

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

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発 スギ花粉症に対する舌下免疫療法

分担研究者 後藤 穰 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師

大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科助教授

研究要旨

スギ花粉症は国民の約 13% が症状を有する疾患で、近年増加傾向にある。花粉が飛散する時期には、日常生活の支障が高まり QOL が低下する。免疫療法はアレルギー疾患を長期寛解や治癒に導ける唯一の方法と考えられているが、致死的な副作用を起こす危険性があり、一般には普及していない。舌下免疫療法は副作用がなく、海外の二重盲検比較試験で有効性が証明されている。今報告ではスギ花粉症に対して舌下免疫療法が有効かどうか、プラセボを対照として二重盲検比較試験を行った。

A. 研究目的

スギ花粉症の有症率は、国民の約 13% に及ぶと言われている。I 型アレルギー疾患の典型であり、治療の基本はアレルゲンの除去・回避だが、スギ花粉から完全に逃れることはできない。現在最も一般的な治療は薬物療法だが、これは対症療法に過ぎない。花粉症を治癒に導く方法は、唯一免疫療法だけである (IT, immunotherapy)。現行の IT の最大の問題点である副作用を減少させるために、欧米ではいくつかの代替免疫療法が試みられている。特に舌下免疫療法 (SLIT, sublingual immunotherapy) は二重盲検比較試験で有効性が証明され、ヨーロッパではすでに実用化も始まっている。SLIT で大量の抗原を口腔粘膜から吸収させると、治療効果があり、副作用の危険性も極めて少ないといわれている。注射を必要としないので通院が不要になり、多忙な患者でも治療できる。本邦でも SLIT が実用できれば、多くのスギ花粉症患者が副作用もなく根治的治療を行うことが可能になると期待されている。

B. 方法

2005 年の花粉飛散季節中に、症状日記、QOL 質問表を用いて舌下免疫療法の治療効果を 2 重盲検比較試験によって検討した。抗原エキスを舌下に約 2 分間保持し、その後吐き出すようにした (舌下吐き出し法; sublingual spit)。IRB の承認を得て、インフォームドコンセントを得られた患者 17 人について、2004 年の 11 月より新規に治療を開始した。実薬群 (n=11)、プラセボ群 (n=6) が試験に参加した。QOL の評価は、日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 2002 年度版 (JRQLQ No. 1) を用いた。治療エキスは鳥居薬品社製の標準化スギ花粉抗原エキスをを用いた。

実薬群の患者背景は男性 6 人、女性 5 人、平均年齢 39.2 歳、平均罹病期間 13.2 年だった。プラセボ群では、男性 3 人、女性 3 人、平均年齢 37.3 歳、平均罹病

期間 16.4 歳だった。試験を開始する前に、実薬群のうち 3 人が試験参加を辞退したので、実薬群は 8 人で試験を開始した。

C. 結果

2005 年東京都千代田区のスギ花粉飛散数は観測史上最も多く、10,625 個 (個/cm²) だった (東京都福祉保険局のデータ)。鼻症状のうち、くしゃみ、鼻漏、重症度スコア、symptom medication score については実薬群で有意な症状の改善を認めた。鼻閉では有意差を認めなかった (図 1、2)。QOL 評価では、スギ花粉数が増加する 3 月から 4 月にかけて QOL スコアの悪化があった。このとき実薬群では、QOL が悪化することを抑制する傾向にあったが、有意ではなかった (図 3、4)。2005 年は花粉飛散数が多く重症の患者が多かったが、実薬群ではプラセボ群に比べて症状スコアを 1 段階軽症へステップダウンする程度の治療効果を示した。治療期間中の副作用は、口内のしびれ感、違和感以外に発現しなかった。

D. 考察

免疫療法はアレルギー疾患の唯一の根治的治療法であるが、アナフィラキシーショックを起こす危険性がある。致死的なショック反応は 200 万回の注射に 1 回の頻度に発生するといわれており、必ずしも高率とはいえないが、このことが免疫療法の普及を妨げているのは事実であろう。このような重大な副作用を減らすためには、ショックを起こさない治療エキスの開発や治療法の改良が必要である。

今後は多くの症例の結果を集積し、舌下免疫療法の長期的な効果の評価や作用メカニズムを解明することが重要な課題である。

E. 結論

今後は SLIT の長期的な効果の評価し、多施設で症例

を検討することによって、作用メカニズムの解明や治療スケジュールの確立をしなければならない。対症療法である薬物療法に頼るのではなく、SLITを含めたITによって患者を治癒に導くことが将来のアレルギー治療の進むべき方向である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. (Allergology International. 2005;54:167-171)

学会発表

- 第44回日本鼻科学会 教育パネル「アレルギー性鼻炎の新しい免疫療法」 大久保公裕
- 第23回日本アレルギー学会総会(シンポジウム耳鼻科領域における免疫寛容・減感作療法の最前線)「花粉症に対する舌下免疫療法(液剤)」
- 第24回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(一般演題)「スギ花粉症に対する舌下免疫療法」

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

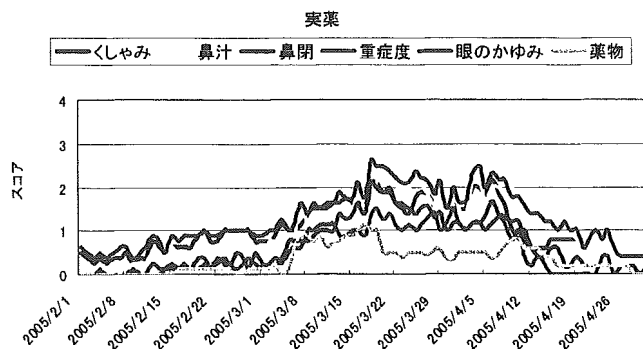


図2 実薬群の症状の変化

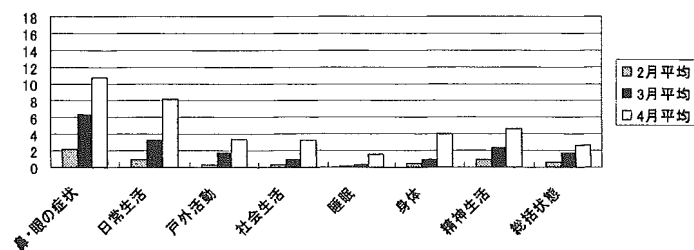


図3 プラセボ群のQOLの変化

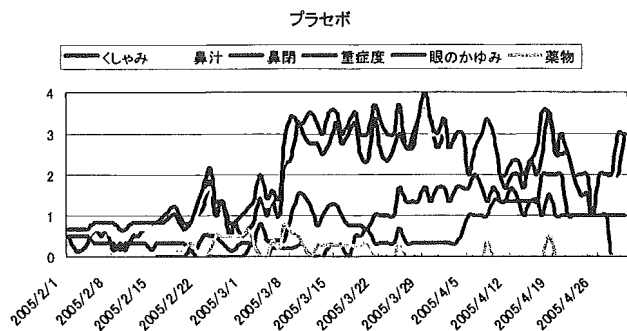


図1 プラセボ群の症状の変化

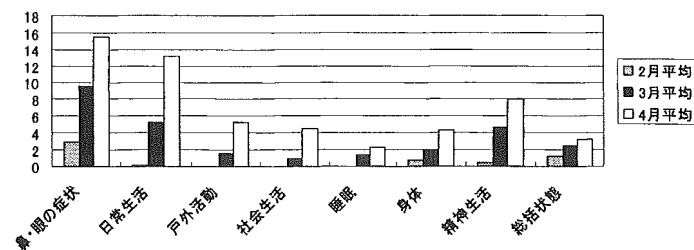


図4 実薬群のQOLの変化

Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis

Minoru Gotoh¹ and Kimihiro Okubo²

ABSTRACT

Background: Although subcutaneous immunotherapy may cure allergic diseases, it is not commonly used in Japan because of the pain and risk of anaphylactic shock. Sublingual immunotherapy (SLIT) overcomes these limitations and although it is the most advanced form of local immunotherapy for clinical application, it is not used in Japan nor has it been extensively studied.

Methods: After obtaining approval from the Ethics Committee of Nippon Medical School and informed consent from five patients with cedar pollinosis (one man, four women; age range, 38–66 years), administration of a therapeutic extract was started in July 2001 or later (mean treatment period, 13.4 months). The clinical efficacy of SLIT and its influence on the quality of life, as measured by the Japanese Allergic Rhinitis QOL Standard Questionnaire, and the incidence of side effects were evaluated in 2003.

Results: Between February and April the mean severity score was 1.44 in the patients undergoing SLIT and 1.86 in the patients undergoing pharmacotherapy, and the respective mean QOL total scores during the season were 3.82 and 10.0. Neither systemic nor local side effects occurred during SLIT.

Conclusions: SLIT is safe and effective for Japanese cedar pollinosis.

KEY WORDS

allergic rhinitis, Japanese Allergic Rhinitis QOL Standard Questionnaire (JRQLQ), Japanese cedar pollinosis, quality of life, sublingual immunotherapy (SLIT)

INTRODUCTION

Subcutaneous injection immunotherapy is a painful procedure and has the risk of anaphylactic shock as a side effect, which is why it is not commonly used in Japan. To overcome these limitations, patients in Europe and the United States can undergo local immunotherapy in which the antigen is administered to the nasal, intestinal or tracheal mucosa, and of these, sublingual immunotherapy (SLIT) is the most advanced clinical application. Placebo-control studies of SLIT against house dust,¹⁻³ grass,⁴⁻⁷ weeds⁸ and *Parietaria*^{9,10} have demonstrated a marked improvement in clinical symptoms after immunotherapy compared with placebo, and a significantly lower incidence of side effects than with injection immunotherapy. In Japan, immunotherapy consists of subcutaneous injection only and local immunotherapy is not used in clinical practice. Other than our pilot study,¹¹ SLIT has not been investigated in Japan. In the pre-

sent study conducted in 2003 we evaluated the clinical efficacy of SLIT, its influence on the quality of life (QOL) and the incidence of side effects in patients with cedar pollinosis.

