

R.KENNEDY^{1,3}, L. ROBERTSON²

アレルギー性鼻炎の症状に対する光線療法の抑制効果についての研究

¹AgriTech Animal and Plant Research Centre, Warwickshire Colleges, Pershore, Worcestershire, United Kingdom²National Pollen and Aerobiology Research Centre, University of Worcester, Worcester, United Kingdom

キーワード

光線療法; アレルギー性鼻炎; 牧草花粉; 鼻腔内; アレルギー

著者の連絡先

Roy Kennedy
AgriTech research centre
Pershore College, Worcestershire
United Kingdom WR10 3JP
E-mail: rkennedy@warwickshire.ac.uk
Phone: +44 0330 135 7212

Doi

10.23822/EurAnnACI.1764-1489.111

略語

TNSS: 総合鼻症状スコア、AR: アレルギー性鼻炎

緒言

鼻は、吸い込んだ有害な可能性がある浮遊粒子に対する最初の防御線である。フィルターとして作用することで、アレルゲンが気管支樹に到達することを防ぐ。アレルギー性鼻炎 (AR) は、花粉、カビ、ほこりや特定の動物の皮屑などのアレルゲンによって生じる鼻粘膜の炎症を原因とし、鼻刺激感、くしゃみ、鼻漏、鼻閉塞などの症状を引き起こす (1)。全世界の人口の約 25% がこうした一般的な症状に罹患しており、経済的な影響を伴う、生活の質の低下を招く可能性がある (2,3)。アレルギー性鼻炎の治療では、症状に応じて抗ヒスタミン薬、コルチコステロイドまたはクロモリンなどの薬剤を単独または併用で投与することが多い。しかし、薬剤の使用を望まない患者や薬剤の使用が禁忌である患者が存在する (4)。また、使用薬剤の用量を減らしたいと考えている、あるいは薬剤では症状が十分にコントロールできないと感じているアレルギー性鼻炎患者もいる。薬剤の投与量を減らす方法の一つとして、他の治療との併用が考えられる。

要約

これまでに発表された研究によって、鼻腔中を特定の波長の光線で治療することでアレルギー性鼻炎の症状を軽減できることが示されている。本試験の目的は、屋内および屋外のアレルゲンによって誘発される様々な症状の緩和に対する光線療法機器の有効性を比較することであった。アレルギー性鼻炎患者を 2 群に分け、可視光線 (mUV/VIS) と赤外線を照射する光線療法機器を使用した群と光を照射しないプラセボ機器を使用した群を比較した。鼻光線療法は、屋内および屋外のアレルゲンへの曝露に起因するアレルギー性鼻炎の鼻症状を改善した。光線療法機器を用いた群では、ベースライン時と最終来院時の症状の強さのスコアが、有意に低下していた。光線療法機器は、アレルギー患者の生活の質 (QOL) の改善に役立つ可能性がある。光線療法は、アレルギー患者にとって、代替療法、あるいは従来の薬物療法との併用療法として適している可能性がある。

これまでに発表された研究では、鼻の中を特定の波長の光線で治療することにより、アレルギー性鼻炎の症状を軽減できることが示されている (5)。初期の研究では通年性/持続性鼻炎に対する効果が検討されたが、近年の研究 (6,7) では季節性/間欠性アレルギー性鼻炎に対する効果が検討されている。光線療法には免疫抑制作用があり、免疫性皮膚疾患の治療に広く用いられている。光線療法機器は、皮膚の即時型過敏症反応を抑制することができる。アレルギー性鼻炎の治療には、鼻腔内光線療法が適している。非盲検の 2 試験において、308 nm エキシマレーザー治療および局所 PUVA 療法は、アレルギー性鼻炎の臨床症状を効果的に抑制した (5)。無作為化二重盲検試験において、低用量 UVB、低用量 UVA および可視光線の併用は、ブタクサアレルギー患者におけるくしゃみ、鼻漏、鼻部そう痒および総合鼻症状スコアの減少に有効であることが証明された。光線療法に用いた光の波長の範囲は、赤色光から紫外線であった。

