

私のアレルギー診療 | 花粉症の総合的診療(2) —花粉症はスギだけ?—

後藤 穰

日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科

「花粉症」といえば、=(イコール)スギ花粉症と思っている人を多く見かけます。また、中には花粉症は疾患ではなく、単なる風邪の一種ぐらいに思って私のところへ取材に来る雑誌記者もいるほどです。前回の連載でもふれましたが、アレルギー疾患の典型である花粉症やアレルギー性鼻炎の正確な診断は重要なことですし、原因を知ることがアレルギー疾患の治療で最も重要な「抗原除去・回避」を実践するためには不可欠なことです。ですから、どの疾患でも同じことですが、まず正確な診断(原因および重症度)をし、それに見合った必要十分な治療を行うことが重要です。鼻アレルギーでも同様で、症状だけから診断し治療することは避けるべきで、少なくとも皮膚テストか血液検査で抗原特異的IgE抗体の有無を証明すべきです。

(9月の耳鼻科診察室で)

患者：「季節の変わり目(特に9月、10月ごろ)になるとくしゃみや鼻水が出ます。私は鼻が弱いのでしょうか。すぐ鼻風邪を引いてしまいます。」

私：「いままでに、アレルギー性鼻炎という診断を受けたことはありませんか? 子供のころ気管支喘息だったり、アトピー性皮膚炎と言われたことがあったり、ご両親が何らかの花

粉症ということはありませんか?」

患者：「はい、毎年春になると花粉症で治療を受けています。正確に診断をしたことはありませんが、花粉症は春のものと決まっていますよね。春以外の症状は花粉症ではないと思いますが……。」

私：「それは違います。花粉症とひと口に言っても、実は多くの種類の花粉が原因になります。地域性、住環境、季節によって何が原因なのか十分検討する必要があります。」

日本でこれまで報告された花粉症の原因となりうる植物の一覧です(表)。スギ花粉症の発見は昭和38年の斎藤洋三先生たちの報告が最初です。その後、さまざまな花粉症が各地で発見されました。スギ花粉症との違いは、生活地域による差が大きいということです。スギ花粉やヒノキ科花粉は風に運ばれて数10kmの距離を飛散し都心部にも運ばれてきますが、ほかの花粉はそのような長距離を飛ぶことがなく、数キロ未満と言われています。したがって、住居の近くに原因となる植物が存在しなければ症状は起こりません。

では、秋の花粉症を起こす原因になる植物について説明します。この時期は確かに季節の変わり目で気温の変化も大きく、風邪と間違えることもよくわかります。まず最も患者数

表 日本で報告された花粉アレルギー一覧

1961年	ブタクサ花粉症	1978年	バラ花粉症
1963年	スギ花粉症		リンゴ花粉症
1964年	カモガヤ花粉症	1979年	アカシア花粉症
1965年	イタリアン・ライグラス花粉症	1980年	ヤナギ花粉症
1966年	カナムグラ花粉症		ウメ花粉症
1969年	ヨモギ花粉症		ヤマモモ花粉症
	イネ花粉喘息	1981年	ナシ花粉症
	コナラ属花粉症	1982年	コスモス花粉症
	シラカンバ花粉症	1983年	ピーマン花粉喘息
	テンサイ花粉症	1984年	ブドウ花粉症
1970年	ハンノキ花粉症		クリ花粉症
	キョウチクトウ花粉症		コウヤマキ花粉症
	スズメノテッポウ花粉症	1985年	スズメノカタビラ花粉症
1971年	ケンタッキー・31フェスク花粉症		サクランボ花粉症
	ヒメガマ花粉症		サクラ花粉症
1972年	イチゴ花粉症	1986年	ナデシコ花粉症
	ハルジオン花粉症	1987年	アフリカキンセンカ花粉症
1973年	ヒメスイバ・ギシギシ花粉症	1989年	オオバヤシャブシ花粉症
	キク花粉症		ツバキ花粉症
1974年	除虫菊花粉症	1990年	スターチス花粉症
	クロマツ花粉症	1991年	アブラナ花粉症
1975年	アカマツ花粉症	1992年	グロリオサ花粉症
	カラムシ花粉喘息	1993年	ミカン科花粉症
	ケヤキ花粉症	1994年	ネス花粉症
1976年	クルミ花粉症		ウイキョウ花粉症
	タンポポ花粉症		オリーブ花粉症
1977年	モモ花粉症	1995年	イチイ花粉症
	セイタカアキノキリンソウ花粉症	1998年	オオバコ花粉症
1978年	イチョウ花粉症		マキ属花粉症

(奥田 稔：鼻アレルギー 基礎と臨床 改訂版 2005 より改変。年代は報告年を示す)

の多いのはブタクサです。ブタクサは黄色い小さな花を咲かせるキク科の植物で、河原や空地にはどこでも見られます。元々は日本には自生しておらず、米国から入ってきたものです。相模原の米軍基地から日本に入ってきたという説もあります。北米で花粉症とえば、ブタクサ(ragweed)が最も重要な抗原です。