CLINICAL SUMMARY

SUBJECTS

After the protocol was approved by the Ethics Committee of Nippon Medical School and informed consent was given by five patients with cedar pollinosis (one man, four women; age range, 38–66 years (Table 1)), administration of a therapeutic extract was started.

The main antigen was cedar and none of the patients had other allergic diseases or double sensitization with other antigens that would influence the evaluation of the treatment response during the cedar pollen season. Treatment was started in July 2001 or later, and clinical efficacy was evaluated in April 2003 (mean treatment period, 13.4 months).

¹Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba and ²Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.
Correspondence: Dr. Minoru Gotoh, Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Ka-

makari, Inba-mura, Inba-gun, Chiba 270-1694, Japan.
Email: m.gotoh@nms.ac.jp
Received 10 February 2004. Accepted for publication 20 July 2004.
©2005 Japanese Society of Allergy

Table 1 Profile of patients

	SLIT	Pharmacotherapy
Age (mean)	47.3	45.0
Sex		
female	4	4
male	1	1
Duration of SLIT (mean)	13.4 months	
Severity		
Mild	0	0
Moderate	2	4
Severe	3	1

Table 2 Schedule of sublingual administration

	1 st week 1 : 50000	2 nd week 1 : 5000	3 rd week 1 : 500	4 th week 1 : 500
1 st day	1 drop	1 drop	1 drop	20 drops
2 nd day	2 drops	2 drops	2 drops	
3 rd day	3 drops	3 drops	4 drops	
4 th day	4 drops	4 drops	8 drops	
5 th day	6 drops	6 drops	12 drops	20 drops
6 th day	8 drops	8 drops	16 drops	
7 th day	10 drops	10 drops	20 drops	

The pharmacotherapy group consisted of five patients with cedar pollinosis who consulted the outpatient clinic of the Department of Otorhinolaryngology at Nippon Medical School Hospital during the same period (one man, four women ; age range, 36–53 years (Table 1)).

METHODS

Japanese cedar antigen extract (1 : 20) (Hollister-Stier Laboratories LLC, Spokane, WA, USA) was diluted prior to use, but because it is not standardized, there are no data about its major allergen content. In our preliminary study, the concentration of the major Japanese cedar pollen allergen, Cry j 1, was regarded as being 7.7–16.5 µg/ml.¹² Crumbs containing the antigen extract were placed under the tongue for approximately 2 min and then spat out ('sublingual spit-out'). The subjects attended the outpatient clinic, weekly from week 1 to week 3 and then fortnightly from week 4 of treatment, where they obtained the therapeutic extract and administered it at home in increasing doses (Table 2).

Clinical Symptoms (Nasal Symptom Score)

Nasal allergic symptoms were evaluated from patient diaries and symptom/severity scores were calculated according to the Japanese Practice Guideline for Allergic Rhinitis (4th edition).¹³ The most severe status was scored as 4, severe status as 3, moderate status as 2, and mild status as 1 (Table 3).

Medication Score

In the drug therapy group, the various medications were also scored according to the guideline¹³ as follows : first- or second-generation antihistamines and mast cell stabilizers, 1 point ; topical steroids, 2 points ; vasoconstrictor or anticholinergic nasal drop preparations, 1 point ; antihistaminic eye drop preparations, 1 point ; steroid eye spray preparations, 2 points ; the period during which the dose is increased, 0.5 points ; the maintenance dose, 1 point ; and mixed preparation of an antihistaminic agent and betamethasone, 3 points (Table 4).

Evaluation of QOL

We evaluated changes in the subjects' QOL during the cedar pollen season using the Japanese Allergic Rhinitis QOL Standard Questionnaire (JRQLQ ; 2002),¹⁴ which has three parts : (I) nasal/ocular symptoms, (II) 17 questions about QOL and (III) a comprehensive evaluation (face scale).

The QOL questions investigated issues in six domains ('daily life', 'outdoor life', 'social life', 'sleep', 'fatigue' and 'emotion'), such as 'interference with study, work, or housework', 'lack of concentration', 'decline in thinking power', 'inconvenience with reading and newspapers', 'debilitating memory loss', 'interference with outdoor activities such as sports, picnic, etc', 'limitation on going out', 'interference with social activities', 'interference with conversation/telephone conversation', 'embarrassment from presumed public attention', 'sleep disorder', 'feeling of weariness', 'fatigue', 'nervousness', 'frustrated', 'gloominess' and 'lack of satisfaction with daily life'. Responses were evaluated using five grades.

PATHOLOGICAL FINDINGS

In 2003, the amount of cedar pollen in Chiyoda-ku, central Tokyo, was 3,622 grains/cm², which was similar to the annual average (according to a survey conducted by the Bureau of Public Health Tokyo Metropolitan Government).

CHANGES IN CLINICAL SYMPTOMS (NASAL SYMPTOM SCORE)

As shown in Table 5 the mean symptom scores in the SLIT group for sneezing, nasal discharge, nasal obstruction, and ocular symptoms between February and April were 1.07, 1.30, 0.56, and 0.39, respectively. All scores were highest in March and rapidly returned to the February values in April. The respective mean symptom scores in the pharmacotherapy group were 1.07, 1.76, 1.01, and 0.80 (Table 5). All scores were highest in March, as in the SLIT group, but in April there was a prolonged interval until symptoms were relieved.

The mean severity scores between February and April were 1.44 in the SLIT group and 1.86 in the pharmacotherapy group (Table 6).

Table 3 Criteria for symptom score and severity score

Grade	No. of sneezing attacks per day	No. of nose blows per day	Nasal obstruction
Most severe (4 points)	>20	>20	Complete (all day)
Severe (3 points)	11–20	11–20	Severe (considerable amount of mouth breathing required)
Moderate (2 points)	6–10	6–10	Marked (frequent mouth breathing)
Mild (1 point)	1–5	1–5	Present (no mouth breathing)
No symptoms (0 point)	0	0	None

Table 4 Criteria for medication score

1 st , 2 nd generation anti-histamines, mast cell stabilizers	1 point
Topical steroids	2 points
Decongestant, anti-cholinergic agents	1 point
Ocular anti-histamines	1 point
Ocular steroids	2 points
Specific immunotherapy	
During step up	0.5 points
During maintenance dose	1 point
Oral steroids and anti-histamines	3 points

CHANGES IN THE MEDICATION SCORE

The mean medication scores between February and April were 0.21 in the SLIT group and 1.85 in the pharmacotherapy group (Table 7).

CHANGES IN THE QOL

The mean QOL total scores during the pollen season were 3.82 in the SLIT group and 10.0 in the drug therapy group (Table 8).

SIDE EFFECTS

Neither systemic nor local side effects occurred during SLIT.

DISCUSSION

The mechanism of action for SLIT, or for conventional allergen immunotherapy, is still unclear, but for allergen-specific immunotherapy, reduction of effector cells^{15,16} and blocking antibody¹⁷⁻²⁰ have been the conventional theories. Recently, however, it has become widely accepted that immunotherapy may modify the T cell response to natural allergens because of T cell anergy and/or immune deviation.²¹⁻²⁴ For SLIT in particular, allergen administered to the oral mucosa accumulates in the submandibular lymph node, in which the immune response occurs²⁵ and peaks at approximately 2 h after administration.²⁶ Of the local immunotherapy modalities, SLIT is the most effective with a lower incidence of side effects, which complies

with the WHO position paper on allergen immunotherapy requiring a new route of administration, such as local immunotherapy, and treatment that does not cause anaphylaxis, such as peptide therapy.²⁷ However, only subcutaneous immunotherapy is used for Japanese cedar pollinosis and other than our pilot study,¹¹ and the present report, SLIT is an unknown treatment.

Approximately 13% of the Japanese population are affected by Japanese cedar pollinosis²⁸ and the proportion of severe status patients is higher than with grass or ragweed pollinosis, which are the representative conditions in other countries, and the symptoms persist for about 3 months, becoming a social issue. When the amount of pollen increases, patients show more severe symptoms, and the number of severe status patients is greatest in mid-March (late season) when the pollen count reaches its peak. Substantial antigen exposure enhances the antigen-antibody reaction in the airways (airway hypersensitivity), which is the mechanism involved in severe pollinosis, and immunotherapy with antigen-specific effects may control the exacerbation of the symptoms in the latter half of the cedar pollen season by inhibiting antigen-related enhancement of nasal mucosal hypersensitivity. In the present study, SLIT both inhibited the exacerbation of symptoms in the latter half of the season and reduced their severity throughout the season. Furthermore, there were neither local nor systemic side effects, as reported elsewhere for other antigens.

