

## 小児のアレルギー疾患のなかでのアレルギー性鼻炎

米倉 修二 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

### ■はじめに

一般に小児のアレルギー性鼻炎の多くは通年性であり、ハウスダスト、ダニが原因であることが多い。しかし、以前は成人の病気と考えられていたスギ花粉症であるが、近年小児における有病率の増加が目立っている。アトピー素因をもつ小児が、成長とともに臓器を変えながらアレルギー疾患を発症するというアレルギーマーチの概念はよく知られている(図1)。しかし現在では、従来考えられていたよりも低年齢でアレルギー性鼻炎を発症していることが示されている<sup>1)</sup>。その原因として抗原の増加、大気汚染の影響、感染症罹患といった環境因子、さらには遺伝子要因の複雑な関与があげられている。

### ■小児アレルギー疾患とアレルギー性鼻炎

小児アレルギー性鼻炎の場合には、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息との合併の頻度が高い。2004年より千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来では、小児科と協力してアレルギー疾患で通院している患児を対象に、アレルギー性鼻炎の診断と経過観察を行っている。鼻炎症状の有無にかかわらず、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息で通院中の患児全例について、耳鼻咽喉科で詳細な問診、鼻内所見、鼻汁好酸球検査を行い、正確な診断をもとにその実態を調査している。

喘息などアレルギー疾患のアレルギー性鼻炎合併率にはさまざまな報告があるが、検討対象とした患者構成、地域、診断法などにより結果は異なっている。われわれが行った2004～2006年の検討では、喘息患児43例(平均5.3歳)のうち29例(67.4%)がアレルギー性鼻炎を合併しているとの結果であった(図2)。また気管支喘息を合併していない食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児35例(平均2.8歳)の検討では19例(54.3%)がアレルギー性鼻炎を合併していた(図3)。今回アレルギー性鼻炎と診断された患児のなかには、担当医、保護者ともに鼻炎に気づいていない症例も少なくなかった。この検討からも、以前考えられていたより小児アレルギー性鼻炎は増加しており、さらに低年齢で発症しているケースが増えていることがわかる。

### ■症例検討

2004～2006年にかけて受診したアレルギー性鼻炎を合併していない食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎で、2年間の経過を追った小児患者のうち代表的な症例を呈示する(表1)。

#### 1. アレルギー性鼻炎を発症していない症例(症例1, 2)

症例1は食物アレルギーを発症し、食物抗原に対し

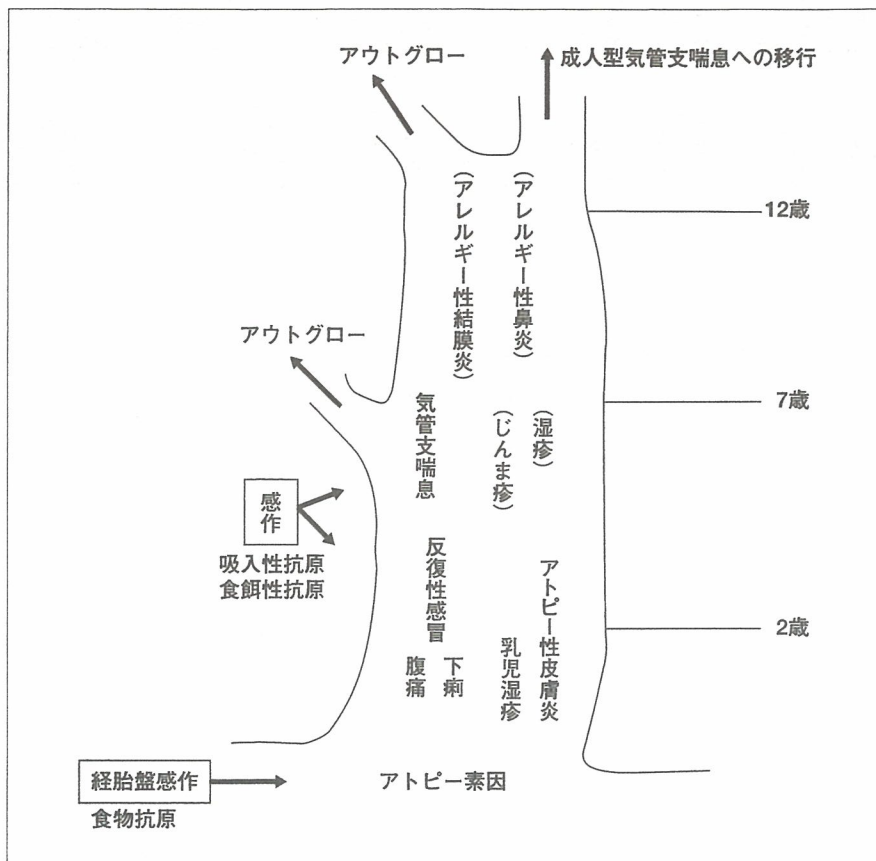


図1 アレルギーマーチの概念

(馬場 実：アレルギーマーチの臨床。メディカルレビュー社，p.11，1992より改変引用)

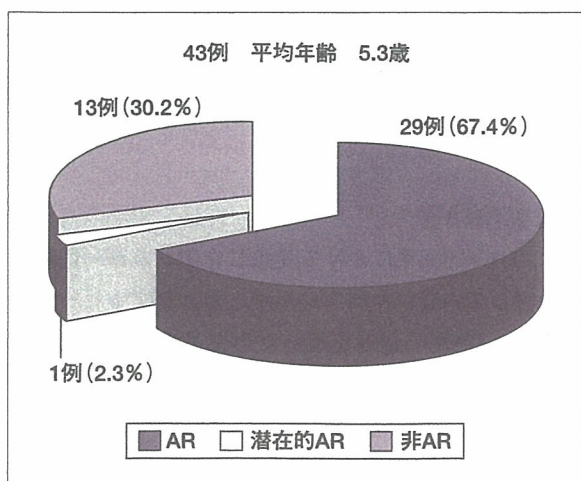


図2 喘息患児におけるアレルギー性鼻炎 (AR) の合併率

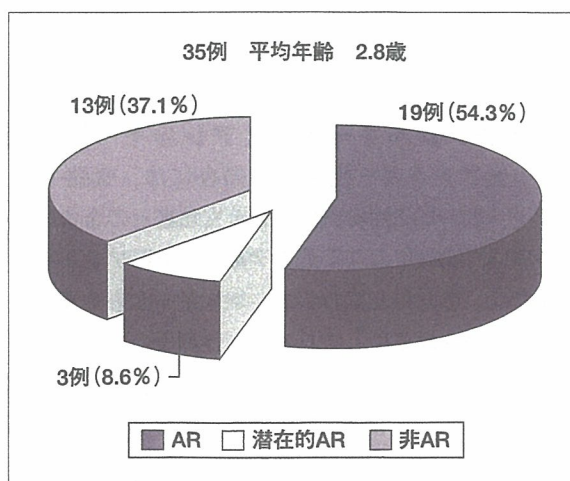


図3 食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児(喘息なし)におけるアレルギー性鼻炎 (AR) の合併率

表1 食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児の2年間経過後のアレルギー性鼻炎（AR）発症の有無

症例	年齢	AR 診断	AR 症状	AR 所見	鼻汁好酸球検査	特異的 IgE 抗体・クラス			
						ハウスダスト	ダニ	スギ	食物抗原
1	3(1)	未発症	なし	なし	-(1)	0(0)	0(0)	0(0)	卵白3(4)
2	5(3)	未発症	なし	なし	-(1)	3(3)	3(3)	3(4)	卵白6(6)
3	4(2)	潜在性	なし	あり	+(1)	3(0)	3(0)	1(0)	小麦3(3)
4	5(3)	潜在性	なし	あり	+(1)	5(4)	6(5)	3(3)	卵白4(3)
5	3(1)	発症	あり	明らかにあり	++(1)	6(4)	6(5)	3(3)	卵白5(5)
6	5(3)	発症	あり	明らかにあり	-(1)	5(4)	6(3)	2(1)	卵白3(3)

( ) 内は初診時の年齢および検査結果を示す。

て抗体産生を認めているが、吸入抗原に対しては現在も抗体産生を認めていない。将来、吸入抗原に対する抗体産生がみられる可能性が高く、アレルギー性鼻炎の発症も危惧される。また症例2のように吸入抗原に対する抗体が陽性だが、2年間でも抗体価は横ばいで、アレルギー性鼻炎を発症していない症例もある。

## 2. 潜在的にアレルギー性鼻炎があると考えられる症例 (症例3, 4)

鼻内所見でアレルギー性鼻炎の存在が疑われ、鼻汁好酸球陽性、吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体陽性でありながら、いまだ鼻炎症状が明らかでない症例である。現在は潜在的にアレルギー性鼻炎が存在している可能性もあり、今後明らかな発症が危惧される。

