

200400707A

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 新しい治療法開発の基礎的研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 大久保 公裕

平成17(2005)年3月

## 目 次

I. 総合研究報告	
(総括)	
花粉症のQOLからみた各種治療法評価と新しい治療法開発の基礎的研究 大久保公裕	1
(各研究報告)	
1. 花粉症のQOLからみた各種治療法評価と新しい治療法開発の基礎的研究 大久保公裕 ほか	5
2. スギ花粉症患者に対する抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の 併用療法の有効性に関する研究 - QOLの質問表による評価 - 増山敬祐 ほか	12
3. ゼラチン錠を用いた舌下嚥下免疫療法に関する研究 吉田博一 ほか	16
4. 鼻線維芽細胞によるEotaxin産生シグナルにおけるSOCSの関与 藤枝重治 ほか	20
5. H4Rアゴニストによるアレルゲン特異的T細胞応答の抑制を利用した 新規治療法の開発 岡野光博	24
6. 花粉症の自然史の研究とスギ特異的T細胞の研究 岡本美孝 ほか	28
7. スギ花粉症に対する予防医学に関する研究 - 好酸球関連遺伝子多型とスギ花粉症発症との関係 - 寺田修久	33
8. 抗原暴露による鼻粘膜上皮層の変化 後藤 穰 ほか	36
II. 研究成果	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
IV. 調査概要	45

# I. 総合研究報告

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からみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究

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16年度のQOL研究は街頭アンケートによる一般花粉症患者調査により2004年はQOL低下が少なかったことを示した。また抗ロイコトリエン薬のQOLに対する効果、第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬によるQOL向上を示した。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IL-4とpoly(I:C)の刺激による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。花粉症治療の治療ターゲットであるスギ特異的T細胞の変動やH4受容体でのT細胞応答の抑制を確認した。花粉症の自然史の研究ではRASTの値に関わらず10-20%に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助教授

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講師

寺田 修久 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助教授

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・頭頸部腫瘍学講師

堀口 茂俊 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師

白坂 邦隆 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科助手

小林 慎 名古屋大学医療管理情報学助手

山内 一信 名古屋大学医療管理情報学教授

## 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 (Quality of life) は著しく低下し、さらに就業、勉強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 (JRQLQ) は17個のQOL質問項目よりなり、日常生活、戸外活動、社会生活、睡眠、身体機能、精神生活の6つの領域に分けられている。平成16年度の報告は2004年の花粉症患者のスギ花粉飛散季節におけるQOL(街頭アンケート)ならびに薬物治療による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である。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。アナフィラキシーなどの副作用の減少や簡便性を追及した新しい免疫治療法 (舌下・口腔内減感作療法) 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好酸球浸潤のメカニズムを線維芽細胞の研究からそのシグナル伝達に着目する。またH4受容体がスギ抗原特異的T細胞に与える影響について検討し、H4受容体特異的な治療法を考察した。

花粉症自然史の研究は毎年行なっ

ている住民検診から検討し、自然史に重要な予防医学の研究もeotaxinにターゲットを絞り検討した。

## 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)

花粉症のQOLについていくつかの調査を行なった。まず街頭アンケートでは2003年と2004年でほぼ同一日に200名に対し行った。QOLの障害は日常生活と精神生活で最も障害されていた。通院しているほうがしていない症例より症状も重く、QOLがより障害されていた。これらの傾向は2003年、2004年でほぼ同じであるが、花粉量が少なかった2004年ではQOLは約20%軽い方へシフトしていた。2004年にロイコトリエン受容体拮抗薬投与の患者 (PL群) とPL・点鼻ステロイドともに新規投与のない患者 (対照群) について比較検討した。投与前のQOLの障害は、すべての領域でPL群の方が重症であった。PL群はQOL領域の日常生活、社会生活、睡眠、および身体を有意に改善した。併用効果の検討では第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を投与し、QOLを検討した。これら薬剤の併用によりRQLQ、JRQLQ、WPAI-ASの各スコアは、投与前に比していずれの領域も有意に改善した。

### 2. 液剤による舌下免疫療法 (SLIT) について (大久保)

2004年のQOLの時間的変化について日本医科大学耳鼻咽喉科のSLIT治療群 (n=6)、薬物療法群 (n=18) 注射法による免疫療法群 (n=13)、レーザー治療群

(n=6) について評価した。鼻眼症状の2月、3月、4月の平均スコアはSLIT治療群が2.0、5.3、3.2、薬物療法群が6.7、8.3、5.4、注射法による免疫療法群が3.6、4.9、3.7、レーザー治療群が5.0、4.8、2.8だった。QOL質問項目の2月、3月、4月の平均合計スコアは薬物療法群が最も悪く12.8、13.8、11.3で、SIT治療群が6.3、3.5、3.2、注射法による免疫療法群が4.4、3.7、1.8、レーザー治療群が2.0、4.5、0.0と舌下、注射法の減感作療法、レーザー治療とも薬物療法と比較しQOLは良好に推移した。また舌下免疫療法の二重盲検比較試験(RCT)を他施設で行い、症状、重症度はプラセボと変化なかったが、JRQLQを用いた評価で実薬群により傾向があった。