鼻腔内光線療法の臨床使用は、安全で忍容性が良好であると考えられる。ほとんどの試験の QOL スコアで、症状改善が示された。低エネルギー狭帯域赤色光線療法による治療は、アレルギー性鼻炎患者の72%で症状の改善が示され、内視鏡的には70%で他覚所見の改善が認められたが、プラセボ群での症状改善は24%であり、内視鏡的他覚所見改善率は3%であった(8)。結果には有意な差が認められた。鼻腔内光線療法は、アレルギー性鼻炎やその他の炎症性および免疫性粘膜疾患の治療選択肢となる可能性がある。

本試験の目的は、1種類以上のアレルゲンの影響を受ける可能性のある患者の季節性/間欠性および通年性/持続性アレルギー性鼻炎症状に対する光線療法の効果を検討することであった。

方法

光線療法試験機器

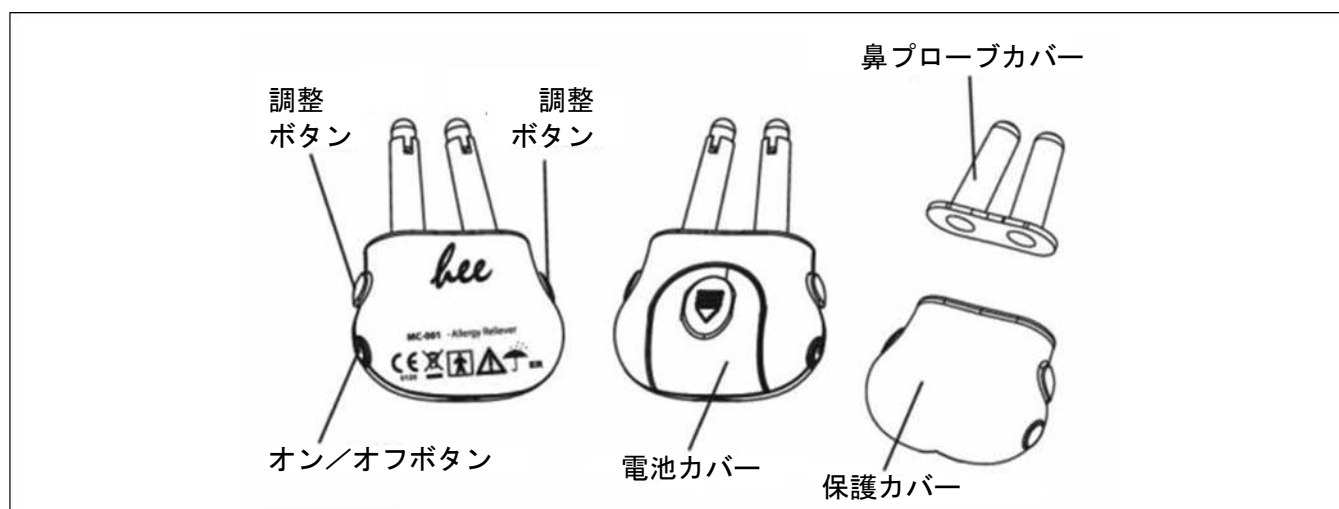
本試験で使用した光線療法機器はクラス IIA 医療機器 (Kodec Holdings 社、Unit D, 20/F., Tai Ping Industrial Centre, Block1, No57Ting Kok Road, Tai Po, New Territory, Hong Kong) であった。当該光線療法機器 (モデル番号 mc0018004) は、アレルギー性鼻炎の症状を軽減するために推奨されている2つの特定波長を照射する。可視光線 (mUV/VIS) および赤外線 (660 nm - 940 nm) である。

鼻プローブカバーを外し、オン/オフボタンを1秒間押し、この2つの波長を作用させることができる(図1)。2つの調整ボタンを押して、2本の鼻プローブを鼻腔内に挿入する。3分間の治療後、装置は自動的にオフになる。被験者は、本機器を1日2回、5~6時間の間隔を空けて各3分間使用した。対照群には光の照射のないプラセボ機器を用いた。実試験機器とプラセボ機器は日常のスケジュールに合わせて使用することが可能であったが、被験者は朝と夜に使用した。試験デザインは、機器を3週間使用し、使用2週間後(試験中間来院時)と3週間後(最終来院時)に測定を実施する、というものであった。