## 3. 2年間にアレルギー性鼻炎を発症した症例 (症例5, 6)

初診時、アレルギー性鼻炎は発症していなかったが、2年間の経過観察の間に発症した症例である。いずれも非特異的 IgE 抗体価、特異的 IgE 抗体価の上昇を認めている。アレルギー疾患をもった症例のうち、特に抗体価の上昇を認める際にはアレルギー性鼻炎の発症に注意する必要があるのかもしれない。

### ■ 小児アレルギー疾患の病診・診診連携

アトピー性皮膚炎、気管支喘息が小学校高学年頃から自然寛解がみられる傾向に対して、花粉症を含むア

レルギー性鼻炎における自然寛解は非常に少なく、多くは改善がないまま、あるいは悪化して成人へ移行している。一方、気管支喘息とアレルギー性鼻炎とのかわりは見直されつつあり、別々の疾患として扱うよりも、むしろ「One airway, one disease」として互いの機能的連携に配慮しながら治療に当たるべきであるとの提言もなされている。アレルギー性鼻炎と気管支喘息の合併例では、重症度が相関することが多い。またアレルギー性鼻炎の治療で、鼻症状がよくコントロールされている喘息患者などでは、アレルギー性鼻炎の治療をしていない患者と比較して、喘息症状の改善が認められるという<sup>2)</sup>。

鼻炎症状で小児科を受診する症例も多いと考えられるが、アレルギー性鼻炎の診断には鼻内所見、鼻汁好酸球検査などが有用である。すなわち耳鼻咽喉科との連携が早期の診断、治療に必要といえよう。また保護者が自主的に小児科と耳鼻咽喉科を併診させる場合も多く、その際には副作用を防ぐ意味から抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、マクロライド薬など併用薬剤のチェックも必要である。臓器別にそれぞれの科の専門医が診察、治療するだけでなく、互いに病状、検査、処方などの情報交換を行い、アレルギー疾患全体として治療を考える必要があるだろう。

最近、スギ花粉症が新聞、雑誌などで取り上げられる機会が増え、世間の関心も高まっている。また前述したように小児のアレルギー性鼻炎は改善がないまま多くは成人へ移行してしまい、長期にわたり苦しむこ



とになる。アレルギー性鼻炎の根本治療を目的に小児の紹介を受けるケースも増えている。現在、主に治療として行われているのは皮下注射による抗原特異的免疫療法であり、アレルギー性鼻炎を治癒させることのできる唯一の治療法である。しかし、長期の通院が必要であること、痛みを伴うこと、まれながらアナフィラキシーショックなどの副作用もあり、途中で治療を中断する症例も少なくない。また、その効果は治療を最後まで完遂できれば約70%に改善を認めるが、症状の改善を認めない症例もある<sup>3)</sup>。当科では6歳以上を対象に治療を行っているが、本人と保護者に十分にインフォームドコンセントを行ったうえで、治療を選択している。アレルギー性鼻炎の根本治療をめざして、舌下免疫療法、プロバイオテクス、ワクチン開発などについて臨床試験が行われており、その効果に期待したい。

## ■おわりに

小児のアレルギー性鼻炎の診断と他のアレルギー疾患の関連について概説した。従来考えられていた以上に低年齢での発症も多くみられ、気管支喘息のみならず、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の患児にも高

い合併率がみられる。さらに副鼻腔炎、滲出性中耳炎、鼻出血などの合併も多く、加えて小児アレルギー性鼻炎患者の多くは改善しないまま成人に移行してしまう。小児アレルギー性鼻炎も含め、小児アレルギー疾患の治療には耳鼻咽喉科、小児科をはじめ他科との連携が重要であり、また保護者にもその啓蒙が必要であらう。

## 参考文献

- 1) 河野陽一, 下条直樹, 鈴木修一, 他: 小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連に関する疫学的研究. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書
- 2) 岡本美孝: アレルギー性鼻炎と気管支喘息—“One airway, one disease”の考え方. 臨床と薬物治療 22(10):915-918, 2003
- 3) 岡本美孝, 堀口茂俊, 米倉修二, 他: 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. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書

## 第4章 小児アレルギー関連領域

# 1. 小児アレルギー性鼻炎（花粉症）の現状と治療

日本医科大学 耳鼻咽喉科 おおくぼ きみ ひろ  
大久保 公 裕

**KEY WORDS** ▶ QOL, 発症年齢, 疫学, 薬物療法, 免疫療法

### はじめに

アレルギー性鼻炎はI型アレルギーの典型的な疾患であり、現在では厚生省の定める生活習慣病としての慢性疾患でもある。治療が難しいかわりに、重症化してもQOLの低下を生じるのみで死亡原因となりえない疾患がこの生活習慣病であり、花粉症も含まれる<sup>1)</sup>。実際のアレルギー性鼻炎の診断に最も重要なのは問診であり、症状を正確に把握することが必要である。しかし、小児では両親の共働きが多い現在では、問診が十分でないことも多く診断が困難になる場合がある。このために診療が上手く行かず、治療効果が上がらない場合も多い。

以前より一般的に小児では花粉症が少ないとされていた。しかし当科で15歳以下の小児の通年性アレルギー性鼻炎と花粉症の割合を検討したところ、通年性アレルギー性鼻炎単独例は52.5%で、通年性アレルギー性鼻炎と花粉症の合併例は34.4%を占め、花粉症単独例も13.1%と決して少ない数字ではなかった。通年性アレルギー性鼻炎患児では、ハウスダストやダニ、ペットや昆虫など多種類の

抗原に曝露されている場合が多い。小児花粉症のおもな感作抗原として、スギ、ヒノキ科、草本類のイネ科のカモガヤ、ブタクサなどが挙げられる<sup>2)</sup>。近年、アレルギー疾患既往がなかったのにスギ花粉やヒノキ科花粉症を突然発症する患児の増加傾向が目立ち、ヒノキ科花粉の飛散シーズンが終わった後もカモガヤ花粉などにより長期にわたり花粉症が継続する症例もしばしば経験する。今回、この増加する花粉症を含む小児アレルギー性鼻炎の現状とその治療について述べる。

### 1. 小児の疫学調査

花粉症発症の要因として遺伝の影響が以前から指摘されており、アレルギー家族歴がある場合は子どものアレルギー疾患発症に大きく影響し、特に母系からの影響が強いとされていた。製薬会社の社員およびその家族を対象に行ったアレルギー性鼻炎に関するアンケート調査では、母親の発症歴が父親の発症歴に比べてより強く影響するわけではないことがわかった。対象は成人男性883人(会社員803人)、女性847人(同155人)、子ども1,285人。両親のアレルギー性鼻炎発症の有無によ

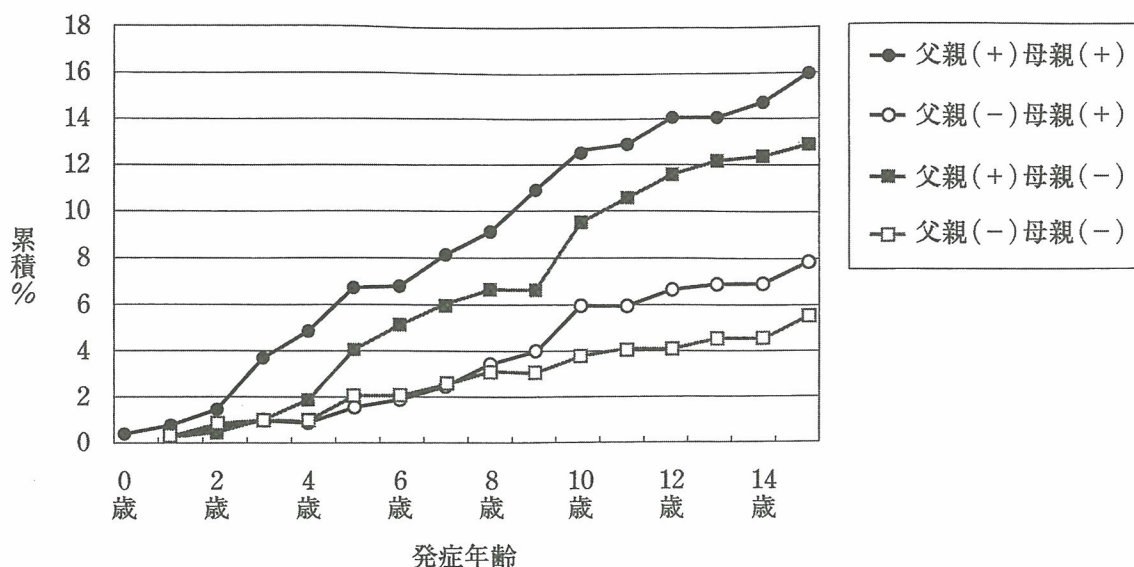


図1 親のアレルギー歴の有無による小児アレルギー性鼻炎の発症年齢の違い (アレルギー性鼻炎305例中)

