

表 9 花粉症への APC の効果 (単独, 重複抗原例)

	人数 (%)		
	スギ, ヒノキ単独	カモガヤ合併例	ハウスダスト合併例
著効	15 (25)	5 (24)	13 (38)
有効	22 (37)	9 (43)	10 (29)
やや有効	19 (32)	5 (24)	6 (15)
無効	4 (7)	2 (10)	5 (15)
総数	60	21	34

表 10 花粉症への APC の効果の満足度 (単独, 重複抗原例)

	人数 (%)		
	スギ・ヒノキ単独	カモガヤ合併例	ハウスダスト合併例
大変満足	19 (32)	3 (14)	7 (21)
満足	32 (53)	13 (62)	15 (44)
どちらともいえない	9 (15)	4 (19)	8 (23)
不満	0 (0)	1 (5)	3 (9)
大変不満	0 (0)	0 (0)	1 (3)
総数	60	21	34

考 察

近年アルゴンプラズマ凝固装置を用いたアレルギー性鼻炎に対する治療の有用性, 安全性は Fukazawa ら³⁾ により初めて報告され, 通年性アレルギー性鼻炎に対し一年後の有効率は鼻閉に対し 75%, 鼻汁に対し 60%, くしゃみに対し 75% であり, APC 施行後 3 ヶ月の組織標本で粘膜下の癒痕組織形成を示し, APC の作用機序についても述べている. 今回の検討では APC 治療後 1 ヶ月では各症状, 所見とも 92 ~ 97% の高い有効率で, 治療後 6 ヶ月でも各症状, 所見とも 87 ~ 88% の有効率であった. 治療後 1 年たつと鼻閉, 局所所見, 生活の支障度は 78 ~ 79% の有効率で比較的よいが, 鼻汁, くしゃみの有効率は 67%, 69% と症状により有効率に差がでた. この成績は治療後 1 年まで追跡した Fukazawa ら³⁾ の報告と同様であり鼻閉に対しては APC の有効率は高いが鼻汁, くしゃみへの有効率は劣っていた. 治療後 2 年の 29 例の成績は鼻閉, 生活支障度, 局所所見の有効率は 52 ~ 59% だが鼻汁, くしゃみでは 41%, 45% と明らかに劣った. APC 施行後 1 ~ 2 年の間に APC による再治療, 薬物療法の併用, 鼻腔形態整復術などを考慮する必要がでてくると考えられた.

通年性アレルギー性鼻炎に対する炭酸ガスレーザーの重症度改善率は照射後 1 ヶ月で 78%, 2 年で 76% であり¹⁾ 自験例と比較し 1 年目まではほぼ同等の成績だが 2 年目よりは APC が劣っていた. 川村ら¹⁾²⁾ の炭酸ガスレーザーの手技は週 1 回連続 5 回照射を行っているのに対し, 自験例では 1 回で両側照射を行い治療を終了している. 自験例の通年性アレルギー性鼻炎での APC への満足度は 61% であり, 不満のおもな原因は治療効果が思ったほど長続きしなかったことによる. 治療前から有効期間や追加照射の可能性などに関して説明していれば治療成績, 満足度はよくなるかもしれない. 追加照射による効果, 経過の検討は今後の課題である.

APC も炭酸ガスレーザー手術も下鼻甲介粘膜表面の蒸散を行うものであり, 理論的には同様の効果が期待できる. 炭酸ガスレーザーの主な作用機序は扁平上皮化生, 上皮下層の癒痕組織形成と考えられる⁶⁾. 一種の粘膜リモデリングを誘導し, 維持する手技といえる. これは炭酸ガスレーザーの周波数特性として粘膜表面の水分にエネルギーが吸収されるため, 粘膜固有層への傷害が軽微で, 固有層への炎症細胞浸潤が少なく, 正常な粘膜への修復が遅れるため有効期間は持続すると考えられる. こ

れに対し電気凝固や半導体レーザーなどの接触型ホットナイフによる鼻粘膜表面処理では深達度が深く、粘膜固有層の蛋白変性、炭化、壊死組織を伴うためマクロファージの浸潤が強く、瘢痕組織の長期間の維持が難しいとしている⁷⁾。このような機序から考えればAPCは過度に深部まで凝固が進まず安全に凝固できFukazawaら³⁾によりAPC後の粘膜下の瘢痕組織形成も証明されているが⁴⁾、照射出力、流量が大きすぎると瘢痕形成が不十分になる可能性があり今後、照射の条件による効果の違いも検討しなければならない。

APCは炭酸ガスレーザー手術と比較して、短時間に広範囲の下鼻甲介粘膜を蒸散できるため短時間(両側で5分前後)で治療が終了し、プローブも軽量で細くフレキシブルなため操作性がよく、1回の照射で下鼻甲介後端付近まで照射可能である利点がある。さらに照射に伴う発煙がほとんどなく、不快な臭いも発生しなく、眼球への保護も必要としない利点があり外来治療法として非常に便利なものである。薬物療法に抵抗するアレルギー性鼻炎に対し、入院せずデイスージェリーとして行える治療法として、APCが広まっていく可能性があると考えられた。

花粉症に対する手術療法のコントロールスタディーとしては久保ら⁷⁾が炭酸ガスレーザーに関して行ったものが唯一のものであり薬物投与群と比較してレーザー手術群が有効であった事を報告している。花粉症に対するAPCの有効性については深沢ら⁸⁾、楊井ら⁵⁾、牧野⁹⁾らにより報告されているが花粉量による効果の違い、重複抗原に対する効果の違い、治療効果の持続性など詳細な検討はなされていない。花粉症に対する効果の判定は花粉の飛散量に大きく左右されるためシーズンを通しての生活への支障度、QOLを重視した判定基準を用いた。自験例ではAPC後、薬物療法を必要としなかったり、花粉飛散量の多い症状の出た時のみ薬物療法を行った有効群は65%であり、APCへの満足度は77%であった。

年度別の花粉症へのAPCの効果を見るとスギ花粉飛散量が年並みであった平成14年度では有効率60%であるのに対し、花粉飛散量が年よりやや多かった平成15年度では有効率78%、花粉飛散量が年並みの約10%だった平成16年度では有効率92%、過去最大級の飛散数であった平成17年度は52%であった。平成14年度の有効率がやや劣るのはAPCを始めて間もない時期であり手技、照射条件に問題があったかもしれないが平成14年と15年

の有効率の差に有意差はなかった。このことよりAPCの花粉症に対する効果は花粉飛散量に大きく左右されることがわかった。花粉が大量に飛散する年はAPCのみではコントロール困難で薬物療法を併用する必要がある事を最初から患者に説明する必要があると考えられた。十分な説明があれば満足度は大量飛散年でも他の年と変わらないと考えられた。

花粉症に対するAPCの越年効果の評価は年々変動する花粉飛散数の影響が大きく困難であるが、平成15年と16年、平成16年と17年で検討してみた。平成15年度にAPCを施行した27名中9名は花粉症を発症せず治療を必要としなかった。平成16年にAPCを施行した13名中平成17年に花粉症を発症せずに治療を必要としなかった症例はなかった。花粉飛散量がかなり少ない場合はAPCの越年効果がある例があるが、花粉量が年並みの場合は越年効果は困難と考えられた。通年性アレルギー性鼻炎に対するAPCの効果が1年を過ぎると落ちてくることも考え合わせて、薬物抵抗性の花粉症の患者には花粉量が年並みより少ない年以外は毎年APCを受けることが望ましいと考えられた。

重複抗原を持つ花粉症に対する検討では、通年性アレルギー性鼻炎を合併している例は単独例よりAPCに対する満足度では有意差をもって劣ったが有効率はほぼ同一であった。この不一致は合併例は重症度が高いためなのかははっきりしなかった。カモガヤ花粉症合併例は単独例と比較して有効率、満足度ともほぼ同じであった。またカモガヤ花粉症合併例21例中18例がカモガヤ飛散終了までAPCの効果を持続した事はAPCの効果の持続は少なくともスギ、ヒノキ、カモガヤの飛散が終了する5ヵ月から6ヵ月まで持続すると考えられた。このことは通年性アレルギー性鼻炎に対してAPCが6ヵ月まで高い有効率を示したことよりも裏づけされると考えられた。

スギ花粉飛散中のAPCの効果は楊井ら⁵⁾、牧野⁹⁾らも報告しており、自験例でも効果では花粉飛散前の治療よりやや劣るが満足度では変わりなかった。楊井ら⁵⁾はAPCにより80%の患者が日常生活が楽になったと報告しているが、自験例の花粉飛散中の満足度73%とほぼ一致している。花粉症に対するAPCは花粉飛散前に行うのが一般的で有効と考えられるが、花粉飛散中に行っても症状を軽快させQOLを高める有効な治療法の一つと考えられた。

通年性アレルギー性鼻炎、花粉症に対してもAPCは有

効な治療方法と考えられる。また、患者と医師に対しても時間的・肉体的負担が少ない治療といえる。医療施設には導入において他のホットナイフと同程度の経済的負担が生じるが、炭酸ガスレーザーと同様に消耗品がなくランニングコストが安い点も特徴といえる。今後はAPCの治療効果、限界を十分理解し、患者に説明しインフォームドコンセントを行って施行するのが望ましいと考えられた。

まとめ

通年性アレルギー性鼻炎 64 名、花粉症 115 名に対し APC を施行し治療効果、治療への満足度を検討した。通年性アレルギー性鼻炎に対しては APC 施行後 6 ヶ月までは各症状、局所所見とも 87 ~ 89% の良好な有効率であった。APC 施行 1 年後では鼻閉、局所所見、生活支障度への有効率は 78 ~ 79% だが鼻汁、くしゃみへの有効率は 67 ~ 69% と症状により効果に差がでてきた。APC 施行 2 年後になると各症状の有効率は 50% 前後となり APC 施行後 1 ~ 2 年の間に再照射や他の治療法を考慮する必要のある症例が増えてきた。花粉症への APC の有効率は 65% で満足度は 77% だった。花粉飛散量が平年並みの年の有効率は 78% だが、平年よりかなり少ない年の有効率は 92%、大量飛散年の有効率は 52% だった。花粉症への効果は花粉飛散量により大きく左右された。花粉飛散量がかなり少ない年では、前年に APC を施行された 3 分の 1 の症例で APC の越年効果が認められたが大量飛散年では認められなかった。花粉量が平年並みの年は APC は毎年行うのが望ましいと考えられた。カモガヤ花粉症を合併した花粉症では 21 例中 18 例でカモガヤ花粉飛散終了まで APC の効果は持続した。通年性アレルギー性鼻炎合

