

象例は97例（初期治療群60例，飛散後治療群37例），またQOL評価解析対象例は，初期治療群では試験開始時，3月10日および4月10日の計3回収収ができた56例，飛散後治療群は3月10日および4月10日の2回分の回収ができた34例であった。

3. 患者背景

有効性解析対象例101例の背景因子を表5に示す。年齢において初期治療群（60例）45.4±15.4歳（平均値±標準偏差）と飛散後治療群（41例）35.2±

12.7歳の間で有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。過去シーズンの重症度においても両群間に有意差（ $p < 0.001$ ）が，さらに罹病期間においても初期治療群11.0±7.3年（56例）と飛散後治療群7.3±5.0年（41例）で有意差（ $p < 0.01$ ）が認められた。その他，性別，前年度病型，合併症，および重複抗原の有無においては両群間に有意差は認められなかった。

表5 患者背景

		初期治療群	(%)	飛散期治療群	(%)	検定	p値
年齢	Mean±SD(n)	45.4±15.4 (60)		35.2±12.7 (41)		t検定	p=0.0007
	16~29	10	16.7	20	48.8	Wilcoxon検定	p=0.0009
	30~39	17	28.3	8	19.5		
	40~49	10	16.7	5	12.2		
	50~59	10	16.7	6	14.6		
	60~69	8	13.3	2	4.9		
	70~76	5	8.3	0	0.0		
性別	男	15	25.0	5	12.2	Fisherの直接検定	p=0.1334
	女	45	75.0	36	87.8		
前年度病型	くしゃみ・鼻漏型	18	30.0	13	31.7	Wilcoxon検定	p=0.6691
	鼻閉型	7	11.7	7	17.1		
	完全型	35	58.3	21	51.2		
過去の重症度	症状なし	0	0.0	3	7.3	Wilcoxon検定	p=0.0002
	軽症	6	10.0	13	31.7		
	中等症	26	43.3	16	39.0		
	重症	11	18.3	7	17.1		
	最重症	16	26.7	2	4.9		
	不明	1	1.7	0	0.0		
罹病期間	Mean±SD	11.0±7.3 (56)		7.3±5.0 (41)		t検定	p=0.0037
	0~<5	8	13.3	12	29.3	Wilcoxon検定	p=0.0401
	5~<10	17	28.3	12	29.3		
	10~<15	16	26.7	12	29.3		
	15~ (年)	15	25.0	5	12.2		
	不明	4	6.7	0	0.0		
合併症	なし	54	90.0	38	92.7	Fisherの直接検定	p=0.7352
	あり	6	10.0	3	7.3		
	慢性副鼻腔炎	1		1		-	
	鼻中隔彎曲症	1		0			
	高血圧症	4		0			
	抗脂血症	1		0			
	喘息	1		0			
	アトピー性皮膚炎	0		1			
	アレルギー性結膜炎	0		1			
	下肢静脈瘤	1		0			
重複抗原	なし	23	38.3	18	43.9	Fisherの直接検定	p=0.6806
	あり	37	61.7	23	56.1		

4. 鼻症状、日常生活の支障度および Medication Score

1) 症状別スコアおよび日常生活の支障度

くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉および日常生活の支障度スコアの2月初旬から5月初旬までの推移を図1に示す。いずれの症状もスギ花粉飛散ピーク時は飛散後治療群に比して, 初期治療群で症状が抑制されていた。くしゃみ発作スコアはスギ花粉飛散ピークの後期の3月下旬に, 鼻漏スコアはスギ花粉飛散ピークの中旬から下旬にかけて, 鼻閉スコアは3月中旬から下旬にかけて, さらに日常生活の支障度スコアは3月初旬から下旬まで, 初期治療群と飛散後治療群の間に有意差が認められた ( $p < 0.01 \sim p < 0.05$ )。

ヒノキ花粉飛散ピークの4月初旬以後は, それぞれの症状の程度が両群とも中等度以下に抑制された。

2) 三主徴スコアおよび重症度

くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉スコアを合計した三主徴スコア, および重症度スコアにおいても, 症状スコア同様にスギ花粉飛散ピーク時は, 初期治療群で飛散後治療群に比してスコアが抑制され, スギ花粉

飛散ピークの3月中旬から下旬にかけて初期治療群と飛散後治療群の間に有意差が認められた ( $p < 0.01 \sim p < 0.05$ ) (図2)。

3) Medication Score および Symptom Medication Score

Medication Score は, 花粉飛散ピーク時において初期治療群と飛散後治療群の間には有意差が認められなかったが, 4月下旬に有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

試験薬剤以外の併用薬としては, 初期治療群においては経口薬では抗ヒスタミン薬が2例, 抗ヒスタミン薬・ステロイド薬の合剤は1例で頓用使用し, 点鼻薬ではケミカルメディエーター遊離抑制薬が3例, 抗ヒスタミン薬が14例, ステロイド薬が6例で使用された。一方, 飛散後治療群においては点鼻薬のみでケミカルメディエーター遊離抑制薬が2例, 抗ヒスタミン薬が9例であった。いずれも点鼻ステロイド薬は, 初期治療群の重症および最重症の2例以外は, 試験期間中を通じて1~2回のみで使用であった。