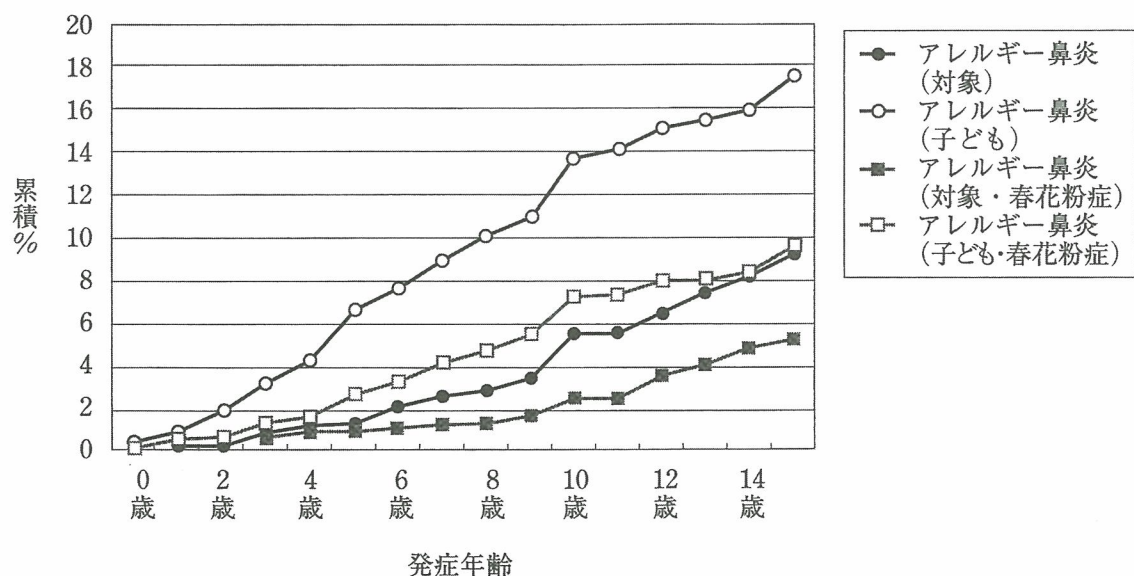


図2 世代の違いによる累積発症年齢

る子どものアレルギー性鼻炎発症率を検討したところ、最も高かったのは、両親ともに発症歴がある場合で57.4%，次いで父親のみ発症がある場合で44.8%，母親のみ発症がある場合の44.1%，両親ともに発症歴がない場合は26.7%であった。両親ともに発症歴がある群はいずれの群に比べても発症率が有意に高く、父親または母親のいずれかに発症がある群は両親ともに発症がない群に比べて有意に高いことがわかった。しかし、父親のみ発症がある群と母親のみ発症がある群では発症率に

差はなく、先行研究とは違った結果になった。

同じ調査結果から、両親ともに発症歴がある場合では、いずれかの親に発症、両親ともに発症歴がない場合に比べて低年齢で発症する傾向にあり、3歳でまず第1の発症ピークにあることがわかった。一方、両親ともに発症歴がない場合は子どもが花粉症を発症する年齢は学童期以降となる傾向にあった(図1)。また、親の世代と子どもの世代との間で、15歳までにアレルギー性鼻炎を発症した割合と、

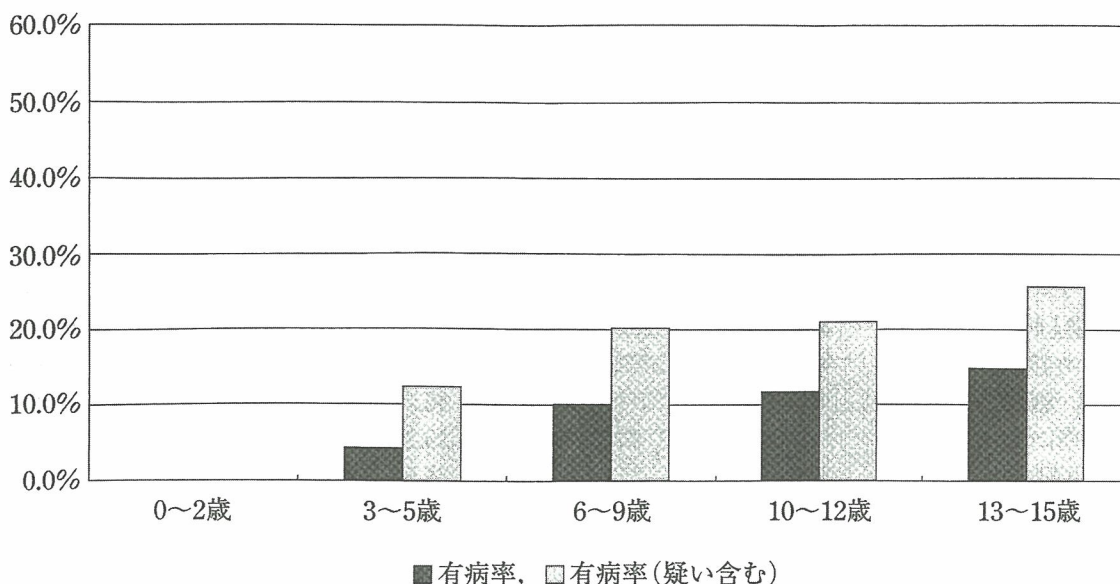


図3 小児の花粉症の有病率

花粉症を発症した割合を比較したところ、アレルギー性鼻炎では、親の世代では約9%であったのに対し、子どもの世代では約17%、花粉症のみで見ても、約5%に対して約10%であった(図2)。現在の子どもの世代で発症年齢が低くなっているのは間違いない。発症が早いだけで、発症率そのもののピークは変わらないという解釈も成り立つが、今後増加する可能性も高い。低年齢の発症ではアレルギー性鼻炎の自然寛解が小児ではほとんどなく、前年例でも5%以下と少ないことを考えると小児の発症ではアレルギー性鼻炎の罹病期間が成人での発症より長期化していることが考えられる。

奥田の全国調査ではスギ花粉症の有病率を見ているが、その疫学調査は1万人を対象とした今までにない大規模なものであった。回収率も56%と全国規模のアンケート調査としては良好で、その結果も期待できるものであった。その調査によると地域別では東北13.7%、北関東21.0%、南関東23.6%、東海28.7%、北陸17.4%、甲信越19.1%、近畿17.4%、四国16.9%、中国16.4%、九州12.8%で北海道、沖縄はごく少ない有病率であり、地域の花粉飛散数と相関関係にあることが分か

る<sup>3)</sup>。小児を15歳以下と定義し、この全国調査によるスギ花粉症有病率は10.2%で、3歳から5歳まで4.5%、6歳から9歳まで10.5%、10歳から12歳まで12.1%、13歳から15歳まで15.1%の有病率があり、年齢が進むにつれて、有病率は上昇する傾向にあった(図3)<sup>4)</sup>。これも小児で発症したアレルギー性鼻炎はほぼ全症例成人へ移行することを示し、さらに小児で未発症のスギ花粉症を含むアレルギー性鼻炎が徐々に発症してくることを示している。

## II. 小児アレルギー性鼻炎の QOL

小児アレルギー性鼻炎が小児の生活に及ぼす影響を調べるためにインターネットでの調査を行った。QOL は2002年に成人で標準化された花粉症の QOL 調査票に基づいてアンケートを行った。このアンケートでは花粉症患者では日常生活、精神生活に大きく障害を及ぼすことが示された。しかし小児では成人ほど悪化はしておらず、特に精神生活の領域では成人と比較し、軽いことが分かった(図4)。QOL が悪化していない小児は花粉症に対して放置される傾向にあり、抗原防御をし

