

20030659

厚生労働省

平成 15 年度 厚生労働科学研究費補助金

(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

花粉症の QOL からみた各種治療法評価と
新しい治療法の基礎的研究

報告書

主任研究員： 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科助教授

目次

- 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究…………… 1
日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕
- 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究
花粉症の QOL に関する研究…………… 5
日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕
岡山大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科 講師 岡野 光博
千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授 岡本 美孝
日本医科大学耳鼻咽喉科 講師 後藤 穰
千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師 寺田 修久
福井大学医学部耳鼻咽喉科 教授 藤枝 重治
山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科 教授 増山 敬祐
獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 講師 吉田 博一
- 文献
- Effect of ramatroban , a thromboxane A₂ antagonist, in the treatment of perennial allergic rhinitis.
Minoru Gotoh, Kimihiro Okubo and Minoru Okuda
Department of Otolaryngology , Nippon Medical School , Tokyo , Japan
- One Airway-One Disease -ARIA-
ひとつの気道としてのアレルギー性鼻炎治療ロイコトリエン受容体拮抗薬の使い方
日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕
- アレルギー性鼻炎患者の QOL
日本医科大学耳鼻咽喉科 大久保 公裕 奥田 稔
- 鼻アレルギーと QOL
日本医科大学耳鼻咽喉科 大久保 公裕 奥田 稔
- アレルギーの予防と対策 -スギ花粉症-
日本医科大学耳鼻咽喉科 大久保 公裕 後藤 穰
- アレルギー性鼻炎、花粉症に対する局所抗原特異的免疫療法
日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕

□花粉症の減感作療法の適応と有効性

日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕

□近未来の治療戦略

日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕

■ 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

スギ花粉症に対する舌下免疫療法に関する研究.....51

日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師 後藤 穰

日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕

文献

□Repeated antigen challenge in patients with perennial allergic rhinitis to house dust mites

Kimihiko Ohkubo and Minoru Gotoh

Department of Otolaryngology , Nippon Medical School , Tokyo , Japan

□アレルギー性鼻炎の QOL の評価 -花粉症を含めて-

日本医科大学耳鼻咽喉科 後藤 穰 大久保公裕 奥田 稔

□スギ花粉症の QOL の変化に対する塩酸フェキソフェナジンの効果

-二重盲検比較試験による検討-

日本医科大学耳鼻咽喉科 講師 後藤 穰

□スギ花粉症患者を対象とした塩酸フェキソフェナジンの臨床試験

-RQLQ および WPAI を用いた QOL 評価-

日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師 後藤 穰

□局所薬による鼻アレルギーの治療

-塩酸レボカバステン点鼻液(リボスチン[®]点鼻液)を中心に-

日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師 後藤 穰

□スギ花粉症症例における花粉防御具の効果の客観的評価

日本医科大学耳鼻咽喉科 後藤 穰 大久保 公裕

□スギ花粉症の初期治療

日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師 後藤 穂
日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科 助教授 大久保 公裕

■ 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

口中錠を用いた舌下嚥下免疫療法に関する研究……………83

獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 講師 吉田 博一
獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 助手 白坂 邦隆

文献

□上気道アレルギーに関する最近の見

獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 吉田 博一 馬場 廣太郎

□花粉症について

獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 講師 吉田 博一

□花粉症の薬物療法

獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 講師 吉田 博一

□鼻アレルギー診療ガイドラインと薬物療法 —治療薬使い分けのポイント

獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科 講師 吉田 博一

■ 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

プロスタグランジンをを用いた花粉症新規治療薬の開発に関する研究…………… 107

岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 岡野 光博

文献

□Roles of Fc γ RIIB in Nasal Eosinophilia and IgE Production in Murine Allergic Rhinitis

Tohru Watanabe, Mitsuhiro Okano, Hisashi Hattori,
Tadashi Yoshino, Nobuaki Ohno, Nobuo Ohta, Yuji Sugata,
Yorihisa Orita, Toshiyuki Takai, and Kazunori Nishizaki

□プロスタグランジンD2-CRTH2を介する鼻アレルギー応答の解析

岡山大学 大学院 医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

大阪バイオサイエンス研究所

岡野 光博、小川 晃弘、西崎 和則、江口 直美、裏出 良博

□香川県南部農・山村におけるアレルギー性鼻炎

西岡 慶子、山本 眞実、松岡 寿子、一原 由美子、岡野 光博

□感作のメカニズム

岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 講師 岡野 光博

□糖鎖抗原とアレルギー性鼻炎

岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 講師 岡野 光博

□花粉症は遺伝するか？ —感作と発症の遺伝子—

岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 講師 岡野 光博

□秋期スギ花粉飛散と秋期スギ花粉症

岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 服部 央、岡野 光博

岡山理科大学 三好 教夫

■ 花粉症のQOLによる治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

dsRNA(polyI:C)刺激による鼻線維芽細胞からのRANTES産生についての検討…………… 151

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 藤枝 重治

文献

□Long-Term Effect of Submucous Turbinectomy in Patients With
Perennial Allergic Rhinitis

