

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Medicament News (2010.10) 2029号:1~3.

特集＝アレルギー性疾患の薬物治療
■アレルギー性鼻炎■

原 瀧保明、長門利純

MEDICAMENT NEWS

第209号 2010年10月5日 火曜日

発行所
株式会社 ライフ・サイエンス
発行人/市原 敬之
〒150-0001
東京都渋谷区神宮前5-53-67コスモス青山
Medicament News編集部
(電話)03-3407-8952(直通)
03-3407-8963(代表)
ISSN 1347-3204
購読料/1年 10,440円(税込)
(毎月3回5・15・25日発行)

特集＝アレルギー疾患の薬物治療

■ アレルギー性鼻炎 ■

● くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉の発症機序を理解する ● 適切な診察と検査を行い、症状の程度と病型から重症度を決定する ● 治療薬の種類と特徴 ● 薬剤選択、投与方法の実際と注意すべき副作用



旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

原 瀧 保明(教授) - 写真 -, 長 門 利純(助教)

INTRODUCTION

現在、多くのアレルギー性鼻炎治療薬が存在するが、効果的かつ適切な薬物治療を行うためには、3主徴であるくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉の発症機序を理解することが必要である。その上で、患者からの詳細な問診と診察、検査を行い、アレルギーの原因が通年性か季節性(花粉症)かを診断するとともに、「鼻アレルギー診療ガイドライン」¹⁾に基づいて、病型と重症度を決定することが重要となる。病型は、くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、両型を併せ持つ完全型に分けられる。また、3主徴の程度から軽症、中等症、重症、最重症と重症度を決定し、病型と組み合わせることによって内服薬の種類や鼻噴霧用ステロイド薬の併用を考えていくことになる。

さらに、実際の診療においては、患者のニーズ、ライフスタイル、QOLといった部分も薬剤選択の重要な要素となる。また、前立腺肥大や緑内障などの合併症の有無、小児や高齢者など年齢の問題、抗ヒスタミン薬による眠気の副作用、妊娠の有無といったことも考慮する必要がある。

1 1 くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉の発症機序を理解する

くしゃみと水性鼻漏は鼻粘膜の三叉神経終末のヒスタミンH₁受容体に肥満細胞から放出されたヒスタミンが結合し、その刺激が中枢に送られ、迷走神経や副交感神経を介して生じる。一方、鼻閉は局所に放出されるロイコトリエンやトロンボキサンA₂、プロスタグランジンD₂が鼻粘膜血管内皮細胞や血管平滑筋に作用して、容積血管の拡張や血管透過性の亢進をもたらすことにより生じる。つまり、アレルギー性鼻炎の治療薬はこの一連の流れをブロックするように作られており、薬物の種類によってブロックする部位が異なるため、効果を及ぼす症状も異なるという特徴がある。

2 2 適切な診察と検査を行い、症状の程度と病型から重症度を決定する

まず、詳細な問診を行う。症状の種類や程度以外にも、年齢、性別、職業、発症年齢、好発期、合併症、アレルギー既往歴、過去の治療歴などが使用薬剤の選択に影響することがある。また、

耳鼻咽喉科医専門医による鼻鏡検査は必須であり、鼻粘膜の状態や鼻漏の程度を評価するとともに、鼻汁を採取して好酸球検査を行う。さらに、抗原決定のために皮膚テストや血清特異的IgE抗体定量、誘発テストなどを行い、最終的に通年性か、季節性かを診断する。これらの検査を適宜行うことにより、アレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻

炎を鑑別することができるため、問診や症状からだけで安易にアレルギー性鼻炎と診断することは避けるべきである。

発症機序から考えてもわかる通り、くしゃみと水性鼻漏の程度は強く相関するため、この2つを主症状とする病型をくしゃみ・鼻漏型、鼻閉が主症状である場合を鼻閉型、さらに両型を併せ持つ場合を完全型として、病型別に分類する。さらに、1日のくしゃみ回数、1日の鼻かみ回数、口呼吸の時間で各症状の程度を分類し、病型と組み合わせることで軽症、中等症、重症、最重症に分ける(表1)¹⁾。

以上のように、適切な診察と検査を行い、かつ、重症度分類から患者の状態を的確に把握することではじめて薬物の選択を考慮することができる。

3 3 治療薬の種類と特徴

アレルギー性鼻炎治療薬は①ケミカルメディエーター遊離抑制薬、②ケミ

Page Guide

特集＝アレルギー疾患の薬物治療	
アレルギー性鼻炎/旭川医科大・原瀧保明	1
アレルギー性結膜疾患/北海道大・南場研	4
気管支喘息/京都大・新実彰男	7
[Report from the Frontier] No.122	
碑文谷病院における脳卒中診療の最前線	
医療法人社団爽玄会碑文谷病院・奈良一成、深作和明、大野晋吾、永山和樹、奈良春代	10
医学会日程一覧(11月)	12
[新薬展望] T細胞選択的共刺激調節剤「オレンシア」	14