SLIT for cedar pollinosis is a new therapy and in the future SLIT may be indicated for patients with nasal allergy caused by other allergens such as house dust mites or animal dander through improvement of the administration schedule and establishing the dose at which the most potent effects are achieved. Therefore, a multicenter study involving a large number of patients should be conducted.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Table 5 Monthly mean change in symptom score

		Feb.	Mar.	Apr.	Mean of 3 months
Score of sneezing	Pharmacotherapy	0.44	1.35	1.36	1.07
	SLIT	0.84	1.48	0.87	1.07
Score of nasal discharge	Pharmacotherapy	1.02	2.19	2.00	1.76
	SLIT	0.91	1.79	1.16	1.30
Score of nasal obstruction	Pharmacotherapy	0.48	1.37	1.15	1.01
	SLIT	0.31	0.86	0.49	0.56
Eye symptom score	Pharmacotherapy	0.46	1.14	0.76	0.80
	SLIT	0.26	0.68	0.21	0.39

Table 6 Monthly mean change in severity score

		Feb.	Mar.	Apr.	Mean of 3 months
Severity score	Pharmacotherapy	1.14	2.25	2.13	1.86
	SLIT	1.11	1.92	1.26	1.44

Table 7 Monthly mean change in medication score

		Feb.	Mar.	Apr.	Mean of 3 months
Medication score	Pharmacotherapy	1.49	1.90	2.13	1.85
	SLIT	0.07	0.43	0.12	0.21

Table 8 Monthly mean change in QOL score

		Feb.	Mar.	Apr.	Mean of 3 months
QOL score	Pharmacotherapy	6.0	16.8	7.2	10.0
	SLIT	1.67	5.8	3.82	3.82

REFERENCES

1. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite : a double-blind study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1990;18:277-284.
2. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma : a placebo controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:485-490.
3. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-375.
4. Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, Parmiani S. Grass pollen specific sublingual/ swallow immunotherapy in children : open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1999;27:145-151.
5. Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract : a double-blind placebo-controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1998;26:234-240.
6. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493-498.
7. Pradalier A, Basset D, Claudel A *et al.* Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999;54:819-828.
8. Valle C, Bazzi S, Berra D, Sillano V, Puccinelli P, Parmiani S. Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia : an open controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2000;28:311-317.
9. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in *Parietaria* pollen-induced rhinitis : a double-blind study. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1995;5:25-30.
10. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S *et al.* Sublingual immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999;54:968-973.
11. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Okuda M, Yagi T, Dairiki K. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollino-

- sis : pilot study. *Jpn. J. Rhinol.* 2002;**41**:30-35(in Japanese).
12. Okubo K, Takizawa R, Gotoh M, Okuda M. Experience of specific immunotherapy with standardized Japanese cedar pollen extract. *Arerugi* 2001;**50**:520-527 (in Japanese).
 13. *Japanese Practice Guideline for Allergic Rhinitis*. 4th edn. Tokyo:Lifescience, 2002.
 14. Okuda M, Okubo K, Gotoh M *et al.* Japanese Allergic Rhinitis QOL standard questionnaire (2002). *Arerugi* 2003;**52**:21-56(in Japanese).
 15. Kimura I, Tanizaki Y, Goda Y, Komagoe H, Kitani H. Decrease in reactivity of basophils by immunotherapy with housedust extract. *Clin. Allergy* 1985;**15**:1-7.
 16. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy* 1991;**21**:115-119.
 17. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;**102**:157-164.
 18. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G *et al.* Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD 41 T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J. Immunol.* 1999;**163**:2944-2952.
 19. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982;**69**:489-493.
 20. Van-der-Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1991;**13**:91-96s.
 21. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J. Exp. Med.* 1993;**178**:2123-2130.
 22. Lamb JR, Skidmore BJ, Green N, Chiller JM, Feldmann M. Induction of tolerance in influenza virus-immune T lymphocyte clones with synthetic peptides of influenza hemagglutinin. *J. Exp. Med.* 1983;**157**:1434-1447.
 23. Fasler S, Aversa G, Terr A, Thestrup-Pedersen K, De Vries JE, Yssel H. Peptide-induced anergy in allergen-specific human Th2 cells results in lack of cytokine production and B cell for IgE synthesis : reversal by IL-2, not by IL-4 or IL-13. *J. Immunol.* 1995;**155**:4199-4206.
 24. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.* 1995;**154**:4187-4194.
 25. Muller D, Ruitenber EJ, Elgersma A. The influence of different immunization pathways on the immunological response in the oral mucosa. *Br. J. Exp. Pathol.* 1983;**64**:367-372.
 26. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G *et al.* Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin. Exp. Allergy* 2001;**31**:54-60.
 27. World Health Organization . Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases (WHO position paper). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;**102**:558-562.
 28. Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003;**91**:288-296.

Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: a clinical study*

Minoru Gotoh¹, Kimihiro Okubo², Minoru Okuda²

¹ Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba, Japan

² Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

SUMMARY

The incidence of Japanese cedar pollinosis is estimated to be about 13% of the Japanese population. In Japan it is generic to wear a facemask and eyeglasses to prevent pollen inhalation. We examined the usefulness of a facemask and eyeglasses in cooperation with volunteers. The number of pollen particles in the nasal cavity and on the conjunctiva was unchanged by wearing a facemask and eyeglasses. However, the pollen invasion rate was lower in subjects with a facemask and eyeglasses than in subjects without a facemask and eyeglasses. The decrease in pollen invasion rate in the nasal cavity due to wearing a facemask was statistically significant. This suggested that wearing a facemask has a protective effect on pollen invasion to the nose. The pollen invasion rate in the nasal cavity and on the conjunctiva was increased with increases in the wind speed. It may be difficult to avoid pollen even when wearing a facemask and eyeglasses when the wind speed is high. Further study is required to clarify the relationship between the amount of allergens and clinical symptoms.

Key words: allergen avoidance, allergic rhinitis, eyeglasses, facemask, Japanese cedar pollinosis

INTRODUCTION

The incidence of Japanese cedar pollinosis is estimated to be about 13% of the Japanese population [1], and it has become a national disease. Since this disease is a typical type I allergy, symptoms only occur during allergen exposure. Therefore, treatment should be focused on the removal or avoidance of the causative allergen. It has been reported that facemasks and eyeglasses inhibit pollen from entering the nose and eyes in model experiments for pollinosis, but the reduction of allergen load needed to reduce symptoms is still unclear [2].

In this study, we examined the effects of wearing a facemask and eyeglasses, specific to pollinosis, on the suppression of invasion and accumulation of pollen in subjects' noses and eyes. Since the effects of wearing facemasks may vary due to the different shape and size of the nasal cavity of individuals, comparative studies were performed in the same subjects with and without a facemask and eyeglasses.

SUBJECTS AND METHODS

The subjects were 10 male healthy volunteers aged 24-34 years (mean 29.4 years) who gave informed consent. We got approval from the Ethics Committee and performed experiments 12 times between the 2000 to 2002 pollen seasons.

Non-woven fabric surgical facemask (MM-71, Hogi Medical Inc.)

(Figure 1) and eyeglasses with side guard frames for pollen avoidance (YK-2 the Kafun. Yamamoto Kogaku Co., Ltd. Osaka, Japan) were used (Figure 2, front view and side view). In Japan it is generic to wear a facemask to prevent pollen inhalation. Recently facemasks made with a non-woven fabric have become popular.

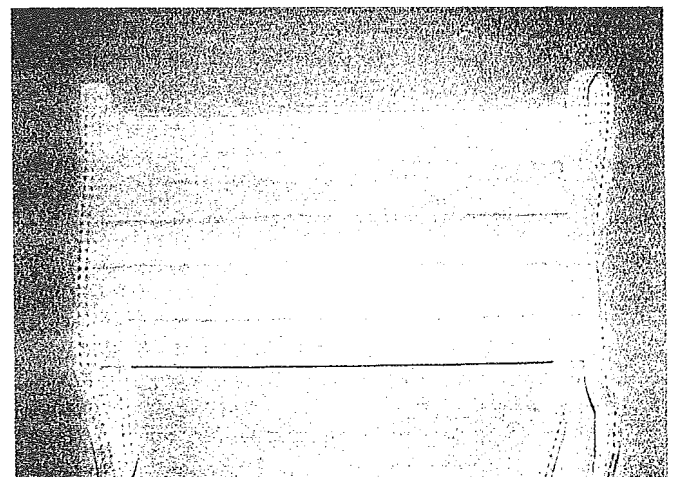


Figure 1. Non-woven fabric surgical facemask

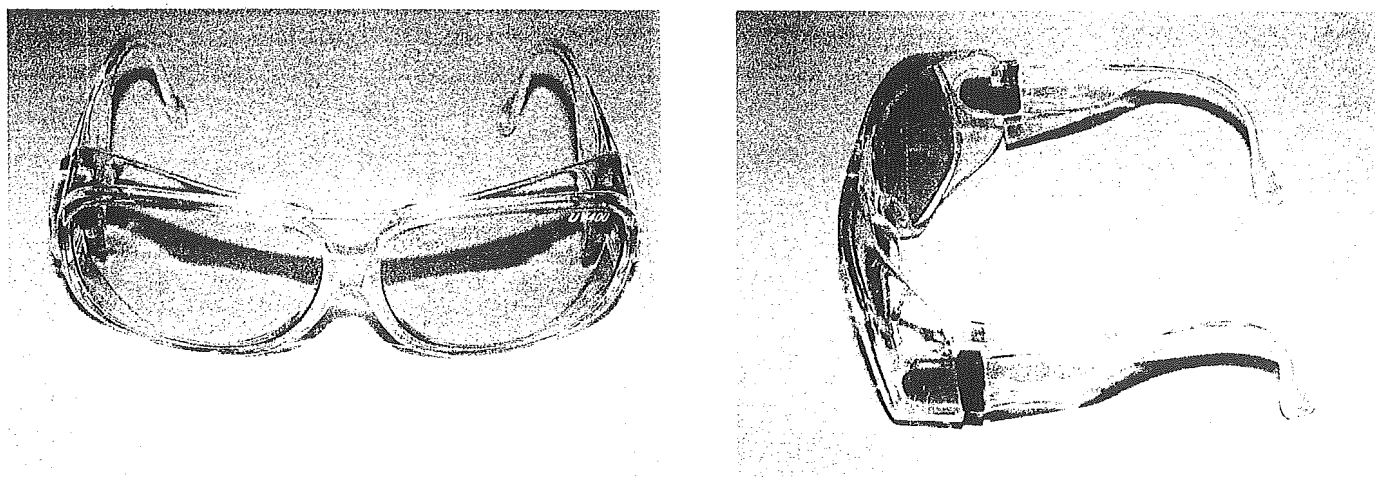


Figure 2. Eyeglasses with side guard frames for pollen avoidance; front view (a), side view (b).