Shigehito Mori, Shigeharu Fujieda, Takechiyo Yamada,

Yuichi Kimura, Noboru Takahashi, Hitoshi Saito

□GpG-DNA-抗原療法

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 藤枝 重治

□化学伝達物質受容体拮抗薬

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 藤枝 重治

□アイピーディー®のスギ花粉症に対する初期治療効果

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

伊藤 聡久、藤枝 重治、木村 有一、山本 英之

小嶋 章弘、山田 武千代、齋藤 等

□内分泌攪乱物質によるIgE産生・ケモカイン産生への影響

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

藤枝 重治、高橋 昇、山本 英之、小嶋 章弘、山田 武千代

□IgE産生と環境因子

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

藤枝 重治、高橋 昇、山本 英之、小嶋 章弘、山田 武千代

■ 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

スギ花粉症患者の抗原特異的 T 細胞に関する研究..... 197

山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科 教授 増山 敬祐

文献

□アレルギー性鼻炎の治療におけるステロイドの功罪

山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科 教授 増山 敬祐

□花粉症・アレルギー性鼻炎

山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科 教授 増山 敬祐

□花粉症治療の選択法

山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科 教授 増山 敬祐

■ 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

花粉症の自然史とスギ特異的 T 細胞の検出の検討..... 217

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授 岡本 美孝

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師 大川 徹

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師 堀口 茂俊

文献

□アレルギー性鼻炎と気管支喘息 –“one air way, one disease”の考え方
千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授 岡本 美孝

□アレルギー性鼻炎治療ガイドライン
千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授 岡本 美孝

□発症の低年齢化と環境因子
千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授 岡本 美孝

□感染とアレルギー
千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授 岡本 美孝

□感染症とアレルギー性鼻炎との関連
岡本 美孝、堀口 茂俊、櫻井 大樹、内田 哲郎

- 花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究
鼻粘膜アレルギー性炎症における CRTH2/PGD₂ の関与…………… 247
千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学 講師 寺田 修久

文献

□Analysis of Natural History of Japanese Cedar Pollinosis
Toru Okawa, Akiyoshi Konno, Takayuki Yamakoshi, Tsutomu Numata,
Nobuhisa Terada, Masayuki Shima

- 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査 –試験結果報告–…………… 256

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

研究報告書

花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

主任研究者 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科助教授

研究要旨

本研究の第一の目的は花粉症によって QOL(Quality of Life)がどの程度損なわれているかまたその QOL の低下が現在の治療法でいかに向上するか調査することである。平成 15 年度の QOL 研究は主任研究者と分担研究者の施設で行なわれた。第 2 世代抗ヒスタミン薬による治療研究をランダム化プラセボ対照試験で行い、QOL 向上のエビデンスを確立した。また一般的薬物療法の初期治療では季節後からの治療と比較し、4 週までは QOL の低下が少なかった。減感作療法での QOL 改善も確認された。

研究のもうひとつの大きな目的は花粉症に対する新しい治療法の開発である。新しい治療法として口腔減感作療法(錠剤、舌下液剤)を実際の花粉症患者に行い、その効果を症状と QOL の両面から確認した。またスギ花粉抗原に対する特異的 T 細胞の subpopulation を直接計測する方法を確立し、今後の治療判定の他覚的所見となるよう検討を加えた。昨年より続く好酸球遊走抑制の検討では Ddouble strand (ds)RNA の poly(I:C)にて刺激し、炎症性サイトカインとケモカイン産生について検討した。花粉症治療の新しい治療ターゲットである PGD2 と受容体の CRTH2 の関係について検討し、リンパ球や好酸球炎症にかかわりを持つことを明らかにした。花粉症の自然史の研究では 50 歳以上の約 10%に RAST の値に関わらず自然寛解があることを明らかにした。

分担研究者

岡野光博	岡山大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科講師
岡本美孝	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授
後藤穰	日本医科大学耳鼻咽喉科助手
寺田修久	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師
藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科教授
吉田博一	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師
増山敬祐	山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科教授
研究協力者	
大川徹	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手
堀口茂俊	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手
白坂邦隆	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科助手

(Quality of life) は著しく低下し、さらに就業、勉学といった日常生活に支障をきたすことから社会問題にもなっている。そのため患者の生活全体を含めた状況をよりの確に反映するために QOL を考慮した医療の確立が期待されている。

今回我々が使用した日本アレルギー性鼻炎標準調査票 2002 は日常生活、戸外活動、社会生活、睡眠、身体機能、精神生活の 6 つの領域を作成し、最終的に全部で 17 個の QOL 質問項目よりなっている。また総括的狀態としてフェイススケールをつけてある。

平成 15 年度の報告は 2002 年の研究班の施設を訪れる花粉症患者のスギ花粉飛散季節における QOL ならびに治療(薬物療法、減感作療法、手術療法)による QOL の向上を明らかにすることを目的とする。

もうひとつの研究の柱は新しい治療法に関する基礎的な研究であり、その研究は免疫療法と新しい薬物療法が中心となる。花粉症を治癒の状態に持ち込める治療法は現在、免疫療法(減感作療法)のみである。しかしその効果に関しては欧米では確立している一方、日本ではなかなか花粉症の一般的な治療法にならない。日本ではアレルギー疾患が専門家での治療よりプライマリーフィジシャンでの治療のほうが多い現状もあり、アナフィラキシーを中心とする副作用の問題は深刻である。これらの問題を解決するために花粉症に対する治療を望める新しい免疫治療法(舌下・口腔内減感作

A 研究目的

スギ花粉症は日本特有の季節性アレルギー性鼻炎で、非常に多くの患者がいる。くしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙などの症状によって患者の QOL