ヨモギもキク科の植物です。葉は和菓子(草餅)などに利用されています。本州の太平洋側にはブタクサが多い傾向にあります。日本

海側にはヨモギが多いと言われています。カナムグラは日本全土にあり、日当たりの良い藪などで見られるツル草です。」

患者：「スギ花粉症以外にも花粉症があるなんて知りませんでした。毎年秋口にくしゃみや鼻水が出ていたのは、もしかするとこのような花粉症が原因なのかもしれませんね。」

私：「その通りです。風邪や気温の変化などのせいでせず、アレルギー疾患がないか、副鼻腔炎などほかの問題がないのかよく検討しなければなりません。秋の花粉症の原因について、

血液検査で抗体陽性かどうか検査してみましょう。ブタクサ、ヨモギ、カナムグラについて調べてみましょう。では来週また来てください。」

(次の週)

患者：「結果はどうでしたか？」

私：「やはり、ブタクサが陽性でCAP - RASTでクラス2ですね。ヨモギ、カナムグラは陰性です。」

患者：「ではブタクサ花粉症ということですね。」

私：「そうですね。厳密に検査するとすれば鼻汁好酸球検査、鼻誘発検査を行い確定診断しますが、症状のある時期に相当する花粉の抗体が陽性であれば診断して良いでしょう。」

患者：「春のスギ花粉症はとて有名なので私も知っていました。できれば、そのほかの花粉症についても教えてください。」

私：「今回は秋の花粉症について検査しましたが、春から初夏にかけても花粉症があります。これらの多くはイネ科の植物が原因になります。具体的には、カモガヤ、オオアワガエリ(チモシー)などです。ヨーロッパの花粉症ではgrass pollenとしてオオアワガエリがポピュラーです。いわゆるhay feverはオオアワガエリ花粉症による症状を指しています。日本には元来ありませんでしたが、明治はじめに牧草として輸入されたものが生育しているものと考えられます。英語ではOrchard grassとも呼ばれ、草丈は60 cmから120 cmになります。イネ科と言っても、お米の稲では花粉症になりません。

また、カバノキ科の花粉症としてハンノキや北海道に多いシラカンバの花粉症が重要です。シラカンバは雪解けするとしばらくして花粉の飛散が始まり、5月にピークを迎えます。北海道ではスギ花粉症患者がいないため、春の花粉症といえばシラカンバを指すことになります。カバノキ科花粉症には花粉症による鼻症状だけでなく特徴があり、最近注目を集めています。」

患者：「それはどのようなことでしょうか。」

私：「口腔アレルギー症候群(oral allergy

syndrome；OAS)という病名を聞いたことがありますか？ どの花粉症患者にも合併し得ると言われていますが、特にハンノキ、シラカンバ花粉症患者には高率に症状が出てきます。花粉症の抗原と食物抗原に交差反応性があると、食物を食べたときに口腔粘膜や咽頭粘膜にかゆみや腫脹などのアレルギー反応が起こり、重症の場合には全身症状、アナフィラキシーショックなどを引き起こします。

イネ科の花粉症とはトマト、メロン、スイカなど、ヨモギやブタクサ花粉症とは、メロン、スイカ、セロリなどが口腔アレルギー症候群の原因になることが多いと言われています。

もう1点注意すべきことは、口腔アレルギー症候群の患者さんの中にはラテックスに対するアレルギー症状を起こす方もいます。ラテックスは、医療従事者は日常的に使用しますし、職業的にゴム製品を使用する機会が多い人は要注意です。ラテックスアレルギー患者は、アボガド、クリ、バナナ、キウイに対してアレルギー反応を起こす可能性が高いと言われています。

花粉症と一口に言っても、このようにさまざまな種類がありますし、症状の出かたも鼻や眼だけでなく、口腔にまで症状が出るわけです。スギ花粉症と違って地域によって原因も異なるので、まず、花粉症かどうか疑うことが重要です。的確な検査を行って自分の病態について、診断を正確にすることが大切だと思います。」

患者：「はい、わかりました。来年からは、秋のブタクサの季節になったら、病院で治療をするようにします。」

以上のように、スギ花粉症以外にも日本各地には、その地域によって花粉症があります。頻度の少ないものは診断がつかないこともあるかも知れませんが、どこまで検査するのか判断に苦しむこともあります。鼻鏡所見を参考にし、生活環境や症状のある期間について十分な問診を行い、総合的に原因抗原を追求する姿勢が大切だと思います。治療はブタクサについては免

疫療法(減感作療法)を行うことができますが、そのほかの花粉については本邦では残念ながら治療エキスが市販されていません。したがって、薬物療法が主体になります。アレルギー疾患の治療原則である「抗原除去・回避」も重要です。診断をつけて、このような植物を見たことがありますかと聞くと、「これなら犬の散歩のときによく見かけます。」とか、「家の近くの空き地に生えています。」というような答えが返ってく

ることもしばしばです。

是非これからは、秋の鼻症状を見たときの鑑別診断の1つに秋の花粉症という考えも入れておいていただけると幸いです。

次回が最後の連載になりますが、花粉症の根治療法について紹介し、「花粉症は治りますか」という素朴で重要な疑問に少しでも答えられるように解説したいと思います。

4 抗原特異的免疫療法のEBM

EBM in allergen specific immunotherapy
for allergic rhinitis

日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科

ごとう みのる
後藤 穰



後藤 穰
1991年日本医科大学医学部卒業。93年静岡済生会総合病院耳鼻咽喉科派遣、94年日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科助手、96年日本耳鼻咽喉科学会認定専門医、2002年日本アレルギー学会認定専門医、04年日本医科大学耳鼻咽喉科学講師、日本アレルギー学会代議員。
研究テーマは鼻アレルギー、花粉症。

