *Allergy* 2003 ; 58 : 657-62.
- 17) Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ; 95 : 38-44.
- 18) Mungan D, Misirliqil Z, Gurbuz L. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 82 : 485-90.
- 19) Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 1999 ; 120 : 218-24.
- 20) Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. *Allergy* 1999 ; 54 : 249-60.
- 21) La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 425-32.
- 22) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. *Allergy* 2000 ; 55 : 842-9.
- 23) Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A, Andre C, Malling HJ. *Allergy* 2006 ; 61 : 1173-6.
- 24) Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Levnadier F, Scheinmann P, Rufin P, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 ; 129 : 248-53.

小児花粉症の治療と注意点

米倉修二 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科

SUMMARY

- ・近年、スギ花粉症の発症の低年齢化，小児における有病率の増加が目立っている。
- ・喘息やアトピー性皮膚炎患児の保護者は鼻閉やくしゃみといった鼻症状には関心が低いことが多く，問診の際に注意が必要である。
- ・小児アレルギー性鼻炎の診断にあたっては，詳細な問診とできれば血清特異的IgE検査さらに鼻内所見や鼻汁中好酸球検査が有用である。
- ・小児アレルギー性鼻炎の治療にあたっては，訴えと鼻内所見が一致しないことも多く，できればときどき鼻内所見を確認することが望ましい。また喘息や副鼻腔炎の合併が多く併用薬剤のチェックなども必要である。

はじめに

従来，小児のアレルギー性鼻炎は多くは通年性であり，ハウスダスト，ダニが主原因であるとされてきた。しかし近年，成人の病気と考えられていたスギ花粉症の小児での有病率の増加が目立っている。その原因として花粉飛散数の増加，大気汚染の影響，感染症罹患との関連なども指摘される。そのほか，遺伝要因なども重なってスギ花粉症の増加を引き起こしている。1998年の全国調査によるとスギ花粉症の有病率は0～4歳で1.7%，5～9歳で7.5%，10～19歳で19.7%となっているが（図1），後述するように最近の増加は著しいものがある。

本稿ではこうした背景を踏まえて，スギ花粉症を含めた小児アレルギー性鼻炎の臨床像，診断・治療の注意点，今後の展望について概説する。

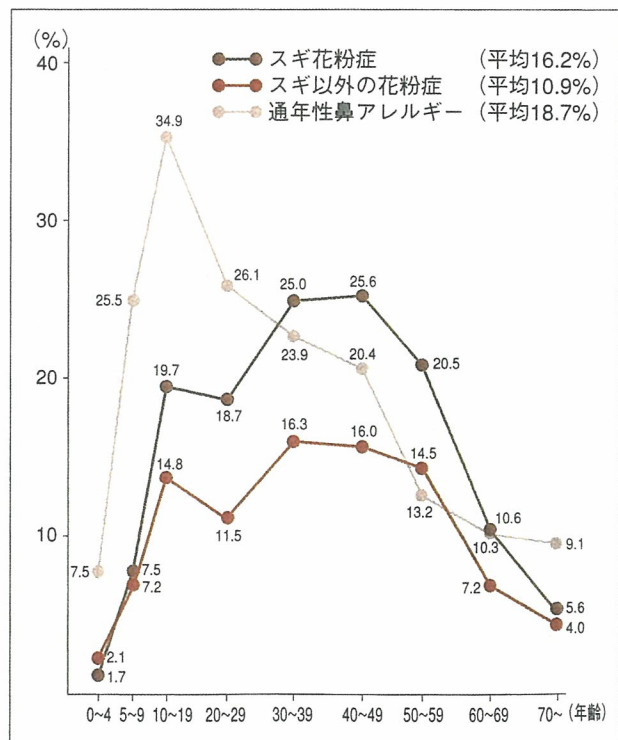


図1 年齢層別鼻アレルギー有病率

(文献4)より

I

発症時期

花粉症の発症にはスギ花粉への曝露の繰り返しが必要であり、かつては20歳代、30歳代に発症する成人の疾患と考えられていた。しかし2005年6月にわれわれが行った山梨県の小学生485名の調査では、スギ花粉に対しては60%の

感作率（血清特異的IgE ≥ 2 ）を認め、発症率も40%を超えていた¹⁾。一方2歳以降での感作のみならず、最近では1歳未満のスギ花粉感作の報告もあり²⁾、幼児でも増加しているものと考えられる。