Symptom Medication Score はスギ飛散ピーク時において, 初期治療群は飛散後治療群に比してスコ

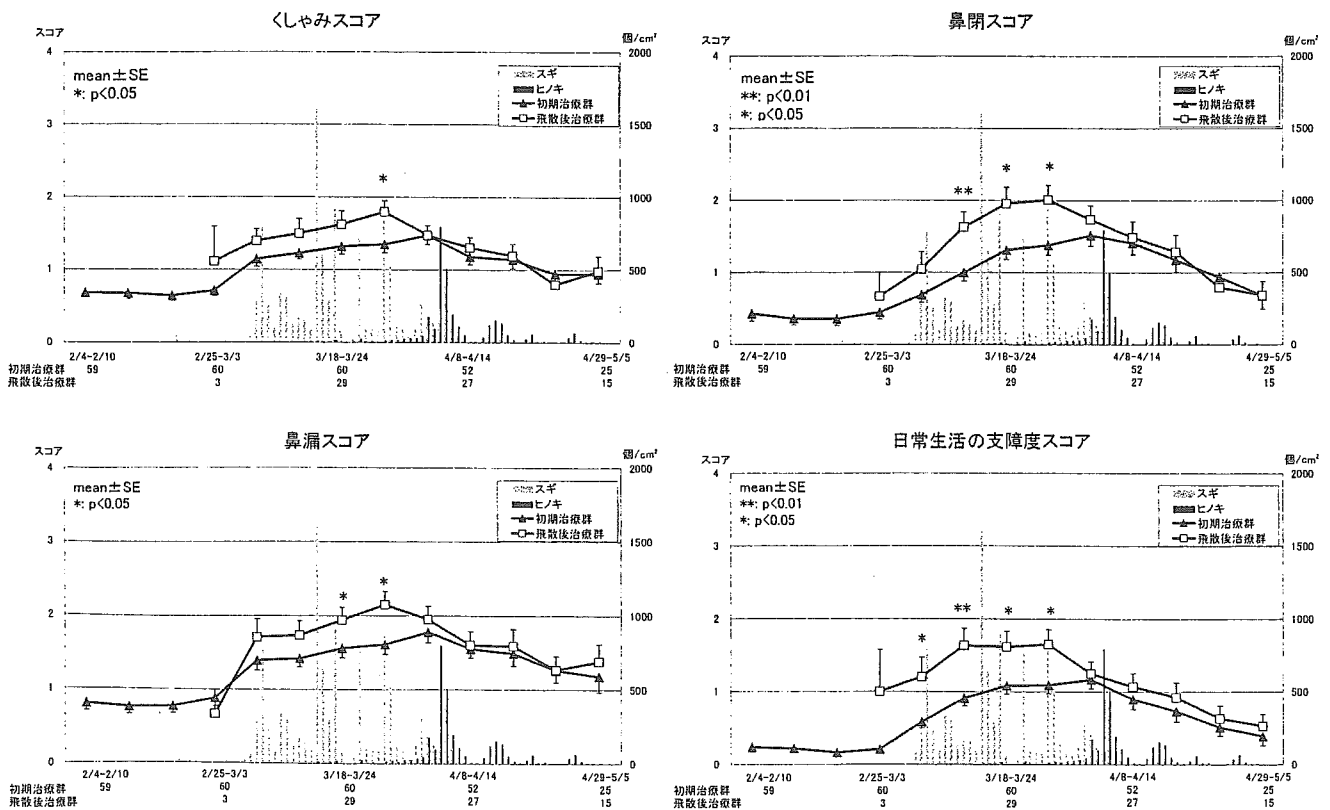
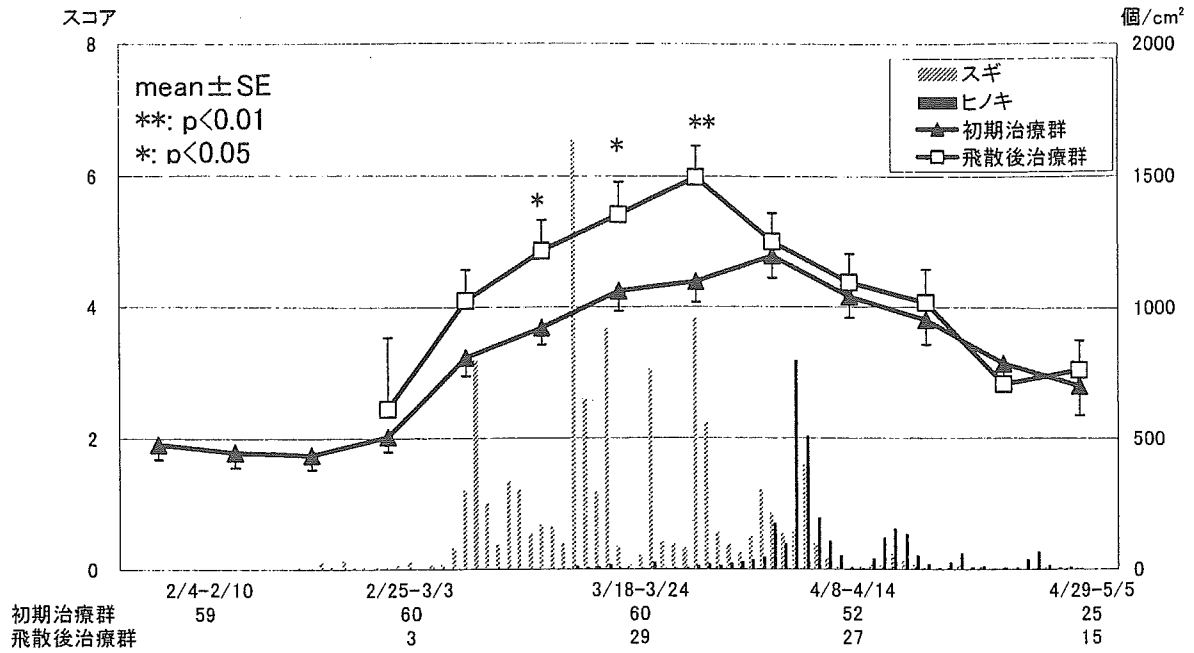