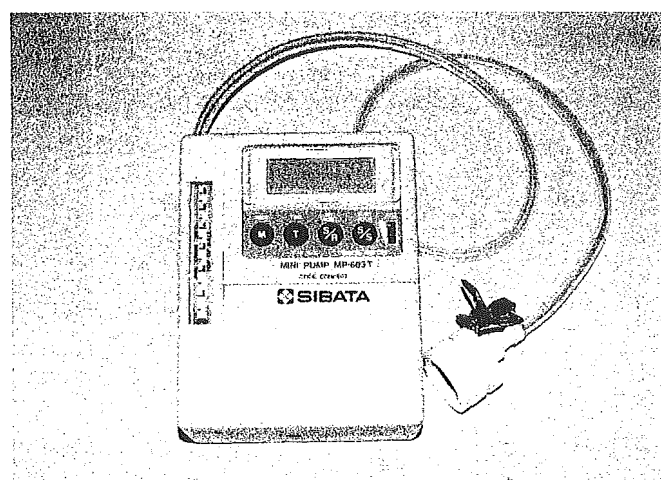


Figure 3. Portable dust sampler with a pump; "mini-pump"

Sample collection

Pollen particles pre-existing in noses and eyes were removed by washing the nasal cavity or eyes with saline solution. The subjects were exposed to pollen particles for 30 min by walking in a field at normal speed carrying a portable dust sampler with a pump; "mini-pump" MP-603T, Shibata Scientific Apparatus Kogyo Inc.) (Figure 3). The power was set at 5L/min to collect airborne pollen particles. The mini-pump was fixed in a breast

pocket in order to collect airborne particles floating near nose level. After a 30-min exposure, washing with 200 ml saline collected pollen particles in the nasal cavity, and washing with 20 ml saline collected those on the conjunctiva. On the basis of preliminary trials, if nasal washing is performed with 200 ml saline, the washing solution will collect about 80-90%. The lavage was individually filtered, and pollen particles on the filter paper were stained using Phoebus Blackly Ikuse-modified dye solution and then counted under a microscope (number of pollen particles in the nasal cavity and on the conjunctiva). Airborne pollen were similarly stained and counted.

The experiments were performed in Shizuoka City, Shizuoka Prefecture and in Bunkyo Ward in the center of Tokyo in the pollen seasons of 2000, 2001, and 2002. Local meteorological conditions in Shizuoka and Tokyo were provided by the Shizuoka Local Meteorological Observatory and the Tokyo district Meteorological Observatory (Chiyoda Ward, next to Bunkyo Ward). The mean wind was also recorded during the experiments. The amount of Japanese cedar pollen was measured using a Durham-type pollen collector on the roof of Shizuoka Saiseikai General Hospital in Shizuoka City and in the Bureau of Public Health Tokyo Metropolitan Government (Chiyoda Ward). These values were regarded as the amount of falling pollen (Table 1).

Table 1. Meteorological conditions.

subject	date	time	place	No. of falling pollen (/cm ² /day)	mean wind speed (m/s)
1	2000.3.26	13:45~16:00	Shizuoka City	6.5	6.2
2	2000.3.26	13:45~16:00	Shizuoka City	6.5	6.2
3	2001.4.7	14:00~15:30	Bunkyo Ward, Tokyo	6.2	3.5
4	2001.4.7	14:00~15:30	Bunkyo Ward, Tokyo	6.2	3.5
5	2001.4.12	14:10~15:35	Bunkyo Ward, Tokyo	81.8	6.0
6	2001.4.12	14:10~15:35	Bunkyo Ward, Tokyo	81.8	6.0
7	2002.3.14	16:00~17:30	Bunkyo Ward, Tokyo	84.0	4.4
8	2002.3.14	16:00~17:30	Bunkyo Ward, Tokyo	84.0	4.4
9	2002.3.28	15:30~17:00	Bunkyo Ward, Tokyo	19.1	2.9
10	2002.3.28	15:30~17:00	Bunkyo Ward, Tokyo	19.1	2.9
11	2002.4.4	15:30~17:00	Bunkyo Ward, Tokyo	56.5	8.9
12	2002.4.4	15:30~17:00	Bunkyo Ward, Tokyo	56.5	8.9

Table 2. Number of airborne pollen, number of pollen in the nasal cavity and on the conjunctiva.

subject	With a facemask/ eyeglasses			Without a facemask/ eyeglasses		
	No. of airborne pollen	No. of pollen in the nasal cavity	No. of pollen on the conjunctiva	No. of airborne pollen	No. of pollen in the nasal cavity	No. of pollen on the conjunctiva
1	7	4	4	2	7	4
2	2	9	3	4	7	5
3	19	4	2	25	18	6
4	33	23	2	20	28	2
5	52	34	2	70	21	7
6	66	28	7	47	42	4
7	28	26	7	17	35	3
8	12	32	4	4	15	13
9	17	9	2	3	5	0
10	8	3	5	2	17	5
11	11	48	11	10	40	11
12	9	44	17	7	98	4
median (range)	14.5 (64.0)	24.5 (45.0)	4.0 (15.0)	8.5 (68.0)	19.5 (93.0)	4.5 (13.0)

Table 3. Pollen invasion rate in the nasal cavity and pollen invasion rate on the conjunctiva.

subject	With a facemask/ eyeglasses		Without a facemask/ eyeglasses	
	Pollen invasion rate in the nasal cavity	Pollen invasion rate on the conjunctiva	Pollen invasion rate in the nasal cavity	Pollen invasion rate on the conjunctiva
1	0.57	0.57	3.5	2
2	4.5	1.5	1.75	1.25
3	0.21	0.11	0.72	0.24
4	0.70	0.06	1.40	0.10
5	0.65	0.04	0.3	0.1
6	0.42	0.11	0.89	0.085
7	0.93	0.25	2.06	0.18
8	2.67	0.33	3.75	3.25
9	0.53	0.12	1.67	0.00
10	0.38	0.63	8.50	2.50
11	4.36	1.00	4.00	1.10
12	4.88	1.88	14.00	0.57
median (range)	0.68 (4.67)	0.29 (1.84)	1.91 (13.70)	0.45 (3.25)

Statistics

Statistical analysis of the number of pollen particles was performed by Wilcoxon's signed rank test. A value of $p < 0.05$ was regarded as significant.

RESULTS

The average number of pollen particles in the nasal cavity (median (range)) was 24.5 (45.0) in subjects with a facemask and 19.5 (93.0) in those without a facemask. The average number of pollen particles on the conjunctiva (median (range)) was 4.0 (15.0) in subjects with eyeglasses and 4.5 (13.0) in those without eyeglasses (Table 2).

Since airborne pollen counts varied during the experiments under different meteorological conditions and with different amounts of exposed pollen, the effects of facemasks were evaluated using a "pollen invasion rate" determined by dividing the number of pollen particles in the nasal cavity / on the conjunctiva by the amount of airborne pollen measured with the mini-pump (Table 3).

The pollen invasion rate (median (range)) was significantly lower ($p < 0.05$) in subjects with a facemask 0.68 (4.67) than in those

without a facemask 1.91 (13.70) (Figure 4). The pollen invasion rate (median (range)) was 0.29 (1.84) in subjects with eyeglasses and 0.45 (3.25) in those without eyeglasses; however this difference was not significant (Figure 5).

There were correlations between the pollen invasion rate in subjects with a facemask and the mean wind speed (correlation coefficient, 0.74; $p = 0.0043$) and between the pollen invasion rate with eyeglasses and the mean wind speed (correlation coefficient, 0.68; $p = 0.012$) (Figure 6, 7).

The pollen invasion rates without a facemask and without eyeglasses were not correlated with the mean wind speed (Figure 8, 9).

DISCUSSION

There have been studies showing that facemasks and eyeglasses were useful in model experiments [3-6]. Since the morphology of the human nasal cavity and respiratory physiology are not accounted for in model experiments, it is unclear whether these results can be applied to pollinosis patients. In pollinosis patients, allergic reactions may be caused by pollen taken in from the nostrils by breathing, transported by ciliary movement, and finally

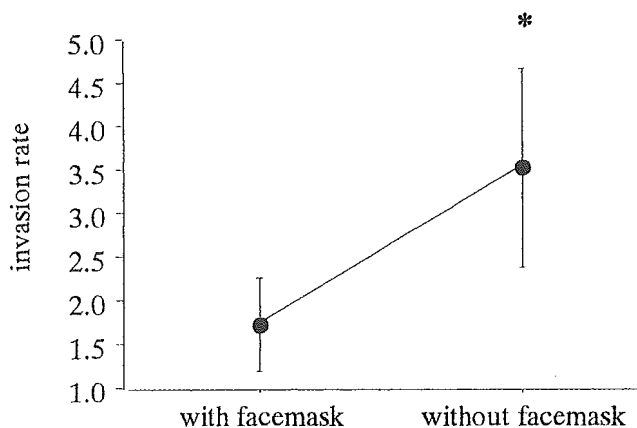


Figure 4. Changes in the pollen invasion rate by wearing a facemask (median (range)). Invasion rate with facemask is significantly lower than without facemask: * $p < 0.05$.