### 3. ゼラチン錠によるSLIT (吉田)

SLITの検討としてゼラチン錠と液剤で検討を行った。ゼラチン錠の検討では症状発現時期、季節中の中等症以上の日数は、プラセボ群に比べ実薬群で有意に少なかった。また症状薬物スコアは、プラセボ群に比べ実薬群で低値であり、副作用も認められなかった。液剤による舌下減感作療法でもプラセボ群と比較し症状は花粉が少なかったためあまり変わらないものの、QOLは実薬群でより良好であった。

### 4. スギ特異的T細胞の研究 (岡本、岡野)

基礎的研究ではまずスギ花粉特異的T細胞の検討を行った。スギ花粉症患者の血中総Th2細胞(スギ花粉非特異的)は、年間を通じて有意な変動は認められなかった。一方、スギ花粉Crj1ペプチド特異的Th2細胞はスギ花粉飛散

が始まる直前の1月に最低となり、スギ花粉飛散終了後に増加し、血中のスギ花粉特異的IgE値と相関を示した。別の施設の実験であるが、ヒスタミンHR1、2、3ではなく、HR4に選択的なアゴニストでは濃度依存性にクローン化したCry j1特異的T細胞の増殖応答およびIL-4産生を抑制し新しい治療応用が考えられた。

### 5. 好酸球浸潤のメカニズムの検討 (藤枝)

培養の線維芽細胞をpoly(I:C)、およびIFN- $\gamma$ 、IL-4にて刺激した。IL-4存在下でpoly(I:C)を添加していくとその相乗効果によりeotaxinの産生が増加した。この増加はERK阻害薬とJNK阻害薬により有意にeotaxin産生が抑制された。またIL-4単独刺激によるeotaxin産生は、ERK阻害薬にて有意に抑制された。線維芽細胞からのeotaxin産生量とSOCS5は逆相関を示していた。

### 6. スギ花粉症の過敏性亢進の研究 (後藤)

オフシーズンに鼻誘発反応陽性であるスギ花粉症患者の粘膜上皮では、抗原誘発10分後に、鼻粘膜上皮層でNK1 receptor、SP、NEPのmRNA発現が相対的に増加するが、NK2 receptor、TRPV-1、ET-1、ECEには変化がなかった。

### 7. 花粉症の自然史の研究 (岡本)

アレルギー性鼻炎の住民検診からダニ特異的IgE値は40、50、60歳代では10年間の変動は明らかではなかった。スギ花粉ではスギ花粉特異的IgE値は、年度により大きく異なりスギ花粉飛散量の影響を受けた。

## 8. 花粉症の予防医学に関する検討(寺田)

スギ特異的IgE陽性者(感作者)のうち、スギ花粉症を発症している割合(有症率)は年々増加する傾向を示した。予防医学の研究ではEotaxin G (123 G/A)で、THR23 allele(123 G/A)を持つ症例では持たない症例と比較して血漿中eotaxin濃度は有意に低値を示していた。また、血清中総IgE値、スギ花粉特異的IgE値も有意に低値を示していた。ALA23-THR23型は有意に花粉症発症年齢が遅かった。IL-5(-703C/T) genotypでは、CCホモの症例では他の症例と比較して末梢血好酸球数は有意に高値を示していた。

### 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、抗ロイコトリエン薬のQOLに与える効果とガイドラインでも推奨される第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用療法の検討を行った。RCTではないが、花粉症患者のQOLに与えるその効果を検証できたと考える。

免疫療法では液剤による舌下免疫療法、ゼラチン錠による免疫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。抗原エキスの剤形や方法論の統一などを考え、臨床的な検討を続けて行く。シグナル伝達による好酸球制御の検討が一

昨年より引き続き行なわれ、RANTESと共にeotaxinでもそのシグナル制御が可能なことを示し、今後の実際の治療法の検討が行われる。新しい薬物療法の研究ではヒスタミンH4受容体が考えられ、その基礎研究からスギ特異的T細胞がターゲットとして成立することが明らかとなった。また新しく神経ペプチドをめぐる酵素や受容体などが治療ターゲットとしてなりうる可能性を示した。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、今後予防医学と共に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

なし

## 1. 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究

主任研究者 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科助教授  
分担研究者 後藤 穰 日本医科大学耳鼻咽喉科講師  
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  
研究協力者 小林 慎 名古屋大学医療管理情報学助手  
山内一信 名古屋大学医療管理情報学教授

### 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。本研究では一般的な花粉症のQOLを街頭アンケートにより調査し、日常生活、身体、精神生活のQOL領域の大きな低下が認められたが花粉飛散の少なかった2004年ではその障害の程度が20%少なかった。また抗ロイコトリエン薬はQOL領域別で日常生活、社会生活、睡眠、および身体を有意に改善した。2004年の舌下免疫療法 (SLIT) の二重盲検比較試験(RCT)は3施設で行われた。少量飛散のため症状では実薬はプラセボと有意な差は認められなかったが、QOLが良い傾向にあった。