Key words : EBM, RCT (ランダム化比較試験), メタアナリシス, 免疫療法, 舌下免疫療法

Abstract

近年、臨床研究についてもエビデンスレベルの高い研究内容が求められ、科学的データに基づいた結論が重視されている。

免疫療法は唯一根治療法であるものの、注射する行為が必要になるので日本ではランダム化比較試験 (RCT) はほとんど行われてこなかった。しかし我々は、3年前から厚労省班研究を中心に舌下免疫療法の多施設RCTを実施し、現在長期試験の成績を解析準備中である。将来的には、臨床研究のレベルを向上させるために、臨床研究に対する医師の意識改革とRCTをサポートできるスタッフの確保が急務である。

はじめに

近年、臨床研究についてもエビデンスレベルの高い研究内容が求められており、科学的データに基づいた結論が重視されている。エビデンスレベルという観点では、ランダム化

比較試験 (RCT) のメタアナリシスが最も信頼できるデータを提供するものであり、権威者の意見は最も低いレベルのエビデンスであると言われている (表1)。言い換えれば、従来からの経験に基づいた医療は軽視され、エビデンスレベルが高い情報を臨床にも生かすべきであるというのが世界の潮流になっている。RCTによって研究を行っても相反する結果が導き出されることはあるし、真実を究明するためには複数のRCTを総括するためにメタアナリシスが必要になるのは当然である。

日本の学術集会ではRCTによる臨床研究が極めて少ないのが実情であり、オープン試験による臨床データの解析が現在でも広く行われている。このようなプラセボを用いない、ランダム化しない研究方法では、単なる症例報告の対象数を増やしただけのもの (非実験的記述的研究) と捉えられ海外の学会ではエビデンスレベルが低いために発表もできない。これらのことから考えると、日本ではRCTは普及していないと考えられがちだが、新薬の臨床治験ではGCP (Good Clinical

表1 エビデンスレベルの分類

Ia	システマティックレビュー/メタアナリシス
Ib	ランダム化比較試験
IIa	非ランダム化比較試験
IIb	その他の準実験的研究
III	非実験的記述的研究（比較研究、相関研究、症例対照研究など）
IV	専門科委員会や権威者の意見

Practice)に準拠したRCTを行うことが絶対条件であるし、治験に参加した臨床医は当然ながらRCTを実践してきたはずである。質の高いエビデンスを得るためのRCTを実現するためには、臨床研究に対する医師の意識改革とCRC (Clinical Research Coordinator)業務（治験コーディネーター）を担当できるスタッフの確保が急務であり、課題が多く残されている。

1. 抗原特異的免疫療法

1) 位置づけ

抗原特異的免疫療法は、唯一根治的治療と考えられている治療法である。薬物療法や手術療法のような対症療法とは異なり、アレルギー疾患の経過を根本から変える可能性がある。他のアレルゲンへの新たな感作や喘息などの他のアレルギー疾患の合併率を減少させる期待もあり、小児領域では特に免疫療法によって早期介入することがアレルギー治療の重要なポイントであると考えられている。

2) 免疫療法ランダム化比較試験の特殊性

免疫療法のEBMを検討する場合、薬物療法などと比較すると試験・研究期間が数年に及び点、プラセボでも注射をする行為が発生するので患者（ボランティア）に負担が大きいという点があり、ランダム化比較試験を行

うことが困難である。実際、本邦においては臨床治験や厚生労働省班研究以外では免疫療法に対するランダム化比較試験は検索した限り見つけることができなかった。

2. 免疫療法のEBM

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法のメタアナリシスをPub Medで検索すると（2007年4月現在）、舌下免疫療法に関するものが2件^{1,2)}、注射免疫療法に関するものが2件^{3,4)}検索できる。“RHINITIS”と“IMMUNOTHERAPY”のキーワードで検索し、randomized controlled trialで制限すると325件の論文が検索された。

1) 注射免疫療法のメタアナリシス

季節性アレルギー性鼻炎を対象とした注射法免疫療法のメタアナリシスがCochrane libraryから発表されている⁴⁾。結果的に、注射法の免疫療法は安全性が高く、鼻症状を減弱させ（表2）、薬物療法の必要回数を減少させ（表3）、疾患特異的なQOLを改善させることが確かめられた。副反応も稀には発生するが、適切な処置をすれば問題ないことを報告している。

2) 舌下免疫療法のメタアナリシス

Wilson DRらによれば、舌下免疫療法は症

表2 注射免疫療法による症状スコアの変化 (文献4より)