被験者の特性

過去の試験のデータと症例数の計算を用いて、本試験に必要な症例数を決定した(9,10)。被験者中、52例が牧草に過敏症を有し、50例がネコ及び/又は室内塵ダニに過敏症を有していた。被験者には、本試験の内容及び範囲に関する説明文書を提供し、同意説明文書への署名及び提出を要請した。選択基準及び除外基準を適用した。被験者は、18歳以上で、過去2年以内に牧草花粉あるいはネコ皮膚及び/又は室内塵ダニのアレルゲンに対して過敏症を有する者とした。喘息、鼻の変形や鼻ポリープ、敏感肌の病歴を有する者は除外した。また、初診時に内科的疾患を申告した者や風邪、インフルエンザ又は鼻炎を発症していた者も除外した。

図1-光線療法機器 (波長 660 nm - 940 nm、モデル番号 mc-0018004)。



皮膚プリックテストの方法

候補被験者に対し、標準溶液（ALK Abello 社 Soluprick SQ アレルゲンエキス 10 HEP）、陽性対照溶液（ヒスタミン二塩酸塩、ALK Abello 社 Soluprick 10 mg/mL）及び陰性対照溶液（生理食塩液、ALK Abello 社 Soluprick）を用いて、牧草花粉、ネコ皮膚及び室内塵ダニのアレルゲンに対して過敏症であるか、皮膚プリックテストを実施した。検査陽性の基準は、世界アレルギー機構（World Allergy Organisation）の定義に基づき、平均直径 3 mm を超える膨疹又は陰性対照よりも直径が 3 mm 以上大きい膨疹のいずれかとした（11）。

アレルギー歴

被験者は、試験参加に適切であることを確認するために、アレルギー性鼻炎のこれまでの症状について、採点尺度を用いて報告した（表 I）（12）。試験には、屋外アレルゲン（牧草花粉）および 1 種類または両方の屋内アレルゲン（ネコ皮膚及び／又は室内塵ダニのアレルゲン）に対して過敏症を有する 38 例、屋外アレルゲン（牧草花粉）のみに対して過敏症を有する 14 例、屋内アレルゲン（ネコ皮膚及び／又は室内塵ダニアレルゲン）のみに対して過敏症を有する 12 例が参加した。つまり、牧草花粉にアレルギーを有する被験者は 52 例であり、ネコ皮膚及び／又は室内塵ダニにアレルギーを有する被験者は 50 例であった（表 II）。被験者の性別および年齢の内訳の詳細を表 II に示す。試験開始時、アレルギー性鼻炎に伴う症状を呈していた被験者はいなかった。

被験者の鼻症状及び試験のベースライン測定値の評価方法

本試験は牧草花粉がない年に実施されたため、被験者はアレルギー治療薬を使用していなかった。

表 II- 被験者のアレルゲン感受性、性別及び年齢。

アレルゲン	試験対象例数
屋外（牧草）のみ	14
屋内（ネコ／室内塵ダニ）のみ	12
屋内及び屋外（牧草及びネコ／室内塵ダニ）	38
合計	64（男性 26／女性 38）

アレルゲン	試験対象例数
屋外（牧草）	52
屋内（ネコ／室内塵ダニ）	50

被験者の年齢特性	人数
18～25 歳	24
26～35 歳	14
36～45 歳	15
46～55 歳	6
56～65 歳	4
66 歳以上 （平均年齢 33.7 歳）	1

ネコ／室内塵ダニにアレルギーがある被験者は試験開始時に無症状であり、薬剤を使用していなかった。免疫療法を受けている被験者はいなかった。本試験では、これまでに報告されている方法を用いて鼻症状を調査した（13,14）。総合鼻症状スコア（Total Nasal Symptom Score : TNSS）の合計は、アレルギー性鼻炎の症状レベルを判定するために確立された手法である。

表 I- 被験者のアレルギー歴の評価基準。

症状	スコア	判定基準
鼻汁スコア	(0～3)	鼻をかむ (0～10 回以上/日)
鼻のかゆみスコア	(0～3)	鼻をこする (0～10 回以上/日)
鼻閉スコア	(0～3)	鼻詰まり、口呼吸
くしゃみスコア	(0～3)	くしゃみ (0～10 回以上/日)
眼のかゆみ	(0～3)	目をこする (0～10 回以上/日)
流涙	(0～3)	流涙 (0～10 回以上/日)
喉のかゆみ	(0～3)	喉のかゆみ (かゆみなし～とてもかゆみがある)
口のかゆみ	(0～3)	口のかゆみ (かゆみなし～とてもかゆみがある)
耳のかゆみ	(0～3)	耳のかゆみ (かゆみなし～とてもかゆみがある)