図1 鼻症状スコアおよび日常生活の支障度

### 三主徴スコア



### 重症度スコア

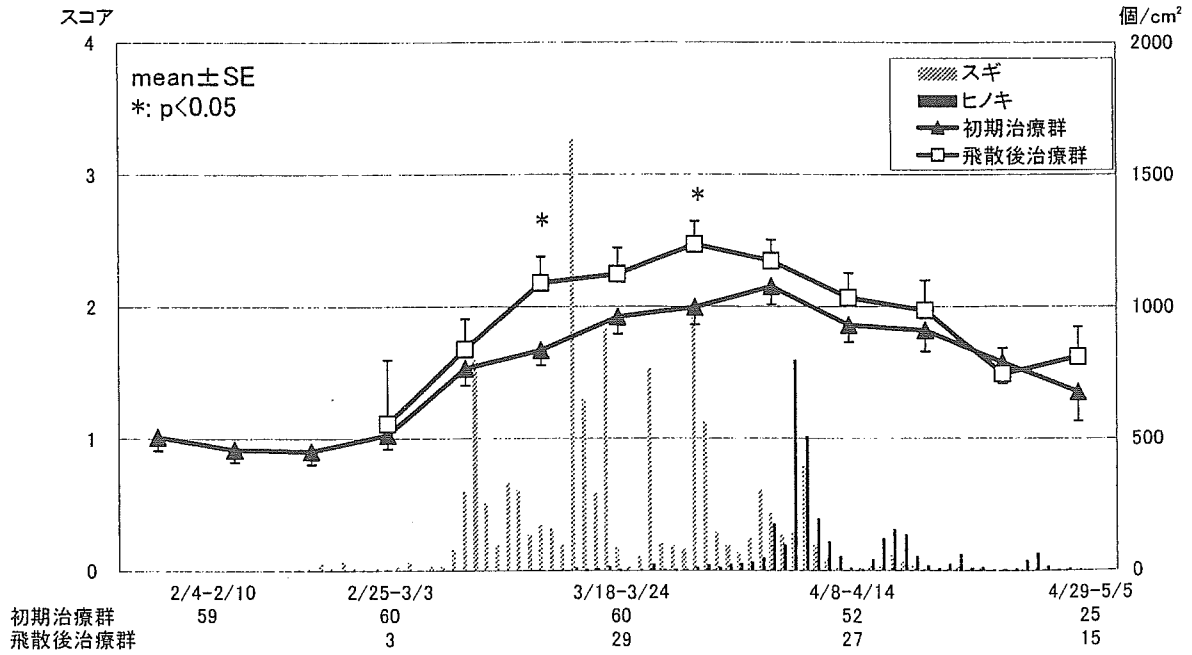


図2 三主徴スコアおよび重症度スコア

アが抑制され、3月中旬で有意差 (p<0.01) が認められた (図3)。

#### 5. QOL

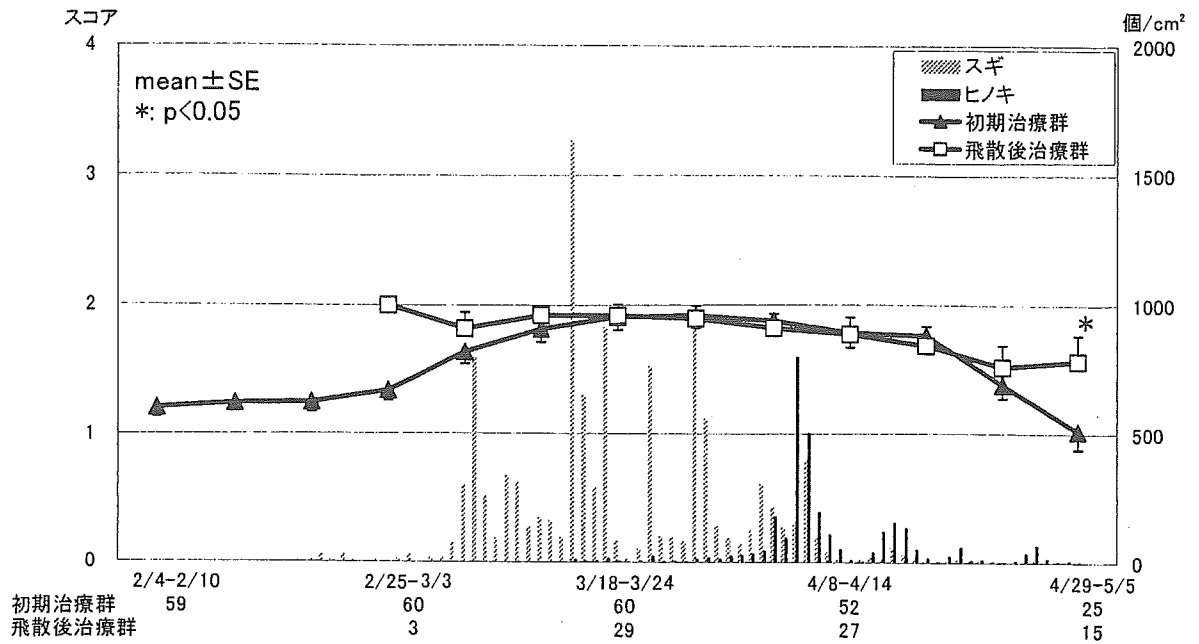
##### 1) JRQLQ No. 1

各ドメインは、初期治療群および飛散後治療群においてスギ花粉飛散ピークの3月およびヒノキ花粉

飛散ピークの4月ともに平均で「ややひどい」以下のレベルに抑えられた。

両群間の比較においては、日常生活、睡眠、身体、精神生活において、スギ花粉飛散ピークの3月に、初期治療群が飛散後治療群に比較して有意な改善がみられた(p<0.5~p<0.001)。また、戸外活動