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本紙の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

表1 アレルギー性鼻炎症状の重症度分類(文献1)より引用, 一部改変)

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏*					
		+++	++	+	-		
鼻閉	+++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症	くしゃみ・鼻漏型
	++	最重症	重症	重症	重症	重症	
	+	最重症	重症	中等症	中等症	中等症	鼻閉型
	-	最重症	重症	中等症	軽症	軽症	
		最重症	重症	中等症	軽症	無症状	充全型

*くしゃみか鼻漏の強い方をとる

各症状の程度は以下とする

種類	程度	+++	++	+	-
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)		21回以上	20~11回	10~6回	5~1回
鼻汁 (1日の平均鼻かみ回数)		21回以上	20~11回	10~6回	5~1回
鼻閉		1日中つまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり

カルメディエーター受容体拮抗薬, ③ Th2サイトカイン阻害薬, ④ステロイド薬に分類される(表2)^{1,2)}。治療薬の特徴を表3に簡単にまとめた³⁾。①は肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離を抑制する薬剤であり、眠気がない、鼻閉にもやや効果があるなどの利点があるが、効果はマイルドなため臨床効果発現が遅い。②には実際の臨床で第一選択となることが多い、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬(以下抗ヒスタミン薬)とロイコトリエン受容体拮抗薬

(以下抗ロイコトリエン薬)をはじめ、プロスタグランジンD₂受容体拮抗薬(以下抗PGD₂薬)やトロンボキサンA₂受容体拮抗薬(以下抗TXA₂薬)が含まれる。抗ヒスタミン薬はくしゃみや鼻漏に効きやすく効果の発現が早い、眠気の副作用がある。しかしながら、第2世代抗ヒスタミン薬のうち、後期のものにおいては眠気の副作用は著明に改善されており、治療の中心となる薬剤である。抗ロイコトリエン薬や抗PGD₂薬、抗TXA₂薬は鼻閉に効果的で

眠気はないが、即効性で若干劣る。③はTh2細胞からのサイトカインであるIL-4、IL-5産生を抑制する薬剤であり、単独使用よりも他の作用機序を持つ薬剤との併用でその増強効果が得られる。④には鼻噴霧用ステロイド薬と全身ステロイド薬が含まれる。鼻噴霧用ステロイド薬は3主徴に等しく効果があるため、症状改善効果の強い薬剤である。局所投与のため、1年以上の連用でも全身的副作用は少ない。鼻噴霧用ステロイド薬では制御できない症例、特に

鼻閉が強い症例に対してステロイド薬内服(目安はプレドニゾロン20~30mg/日)を行う場合があるが、副作用を考えると1週間以内の短期投与にとどめるべきである。

4 薬剤選択, 投与方法の実際と注意すべき副作用

上述した病型と重症度および各薬剤の特徴を考慮して治療法の選択を行うことになる。「鼻アレルギー診療ガイドライン」に記載されている通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の治療方法をそれぞれ表4と表5に示す³⁾。中等症以上の症例に対しては、くしゃみ・鼻漏型で第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬、鼻閉型もしくは充全型で抗ロイコトリエン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を中心に治療薬を組み合わせることが多い。また、重症・最重症症例で鼻閉の強い症例では鼻専用血管収縮薬を用いることもあるが、漫然とした使用は薬剤性鼻炎を引き起こすため、7日間程度の使用に留めるべきである。

通年性と季節性の治療法の最大の違いは、初期療法の有無である。例年、強い花粉症症状を示す症例では、花粉飛散予測日あるいはその1~2週間前、もしくは症状が少しでも現れた時点で治療を開始する初期療法を勧める。予測される花粉飛散量と、最も症状が強い時期における病型、重症度を基に用いる薬剤を選択する。

また、実際の臨床においては、薬剤の副作用や患者の合併症、患者のライフスタイルやニーズも考慮して使用する薬剤を選択する必要がある。第一選択となりやすい抗ヒスタミン薬では、第2世代後期のものは有効性、持続時間、副作用の点でかなり進歩したが、

表2 アレルギー性鼻炎治療薬(カッコ内は商品名)(文献1,2)より引用, 一部改変)

