

ランチョンセミナー3

アレルギー性鼻炎

こどもの喘息・アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎

勝 沼 俊 雄

(東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科)

喘息児はしばしばアレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎を合併する。そして病態的に、上気道炎症と下気道炎症は相互に影響を及ぼし合う。従って臨床的には、上気道に対しても、下気道に対しても、ともに適正な対応を行えば気道症状全体が改善される。抗原回避など効果が共通する内容を基礎とし、双方に必要な治療を施すべきである。

キーワード：こどもの喘息，アレルギー性鼻炎，慢性の副鼻腔炎

はじめに

喘息児はしばしばアレルギー性鼻炎を合併する。喘息から見た合併頻度はアレルギー性鼻炎で60～80%以上、慢性副鼻腔炎は40～60%と推測されている¹⁾。近年は、同一の気道アレルギー炎症における上気道の表現型がアレルギー性鼻炎であり、下気道の表現型が喘息であるとの仮説も提唱されている²⁾。いわゆる“one airway, one disease”と呼ばれる概念である。このようにアレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎の存在は、喘息コントロールの不安定化・難治化、慢性咳嗽の主要な原因となり得る。

本稿では文献の考察を加えつつ筆者の考えを述べさせて頂く。

アレルギー性鼻炎と喘息との関連

アレルギー性鼻炎は喘息の病態と関連するのだろうか？

文献的に、①疫学的、②解剖学的、③生理学的、④免疫学的、⑤病態学的、⑥治療学的側面

から両者の密接な関連性が示されている³⁾。

①は既述の通り、相互合併頻度の高さや、アレルギー性鼻炎患者における高い喘息発症リスクを論拠とする。②は気道全般に渡る上皮の同一性、③は共通の自律神経支配に基づく。④としては、両者に共通する主要なエフェクター細胞として、マスト細胞、好酸球、T細胞等の関与がある。⑤としては両者に共通する病態として気道閉塞が挙げられる。⑥ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド、抗原特異免疫療法は両疾患にとって主要な治療である。

近年、Ohtaらは日本人の喘息患者（16歳以上）におけるアレルギー性鼻炎と喘息との関連を報告した⁴⁾。その報告によると、喘息患者の2/3がアレルギー性鼻炎を合併しており、喘息症状の不安定化に関与していた。

このように、アレルギー性鼻炎と喘息との関連を示唆する報告は多い。

表 アレルギー性鼻炎が喘息に影響を与えるメカニズム・根拠

- ◆鼻—気管支反射 (Nasobronchial reflex)
- ◆RV (ライノウィルス: Th2 炎症⇒ICAM-1 発現増強)
- ◆後鼻漏刺激
- ◆T 細胞移動 (上気道⇒下気道)
- ◆AR 治療⇒喘息の改善

アレルギー性鼻炎 (上気道) が喘息 (下気道) へ影響するメカニズムと根拠

では鼻アレルギー (上気道) はどのように喘息 (下気道) へ影響するのだろうか?

大別すると、表 1 に示す通り 5 種ほどの機序・根拠が想定される。すなわち、①鼻—気管支反射 (Nasobronchial reflex)^{5,6)}、②ライノウィルスの影響^{7,8)}、③後鼻漏刺激⁹⁾、④ T 細胞の上気道から下気道への移動、⑤アレルギー性鼻炎治療による喘息の改善効果¹⁰⁾である。

①は鼻～鼻咽頭への物理的刺激の下気道収縮効果と、アトロピン投与による抑制が根拠となっている。②は喘息にとっての主要な増悪因子であるライノウィルスの感染受容体 ICAM-1 発現が、鼻粘膜の抗原曝露によって増強されることが根拠となっている。③は後鼻漏中の炎症性細胞やメディエーターが直接下気道を刺激するという説であるが、反論もある。

一方で、下気道から上気道への波及効果も示唆されている。Becky Kelly らによれば肺区域に対する抗原チャレンジは、鼻粘膜の炎症レベルにも波及したという¹¹⁾。

