

ガイドラインのワンポイント解説

鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年度版—通年性鼻炎と花粉症

日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学分野

大久保公裕

Key words: allergen immunotherapy — CQ&A — treatment option — pharmacotherapy

ガイドラインの歴史, 内容

アレルギー性鼻炎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, 治療が難しく, 重症化しQOLの低下を生じさせる. このため治療とセルフコントロールによって患者QOLや生産性の低下をきたさないようにさせることが, このガイドラインの初版からの目的である. 1993年にアレルギー学会のシンポジウムを契機として初めて「鼻アレルギー診療ガイドライン(第1版)」が作成された. 以来, 医学, 医療, 薬学の新知見等をもとに, 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)と積み重ねられ, 2013年には改訂第7版(PG-MARJ2013)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る(図1). 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 of 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一つの事業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. 厚生労働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新しいエビデンスを載せて内容を充実させてきている. エビデンスからのガイドラインとしてはま

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, 収集した文献をガイドライン作成手順である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, その検討結果を項目ごとに以下の作成形式にまとめている.

A) 前文: 治療法などの一般的傾向, 選出した

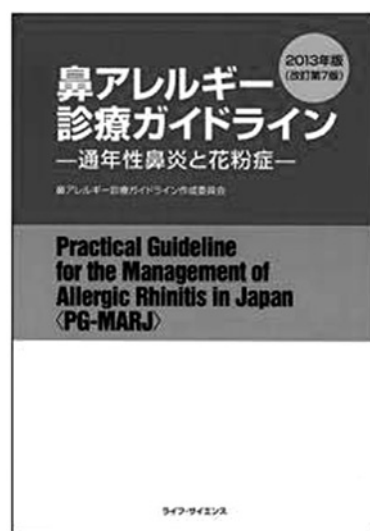


図1. 鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版 (改訂第7版) (文献1より).

Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan

Kimihiro Okubo

Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Nippon Medical School

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 [〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5]

E-mail: ent-kimi@nms.ac.jp

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

実際の鼻アレルギー診療ガイドライン¹⁾の本文は版を重ねるごとにページ数を増しているが、厚くなることは必ずしも望ましい事ではない。第7版でも当然 evidence based medicine (EBM) を重視しているが、CD-ROM 版と異なり、それだけに固執しないよう心がけている。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してある。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。また現在以上の分量では一般診療の中では参照できず、教科書としての成書になり得る可能性が考えられる。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取り上げ、治療の項目の理解の指針としている。PG-MARJ2013 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。

ガイドライン改訂の実際

改訂のポイントは1. 定義分類と5. 治療が主体であり。

「1. 定義，分類」

定義に関しての変更は少ないが、「鼻汁」と「鼻漏」という分泌過剰をさす用語があったが、これは（水様性）鼻漏に全項目を通じて統一した。鼻内に存在するものは鼻汁であり、外に出る過剰状態を「鼻漏」と定義したものと考えて頂くようお願いする。また鼻副鼻腔炎という呼び方を好酸球性、感染性などのものを統一した。さらに理解が混乱していた好酸球性鼻副鼻腔炎について「ア

レルギー検査は陰性だが、鼻汁好酸球のみがかなりの程度増加している疾患をいう。証明できないアレルギーの可能性がないわけではない。好酸球増加は鼻茸形成を示す慢性副鼻腔炎でもしばしばみられる。」と簡便な説明を加えている。

「5. 治療」

ここでは新たに市販された医薬用アレルギー性鼻炎治療薬を加えてある（図2）。

使用する医療用語としては「特異的免疫療法」を「アレルギー免疫療法」と国際表記である Allergen Immunotherapy に合わせ変更した。

薬剤で取り上げ方を変更したものに抗プロスタグランジン D2・トロンボキサン A2 薬（抗 PGD2・TXA2 薬）がある。2009 年版では、同じ中等症以上の鼻閉型または鼻閉を主とする充全型でありながら、花粉症と通年性アレルギー性鼻炎に対する治療法の選択において、抗 PGD2・TXA2 薬の位置づけが異なっていた。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推奨しない根拠はないので、両剤の位置づけは通年性アレルギー性鼻炎と同じにした。最終的に抗ロイコトリエン薬と同列として、鼻閉、または鼻閉を中心とする充全型に適応を与え、治療法の選択の表に加えた（図3, 4）。

今回の改定の大きなポイントであった鼻噴霧用ステロイド薬を使った花粉症の初期療法については治療法選択の表には反映されていないが、本文において、今後の改訂における追記の可能性に言及されている。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ることなどを紹介している。しかし経口薬を用いるという初期療法発案時のコンセプトの変更に足るデータがないということで、今回の改訂では表への記載はしなかった。今後さらに大規模な二重盲検比較試験で抗ヒスタミン薬の追加での効果の上乗せなどのエビデンスを集積