鼻の症状（鼻汁、鼻のかゆみ、鼻閉及びくしゃみ）の強さを 0～3（0=症状なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）で評価する。TNSS は 4 つの個別症状スコアの合計から算出する。合計スコアの範囲は 0（症状なし）～12（最大の症状強度）であった。眼（眼のかゆみ、流涙）及びその他のアレルギー症状（口のかゆみ、喉のかゆみ、耳のかゆみ）も、TNSS スコアと同じ尺度を用いて記録した。

アレルギーに対する曝露方法

本試験でのアレルギーへの曝露では、環境をコントロールしたテストチャンバーを用いた。チャンバーは典型的な夏の日を設定され、気温摂氏 20 度、湿度は 50%とした。環境テストチャンバー内部に、異なる条件を再現する独立型のアレルギーチャレンジチャンバーを設置した。これまでの試験によって、アレルギーを用いた試験に適したアレルギーチャレンジチャンバーが確立されている（15～17）。チャンバーからアレルギーが漏れないように、各被験者は入室前に、防護服（実験着、ヘアネット、シューズカバー、手袋）の着用が求められた。事前に秤量したオオアワガエリ（*Phleum pratense*）の花粉粒（Allergon 社、デンマーク）を含有したチューブを、分散装置に装着した。英国では夏にオオアワガエリの花粉粒数が、150～400 個/m³に達することがある。牧草花粉についての過去の研究では、夏の花粉飛散量の多い日には、大気中の花粉粒数は 150～400 個/m³に相当するとされている。こうした野外条件を再現するために必要な花粉粒数は約 6000 個であった。ネコ皮膚及び室内塵ダニのアレルギーのレベルは、一般的な家庭内で症状を誘発する同等の条件を再現した（18）。チャンバー内の室内塵ダニ（25µg/g Der p1）及びネコ皮膚（14µg/g Fel d1）の両方で約 500 個の粒子が相当量であった。15 分後、被験者はアレルギーチャレンジチャンバーから退出した。

無作為化

乱数発生器を用いて、治療群またはプラセボ群への割り付けを決定した。50 歳以上の鼻炎患者の 60%は非アレルギー性の原因による症状を有していたことから、50 歳以上の被験者は治療群とプラセボ群で層別化した（19）。すべての被験者は、試験終了まで割り付けられた群に対して盲検化された。試験対象集団は男性 26 例、女性 38 例であった。治療群およびプラセボ群における被験者の各アレルギーに対する過敏症の詳細を表 III に示す。

表 III - 治療群とプラセボ群の過敏症の内訳

アレルギー	治療群の例数	プラセボ群の例数	合計
屋外（牧草）のみ	6	8	14
屋内（ネコ/室内塵ダニ）のみ	5	7	12
屋内及び屋外（牧草及びネコ/室内塵ダニ）	19	19	38

試験期間中の被験者の症状の記録

試験中間来院（MSV）

試験中間来院では、ベースライン時の来院に関する試験実施計画書に従い、被験者は基準値の測定後にチャンバー内に 15 分間滞在した。その後、TNSS スケールを用いて、被験者の症状を 1 時間観察した（14）。

試験最終来院（FSV）

試験最終来院では、ベースライン時の来院に関する試験実施計画書に従い、被験者は基準値の測定後にチャンバー内に 15 分間滞在した。その後、TNSS スケールを用いて、被験者の症状を 1 時間観察した（14）。

統計解析

有意性の判定には Mann Whitney-U 検定を用いた（ $p \leq 0.05$ ）。すべての統計的検定は、両側 5%の有意水準で判定した。

結果

眼及び鼻アレルギー反応に対する光線療法の効果

試験期間中または試験終了後に、試験実施計画書を適用した被験者から重篤な有害作用の報告はなかった。2 例が機器使用中に重度の鼻漏を発現したと報告したが、これらの被験者はいずれもプラセボ群であった。1 例が機器の不具合を報告したが、これは直ちに交換された。機器の使用に関して問題は報告されなかった。試験実施計画書の遵守に関して問題は報告されなかった。

被験者のベースライン解析

計 64 個のデータセットが収集された。アレルギー歴において被験者が報告した症状とベースライン来院時にアレルギーチャレンジチャンバーで誘発された症状との間には、良好な関係が認められた。アレルギー曝露に用いたアレルギーの種類にかかわらず、