慢性副鼻腔炎と喘息との関連

慢性副鼻腔炎に関しても、喘息増悪因子としての重要性が指摘されている。副鼻腔症状と下気道症状とを結びつけるメカニズムに関して、いくつかの仮説が示されている。

その第一は、後鼻漏中の炎症性細胞やメディエーターが直接下気道を刺激するという説であり、主に動物実験の結果から導き出された¹²⁾。一方で、放射性同位元素を用いたヒトの研究に

おいては、後鼻漏の下気道への直接的な吸引・侵入は認められておらず¹³⁾、この仮説は確定的といえない。

第二は、副鼻腔から咽頭に至る鼻汁通過 (流出) 経路と気管支との間の神経反射である。すなわち、副鼻腔の活動性炎症が副鼻腔、鼻腔、咽頭の神経受容体を介して、副交感神経作動性に気道収縮反射を惹起するという仮説である。

その他にも、副鼻腔炎性の鼻閉による日常的な口呼吸が、低温で乾燥した空気の慢性的吸入を惹起し、そのために気道過敏性が亢進する、という仮説などがあるが、いまだ確定的なメカニズムは不明である。

副鼻腔炎の活動性と気道過敏性との関連性も指摘されている。

Okayama らは慢性副鼻腔炎患者にメサコリン吸入テストを行い、慢性副鼻腔炎患者においてもメサコリン反応性、すなわち気道過敏性の亢進を認めた¹⁴⁾。そしてこの気道過敏性は、副鼻腔炎治療後有意に改善したと報告している。Bucca らは、副鼻腔炎を合併した喘息患者を対象に、副鼻腔炎の増悪期と治療後の回復期にヒスタミン吸入テストを行って気道過敏性亢進の成因を検討した¹⁵⁾。結論として彼らは、後鼻漏の咽頭刺激による咽頭—気管支反射を介した気道過敏性の亢進を指摘している。

このように、副鼻腔炎が気道過敏性の亢進を招き、喘息症状の悪化に関与している可能性は十分推測できるし、筆者の喘息診療においても頻繁に遭遇する病態といえる。

マクロライド少量長期療法

副鼻腔炎の内科的治療としては、抗生物質、去痰剤、鼻腔ステロイド噴霧等の併用が行われる。抗生物質としてはペニシリン系、セフェム系、マクロライド系などが用いられる。これらの抗生物質を常用量で使い、1～2週間連用する方法が標準的抗菌治療といえる。

近年、エリスロマイシン・クラリスロマイシンなどマクロライド系抗生物質の少量長期投与方法 (ML 療法: 抗菌の使用量の 1/3～1/4 を数

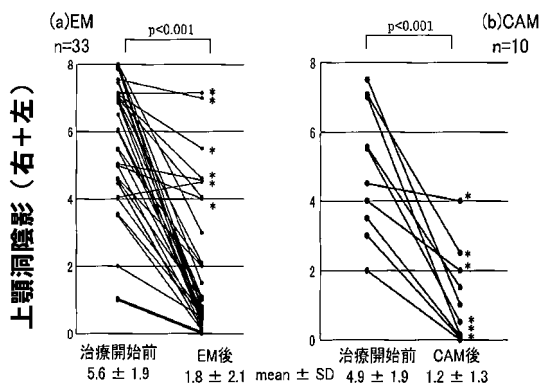


図1 マクロライド少量長期療法による上顎洞所見の変化。

ヶ月間用いる)が注目を集めている。その作用機序としては、抗菌作用よりもむしろ、気道炎症細胞からのIL-8産生抑制効果、細菌機能抑制、繊毛運動亢進作用など免疫・細胞機能修飾作用が想定されている¹⁶⁻²⁰⁾。

筆者らは当科において慢性副鼻腔炎と診断され、ML療法が施行された児童37名(男児20名, 女児17名, 4-14歳)を対象にML療法(エリスロマイシン10 mg/kg/day, クラリスロマイシン3 mg/kg/day)の有効性を検討するため、同療法前後における画像所見と臨床症状の変化を評価した²¹⁾。

その結果、画像、臨床症状のスコアは有意な改善を認め、画像所見では92%、臨床症状は68%での症例で改善した(図1)。重篤な副作用はなく、改善後は薬剤を間欠的に減量することにより再発を抑制できた。われわれはML療法を小児慢性副鼻腔炎に対する有用な治療方法と考え、日常診療においても導入している。