	経口用	局所用	
①ケミカルメディエーター遊離抑制薬	トラニラスト(リザベン®) ベミロラストリウム(アレギザール®, ベミラストン®) アンレキサノクス(ソルファ®)	クロモグリク酸ナトリウム(インタール®) アンレキサノクス(ソルファ®)	
②ケミカルメディエーター受容体拮抗薬	抗ヒスタミン薬 (第1世代)	d-マレイン酸クロルフェニラミン(ボララミン®) フマル酸クレマスチン(タベジール®)など	
	抗ヒスタミン薬 (第2世代)	フマル酸ケトチフェン(ザジテン®) 塩酸アゼラスチン(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®) フマル酸エメダスチン(ダレン®, レミカット®) 塩酸エピナスチン(アレジオン®) エバスチン(エバステル®) 塩酸セチリジン(ジルテック®) ベシル酸ベボタスチン(タリオン®) 塩酸フェキソフェナジン(アレグラ®) 塩酸オロパタジン(アレロック®) ロラタジン(クラリチン®)	塩酸レボカバステチン(リボスチン®) フマル酸ケトチフェン(ザジテン®)
	抗ロイコトリエン薬	ブランルカスト水和物(オノン®) モンテルカスト(シングレア®, キプレス®)	
	抗プロスタグランジンD ₂ ・トロンボキサンA ₂ 薬	ラマトロバン(バイナス®)	
③Th2サイトカイン阻害薬	トシル酸スプラタスト(アイビーディ®)		
④ステロイド薬	ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン合剤(セレスタミン®)	プロピオン酸ベクロメタゾン(アルデシン®, 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®) フルチカゾンフランカルボン酸エステル(アラミスト®) 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®)	

表3 アレルギー性鼻炎治療薬の特徴(文献3)より引用、一部改変)

	遊離抑制薬	抗ヒスタミン薬	抗ロイコトリエン薬	抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬	ステロイド
即効性	△	◎	△	△	△
くしゃみ	△	◎	○	○	◎
鼻汁	△	◎	○	○	◎
鼻閉	○	△	◎	◎	◎
眠気	-	+	-	-	-

表4 通年性アレルギー性鼻炎の治療(文献1)より引用)

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第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③TH2サイトカイン阻害薬 ①, ②, ③のいずれか1つ。	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③TH2サイトカイン阻害薬 ④噴霧用ステロイド薬 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。	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③噴霧用ステロイド薬 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	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または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5~7日間に限って用いる。
鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術					
特異的免疫療法					
抗原除去・回避					

症状が改善してもすぐに投薬を中止せず、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

表5 季節性アレルギー性鼻炎の治療(文献1)より引用)

重症度	初期療法	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完全型	くしゃみ・鼻漏型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③TH2サイトカイン阻害薬 ④抗LTs薬 ⑤抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ①, ②, ③, ④, ⑤のいずれか1つ。	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②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2世代抗ヒスタミン薬 + 噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬 + 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
鼻閉型または鼻閉を主とする完全型					
鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs + 第2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5~7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					

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

眠気の副作用は皆無ではなく、さらに、学力や作業効率の低下をきたす人もいるため、患者の職種などによっては十分な説明を必要とする。また、高齢者において抗ヒスタミン薬は前立腺や緑内障の増悪因子となりうるので注意する必要がある。妊婦に対しては妊娠4カ月半までは原則として薬物治療は避け、妊娠5カ月を過ぎて薬物治療が必要な場合には内服薬よりも局所点鼻薬を用いるようにすべきである。小児の薬物治療は基本的に成人に準ずるが、使用できる薬剤は成人よりも種類が少なく、小児用剤型がある薬物でもアレルギー性鼻炎に適応がないものもある。また、抗ヒスタミン薬の中枢抑制副作用は成人より少ないが、興奮状態を誘発することもあり注意を要する。鼻噴霧用ステロイドは成人では副作用がほとんど認められないが、小児では慎重に投与する必要があり、漫然とした長期使用は避けるべきである。

このように、表4、表5に示した薬剤の選択方法は推奨であって絶対的なものではない。ガイドラインを理解しつつ、個々の患者にあった治療薬を選択することが重要である。また、アレルギー疾患において抗原の除去や回避は最も基本的な治療法であることから、患者への生活指導を怠らないようにし、薬物治療が効果を示さない場合には特異的免疫療法や外科的治療を考慮することも忘れてはならない。

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—2009年版(改訂第6版)。ライフ・サイエンス、東京、2008
- 2) 菊地 茂：【ここが知りたいアレルギー性鼻炎Q&A】治療 花粉症の薬物療法について教えてください。JOHNS 25(3)：375-378, 2009
- 3) 黒野祐一：【耳鼻咽喉科アレルギーの治療薬update】鼻・副鼻腔のアレルギー疾患と治療薬の使用法。ENTONI 104：6-18, 2009