療法を中心) に対する研究を行なう。また新しい薬物療法では今年度は特にプロスタグランディンの受容体である CRTH2 に対する治療法の検討を基礎的・臨床的に行った。スギ特異的 T 細胞株における CRTH2 受容体刺激でのサイトカイン産生や実際に鼻粘膜における陽性細胞の発現やそのアレルギー重症度との相関などを検討し、花粉症をはじめとするアレルギー性鼻炎における役割、重要性を検討した。これにより治療ターゲットとして CRTH2 が適切であるかどうかをみた。

B 方法と結果

1 花粉症の QOL について (大久保、分担研究者全員)

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 質問表(JRQLQ)は計量心理学的に妥当性、応答性をはじめとして種々の検討から日本の花粉症患者を対象に標準化された。そこで花粉症の基本的治療である第 2 世代抗ヒスタミン薬の国際的代表的として塩酸フェキソフェナジンの評価として QOL を用いたプラセボ対照 2 重盲検比較試験を実施した。2003 年の 2 月 20 日から 3 月 13 日まで 207 名の花粉症患者を対象に行った。はじめの 1 週間のランダム化期間である無治療期間と比較しその後 2 週間の投与期間ではプラセボ群は JRQLQ 領域の戶外活動以外はすべて悪化していた。一方、塩酸フェキソフェナジン群では無治療期間と比較し日常生活、社会生活、身体機能、精神生活の 4 つの領域ですべて有意に改善していた。

またスギ花粉症の初期療法が QOL にも寄与しているかどうか、JRQLQ を用いて検討を行った。2003 年にスギ花粉症の患者を対象に、第 2 世代抗ヒスタミン薬塩酸エピナスチンを用いて、初期投与群、飛散後投与群、未治療群に分けて、鼻症状ならびに QOL スコアの変化について JRQLQ を用いて評価した。初期療法群では、すべての領域において飛散後投与群、未治療群に比べて平均 QOL スコア、鼻症状が低く抑えられていた。飛散後投与群でも未治療群と比較していずれの領域においても平均 QOL スコアが低値を示した。一方、総括的状态を表現する「顔の表情スコア」は、3 群間で明らかな差は認められなかった。

減感作療法では花粉飛散季節中に薬物療法と比較し、JRQLQ の領域のうち戶外活動と睡眠で有意に QOL スコアが低かった。

2 新しい免疫療法について

①スギ花粉舌下減感作療法について (後藤、大久保)

スギ花粉症ボランティア 10 症例を対象とし舌下免疫療法 (SIT; n=5) と薬物療法 (n=5) の臨

床的比較の検討を行った。鼻症状の評価は、症状点数 Symptom Score (SS) を算出し、花粉飛散季節中の推移を検討した。また、JRQLQ を用い、スギ花粉飛散中の QOL の変化を評価した。SIT の 2 ~ 4 月の平均 SS は、くしゃみが 1.07、鼻汁 1.30、鼻閉 0.56、眼症状が 0.39 だった。薬物療法の 2 ~ 4 月の平均 SS は、くしゃみが 1.07、鼻汁 1.76、鼻閉 1.01、眼症状が 0.80 だった。QOL 質問項目の合計スコアは、SIT の QOL スコアは平均 3.82、薬物療法の QOL スコアは平均 10.0 であり、舌下免疫療法はより QOL を改善していた。

②スギ花粉口内錠減感作療法について (吉田)

昨年使用したスギ花粉口中錠 (1 倍錠) とその 10 倍量のもの (10 倍錠) さらにスギ花粉抗原を含有しないプラセボ錠の花粉症患者に対する検討を行った。くしゃみスコア、鼻汁スコアについては観察期間後期に 1 倍口中錠内服群でプラセボ群と比較して有意に抑制されていた。日常生活の支障度スコアで比較すると 1 倍口中錠でプラセボ錠と比較して有意に抑制されていた。有害事象は 11 件報告され、プラセボ群 2 件、1 倍錠内服群 2 件、10 倍錠内服群 7 件であった。また IgE/IgG4 は各群とも口内錠減感作療法前後で有意な変化を認めなかった。

③Th1 と Th2 バランスからみた花粉症治療の検討 (岡本、増山)

スギ花粉抗原に対する特異的 T 細胞の subpopulation を直接計測することで、Th1/Th2 サイトカインのアンバランスが花粉症の病態の根底にあるかどうかを明らかにする目的で研究を行った。その結果、スギ花粉やダニ抗原に特異的な Th1、Th2 細胞の検出する方法として IL-4、GM-CSF、TNF- α により誘導した末梢血由来 DC を用いる ELISPOT 法による方法を確立した。スギ花粉症患者の抗原特異的 Th1/Th2 サイトカイン産生細胞の比はいずれも Th2 優位であった。一方、非特異的 Th1/Th2 サイトカイン産生細胞では Th1 優位であり、抗原特異的な Th1/Th2 細胞の検出に成功した。

④dsRNA (polyI:C) 刺激による鼻線維芽細胞からの RANTES 産生についての検討 (藤枝)

鼻由来線維芽細胞を poly(I:C) にて刺激し、炎症性サイトカインとケモカイン産生について検討した。さらに、ケモカイン産生の細胞内シグナル伝達について、各種特異的阻害薬がケモカイン産生にどのような影響を及ぼすか検討した。炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α) の産生は認めなかったが、IL-8、RANTES の著明な産生亢進を認めた。炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α) の産生が認められなかったことから、炎症性サイト