小児の慢性咳嗽

慢性咳嗽は、喘息の徴候としても重要であるし、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎は、その主要な原因になりうる。本稿の主題に強く関連するため、要点のみ述べさせて頂く。

小児(15歳以下)では「4週間以上」持続する咳嗽と定義される。以下、慢性咳嗽を呈する主な疾患を列記し、概説する。

- ① 気道感染後慢性咳嗽 (post infectious cough; PIC)
- ② 喘息性咳嗽
- ③ 副鼻腔気管支症候群 (sino-bronchial syndrome; SBS)
- ④ 咳喘息 (cough variant asthma)
- ⑤ 胃食道逆流現象 (gastro esophageal reflux disease; GERD)
- ⑥ 心因性・チック

①は高頻度と考えられている。気道上皮細胞傷害後の咳感受性亢進によると想定されている。②はコントロール不良な軽症喘息の症状としての慢性咳嗽である。③は後鼻漏刺激に基づく慢性咳嗽である。④は後述するように小児では稀である。⑤は成人慢性咳嗽の30~40%に認められるとする報告もあるが、小児はそれ程ではないといえる。⑥は4~5歳以上では、しばしば遭遇する咳嗽である。夜間、あるいはゲーム等に夢中な時には認めず、特徴な咳(霧笛様、犬吠様、キンキンした咳等とたとえられる)を呈する。

小児慢性咳嗽への対応と治療

小児慢性咳嗽への対応に関する筆者の考えを図2にまとめた。

筆者は問診、診察に引き続き、胸部・副鼻腔X線写真、鼻粘膜診を行う。胸部X線により、図に示すような画像診断が可能となる。また副鼻腔X線により、副鼻腔(上顎洞)炎を診断できるため、SBSを疑うことができる。気道過敏性を示すアレルギー性鼻炎患者の70-90%は好酸球性気管支炎(アトピー咳嗽とオーバーラップすると考えられている)を合併しており、鼻粘膜の診察は重要である。

以上までに診断がつかなければ、呼吸機能検査を行う。さらには β_2 刺激薬吸入後に再度、呼吸機能検査を行う。咳喘息では β_2 刺激薬吸入により症状の改善が認められるし、喘息では気道の可逆性が認められる。吸入前後で1秒量の改善率が12%以上のとき、一般に可逆性ありと評価する。測定が可能な施設においては、

小児慢性咳嗽診断チャート

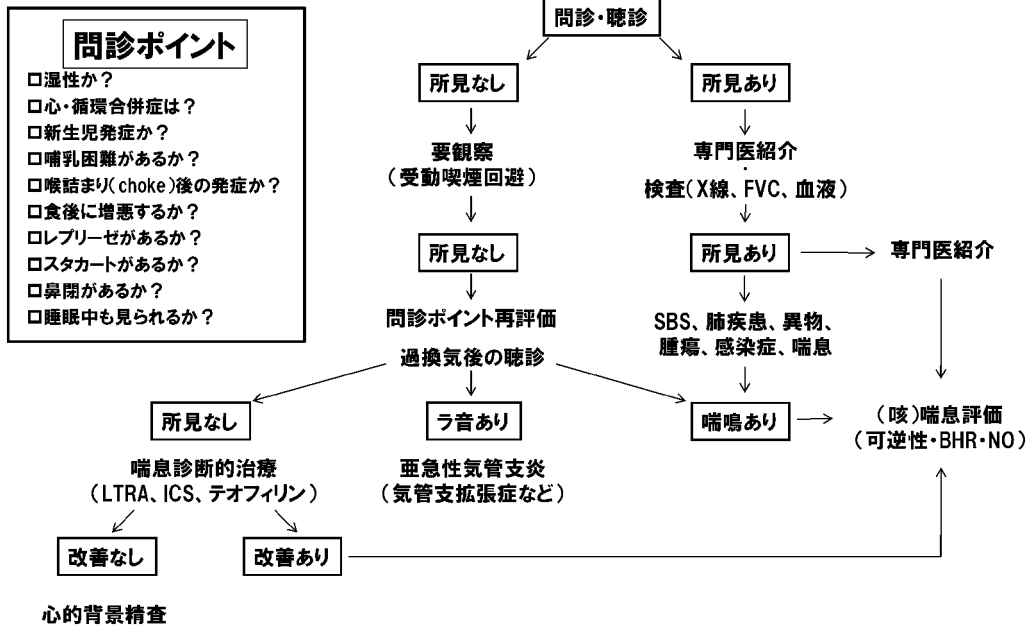


図2 小児慢性咳嗽への対応 (私案)