### A. 研究目的

スギ花粉症は国民の15%以上が罹患していると推定されている日本特有のアレルギー疾患である。この花粉症医療も医師主導型からの脱却を求められており、患者を中心とした患者立脚型の医療への変革が進められている。また根治的な治療法が減感作療法しかない現状ではいかにQOL (生活の質) を改善していくかに主眼がおかれている。花粉症ではくしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙などによって患者のQOL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。我々が使用した日本アレルギー性鼻炎標準調査票 (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。一昨年度からの報告で我々は既に花粉症でのQOLの低下や第2世代抗ヒスタミン薬が花粉症のQOLに与える影響ならびに第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療の効果を報告している。今年度は花粉飛散量の多かった2003年と少なかった2004年に街頭アンケートで一般的な花粉症のQOL調査を行い、その結果について比較検討した。また新しいアレルギー治療薬であるロイコトリエン受容体拮抗薬の花粉症のQOLへ与える影響を検討した。



新しい治療法の研究では舌下免疫療法は二重盲検比較試験（RCT）を実施し、その効果をアレルギー症状と共にQOLの面からも検討する。

## B. 方法

①街頭アンケート：2003年と2004年で同一日に調査を行った。年代ごとに20名ずつ各年200名にJRQLQの調査を行った。10歳以下は街頭であるため調査できなかった。

②スギ花粉症の2004年花粉飛散季節にプラナルカストが新規に投与された患者（PL群）とプラナルカスト・点鼻ステロイドともに新規投与のない患者（対照群）についてロイコトリエン受容体拮抗薬の上乗せ効果を比較検討した。PL群31例、ではPL投与前後、対照群は調査の前後でJRQLQの調査を行い比較した。ベースとなっている薬剤は第2世代抗ヒスタミン薬が多かった。

③SLITのRCTを実薬20症例、プラセボ20症例でランダム化して他施設で臨床研究を行なった。有効性の評価はアレルギー日記による症状と重症度の判定とJRQLQの調査を行い、その変化をみた。また日本医科大学耳鼻咽喉科での2004年のQOLの時間的変化について日本医科大学耳鼻咽喉科のSLIT治療群（n=6）、薬物療法群（n=18）注射法による免疫療法群（n=13）、レーザー治療群（n=6）について評価した。

## C. 結果

①全体としてQOLの障害は日常生活と精神生活で最も障害されていた。男女の差は認められなかった。年代ではど

の領域でも年代が高くなるとQOLが悪化する傾向が認められた。特に社会生活と精神生活でこの傾向がはっきりしていた。フェイススケールの悪化とQOLの障害は相関が認められた。通院の有り無しでは通院しているほうが症状も重く、QOLがより障害されていた。これらの傾向は2003年と2004年で同じであるが、その障害の程度は花粉量が少なかった2004年では全体的に20%軽い方へシフトしていたが、花粉量が1/10であることを考えるとそのシフトは予想より少ないものであった。

②プラナルカストPLは、症状の項目で水っぱな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみおよび涙目を有意に改善した。対照群では、水っぱな以外は改善しなかった。投与前のQOLの障害は、すべてのQOLの領域でPL群の方が、重症であった。PLは、QOLの領域別で日常生活、社会生活、睡眠、および身体を有意に改善した。対照群でも睡眠、身体および精神生活を有意に改善した。

③2004年のSLITのRCTでは実薬はアレルギー症状、重症度にプラセボと有意な差は認められなかった。JRQLQのQOL合計スコアは実薬で良好な傾向が認められた。日本医科大学耳鼻咽喉科の検討では鼻眼症状の2月、3月、4月の平均スコアはSLIT治療群が2.0、5.3、3.2、薬物療法群が6.7、8.3、5.4、注射法による免疫療法群が3.6、4.9、3.7、レーザー治療群が5.0、4.8、2.8だった。QOL質問項目の2月、3月、4月の平均合計スコアは薬物療法群が最も悪く12.8、13.8、11.3で、SIT治療群が6.3、3.5、3.2、注射法による免疫療法群が4.4、

3.7、1.8、レーザー治療群が2.0、4.5、0.0と舌下、注射法の減感作療法、レーザー治療とも薬物療法と比較しQOLは良好に推移した。

#### D. 考察

花粉症におけるQOLの低下は前年度まで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。最も悪化するのは日常生活と精神生活であった。花粉症のQOL悪化には性差がなく、年代を追うごとに悪くなる傾向が明らかであった。また花粉症では治療を受けている患者は元々重症で、治療を受けていない患者のQOLが良いという傾向があった。これは医療に係らない花粉症の患者も含めるとそのQOLには大きな開きがあることを示唆している。またランダム化比較試験ではないが、ロイコトリエン受容体拮抗薬による症状とQOLの改善効果が示された。またロイコトリエン受容体拮抗薬はそのQOLの障害が大きい症例に処方される傾向が認められた。舌下免疫療法(SLIT)は海外のRCTでも証明されている花粉症に有効な治療法である。今年度の研究の2004年の花粉飛散量は前年度の夏の影響を受け、非常に少なかった。このためプラセボ効果でも効果のあった症例も多く、症状や重症度では差が認められなかった。しかしQOLは実薬でよい傾向にあったものの、日本の花粉症でのさらなる検討が必要と考えられた。

#### 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。今回の調査で同じ花粉症でもそのQOLには大きな開きがあり、医療に関わらなければならない患者はQOLの障害が強いことが判った。また現在、花粉症治療に用いられているロイコトリエン受容体拮抗薬は症状、QOLを改善することが示唆された。

SLITはスギ花粉症に対し有効な治療法であるが、その効果の検証にはさらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Okubo k, Gotoh, Okuda M: Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. Clin Exp All Rev 4:31-34, 2004.

Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Kobayashi M, Okuda M: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. Allergology International 53: 245-254, 2004.

Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ristu M, Okuda M, Crawford B: Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. Int Arch Allergy Immunol 136: 148-154, 2005.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰、石田祐子：スギ花粉症の治療と患者満足度への影響。アレルギー53: 596-600, 2004.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：耳鼻咽喉科医は花粉症の専門医か。アレルギー53: 1144-1151, 2004.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：アレルギー性鼻炎患者満足度調査票の開発。アレルギー53: 1195-1202, 2004.

後藤穰、大久保公裕：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法-スギ花粉症に対して-。アレルギー科18: 263-268, 2004.

後藤穰、大久保公裕：アレルギー特異的・非特異的免疫療法の現状と将来の展望。診断と治療92: 1366-1369, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎をめぐって-総論-。アレルギー・免疫11: 9-12, 2004.

大久保公裕：小児期アレルギー性鼻炎(花粉症)の長期予後。アレルギー・免疫11: 72-77, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎の症状と重症度、QOL。耳鼻咽喉科・頭頸部外科76(5)増刊:7-13, 2004.

大久保公裕：プロピオン酸フルチカゾン。臨床と薬物23: 315-316, 2004.

奥田稔、大久保公裕：塩酸エピナスチ

ンドライシロップの小児アレルギー性鼻炎における臨床試験-第Ⅱ相二重盲検比較試験-耳鼻臨床 補114: 1-21, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎に対する免疫療法-経鼻、経口および舌下投与の有用性-。小児科45: 2185-2190, 2004.

大久保公裕：鼻アレルギー診療ガイドライン2002年版の特徴とその利用。今月の治療12: 1259-1264, 2004.

大久保公裕、後藤穰：気道アレルギーへの免疫療法と代替免疫療法。Progress in Medicine 24: 3183-3186, 2004.

大久保公裕：くしゃみ、鼻搔痒感の治療。JOHNS 20: 1529-1531, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎の重症度と病型に応じた薬物療法。アレルギーの臨床25: 100-105, 2005.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：アレルギー性鼻炎患者満足度新調査票の臨床的妥当性。アレルギー54: 12-17, 2005.

大久保公裕：花粉症の診療とQOL。都耳鼻会報116: 49-51, 2005.

大久保公裕、岡本美孝、増山敬祐：季節性鼻アレルギー患者に対する塩酸フェキソフェナジンとプロピオン酸フルチカゾンとの併用療法の検討-QOL質問票によ

る評価—アレルギー・免疫12:96-107,2005.  
大久保公裕、永倉俊和、臼井秀夫、八木尚子、横森淳二、植地泰之、永田傳：小児花粉症患者におけるプロピオン酸フルチカゾン（小児用フルナーゼ点鼻液25）の有効性、安全性、及び鼻炎QOLの検討アレルギー・免疫12:148-161, 2005.

## 2. 学会発表

後藤穰、大久保公裕、島田健一、奥田稔：アレルギー免疫療法のポジショニング：鼻炎。イブニングシンポジウム7。第16回日本アレルギー学会春季臨床大会。2004. 5

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：スギ花粉粒子の鼻内動態。第16回日本アレルギー学会春季臨床大会。2004. 5

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：スギ花粉症の治療と患者満足度。第16回日本アレルギー学会春季臨床大会。2004. 5