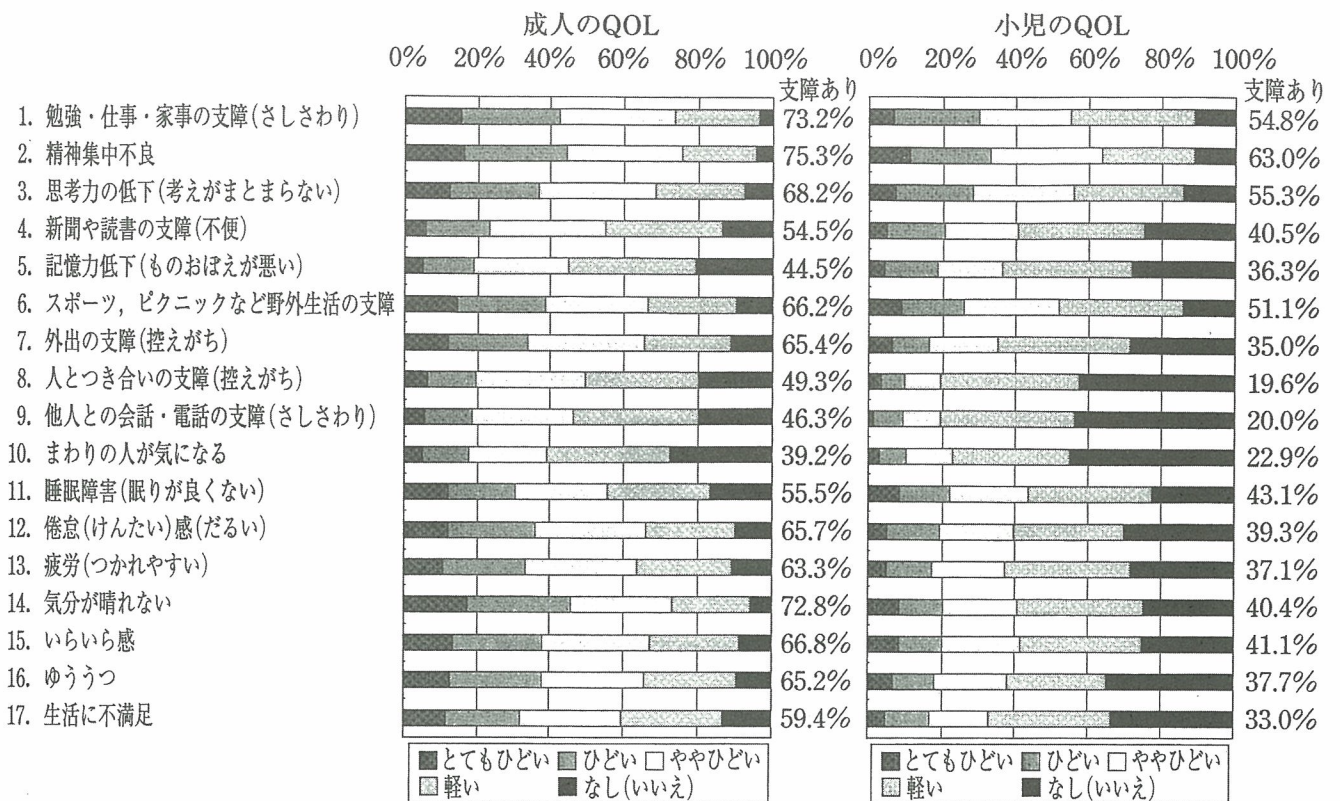


図4 成人と小児のQOL

ないため特異的 IgE が徐々に増加する。このため成人での QOL 悪化につながるものと考えられる。これらから QOL が低下しない小児からの鼻アレルギー診療ガイドラインに沿った治療をすることが QOL の低下する成人への移行を抑制することが示唆される<sup>5)</sup>。

### III. 小児アレルギー性鼻炎の診療、特に治療について

小児アレルギー性鼻炎の診断を行う際は、子どものしぐさに特に注目しなければならない。鼻を吸っている動作と口呼吸の動作を鼻閉症状の指標として見逃さないように注意する。花粉症を診断する際には、通年性アレルギー性鼻炎より粘膜の癢痒感が強いので、成人ではあまり見られない鼻をこすっているしぐさや目をこすっているしぐさなども見逃さないよう注意する(図5)。また通年性アレルギー性鼻炎を単独で発症しているのか、花粉症を合併しているのか、あるいは花粉症を単独で発症しているのか、多種類の抗原に感

作しているのかなどを見極めることも重要である。このような診療の中から疑われる抗原を選出し、皮膚テスト(スクラッチテスト、皮内テスト)や特異的 IgE 検査を行う。小児では採血で血清が少ししか取れないケースもあり、また皮膚テストを嫌がる傾向もあるため、可能性のある抗原を絞る問診は重要である。またこれに加え、診療している現在、アレルギー反応が局所に存在するかどうか鼻汁中好酸球検査は有用である。

薬物治療については、経口薬と点鼻薬を中心に処方している。経口薬では、ケミカルメディエーター遊離抑制薬や第2世代抗ヒスタミン薬などのドライシロップタイプをおもに用いている。薬剤の飲みやすさと、抗ヒスタミン薬服用による眠気の副作用の影響が少ないことを考慮して薬剤を選択している。経口ステロイド薬の処方はないが、用いる場合は短期間に限定すべきとしている。ステロイド点鼻薬も処方することがある<sup>6)</sup>。

経口薬の場合は患児が薬剤の服用をいやが





図5 小児のアレルギー性鼻炎の特徴

ることは少ないが、点鼻薬では患児によって好き嫌いが激しく、一度でも点鼻薬がいやになったらその後は決して服用しない場合が多い。患児がはじめて点鼻薬を服用するときは、小児に薬剤の使い方について具体的に説明して理解させることが重要である。あまり多くはないが、点鼻薬服用により液だれする場合についても注意が必要で、薬物量を成人の半量で処方するなどの工夫をしている。一般的に小児アレルギー性鼻炎の治療の目標はなるべく医師の手が離れる期間を多くすることであり、医師の手から離れられれば治療は成功と考えてよい。このときに重要なのは学校生活や、学業におけるQOLの低下はできる限り避けることであり、漫然とした薬物治療も避けなければならない。これらの観点から幼児～学童のスギ花粉症を考えると初期治

療はすべての症例に当てはまるとは考えにくい。また実際的にも幼児～学童のスギ花粉症の初期治療では小児に使用できるアレルギー治療薬が少ないため、成人ほど薬物治療のバリエーションを増やすことができない。

前述の奥田が行った全国調査の15歳以下の小児では薬剤での花粉症治療を受けている率は低く、花粉症による日常生活の支障もほとんどない<sup>4)</sup>。このため幼児～学童のスギ花粉症の初期治療のポイントはその適応を十分に考えて行わなければならない。一般的に前年度の症状が中等症以上で、生活に支障のあった症例が初期治療の適応となる。しかし小児、特に幼児の場合、花粉症の4大症状である「くしゃみ」、「鼻水」、「鼻づまり」、「目のかゆみ」のうち、はっきりと症状が分かるのはよく擦るため「目のかゆみ」のみである。

表 質問票

1. 減感作療法はいつからいつまで行っていましたか？  
\_\_歳から\_\_年間（ハウスダスト，スギ，両方：該当するものを○で囲んで下さい）
2. 減感作治療の効果はありましたか？  
（ ）なかった （ ）とてもあった （ ）少しあった
3. 効果を認めた方で再発はありましたか？  
（ ）なかった （ ）あった：開始\_\_後から
4. この1年間にくしゃみ，鼻汁，鼻づまりといった鼻の症状はありますか？  
（ ）ほとんどない （ ）1年中ある （ ）特定の季節のみ：春 夏 秋 冬  
（○で囲んでください）
5. あるとされた方にお伺いします．平均するとどの程度の強さですか？  
1日のくしゃみ回数：（ ）5回以下 （ ）5-10回 （ ）11回以上  
1日の鼻をかむ回数：（ ）5回以下 （ ）5-10回 （ ）11回以上  
鼻づまりの程度：（ ）ほとんどない （ ）時に鼻がつまり口で呼吸する  
（ ）ほぼ1日中口で呼吸する
6. 鼻の症状の有無に関わらず目がかゆくなることがよくありますか？  
（ ）ない （ ）1年中ある （ ）時々ある（\_\_月頃）
7. いままで運動をしたときも含めて胸がゼーゼー，またはヒューヒューといったことがありますか？  
（ ）ない （ ）あった：
8. 最近1年間に運動をしたときも含めて胸がゼーゼー，またはヒューヒューといったことがありますか？  
（ ）ない （ ）ある
9. アトピー性皮膚炎といわれたことがありますか？  
（ ）ない （ ）ある：何歳頃ですか？\_\_歳頃
10. 最近1年間にアトピー性皮膚炎の症状は  
（ ）ない （ ）ある
11. 現在，医師からアレルギーの治療を受けていますか？  
（ ）いる（喘息，鼻炎，結膜炎：○で囲んで下さい） （ ）いない
12. 検査にきていただけますか？  
（ ）はい （ ）いいえ

くしゃみも外から見えるが，咳と区別ができないことがある。鼻水では重症度の決定に鼻をかむ回数が示されているが，幼児で鼻をかめる子どもを見つけることは現在ではたやすいことではない。鼻づまりも通年性と合併しているような症例では細かい症状を言うことはできないであろう。このように幼児の場合には症状を訴える能力が少なく，保護者が注意して観察しなければならない。我々のデータでは両親がどちらかでもアレルギーを持っている場合のアレルギー疾患の発症の割合は高く，このようなハイリスク児は十分観察し