併花粉症では有効率は単独例と変わりなかったが、満足度では劣った。花粉飛散中の APC の有効率は、飛散前照射よりやや劣るが満足度では変わりなかった。APC は通年性アレルギー性鼻炎、花粉症に対し有効な治療法と考えられた。

参考文献

- 1) 川村繁樹, 久保伸夫, 福武重重, 他: アレルギーに対するレーザー手術の検討. 耳鼻臨床 86 : 531 ~ 539, 1993.
- 2) 川村繁樹: 下甲介粘膜レーザー手術 (表層焼灼術). 日鼻誌 38 : 117 ~ 121, 1999.
- 3) Fukazawa K, Ogasawara H, Tomofuji S, et al. : Argon plasma surgery for the inferior turbinate of patient with perennial nasal allergy. Laryngoscope 111 : 147 ~ 152, 2001.
- 4) 深沢啓二郎, 小笠原寛, 藤井恵美, 他: アルゴンプラズマ凝固法による下甲介焼灼術. 耳鼻臨床 92 : 1063 ~ 1069, 1999.
- 5) 楊井 学, 石塚洋一, 平石光俊, 他: スギ花粉症に対する季節中アルゴンプラズマ凝固療法の効果. 耳展 46 : 3 : 211 ~ 215, 2003.
- 6) 久保伸夫: 花粉症に対する外科治療の適応と治療成績. アレルギーの臨床 25 : 39 ~ 45, 2005.
- 7) 久保伸夫: 花粉症に対する外科的手術療法の EBM. アレルギー科 13 : 120 ~ 125, 2002.
- 8) 深沢啓二郎, 高安 定, 藤井恵美, 他: 花粉症に対するアルゴンプラズマサージェリー. 日鼻誌 40 : 201, 2001.
- 9) 牧野奈緒, 戸叶尚史, 前原浩史, 他: 花粉飛散期に下鼻甲介蒸散術を行った 3 例. 耳鼻臨床 98 : 39 ~ 45, 2005.

原稿受付: 平成17年9月26日

原稿採択: 平成17年11月2日

別刷請求先: 石部 司

〒524-0022 滋賀県守山市吉身2-6-51

いしべ耳鼻咽喉科

スギ・ヒノキ花粉症に対する塩酸オロパタジンと 塩酸フェキソフェナジンの単盲検比較臨床試験 —大量飛散年における同一地域内居住患者での検討—

A Single-Blind Randomized Clinical Study of Olopatadine Hydrochloride versus Fexofenadine Hydrochloride in Patients with Japanese Cedar/Cypress Pollinosis
- A community-based study conducted in a year with large amounts of airborne pollen-

関西医科大学附属男山病院 耳鼻咽喉科

くほ のぶお あさこ みきや
久保 伸夫, 朝子 幹也,
はまだ さとこ
濱田 聡子

Key words : オロパタジン, フェキソフェナジン,
同一地域内居住, スギ花粉症, 臨床試験

Abstract

【背景・目的】花粉症は同一患者においても花粉曝露量に応じ重症度が変動するため、その治療薬の薬効評価は困難である。本疾患を対象とした臨床試験にてバイアスとなる患者の居住圏及び受診日を限定のうえ花粉曝露量の偏りを最小限とした条件下にて第2世代抗ヒスタミン薬の有用性を比較検討した。

【方法】スギ・ヒノキ花粉大量飛散年であった2005年においてスギ・ヒノキ花粉症患者を対象として無作為に割り付けた塩酸オロパタジン群と塩酸フェキソフェナジン群を鼻症状、QOL及び経口ステロイド薬の使用量から有用性を比較検討した。

【結果】両群間で鼻症状、QOLに差を認めなかったが、オロパタジン群における経口ステロイド薬の平均服用錠数はフェキソフェナジン群の約1/2であった。

【結語】少なくとも大量飛散年ではオロパタジンはフェキソフェナジンと同程度の治療効果を示すに当たり併用経口ステロイド薬の減量が可能であった。

はじめに

スギ・ヒノキ花粉症患者は日本国内で増加の一途をたどっており、国民病ともいわれている。その治療の中心は薬物療法であり、第2世代抗ヒスタミン薬が汎用されていることは周知の事実である。また、国内の抗ヒスタミン薬市場には12種類もの薬剤が上市されている。その理由のひとつとして、第2世代抗ヒスタミン薬の最大マーケットであるスギ・ヒノキ花粉症治療では、時間とともに変化する重症度に応じた抗ヒスタミン薬の使い分けが要求されることに起因すると推察される。しかしながら臨床現場では薬剤の明確な positioning がなされておらず、try and error の後、個々の患者に適した薬剤が選定されているのが現状と考えられる。各薬剤の positioning が不明瞭な理由のひとつに、本疾患の特徴的な病態がある。即ち同一患者においても、スギ・ヒノキ花粉の曝露量に応じて重症度が変動するため、時間的・空間的なバイアスが大きく、薬効の評価が複雑なためと考える。

今回我々は、スギ・ヒノキ花粉症患者を対象に、地域差によって生じる飛散時期や花粉飛散量の差、即ち時間的・空間的なバイアスの影響を最小限とし、QOL評価を中心とした臨床試験を実施した。試験薬剤には代表的な第2世代抗ヒスタミン薬の中から、効果は高いが若干の眠気が懸念される塩酸オロパタジン（アレロック®錠 以下オロパタジン）と鎮静作用が少ないとされる塩酸フェキソフェナジン（アレグラ®錠 以下フェキソフェナジン）を選択し、各薬剤の有用性と併用経口ステロイド薬の減量効果について検討した。なお、両薬剤を選択した理由は、汎用されている第2世代抗ヒスタミン薬の中で両薬剤のみが1日2回投与であり、偽薬を置く必要がなかった点である。

1. 試験方法

本研究は関西医科大学附属男山病院 院内臨床研究審査委員会にて承認の後、実施された。

1) 対象

下記の基準を満足する患者を対象とした。また、患者の募集方法については、院内臨床研究審査委員会にて承認された、試験概要について明記した“被験者募集ポスター”を本病院内外に掲示し、希望者を募った。本試験においては患者の併用薬剤や生活圏に制限を設けたため、予め十分な説明が必要と判断し、参加希望者を対象とした2回に渡る説明会を実施した。その際に患者同意説明文書をもとに、被験者の受けるデメリット（ステロイド点鼻薬が使用できない点、出張や旅行に制限がある点など）とメリット（汎用され安全な

薬剤である点、RASTを含む検査や診察および治療薬の提供が無償でかつ土曜日に行われる点、有償試験である点など）とともに、試験の目的や予想される副作用と副作用が生じた場合の対応等を説明した。説明を受け、かつ本試験への参加を希望された方の中から選択基準に適合する患者を対象とした。試験にあたっては、必ず患者本人または保護者から文書による同意を得た。

(1) 病歴からスギ・ヒノキ花粉症と診断でき、スギRASTスコアが2以上の患者のうち、以下の条件を満たす患者。

①年齢は原則として15歳以上、65歳未満の患者。

②関西医科大学附属男山病院から半径5km以内に居住し、かつ、同病院から半径15km以内に生活圏が限定されている患者。

③指定された受診日である2005年2月26日（第1回受診日）、3月12日（第2回受診日）、3月26日（第3回受診日）、4月9日（第4回受診日）に関西医科大学附属男山病院耳鼻咽喉科を受診可能な患者。

(2) 下記に該当するものは対象から除外した。

①効果判定を妨げる程度の鼻疾患（鼻茸、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻中隔彎曲症）を合併している患者。

②特異的減感作療法開始後で、症状変動の著しい患者。

③試験薬剤の効果判定に影響を及ぼすと思われる薬剤（抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイド点鼻薬、抗コリン薬、ヒスタミン加γグロブリン製剤、血管収縮薬、降圧薬など）を継続使用しなければならない患者。ただしプロトコールに既定された経口ステロイ

ド薬の併用は可とした。

- ④経口ステロイド薬の投与が禁止されている患者。
- ⑤授乳婦，妊婦または妊娠している可能性のある患者。
- ⑥肝疾患，腎疾患，心疾患，その他重篤な合併症を有する患者。
- ⑦出張，旅行，帰省等で5日間以上連続して生活圏を離れる可能性のある患者。
- ⑧その他，主治医が不相当と判断した患者。

2) 方法

(1) 試験薬剤

- ①オロパタジン：1錠中に塩酸オロパタジンを5mg含有する錠剤
- ②フェキソフェナジン：1錠中に塩酸フェキソフェナジンを60mg含有する錠剤

(2) 投与方法，投与期間

対象患者を無作為にオロパタジン群（O群），フェキソフェナジン群（F群）に割り付け，被験者自身が開封する封筒法により試験実施担当者からの盲検性を確保した。試験終了後割り付けを行ったコントローラーがキーオープンした。O群では，オロパタジンを1回1錠，朝食後および就寝前の1日2回経口投与することとし，F群では，フェキソフェナジンを1回1錠，1日2回経口投与した。投与期間はいずれも，例年スギ花粉飛散開始が見込まれる2月下旬（2月26日）から6週間以上とした。試験薬剤はPTP包装の状態で薬品名を消した上で，外から判別のつかない袋に封入し，配布した。また，患者の生活の質（QOL：quality of life）の低下に配慮し，花粉の飛散に伴い，日常生活に支障を生じるほど症状が悪化した場合には，予め患者に配布

したプレドニゾロン（プレドニン®錠）を1回1錠，1日1回～2回服用することを許可したが本薬剤の連用は原則として4日までとした。なお，本試験にあたり前治療薬のある場合は，Wash outとして試験開始5日前より全ての薬剤の使用を中止した。