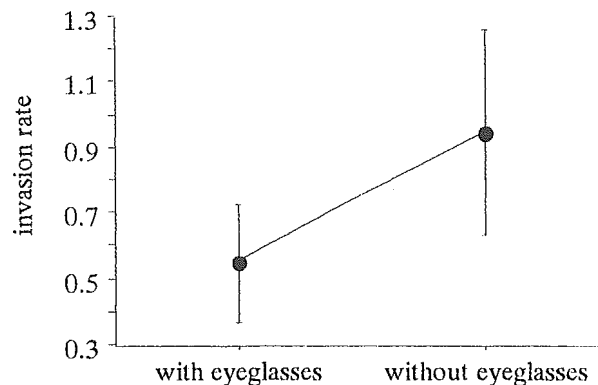


Figure 5. Changes in the pollen invasion rate by wearing eyeglasses (median (range)).

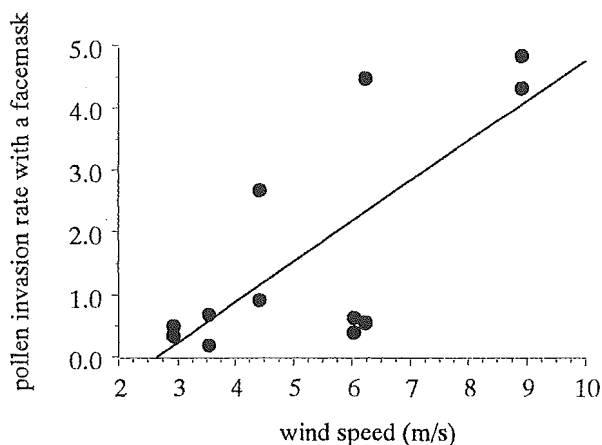


Figure 6. Relationship between pollen invasion rate and mean wind speed with a facemask. Pollen invasion rate with a facemask = $-1.71 + 0.65 * \text{wind speed (m/s)}$; $R^2 = 0.55$.

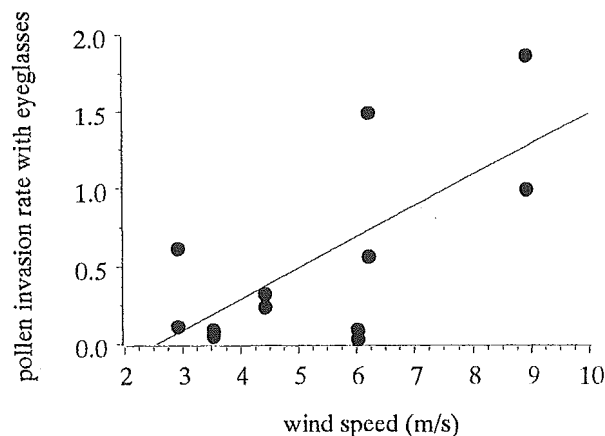


Figure 7. Relationship between pollen invasion rate and mean wind speed with eyeglasses. Pollen invasion rate with eyeglasses = $-0.51 + 0.2 * \text{wind speed (m/s)}$; $R^2 = 0.47$.

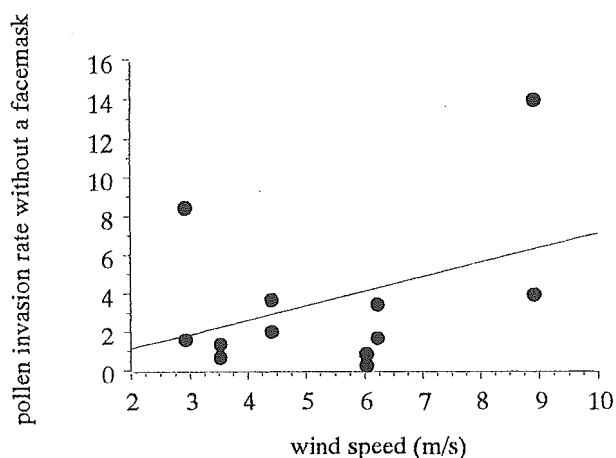


Figure 8. Relationship between pollen invasion rate and mean wind speed without a facemask. Pollen invasion rate without a facemask = $-0.45 + 0.75 * \text{wind speed (m/s)}$; $R^2 = 0.16$.

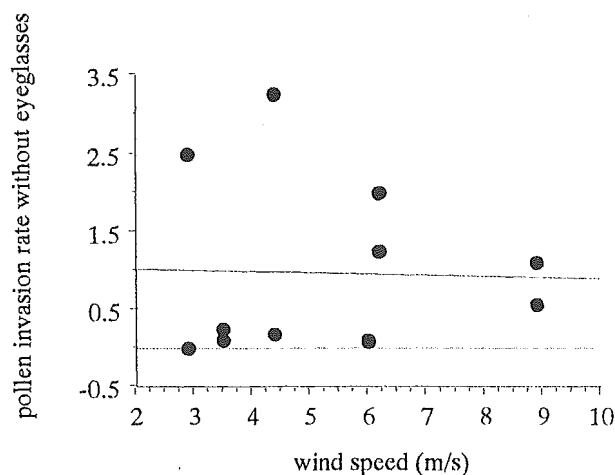


Figure 9. Relationship between pollen invasion rate and mean wind speed without eyeglasses. Pollen invasion rate without eyeglasses = $1.04 - 0.02 * \text{wind speed (m/s)}$; $R^2 = 1.06E-3$.

deposited in the nasal cavity. To make an evaluation taking these physiological mechanisms in the nasal cavity into consideration, we performed experiments with healthy human volunteers. To evaluate the effect, we employed unique methods: airborne pollen particles at the nose and eye levels were counted and protection against pollen invasion was assessed by pollen count deposited in the nose and eye by lavage. The effect was evaluated by examining the ratio of pollen in the lavage to airborne pollen and by analyzing the relationship between intra-nasal and ocular pollen and wind speed.

In experimental exposure to pollen in humans, there are problems such as variations in meteorological conditions and the number of pollen if the time of the experiment is different, even in the same subject. Since the number of airborne pollen at nose level, not at the roof top level of high buildings, is correlated with the amount of intranasal pollen [7], the effects of facemasks and eyeglasses were evaluated using the pollen invasion rate determined by dividing the number of pollen particles in the nasal cavity and the conjunctiva by the number of airborne pollen particles. By using this method, the problem with the variable amounts of airborne pollen in different situations was solved.

The number of pollen particles in the nasal cavity determined using the pollen invasion rate was significantly lower in subjects with facemasks. This result suggests that avoidance of pollen by the use of a facemask is possible to some extent, but it is not effective in comparison with a model experiment. Furthermore, there was a correlation between the mean wind speed during the experiments and the pollen invasion rate with facemask and eyeglasses (Figure 6, 7). It seems to suggest that the effectiveness of a facemask and eyeglasses depends on the wind speed. If pollen are scattered at high speed when the wind speed is high, the pollen will easily invade the nose and eyes through gaps around the facemask and eyeglasses. It is considered that the pollen count that invades is prescribed by the wind speed, but not by wind direction, because human volunteers move freely in all directions. This point differs in comparison with a model experiment.

To evaluate the effects of removing or avoiding allergens, it is necessary to study the changes in nasal symptoms with decreases in the number of inhaled pollen particles. Also the relationship between removal or avoidance of allergens and clinical effects should be evaluated.

REFERENCES

1. Okuda M (2003) Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 91: 288-296.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group. ; World Health Organization (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol Nov*; 185 (5 suppl): S147-334.
3. Enomoto M (1997) Examination about the performance of facemask for in patients with Japanese cedar pollinosis [in Japanese]. The report of Investigation for Allergic diseases, Ministry of Health and Welfare: 75-77.
4. Enomoto M (2002) Self-care and its evaluation for cedar pollen avoidance [in Japanese]. *Pharma Med* 20: 19-23.
5. Saiga T (1994) Study of the preventive effect of eyeglasses to allergic conjunctivitis patients [in Japanese]. The report of Investigation for Allergic diseases, Ministry of Health and Welfare [in Japanese]: 179-180.
6. Xiao SF, Okuda M, Tanimoto H (1991) Inhibitory effect of half-face masks on inhalation of particles of carbon powder and Japanese cedar pollen. *Am J Rhinol* 5: 57-60.
7. Gotoh M, Ohkubo K, Okuda M (2000) Airborne Japanese cedar pollen; from mountain to patient. *Prog Med* 20: 2417-2420.