Medication Score



Symptom Medication Score

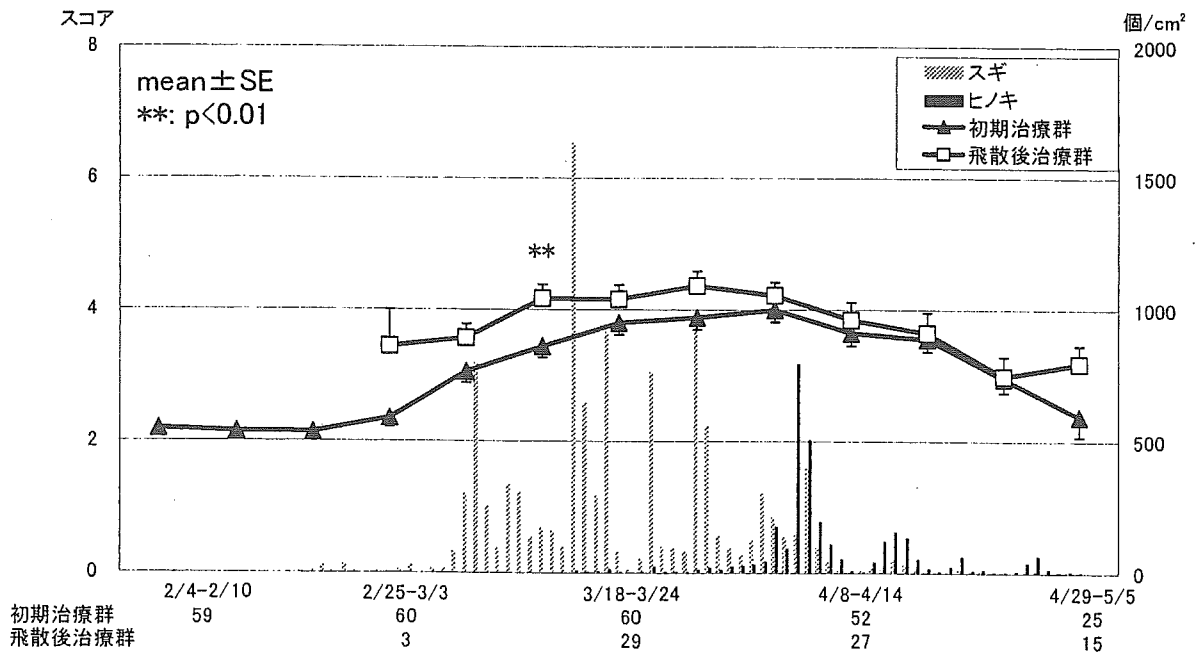


図3 Medication Score および Symptom Medication Score

および社会生活においては、ヒノキ花粉飛散ピーク時の4月において、飛散後治療群が初期治療群に比して有意差がみられた ( $p < 0.05 \sim p < 0.01$ ) (図4)。