カインを介した、autocrineではなく、dsRNA刺激により直接IL-8、RANTESの著明な産生亢進が導かれた。昨年度の検討とも合わせpoly(I:C)刺激では、JNKとPI3キナーゼがRANTES産生に、p38MAPKがIL-8産生に重要で、さらにJNKとPI3キナーゼも関与していることがわかった。これらのことから好酸球遊走因子産生の代表的シグナルであるPI3kinase経路の阻害を主とした方向で、治療法開発の可能性を今後検討してゆく。

⑤CRTH2をターゲットとした治療法開発の研究(寺田、岡野)

寺田はプロスタグランジンD2の受容体であるCRTH2の末梢血単核球における陽性率が臨床的重症度と相関することを明らかにした。PGD2の好酸球遊走活性は比較的弱くeotaxin3とPAFの中間程度であった。CRTH2 transfectantを用いて、鼻粘膜ホモジネートによる細胞内カルシウム反応をアレルギー症例と非アレルギーとで比較するとアトピー症例鼻粘膜ではPGD2濃度、CRTH2 transfectantカルシウム反応いずれも高値を示した。鼻粘膜好酸球炎症において、PGD2-CRTH2はeotaxin-CCR3に準じる関与が示唆された。

岡野はスギ花粉症患者よりCry j1およびPPDに特異的なT細胞株を樹立した。Cry j1特異的T細胞応答に対して、PGD2の添加はIL-4産生を亢進し、抗CRTH2抗体の添加で抑制された。CRTH2アンタゴニストにも同様のIL-4産生の抑制作用を認めた。PGE2の特異的T細胞に対する作用はEP2およびEP4が選択的に関与していた。またPGD2受容体発現では、Cry j1特異的T細胞はPPD特異的T細胞と比較してCRTH2発現が有意に亢進していた。以上の結果より寺田と同じくPGは特異的T細胞応答に対して、それぞれのメディエーターが特徴をもった制御機構を有することを利用し、花粉症の治療を行うことが期待できると結論している。

3 花粉症の自然緩解について(岡本)

昨年健康診断に引き続き、地域一般住民のアレルギー性鼻炎の横断的のみならず縦断的調査が行われた。この住民検診から、中高年者の横断的調査では加齢と共に、スギ花粉に対する感作率、有症率、スギ花粉特異的RAST値は低下した。60歳代では、花粉飛散量による変動は少なくほぼ横ばいであった。逆に、スギ花粉RASTスコアが2以上の陽性と判断される者で、スギ花粉症の有症率は、加齢と共に増加した。自然寛解は約10%の中高年に認められたが、スギ花粉RAST値が高値のものにも認められた。

C 考察と結論

花粉症の種々の治療法によりスギ花粉飛散季節中の患者のQOLは向上した。今回、抗ヒスタミン薬の塩酸フェキソフェナジンのプラセボ対照2重盲検比較試験でQOL向上エビデンスを作成することが出来た。他の治療法についてもエビデンスを作成するような試験を考慮中であり、花粉症のQOLを指標としたエビデンスの作成を来年度も行ってゆく。また多施設によるQOLのデータの蓄積も多くなり、このデータベースが今後の花粉症治療のQOL基本データとなるよう整備してゆきたい。

免疫療法では舌下減感作療法、口腔内減感作療法とも昨年の報告同様、効果を示した。方法論が異なるため、優位性は示すことができないが、舌下減感作療法では薬物療法より高い効果を示したことは今までの報告に勝る結果と考えられる。今後の液体か、あるいは口内錠なのか、増量法はどうするか、いつから始めるのかなど方法論の統一などを考え、臨床的な検討を続けて行く。藤枝の昨年より続けているアレルギー疾患に対する全く新しい概念としてdsRNAによる治療がin vitroにおいて効果のあることが確認された。花粉症におけるアレルギー反応において前者はT細胞を、後者は好酸球を抑制する可能性を示した。また新しい薬物療法の研究では寺田、岡野らのCRTH2をターゲットとしての基礎・治療研究からこの治療法では好酸球・T細胞ともターゲットとして成立することが明らかとなった。今後これらの治療が臨床的に使用可能かどうか、in vivoにおける今後の研究を課題としたい。

発症と自然治癒の検討では高年齢での発症がキーポイントになり、さらに自然寛解はこれら中高年の1割であることが強調され、今後広く実際の臨床の場で確認しなければならない。

D. 健康危険情報

今年度の研究ではなし

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

研究報告書

花粉症の QOL による治療法の評価と新しい治療法の基礎的研究

花粉症の QOL に関する研究

主任研究者	大久保公裕	日本医科大学耳鼻咽喉科助教授
分担研究者	岡野光博	岡山大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科講師
	岡本美孝	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授
	後藤穰	日本医科大学耳鼻咽喉科助手
	寺田修久	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師
	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科教授
	増山敬祐	山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科教授
	吉田博一	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師

