

総 説

後藤 稜

日本医科大学耳鼻咽喉科

日耳鼻 124: 943-947, 2021

「第121回日本耳鼻咽喉科学会総会ランチョンセミナー」

最新のアレルギー性鼻炎治療

—ガイドライン改訂と抗ヒスタミン薬による治療戦略—

鼻アレルギー診療ガイドライン2020年版（改訂第9版）が2020年7月に改訂された。今回の改訂では2019年に実施されたアレルギー性鼻炎有病率調査結果が掲載されたこと、病態メカニズムに自然Ⅱ型リンパ球の関与が明記されたこと、重症・最重症スギ花粉症に対して抗IgE抗体療法が推奨されたことなどが新しい改訂ポイントである。

アレルギー性鼻炎・花粉症の治療の原則は、抗原除去・回避、薬物療法、アレルギー免疫療法、手術療法の4つがある。

近年、薬物療法薬では複数の非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬が新しく上市された。鎮静作用がほとんどなく、安全性が高い薬剤が選択できるようになった。舌下免疫療法ではスギ舌下錠が市販され舌下液よりも高い有効性を示し、スギ舌下錠とダニ舌下錠の併用も安全性の高い治療法であることが臨床研究で確かめられた。低年齢のスギ花粉症有病率が増加しているが、根治的治療であるアレルギー免疫療法を小児期から積極的に開始することも考慮すべきである。また、2019年12月にはアレルギー性鼻炎領域では、世界初の生物学的製剤が重症以上のスギ花粉症に対して適応追加された。

抗ヒスタミン薬などの薬物療法や舌下免疫療法は軽症から最重症までの患者に推奨されているが、抗IgE抗体療法は重症以上のスギ花粉症に対してのみ使用できる。患者の病型や重症度に応じて適切に治療方法を選択すべきである。

キーワード：非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬、舌下免疫療法、
抗IgE抗体療法、
鼻アレルギー診療ガイドライン2020年版（改訂第9版）

1. はじめに

アレルギー性鼻炎・花粉症の治療の原則は、抗原除去・回避、薬物療法、アレルギー免疫療法、手術療法の4つがある。

近年、薬物療法薬では複数の抗ヒスタミン薬が新しく上市された。また舌下免疫療法ではスギ舌下錠が市販され舌下液よりも高い有効性を示し、スギ舌下錠とダニ舌下錠の併用も安全性の高い治療法であることが臨床研究で確かめられた。

2019年12月にはアレルギー性鼻炎領域では世界初のバイオ製剤（抗IgE抗体療法）が重症花粉症に対して適応追加された。

抗ヒスタミン薬や舌下免疫療法は軽症から最重症まで

の患者に用いられ、抗IgE抗体療法は重症以上のスギ花粉症に対して使用できる。即効性という観点では抗ヒスタミン薬や抗IgE抗体療法を行い、時間をかけてじっくり治療できるのであればアレルギー免疫療法を選択する。

2. ガイドラインの改訂点

アレルギー性鼻炎に対する診療ガイドラインは、第5回日本アレルギー学会春季臨床大会特別シンポジウムをきっかけに1993年に「鼻アレルギー（含花粉症）の診断と治療」として発表された。その後1995年に改訂され、1999年の改訂第3版からは現在と同じ「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」として発行さ

れている。治療の「参考」となるように作られたもので、治療法を「規定」するものではないという作成当初からの考えが受け継がれている。2020年7月に最新の鼻アレルギー診療ガイドライン2020年版（改訂第9版）が出版された¹⁾。

今回の改訂では2019年に実施されたアレルギー性鼻炎有病率調査結果が掲載されたこと（図1）²⁾、病態メカニズムに自然II型リンパ球の関与が明記されたこと（図2）¹⁾、重症・最重症スギ花粉症に対して抗IgE抗体療法が推奨されたこと（表1）¹⁾などが新しい改訂ポイントである。

アレルギー性鼻炎の有病率調査は、1998年と同様の調査方法を用い、2008年に引き続き今回で3回目の実施となった²⁾。2019年のアレルギー性鼻炎全体の有病率は49.2%だった。その中でスギ花粉症は38.8%にまで増加