総括的状态においては、QOLの各ドメインの平均スコアに比較して高い傾向がみられた。両群間の比較においては、スギ花粉飛散ピークの3月に、初

期治療群が飛散後治療群に比較して有意な改善がみられた ( $p < 0.001$ ) (図5)。

2) JRQLQ No. 2 鼻眼以外の症状用

JRQLQ No. 1と同様に各ドメインは、初期治療群および飛散後治療群において、3月および4月ともスコア2以下に抑えられた。また、のど、鼻閉、

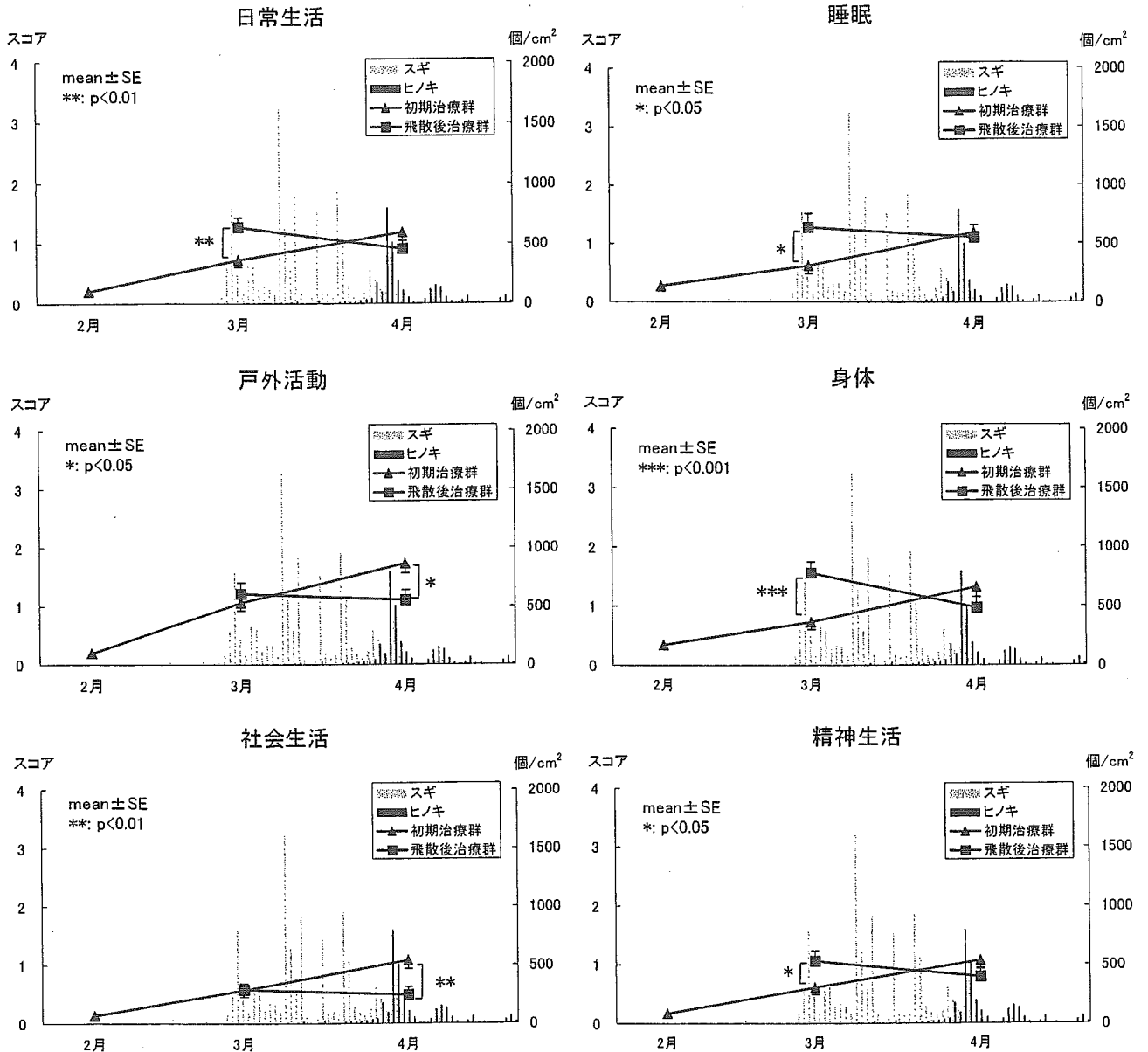


図4 JRQLQ No. 1

口・耳・皮膚では、スギ花粉飛散ピークの3月に、初期治療群が飛散後治療群に比較して有意な改善がみられた ( $p < 0.01 \sim p < 0.001$ ) (図6)。

### 3) JRQLQ 全項目の平均値

JRQLQ No. 1 および No. 2 鼻眼以外の症状用の全項目の平均値を図7に示す。いずれも初期治療群および飛散後治療群では、スギ花粉飛散ピークの3月およびヒノキ花粉飛散ピークの4月ともにスコア2以下に抑えられた。

### 6. 安全性

本試験参加症例全101例において、臨床検査値異常を含む副作用は認められなかった。

## 考 察

スギ花粉症治療において、花粉飛散前から薬剤の投与を開始する初期療法の有効性が報告されている<sup>6-11)</sup>。しかし、花粉症患者の症状発現時期の個人差が大きく、重症度も異なり、また比較的早期に効果が発現する薬剤も多いことから、すべての患者における初期療法の必然性が問われている<sup>12)</sup>。

一方、スギ花粉の飛散予測は前年の夏の気温や雄花の着花具合等の調査により飛散開始時期や予測飛散数が決定されるが、シーズン中の天候により飛散開始時期が大きく変わることもある。2005年度は

総括的状态

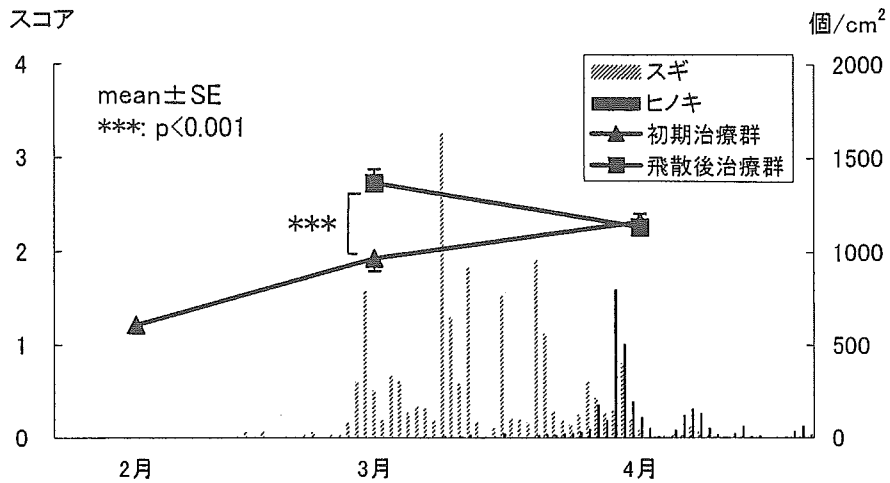


図5 JRQLQ No.1 総括的状态

前年度のスギ・ヒノキ花粉の少量飛散，および夏の猛暑の影響から，全国的にスギおよびヒノキ花粉の大飛散が予測されており，多くの花粉症患者の重症化が危ぶまれていた。実際，2005年東京都におけるスギ・ヒノキ花粉飛散状況においては，スギ花粉飛散開始日は2月22日であったが，ピークとなったのは3月初旬以降と例年より遅かった。その後，1日あたり100個/cm<sup>2</sup>以上の大量飛散が4月初旬まで続き，スギ花粉総飛散数は10,999個/cm<sup>2</sup>を記録した。ヒノキ花粉総飛散数は3,020個/cm<sup>2</sup>となった。東京都内では例年4月初旬には花粉の飛散は減少し，シーズン終了に近づくが，2005年度は飛散ピークが遅れたことから，5月中旬までと例年に比べ長期化した。結果的には飛散前の予測に比較して飛散開始日が遅れ，スギとヒノキの総飛散数が多めとなったが，計画通りの調査を行うことが可能だった。