<p>①ケミカルメディエーター遊離抑制薬（肥満細胞安定薬）</p> <p>クロモグリク酸ナトリウム（インタール®）、トラニラスト（リザベン®）、アンレキサノクス（ソルファ®）、ペミロラストカリウム（アレギサル®、ペミラストン®）</p>
<p>②ケミカルメディエーター受容体拮抗薬</p> <p>a) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）</p> <p>第1世代：<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩（ポララミン®）、クレマスチンフマル酸塩（タベジール®）など</p> <p>第2世代：ケトチフェンフマル酸塩（ザジテン®）、アゼラスチン塩酸塩（アゼブチン®）、オキサトミド（セルテクト®）、メキタジン（ゼスラン®、ニボラジン®）、エメダスチンフマル酸塩（ダレン®、レミカット®）、エピナスチン塩酸塩（アレジオン®）、エバスチン（エバステル®）、セチリジン塩酸塩（ジルテック®）、レボカバスチン塩酸塩（リボスチン®）、ベボタスチンベシル酸塩（タリオン®）、フェキソフェナジン塩酸塩（アレグラ®）、オロパタジン塩酸塩（アレロック®）、ロラタジン（クラリチン®）、<u>レボセチリジン塩酸塩（ザイザル®）、フェキソフェナジン塩酸塩・ブソイドエフェドリン配合剤（ディレグラ®）</u></p> <p>b) ロイコトリエン受容体拮抗薬（抗ロイコトリエン薬）</p> <p>プラナルカスト水和物（オノン®）、モンテルカストナトリウム（シングレア®、キプレス®）</p> <p>c) プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬（抗プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂ 薬）</p> <p>ラマトロパン（バイナス®）</p>
<p>③ Th2 サイトカイン阻害薬</p> <p>スプラタストトシル酸塩（アイピーディ®）</p>
<p>④ステロイド薬</p> <p>a) 鼻噴霧用：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（アルデシン®AQ ネーザル、リノコート®）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（フルナーゼ®）、<u>モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（ナゾネックス®）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（アラミスト®）、デキサメタゾンシベシル酸エステル（エリザス®）</u></p> <p>b) 経口用：ベタメタゾン、<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤（セレスタミン®）</p>
<p>⑤その他</p> <p>非特異的変調療法薬、生物製剤、漢方薬</p>

（2013年3月現在）新規薬剤は太字・波線表示

図2. アレルギー性鼻炎治療薬（2013年3月現在）（文献1より引用改変）。

して論じ、ガイドラインに取り上げる可能性を残している。

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-MARJ 2013の記述では、開始時期を第2世代抗ヒスタミン薬や抗LTs薬の場合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、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。初期療法のコセプトが重症化を防ぐための治療法であることを、今回の改訂でより明確にできたと考えている。さらにこの初期療法にも病型に応じて薬剤を選択するという考え方も導入しましたので、それに伴う記述が追加されている。

舌下免疫療法はスギ花粉症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。実際の開発治験も終了し、申請が行われているが、PG-MARJ2013では今までの記載通りとし、発売を待ってその使用法など解説する予定を立てている。

皆が目にする「治療法の選択」は講演会などで良く使用されているが、図表のみがガイドラインを離れ、独り歩きしている。どうしても図表に目が行きがちだが、集約の経緯および根拠について記載した本文を十分に読み込んでいただきたい。実際の治療法の選択の図表に関しては、今回の改訂前から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持つとしてした。その点は今回も変わっていない。同じ病型でも重症度により

重症度	軽症	中等症		重症	
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 Th2 サイトカイン阻害薬	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 ③ Th2 サイトカイン阻害薬 ④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
	①, ②, ③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のいずれか1つ. 必要に応じて①, ②, ③に④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1-2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、数カ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3. 通年性アレルギー性鼻炎の治療（文献1より引用）。

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（図3, 4）。

今回の最大の改訂点は治療（第5章）の部分にCQ&Aを新設したことである。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項目を採り上げ（図5）、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-MARJ2013ではそれを避けるため、現在の患者にどのように適用するかの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。

専門医への紹介のポイント

アレルギー性鼻炎において鼻閉が強い症例や保存的治療によって鼻閉が解消されない場合にはアレルギー性鼻炎の専門医への紹介が必須となる。アレルギー性鼻炎の反応の場である下鼻甲介に不可逆的変化を来している場合、および合併症がみられる場合である。下鼻甲介の不可逆的変化はアレルギー性鼻炎そのものによる場合と血管収縮薬の濫用などによる薬剤性鼻炎の場合がある。それぞれ病歴の詳細な採取と鼻腔所見から判断できるが、保存的治療、手術的治療のどちらを選択するかの的確な判断が必要になる。

合併症の疑いのあるアレルギー性鼻炎の患者に対して、一度は鼻鏡検査を行って、その有無を確認しておく必要がある。鼻茸の合併はアレルギー性鼻炎単独例よりも気管支喘息を持つ症例に頻度

重症度	初期療法	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	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②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 + 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 + 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
	くしゃみ・鼻漏型には①, ②, 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型には③, ④, ⑤のいずれか1つ.	①と点眼薬で治療を開始し, 必要に応じて②を追加				必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の1-2週間に限って用いる. 鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬を4-7日間処方して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		点鼻用抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬またはステロイド薬	
			アレルギー免疫療法		鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
		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めに切り替える。

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4. 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択（文献1より引用）。

が高く、アスピリン過敏症ではさらに高頻度であるので注意が必要である。基本的には鼻茸は副鼻腔炎に併発する病態と考えられる。この場合、手術療法が選択されることが多いので、あまり進行していない段階での紹介が必要である。

アレルギー免疫療法が必要な場合、または患者自身が希望する場合もアレルギー性鼻炎専門医への紹介の対象となる。アレルギー免疫療法の普及は治療という観点からばかりでなく予防の見地か

らも推進すべき治療法である。実際にはその選択は減少の傾向にあるといわざるを得ず、施行する医療機関は限定的であるのが現状である。ただ舌下免疫療法の普及度合いによって皮下、舌下の混乱、舌下の比重過多など医療実情の変更が生じる可能性がある。これに関してはすでに欧米でもわずかな混乱が生じている。

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	漢方薬はどのような患者に有効か.
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 5. Clinical Question (文献 1 より引用).

終わりに

PG-MARJ2013 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捉え、それに応じた治療法を選択する際に参考にしていただく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 を著しく損なう疾患だけに、主治医の治療選択の幅を必要以上に制限しないという方針に立ったためである。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 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—2013 年度版 (改訂 7 版) ライフサイエンス.