研究要旨

スギ花粉症は日本特有の季節性アレルギー性鼻炎で、国民の 15%以上が罹患していると推定されている。くしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙などの症状によって患者の QOL (Quality of life) は著しく低下し、さらに就業、勉学といった日常生活に支障をきたすことから社会問題にもなっている。従来の医療では、診察によって、医師が患者の理学的所見から重症度や治療効果を判定してきた。しかし、このような一方向的な評価方法では、特に花粉症のような致死的ではない疾患においては患者のための医療とは言えない時代になってきた。そこで、患者の生活全体を含めた状況をよりの確に反映するために QOL を考慮した医療の確立が期待されている。今回我々が使用した日本アレルギー性鼻炎標準調査票 2002 (JRQLQ) は鼻・眼の症状を I、日常生活、戸外活動、社会生活、睡眠、身体機能、精神生活の 6 つの領域を II として作成している。このパート II は全部で 17 個の QOL 質問項目よりなっている。また III として総括的状态のフェイススケールをつけてある。今回スギ花粉症のもっとも一般的な治療薬である抗ヒスタミン薬をはじめとする各種治療法が花粉症の QOL に与える影響を検討した。

A. 研究目的

スギ花粉症は日本特有の季節性アレルギー性鼻炎で、国民の 15%以上が罹患している。くしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙などの症状は抗原量すなわち飛散する花粉量によって増減し、患者の QOL (Quality of life) に影響を及ぼす。低下した QOL は個人個人の生活に大きく支障を与え、社会問題にもなっている。このような観点から医師はその症状の程度から重症度を判定するような一方向的な評価方法では、患者のための医療とは言えない時代になってきた。そこで、患者の生活全体を含めた状況をよりの確に反映するために QOL を考慮した医療の確立が期待されている。日本アレルギー性鼻炎標準調査票 2002 (JRQLQ) は鼻・眼の症状を I、日常生活、戸外活動、社会生活、睡眠、身体機能、精神生活の 6 つの領域を II として作成され、花粉症患者について標準化されている。健康関連 QOL であるパート II は全部で 17 個の QOL 質問項目よりなっている。また III として総括的状态のフェイススケールをつけてある。今回スギ花粉症の自然集団を街頭アンケートで調査した。さらに薬物療法の第 2 世代抗ヒスタミン薬が

花粉症の QOL に与える影響を検討した。

B. 方法

①第 2 世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照比較試験 (RCT)

スギ花粉症のボランティア 206 名を対象に同意を得て試験を行った。2003 年 2 月 21 日から 7 日間でランダム化し、2 重盲検下に塩酸フェキソフェナジン (FEX: 60mg 錠×2/日) とプラセボ (PLA) を割り付け 2 月 27 日から 3 月 13 日の花粉の本格飛散時期に 14 日間投与した。試験開始時、1 週間目、2 週間目にそれぞれ JRQLQ で QOL 調査を行った。また各アレルギー症状をアレルギー日記にて調査した。

②第 2 世代抗ヒスタミン薬の初期治療の検討

主任および分担研究者の施設およびその関連施設を受診したスギ花粉症の患者を対象に、頻用される塩酸エピナスチンを用いて、初期投与群 (n=235)、飛散後投与群 (n=536) に分けて、鼻症状ならびに QOL スコアの変化について JRQLQ を用いて評価し、第 2 世代抗ヒスタミン薬の初期治療の有用性について

て検討した。評価は飛散開始後4週目と8週目で行った。

C. 結果

①第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照比較試験 (RCT)

ランダム化期間である無治療期間(ベースライン)のJRQLQパートIIの平均QOLスコアはPLA群0.89でFEX群1.00であり、2月の最終週にはスギ花粉症患者はすでにQOLが阻害されていた。領域では特に日常生活、戸外活動のQOLが悪化し、社会生活の悪化は少なかった。このパートIIはもちろん、パートI、IIIもFEX群ではベースラインより有意に改善していた。一方、PLA群はQOL領域の戸外活動以外はベースラインと比較しすべて悪化していた。パートIIの領域ごとでは日常生活、社会生活、身体機能、精神生活の4つの領域でPLA群と比較し、有意に改善していた。症状は投与1日目からFEX群がPLA群と比較し有意にそのスコアを低下させた(図)。

②第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療の検討

初期療群では、すべての領域において飛散後投与群、未治療群に比べて飛散開始4週目まですべての領域で平均QOLスコアが低く抑えられていた。飛散後投与群でも8週間目では初期治療群と比較して差のないQOL領域があり、花粉症後期の症状だけであれば飛散開始後からの治療でよい事を示すことができた。

D. 考察

花粉症におけるQOLの低下は昨年の調査により明らかであったが、さらにその詳細が検討された。悪化するの日常生活、戸外活動であった。花粉症の治療として最も一般的である第2世代抗ヒスタミン薬が花粉症の症状改善に有効であることがこの試験で証明された。この有効性は単に症状改善だけではなく、患者のQOLの改善も証明された。この試験は花粉症で初めてのQOLをエンドポイントとした2重盲検比較試験であり、現在の一般的治療の正当性を検証した重要な試験と考えられる。またRCTではないが、他施設の臨床試験の結果によって初期治療のエビデンスを示すことができた。第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療は花粉飛散開始後、4週間までは有意に飛散開始後からの治療より症状、QOLとも良くなることを示した。8週目でもまだ有意な差があるQOL項目もあり、初期治療が症状だけでなく、QOL向上にも良いことを示すことができた。