今回，くしゃみ・鼻漏の効果が高い抗ヒスタミン薬と鼻閉改善効果の高いラマトロバンとの併用により，花粉飛散期の鼻症状ならびにQOL評価から，異なる作用機序の薬剤の併用意義について，初期治療群と飛散後治療群に分けて検討した。ラマトロバンは抗ヒスタミン作用がないため眠気等の副作用が少なく，さらに連用によりくしゃみ，鼻漏への効果も期待できることから，初期治療薬として使用した。

患者背景において，年齢，過去の重症度および罹病期間では初期治療群と飛散後治療群の間に偏りが認められた。年齢および罹病期間については，過去

のラマトロバンの検討<sup>6)</sup>においても同様の傾向であった。一方，今回，過去の重症度においても偏りがみられたのは，例年重症の患者がマスコミ等の影響により大飛散の情報が浸透していたため早期に来院したこと，さらに，本年新たに症状を発症した患者が飛散後に来院したことが考えられる。これらの両者の背景の違いが，今回の薬物療法の効果に影響を与えたことは十分に考えられる。

薬剤の有効性の評価に関しては，鼻症状およびJRQLQを用いたQOL調査を行った。鼻症状においては，スギ飛散ピーク時は初期治療群が飛散後治療群に比較して有意な抑制効果がみられた。今回は抗ヒスタミン薬との併用で単純には比較できないが，2002年にスギ花粉症患者を対象にした東京都内多施設でのラマトロバンの初期治療効果の検討<sup>6)</sup>と今回のスコアを比べると，初期治療群，飛散後治療群とも飛散ピーク時はほぼ同程度に抑制されていた。2002年のスギおよびヒノキ花粉の総飛散数がスギ5,198個/cm<sup>2</sup>およびヒノキ452個/cm<sup>2</sup>と，2005年に比較してスギは約1/2，ヒノキは約1/7の飛散数であったことを考えると，花粉飛散前のラマトロバンによる初期療法，および飛散後の抗ヒスタミン薬との併用療法の有効性が，超大量飛散シーズンでも期待できる。特に鼻閉症状では，スギ飛散ピーク時のラマトロバンの初期療法効果が現れていることから，重症の鼻閉型花粉症患者に対しては，花粉飛散前からラマトロバンの初期療法を開始し，飛散後に抗ヒスタミン薬を併用することが有用であると示唆された。

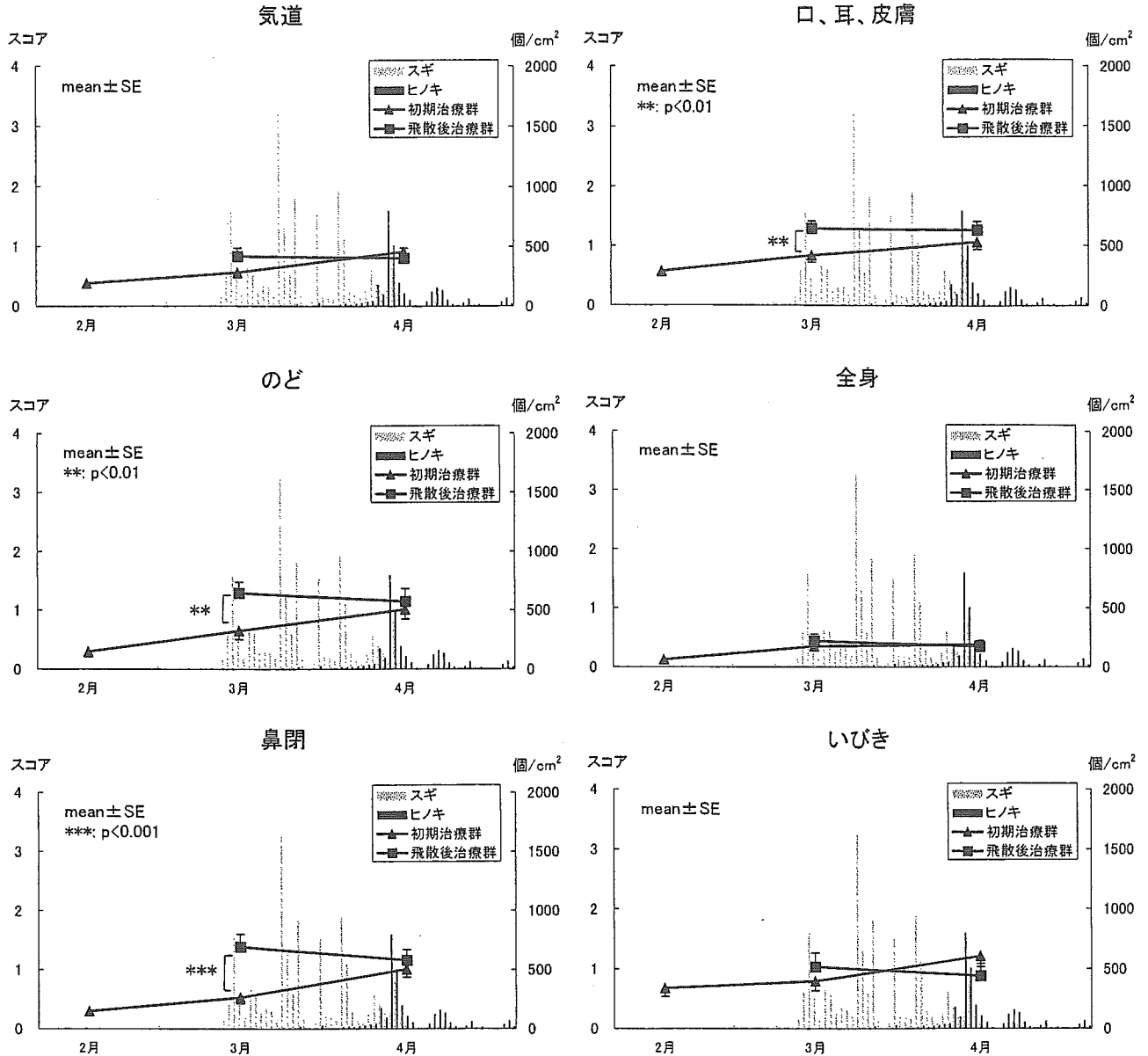
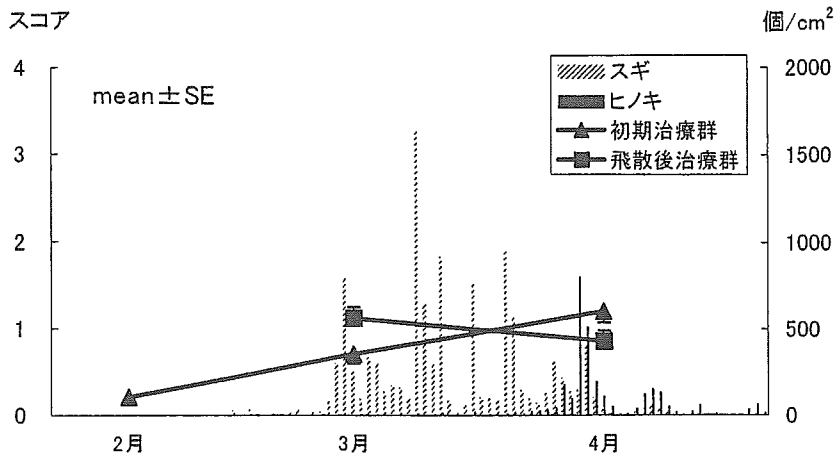