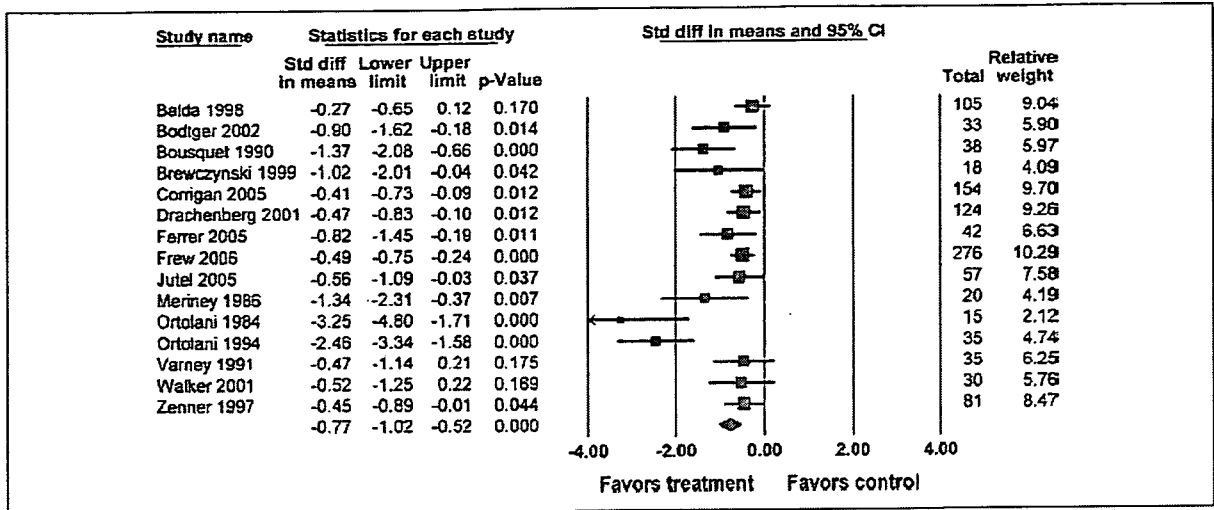
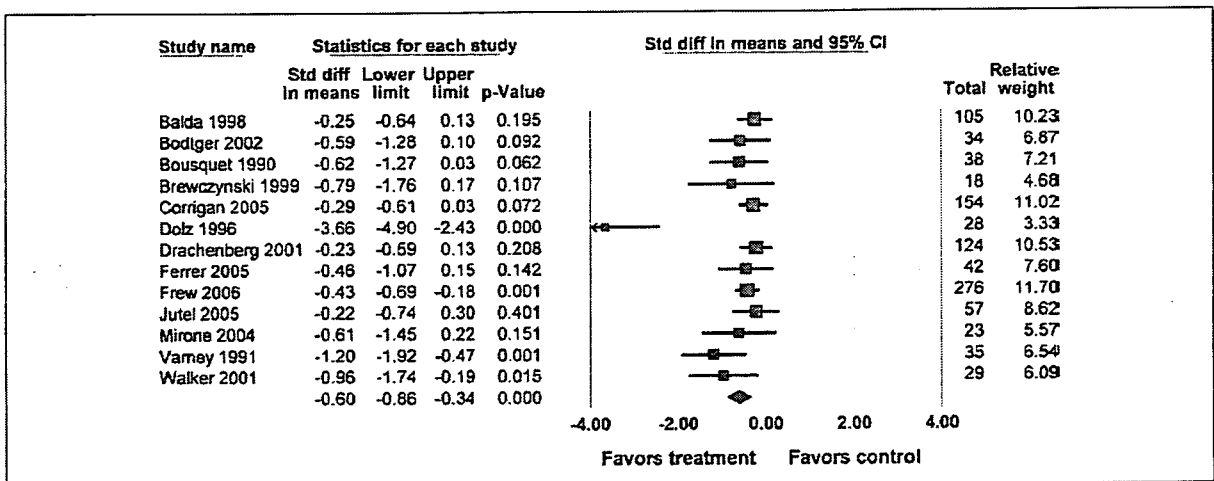


表3 注射免疫療法による薬物スコアの変化 (文献4より)



状スコアおよび薬物スコアを減少させることが示された(表4, 表5)²⁾。さらにサブグループ解析すると、症状スコアを減少させる要因は季節性アレルギー性鼻炎が対象であること、12ヶ月以上治療を継続した症例であることが必要だった。また薬物の使用頻度を減少させる要因は、対象が季節性アレルギー性鼻炎であることが必要な条件だった。投与抗原量について解析すると、高容量が必ずしも有効性が高いという傾向は示されなかった。注射法による免疫療法では高濃度、高容量を投与すべきと考えられているが、今回の舌下免

疫の検討では投与量と治療効果には明らかな相関関係を認めなかった。この点は異論もあるところであり、今後のデータの蓄積と解析が必要だろう。

3) 日本医科大学での免疫療法(注射法)の効果

注射法によるスギ花粉症の免疫療法について、有効性を毎年カルテの記載内容から調査している。スギ花粉症季節中に2週間以上継続する重症度が軽症以下に収まる症例を有効例と判断し、有効例についてはシーズン中の

表4 舌下免疫療法による症状スコアの変化 (文献2より)