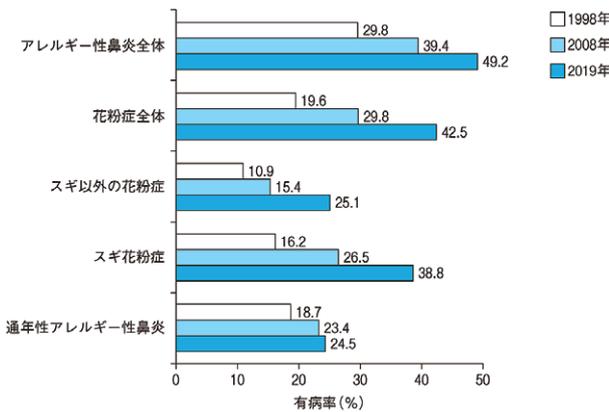


図1 1998年、2008年、2019年の有病率（文献2より）

している。特に10歳以下の低年齢の有病率増加が著明で、さらに10歳代から50歳代までは約45%、ほぼ2人に1人の有病率を示している。つまりスギ花粉症は社会生産性や労働効率に与える影響が極めて大きいことが想定される（図3）²⁾。

病態メカニズムに自然II型リンパ球の関与が新たに明記された。気管支喘息や皮膚疾患に比較して十分なエビデンスが少ない点もあるが、今後の基礎的研究、生物学的製剤の反応性などから病態解明が進んでいくことが期待されている領域である。

3. 最新の抗ヒスタミン薬

ヒスタミンという物質は1907年に初めて合成され、その30年後には世界で初めての抗ヒスタミン薬が開発された。中枢抑制作用があることはその数年後にはすでに明らかになっていた。従来の抗ヒスタミン薬（特に第1世代）のほとんどは眠気、口渇、尿閉などの副作用が少なからず発生していたが、近年の非鎮静性抗ヒスタミン薬はこれらの副作用はほとんど出現しなくなってきた。理想的な抗ヒスタミン薬の特徴として、鎮静作用がなく、即効性があり、薬物相互作用の少ないことが挙げられるが、1990年以降になるとそのような薬剤が複数上市されてきた。

抗ヒスタミン薬を選択する時には、脳内ヒスタミン受容体占拠率に注目し占拠率20%以下の非鎮静性抗ヒスタミン薬を処方すべきである（図4）¹⁾。脳内ヒスタミン受容体はヒスタミン神経系、すなわち学習、覚醒、摂食、痙攣抑制に重要な機能を担っているが、鎮静作用の強い抗ヒスタミン薬ではこれらの重要な機能が抑制されてし

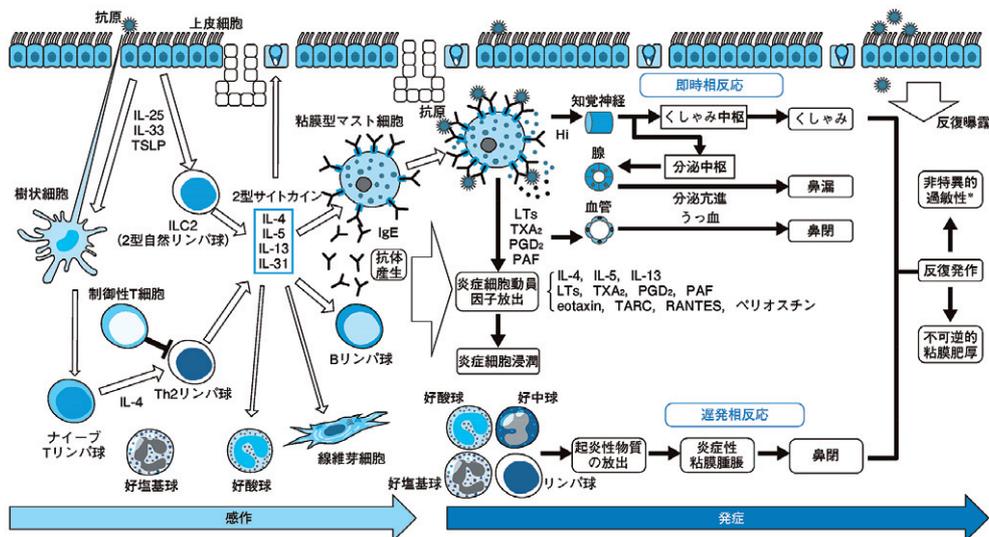


図2 アレルギー性鼻炎症状発現のメカニズム（文献1より）

表 1 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)

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 ⑥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 ①～⑥のいずれか1つ。 ①～⑤のいずれかに加え、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 オプションとして点鼻用血管収縮薬を2週間程度、経口ステロイド薬を1週間程度用いる。
		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			抗IgE抗体	
					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				