大久保公裕、後藤穰、奥田稔：スギ花粉症の初期治療のQOL。第53回臨床アレルギー研究会。2004. 6

大久保公裕：花粉症治療におけるQOL調査票の使用法—cureからcareへ—。第43回日本鼻科学会総会ランチョンセミナー。2004. 9

大久保公裕：免疫療法の現状と展望。第54回日本アレルギー学会総会教育セミナー9。2004. 11

後藤穰、大久保公裕、島田健一、奥田稔：アレルギー特異的免疫療法の現状と問題点。第54回日本アレルギー学会総会シンポジウム2。2004. 11

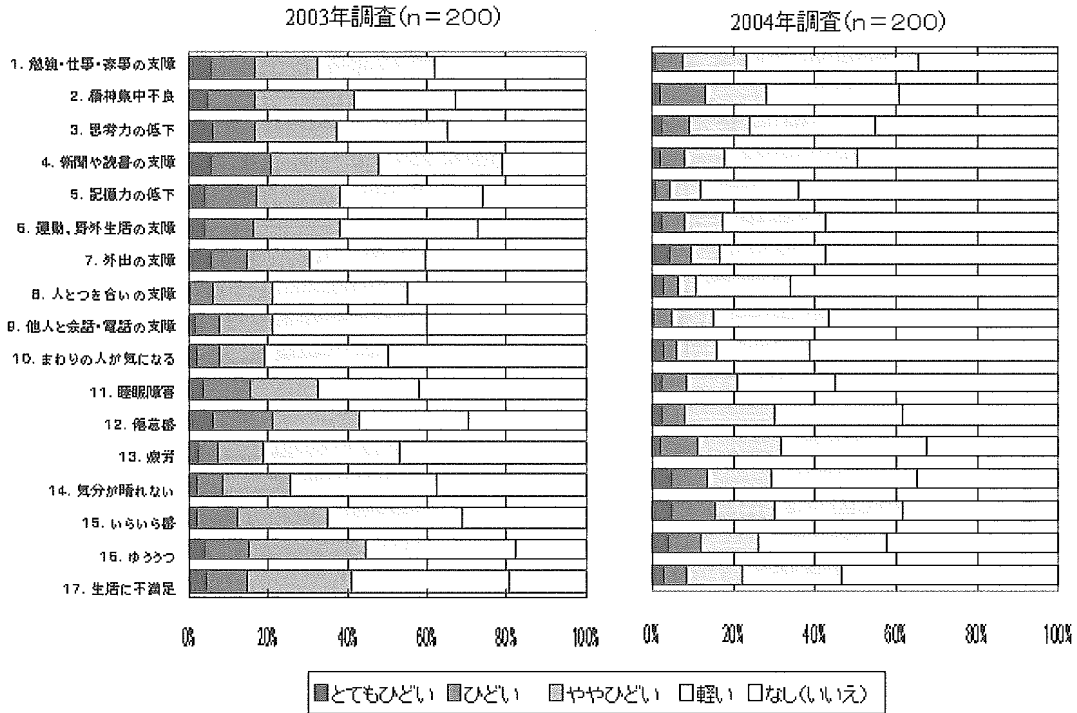
大久保公裕、村山貢司：花粉症患者QOL調査における花粉の自動測定。第54回日本アレルギー学会総会。2004. 11

大久保公裕：小児アレルギー性鼻炎の成人への移行(耳鼻科から)。第41回日本小児アレルギー学会シンポジウム6。2004. 11

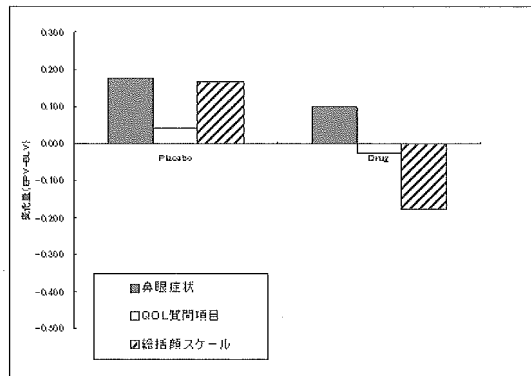
大久保公裕：抗IgE療法。第31回耳鼻咽喉科アレルギー懇話会。2004. 11

大久保公裕：アレルギー性鼻炎のQOLについて。第56回日本気管食道科学会総会ランチョンセミナー。2004. 11

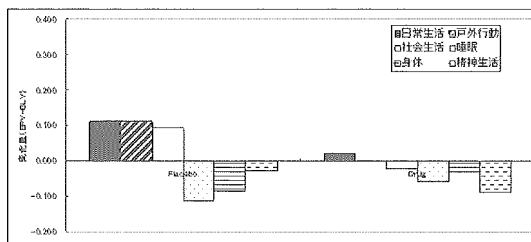
大久保公裕、後藤穰、島田健一、奥田稔、八木聡明：小児アレルギー性鼻炎の現状とQOL。第23回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会スポンサードレクチャー。2005. 3



2003年、2004年の街頭アンケートの結果



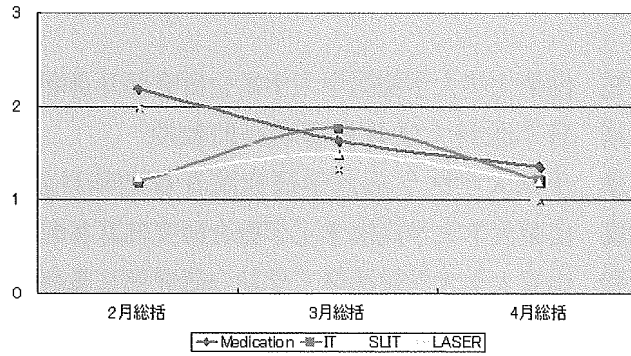
プラセボ対照二重盲検比較試験の舌下免疫療法のJRQLQによる評価



プラセボ対照二重盲検比較試験の舌下免疫療法のJRQLQ領域ごとの評価

## 総括的状态の変化

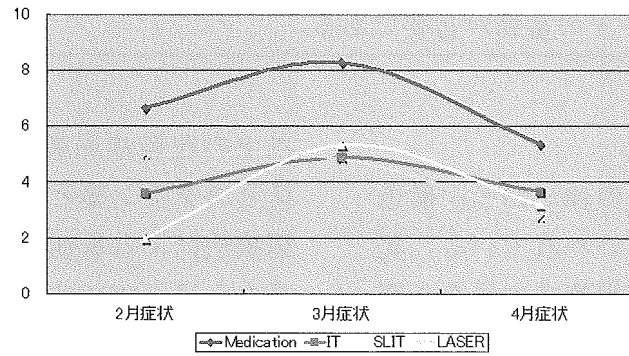
MED:18例  
IT:13例  
SLIT:6症例  
LASER:6症例



0-24 (点)