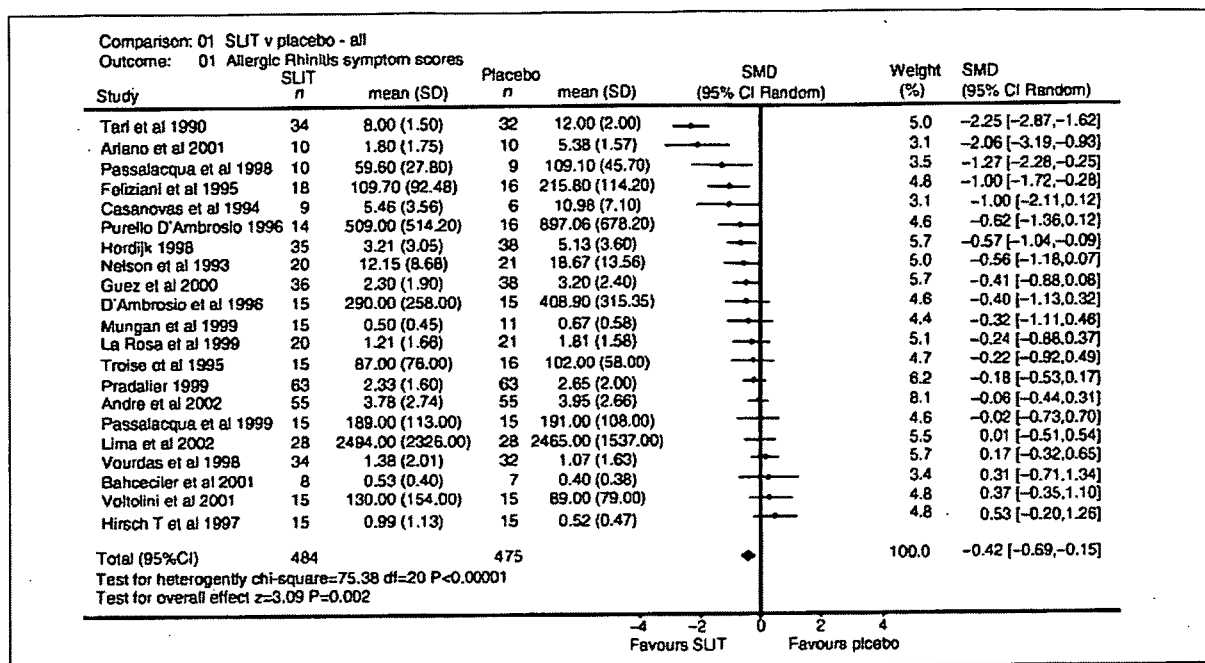
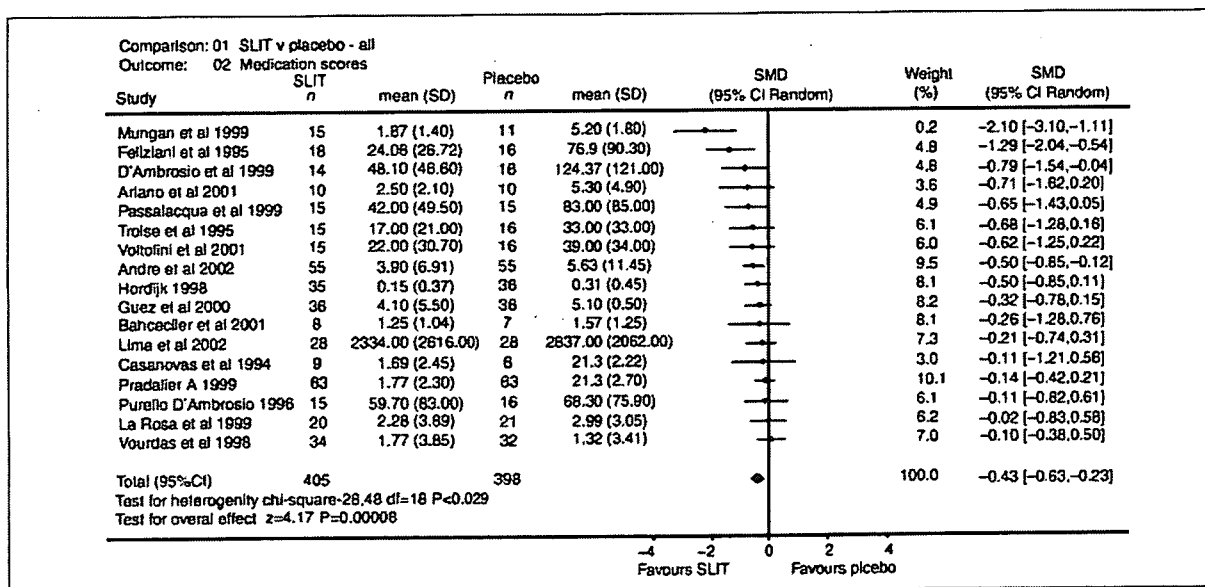


表5 舌下免疫療法による薬物スコアの変化 (文献2より)



薬物使用量も評価項目とした。スギ花粉症患者は飛散数が多いと一時的に重症化することが多いが、それが持続してしまうのか、2週間以内に軽症化するのかを評価し、重症化率を調査しているとも言える。

経年的に調査すると、免疫療法の効果も明らかにスギ花粉飛散数によって影響されるこ

とがわかる。花粉数が少なければ有効例も増加するし、薬物使用量も少なくてすむ。一方、大量飛散年では有効率が低下し、薬物使用量も増加してしまう。小児を対象とした治療群の方が、他の年齢の治療群よりも成績がよい傾向にあること、Hollister-Stier社の治療エキスの方が鳥居薬品の非標準化エキス (2000