II

症状

花粉症は3主徴であるくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉を中心に、そのほか、眼のかゆみ、喉の違和感、せきなどさまざまな臨床症状をきたす。成人と異なり小児では、とくに学童以下では訴えを自分で上手く伝えることのできないことも多い。表情、しぐさなどに対して注意深い観察が必要となる。鼻汁、鼻閉は幼児の場合、鼻をこすために外鼻孔の皮膚炎や鼻出血を起こすこともある。鼻粘膜が、浮腫状に腫脹すると鼻閉塞が起こり、次第に固定化し持続性となり、

顔しかめぐせ (facial mannerism)、アレルギー性会釈 (allergic salute) などの表情をするようになる。眼症状では、花粉などの抗原が眼結膜粘膜で抗原抗体反応を起こし、目頭や目のなかが痛痒くなり、発赤、充血し、眼やにや流涙が起こる。下眼瞼が紫色、浮腫状になるアレルギー性くま (allergic shiner) となることもある (図2)³⁾。

鼻炎が原因で夜間の睡眠障害をきたすこともあり、日中の眠気、集中力の低下の原因となることもある。

III

検査・診断

診断法については鼻アレルギーガイドライン⁴⁾ (図3) の記載が参考になるが、小児で行える検査は限られている。鼻汁、鼻閉などの鼻症状をきたす疾患として、感冒、慢性副鼻腔炎、アデノイド増殖症などがあり鑑別を要する。またこれらの疾患は合併症としても注意しなければならない。

喘息やアトピー性皮膚炎患児の保護者はそれらの症状に比べて、鼻閉やくしゃみといった鼻症状には関心が低いこともあり、たとえば「朝起きたとき、くしゃみをしませんか？」など具体的な質問で保護者から症状を聞き出す必要がある。

1 問診

成人とちがいで、問診一つを取ってみても幼少児の協力を得ることは容易でない。とくに問診に関しては本人のみならず、保護者からの情報も不確かなことが多く、診察では注意を要する。

2 鼻内所見

アレルギー性鼻炎の典型例では、鼻粘膜は蒼白に腫脹し、水様性鼻汁の貯留を認め診断に非常に役に立つ。しかし、このような典型例のみではなく、花粉症ではむしろ発赤していることも多く、通年性アレルギー性鼻炎との鑑別も必ずしも容易ではない。

発作性再発性くしゃみ



鼻粘膜に痒痒感が起こり、つづいてくしゃみが頻発する。くしゃみはたてつづけに3回以上起こる。このような発作が1日5回以上起こる。

かゆみ、水性鼻漏/鼻閉



くしゃみに続いて水性鼻漏が起こり、ひんぱんに鼻をかむようになる。幼児の場合、鼻をこすために外鼻孔の皮膚炎や鼻出血を起こすこともある。鼻粘膜が浮腫状に腫脹すると鼻閉塞が起こり、しだいに固定化し持続性となる。上から、顔しかめぐせ (facial mannerism) アレルギー性会釈 (allergic salute) を示す

痒痒感などの眼症状



花粉などの抗原が眼結膜粘膜で抗原抗体反応を起こし、目頭や目のなかが痛がゆくなり、発赤、充血し、眼やにや流涙が起こる。下眼瞼が紫色、浮腫症状になる (アレルギー性くま allergic shiner)

図2 小児AR, ACの症状のサイン

(目でみるアレルギー性鼻炎, 協和企画通信, 1986より改変)

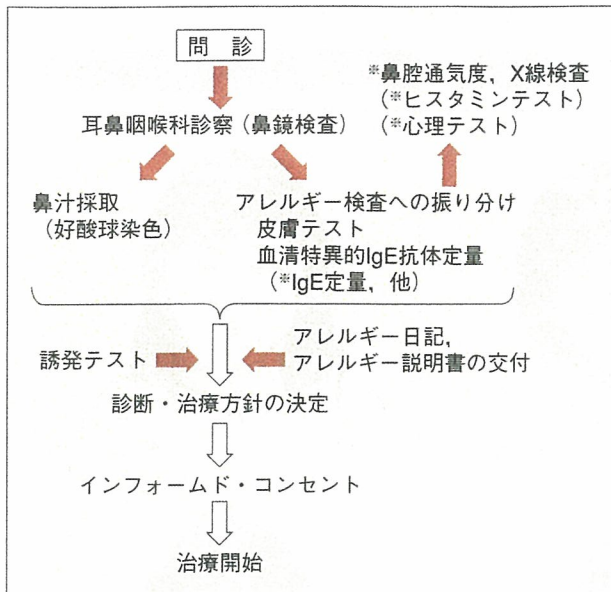


図3 検査の流れ

標準的な検査の流れを示してある。患者に来院回数を少なくさせ、効率的に検査、診断を行い、できるだけ早く治療開始できるように努める。※は必須ではない。問診、視診、皮膚テスト、血液検査、X線検査を1日で実施するのが望ましい。