## 症状の変化

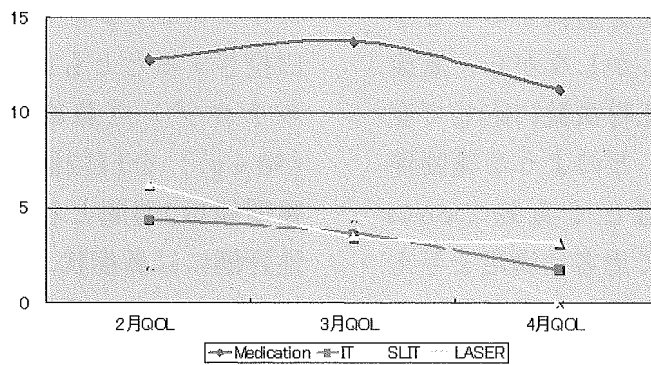
MED:18例  
IT:13例  
SLIT:6症例  
LASER:6症例



0-68 (点)

## QOLの変化

MED:18例  
IT:13例  
SLIT:6症例  
LASER:6症例



## 2. 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 スギ花粉症患者に対する抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用療法の有効性に関する研究 —QOLの質問表による評価—

分担研究者 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頭頸部外科教授  
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 岡本美孝 千葉大学医学部医学研究院耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍科  
研究協力者 松崎全成 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科講師  
松岡伴和 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科助手  
遠藤周一郎 山梨大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科助手

### 研究要旨

中等症以上のスギ花粉症の患者に、第2世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用療法を施行し、病型、重症度にかかわらず、優れた効果が得られた。花粉症治療に対する患者満足度を向上させるためには、薬理作用の異なる薬剤の併用療法に関するデータの蓄積が必要である。

### A. 研究目的

スギ花粉症は国民の10~15%が罹患しており国民病ともいわれている。花粉症の治療薬には作用機序の異なる薬剤がいくつか開発されているものの、患者は現状の治療に満足していないものが多く、より有効な治療法に関するエビデンスの提出が望まれる。『鼻アレルギー診療ガイドライン2002年版』によれば、花粉症は症状の重症度と病型に応じ、通年性アレルギー性鼻炎の治療に準じて治療法を選択することが推奨されている。しかしながら、重症度と病型が日々の花粉飛散に応じて変化する花粉症では、どのような薬物併用療法が季節を通じて有効でcost effectivenessも含めて患者に満足を与えうるのかを検討することは意義深いことであると考えられる。今回、中等症

以上の花粉症患者を対象に、第2世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬併用療法による鼻症状と眼症状の改善効果ならびにQOLに与える影響を検討した。

### B. 方法

対象患者は、前年度にスギ花粉症の既往をもつ20歳以上のスギ花粉症患者とし、来院日の症状が中等症以上のものとした。オープン法により、塩酸フェキソフェナジン(60mg)を1日2回経口投与するとともに、プロピオン酸フルチカゾン点鼻液(各鼻腔に1噴霧(50 $\mu$ g))を1日2回併用投与した。試験期間は2週間とした。試験薬の有効性評価には鼻症状、鼻所見、QOLの評価を行なった。鼻症状としては、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、眼症状(眼の

かゆみ，流涙)，日常生活支障度を鼻アレルギー診療ガイドラインに準じて，患者日誌に毎日記載してもらった。投与前後のスコア変化量および経時推移を検討した。Total Symptom Score (TSS) はくしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の合計スコアとした。鼻所見は下甲介粘膜の腫脹と色調，水性分泌量および鼻汁の性状を鼻アレルギー診療ガイドラインに従って判定した。QOLの評価は，「鼻炎と結膜炎患者のクオリティー・オブ・ライフ（生活の質）調査票（RQLQ）」，「日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ）」，「日常生活に及ぼす影響の調査 アレルギー編（WPAI-AS）」を使用し，試験開始日および投与14日目に記載してもらった。解析方法は，Fisherの直接確率法，2標本t検定，Wilcoxonの2標本検定を用いた。検定は両側検定とし，危険率5%未満を有意とした。

### C. 結果

1) 塩酸フェキソフェナジンとプロピオン酸フルチカゾン点鼻液の併用により，鼻症状（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉），眼症状（眼のかゆみ，流涙）および日常生活の支障度はいずれも有意な改善を示した。また，鼻症状の合計スコア（TSS）は，重症度，くしゃみ・鼻漏と鼻閉・充全型の病型にかかわらず投与1日目から有意に低下した。2) 投与後RQLQ，JRQLQの各スコア，およびWPAI-ASの労働関連スコアは，投与前に比していずれのドメインも重症度に関わりなく有意に改善した。投与前からの変化量をくしゃみ・鼻漏型

と鼻閉・充全型に分けて比較したが，両病型間には差は認められなかった。

3) 副作用の発現頻度は158例中4例（2.5%）で，重篤な副作用は見られなかった。

### D. 考察

花粉症患者が症状が増悪することなくシーズンを乗り切るために，近年では本格飛散開始前からの初期療法が推奨されている。しかしながら，本格飛散期になり症状が重症化してから治療を開始する患者もいまだに多くみられる。こうした患者では1日でも早く十分な効果に達し，鼻症状，眼症状やQOLのすべてに対し優れた効果が得られしかも副作用のない適切な治療法を選択する必要がある。