発症を早期に知らなければならない。またハイリスク児が発症した場合には花粉症の悪化を防ぐ意味でも初期治療の適応と考えてよいのかもしれない。

小児アレルギー性鼻炎では他のアレルギー疾患の合併も多いため，抗原特異的な免疫療法を治療の選択のひとつに加えることも有用であることが最近の論文で記載されている。花粉症の小児への免疫療法はその後の喘息発症を対照群より有意に減少させたPAT studyが報告された<sup>7)</sup>。この検討に習って，我々も小児に対して免疫療法がアレルギー疾患の複

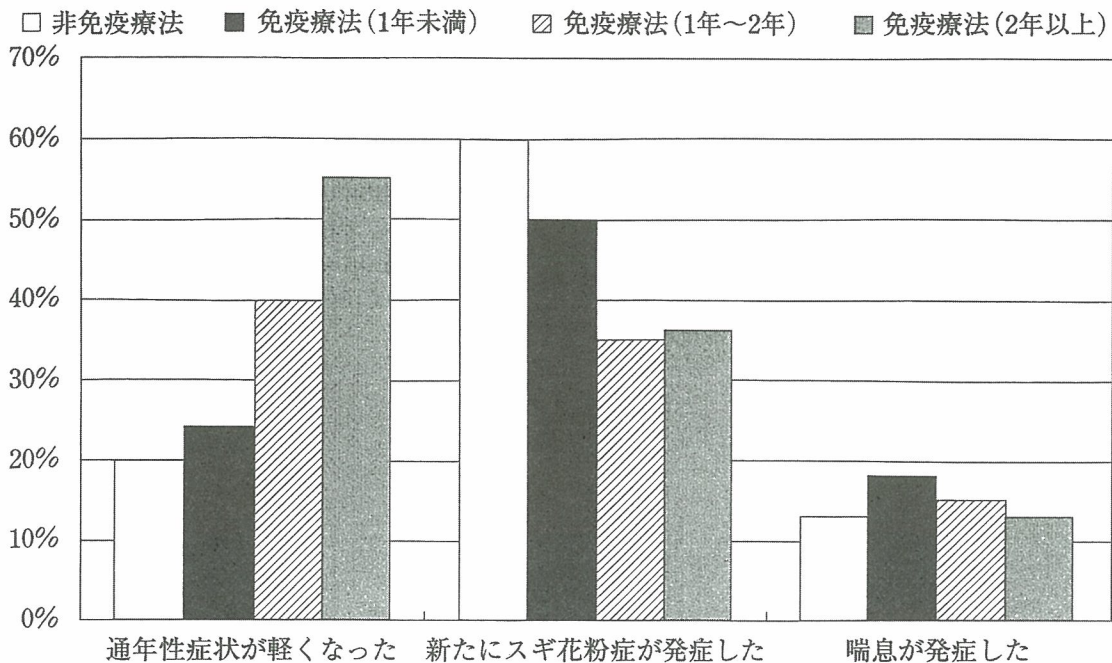


図6 免疫療法の早期介入でのアレルギー進展阻止

数化に予防的な有効性を持ったかどうかを検討した。1996年から2000年に当科でアレルギー検査を行った15歳以下の小児でハウスダスト抗原のみ陽性であった喘息のない症例(n=152)に対して質問票により鼻以外のアレルギーが発症したかどうかについて、千葉大学岡本教授作成の質問(表)を郵送法により行った。

この質問から免疫療法が小児において他の部位のアレルギーやスギ花粉症への進展阻止に寄与したかを検討した。郵送した152症例のうち63症例の返送があり、A群(免疫療法非施行)15症例、B群(1年未満の免疫療法)17例、C群(1年以上2年未満の免疫療法)20症例、D群(2年以上の免疫療法)11症例であった。そのデータから通年性アレルギー性鼻炎の症状の寛解率はA群20%、B群24%、C群40%、D群55%だった。スギ発症率はA群60%、B群50%、C群35%、D群36%であった。喘息発症はA群13%、B群18%、C群15%、D群18%であり、喘息発症における免疫療法の有用性はハウスダスト寛解効果やスギ発症抑制効果より少なかった(図6)。

現在までアレルギー疾患を治癒させる可能

性があるのはこの抗原特異的免疫療法のみである。その治療のメカニズムから疾患ではその抗原特異性が高いものほど効果も高いと考えられる。小児における免疫療法はその後も引き続く、抗原特異的な症状の抑制はもとより、他の抗原(スギ花粉)によるアレルギー性鼻炎の発症を抑えることが明らかになった。小児では特に抗原特異性が高く、その免疫療法の効果は疾患が他の環境因子などで修飾された成人よりも高いことが考えられる。

しかし今回の検討からはPAT studyのような喘息への進展の阻止作用は明らかではなかった。今回の調査はレトロスペクティブな見当であり、PATスタディのような проспекティブな検討を行い、小児に対する免疫療法が治療的・予防的効果を持つことをさらに明らかにしなければならない。

#### 文 献

- 1) 大久保公裕, 奥田 稔: アレルギー性鼻炎のQOL. アレルギー科 15(1): 13~18, 2003
- 2) 大久保公裕: 小児期アレルギー性鼻炎(花粉症)の長期予後. アレルギー・免疫 11: 72~77, 2004
- 3) Okuda M: Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. Ann Allergy

- Asthma Immunol 91 : 288~296, 2003
- 4) Okubo K, Gotoh, Okuda M : Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. Clin Exp All Rev 4 : 31~34, 2004
  - 5) 大久保公裕, 奥田 稔 : インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査. アレルギー・免疫 11 : 100~155, 2004
  - 6) 大久保公裕, 永倉俊和, 臼井秀夫, 八木尚子, 横森淳二, 植地泰之, 永田 傳 : 小児花粉症患者におけるプロピオン酸フルチカゾン (小児用フルナーゼ点鼻液25) の有効性, 安全性, 及び鼻炎 QOL の検討. アレルギー・免疫 12 : 148~161, 2005
  - 7) Moller C, Doreborg S, Ferdousi HA et al : Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). J Allergy Clin Immunol 109 : 251~256, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

## 13. Hygiene hypothesisに基づいた 抗原特異的免疫療法

Okubo Kimihiro  
大久保公裕Goto Minoru  
後藤 穰\*

\*日本医科大学耳鼻咽喉科

### ●●● 抗原特異的免疫療法の現状

アレルギー疾患の中でもアレルギー性鼻炎は、I型アレルギー疾患の典型であるために抗原がなければ症状は出現しない。言い換えれば、原則的には抗原除去・回避をすれば症状を抑えることが可能である。しかし、どのくらいの抗原量にまで減少させれば症状が軽症化するかというエビデンスは存在せず、患者指導において多くの医師が実践しているにもかかわらず効果は検証されていない。現在、最も汎用されているアレルギー治療は薬物療法であるが、これらは惹起された後のアレルギー反応を拮抗する効果を狙っており、対症療法にすぎないといえる。

アレルギー反応そのものを起き難くするという視点に立てば、唯一根治的治療と認識されているのは抗原特異的免疫療法のみである。つまり、アレルギーの感作に関わるinduction phase(誘導相)に治療効果が作用すると考えられている。抗原特異的免疫療法は、1911年にNoonがLancetに報告して以来<sup>1)</sup>、90年以上の歴史がある治療法で、二重盲検比較試験でも臨床効果が確立されている。しかし、一般的にならない理由には、多数の通院が必要であること、アナフィラキシーショックなどの副作用が起こる可能性があることが考えられる。残念ながら本邦では、抗原特異的免疫療法は限られた施設だけで行われているのが現状であり、欧米よりも普及していない。

また、この抗原特異的免疫療法をさらに効果的にす

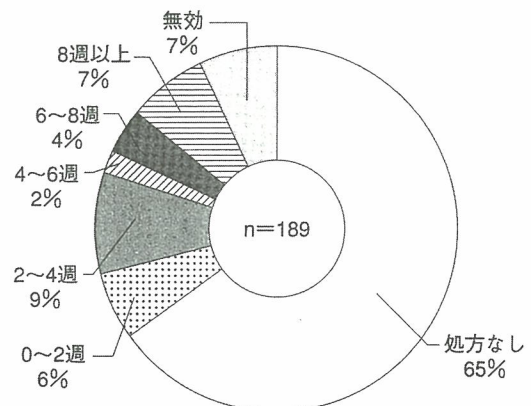


図1 スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の効果 (平成16年(2004年))