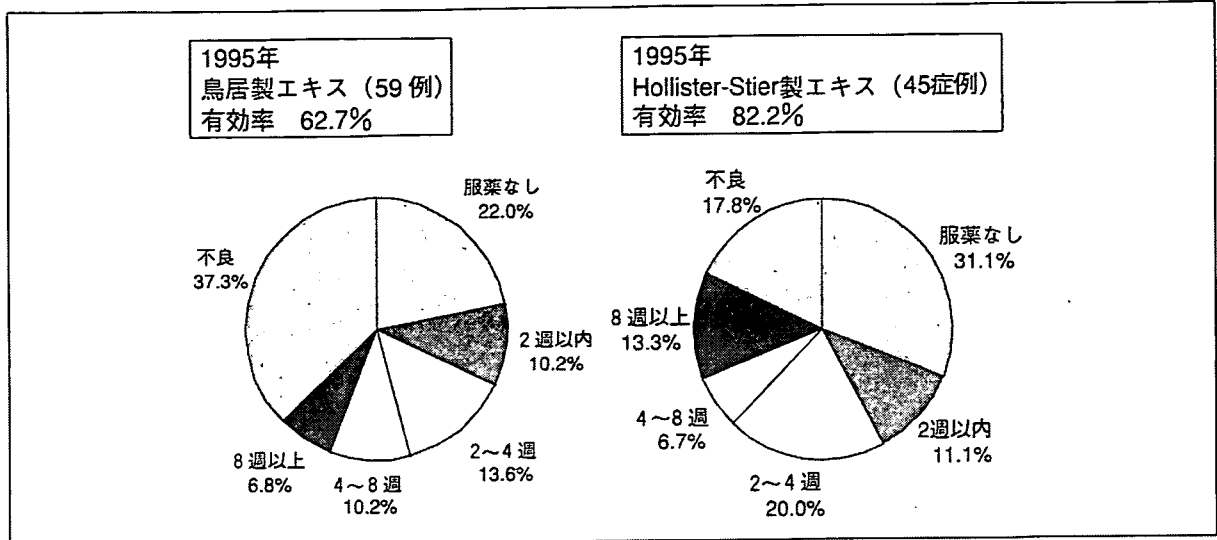


図1 スギ花粉症に対する注射免疫療法の効果 (1995年)

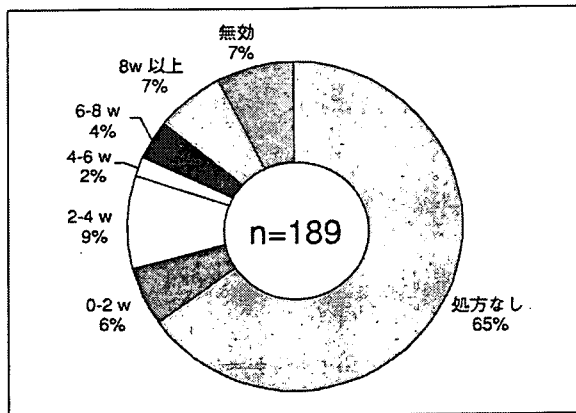


図2 スギ花粉症に対する注射免疫療法の効果 (2004年)

年以前の製品) よりも有効性が高いことなどがわかった (図1, 図2)。

しかし, この調査は対照群がなく, 盲検性もないので, オープン試験か症例数の多い症例報告といった扱いになり, エビデンスレベルは低いと言われてしまう。ただ, 長年に及ぶ治療効果判定について調査する場合, 最初から最後までプラセボで比較することは倫理的に不可能であるため, このようなデザインの調査を行ってきた。

4) 日本医科大学での舌下免疫療法のRCT

日本医科大学では2004年から倫理委員会

の承認を得て, スギ花粉症に対する舌下免疫療法のプラセボ対照二重盲検比較試験を行ってきた。2005年シーズンは単年, 2006年シーズンと2007年シーズンは2年間の二重盲検比較試験を実施した。2005年東京都では, 観測史上最大のスギ花粉飛散を認め, 重症の患者が多い年だったが, 2006年と2007年は飛散数が少ないシーズンになった。

2005年シーズンの成績について一部を紹介する。東京都千代田区でのスギ花粉飛散数は10,625 (個/cm²) であり, 非常に多い飛散数だった。2004年10月から新規にボランティアを募集し投薬を開始した。ボランティアからは文書で同意を得て, プラセボ対照試験を行った。投薬約半年後にあたるシーズン中における鼻症状 (症状日記), QOL (日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票), 副作用の発現頻度を評価した。

鼻症状の推移では, くしゃみスコア, 鼻汁スコア, 重要度スコア, 薬物症状スコアにおいて, いくつかのポイントで有意にスコアが減少した (図3)。QOLの推移では, 実薬群ではプラセボに比較してQOLの悪化が少な