アレルギー反応に群間差は認められなかった（表 IVa）。

最終来院時の総合鼻症状スコア (TNSS)

TNSS（鼻汁、鼻のかゆみ、鼻閉及びくしゃみ）は4つの個別症状スコアの合計から算出する。合計スコアの範囲は0（症状なし）～12（最大の症状強度）であった。プラセボ群におけるベースライン時のTNSSの合計は237であり（表 IVb）、全体の平均スコアは7（SD=2）であった。試験開始時のベースライン来院の際の治療群のTNSSの合計は220であり、全体の平均スコアは7（SD=2）であった。試験開始時のベースライン来院の際に、治療群とプラセボ群の間でTNSSに有意な差は認められなかった（ $p=0.25014$ ）。ベースライン時に種類の異なるアレルギーに対して、治療群とプラセボ群の間でTNSSに有意な差は認められなかった（表 IVb）。プラセボ群における最終来院時のTNSSの合計は209であり、全体の平均スコアは7（SD=2）であった。治療群における最終来院時のTNSSの合計は142であり（表 IVb）、全体の平均スコアは4（SD=2）であった。プラセボ群の被験者のTNSSは、ベースライン時および最終来院時のスコアでほとんど変化が認められなかった（ $p=0.09492$ ）。各症状のスコアの数字に、わずかな変動が認められただけであった。ベースライン時と最終来院時のすべての症状スコアの差は、光線療法機器使用群で有意に低く（ $p=0.00024^{***}$ ）（表 IVb）、症状の強さが低下していた（表 V）。光線療法機器の効果は主に総合鼻症状スコア（TNSS）で認められた。

表 V- ベースラインおよび最終来院時におけるプラセボ群と治療群のTNSS症状の強度。

TNSS 症状の強度	プラセボ群の例数		治療群の例数	
	ベースライン時の被験者数	最終来院時の被験者数	ベースライン時の被験者数	最終来院時の被験者数
極めて軽度 (0～2点)	1	1	0	7
軽度の症状 (3～5点)	5	8	7	14
中等度の症状 (6～9点)	21	20	19	11
重度の症状 (10～12点)	5	3	6	0
被験者合計	32	32	32	32

本試験で最も人数の多かったアレルギー反応群は牧草に対する過敏症をもつ群であった。

各アレルギー過敏症群の鼻症状スコア

各アレルギー過敏症群の結果は、試験全体の傾向と類似していた（表 IVa 及び IVb）。3つのアレルギー群すべてで、ベースライン来院から最終来院までにTNSSが一貫して低下した（表 VIa）。

表 IV- 治療群とプラセボ群の比較 a) アレルギー過敏症タイプ別の被験者数および平均鼻症状スコア b) すべてのアレルギー過敏症タイプのベースライン時および最終来院時のTNSS。

a)					
アレルギーの種類	プラセボ群の例数	治療群の例数	プラセボ群平均スコア	治療群平均スコア	p 値
牧草のみ	8	6	7	7	0.60306
牧草及びネコ/室内塵ダニ	18	21	7	7	0.68916
ネコ/室内塵ダニのみ	6	5	7	8	0.20054
b)					
重症度スコア	プラセボ群のベースライン値	プラセボ群の最終来院値	治療群のベースライン値	治療群の最終来院値	p 値
TNSS	237	209	220	142	
全体の平均スコア	7	7	7	4	0.00024***

***高度に統計的に有意

表 VI- a) アレルゲンの種類別のベースライン時および最終来院時のプラセボ群と治療群の平均スコアと TNSS スコアの合計の比較 b) アレルゲン別のプラセボ群と治療群間の TNSS の p 値の比較

a)

アレルゲンの種類 (ベースライン時)	プラセボ群			
	平均スコア	平均スコア (最終来院時)	TNSS スコアの合計 (ベースライン時)	TNSS スコアの合計 (最終来院時)
牧草のみ	7	6	57	46
牧草及びネコ/室内塵ダニ	7	7	123	120
ネコ/室内塵ダニ	8	7	58	43