るために、hygiene hypothesisを取り入れたTh1細胞の活性化を同時に得る方法論が近年開発され始めている。Th1誘導アジュバントを用いた抗原特異的免疫療法であり、そのアジュバントには、代表的なCpGモチーフやMPL(monophosphoryl lipid A)、ツベルクリンなどの可能性が挙げられている。

今回われわれは、当科における現状の抗原特異的免疫療法の効果の限界と、急速法による抗原特異的免疫療法、さらにhygiene hypothesisに基づいたTh1誘導アジュバント抗原特異的免疫療法について、レビューとして解説する。

### 1. 抗原特異的免疫療法の効果

2004年の日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科における、スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の効果を評価した(図1)。この年は、東京都では1,000個/cm<sup>2</sup>以下の少量飛散であった。使用エキスは標準化スギ花粉症治

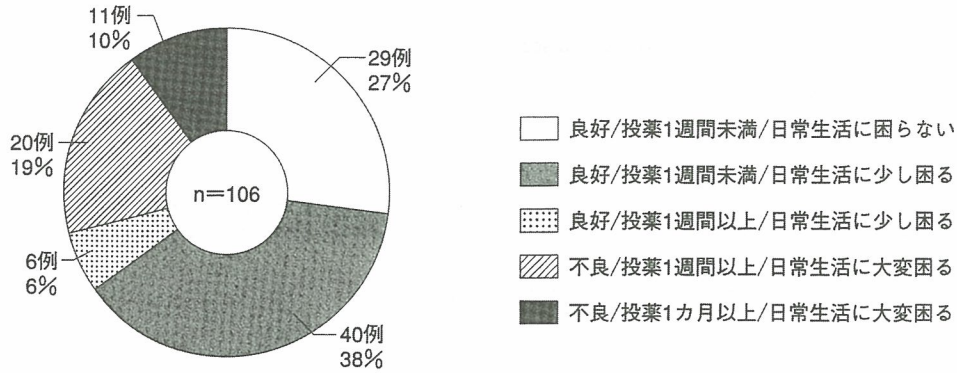


図2 抗原特異的免疫療法終了後の効果—スギ花粉症患者の4年後の予後—  
(文献2より引用)

入院後開始					2週間に1回					
月日	回	濃度	投与量	確認	備考	月日	濃度	投与量	確認	備考
1日目	1	倍	0.05ml				倍	0.5ml		
	2		0.1ml					0.5ml		
	3		0.3ml					0.5ml		
	4		0.5ml					0.5ml		
2日目	5	倍	0.1ml			1ヶ月に1回				
	6		0.3ml					0.5ml		
	7		0.5ml					0.5ml		
3日目	8	倍	0.1ml					0.5ml		
	9		0.3ml					0.5ml		
	10		0.5ml					0.5ml		
4日目	11	倍	0.1ml					0.5ml		
	12		0.3ml					0.5ml		
	13		0.5ml					0.5ml		
5日目	14	倍	0.1ml					0.5ml		
	15		0.3ml					0.5ml		
	16		0.5ml					0.5ml		
維持量以降								0.5ml		
1日目		倍	0.5ml					0.5ml		
2日目			0.5ml					0.5ml		
3日目			0.5ml					0.5ml		
4日目			0.5ml					0.5ml		

日本医科大学 耳鼻咽喉科

図3 急速抗原特異的免疫療法表HD用

療エキスで、評価基準は、スギ花粉飛散季節において2週間以上継続する重症度が軽症以下の者を有効例とした。有効例については薬剤の使用量も調査した。

抗原特異的免疫療法施行例189人のうち、軽症以下の有効例は93%であり、全体の65%は薬剤を使用しなくてもシーズンを乗り越えることができた。症例の80%は、スギ花粉飛散季節3カ月間を通して、4週間以内の服薬で軽症以下に重症度を抑えることができた(図2)。

抗原特異的免疫療法の利点として、治療終了後も効果が持続すること、すなわち長期寛解が期待できる点が挙げられる。スギ抗原特異的免疫療法終了後、4年経過した症例による検討では、71%の症例が日常生活に支障がないか、あっても少し困る程度と答えている<sup>2)</sup>。さらに27%の症例は、薬剤の使用が1週間未満でも日常生活に困らないという結果であった。

## 2. 将来の展望—短期間で完了する治療法、副作用のない治療法を目指して—

当科では、長期間の通院期間を減らす目的で急速抗原特異的免疫療法を試みている<sup>3)</sup>。従来われわれが行っているスケジュールでは、維持量に達するまでに3~4カ月間必要だったが、入院下に行う急速法では1週間で維持量に到達する。そのため、治療効果が発現するまでに脱落してしまう症例を減らすことができる(図3)。

アナフィラキシーショックを起こさないために、欧米では既にalternative pathway(代替免疫療法)が試みられ、さらに、理論上ショックを起こさないペプチド療法などのnonanaphylactic allergensの開発も進んでいる。しかし、日本ではこの分野の研究は遅れているといわざるを得ない。

このような状況で、スギ花粉症についてはようやく

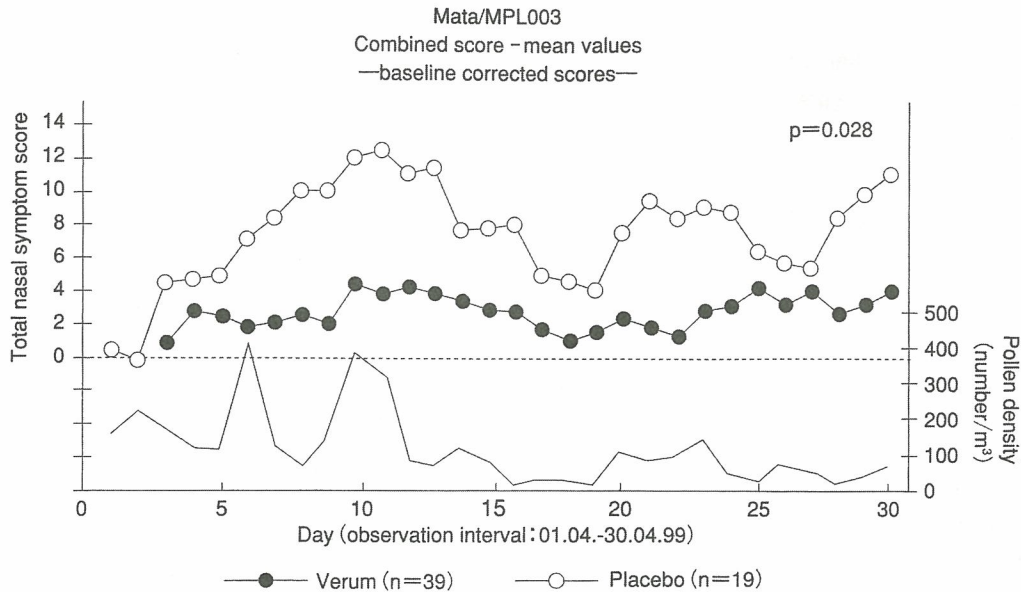


図3. Pollinex Quattro Trees—Reduction Versus Placebo of Up to 90%—

(文献6より引用)

舌下抗原特異的免疫療法がスタートし、有効性や安全性の検討が始まった<sup>4)</sup>。舌下抗原特異的免疫療法は、侵襲が少ないので小児にも使用でき、副作用が少ない投与方法として期待されている。また、ペプチド抗原特異的免疫療法も2003年に臨床試験が始まっており、これは数回の投与で治療が完了すると考えられる、ショックを起こさない治療法である。これらの新規治療法が日本でも実用化されれば、従来の抗原特異的免疫療法の欠点が補われ、抗原特異的免疫療法が選択しやすい治療法になる可能性も十分に期待されている。

### ●●● 非抗原特異的免疫療法の現状と将来の展望

花粉症を含むアレルギー性鼻炎は吸入された抗原により感作が成立し(induction phase)、そこで産生された抗原特異的IgEと鼻粘膜に侵入した抗原との局所免疫反応が生じる(effector phase)疾患である。アレルギー性鼻炎の治療は、このアレルギー反応の流れのどの点を抑えるかにポイントがある。抗原特異的免疫療法は、一般のアレルギー治療薬(抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエータ遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬など)の効果発現ポイントとは異なり、アレルギー反応のinduction phaseとeffector phaseの中間より上流にそのポイントがある。そのため、Th1誘導性のアジュバントを用いた場合には、通常の抗原特異的免疫療法と比較して、より大きな効果が得られるもの