Minoru Gotoh
1715 Kamakari
Inba-mura, Inba-gun
Chiba 270-1694
Japan

Tel.: +81-476-99-1111
Fax: +81-476-99-1920
E-mail: m.gotoh@nms.ac.jp

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

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価と花粉症根治療法の開発 スギ花粉症に対するグミ剤を使用した舌下免疫療法

分担研究者 盛川宏 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師

研究協力者 馬場廣太郎 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科教授

研究要旨

我々は前回の厚生労働省の研究班から引き続き、スギ花粉症に対する口腔内免疫療法の検討を行なった。口腔免疫療法で2シーズン治療を継続した群においては、プラセボ群あるいは1シーズンのみ治療した群と比較して、鼻症状スコアおよび Symptom-medication Score は有意に低かった。このことは、抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法においても長期間治療を継続すれば十分な治療効果を得られる可能性を示唆している。またグミ剤を使用することによりより長時間、抗原を口腔内に保持することにより、通常の舌下免疫療法に比較してより強力に免疫反応が惹起され、治療効果が期待できるものと思われた。

A 研究目的

スギ花粉症に対する治療としては、抗ヒスタミン剤を中心とする薬物療法が一般的である。現在のところ、スギ花粉症を根治せしめる可能性があるのは、免疫療法(減感作療法)のみである。本邦における減感作療法は、抗原を経皮的に投与する皮下投与法が主として行われてきた。それに対して欧州を中心として、I型アレルギー疾患に対して抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法が行われ、有効性が報告されている。舌下・嚥下免疫療法は、WHOのworking groupが鼻アレルギー診療のガイドラインとして作成したARIA(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)において、治療の信頼性のランク付けでは、最高ランクのAと記載されている。これらの舌下・嚥下免疫療法では、抗原エキス液を一定量、口腔内に保持させた後、嚥下させる方法が一般的である。今回我々は、2003年10月から2005年4月にスギ花粉症患者に対して、標準化スギ抗原エキスを一定量含有したグミ剤を用いた舌下・嚥下免疫療法の有効性をRCT(randomized controlled study)にて検討した。

B. 対象および方法

2003年10月～2005年4月にスギ花粉症患者を対象に、標準化スギ抗原エキス(2000JAU/mL)を一定量含有したグミ剤またはプラセボ剤を口腔内で約20～25分間保持させ、自然溶解後に嚥下する方法で1日1回投与した。2003年10月から2004年4月(平成16年度)は38名を、二重盲検法により実薬群28名、プラセ

ボ群10例に割り付け、2004年10月から2005年4月(平成17年度)は、前年度の実薬群のうち引き続き、実薬を投与した実薬継続群9例(2年間投与)と、前年度のプラセボ群10例中5例と新規登録した37例の合計42例を二重盲検法により実薬群22名、プラセボ群20例に割り付けた。平成16年度の実薬群は1か月で維持量1000JAUまで増量し、飛散期終了まで維持量を21週間投与し、平成17年度も継続投与した群は2週間で維持量2000JAUまで増量し、飛散期終了まで維持量を25週間投与した。平成17年度の実薬群は1か月で維持量2000JAUまで増量し、飛散期終了まで維持量を23週間投与した。すべての対象者よりインフォームドコンセントを得た。また、本研究の実施にあたっては、倫理委員会の承認をえた。スギ花粉症の診断は、鼻アレルギー診療ガイドラインに沿って、診断した。検討項目は、アレルギー日記から鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻閉)、medication score、花粉飛散開始から症状発現までの日数、中等症以上の鼻症状を有した日数を算出した。

C. 結果

①平成16年度の結果、症状発現までの日数は実薬群のほうがプラセボ群よりも有意に長かったが、鼻症状スコアや Symptom-medication Scoreには、両群間に有意差は認められなかった。

②平成17年度の結果では、2シーズン治療を継続した実薬継続投与群は、実薬群よりも中等症以上の鼻症状を有した日数が有意に少なく、花粉が急に飛散した時期においても鼻症状スコアおよび Symptom-medication Scoreがプラセボ群よりも

有意に低く、症状の改善と薬剤使用の低下が認められた。副作用は、口腔内の搔痒感などで、治療が必要となる重篤な副作用は認められなかった。

D. 考察

抗原を経皮的に投与する皮下投与法による通常の減感作療法においても十分な治療効果を得るには、2ないし3年間の治療期間が必要と考えられている。今回の我々が得た結果からも2シーズン治療を継続した群においては、プラセボ群あるいは1シーズンのみ治療した群と比較して、鼻症状スコアおよびSymptom-medication Scoreは有意に低かった。このことは、抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法においても長期間治療を継続すれば十分な治療効果を得られる可能性を示唆している。また、口腔粘膜からの抗原の直接吸収はないと考えられている。したがって、ぐみ剤を使用することにより、より長時間抗原を口腔内に保持でき、通常の舌下免疫療法に比較してより強力に免疫反応が惹起され、治療効果が期待できるものと思われた。

E. 結論

抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法においても長期間治療を継続すれば十分な治療効果を得られる可能性が示唆された。

F 健康危険情報

なし

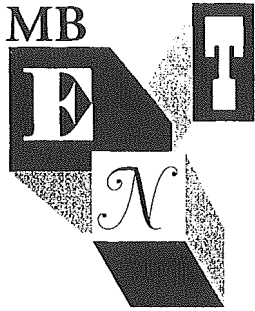
G 研究発表

論文発表

1. 盛川宏、馬場廣太郎：外来偶発事故防止マニュアルー減感作療法ー. J O H N S 21 : 1113-1114、2005.
2. 盛川宏、馬場廣太郎：アレルギーの衛生仮説ー慢性副鼻腔炎とアレルギーー. Pharma Media 23 : 29-31、2005.
3. 盛川宏：花粉症治療薬の選択ー鼻閉に有効な薬剤：ENTONI 57 : 18-23、2005.

学会発表

1. 盛川宏、馬場廣太郎：プランルカスト水和物のスギ花粉症に対する効果ーQOL調査票を用いた検討ー.第89回日耳鼻地方部会、2005.6.5
2. 盛川宏、馬場廣太郎：鼻アレルギーモデルにおけるProgenitor cellについて.第88回日耳鼻地方部会、2005.12.4.
3. 盛川宏：耳鼻咽喉科領域における免疫寛容・減感作療法の最前線ー舌下免疫療法でのグミ剤の使用ー.第55回日本アレルギー学会秋季学術大会、2005.10.



◆特集・花粉症治療薬の選択 鼻閉に有効な薬剤

盛川 宏*

Abstract 花粉症の鼻閉は、肥満細胞から遊離されるヒスタミンなどの化学伝達物質、なかでもロイコトリエンが直接血管に作用して静脈叢における血管の拡張や血流をうっ滞させることにより惹起され、さらに血管透過性亢進による浮腫によるものと考えられる。したがって、このような病態を十分理解したうえで、鼻閉に対する薬剤の選択をしなければならない。アレルギー性鼻炎の薬物療法には、主として抗アレルギー薬が用いられる。鼻閉に有効な薬剤としては、①ケミカルメディエーター受容体拮抗薬(第2世代抗ヒスタミン拮抗薬, ロイコトリエン拮抗薬など), ②ステロイド薬(局所, 経口), ③ α 交感神経刺激薬があるが、重症度に応じた適切な薬剤を用いることが患者の治療に対する満足度やQOLの向上に役立つものと思われる。

Key words スギ花粉症(cedar pollinosis), 鼻閉(nasal obstruction), 抗アレルギー薬(anti-allergic medicine), ガイドライン(guide line)

はじめに

アレルギー性鼻炎は、様々な吸入抗原が原因となり惹起されるI型アレルギーである。その病態も徐々に解明されており、病態に応じた薬剤が開発されている。それぞれの病態に応じた薬剤や治療法を選択することがアレルギー性鼻炎の治療においては重要である。本邦では、鼻アレルギー診療ガイドラインが作成されており、治療法の選択についても明記されている¹⁾。本稿では、鼻閉発症のメカニズムおよび2002年に改訂されたガイドラインをもとに鼻閉に有効な薬剤について解説したい。

鼻閉発症のメカニズム

アレルギー性鼻炎はくしゃみ、水性鼻汁、鼻閉を3主徴とする鼻粘膜におけるI型アレルギー疾患である。吸入性抗原が粘膜内に進入し、抗原提示細胞により貪食され、これにより活性化された

Tリンパ球からIL-4をはじめとするサイトカインが産生される。サイトカインはBリンパ球に作用しIgE抗体が産生される。産生されたIgE抗体が気道粘膜に分布する好塩基球および肥満細胞に固着することで感作が成立する。産生されたIgE抗体に特異的な抗原が付着すると好塩基球および肥満細胞から細胞内特異顆粒に含まれているヒスタミンや細胞膜リン脂質から合成されるロイコトリエンなどの化学伝達物質が細胞外に遊離され、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻症状が引き起こされる。遊離されたヒスタミンは、知覚神経である三叉神経の末端のヒスタミン H_1 受容体を刺激し、くしゃみ発作を誘発する。その刺激はまた副交感神経に伝達され遠心的に鼻腺に作用し、腺分泌亢進をもたらす。その一方で、鼻閉については、肥満細胞から遊離されるヒスタミンなどの化学伝達物質、なかでもロイコトリエンが直接血管に作用して静脈叢における血管の拡張や血流をうっ滞させることにより惹起させ、さらに血管透過性亢

* Morikawa Hiroshi, 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科学教室, 講師