図6 JRQLQ No.2 鼻眼以外の症状用

花粉症患者のQOLは、2003年に奥田により開発されたアレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ)を用いた調査が最近報告されている<sup>13,14)</sup>。我々が用いたのはJRQLQ No.1およびNo.2鼻眼以外の症状用で、No.2を使用した報告は初めてである。今回、QOL調査の実施日を試験開始時、過去の飛散パターンから飛散ピークと想定される3月10日、および飛散終了時と想定される4月10日としていた。しかし、花粉飛散が例年より遅く、また予想以上にヒノキ花粉の飛散が多かったことから、4月10日はヒノキ花粉の飛散ピーク時と重なった。QOL調査の結果は、No.1では日常生活、睡眠、身体、精神生活においてスギ花粉飛散ピークの3月に

初期治療群が飛散後治療群に比較して有意に良好であった。一方、戸外活動および社会生活はヒノキ花粉飛散ピーク時の4月に飛散後治療群が初期治療群に比して有意差がみられた。この結果は薬物療法によるものより、むしろ患者背景に由来するものが多いと推測される。今回の調査では飛散後治療群の中に、今年新規発症者などの軽症者が多かったことが影響を及ぼしたと考える。さらに、初期治療群では3月に比べ4月に鼻症状は改善傾向にあるものの、QOLスコアは悪化する傾向にあった。これは症状および花粉症対策が長期化することで4月のQOLが低下したものと考えられる。ただし、いずれも平均スコアが2以下と低い範囲でのスコアの上昇であ

JRQLQ No.1の平均値



JRQLQ No.2鼻眼以外の症状用の平均値

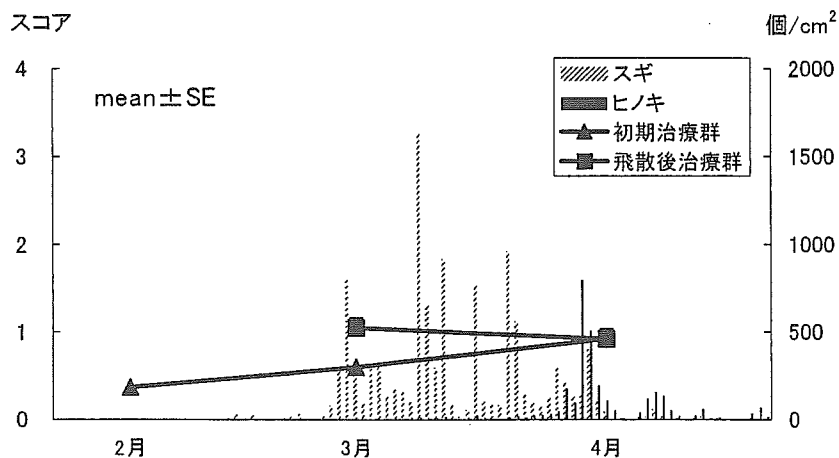


図7 JRQLQ No.1およびNo.2 鼻眼以外の症状用のQOL全項目の平均値

り、本年の花粉の大量飛散を考慮すると、ラマトロバンおよび抗ヒスタミン薬の併用効果がQOLにおいても証明されたと考えられる。また、No.2鼻眼以外の症状用で特に鼻閉ではスギ花粉ピーク時の3月に、初期治療群が飛散後治療群に比し効果が現れていたことは、ラマトロバンによる初期治療効果によるものと考えられる。鼻閉が強いと嗅覚障害や口呼吸で息が苦しくなり、口が渇いたり咽頭症状を生じたりすることから、鼻閉症状の治療は、鼻症状に付随する花粉症症状を改善してQOL改善にもつながる。