E. 結論

スギ花粉症はQOLの低下する疾患であり、その評

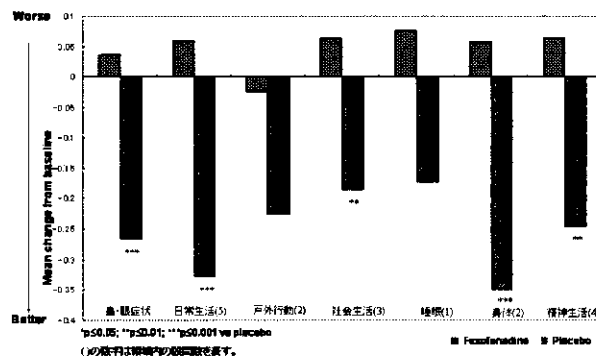
価には特異性のあるQOL質問表JRQLQなどの使用が好ましい。今回の試験で塩酸フェキソフェナジンはプラセボと比較し、有意にQOLを改善させた。また副作用を含む有害事象の発生には差が認められなかった。また塩酸エピナスチンの初期治療が4週目までは有意にQOLも向上させることが今回の検討から明らかにされた。花粉症治療に用いられる薬剤は今後QOLによる評価を取り入れその有効性を論じられなければならない。

F. 健康危険情報

なし

QOL質問項目(領域別)

Mean Changes Scores(2週目-0週目):平均



G. 研究発表

論文発表

- Ohkubo K and Gotoh M: Effect of ramatroban, a thromboxane A2 antagonist, in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Allergy International* 52: 131-138, 2003
- Gotoh M, Okubo K and Okuda M: Repeated antigen challenge in patients with perennial allergic rhinitis to house dust mite. *Allergy International* 52: 207-212, 2003
- 今野昭義、大久保公裕: 患者満足度からみた花粉症治療-花粉症患者アンケート調査結果から- *Progress in Medicine* 23: 2705-2709, 2003
- 奥田稔、大久保公裕、後藤稔、岡本美孝、今野昭義、馬場廣太郎、荻野敏、石川喙、竹中洋、宗信夫、今井透、榎本雅夫、萬代隆、Crawford B: 日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 (2002年度版) *アレルギー* 52(補): 21-56, 2003
- 大久保公裕、奥田稔: インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査結果 *アレルギー・免疫* 11: 100-115, 2004
- 大久保公裕: 季節性アレルギー性鼻炎(花粉症)の診断と治療 *日医雑誌* 129(2): 221-225, 2003

7. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎患者のQOL 日医雑誌 130: 903-907, 2003
8. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎、花粉症に対する局所抗原特異的免疫療法 アレルギー科 16: 128-132, 2003
9. 大久保公裕、奥田稔：鼻アレルギーとQOL アレルギーの臨床 23: 448-454
10. 大久保公裕、奥田稔：アレルギー性鼻炎患者のQOL 鼻アレルギーフロンティア 3: 18-23, 2003
11. 大久保公裕：JRQLQ の開発 鼻アレルギーフロンティア 3: 67-72, 2003
12. 大久保公裕：4. ARIA とその意義, アレルギー・リウマチ膠原病の最新医療. 編集 狩野庄吾、中川武正、先端医療技術研究所、東京、pp71-75, 2003
13. 大久保公裕：アレルギー疾患 花粉症。—今日の診療のために—ガイドライン外来診療 2003. 日経メディカル開発、東京、pp90-96, 2003
14. 大久保公裕：免疫療法. ファーマナビゲーターアレルギーシリーズ「アレルギー性鼻炎」編. 監修 足立満. メディカルレビュー社、東京、pp78-89, 2003
15. 大久保公裕：抗アレルギー薬治療において投与終了時期はどのように判断すればよいのですか. ファーマナビゲーターアレルギーシリーズ「アレルギー性鼻炎」編. 監修 足立満. メディカルレビュー社、東京、pp246-249, 2003
16. 大久保公裕：免疫療法とその留意点—耳鼻科の立場から. アレルギー疾患（専門医に聞く最新の臨床）. 編集 中川武正、片山一朗、岡本美孝. 中外医学社、東京 pp106-108, 2003
17. 大久保公裕：One Airway One Disease-ARIA-ひとつの気道としてのアレルギー性鼻炎治療ロイコトリエン受容体拮抗薬の使い方. Asthma Frontier 2003、編集 足立満ほか. 医薬ジャーナル社、大阪、pp76-81, 2003
18. 大久保公裕：免疫・アレルギー疾患用語解説集. 監修 足立満. 編集 大久保公裕、熊谷直樹、河野陽一、國分二三男、藤原大美、古江増隆. エクセル企画出版 2003
19. 大久保公裕、大西正樹：ステロイド薬. 喘息・アレルギー・リウマチ疾患治療薬ハンドブック. メディカルレビュー、東京 pp245-253, 2003
20. 大久保公裕：新しい治療法：（3）舌下抗原特異的免疫療法. 最新医学社、東京 pp252-259, 2003
21. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎患者のQOL. 最新医学社、東京 pp252-259, 2003
- 学会発表
1. Effect of fexofenadine HCl on quality of life and work productivity in Japanese patients with cedar pollinosis. Okubo K, Okuda M, Gotoh M, Leahy MJ, Crawford B, Fujita M. World Allergy Organization Congress- XVIII ICACI (Vancouver, Canada) 2003.9
 2. Sublingual immunotherapy and nasal immunotherapy. Gotoh M and Okubo K. 22nd International Symposium of Infection and Allergy of Nose (Seoul) (Symposium09: Allergic rhinitis: New therapeutic trial in nasal allergy) 2003.10
 3. Anti- IgE therapy. Okubo K. 22nd International Symposium of Infection and Allergy of Nose (Seoul) (Symposium09: Allergic rhinitis: New therapeutic trial in nasal allergy) 2003.10
 4. 通年性アレルギー性鼻炎患者に対する塩酸オロパタジンのプラセボ対照クロスオーバー単盲検比較試験 後藤稜、大久保公裕 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会（東京）2003.5
 5. スギ花粉症にピーク時における Quality of Life の評価 小嶋章弘、山本英之、木村有一、大久保公裕、藤枝重治 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会（東京）2003.5
 6. 住居内花粉数とその処置 奥田稔、後藤稜、大久保公裕 第 53 回日本アレルギー学会（岐阜）2003.10
 7. 各種環境下の空中浮遊スギ花粉数 奥田稔、後藤稜、大久保公裕 第 53 回日本アレルギー学会（岐阜）2003.10
 8. スギ花粉の皮膚、衣服、洗濯物への付着 奥田稔、後藤稜、大久保公裕 第 53 回日本アレルギー学会（岐阜）2003.10
 9. スギ花粉症患者の QOL の変化に対する塩酸フェキソフェナジンの効果—二十盲検比較試験による検討— 後藤稜、大久保公裕、島田健一、立雅容、奥田稔 第 53 回日本アレルギー学会（岐阜）2003.10
 10. アレルギー性鼻炎に対する減感作療法のエビデンス（シンポジウム 17 アレルギー性鼻炎のエビデンスに基づいた治療）大久保公裕、後藤稜、島田健一、奥田稔 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会（東京）2003.5
 11. アレルギー性鼻炎のかゆみ（イブニングシンポジウム 3 アレルギー疾患のかゆみ—その成因と治療—）大久保公裕、後藤稜 第 53 回日本アレルギー学会（岐阜）2003.10
 12. アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法（シンポジウム 5 アレルギー疾患の免疫療法の展望）