アレルゲンの種類 (ベースライン時)	治療群			
	平均スコア	平均スコア (最終来院時)	TNSS スコアの合計 (ベースライン時)	TNSS スコアの合計 (最終来院時)
牧草のみ	7	4	40	21
牧草及びネコ/室内塵ダニ	8	5	144	99
ネコ/室内塵ダニ	7	4	36	22

b)

アレルゲン	ベースライン時のプラセボ群と治療群間の p 値の比較	最終来院時のプラセボ群と治療群間の p 値の比較
牧草のみ	0.6030	0.1388
牧草及びネコ/室内塵ダニ	0.3125	0.0093**
ネコ/室内塵ダニのみ	0.6241	0.1443

**統計的に有意

この減少はプラセボ群では認められず、平均スコアに変化はないか、1 スコアのみの変化であった。治療群の解析では、牧草及びネコ/室内塵ダニアレルゲン群のみに統計的な差が認められた (0.0093**) (表 VIb)。しかし、最終来院時にプラセボ群と治療群間で認められた p 値は、0.1388 (牧草のみ) と 0.1443 (ネコ及び室内塵ダニのみ) であった。有意差は認められなかったものの、ベースライン来院時にプラセボ群と治療群間で認められた p 値は、それぞれ $p=0.6030$ および $p=0.6241$ であった (表 VIb)。

その他のアレルギー反応

喉のかゆみ及び口のかゆみのスコアを解析した結果、いずれの症状もベースライン時に、治療群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。最終来院時の喉のかゆみ ($p=0.105$) 及び口のかゆみ ($p=0.20408$) の症状に、光線療法による有意な軽減は認められなかった (表 VII)。咳嗽のスコアを解析した結果、ベースライン来院時に治療群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった ($p=0.2301$)。最終来院時、治療群で咳嗽の合計スコアに減少が認められ、統計学的に有意であった ($p=0.00341$ **)。

考察

アレルギー性鼻炎は、成人人口の 25%~35% が罹患する可能性のある最もよく見られるアトピー反応であり、増加傾向を示している (20~22)。条件をコントロールして実施された過去の試験では、持続性アレルギー性鼻炎患者が薬物療法に UVA、UVB および可視光線 (mUV/vis) を併用した光線療法を追加することで、効果が得られている (23)。これらの過去の試験では、各群の鼻治療後 1 ヶ月目および 3 ヶ月目の評価時に、鼻閉、くしゃみ、鼻漏及び鼻のかゆみが、治療前スコアと比較して統計的に有意な改善を示していた (各症状について $p<0.05$)。

表 VII- 喉のかゆみに対する症状スコアの合計と有意値 (p 値)。

	ベースライン時 の合計スコア	最終来院時の 合計スコア	p 値
プラセボ群	66	60	
治療群	63	32	0.105

本稿で報告した試験の主要な目的は、アレルギー性鼻炎およびその他のアレルギー反応の症状に対する光線療法の効果の有無を明らかにすることであった。本臨床試験で鼻光線療法によるアレルギー性鼻炎の鼻症状やその他のアレルギー症状（咳）に改善が認められたことから、治療によって症状緩和の可能性が示された。本稿は、光線療法機器のアレルギー性鼻炎に伴う症状を軽減する能力を評価するために実施された試験に関する報告である。アレルギー性鼻炎は罹患率が高く、生活の質に影響を及ぼす可能性がある疾患である。ステロイド及び抗ヒスタミン薬がこれまで市販薬として処方されているが、薬剤の使用を望まない患者や薬剤の使用が禁忌である患者が多数存在する。また、使用薬剤の用量を減らしたいと考えている、あるいは薬剤では症状が十分にコントロールできないと感じているアレルギー性鼻炎患者もいる。これまでに報告されている別の試験では、鼻光線療法（mUV/vis 光線を2週間照射）の臨床的有効性を、抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジン塩酸塩と比較している。鼻漏、鼻閉及び総合鼻症状スコアのそれぞれの症状スコアの減少に関して、鼻光線療法はフェキソフェナジン塩酸塩治療よりも有意に優れていた（24）。これらの患者にとって光線療法は、代替療法として、あるいは従来の薬物療法との併用療法として適している可能性がある。今回の結果により、本光線療法機器が軽度／中等度のアレルギー性鼻炎の鼻症状に対して特に有効であることが示された。鼻症状とは、鼻汁、鼻閉、鼻のかゆみ及びくしゃみである。