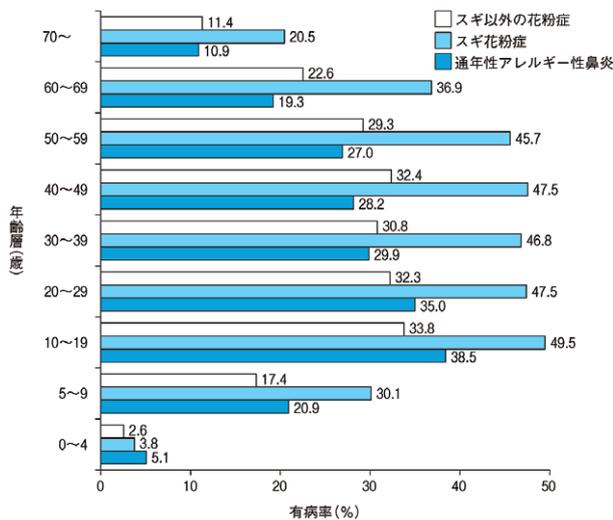


図 3 年齢層別有病率 (2019年) (文献 2 より)

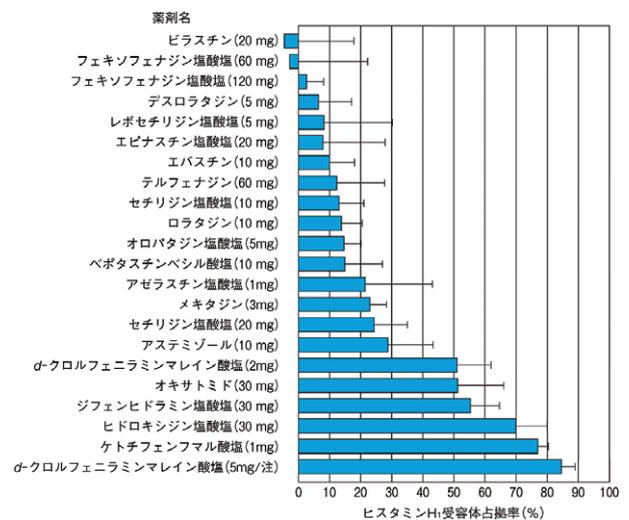


図 4 脳内 H₁ 受容体占拠率 (文献 1 より)

表2 第2世代ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の使用における禁忌事項および慎重投与（文献1より）

禁忌・慎重投与	ケトチフェン	アゼラスチン塩酸塩	オキサトミド	メキタジン	エピナスチン塩酸塩	エバスチン	セチリジン塩酸塩*	ベポタスチンベシル酸塩	フェキソフェナジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩	ロラタジン**	ピラスチン	ルパタジンフマル酸塩
高齢者	注	注	慎	慎		注	慎	注		慎	慎		慎
腎機能低下患者				慎			慎	慎		慎	慎	慎	慎
肝機能障害患者			慎		慎	慎	慎			慎	慎		慎
緑内障患者				禁									
前立腺肥大などの下部尿路閉塞性疾患患者				禁									

注：注意，慎：慎重投与，禁：禁忌

*レボセリジン塩酸塩を含む，**デスロラタジンを含む。

まう。具体的な例としてヒスタミン神経系が抑制されると睡眠の質が悪化することや学習能力が低下することも確かめられている³⁾。このような重要な脳機能を低下させてまでも、鎮静作用を有する抗ヒスタミン薬を使用する必要があるか改めて考えるべきである。

2016～2017年の2年間で、わが国で新規抗ヒスタミン薬としてピラスチン、デスロラタジン、ルパタジンの3剤が発売された。これらの剤形は従来からある内服薬であるが、2018年になると新しいドラッグデリバリーシステムとして世界初の貼付剤の第2世代抗ヒスタミン薬が発売された。内服薬で共通する特徴は即効性や安全性を重視した薬剤が多いことであり、最近のトレンドといえる。この数年で非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬がさらに進化したということもできるだろう。一方貼付剤は、薬物濃度の立ち上がりは緩徐だが、血中濃度が安定しやすいという特徴がある。同一成分の薬剤を内服するよりも眠気の副作用が減少している。

非鎮静性抗ヒスタミン薬がはじめて市販されてから約30年が経過している。この間僅かずつではあるが副作用が少なく、安全性が高く、使用しやすい製剤に進化してきている。薬の特徴を理解して適切な処方を行う必要性があるが、合併症やほかの薬剤との相互作用にも注意すべきである。今回のガイドラインの改訂では高齢者や腎機能障害、肝機能障害がある場合の薬剤選択に参考となるように、添付文書の注意事項を一覧にまとめているので日常診療の参考にしていきたい（表2）¹⁾。