- 後藤穰、大久保公裕 第 53 回日本アレルギー学会(岐阜)2003.10
13. アレルギー性鼻炎の低年齢化とその治療 (ランチョンセミナー3) 大久保公裕 第 13 回日本外来小児科学会(仙台)2003.8
 14. 小児科医のための鼻アレルギー-one airway one disease.(ランチョンセミナー) 大久保公裕 第 40 回小児アレルギー学会 (岐阜) 2003.10
 15. 小児の気道アレルギー(鼻アレルギーを中心として) (ランチョンレクチャー)大久保公裕 第 42 回日本鼻科学会(東京)2003.10
 16. スギ花粉症の QOL 大久保公裕、後藤穰、島田健一、杉崎一樹、奥田稔 第 5 2 回臨床アレルギー研究会(東京)2003.11
 17. 花粉症の診断と治療 大久保公裕 日本アレルギー協会アレルギー研修会 2003 大阪(大阪)2003.4
 18. アレルギー性鼻炎の QOL 大久保公裕 第 42 回新潟アレルギー研究会 (新潟) 2003.5
- アレルギー性鼻炎の QOL について 大久保公裕 第 2 回愛知県耳鼻咽喉科医会学術セミナー(名古屋) 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

20030659

P.9-50, P.54-82, P.85-106, P.110-127, P.138-150,
P.153-195, P.199-216, P.220-227, P.238-245, P.249-255
は、雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、下記の「研究成果の
刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

通年性アレルギー性鼻炎の治療における、トロンボキサン A2 拮抗薬, ramatroban の効果 (Effect of ramatroban, a thromboxane A2 antagonist, in the treatment of perennial allergic rhinitis)

Ohkubo Kimihiro, Gotoh Minoru

Allergology International.52 巻 3 号 Page131-138(2003.09)

One Airway-One Disease-ARIA-一つの気道としてのアレルギー性鼻炎
治療ロイコトリエン受容体拮抗薬の使い方

大久保公裕

Asthma Frontier.2 巻 1 号 Page76-81(2003.07)

アレルギー性鼻炎患者の QOL

大久保公裕, 奥田稔

日本医師会雑誌.130 巻 6 号 (2003.09)

鼻アレルギーと QOL (特集)アレルギー性鼻炎 最近の話題

大久保公裕, 奥田稔

アレルギーの臨床.23 巻 6 号 Page448-453(2003.06)

アレルギー疾患治療における最近の話題 アレルゲンの予防と対策 スギ花粉 (特集)アレルギー診療 Update

大久保公裕, 後藤穰

Medicina.41 巻 3 号 Page466-468(2004.03)

アレルギー性鼻炎,花粉症に対する局所抗原特異的免疫療法
(特集)アレルギー疾患に対する免疫療法の展望

大久保公裕

アレルギー科.16 巻 2 号 Page128-132(2003.08)

花粉症のエビデンスに基づく治療指針 花粉症の減感作療法の適応と
有効性 特集アトピーと花粉症の診かたと最新治療

大久保公裕

臨牀と研究.81 巻 3 号 Page467-470(2004.03)

近未来の治療戦略 (特集)EBM に基づく鼻アレルギー診療ガイドライン
の活用と問題点を探る

大久保公裕

Progress in Medicine.23 巻 12 号 Page3189-3192(2003.12)

チリダニによる持続性アレルギー性鼻炎患者における反復抗原接触
(Repeated antigen challenge in patients with perennial allergic rhinitis to
house dust mites)