(3) 併用療法および併用薬剤

試験期間中は原則として効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用を避けた。ただし症状が激しくやむを得ない場合は，経口ステロイド薬としてプレドニゾロンの併用を行い，その服用量，服用期間を詳細に記録した。また，主治医の判断により，症状によってステロイド点眼薬，抗アレルギー薬の点眼薬も併用可とした。その他の併用薬および併用療法については，薬剤名または治療法名，用法・用量および投与（処置）期間を記録することとし，その状況を薬剤の効果判定に用いた。

3) 観察項目

(1) 鼻症状，薬剤服用状況

鼻症状の評価には，患者の自己評価による症状スコアを用いた。試験薬剤投与開始前に花粉症日記を渡し，鼻症状（くしゃみ発作回数，こう鼻回数，鼻閉の程度），日常生活の支障度，服薬状況（内服状況，点鼻・点眼薬の種類とその使用回数）などについて可能な限り毎日記載させた。併せてこの日記を来院時に持参するよう指示した。なお日記の記載は2005年4月9日まで実施させた。

(2) QOL評価

「日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ No.1）」を使用し，受診時ごとに患

者に記入させた。また第3回受診日には「日常生活に及ぼす影響の調査 アレルギー編 (WPAI-AS)」に記入させ、花粉飛散最盛期における花粉症症状が、労働や勉学等の社会生活に及ぼす影響を調査した。

4) 評価項目

(1) 鼻症状、薬剤服用状況

花粉症日記から得られたくしゃみ発作回数、こう鼻回数、鼻閉の程度、日常生活の支障度を、鼻アレルギー診療ガイドライン2002年版(改訂第4版)¹⁾に従い評価し、日ごとに各症例のスコア(−:0点, +:1点, ++:2点, +++:3点, ++++:4点)を判定した。また、くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコアの程度から症状重症度: Symptom score(軽症:1点, 中等症:2点, 重症:3点, 最重症:4点)を、試験薬剤、経口ステロイド薬等の使用状況から Medication scoreを、さらに Symptom score と Medication score を加算した Symptom medication score を各症

例で日ごとに算出し、各スコアの推移についてO群とF群を比較した。

併用された経口ステロイド薬の服用開始日および試験期間中の総服用量についても調査し、O群とF群を比較した。

(2) QOL評価

受診時ごとに記入させた各調査票のスコア評価法については原著^{2,3)}に基づいた。

5) 眠気の推移

受診時ごとの問診により、眠気発現の有無および程度を眠気なし(−)から日常生活に支障がある眠気(+++)までの5段階にて評価し、スコア(−:0点, ±:1点, +:2点, ++:3点, +++:4点)を判定した。

6) 安全性

試験期間中に生じた有害事象のうち、主治医により薬剤との関連性を否定できないものを副作用とし、その発現状況を調査した。

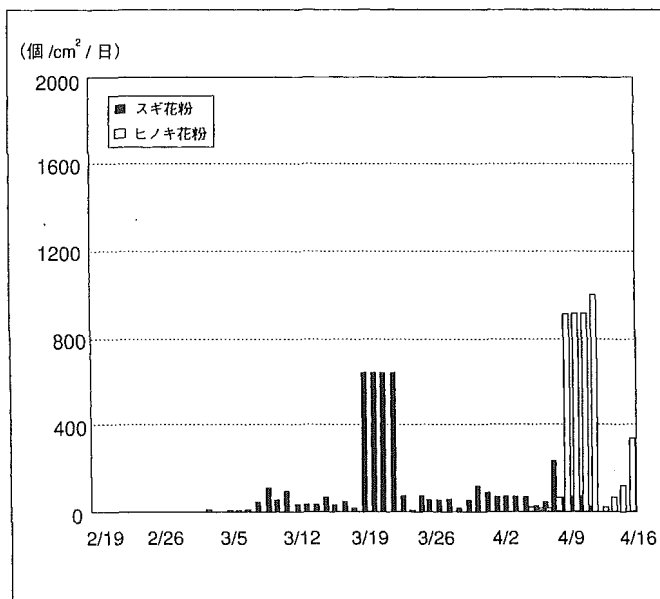


図1-a 2005年 スギ・ヒノキ花粉飛散状況 (市立枚方市民病院)

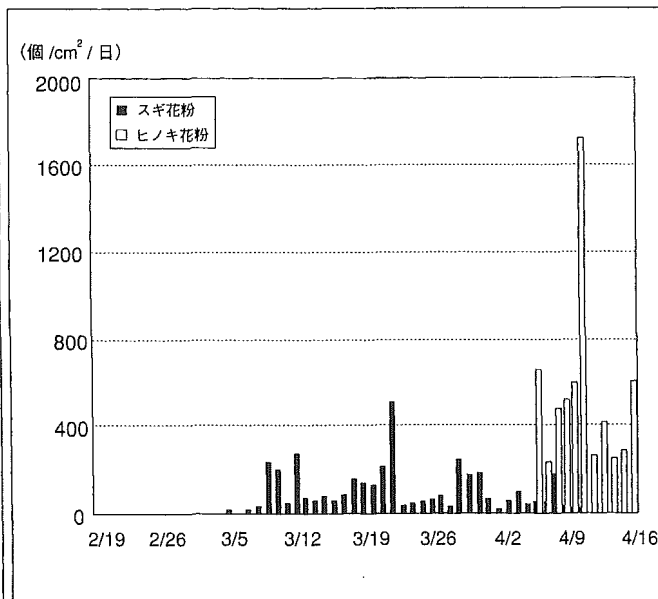


図1-b 2005年 スギ・ヒノキ花粉飛散状況 (京都府立医科大学)

7) 解析方法

データ尺度の性質，解析の目的に応じ， χ^2 検定，Wilcoxon の順位和検定，Mann-Whitney U 検定，多重比較検定などを用いた。検定の有意水準は両側 5% 未満とした。

2. 結果

1) スギ・ヒノキ花粉飛散状況

対象患者の生活圏内で南方に所在する市立枚方市民病院における 2005 年 2 月 19 日から 4 月 16 日までのスギ・ヒノキ花粉飛散状況を図 1-a に示す。スギおよびヒノキ花粉飛散開始日はそれぞれ 2 月 26 日，4 月 1 日であり，スギおよびヒノキ花粉総飛散数はそれぞれ 4771.9 個/cm²，5937.1 個/cm²であった。また，地形や風向き等を考慮すると，対象患者の生活圏外からもスギ花粉が飛来すると考えられるため，生活圏の北方に位置する京都府立医科大学における 2005 年 2 月 19 日から 4 月 16 日までのスギ・ヒノキ花粉飛散状況を図 1-b に示す。スギおよびヒノキ花粉飛散開始日はそれぞれ 2 月 28 日，4 月 1 日であり，スギおよびヒノキ花粉総飛散数はそれぞれ 3745.0 個

/cm²，8356.0 個/cm²であった。いずれの測定地点においても，第 2 回受診日（3 月 12 日）以降，第 3 回受診日（3 月 26 日）までにスギ花粉飛散のピークが認められた。試験期間の総飛散数は，スギ・ヒノキともに例年の約 3 倍であり，2005 年は大量飛散年であった。

2) 解析症例

登録症例は 58 例であった。患者自身の判断で試験薬剤を 8 日間以上に渡り休薬あるいは減量した 15 例および併用が禁止されているステロイド点鼻薬を長期間に渡り使用した 1 例の計 16 例についてはプロトコル規約違反による脱落例とし，安全性のみを評価した。この脱落例を除く 42 例を有効性解析対象症例とし，その内訳は O 群 20 例，F 群 22 例であった。これらの患者背景は，O 群，F 群間で，性別，年齢，病型で有意に偏りを示す項目はなかった（表 1）。なお，安全性については 16 例の脱落例を含む 58 例で評価することとした。

3) 症状の推移

花粉症日記をもとに，薬剤服用開始前日

表 1 患者背景

	全症例	O 群	F 群	P 値
性別（男/女）	17/25	9/11	8/14	0.569 ¹⁾
年齢*	39.1±10.3	38.0±11.6	40.1±9.2	0.501 ²⁾
罹病期間*（年）	14.5±7.4	13.3±5.9	15.6±8.5	0.303 ²⁾
鼻アレルギー病型				0.568 ³⁾
くしゃみ・鼻漏型	25	10	15	
鼻閉型	7	4	3	
充全型	10	6	4	

1) χ^2 検定 2) 二標本 t 検定 3) Fisher 検定

* mean±S.D.