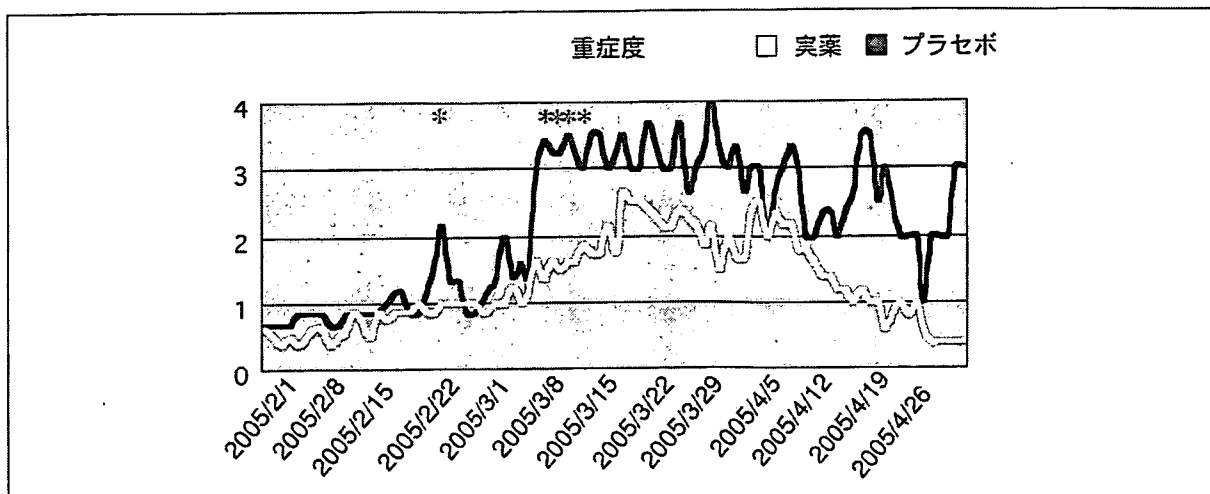


図3 スギ舌下免疫療法による重症度スコアの変化

い傾向にあった。有害事象の発現には両群とも差はなく、どちらの群も口腔のしびれ感を訴えるのみだった。

2006年以降の成績については現在2年間の長期成績について解析準備中である。2年間という長期間に及ぶ二重盲検比較試験は日本のアレルギー性鼻炎領域では全くなく、結果が期待されている。

おわりに

RCTの質を高める方法としては、CONSORT statementがあり、いくつかのチェックポイントが示されている。盲検性の維持やランダム化の方法、結果の解析方法などについて記述されている。これから臨床研究を行う場合には、われわれもこれに準拠していく必要があるだろう。

EBMに基づいた臨床研究や治療法の選択は、日本ではまだ始まったばかりである。決して従来からの治療を否定するものではないが、他国と治療成績を比較するためにも海外と同レベルの研究デザインが必要になってきている。そのためには、患者だけでなく医療

者側もRCTについて十分な経験を積む必要がある。また、スタッフの問題など、RCTを実施する体制という点においては海外から遅れていることは否めないのが現状である。

文献

- 1) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Aug 97(2): 141-8, 2006.
- 2) Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* Jan 60(1): 4-12, 2005.
- 3) Klimek L, Malling HJ. Specific immunotherapy (hyposensitization) in allergic rhinoconjunctivitis. Meta-analysis of effectiveness and side effects. *HNO.* Jul 47(7): 602-10, 1999.
- 4) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 24;(1): CD001936, 2007.
- 5) Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* Aug 28; 276(8): 637-9, 1996.



◆特集・小児のアレルギー性鼻炎 経口薬物療法

後藤 稜*

Abstract 鼻アレルギーは近年増加傾向にあり、患者の低年齢化も進んでいる。小児の鼻アレルギー患者は、他の感染症(ウイルス感染、細菌による副鼻腔炎)やアレルギー疾患の合併のために、典型的な症状を呈することが少ないことが特徴である。また、小児の訴えは過小評価されやすいので、親からの情報や理学所見、検査結果を総合的に把握し、過小評価しないように診療することが重要である。

治療の基本は、成人と同様に薬物療法が中心となり、これに免疫療法や手術療法を組み合わせる。最近非鎮静性の小児用第2世代抗ヒスタミン薬が市販され、成人と同様に副作用が少ない薬剤を選択できるようになってきた。小児期の治療は、その後のアレルギー疾患の合併にも影響を与える可能性があり、重要性が増している。

Key words アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis), 第2世代抗ヒスタミン薬 (2nd generation anti-histamines), 薬物療法 (pharmacotherapy), 免疫療法 (immunotherapy), 早期介入 (early intervention)

はじめに

鼻アレルギーを代表とするI型アレルギー疾患は近年増加傾向にあり、特にスギ花粉症では、患者の低年齢化も顕著であるといわれている。小児の鼻アレルギー患者は、成人に比較すると副鼻腔炎の合併によって症状が修飾され、典型的な症状を呈することは少ない印象を受ける。経過によって、アレルギー症状が前面に現われる時期もあれば、感染症である副鼻腔炎などの治療を優先すべき時期もある。したがって、鼻症状や鼻内所見からどの病態が主に症状を呈しているのか、慎重に診断し、治療すべきである。

小児鼻アレルギーの特徴

近年では通年性アレルギー性鼻炎の有病率は変化が大きいがないが、スギ花粉症は小児においても成人と同じく増加傾向を示している。大久保らによる全国調査では、3~5歳で4.5%、6~9歳で

10.5%、10~12歳で12.1%、13~15歳で15.1%の有病率だった(図1)¹⁾。成人のスギ花粉症がこれからも増加すると予測されており、小児においてもさらに増加することが懸念されている。