(文献4)より

3 X線検査

臨床症状から膿性鼻汁など副鼻腔炎が疑われた場合には、可能であれば副鼻腔単純撮影を行う。ただし幼少期では副鼻腔炎が未発達であるため意義は乏しく、3歳以上で検査を行う。

4 アレルギー検査

アレルギー検査にはアレルギー性の診断と原因抗原の検査とがある。血中好酸球検査、鼻汁中好酸球検査、血清総IgE抗体などは前者であり、皮膚反応テスト（または血清特異的IgE抗体）、鼻誘発テストなどは後者である。血清特異的IgE抗体、皮膚反応テスト、鼻誘発テストのいずれか2項目以上陽性であることがアレルギー性鼻炎の診断に必要とされていたが、鼻アレルギーガイドラインでは皮膚テスト（血清特異的IgE抗体）あるいは誘発反応の一つのみ陽性であっても典型的症状を有し、アレルギー検査が中等度以上陽性ならアレルギー性鼻炎としてよい、とされている。小児では誘発テストの実施は通常困難であるが、抗原回避の指導や、必要な場合には抗原特異的免疫療法をすすめるためにも原因抗原を明らかにすることは重要であり、血清特異的IgE抗体測定は行いたい。またさらに可能なら鼻内所見の診察、鼻汁中好酸球検査を行うと診断に有用である。

IV

治療

医師と保護者とのコミュニケーションが大切になる。小学校高学年以上では患児との良好なコミュニケーションで定期的な受診の必要性を自覚してもらい、納得を得るよう努力しなければならない。

1 上気道感染の治療

上気道炎によるアレルギー性鼻炎の悪化もみられる。その他、副鼻腔炎、中耳炎の治療も重要である。

2 生活指導

抗原曝露を減らすことができれば、症状の改善、消失を期待できるので、その指導は重要であろう。抗原回避のための環境整備を表にまとめる(表1, 2)。小児では花粉が飛散していても外で遊ぶことを禁止することは必ずしも容易ではない。ただ、教室の窓を開けない、服をはたいて服についた花粉を落として教室に入るように指導するなど学校の配慮は重要である。

表1 室内ダニの除去

- 1) 室内清掃は排気循環式の掃除機を使い、頻回に行う。
- 2) 織物ソファー、絨毯、畳、壁掛けはできるだけやめる。
- 3) 部屋の湿度を約50%、温度を20℃以下とする。
- 4) ベッドへのぬいぐるみの持ち込みを禁止する。
- 5) 寝具類の日干しを行い、枕、布団にダニを通さないカバーを掛ける。
- 6) 室内清浄機、殺ダニ剤を使う。

表2 スギ花粉の回避

- 1) 花粉情報に気をつける。
- 2) 飛散の多い日は、家や学校の窓、戸を閉めておく。
- 3) 表面がけばけばした毛織物などのコートの使用は避ける。
- 4) 外出から帰宅したら洗眼、うがいをし、鼻をかむ。
- 5) 掃除を励行する。

3 薬物治療

薬物治療は原則として成人に準ずる(表3)。最近の抗アレルギー剤の分類は、内服薬ではケミカルメディエーター抑制薬、抗ヒスタミンH1拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサンA2薬、Th2サイトカン阻害薬があり、そのほかに点鼻薬ではステロイド薬、血管収縮薬などがある。しかし小児適用の認められているアレルギー性鼻炎治療薬は少なく、また小児用剤型を持つものでも、喘息で認められて

いてもアレルギー性鼻炎に適用のない薬剤もある(表4)。アレルギー性鼻炎治療薬の投与量は、小～中学生は成人の半量が基準となる。抗ヒスタミン薬の中枢抑制性副作用は成人に比し少なく、逆に興奮の状態を誘発することもある。局所への薬物のスプレーは、喘息ほど難しくないがときに親の助けが要る。鼻をかませた後行う。点鼻用血管収縮薬は、小児に対しては倍量希釈して用いないと、傾眠、振戦、心悸を起こすことがあるので注意を要する。鼻噴霧用ステロイド薬は、成人では全身的副作用がほとんど見ら

表3 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

重症度	初期症状	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治療	①遊離抑制薬 ②第二世代抗ヒスタミン薬 ③抗LTs薬 ①、②、③のいずれか一つ	①第二世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ①と点眼薬で治療を開始し、必要に応じて②を追加	第二世代抗ヒスタミン薬 ＋ 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬 ＋ 鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 第二世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 第二世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 抗LTs薬 ＋ 第二世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の7～10日間に限って用いる。鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬4～7日間処方でも治療開始することもある
		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				
		特異的免疫療法				
		抗原除去・回避				