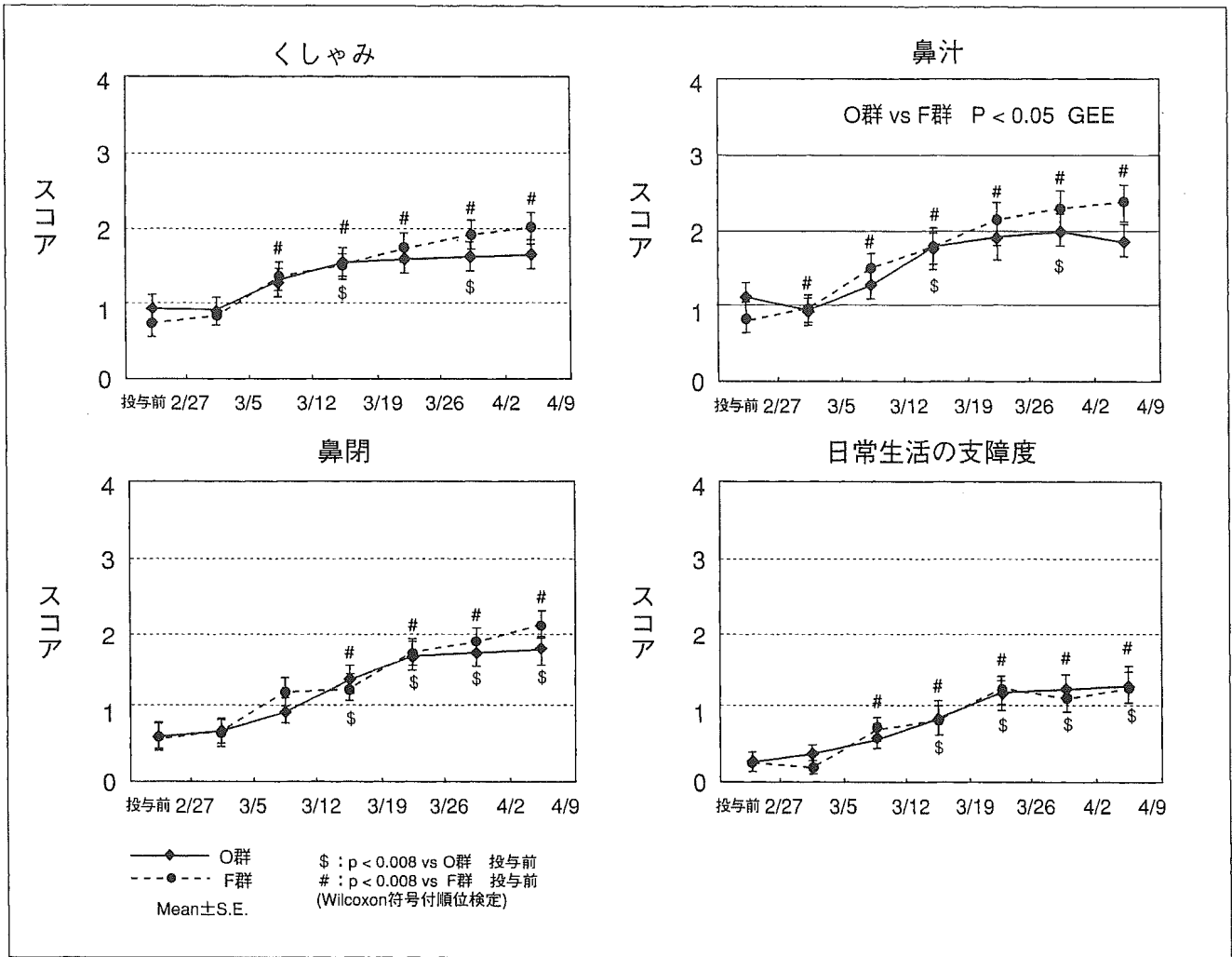


図2 症状の推移

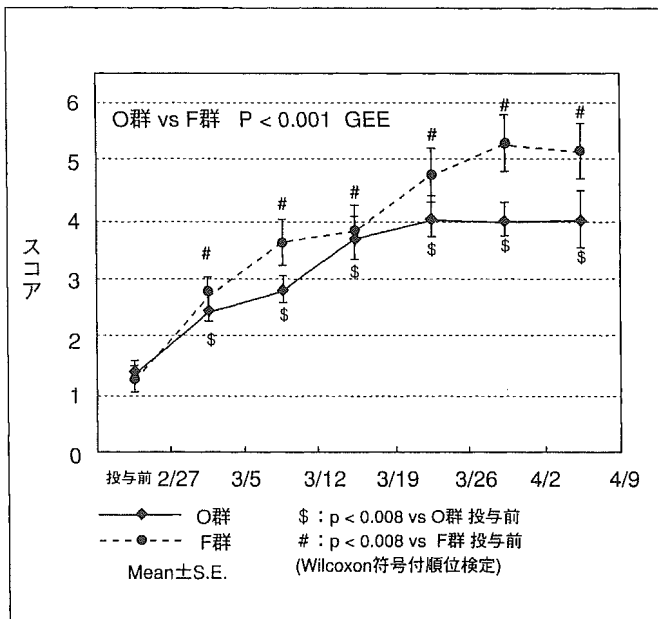


図3-a Symptom medication score

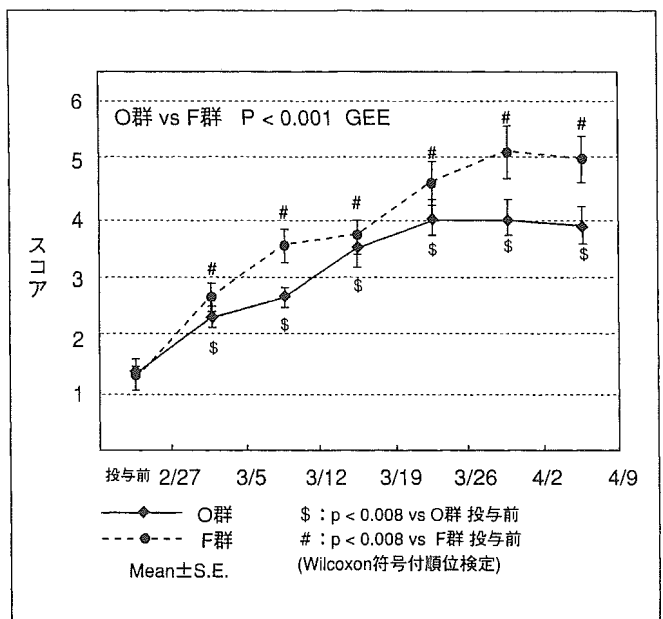


図3-b Symptom medication score(ITT)