今回、花粉飛散前はラマトロバンによる初期治療で開始し、飛散後はベシル酸ベポタスチンとの併用療法を行い、鼻症状およびQOLの飛散ピーク時におけるスコアの抑制がみられたことから、この併用療法は両者の長所を生かし欠点を補う意味で有用な

治療法であると示唆された。ラマトロバンと抗ヒスタミン薬との併用においては、寺田ら<sup>15)</sup>によるスギ花粉症を対象にした塩酸セチリジンとの併用効果が報告されている。今後、他の薬剤との併用療法による比較検討により、エビデンスを集積していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) 荻野 敏, 入船盛弘, 坂口喜清, 丹生真理子, 馬場謙治, 他: アレルギー性鼻炎患者におけるQOL (第1報). 耳鼻 46:131~139, 2000.
- 2) 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. ライフサイエンス, 2002.
- 3) 石橋康正, 川島 眞, 原田昭太郎, 鈴木康弘: 抗アレルギー剤 TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン)



- の臨床第 I 相試験. 臨床医薬 13:1187~1197, 1997.
- 4) 馬場駿吉, 海野徳二, 高坂知節, 馬場廣太郎, 今野昭義, 他: ラマトロバンの鼻アレルギー臨床第 III 相試験. 耳鼻臨床 (補) 87:1~32, 1996.
  - 5) 奥田 稔: アレルギー性鼻炎 QOL 調査票. アレルギー 52 (補):1~20, 2003.
  - 6) 洲崎春海, 今井 透, 大久保公裕, 瀬戸浩之, 難波真由美, 他: スギ花粉症に対するラマトロバンの効果. 耳展 45:517~526, 2002.
  - 7) 太田信男, 稲村和俊, 野田大介, 権 誠基, 石田晃弘, 他: スギ花粉症のタリオンの初期治療効果. 耳鼻臨床 95:531~537, 2002.
  - 8) 平田佳代子, 小松正規, 河合 敏, 石戸谷淳一, 大石公直, 他: スギ花粉症に対するトシル酸スプラタストの初期治療の効果. 耳鼻 50:446~456, 2004.
  - 9) 榎本雅夫, 池田昌生, 坂口幸作, 垣内 弘, 加藤寛, 他: スギ花粉症に対するロラタジン初期療法の有効性. 耳展 46:509~517, 2003.
  - 10) 林秀一郎, 竹内万彦, 湯田厚司, 立松正規, 吉村栄治, 他: 塩酸オロパタジンによる花粉症の初期療法. 耳鼻臨床 97:655~662, 2004.
  - 11) 吉田博一, 白坂邦隆, 浅賀英人, 馬場廣太郎: スギ花粉症に対する塩酸セチリジンの初期療法の効果検討. 耳展 44:154~159, 2001.
  - 12) 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. アレルギー 53:596~600, 2004.
  - 13) Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Kobayashi M, et al: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergol International* 53:245~254, 2004.
  - 14) 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. *アレルギー・免疫* 12:96~107, 2005.
  - 15) 寺田哲也, 出島健司, 宮崎 信, 石坂成康, 安田誠, 他: スギ花粉症初期治療におけるラマトロバンの併用効果. *耳鼻免疫アレルギー* 20:13~19, 2002.

### Summary

EFFICACY OF RAMATROBAN IN COMBINATION WITH AN ANTIHISTAMINE FOR JAPANESE-CEDAR POLLINOSIS IN 2005: A STUDY ON QUALITY OF LIFE

Toru Imai, MD

*Department of Otorhinolaryngology,  
St. Luke's International Hospital*

Terumichi Fujikura, MD

*Department of Otorhinolaryngology,  
Tokyo Women's Medical University  
Medical Center East*

Tomohiko Endo, MD

*Department of Otorhinolaryngology,  
The Jikei University School of Medicine*

Naoya Ui, MD

*Department of Otorhinolaryngology,  
The Jikei University Daisan Hospital*

Kimihiko Okubo, MD et al

*Department of Otorhinolaryngology,  
Nippon Medical School*

A multicenter study of combination therapy for Japanese-cedar pollinosis consisting of ramatroban plus an antihistamine was conducted in Tokyo during 2005, when pollen levels were at record highs. A pollinosis diary and Japanese Allergic Rhinitis Standard QOL Questionnaires (JRQLQ No. 1 and No. 2 for symptoms other than nose and eye symptoms) were used to assess the effect of combination therapy on nasal symptoms and quality of life. A comparison was made between patients who received prophylactic treatment and those who were treated only after the start of the pollen season. Both the nasal symptom scores and quality of life scores at the peak of the pollen season were better in the prophylaxis group than the other group. No adverse reactions were reported. These results suggest that combination therapy consisting of ramatroban and an antihistamine, which have different mechanisms of action, is useful for improving nasal symptoms and improving quality of life during the peak pollen season, even in a year when a large quantity of pollen exceeding 10,000/cm<sup>2</sup> is present in the air.

**Key words:** Japanese-cedar pollinosis, ramatroban, antihistamine, combination therapy, QOL

原稿採択:平成17年9月22日

別刷請求先:今井 透

〒104-8560 東京都中央区明石町9の1

聖路加国際病院耳鼻咽喉科

03-3541-5151