と期待されている。

#### 1. MPLを用いた抗原特異的免疫療法

MPL(monophosphoryl lipid A)は、サルモネラ菌 *Salmonella minnesota*細胞膜からの抽出成分である。LPS(lipopolysaccharide)として認識され、Th1誘導性の生体反応が生じる。癌の抗原特異的免疫療法では既に承認されている生物製剤である。Hygiene hypothesisのとおりTh1誘導能力が高く、Th2を抑制する。これには、TLR(Toll-like receptor)4とTLR2を介した反応であることが既に発表されている<sup>5)</sup>。このMPLを抗原に結合させ、抗原特異的免疫療法治療薬として作成したのが、Allergy Therapeutics社(英国)の短期抗原特異的免疫療法薬(皮下注射用)のPollinex Quattroであり、抗原特異的にこのTh1とTh2のバランスを変化させる。さらに、この抗原特異的免疫療法用の抗原は、ほかにもグルタルアルデヒドとの重合、チロシン結合で抗原性を減弱させている。このため、抗原高用量を投与することが可能になり、さらに早期の効果発現、短期(4回投与)での治療を可能にしている。

既にグラス抗原についてはヨーロッパで発売され、臨床試験でも高い効果を上げている(図3)<sup>6)</sup>。実際の試験でも、抗原特異的なIgGの増加と季節に伴うIgEの増加の抑制を示している。通常の抗原特異的免疫療法と異なり、季節前投与でその年の症状を抑えることを目標とするが、3年間程度の連続施行で経年的な効果が生じると考えられている。さらに、このMPLを用いた舌下抗原特異的免疫療法も既にヨーロッパでは試験

が始まっている。現在、日本でのスギ花粉抗原での抗原特異的免疫療法の開発準備も始まっている。

## 2. CpG-DNA抗原特異的免疫療法

一般的に細菌のDNAは、メチル化を受けずにシトシン(C)とグアニン(G)が結合したCpGという塩基配列を多数含んでいる。われわれ人間は、進化によってそのDNAがメチル化を受け、この細菌に含まれるCpGの塩基配列に対してTLR9を介して反応し、Th1誘導を行う。前述のMPLも、このシステムを使用してTh1誘導を起こしていると考えられている。この抗原特異的免疫療法の中でも、特にCpGと抗原を結合させたものが、安全性の面、効果の面からも効果的であると報告された。実際の臨床面での応用が試みられ、ブタクサ花粉抗原とCpG-DNAを結合させた(Amb A1-AIC: Allergen-linked immunostimulatory sequence phosphorothioate oligodeoxynucleotide)の臨床試験が行われ、6回の注射による投与で2シーズン目の症状をも部分的に抑制した<sup>7)</sup>。現在、日本ではスギ花粉症のためのワクチン開発の準備が行われている。



## おわりに

免疫学研究とそのテクノロジーの進歩により、仮説であったhygiene hypothesisによる治療の方法論が確立されつつある。特に抗原と組み合わせた方法論は、

理論的にはアレルギー疾患の最強の治療となり得るのである。しかし、ヒトにおける臨床はまだ少なく、今後はより効果の高いアジュバント抗原特異的免疫療法を考えていかなければならない。



## 献

- 1) Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; 1: 1572-1573.
- 2) 奥田 稔: 鼻アレルギー—基礎と臨床—, 医薬ジャーナル社, 東京, 1999; p. 361.
- 3) 杉崎一樹, 後藤 穰, 大久保公裕ほか: 急速減感作療法の安全性と効果—術後施行例について—. 日鼻誌 2002; 41: 289.
- 4) 大久保公裕, 後藤 穰, 奥田 稔ほか: スギ花粉症に対する舌下抗原特異的免疫療法: パイロットスタディー. 日鼻誌 2002; 41: 30-35.
- 5) Martin M, Michalek SM, Katz J: Role of innate immune factors in the adjuvant activity of monophosphoryl lipid A. Infect Immun 2003; 71: 2498-2507.
- 6) Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, et al: A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four pre-seasonal injections. Allergy 2001; 56: 498-505.
- 7) Tullik MK, Fiset PO, Christodoulopoulos P, et al: Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 235-241.

## *The Strategy of Immunotherapy Based on the Hygiene Hypothesis*

Kimihiro Okubo and Minoru Goto\*

\*Department of Otolaryngology, Nippon Medical School

In these days, the immunotherapy was not popular therapy widely in Japan by the effect and side-effect such as anaphylaxis. The Strategy of Immunotherapy based on the hygiene hypothesis is new technology for using safety adjuvant with allergen. We introduce two adjuvant immunotherapy for using MPL and CpG motif in this review. Both clinical data in global were better than conventional immunotherapy.





# I. アレルギー疾患発症・増悪危険因子としての環境因子

## 2) 鼻アレルギーの発症・増悪危険因子としての環境因子

Matsuzaki Zensei

Masuyama Keisuke

松崎 全成\*<sup>1)</sup>

増山 敬祐\*<sup>2)</sup>

\*山梨大学医学部耳鼻咽喉科 <sup>1)</sup>講師 <sup>2)</sup>教授

### Summary

鼻アレルギーの発症には遺伝的素因と環境因子が関わる。鼻アレルギーの発症・増悪に関して種々の環境因子が考えられている。抗原の増加については居住環境の変化による室内抗原の増加、スギ植林による花粉量の絶対的増加があげられる。大気汚染ではオゾン、NO<sub>2</sub>、DEPが鼻アレルギーの増悪に働くが、とくにDEPはアジュバント活性作用としても大きく影響していると考えられる。感染症ではウイルス感染、寄生虫感染、結核感染などが影響すると思われるが、感染症の種類、特性によって異なる。とくに鼻アレルギーの発症については衛生仮説はよく知られているが、感染症の種類だけでなく、感染の時期や患者背景などによっても影響される可能性がある。

### Key Words

鼻アレルギー／発症・増悪／環境因子／大気汚染／感染症

### はじめに

鼻アレルギーは年々増加の一途をたどり、スギ花粉症においてその傾向は顕著である。とくにスギ花粉症発症の低年齢化が進み社会的な問題ともなっている。アレルギー疾患の発症には他の疾患と同様に遺伝的素因と環境因子が関わる。アレルギー疾患ではアトピー素因に基づく遺伝因子の関わりは大きいですが、近年の比較的短期間での鼻アレルギーの増加については遺伝因子だけでなく環境要因の関与も大きいことを示

唆している。鼻アレルギーに関して表1に示すように種々の環境因子が考えられ、多くの報告がなされている。この項では鼻アレルギーの発症・増悪因子としての環境因子について取り上げる。

### I. 抗原量の増加

ダニ、ハウスダストについては住宅構造が気密性の高い家屋に変化し、チリダニなどの増加による室内環境汚染がアレルギー疾患の増加要因になっていると指摘されている<sup>1)</sup>。またスギ花粉については戦後さか

# I. アレルギー疾患発症・増悪危険因子としての環境因子

## 2) 鼻アレルギーの発症・増悪危険因子としての環境因子

表1 環境因子

1. 抗原の増加
2. 大気汚染の影響
3. 感染症との関連  
衛生仮説  
ワクチン使用  
抗生物質の使用
4. その他  
喫煙  
母乳栄養  
食生活  
ストレス

んにスギの植林が行われ、花粉を大量に産生する樹齢30年をこえるスギが増えた1970年以降スギ花粉症も増加しており<sup>2)</sup>、抗原量が重要であることが理解できる。

ディーゼル排気微粒子 (DEP; diesel exhaust particle), NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, などがよく知られている。オゾン, NO<sub>2</sub>に関しては, モルモットにおいて鼻粘膜への好酸球浸潤を伴い, 鼻アレルギー反応を増悪させる<sup>6)</sup>。

浮遊粒子状物質 (SPM; Suspended particulate matter) <sup>\*注1</sup>のうち主成分である DEP <sup>\*注2</sup>は IgE (immunoglobulin E) 抗体産生のアジュバント活性作用が知られており<sup>7)</sup>, DEP とブタクサ花粉抗原をヒトの鼻腔内に投与することにより Th2 サイトカインの局所濃度が高くなり, ブタクサ花粉抗原特異的 IgE の産生が亢進することが報告されている<sup>8)</sup>。さらに DEP には鼻粘膜上皮透過性亢進作用や, 好酸球機能への影響により鼻アレルギーを増悪させる可能性も考えられる<sup>9)</sup>。

## II. 大気汚染の影響

東西ドイツ統一後の疫学調査で, 自動車排出ガスが環境汚染の主体である旧西ドイツの大都市ミュンヘンにおいて小児の枯草熱, 喘息の有症率は, 東ドイツのライプチヒよりも高い結果であった<sup>3)</sup>。栃木県日光地域におけるスギ花粉症に関する調査では, スギ花粉の飛散量がほぼ同じでも自動車交通量の多い日光杉並木周辺住民の有症率が14%であったのに対して, 交通量の少ない地域では5%と交通量の多い地域のスギ花粉症の発症率が明らかに高かったと報告している<sup>4)</sup>。またスギ花粉症の危険因子として住居の位置が主要道路に近いほどスギ花粉症になりやすいことも報告されており<sup>5)</sup>, 交通量の影響が大きいことが示唆される。大気汚染物質としてはオゾン (O<sub>3</sub>),