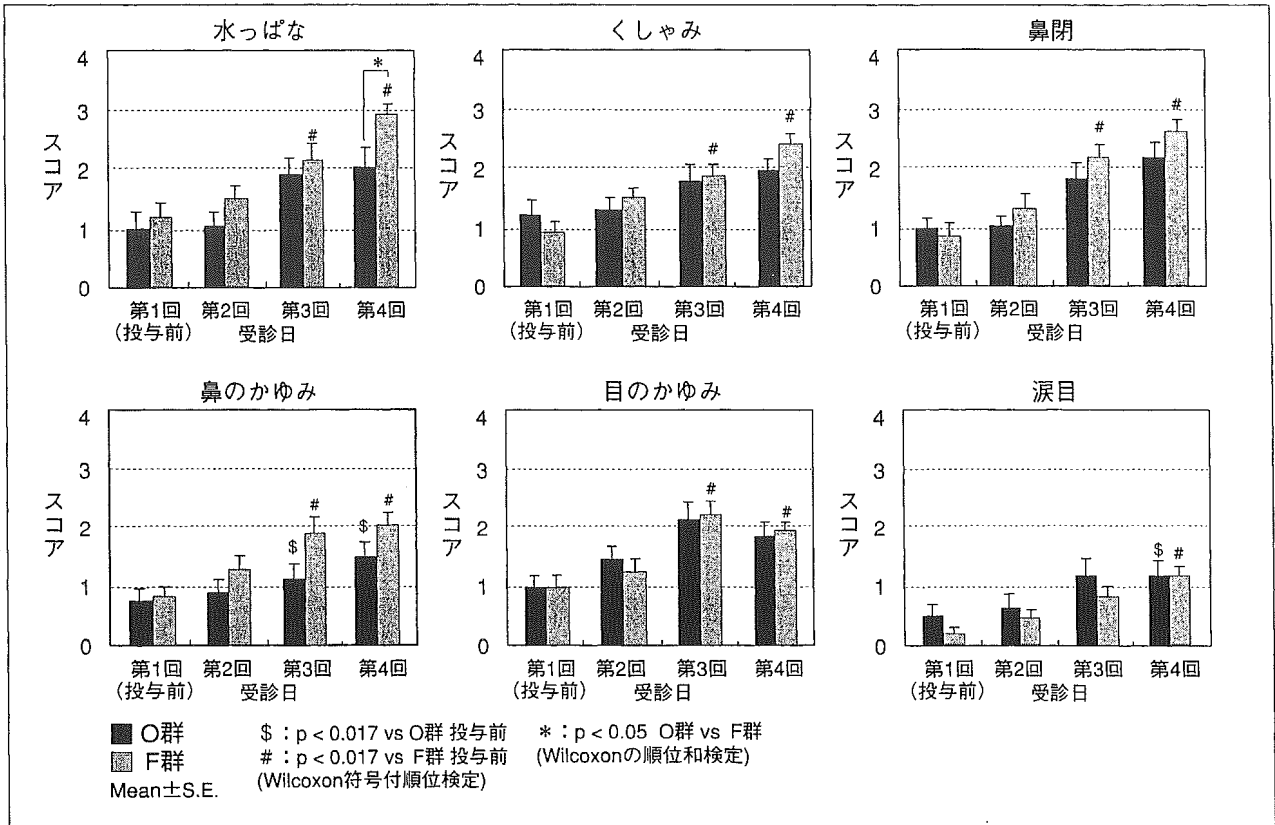


図4-a JRQLQ症状スコア

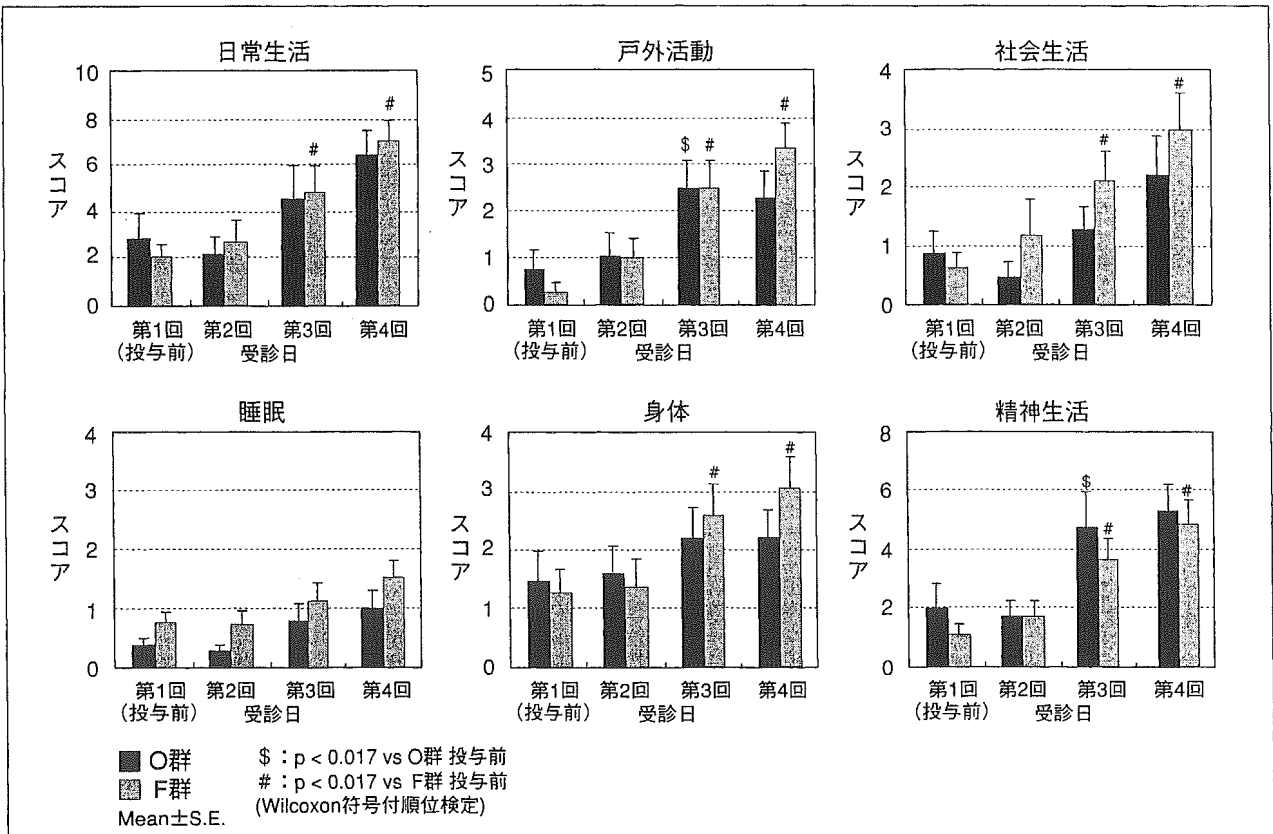


図4-b JRQLQ領域別スコア

(2月26日)を起点(0)として、2月27日から1週間ごとに各症状スコアの平均値を算出し、O群とF群を比較した(図2)。くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア、日常生活の支障度は、O群およびF群いずれも低値にて推移した。特に鼻汁スコアに関し、O群とF群では推移が有意($P<0.05$)に異なり、O群では3月19日以降低スコアにて推移した。またSymptom medication scoreについてもO群とF群では推移が有意($P<0.001$)に異なっており、O群では3月19日以降スコアの上昇が抑制されていた(図3-a)。

さらにSymptom medication scoreについて、脱落症例を含めたITT解析(O群:29例, F群:29例)を行った結果、有効性解析対象症例を対象に解析した場合と同様の結果が得られた(図3-b)。なお、全症例の患者背景(性別, 年齢, 病型, 罹病期間)において、両群に有意な差は認められなかった。

4) QOLへの影響

(1) 日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ No.1)

受診時ごとに記入させた本調査票をもとに、薬剤別, 受診時期別に症状スコア, 領域別スコア, 総括的状态について平均値を算出した(図4-a, 図4-b, 図4-c)。症状スコアではスギ・ヒノキ花粉の累積飛散数の増加にともない, 経時的にスコアが上昇する傾向が認められたが, F群においてその程度が大きかった。「涙目」の項目に関しては, O群でF群よりもスコアが高い傾向が認められた。本検討では点眼薬の併用を可としており, 試験期間中にO群で3例, F群で6例に点眼薬が併用されていた。この点が「涙目」のスコアに影響している可能性が考えられる。

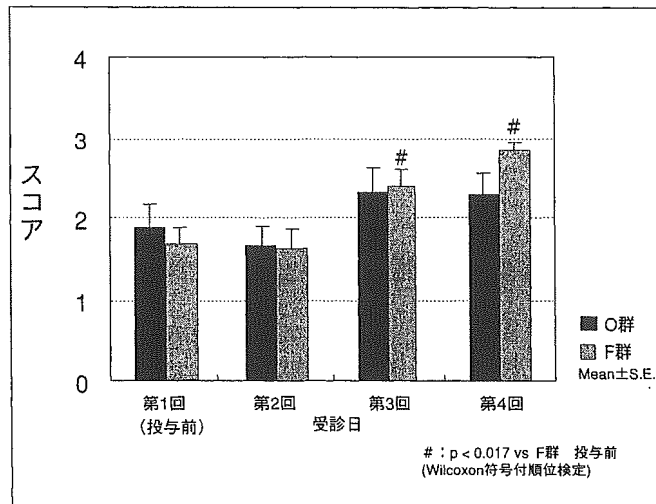


図4-c JRQLQ 総括的状态

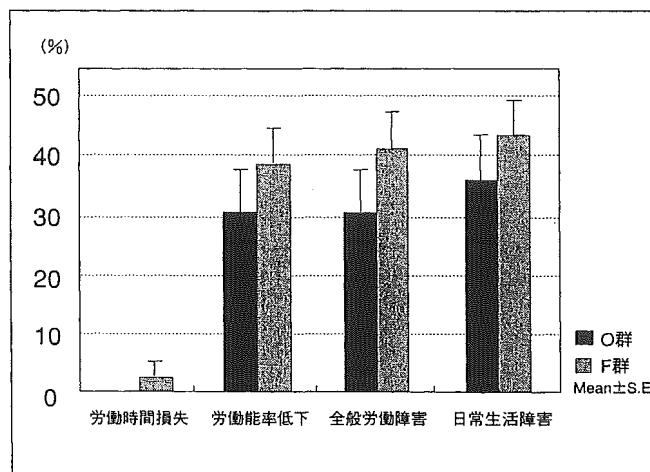


図5 WPAI-AS

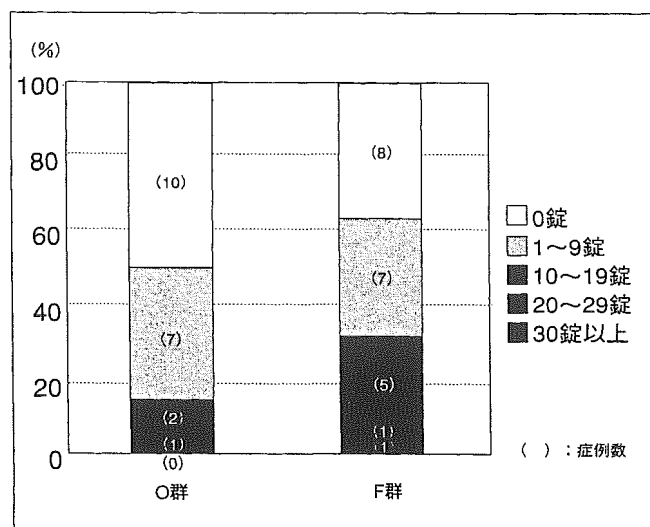


図6 経口ステロイド薬の総服用錠数から層別した患者分布

表2 経口ステロイド薬の服用状況

	○群	F群
服用率 (経口ステロイド薬服用症例 / 有効性解析対象症例)	50.0% (10/20)	63.6% (14/22)
総服用錠数	72	157
服用患者における平均服用錠数	7.2	11.2
全症例に対する平均服用錠数	3.6	7.1

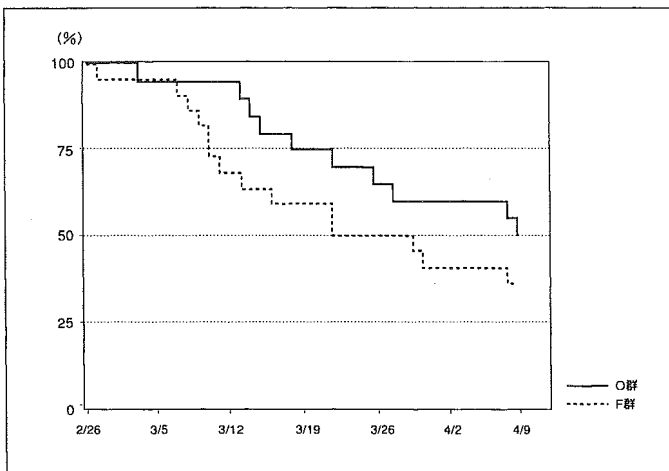


図7 経口ステロイド薬の累積非服用率

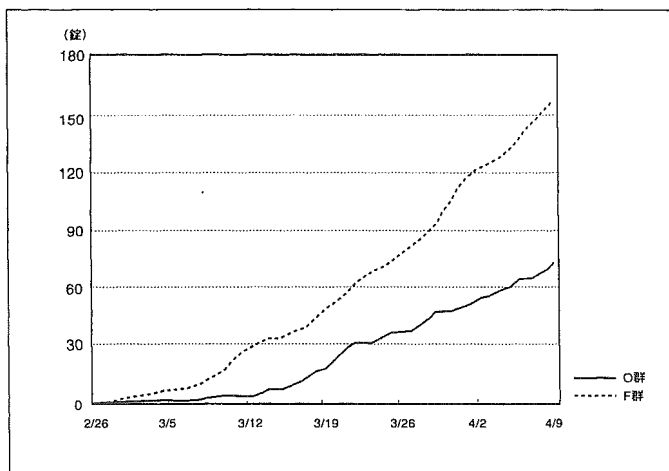


図8 経口ステロイド薬の累積服用錠数

領域別スコアに関して、○群では「戸外活動」「精神生活」の項目で花粉飛散最盛期付近の第3回受診日に第1回受診日（投与前）と比較して有意なスコアの上昇が認められ

た。一方、F群においては「日常生活」「戸外活動」「社会生活」「身体」「精神生活」の項目について、第3回受診日以降引き続き有意なスコアの上昇が認められた。

総括的状态に関してはF群に有意（ $P < 0.017$ ）な悪化が認められた。

(2) 日常生活に及ぼす影響の調査 アレルギー編 (WPAI-AS)