さて，スギ花粉症の飛散期では即時相のみでなく遅発相の反応も起こっており，主に即時相に有効な第2世代抗ヒスタミン薬と遅発相に有効な局所ステロイド薬の併用療法は理にかなった治療法と考えられるが，併用療法が必ずしも多くの患者において優れた臨床効果を示すとは限らず，臨床的なエビデンスが重要である。

今回，中等症以上の花粉症患者に対する第2世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用療法の有効性を評価した。その結果，併用療法により投与1日目より鼻症状の改善が認められ，投与3日目にはほぼ最大効果に到達した。2週間の投与で鼻症状に対する有効性ととも眼症状，RQLQ，JRQLQおよびWPAI-ASの改善を認めた。さらにこれらの改善効果がくしゃみ・鼻漏



型，鼻閉・充全型の病型，重症度に関わらず同様に認められたことは、中等症以上の花粉症の飛散期治療として、第2世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用療法が第一選択となる可能性が示唆された。アレルギー症候群が発症した症例もみられた。

#### E. 結論

中等症以上の花粉症患者において、第2世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用療法は、病型・重症度にかかわらず優れた効果を示し、かつ安全性の面からも有効な治療手段である。今後、厳格な比較試験，相加・相乗作用などの研究を進め、患者満足度の高い併用療法のエビデンスを確立していく必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

増山敬祐：薬物療法・選択基準．新しい診断と治療のABC 12. アレルギー性鼻炎．最新医学別冊154-161, 2003.

増山敬祐：アレルギー性鼻炎における薬物療法．Medico 34: 4-7, 2003.

増山敬祐：アレルギー性鼻炎の治療におけるステロイドの功罪．治療学 37: 55-58, 2003.

Masuyama K: Treatment options for children with allergic rhinitis. Clin Exp All

Rev 27-29, 2004.

#### 2. 学会発表

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐：インターネット鼻アレルギー日記（第2報）．第16回日本アレルギー学会春季臨床大会、2004

松岡伴和、堀口茂俊、松崎全成、高橋吾郎、初鹿恭介、岡本美孝、増山敬祐：ダニアレルギー性鼻炎患者の抗原特異的細胞の検討．第43回日本鼻科学会、2004

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐：リアルタイム花粉モニターを用いた花粉観測～甲府市郊外での観測～．第54回日本アレルギー学会総会、2004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