Gotoh Minoru, Okubo Kimihiro, Okuda Minoru

Allergology International.52 巻 4 号 Page207-212(2003.12)

アレルギー性鼻炎の QOL の評価 花粉症を含めて (特集)EBM に基づ
く鼻アレルギー診療ガイドラインの活用と問題点を探る

後藤穰大久保公裕, 大久保公裕, 奥田稔

Progress in Medicine.23 巻 12 号 Page3259-3263(2003.12)

スギ花粉症患者の QOL の変化に対する塩酸フェキソフェナジンの効果
二重盲検比較試験による検討

後藤穰

鼻アレルギーフロンティア.4 巻 2 号 Page70-73(2004.04)

スギ花粉症患者を対象とした塩酸フェキソフェナジンの臨床試験
RQLQ および WPAI を用いた QOL 評価

後藤穰

Physicians' therapy manual.12 巻 3 号(2003.12)

局所薬による鼻アレルギーの治療 塩酸レボカバスチン点鼻液(リボスチ
ン点鼻液)を中心に (特集)アレルギー性鼻炎:最近の話題

後藤穰

アレルギーの臨床.23 巻 6 号 Page479-482(2003.06)

スギ花粉症症例における花粉防御具の効果の客観的評価 (特集)花粉
症の病態と対応

後藤穰, 大久保公裕

アレルギー科.13 巻 2 号 Page126-130(2002.02)

スギ花粉症治療の実際 スギ花粉症の初期治療 (特集)スギ花粉症に
備える

後藤穰, 大久保公裕

臨床と薬物治療.23 巻 1 号 Page13-16(2004.01)

上気道アレルギーに関する最近の知見 (特集)咽喉頭アレルギーと気管
支喘息の診断マニュアル

吉田博一, 馬場廣太郎

ENTONI.26 号 Page1-6(2003.06)

花粉症について

吉田博一

日本生気象学会雑誌.40 巻 1 号 Page61-67(2003.04)

花粉症の薬物療法 (特集)花粉症

吉田博一

からだの科学.235 号 Page64-68(2004.03)

スギ花粉症治療の実際 鼻アレルギー診療ガイドラインと薬物療法 治療薬使い分けのポイント (特集)スギ花粉症に備える

吉田博一

臨床と薬物治療.23 巻 1 号 Page23-26(2004.01)

Roles of FcγRIIB in nasal eosinophilia and IgE production in murine allergic rhinitis.

Watanabe T, Okano M, Hattori H, Yoshino T, Ohno N, Ohta N, Sugata Y, Orita Y, Takai T, Nishizaki K.

Am J Respir Crit Care Med. 2004 Jan 1;169(1):105-12.

鼻アレルギーの病態に関する最新の知見 プロスタグランジン D2-CRTH2 を介する鼻アレルギー応答の解析

岡野光博, 小川晃弘, 西崎和則, 江口直美, 裏出良博

日本鼻科学会会誌.42 巻 1 号 Page40-41(2003.04)

香川県南部農・山村におけるアレルギー性鼻炎

西岡慶子, 山本眞実, 松岡寿子, 一原由美子, 岡野光博

耳鼻咽喉科臨床.96 巻 12 号 Page1063-1070(2003.12)

糖鎖抗原とアレルギー性鼻炎 (特集)アレルギー性鼻炎 最近の話題

岡野光博

アレルギーの臨床.23 巻 6 号 Page427-431(2003.06)

花粉症は遺伝するか? 感作と発症の遺伝子 (特集)EBM に基づく鼻アレルギー診療ガイドラインの活用と問題点を探る

岡野光博

Progress in Medicine.23 巻 12 号 Page3207-3211(2003.12)

秋期スギ花粉飛散と秋期スギ花粉症 (特集)EBM に基づく鼻アレルギー診療ガイドラインの活用と問題点を探る

服部央, 岡野光博, 三好教夫

Progress in Medicine.23 巻 12 号 Page3229-3232(2003.12)

Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis.

Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H.
Laryngoscope. 2002 May;112(5):865-9.

CpG-DNA-抗原療法 (特集)アレルギー性疾患の特殊な治療の現状と展望

藤枝重治

アレルギー・免疫.10 巻 3 号 Page316-326(2003.02)

アイピーディのスギ花粉症に対する初期治療効果

伊藤聡久, 藤枝重治, 木村有一, 山本英之, 小嶋章弘, 山田武千代, 齋藤等

耳鼻咽喉科臨床.96 巻 11 号 Page1017-1021(2003.11)

内分泌攪乱物質による IgE 産生・ケモカイン産生への影響

藤枝重治, 高橋昇, 山本英之, 小嶋章弘, 山田武千代

アレルギー科.16 巻 2 号 Page138-143(2003.08)

IgE 産生と環境因子 (特集)IgE をめぐる諸問題

藤枝重治, 高橋昇, 山本英之, 小嶋章弘, 山田武千代

喘息.17 巻 1 号 Page33-38(2004.01)

アレルギー性鼻炎の治療におけるステロイドの功罪 (特集)アレルギー性鼻炎 症状に応じた治療と予防

増山敬祐

治療学.37 巻 1 号 Page55-58(2003.01)

ステロイド剤の薬物療法 花粉症・アレルギー性鼻炎 (特集)ステロイド剤の使い方と患者サポート

増山敬祐

薬局.54 巻 6 号 Page1915-1923(2003.06)