花粉飛散最盛期における花粉症症状が労働等の社会生活に及ぼす影響を、就労者37例（○群：18例，F群：19例）を対象に、スギ花粉飛散最盛期付近にあたる第3回受診日にWPAI-AS調査票を用いて調査した。調査項目の平均値を両群で算出して比較したところ、いずれの項目においても○群ではF群に比較して低値を示した（図5）。なお、就労者における両群の患者背景についても検討を行ったところ、性別、年齢、病型、罹病期間について有意な差は認められなかった。

5) 経口ステロイド薬の服用状況

経口ステロイド薬を服用した患者数および試験期間中の総服用錠数は、それぞれ○群10例；72錠，F群14例；157錠であった（表2）。

経口ステロイド薬の患者ごとの総服用錠数を各群で検討し、図6に示した。なおF群に

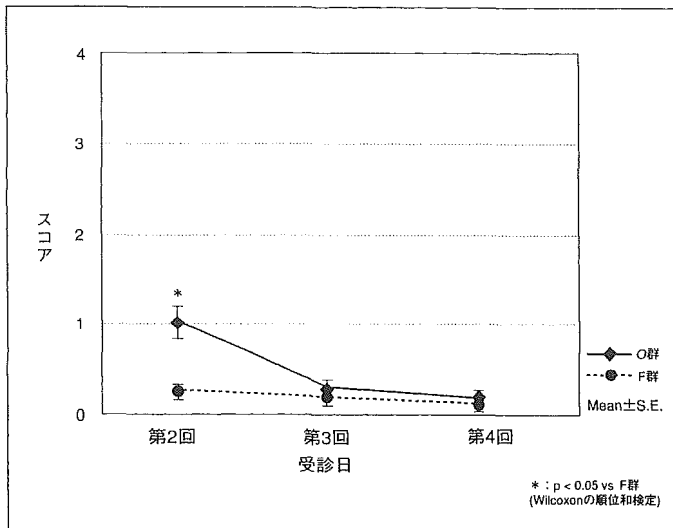


図9 眠気の推移

において最大量服用していた1例の服用錠数は33錠であった。

経口ステロイド薬の服用を開始した日を経時的に示した(図7)。F群ではO群に比較して経口ステロイド薬の服用開始日が高い傾向を示した。

さらに、試験期間における累積服用錠数について比較したところ、両群間における累積服用錠数の差は経時的に拡大する傾向が見られた(図8)。

6) 眠気の推移

受診時ごとの平均眠気スコアを算出し、各群における推移を図9に示した。O群では投与初期に眠気スコアが有意($P < 0.05$)に高値を示したが、服用の継続によりそのスコアは低下し、第3回受診日のスコアはF群と同程度($P = 0.39$)であった。

7) 安全性

全登録症例58例における副作用は、試験期間を通じて、O群29例中5例(17.2%)発現し、その内訳は、眠気3件(10.3%)、頭

痛、のどの痛み各1件(3.4%)であった。F群では、29例中2例(6.9%)発現し、その内訳は眠気2件(6.9%)、動悸1件(3.4%)であった。なお、投与中止に至る特筆すべき重篤な副作用は認められなかった。

3. 考察

スギ・ヒノキ花粉症は国民の15~20%が罹患している¹⁾と報告されており、国民病ともいわれている。しかし致死的な疾患ではないこと、季節性の疾患であることから、患者の多くは減感作療法や手術療法などよりも、比較的手軽に症状を軽減できる薬物療法を選択する傾向にあり、その中心を担うのは第2世代抗ヒスタミン薬の内服である。そしてその目的は、疾患の治癒ではなく、安価で即効的かつ副作用がなく症状を制御できる薬剤を服用しながら、社会生活を維持することにある。

第2世代抗ヒスタミン薬として、現在12種類の薬剤が上市されているが、明確なpositioningがなされておらず、多くの医師は薬剤間の使い分けに苦慮していると思われる。その背景には、薬剤の特徴を明確化する臨床試験実施の困難さがある。即ち、スギ・ヒノキ花粉症においては抗原であるスギ・ヒノキ花粉曝露の期間や量に応じ、重症度が変動するため、時間的・空間的なバイアスが大きく、単純に薬効を比較することが難しい現状がある。この時間的・空間的バイアスを可能な限り排除し、第2世代抗ヒスタミン薬の効果について検討されたこれまでの試験としては、スギ花粉飛散期に実施される“野外比較試験”が報告されている^{4~7)}。しかし試験期間が1日もしくは2日間に限定された短期

間の検討であることを考慮すると、薬剤の即効性を評価するには適切と思われるが、スギ・ヒノキ花粉症患者のQOLを評価するには、飛散シーズンの初期から後期にわたる長期的な検討が実地臨床に即していると考えられる。

今回我々は、スギ・ヒノキ花粉症を対象とした二群間比較試験において最大のバイアスとなり得るスギ・ヒノキ花粉曝露量の偏りを最小限とした試験を実施する目的で、患者の居住圏および受診日（調査日）を限定した。併せて一定の生活圏も定め、患者が旅行等により生活圏を離れる期間を制限した。また患者背景の均一化を目的として試験期間における薬剤と服用期間を規定することとした。さらに対象患者を無作為に割り付けた単盲検試験とし、無作為割付におけるコントローラーは試験実施担当者以外に依頼し、試験実施担当者における盲検性を確保した。なお、本試験では試験薬剤の品質の保持、および薬事法上の制約のため、PTP包装のまま患者に配布したことから患者側からの盲検性は完全には確保できなかった。

これらの厳しい条件を満たしたO群20例、F群22例を解析対象とし、目的に合致した二群間比較臨床試験が可能であった。本試験は、生活圏を限定し、社会生活に制約を与える試験方法であったが、実際には日常生活が狭い範囲内で収束している住民は多く、そのなかに多くの対象患者が含まれ、被験者を希望して応募した。対象患者数の膨大な本疾患に関しては、患者背景の統一を目的とした“限定した地域住民を対象とした同一期間の臨床試験”が可能であった。

試験薬剤には代表的な第2世代抗ヒスタミン薬の中から、投与方法が同じ1日2回投与

の薬剤であり、臨床場面で汎用されているオロパタジンとフェキソフェナジンを選択し、その有効性を症状改善効果とQOLから、さらに安全性を比較検討した。この2剤は抗ヒスタミン作用を主作用とするが、そのプロファイルはやや異なる。オロパタジンは症例によって眠気を発現する可能性があるが、即効的で比較的高い治療効果を示す薬剤として実地臨床家からも認められている^{8,9)}。一方、フェキソフェナジンは代謝に伴う副作用の軽減や安全性に比重を置いて創薬され、眠気などの鎮静作用をほとんど示さない薬剤である¹⁰⁻¹²⁾。また本試験では第2世代抗ヒスタミン薬単剤の効果に注目して検討するため、ステロイド点鼻薬等の併用は不可とした。しかし飛散最盛期には限られた薬剤では症状のコントロール不良が懸念されるため、日常生活に支障を生じるほどの症状悪化をみた際には経口ステロイド薬の服用を認めた。また、このような症例に対しては安全性の観点から経口ステロイド薬の服用錠数について調査することとし、各第2世代抗ヒスタミン薬における併用経口ステロイド薬の減量効果についても合わせて評価した。実地臨床では経口ステロイド薬としてd-マレイン酸クロルフェニラミン・ベタメタゾン配合剤（セレスタミン[®]錠）を用いることが多く、オロパタジンについては、スギ花粉症患者を対象とした本経口ステロイド薬の減量効果における報告¹³⁾がある。本薬剤に含まれるベタメタゾンは長時間作用型であるため連用による副作用の懸念が大きいことに加え、第1世代抗ヒスタミン薬を含有する合剤であり、本検討の目的である第2世代抗ヒスタミン薬の薬効判定に影響を及ぼすと考えられた。そこで今回の検討では、ベタメタゾンより作用時間が短く、抗ヒ

スタミン薬を含まないプレドニゾロンを用いることとした。

臨床試験においては無作為割付により比較性を保障するためITT解析を行うことが望ましい。そこでSymptom medication scoreについて、ITT解析を行ったところ、有効性解析対象症例での成績と同様の結果を得た。その他の有効性評価項目についてのITT解析でも有効性解析対象症例における成績と同様の結果が得られると考えられ、試験薬剤の有効性については、より再現性の高い評価を得るために、服薬を遵守した症例を解析対象症例として検討した。

花粉症患者のQOLについては日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票 (JRQLQ No.1) を用いて検討した。その結果、症状スコアのうち鼻症状についてはスギ・ヒノキ花粉累積飛散数の増加に伴い両群で経時的なスコアの上昇が認められたが、その程度はF群で大きかった。眼症状についてはF群で低スコアに推移しているが、点眼薬の併用例が含まれており、この点については症例数を増やしての更なる検討が必要と考える。領域別スコアではO群はF群と比較して低スコアで推移していた。花粉症日記およびJRQLQ No.1 調査票により得た各群の症状スコアは同程度に維持されたことから、患者QOLも同程度に推移するものと予想されたが、実際には両群間でQOLに乖離が見られた。本試験において、第2世代抗ヒスタミン薬のみでは症状が抑制されず症状の増悪を自覚した患者は、経口ステロイド薬を服用した。経口ステロイド薬の強力な抗炎症作用により症状は改善するが、症状の増悪は、それが一過性であってもQOLを著しく低下させる。このことが両群でのQOLスコアにおける乖離の要因と考え

られる。

花粉症治療において抗ヒスタミン薬に求められる目標であるQOL維持に対して、少なくとも大量花粉飛散年ではオロパタジンがより有用であると思われた。

花粉飛散最盛期における花粉症症状が労働等に及ぼす影響を「日常生活に及ぼす影響の調査 アレルギー編 (WPAI-AS)」を用いて検討した結果より、O群では花粉症症状による労働の障害の程度は軽度であった。従来の検討¹⁴⁾からは、より眠気の強い薬剤が労働効率を低下させると考えられてきたが、少なくとも大量飛散年においては、症状の抑制がより作業効率の改善に良好であることがわかった。