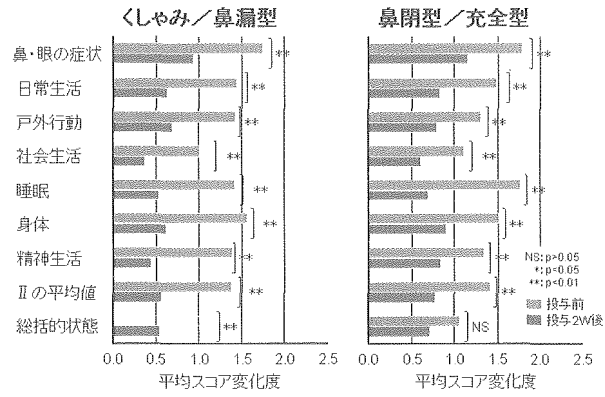
##### 2. 実用新案登録

なし

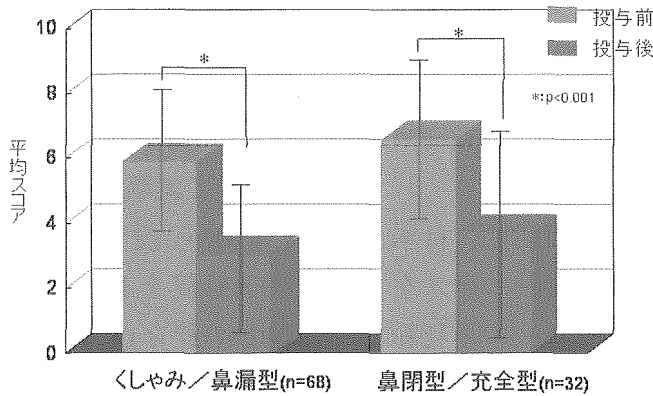
##### 3. その他

なし

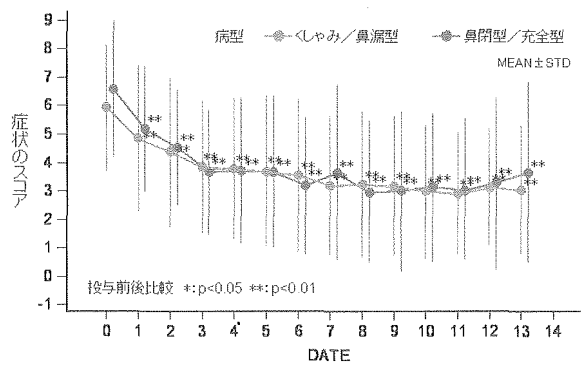
## JRQLQ結果



## 抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の投与前後のTNSS



## 病型別の投与開始後TNSSの推移



### 3. 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 ゼラチン錠を用いた舌下嚥下免疫療法に関する研究

分担研究者 吉田 博一 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師

研究協力者 白坂 邦隆 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科助手

#### 研究要旨

我々は、平成15年のスギ花粉飛散期に、スギ花粉症患者に対し抗原濃度の異なる2種類のスギ花粉口中錠とプラセボ錠を用いて短期間の舌下嚥下免疫療法を施行し、抗原投与が低用量の群においてスギ花粉飛散期の鼻症状スコアが最も強く抑制されることを報告した。しかし、含有されるスギ主要抗原量が少ないこともあり、日本で唯一標準化されたスギ抗原エキスをを用いて、平成16年のスギ花粉飛散期に再度、舌下免疫療法を施行し、その効果と安全性を検討した。その際、標準化エキスをを用いてゼラチン錠を作成して投与した。平成16年はスギ花粉飛散数が少なかったものの、プラセボ群と比べ有効で安全性があることが示せた。今後、抗原投与時の増量法や総投与量、維持量、治療開始時期や治療期間、効果の持続性、安全性などについて、さらに検討する必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

平成16年のスギ花粉飛散期に、日本で唯一標準化されたスギ抗原エキスをを用いてゼラチン錠を作成し、スギ花粉症患者を対象にdouble blind placebo-controlled studyで舌下免疫療法を行い、その効果と安全性について検討した。

#### B. 研究方法

当院薬剤部で口腔内保持の状態ですら約15分間で溶解するようなゼラチン錠を作成した。剤型としては、標準抗原2000JAU/mlを0.5ml含有する1000JAU錠、0.05ml含有する100JAU錠、0.005ml含有する10JAU錠、および基剤のみのプラセボ錠の4剤型を用意した。スギ花粉症患者40名を、コントローラによって実薬群30名、プラセボ群10名

に分けて試験を開始した。平成15年10月末から投与を開始し、1週目は10JAU錠を1日1回7日間、2週目は100JAU錠を1日1回7日間、3～4週目は1000JAU錠を1日1回14日間投与し、6週目から1000JAU錠を週1回投与して維持量とした。また、シーズン中は、レスキュー薬として塩酸フェキソフェナジンを用意したが、特に制限は設けず、使用した薬剤はアレルギー日記に記載するように指示した。評価はアレルギー日記をもとに各鼻症状をスコア化し、symptom score、medication score、symptom-medication score、および症状発現時期や中等症以上の有症日数などで評価した。有害事象については、事前に海外等で行われた舌下免疫療法で報告された内容を紹介し、自己申告制

として記載用紙を配布した。ただし、増量期に関しては、初回投与日はその場でゼラチン錠を投与し、30分間医師の観察下において副作用の有無を確認した。また、投与期間中に海外で報告されているような症状が認められたときには、電話連絡してもらい、程度に応じて診察や薬剤投与などを検討することも事前に連絡した。スギ花粉観測は、当院10階屋上に設置したダーラム型花粉捕集器を用いて、1月1日より毎日プレパレート交換を行い、医局にて染色後花粉カウントを行った。スギ花粉飛散終了後、日記などの回収が全て終わった段階でキーオープンして解析を行った。

### C. 研究結果

対象者40名のうち、1名は投薬開始時に脱落、1名は最終的に日記が回収できず脱落し、解析対象者は38名となった。キーオープンの結果、実薬群28名、プラセボ群10名となった。平成16年のスギ花粉飛散状況は、初観測日1月19日、飛散開始日2月22日で、総飛散数は370個と非常に少なく、当院での26年間の観測でも3番目に少ない飛散数であった。症状発現時期はプラセボ群2月10日前後、実薬群2月25日前後、中等症以上の日数は、プラセボ群25日間、実薬群13日間と、いずれも実薬群で有意に少なかった。symptom-medication scoreでは、プラセボ群に比べ実薬群でピークが約2週間遅れ、スコアも低値であった。有害事象の発現頻度に差はなく、内容も投与局所のものがほとんどで、特に治療を要するものは認められなかった。

### D. 考察

昨年行ったスギ花粉口中錠を用いた検討では、低容量ではあったがプラセボ錠に比べ症状抑制効果が認められた。しかし、抗原量が少なく、また、海外で行われているような標準化抗原エキスも用いていなかった。そこで日本で唯一標準化されたスギ抗原エキスをを用いて舌下嚥下免疫療法を行った。多くの報告では抗原エキスを舌下に滴下するという投与方法であるが、投与の簡便化を図るという目的と、ある程度一定時間保持できるようにと考え、ゼラチン錠を作成して投与した。今回は約15分で溶解するように作成したが、特に溶解に伴う時間的な不満等は聞かれず、complianceもほぼ100%であった。プラセボ錠との比較では、鼻症状のピークを遅らせ、symptom-medication scoreでは、ある程度有意差を持ってスコアを低下させ、症状発現時期や中等症以上の有症日数を有意に減らすなど、実薬群で効果が認められた。しかし、記録的に総飛散数が少なかったこともあり、飛散量の多い翌年以降の検討が必要である。投与量もWHO position paperでは、主要抗原5~20 $\mu$ g含有することを推奨しているが、今回の維持量では推奨抗原量よりもかなり少ない。さらに、投与開始時期や、投与方法、維持量、効果持続期間など、検討すべき問題点が多くある。しかし、副作用については、海外の報告と同様に、局所症状がほとんどで、明らかな全身的症状は認められず、安全性は高いと考えられるが、基剤との関係も含め、更なる検討が必要である。