試験終了時に、治療群の7例は症状がないかあるいは試験終了時TNSS症状の著明な軽減が認められ、試験開始時に重度の鼻症状が認められた治療群の6例は試験終了時に症状が中等度又は軽度に軽減していた。治療群のすべての被験者に、1つ以上の鼻症状の軽減が認められた。光線療法機器は眼症状に対する有効性は示さなかったが、咳嗽に対する効果は統計学的に有意であった。鼻症状の軽減により過剰な粘液産生が減少して喉のかゆみの症状が緩和され、咳嗽の必要性も減少する副次的な効果が示唆されている。本試験により、光線療法は特に鼻の症状のあるアレルギー性鼻炎患者の治療及び症状改善に効果的な方法であることが明らかとなった。光線療法機器は、一部の患者に対してはこれまでの治療に代わるものとして、また、従来の薬物療法では十分に症状をコントロールできない患者やアレルゲンレベルが特に高い患者に対しては追加療法として使用できる可能性がある（25）。本試験で、光線療法は単独または複数のアレルゲンに起因する症状の軽減に有効であることが示された。つまり、光線療法はアレルギー性鼻炎の治療に特に有用である。

利益相反

本論稿の著者は、利益相反がないことを宣言する。

資金提供

Advantage West Midlands

参考文献

1. Skoner DR. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, detection, and pathophysiology. *Diagnosis*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S2-8.
2. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60:350-353.
3. Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S, *et al*. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014; 69 (10):1275-1279.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-334.
5. Kemeny L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2007; 87:58-65.
6. Cingi, C, Cakli H, Yaz A, *et al*. Phototherapy for allergic rhinitis: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4(4):209-213.
7. Lee H, Park MS, Park H, *et al*. A Comparative Pilot Study of Symptom Improvement Before and After Phototherapy in Korean Patients with Perennial Allergic Rhinitis. *Photochemistry and Photobiology*. 2013; 89:751-757.
8. Neuman I, Finkelstein Y. Narrow-band red light phototherapy in perennial allergic rhinitis and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 78:399-406.
9. Emberlin JC, Lewis RA. Pollen challenge study of a phototherapy device for reducing the symptoms of hay fever *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(7):1635-1644.
10. Wolffsohn, JS, Naroo SA, Bilkhu PS, Kennedy R, Robertson L. Effectiveness of Non-Pharmacological Treatments for Acute Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Ophthalmology* 2013; 121(1) DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.007.
11. Pawanka, R, Walkter Canonica, G, Holgate ST, and Lockey RF. WHO White Book Allergy 2012; 103-104.
12. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clinical Allergy: Journal of the British Allergy Society* 1988; 18(1):29-37.
13. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, *et al*. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects *Allergy* 2004; 59:406-414.

14. Hohlfeld JM, Holland-Letz T, Larbig M, et al. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:998-1006.
15. Badorrek P, Dick M, Hecker H, et al. Anti-allergic drug testing in an environmental challenge chamber is suitable both in and out of the relevant pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 106:336-341. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.018.
16. Krug N, Loedding H, Hohlfeld JM, et al. Validation of an environmental exposure unit for controlled human inhalation studies with grass pollen in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1667-1674.
17. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ellis AK, Pettersson E, Akerlund A. Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:489-494.
18. De Lucca SD, O'Meara TJ, Tovey ER. Exposure to mite and cat allergens on a range of clothing items at home and the transfer of cat allergen in the workplace. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:874-879.
19. Pinto JM, Jeswani S. Rhinitis in the geriatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 13: 10.
20. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999; 104:829-835.
21. Kay AB. Allergy and allergic diseases: second of two parts. *New England Journal Medicine* 2001; 344:109-113.
22. Weber RW. Allergic rhinitis. *Primary Care* 2008; 35:1-10.
23. Tatar EC, Korkmaz, H, Sürenöglü UA, Saylam G, Özdek A. Effects of Rhinophototherapy on Quality of Life in Persistent Allergic Rhinitis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2013; 6:73-77.
24. Garaczi E, Boros-Gyevi M, Bella Z, Csoma, Z, Kemeny L, Koreck A. Intranasal phototherapy is more effective than fexofenadine hydrochloride in the treatment of seasonal allergic rhinitis: results of a pilot study. *Photo Photobiology* 2011; 87:474-477.
25. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, et al. Rhinophototherapy: A new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:541-547.