## III. シックハウス症候群<sup>\*注3</sup>

シックハウス症候群は室内汚染物質によって多彩な症状を呈する。代表的なのがホルムアルデヒドであり, 新建材や内装材, 接着剤などが発生源となっている。ホルムアルデヒドは好酸球性炎症を起こす一因となり, それ自身鼻過敏症状を起こすが, アレルギー性鼻炎の症状をさらに悪化させる要因にもなる<sup>10)</sup>。

## IV. 感染症との関連

感染症の種類により誘導されるヘルパー

\*注1: 大気中の粒子状物質のうち粒径が10μm以下の大気中のものを指す。DEPも含まれる。とくに直径が2.5ミクロン以下の微小粒子が死亡率の増加, 呼吸器疾患, アレルギー疾患などに関連している。

\*注2: DEPの平均直径は1μmであり非常に軽いため, 長時間にわたって大気中に浮遊可能なため呼吸器に影響を与えると言われている。

\*注3: 欧米ではシックビル症候群 (SBS; sick building syndrome) と呼ばれている。ホルムアルデヒド, 揮発性有機化合物 (VOC) が重要である。

T細胞は異なり、結核、はしか、原虫、通常のウイルス感染、細菌感染ではTh1 サイトカインを誘導し、蠕虫、百日咳、RS(respiratory syncytial)ウイルス(G糖たんぱく)によりTh2 サイトカインを誘導する。

### 1. 衛生仮説 (hygiene hypothesis)

衛生仮説は、先進国での感染症への罹患の減少がアレルギー性鼻炎も含めたアトピー疾患の増加をひきおこしているというものである。保育園で育った小児、多数兄弟のいる家庭で年下の子供など小児期に感染の機会が多い児童には、アレルギー疾患の発症が少ないといった報告がされている<sup>11), 12)</sup>。また家畜を飼育している農家で幼少児期を過ごした子供はアレルギー疾患の発症が少ないと報告されており<sup>13)</sup>、そのような家畜飼育農家の家庭内粉塵中にはエンドトキシン量が著しく多く、慢性的な曝露によりアトピー体質の獲得を抑制する可能性が考えられている<sup>14)</sup>。

また、A型肝炎ウイルス、トキソプラズマ、単純ヘルペス1型抗体陽性者は喘息、枯草熱の有病率は有意に低く、生後早い時期に経口感染するこれら感染症がアレルギーを抑制する可能性が示唆されている<sup>15)</sup>。

### 2. ウイルス感染

ライノウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルスを代表として、さまざまな上気道のウイルス感染により、急性鼻炎症状が出現し、鼻アレルギー症状が増悪、再燃することはよく経験される。上気道ウイルス感染によって鼻粘膜過敏性は亢進するが<sup>16)</sup>、その機序としては、ウイルスが鼻粘膜上皮細胞を障害、脱落させ、知覚神経受容体を露出、感染により誘導されるサイトカインやケモカ

インによる反応性の修飾、さらにH<sub>1</sub>受容体の発現亢進など炎症メディエーター受容体への影響などが関与していると考えられる。しかし、一方で鼻アレルギー患者ではライノウイルスによるかぜ症状の発現が遅れ、罹病期間も短くすむといった報告もされており<sup>17)</sup>、鼻アレルギーとウイルス感染との関係は単純ではない。ウイルスの種類、感染を受ける時期、粘膜の感作の有無によってもその影響は異なるものと考えられる。

また、実験マウスではRSウイルス<sup>18)</sup>、インフルエンザウイルス<sup>19)</sup>感染により吸入アレルゲンに対する特異的IgE抗体の産生亢進が認められており、ウイルス感染がアレルゲン感作そのものに影響しうることを示唆している。

### 3. 結核

結核菌は強力にTh1 サイトカインを誘導するが、結核感染については白川らの報告がよく知られている。6歳、12歳時いずれもツベルクリン反応が陰性であった中学生は陽性であった中学生に比較して、アレルギー性鼻炎の有病率が有意に高く、結核感染のアレルギー性鼻炎発症の抑制効果を示したとする報告である<sup>20)</sup>。しかしツベルクリン検査での陽性率や反応の大きさとアレルギーの有無や気道過敏性とに関連は認めなかったという報告や<sup>21)</sup>、結核患者では活動期ほど血中IgE値もふくめてTh2 サイトカイン産生が強く認められるとした否定的な報告もある<sup>22)</sup>。

### 4. 寄生虫感染

寄生虫は大別すると線虫、条虫、吸虫などの蠕虫と赤痢アメーバ、大腸アメーバなどの原虫とに分けられる。それぞれ免疫応

# I. アレルギー疾患発症・増悪危険因子としての環境因子

## 2) 鼻アレルギーの発症・増悪危険因子としての環境因子

答は異なり、蠕虫は強力な IgE を誘導し、蠕虫に対する IgE 抗体は蠕虫の排除に作用し、一方、原虫は IgE を全く誘導せず、IgG や細胞性免疫が誘導される。近年の先進国での蠕虫感染の減少が鼻アレルギーをはじめアレルギー疾患の増加と関連しているといった指摘があり、この説の根拠としては蠕虫感染によって産生される多量の IgE 抗体が肥満細胞上の  $Fc\epsilon R$  (Fc epsilon receptor) を飽和してアレルギー特異的 IgE 抗体の結合を阻害し発症を抑制する、としている。逆に、蠕虫感染がアレルギー疾患の増悪に作用しているとする悪化説もある<sup>23)</sup>。蠕虫に感染し蠕虫に対する特異的 IgE のみならず、他のアレルギーに対する特異的 IgE 抗体の産生も高まるためと考えられている。われわれの南米エクアドルでの調査では、寄生虫保有の有無により鼻アレルギー罹患に差が認められたが、蠕虫感染による鼻アレルギーへの影響ではなく、患者の IgE 産生能といったバックグラウンドを反映したものと考えられた。つまり寄生虫感染自体は鼻アレルギー発症に大きな影響は与えていないという結果であった<sup>24)</sup>。

### 5. 感染の時期について(図1)

衛生仮説から幼少時期の反復した感染が気道アレルギーの発症を抑制しうる可能性が存在する。実際、小児期の麻疹や結核といった感染症の罹患が、その後のアレルギー感作の危険を減少させるという報告もみられる。そもそも母体内では、妊娠の継続のため Th2 優位な状態になっており、新生児も Th2 優位な状態で生まれ<sup>25)</sup>、その後の種々の環境因子により Th1/Th2 のバランスが形成されてくる<sup>26)</sup>。ウイルス、寄生虫、

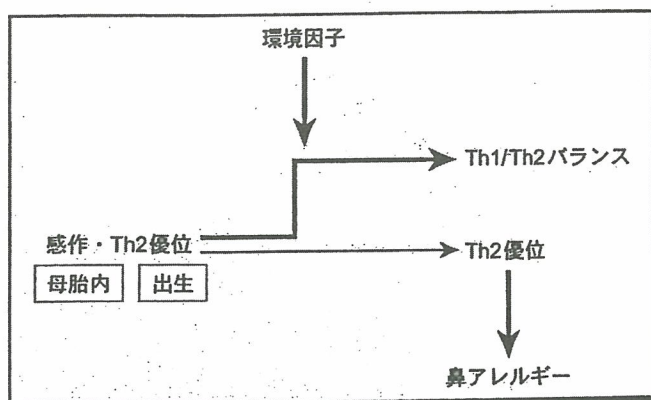


図1 生後の環境因子の関与

出生後の環境因子の影響により Th1/Th2 バランスが形成される。何らかの環境因子の欠落や関与により Th2 優位な状態が持続してアレルギー疾患の発症に関連する可能性がある。

その他の感染症が、どの時点で感染を受けるのか、患者の背景によって鼻アレルギー発症の誘導に働くのか、逆に抑制に働くのかを決定しており、条件によっては Th2 優位な状態が持続してアレルギー疾患の発症に関連する可能性があると考えられる。このように、大気汚染、居住環境の変化などとともに、生後まもなくの感染症が鼻アレルギーの発症に影響を与えていると考えられるが、詳細な機序はまだ明らかではない。

### おわりに

今回、鼻アレルギーに関わる環境因子について一部を紹介した。環境因子が鼻アレルギーの発症・増悪に何らかの形で影響していることは疑う余地はないが、まだコンセンサスの得られていないものもある。また食生活、腸内細菌、喫煙、母乳の影響など、他にも多くの環境因子が関わっている可能性はあるものの、鼻アレルギーでの検討はまだ少なく、今後の研究が待たれる。