(文献4)より

表4 鼻アレルギー診療ガイドライン

	一般名（製品名）	小児の用法・用量	（小児の投与）に関する使用上の注意記載内容
ケミカルメデイエター 遊離抑制薬	クロモグリク酸ナトリウム（インタール®）	細粒：食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎のみ適応で記載あり。鼻噴霧用：記載なし	6カ月未満の乳幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	トラニラスト（リザベン®）	小児 1日 5mg/kg を3回に分服（増減）。ドライシロップは用時懸濁する。	記載なし
	ベミロラストカリウム（アレギサル®・ベミラストン®）	小児の1回投与量（喘息）： 5～10歳 5mg, 11歳以上 10mg, 1日2回（増減）。ドライシロップ：小児に0.1mg/kg, 1日2回（増減）	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
第一世代抗ヒスタミン薬	フマル酸クレマスチン（タベジール®）	幼小児 1日標準用量（シロップ）： 1～2歳 0.4mg, 3～4歳 0.5mg, 5～7歳 0.7mg, 8～10歳 1mg, 11～14歳 1.3mg, 1日2回（増減）	乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与する（痙攣、興奮などの中枢神経症状が現れることがある）。
	酒石酸アリメマジン（アリメジン®）	小児 1回投与量例（シロップ）： 1歳 1mL, 2～3歳 1.5mL, 4～6歳 2mL, 7～9歳 3mL, 10～12歳 3.5mL, 1日3～4回（増減）	記載なし
	d-マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン®）	なし	低出生体重児、新生児には投与しない（中枢神経系興奮などの抗コリン作用に対する感受性が高く、痙攣などの重篤な反応が現れるおそれがある）。
	塩酸シプロヘプタジン（ベリアクチン®）	小児 1回投与量例（シロップ）： 2～3歳 3mL, 4～6歳 4mL, 7～9歳 5mL, 10～12歳 6.5mL 1日1～3回（増減）	a. 新生児・低出生体重児に対する安全性は確立されていないので投与しない。 b. 乳児・幼児において、過量投与により副作用が強く現れるおそれがあるので、年齢および体重を十分考慮し、用量を調節するなど慎重に投与する。
第二世代抗ヒスタミン薬	フマル酸ケトチフェン（ザジテン®）	小児（シロップ、ドライシロップ）： 1日 0.06mg/kg, 1日2回	乳児・幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与する（痙攣、興奮などの中枢神経症状が現れることがある）。
	オキサトミド（セルテクト®）	小児（ドライシロップ）： 1回 0.5mg/kg, 1日2回朝および就寝前（増減）（喘息アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、痒疹の適用）	幼児（特に2歳児以下）において錐体外路症状が発現するおそれがあるため、過量投与を避ける。
	塩酸アゼラスチン（アゼプチン®）	なし	低出生体重児、新生児、乳児または幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	メキタジン（ゼスラン®・ニポラジン®）	シロップ・小児用細粒： 喘息：小児 1回 0.12mg/kg その他：小児 1回 0.06mg/kg 1日2回（増減）	錠：低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない。シロップ・小児用細粒：低出生体重児、新生児（使用経験がない）および乳児（使用経験が少ない）に対する安全性は確立していない。
	エバスチン（エバステル®）	なし	低出生体重児、新生児、乳児または幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	塩酸エピナスチン（アレジオン®）	ドライシロップ 1%：小児に 0.025～0.05g/kg, 1日1回（増減）	低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。小児気管支喘息に対する有効性および安全性は確立していない。
	塩酸フェキソフェナジン（アレグラ®）	小児に対しては、30mg, 60mgともに申請中	
抗イコト	ブランカスト水和物（オノン®）	ドライシロップ： 小児に用時懸濁して 1日 7mg/kg を2回朝夕食後に分服（増減）（喘息のみ適用）	カプセル：低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。ドライシロップ：1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。
鼻噴霧用ステロイド薬	プロピオン酸フルチカゾン（フルナーゼ®）	小児用フルナーゼ点鼻液 25： 1回各鼻腔に1噴霧（25μg）を1日2回、最大投与量 1日8噴霧（増減）	低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
経口ステロイド薬	ベクロメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン配合剤（セレスタミン®）	シロップ：小児に 1回 5mL, 1日1～4回（増減）	a. 幼児・小児の発育抑制が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量または投与を中止するなど適切な処置を行う。 b. 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状が現れることがある。

（2005年10月1日現在）
（文献4）より）