4. 舌下免疫療法

わが国では2014年にスギ舌下免疫療法治療薬が液剤として初めて市販された。2015年にはダニ舌下錠が上市され、2018年には用量設定試験の結果に基づきスギ舌下錠が市販されることになった。

スギ舌下錠は液体では不可能だった高用量のアレルゲンを製剤化できた新製品である。舌下液では用量設定試験を実施できなかったが、錠剤では2,000, 5,000, 10,000JAUの3用量による用量設定試験を実施することができた。その結果5,000JAUは2,000JAUより有意に効果が高いことが示された。10,000JAUと5,000JAUの効果は同様だったため、舌下液の2.5倍量である5,000JAUが維持量と規定された。舌下液では治療2年目に症状薬物スコアを30%減少させる効果を示したが、舌下錠では1年目ですでに約30%の抑制効果を認めている⁴⁾。適切な治療アレルゲン量を設定できたため、効果発現が早くなった。

舌下免疫療法が普及するにつれ、スギとダニの併用療法について臨床現場から多数の疑問・質問が寄せられた。その問題を解決するために全国多施設共同で臨床研究を実施した⁵⁾。治療開始1カ月間は単剤を投与し、2カ月目から2剤目を追加し全体で3カ月間の安全性を調査した。2剤を投与する間隔は5分以内と設定した。この方法で併用した場合には、副反応の発現は大きく増えることなく、2剤併用した場合にも重篤な副反応が発生することはなかった。血清学的には投与したアレルゲンに対するIgE抗体やIgG4抗体の推移を見ると、それぞ

れのアレルゲンに対して妥当な免疫応答が起こっているものと考えられた。この結果から、有効性についても併用によって変化することはないだろうと考えられる。

5. 抗IgE抗体療法

2019年12月に抗IgE抗体療法が重症以上のスギ花粉症患者に対して適応追加された。このことは、世界で初めて鼻炎に対して正式に適応が認められた大きなステップである。1週間以上抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を使用しても重症または最重症の症状を認める症例で、スギ特異的IgE抗体クラス3以上の場合に使用できる。従来の薬物療法はマスト細胞が活性化し放出された化学伝達物質をブロックしていたが、抗IgE抗体はマスト細胞を活性化させないことによりアレルギー反応をさらに上流で抑制させるものである。3カ月間の治療期間で標準治療（抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用）と比較して有意に症状を抑えることができた⁶⁾。実臨床においては、最適使用推進ガイドラインや保険適応上の留意事項に従って投与する必要がある。喘息やアトピー性皮膚炎などほかのアレルギー疾患同様、病態メカニズムを考慮すればアレルギー性鼻炎に対しても効果が期待できる生物学的製剤が存在する。将来的に、適切な臨床試験が実施され、鼻炎への適応拡大が実現することを期待している。

6. 終わりに

気管支喘息やアトピー性皮膚炎の有病率は近年横ばいになってきたが、アレルギー性鼻炎の有病率はなお増加傾向にあり、低年齢化も進んでいる。

このような状況を考慮すると、アレルギー性鼻炎・花

粉症の治療においては、患者の病型や重症度に応じて治療方法を選択し、年齢や通院環境に即した長期的観点に基づいた治療法を1人1人の患者に提案していくことが重要になってくるだろう。

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2020年版（改訂第9版）。ライフ・サイエンス；2020。
- 2) 松原 篤，坂下雅文，後藤 穰，他：鼻アレルギーの全国疫学調査2019（1998年，2008年との比較）速報 耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として。日耳鼻 2020；123：485-490。
- 3) Church MK, Maurer M, Simons FE, et al: Risk of first-generation H₁-antihistamines: a GA₂LEN position paper. Allergy 2010；65：459-466。
- 4) Gotoh M, Yonekura S, Imai T, et al: Long-term efficacy and dose-finding trial of Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol Pract 2019；7：1287-1297.e8。
- 5) Gotoh M, Okubo K, Yuta A, et al: Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. Allergol Int 2020；69：104-110。
- 6) Okubo K, Okano M, Sato N, et al: Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care: A randomized study. J Allergy Clin Immunol Pract 2020；8：3130-3140。

連絡先 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

日本医科大学耳鼻咽喉科 後藤 穰