気道過敏性検査や呼気中 NO 測定により一層診断が確実となる。

心因性咳嗽は、診察中にも特有の咳嗽を示すことが多く容易に疑える。ただし、誤診を回避するため最低限の鑑別は必要である。

成人の慢性咳嗽において、咳喘息は最も重要な原因疾患と考えられるが、小児においては極めて稀と考える。この点、日常の小児咳診療におかれてはご注意願いたい。

最後に

小児の喘息とアレルギー性鼻炎に共通する対応として、抗原曝露への配慮も大切である。米国の都市部に住んでいる5~11歳の屋内吸入性抗原陽性喘息患児を対象とした研究において、抗原回避(チリダニ抗原・有毛動物抗原・受動喫煙の回避)の有効性が、非回避群との比較において報告されている。すなわち抗原回避を行った群では、実施開始時から1年後まで、および1年後から2年後までの各期間において有症状日数がそれぞれ有意に減少していた²²⁾。

まずは環境を整えるよう助言を施した上で、薬物的な介入を考えたい。

文献

- 1) de Benedictis FM et al.: Rhinosinusitis and asthma. Epiphenomenon or causal association? Chest 1999; 115: 550-556.
- 2) Bergeron C, Hamid Q: Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. Allergy Asthma Clin Immunol. 2005; 1: 81-87.
- 3) Ciprandi G, Passalacqua G: Allergy and the nose. Clin Exp Immunol 2008; 153 (Suppl. 1) : 22-26.
- 4) Ohta K, Bousquet P-J, Aizawa H et al.: Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy 2011; 66: 1287-1295.
- 5) Kaufman J, Wright GW: The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. Am Rev Respir Dis 1969; 100: 626-630.
- 6) Koskela H, Tukiainen H: Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. Eur Respir J 1995; 8: 2088-93.
- 7) Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V et al.: Allergen-specific challenge induces intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects: relationships with early and late inflammatory phenomena. Am J Respir Crit Care

- Med 1994; 150: 1653-1659.
- 8) Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V et al.: Evidence of intracellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis caused by pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 738-746.
 - 9) Irvin CG: Sinusitis and asthma: an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 521-533.
 - 10) Watson WT, Becker AB, Simon FE: Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
 - 11) Becky Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN: A comparison of the airway response to segmental antigen bronchoprovocation in atopic asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 79-86.
 - 12) Brugman SM et al.: Increased lower airway responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 314-320.
 - 13) Borden PG et al.: Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 82-88.
 - 14) Okayama M et al.: Methacholine bronchial hyperresponsiveness in chronic sinusitis. *Respiration* 1998; 65: 450-457.
 - 15) Bucca C et al.: Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 52-59.
 - 16) Lin HC et al.: Erythromycin inhibits beta2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med* 2000; 94: 654-60.
 - 17) Fujita K et al.: Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 199-204.
 - 18) Takizawa H et al.: Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 266-271.
 - 19) Nagata T et al.: Effect of erythromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2251-2259.
 - 20) Takeyama K et al.: Effect of macrolide antibiotics on ciliary motility in rabbit airway epithelium in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 756-758.
 - 21) 大谷ゆう子ら：小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. *日児誌* 2009; 113: 498-502.
 - 22) Morgan WJ, et al.: Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-80.

別刷請求先：

〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1
 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科
 勝沼俊雄

Allergic rhinitis, sinusitis and asthma in children

Toshio Katsunuma

Department of Pediatrics, Jikei University Daisan Hospital

Key words: pediatric asthma, allergic rhinitis, chronic sinusitis