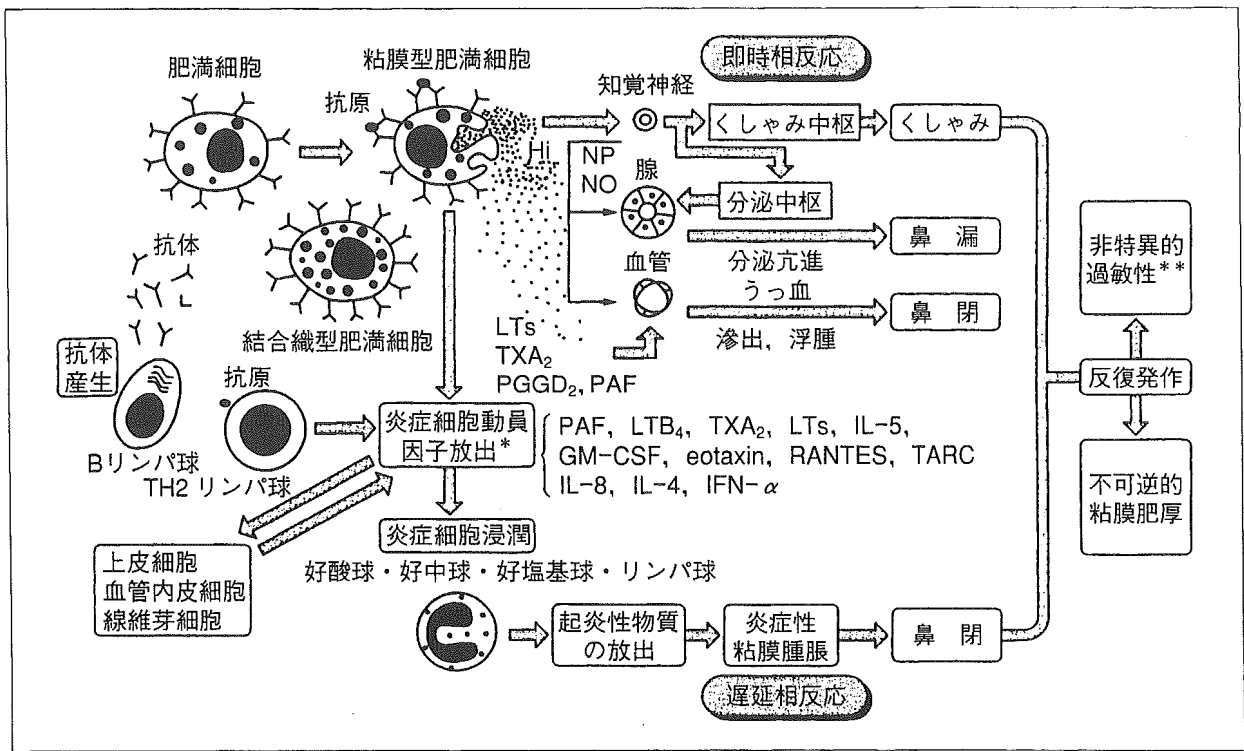


図 1. アレルギーの病態(文献1より引用)

Hi: ヒスタミン, IL: インターロイキン, IFL- α : インターフェロン- α , PAF: 血小板活性化因子, LTs: ロイコトリエン, GM-CSF: 顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子, NCF: 好中球遊走刺激因子, PGD₂: プロスタグランジン D₂, TXA₂: トロンボキサン A₂

*遊走因子については、なお一定の見解が得られていないので可能性のあるものを並べたにすぎない
**アレルギー反応の結果、起こると推定される

進による浮腫も加わり、鼻閉が引き起こされる。

さらに、肥満細胞からは、ヒスタミンやロイコトリエンのみではなく、IL-4, IL-5, GM-CSFなどのサイトカインやLTB₄, platelet activating factor (PAF)などの炎症細胞誘導因子が放出され、好酸球を中心とした細胞浸潤が誘導される。誘導された好酸球からは eosinophilic cationic protein (ECP)などの蛋白顆粒や PAF, ロイコトリエンなどの炎症惹起物質やサイトカインが放出され、鼻閉を中心とした遅発相反応(late phase reaction)が起こる。また、1回の抗原チャレンジならばアレルギー反応は、組織変化をきたすことなく終焉するが、連続して抗原に暴露されることによりアナフィラキシーという可逆性反応にとどまらず、組織障害が惹起され慢性の不可逆的な粘膜肥厚をきたし、鼻閉が増悪する(図1)。すなわち、鼻アレルギーにおける鼻閉の病態は循環障害、血管透過性の亢進による滲出液の漏出、細胞浸潤とその修復反応である結合織増生を特徴とする炎症反応である。鼻閉に対する治療薬の選択におい

ては、このような病態を考慮して行われなければならない。

鼻閉に有効な薬剤

アレルギー性鼻炎の薬物療法には、主として抗アレルギー薬が用いられる。抗アレルギー薬は、①ケミカルメディエーター遊離抑制薬、②ケミカルメディエーター受容体拮抗薬、③Th2サイトカイン阻害薬、④ステロイドに分類される(表1)。ここでは、鼻閉に有効と考えられる薬剤について述べてみたい。

1. ケミカルメディエーター受容体拮抗薬

1) 第2世代ヒスタミン拮抗薬

第2世代ヒスタミン拮抗薬は、ポララミン[®]、タベジール[®]などの第1世代ヒスタミン拮抗薬に比べ、くしゃみ、鼻汁のみならず鼻閉にも有効である。これは、従来の第1世代ヒスタミン拮抗薬の作用に加え、ケミカルメディエーター遊離抑制作用やアレルギー性炎症抑制作用を持つためと考えられる。これらケミカルメディエーター遊離抑

表 1. 抗アレルギー薬一覧(文献 1 より引用)

①ケミカルメディエーター遊離抑制薬(肥満細胞安定薬)
クロモグリク酸ナトリウム(インタール®), トラニラスト(リザベン®), アンレキサノクス(ソルファ®), ペミロラストカリウム(アレキサール®, ペミラストン®)
②ケミカルメディエーター受容体拮抗薬
1) ヒスタミン拮抗薬(抗ヒスタミン薬)
第1世代: <i>o</i> -マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン®, レクリカ®), フマル酸クレマスチン(タベジール®, ヒスタベリン®)など
第2世代: フマル酸ケトチフェン(ザジテン®), 塩酸アゼラスチン(アゼプチン®), オキサトミド(セルテクト®), メキタジン(ゼスラン®, ニポラジン®), フマル酸エメダスチン(ダレン®, レミカット®), 塩酸エピナスチン(アレジオン®), エバスチン(エバステル®), 塩酸セチリジン(ジルテック®), 塩酸レボカバスチン(リボスチン®), ベシル酸ベポタスチン(タリオン®), 塩酸フェキソフェナジン(アレグラ®), 塩酸オロパタジン(アレロック®), ロラタジン(クラリチン®)*
2) トロンボキサン A ₂ 拮抗薬(抗トロンボキサン A ₂ 薬)
ラマトロバン(バイナス®)
3) ロイコトリエン拮抗薬(抗ロイコトリエン薬)
プラナルカスト水和物(オノン®)
③Th 2 サイトカイン阻害薬
トシル酸スプラタスト(アイピーティ®)
④ステロイド薬
1) 局所用: プロピオン酸ベクロメタゾン(ベコナーゼ®, アルデシン®, リノコート®), フルニソリド(シナクリン®), プロピオン酸フルチカゾン(フルナーゼ®)
2) 経口用: ベタメタゾン・ <i>o</i> -クロルフェニラミン合剤(セレスタミン®)
⑤その他
変調療法薬, 生物製剤, 漢方薬

(2002年4月末現在, *: 7月5日承認)

制作用やアレルギー性炎症抑制作用を期待するには, 内服開始から1~3日程度の時間を要することが多い。また, 1~2週間第2世代ヒスタミン拮抗薬を連用することにより, ケミカルメディエーター遊離抑制作用やアレルギー性炎症抑制作用は増強し, 鼻過敏性は抑制される。in vitro や動物実験において, 第2世代のヒスタミン拮抗薬は, アレルギー性炎症抑制を有することが明らかとなっている²⁾。すなわち, 好酸球の浸潤の抑制, 炎症性サイトカイン産生抑制, ICAM-1などの接着分子の発現抑制, ロイコトリエン遊離抑制作用などが確認されている。しかしながら, in vivo すなわちアレルギー性鼻炎患者において, 実際の臨床投与量で, in vitro と同様な抗炎症作用が認められるか否かについては明らかではないが, 第2世代ヒスタミン拮抗薬はある程度鼻閉にも有効であることより, in vivo においてもアレルギー性炎症抑制を有するものと思われる。第2世代ヒスタミン拮抗薬には, ザジテン®, セルテクト®, アゼプチン®, ダレン®などの比較的初期に開発されたものとアレジオン®, エバステル®, ジルテック®,

アレグラ®, クラリチン®などの最近開発されたものがある。ザジテン®, セルテクト®, アゼプチン®, ダレン®には, 第1世代のヒスタミン拮抗薬に比べ, 中枢鎮静作用による眠気や副交感神経抑制作用による口渇などの副作用の頻度はかなり減ったが, まだ眠気などの副作用がかなり認められる。アレジオン®, エバステル®, ジルテック®, アレグラ®, クラリチン®などの最近開発された薬剤では, 薬物の脳内への移行性が抑制されたため, 眠気などの中枢鎮静作用はかなり減少した。最近開発されたアレロック®は, 他の第2世代の抗ヒスタミン薬に比べ, 眠気などの中枢鎮静作用の頻度はやや高いものの鼻閉に対する効果が強いという特徴がある³⁾。

2) トロンボキサン A₂拮抗薬(バイナス®)

アラキドン酸の代謝物であるトロンボキサン A₂に対する拮抗薬である。トロンボキサン A₂のアレルギー性鼻炎における生理活性については, まだ明らかではない点も多いが, ロイコトリエンと同様に鼻閉を中心にした遅発相反応(late phase reaction)に関与していると考えられてい

表 2. 本邦で使用できるロイコトリエン拮抗薬

分類	一般名	商品名
CysLT ₁ 拮抗薬	pranlukast	オノン [®]
	montelukast	シングレア [®]
		キプレス [®]
	zafirlukast	アレコート [®]
BLT ₁ 拮抗薬	VML 295	本邦未発売
LTB ₄ 合成阻害薬	zileuton	本邦未発売