花粉飛散最盛期の症状を軽減するためには、第2世代抗ヒスタミン薬や点鼻薬では不十分なことも多く、鼻アレルギー診療ガイドライン¹⁾では経口ステロイド薬の併用が記されている。しかし、非専門医に見受けられる安易な長期間に渡る同剤の使用は、ステロイド離脱困難など、その後の治療を困難にするとともに、副腎機能抑制をはじめとする副作用も懸念されており、必要かつ最小の投与量であることが望まれる。そこで臨床効果と安全性の観点から、経口ステロイド薬の服用量を両群間で検討したところ、O群ではF群と比較して、併用した患者の割合および併用された総錠数はいずれも低値を示していた。本試験では患者のQOLの維持に十分な抗ヒスタミン薬と併用薬である経口ステロイドの服用を指示したため、症状スコアにおいて両群間に大きな差がなかったが、O群における経口ステロイドの平均服用錠数はF群の約1/2であった。

抗ヒスタミン作用に基づき懸念される眠気

の副作用について各群を比較検討したところ、O群では投与初期に眠気を発現する症例が認められた。しかしながら服薬を継続することにより、その程度および発現率は低下し、F群と同程度までに減少した。眠気は抗ヒスタミン薬の臨床試験においてQOLに大きな影響をおよぼすが、個人差の問題以外にも、このような“慣れ現象”も考慮し、長期的な検討による評価も必要になるとと思われる。実際に、実地臨床において、抗ヒスタミン薬を継続投与中に、眠気に慣れが生じることはしばしば経験されるが、今回の成績はこれらを反映する結果であった。

本検討から、少なくとも4000個/cm²程度のスギ花粉飛散年においては、オロパタジンはフェキソフェナジンより、臨床効果、QOL、経口ステロイド薬の減量効果の点で優れていた。

謝辞

今回の調査にあたり、スギ・ヒノキ花粉飛散数のデータをご提供頂いた、市立枚方市民病院 耳鼻咽喉科 伊藤 尚先生ならびに京都府立医科大学附属病院 耳鼻咽喉科 浜 雄光先生に感謝の意を表します。

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—2002年版（改訂第4版）．ライフ・サイエンス
- 2) 奥田 稔：アレルギー性鼻炎QOL調査票—その開発と利用—．アレルギー 52（補冊）：1-20,2003
- 3) Margaret C. Reilly, *et al.*：Work, Classroom and Activity Impairment Instruments Validation Studies in Allergic Rhinitis. *Clin. Drug Invest.* 11：278-288,1996
- 4) 浅賀英人，他：野外比較試験によるスギ花粉症に対する塩酸フェキソフェナジンの臨床効果．アレルギー・免疫 9：189-196,2002
- 5) 浅賀英人，他：野外比較試験によるスギ花粉症に対するエバスタチンの臨床効果．アレルギー 51：357-363,2002
- 6) 浅賀英人，他：野外比較試験によるスギ花粉症に対する塩酸エピナスチンの臨床効果．耳展 46：101-107,2003
- 7) 錦貫浩一，他：花粉誘発鼻症状に対するアレロック®の効果．*Prog.Med.* 25：1395-1400,2005
- 8) 奥田 稔，他：KW-4679（Olopatadine hydrochloride）の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床後期第Ⅱ相試験—多施設二重盲検法による至適用量の検討—．耳鼻 42：608-632,1996
- 9) 奥田 稔，他：KW-4679（Olopatadine hydrochloride）の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価—Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験—．耳鼻 42：633-658,1996
- 10) A. N. Nicholson, *et al.*：Antihistamines and Aircrew：Usefulness of Fexofenadine. *Aviat Space Environ Med* 71：2-6,2000
- 11) 浦江明憲，他：塩酸フェキソフェナジンの精神運動機能に及ぼす影響—健常成人におけるパソコンによるワープロ入力作業を指標にして—．臨床薬理 31：649-658,2000
- 12) Jhon M. Weiler, MD, *et al.*：Effects of Fexofenadine, Diphenhydramine, and Alcohol on Driving Performance. *Ann Intern Med* 132：354-363,2000
- 13) 小島博己，他：スギ花粉症患者の初期治療における第2世代抗ヒスタミン薬の有効性と併用薬剤服用量に及ぼす影響．耳鼻咽喉科展望 46：518-527,2003
- 14) Iain M. Cockburn, PhD, *et al.*：Loss of Work Productivity due to Illness and Medical Treatment. *J Occup Environ Med* 41：948-953,1999

特集

アレルギー疾患の病態形成における好酸球性炎症の意義

好酸球性副鼻腔炎*

久保伸夫**

Key Words : eosinophil, sinusitis, asthma, polyp, aspirin

はじめに

気管支喘息に合併し、好酸球浸潤を伴う鼻ポリープと副鼻腔へのムチン貯留を伴ういわゆる好酸球性副鼻腔炎の30%には、中耳腔のムチン貯留から両側の高度難聴に進展することもある好酸球性中耳炎が合併する。逆に好酸球性中耳炎の80%には、好酸球性副鼻腔炎が合併する。これらの疾患は全身的な好酸球増多に伴う好酸球性気道炎症の部分症状と考えられる。アスピリン不耐性を有する気管支喘息症例の90%以上で好酸球性副鼻腔炎が合併する。

好酸球性副鼻腔炎の病態

今日の慢性副鼻腔炎の病態は、学童の大半が青ばなを垂らしていた時代の病態とは大きく変わってきている。すなわち、慢性期の病態は副鼻腔内の慢性感染症ではなく、生理的にも狭小な前頭洞上顎洞開口部周辺(osteomeatal complex; OMC)の副鼻腔排泄路の慢性炎症に伴う狭窄が一次的病因と考えられている。副鼻腔内の蓄膿は排泄路の狭小に伴う二次的なものであり、副鼻腔粘膜病変は線毛運動機能を含めて可逆的と考えられている。つまり、慢性副鼻腔炎はOMCの構造の疾患であり、内視鏡下鼻内副鼻腔手術による排泄路を拡大

すれば、副鼻腔自身には何も行わなくても副鼻腔炎は自動的に改善する。MIC以下の低濃度のマクロライド少量長期療法でも副鼻腔炎に奏効することからもこの考えは1980年代後半から支持されてきた。

Messerklingerは1960年代からHopkins内視鏡による副鼻腔内の線毛運動の詳細な検討を行い、この理論を提唱した。この理論では粘膜温存が前提となる以上、従来のCaldwell-Luc法などに粘膜除去に伴うobliterationを治癒機転とする術式は行うべきでなく、Stammbergerは粘膜温存しOMCの拡大だけを行うfunctional endoscopic sinus surgeryを確立した。しかし、しだいに一部の慢性副鼻腔炎患者は、内視鏡下副鼻腔手術を行っても、ポリープの再発を繰り返す特徴的な難治症例があることがわかってきた。これらの症例はアスピリン誘発喘息を含む非アトピー性喘息を合併している場合が多く、末梢血中の好酸球増多や鼻粘膜、鼻茸に著しい好酸球浸潤があること、少量のステロイドの内服による好酸球炎症の抑制が著効することがわかってきた。Stammbergerはこの疾患をびまん性好酸球優位型ポリープ症(diffuse eosinophil dominant polyposis; DEP)と呼び¹⁾、森山は好酸球性鼻副鼻腔炎と呼ぶことを提唱している²⁾。つまり、この疾患は従来の好中球性炎症に伴う副鼻腔炎のような鼻副鼻腔形態の疾患ではなく、アレルギー性鼻炎のように鼻副鼻腔粘膜の炎症病変であり、そのため粘膜温存手術では治療できないわ

* Eosinophil rhinosinusitis.

** Nobuo KUBO, M.D.: 関西医科大学耳鼻咽喉科{☎570-8506 守口市文園町10-15}; Department of Otolaryngology, Kansai Medical University, Moriguchi 570-8506, JAPAN

けである。さらに、この疾患を特徴づけるのは、きわめて粘稠でニカワ状の好酸球性ムチンの副鼻腔への貯留である。そのため、Fergusonらは、eosinophil mucin rhinosinusitisと本疾患を呼んでいる³⁾。個人的にはFergusonらの病名が妥当と考えている。

好酸球性副鼻腔炎の経過

好酸球性副鼻腔炎および好酸球性中耳炎は、アトピー性あるいは非アトピー性気管支喘息患者に高率に発症する。とくに、喘息に対する経口ステロイド薬を吸入ステロイドなど他の治療薬に変更した症例に多くみられる。この点、アレルギー性血管炎であるChurg-Strauss syndromeと類似している。典型的な症例では、気管支喘息に好酸球性副鼻腔炎が合併し、数年後に好酸球性中耳炎が発症する。好酸球性副鼻腔炎は、膿性鼻汁は少なく、ポリープによる鼻閉が出現するまで自覚症状は乏しいが、問診すれば微小な鼻茸により嗅覚障害は早期に出現していた場合が多い。症状の重症度は血中および組織中好酸球数ならびにECP値に相関する。上述のように、粘膜温存による内視鏡下鼻内手術を施行しても、好酸球数が増加するとポリープは早期に再発する。術後2年以内に38%の症例で再手術が必要になった。経口ステロイドの内服で好酸球数が減少すればポリープも縮小する。全身倦怠感と体重増加を理由に経口ステロイドの内服を拒否し、吸入ステロイドと抗ロイコトリエン薬で喘息を管理していた20歳代女性の自験例では、気管支喘息治療開始2年後に好酸球慢性副鼻腔炎が発症し、副鼻腔炎発症2年後に内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った。手術の翌年から片側に好酸球性中耳炎を合併した。さらに、下鼻甲介粘膜腫脹に伴う鼻閉のため、副鼻腔手術3年後に下鼻甲介粘膜切除を施行したが、その数週間後には、それまで10%台であった血中好酸球数は40%に増加し、好酸球性胃炎と膵炎を併発した。入院後主治医の強い勧めで、プレドニン10mgを服用した直後から好酸球数は7%に減少し、腹痛、鼻症状、耳症状は軽快した。しかし、その後今日まで3年間プレドニン投与は中止できず、好酸球数の変動に伴い減量と増量を