る。臨床試験における検討では、特に鼻閉に対する効果が強かったと報告されているが、効果発現までに2週間を要する。また、バイナス[®]は、もともとトロンボキササンA₂拮抗薬として開発された薬剤であるが、TXA₂受容体とPGD₂のライガンドであるCRTH₂も同時に抑制することが明らかとなっており、これらの作用により好酸球の浸潤を抑制することが報告されている⁴⁾。

3) ロイコトリエン拮抗薬

システニルロイコトリエン(以下、CysLT)は、5リポキシナーゼ(5-LO)の作用にアラキドン酸からLTA₄を経由して合成される。好酸球、肥満細胞では、主としてLTC₄合成酵素の作用によりLTA₄はLTC₄に変換される。LTC₄が細胞外に遊離されると、グルタミン酸の一部が切り離されLTD₄に、さらにLTD₄はジペプチダーゼの作用によりLTE₄に変換される。LTC₄、LTD₄、LTE₄は硫黄分子を有するシステインを含むグルタミン酸を付加しているためCysLTと呼ばれる。CysLT受容体は、CysLT1とCysLT2の2つのサブタイプ受容体がある^{5)~7)}。CysLTは、血管透過性亢進、炎症細胞遊走、気道分泌亢進、線維化などの作用を有することが知られているがこれらの作用はCysLT1受容体を介する作用と考えられている^{8)~10)}。現在、本邦で臨床的に用いられているCysLT1受容体拮抗薬は、オノン[®]、シングレア[®]、キプレス[®]である(表2)。

これらのCysLT1受容体拮抗薬のうち、アレルギー性鼻炎について適応を取得しているのは、現時点ではオノン[®]のみである。CysLT1受容体拮抗薬はヒスタミン拮抗薬に比べ、鼻閉に対する効果が優れている。奥田ら¹¹⁾は、オノンが、鼻閉に対して高い効果を示したと報告している。松原ら¹²⁾は、抗ヒスタミン薬単独群と抗ヒスタミン薬にオノン[®]を併用した群では、オノン[®]を併用した群の方が、有意に鼻閉の改善率が高かったと報告している。CysLT1受容体拮抗薬は、LTD₄により誘導される好酸球浸潤やIL-5などのサイトカイン産生も抑制することが明らかとなっており¹³⁾、遅

発相反応を抑制することにより、鼻閉に高い効果を示すと考えられる。CysLT1受容体拮抗薬の抑制効果出現には、第2世代の抗ヒスタミン薬に比べ、若干時間を要するが2週間以上連用することにより、より高い効果が得られる。

BLT₁拮抗薬やLTB₄合成阻害薬も開発されているが本邦では、未発売である。

2. ステロイド薬

ステロイドは強力な抗アレルギー、抗炎症作用を有し肥満細胞、好酸球、リンパ球の局所浸潤の抑制、IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, IFN- γ , TNF- α , GM-CSFなどのサイトカインの産生抑制、血管透過性の抑制、アラキドン酸の代謝物であるロイコトリエン、プロスタグランジンなどの産生を抑制すると考えられている。

1) 局所用

くしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉のいずれにも高い効果を示す。効果発現が早く、1~3日で効果が出現し連用により改善率は上昇する。効果のピークまでには、1~2週間を要する。点鼻用のステロイド薬の噴霧前に、点鼻用血管収縮薬(α 刺激剤)を点鼻し、鼻粘膜腫脹を軽減しておく効果的である。点鼻用のステロイド薬はいずれも分解速度が速く連用しても全身的な副作用は少ない。鼻中隔方向に噴霧し続けることにより、キーゼルバッハ部の血管拡張が起こり、鼻出血の原因となることがあるので注意が必要である。

2) 経口用

経口ステロイド薬には抗ヒスタミン薬であるポララミン2mgとベタメタゾン0.25mgの合剤であるセレスタミン[®]がある。治療開始時、鼻閉の強い症例では1日2~4錠程度を1週間程度使用することがある。また、鼻閉の強い最重症症例では、治療開始時に他の抗アレルギー薬と併用して、プ

表 3. アレルギー性鼻炎症状の重症度分類(文献 1 より引用)

重症度	軽 症	中等症		重 症	
病 型		くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型
治 療	① 第 2 世代 抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ①, ② のいずれか 一つ	① 第 2 世代 抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ 局所ステロイド薬 ①, ②, ③ のいずれか一つ 必要に応じて①または②に③を併用する	① LTs 拮抗薬 ② TXA ₂ 拮抗薬 ③ 局所ステロイド薬	局所ステロイド薬 + 第 2 世代 抗ヒスタミン薬	局所ステロイド薬 + LTs 拮抗薬または TXA ₂ 拮抗薬 必要に応じて点鼻用 血管収縮薬を治療開 始時の 5~7 日間 限って用いる
	鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術				
	特異的免疫療法				
抗原除去・回避					

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数か月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

(鼻アレルギー診療ガイドライン 1999. を改変)

レドニゾロン[®]などを数日間使用することもある²⁾。

3. 自律神経作用薬

1) α 交感神経刺激薬

トーク[®], プリピナ[®], ナシビン[®], ナーベル[®]などがある。これらの薬剤は、血管平滑筋に分布する α 受容体に作用して血管収縮を惹起し、鼻粘膜腫脹を軽減させる。しかし、連続使用により、効果持続時間が短くなり、点鼻後、反跳性に血管が拡張しかえって鼻粘膜腫脹が増悪することがあり、薬剤性鼻炎と呼ばれる。鼻閉の強い重症症例では、点鼻用ステロイド薬を併用し、局所ステロイド薬の効果が発現してくる 1~2 週間をめぐりに使用する。

重症度に応じた薬剤の選択(表 3)

鼻アレルギー診療ガイドラインにより、重症度は最重症、重症、中等症、軽症に分類される。上述したように病型分類のうち、くしゃみ・鼻漏型と鼻閉型は発生病機が異なるため、病型にあった薬剤を選択する必要がある。また、重症度によっても選択すべき薬剤は異なってくる。軽症の鼻閉型には遊離抑制薬が原則であるがいずれにも第 2 世代の抗ヒスタミン薬を投与してもよい。中等症の鼻閉型には、ロイコトリエン拮抗薬を初期療法として使用し、これに局所ステロイド薬を加えるかまたは単独でも用いる。重症例では局所ステロイド薬が第一選択となり、これに第 2 世代の抗ヒ

スタミン薬あるいは遊離抑制薬を加える。点鼻用血管収縮薬は、局所ステロイド薬の効果が発現してくる 1~2 週間をめぐりに使用し、鼻閉が改善したい使用を中止する。局所ステロイド薬は 4 週間前後使用し、効果が安定した時点で、漸減し第 2 世代の抗ヒスタミン薬に移行する。鼻閉が強く、点鼻用血管収縮薬の効果が少ない症例では、第 2 世代の抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬にプレドニン 20~30 mg を数日間併用する²⁾。鼻閉が改善したい、プレドニンの内服は中止し、局所ステロイド薬に変更する。

おわりに

鼻アレルギーにおける鼻閉の病態は循環障害、血管透過性の亢進による滲出液の漏出、細胞浸潤とその修復反応である結合織増生を特徴とする炎症反応である。病態をよく理解したうえで、重症度に応じた適切な薬剤を用いることが患者の治療に対する満足度や QOL の向上に役立つものと思われる。

参考文献

- 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, 2002.
- 2) 大川 徹ほか：花粉症に対する薬物療法。アレルギー科, 15:140-146, 2000.

- 3) 奥田 稔ほか：KW-4679(Olopatadine hydrochloride)の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床効果—Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験—。耳鼻, **42**：633-658, 1996.
- 4) Sugimoto H, et al：An orally bioavailable small molecule antagonist of CRTH 2, Ramatroban(BAY u 3405), inhibits prostaglandin D 2-induced Eosinophil Migration in vitro. J Pharma and Exp Ther, **305**：347-352, 2003.
- 5) Lynch KR, et al：Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT 1 receptor. Nature, **399**：789-792, 1999.
- 6) Heise CE, et al：Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT 2 receptor. J Biol Chem, **399**：789-792, 1999.
- 7) Back M：Functional characteristics of cysteinyl leukotriene receptor subtype. Life Sci, **71**：611-625, 2002.
Summary CysLT 受容体は、2つのサブタイプがあり、血管透過性亢進、炎症細胞遊走などの作用は、CysLT 1 受容体を介する作用と考えられている。
- 8) 村木正人ほか：ロイコトリエン拮抗薬の抗炎症効果。アレルギーの炎症, **22**：759-765, 2002.
- 9) 星野 誠ほか：ロイコトリエン受容体拮抗薬の新たな展開。Pharma Medica, **21**：51-56, 2003.
- 10) Evans JF：cysteinyl leukotriene receptors. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, **69**：117-124, 2003.
- 11) 奥田 稔ほか：プラニルカストの通年性鼻アレルギーに対する臨床効果—塩酸エピナスチンを対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験—。耳鼻, **44**：47-72, 1998.
Summary プラニルカストは、単独投与で通年性鼻アレルギーに対して鼻閉に高い有効性を示すだけではなく、くしゃみ、鼻汁に対しても効果がある。
- 12) 松原 篤ほか：東北地区におけるアレルギー性アンケート調査—鼻症状と QOL からみた抗アレルギー薬の有用性—。耳鼻, **130**：50-58, 2004.
- 13) Takeno S, et al：Leukotriene receptor antagonist pranlukast suppresses eosinophil infiltration and cytokine production in human nasal mucosa of perennial allergic. Ann Otol Rhinol Laryngol, **112**：955-962, 2003.
Summary プラニルカストは、好酸球浸潤を抑制するだけではなく、IL-4, 5 などのサイトカイン産生も抑制する。