繰り返しながら投与し続けている。この症例の経験から私は、好酸球は治療により集積する臓器を移動させるeosinophil wanderingが起こっていると考えている。つまり、これまでの喘息治療の主体であってsystemicな経口ステロイド投与では全身の好酸球が減少していたが、ベクロメタゾンやフルチカゾンなどの吸入ステロイドは気管支への好酸球集積は抑制できるが、気管支から追い出された好酸球は上気道へ移動し、好酸球性副鼻腔炎を惹起する。さらに、鼻副鼻腔手術で鼻茸などの集積組織が除去されると、中耳へ移動し中耳炎を起こす。OMCの狭窄が一次的病態である好中球性副鼻腔炎では粘膜温存する内視鏡下副鼻腔手術による線毛運動機能は可逆的に回復したが、鼻副鼻腔粘膜の好酸球性炎症が一次的病態である好酸球性副鼻腔炎に対し、同様の手術を行っても鼻茸の再発を繰り返す。さらに、最大の集積組織であった下鼻甲介粘膜を除去すると、消化器へ移動し胃炎と膵炎を起こす。上述のようにChurg-Strauss syndromeでも同様の背景が考えられる。

好酸球浸潤の機序と アレルギー性真菌性副鼻腔炎

本疾患の症例の多くが、非アトピー性であり、I型アレルギー以外の機序で好酸球集積が行われていると考えられ、真菌の関与が疑われている。欧米では通常の喘息に合併しない副鼻腔炎を含め、好酸球浸潤の著しい副鼻腔炎の病因としても真菌が注目されており、アレルギー性真菌性副鼻腔炎(allergic fungus sinusitis; AFS)と真菌性鼻副鼻腔炎(fungal rhinosinusitis)という概念が提唱されている。従来の真菌性副鼻腔炎(mycosis)は片側上顎洞に石灰化した真菌塊の存在を特徴とするアスペルギルス感染による副鼻腔炎であるが、1980年ごろから報告されているAFSは重症例では眼球突出や周囲の骨破壊をもきたし、死亡例も多く、上顎癌との鑑別も必要な疾患である。AFSはアメリカ南部や中東に多く、わが国や韓国ではほとんど報告はない。室内の空調環境が関与しているのかもしれない。この疾患は真菌の対するI型あるいはIII型のアレルギーであると考えられており、好酸球浸潤を伴うポリープ病変を認める。しかし、

現在のところ上述の特異な経過をとる重症例以外では、その診断は困難である。アスペルギルスなど数種類の真菌の特異的IgEの検出はRASTで可能だが、それ以外の真菌のRASTやすべての真菌の特異的IgG測定のためのERISAキットは国内では行われていない。真菌性鼻副鼻腔炎はメイヨークリニックのPonikauらの主張で、現在大きな議論を呼んでいる⁴⁾。従来われわれの行っている細菌培養検査では真菌の分離率は1%以下であるが、彼らの方法を用いると、95%の症例で真菌が分離されるという。確かに空中に浮遊している真菌が吸入され、鼻内に生着していることは十分考えられる。彼らの主張では米国における副鼻腔炎の多くは、この真菌(ほとんどは*Alternaria*という)により好酸球が粘膜に動員され、好酸球に含まれるMBPなどの細胞傷害物質により起こるといふ。つまり、彼らは通常の副鼻腔炎も少なくとも米国では真菌が主な原因であるとし、真菌性鼻副鼻腔炎という概念を提唱した。したがって、抗生物質は無効で抗真菌薬の点鼻を勧めている。ただし、副鼻腔炎患者だけでなく正常者の鼻内からも同様の確率で真菌が分離されることから、病態への関与には反論も多い。しかし、好酸球性副鼻腔炎におけるI型アレルギー以外の好酸球浸潤の機序としては、真菌性炎症は魅力的な仮説である。

Ponikau, Kitaらは、*Alternaria*による好酸球動員の機序として、*Alternaria*が好酸球に発現しているprotease activated receptor (PAR)2を直接活性化するという自然免疫機構を主張している⁵⁾。PARsは生体内、とくに消化管に広く発現している7回膜貫通型受容体であり、PAR1からPAR4までクローニングされている。これらはトロンピンやトリプシンなどのセリンプロテアーゼで酵素的に活性化されるほか、特定の5~6個のアミノ酸からなるペプチドをリガンドとする。PAR2は消化管のほか、気道上皮、知覚終末にも発現し、NFκB経路による炎症反応や知覚受容にも関与する。気道上皮のPAR2はダニ抗原やゴキブリ抽出液でも活性化し、自然免疫のひとつとして機能しているが、炎症細胞での機能は十分には検討されていない。また、現時点ではPAR2の特異的antagonistがなく、実際の好酸球性気道炎症への関与は検討されていない。

好酸球浸潤とムチン産生

理由は不明だが、好酸球の気道粘膜浸潤は杯細胞の分泌を著しく粘濁にし、線毛運動での排泄を不可能にする。副鼻腔炎の排泄障害や中耳炎における伝音性難聴などの症状はこのムチン貯留によって起こり、術後処置時の副鼻腔からの吸引や鼓膜切開時の鼓室からの吸引除去は粘濁のため困難を極める。ムチン(気道粘液)は粘弾性のゲル物質で杯細胞と粘膜下腺にムチン産生遺伝子(MUC5AC, etc)が発現して産生される。EGF, Th2サイトカイン, LPS, 酸化ストレス, 好中球エラスターゼなどでMUC5ACが過剰発現すると、杯細胞過形成をきたし、漿液産生とのバランスがくずれ、気道分泌液は線毛運動では排泄されなくなる。

ムチンは、セリンとスレオニン残基を含むペプチドがそれぞれのムチン産生遺伝子に特異的な繰返し構造(タンデムリピート)をもつ蛋白に、ムチン糖鎖合成酵素(pp-GalNAc-Ts)でO-結合型糖鎖が連結した数千kDaの巨大分子である。ムチン産生粘液細胞の過形成は、慢性気道炎症における一種のリモデリングであり、消炎後も不可逆的に持続する。通常的好中球性慢性副鼻腔炎における手術後や薬物治療後に患者が訴え続ける粘濁な後鼻漏や、慢性気管支炎治療後の喀痰のきれの悪さはこの過形成の関与が大きい。したがって、Muc5発現やムチン糖鎖合成酵素の阻害は、好酸球性副鼻腔炎だけでなく、今後の慢性気道炎症の最大の治療目標のひとつである。

好酸球性ポリープの産生の機序

副鼻腔炎の伴うポリープ産生の機序は不明な点が多いが、Tosのrupture theoryが知られている。これは炎症に伴う浮腫や粘膜下腺の過形成の結果、粘膜腫脹し、その圧力で粘膜上皮が破裂し粘膜内容が脱出する。上皮は脱出した内容を覆うように修復するが、その繰返しと導管が延長したポリープ内の分泌腺の貯留嚢胞がポリープ形成の原因であるという考えである。確かに、筋肉を介さず骨膜上に直接粘膜が接している上気道独特の骨粘膜構造では、粘膜の腫脹に伴う圧の逃げ場がなく、上皮の破裂をきたしやすい。

さらに、甲介構造により骨の下面や側面に粘膜がある部位が鼻腔には多く、下面ではとくに内部の圧力以上に重力の影響が上皮破裂の誘因になると思われ、ポリープの好発部位とも一致する。好酸球浸潤の場合はECPやMBPなどの好酸球由来組織障害蛋白の上皮への直接作用により上皮の剥離や断裂をきたしやすく、ポリープ産生をきたしやすくなる。

アスピリン誘発性喘息の下行説

上述のように、好酸球性気道炎症は治療過程でwandering現象を示す。一方、アスピリン誘発性喘息のtriasである気管支喘息、アスピリン過敏性、鼻ポリープを伴う副鼻腔炎は同時に発症することはなく、これまでは気管支喘息が先行し、次いでアスピリン過敏性を獲得し、最後に副鼻腔炎が合併するという上行説が一般的であった。しかし、これは従来この疾患を主に管理していた内科医が、鼻閉などの鼻ポリープを疑わせる自覚症状が出現してから耳鼻科医に患者を紹介していたという背景がある。谷口らは、アスピリン誘発性喘息の初発症状としてもっとも多いのは嗅覚障害であると報告している⁶⁾。鼻腔に鼻ポリープが出現し最初に自覚されるのは嗅裂の閉塞による嗅覚障害であり、数年かけて成長する鼻ポリープは総鼻道を占拠して初めて患者は鼻閉を自覚する。彼らは尿中に含まれるロイコトリエンE₄(LTE₄)がアスピリン誘発性喘息患者と鼻ポリープを伴う好酸球性副鼻腔炎で有意に増加し、両者を合併すれば相加的に増加していることを明らかにした。さらに、手術的に鼻ポリープを切除すれば、尿中LTE₄は低下していた。この結果は、アスピリン過敏性の原因と考えられているLTE₄などのシステイニルロイコトリエンを産生しているのは、鼻ポリープ中に浸潤し

ている好酸球あるいは肥満細胞などの炎症細胞であることを示唆している。これらの報告は、アスピリン喘息は好酸球性副鼻腔炎に伴う鼻ポリープが先行し、ポリープの産生するシステイニルロイコトリエンがアスピリン過敏性の原因となり、気管支喘息を誘発する下行説の方がより合理的と考えられる。好酸球性副鼻腔炎は、経口ステロイドなどで血液中好酸球数を制御しなければ、上述のように手術しても、ポリープの再発とムチン貯留を繰り返すが、下行説に従えば、ポリープの切除こそがアスピリン過敏性や気管支喘息の合併を抑制できると言える。

文 献

- 1) Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia : BC Decker ; 1991. p. 17.
- 2) 春名眞一, 鴻 信義, 森山 寛, ほか. 好酸球性副鼻腔炎. 耳鼻咽喉科展望 2001 ; 44 : 195.
- 3) Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis : a distinct clinicopathological entity. Laryngoscope 2000 ; 110 : 799.
- 4) Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B : a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. J Allergy Clin Immunol 2005 ; 115 : 125.
- 5) Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, et al. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2005 ; 5 : 472.
- 6) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E₄ excretion (hyperleukotrienuria) : Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 277.

* * *