小児の鼻炎症状の診断や病態の理解は成人よりも複雑なことが多い。小児では、ウイルス感染に伴い水性鼻汁が出る機会も多く、副鼻腔炎によって粘膿性鼻汁が混在したり、重複感作による非典型的な鼻症状を呈したりする症例も多く経験する。特に、副鼻腔炎による鼻汁は、アレルギー治療に用いる抗ヒスタミン薬の作用によって、鼻汁が副鼻腔から排出されにくくなる可能性があり、鼻鏡所見の診断によって何を優先して治療するか判断すべきである。また自覚症状の訴えが本人から正確に得られることは少なく、保護者の観察が重要な情報になってくる。この時、保護者の思い込みによって、実際よりも重症に思ってしまうこともある。理学所見としては鼻炎症状や鼻鏡所見だけでなく、かゆみのために鼻の下を擦ったり

* Gotoh Minoru, 〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅1715 日本医科大学附属千葉北総病院耳鼻咽喉科, 講師

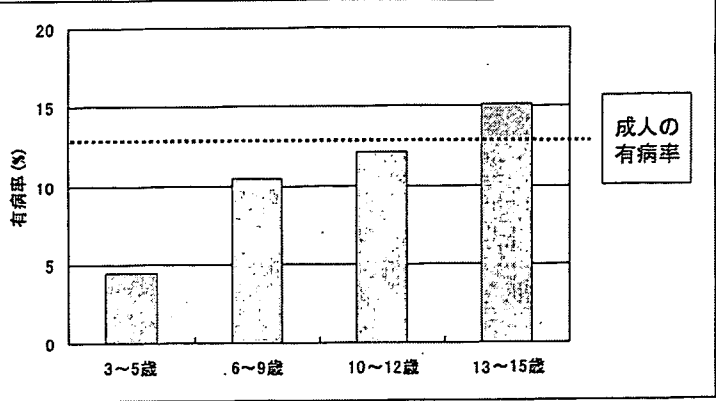


図 1. 小児のスギ花粉症有病率 (文献1より一部改変)

(allergic salute), 眼の下を掻いたり (allergic shine) することによって皮膚に特徴的な所見を呈することもあり, 診断に有用である。

小児鼻アレルギーの治療

1. 治療の原則

I型アレルギー疾患の治療の原則としては, 抗原除去・回避, 薬物療法, 免疫療法, 手術療法があり, 成人と大きく異なることはない。

免疫療法は, 皮内テストができる年齢, すなわち, 5~6歳以上からアレルギー性鼻炎患者に行うことができる。海外の論文では, 小児に早期から花粉症に対して免疫療法を行うと (早期介入), その後のアレルギー疾患の発症を予防する効果があると言われている²⁾。この分野は日本でのエビデンスはまだ構築されていないが, 免疫療法の新しい意義である。根治療法としての免疫療法を見直すべき時期にきていると言えるだろう。

レーザー手術以外の手術療法は, 成人の場合よりも適応を厳格に診断すべきである。レーザー手術は, 外来でも簡便に行え, 局所麻酔で可能なので, 小児に対しても十分施行できる。しかし鼻腔の狭い症例やわずかでも痛みに耐えられない症例には行うことが困難になってしまう。手術療法は, 薬物療法が無効であったり, 副作用のため投与できなかつたりした症例に対して, 第二選択以降の治療になる。

以上のことから, 最も汎用されている鼻アレルギー治療は薬物療法であるということが出来る。

2. 小児鼻アレルギーに対する薬物療法の位置づけ

小児の鼻アレルギーに対して適応のある薬剤は, 化学伝達物質遊離抑制薬, 抗ヒスタミン薬, 鼻噴霧ステロイド薬である。成人で使用できる抗ロイコトリエン薬, 抗トロンボキサン薬は小児適応がない。また, 喘息に対しては小児適応があっても鼻炎には適応がないアレルギー治療薬 (抗ロイコトリエン薬や第2世代抗ヒスタミン薬の一部) もあるので注意する (表1)。

薬物治療の選択指針は, 成人と同様に重症度と病型によって使用薬剤を選択する (表2)。しかし, 小児の場合は問診による重症度診断が難しいケースも多いので, 重症度分類よりも病型を重視すべきであろう。くしゃみ, 鼻漏型の場合は, 抗ヒスタミン薬や化学伝達物質遊離抑制薬を使用し, 鼻閉型では鼻噴霧ステロイドを使用する。小児に抗ヒスタミン薬を投与すると, 成人と比較し, 副作用に対する訴えが少なく, 抗ヒスタミン作用や抗コリン作用などによる有害事象に気づきにくい。保護者にも副作用の種類や特徴を説明し, 診察時に上手く問診することが重要である。眠気, 口渇などは小児でも発生するはずだが, 小児の発生頻度は少ないという結果が多い。

3. 経口薬物療法

小児の経口薬物療法の中心になるのは, 現在のところ抗ヒスタミン薬で, 成人と同様に第2世代抗ヒスタミン薬が主流になっている。抗ヒスタミン薬の問題点は, 抗コリン作用や中枢移行による眠気の問題だが, これらは最近の新薬の開発によって解決されつつある。抗ヒスタミン薬の国際的な見解書として, CONGA (consensus group on new-generation antihistamines) レポートが2003年に発表された (表3)³⁾。ここでは臨床効果はもちろん, 薬物相互作用や心毒性がないこと, 中枢への作用を少なくすべきことを強調している。小児では, 抗ヒスタミン薬の内服によって眠気が生じる率は成人よりも少なく, 内服を続けるとその副作用も減弱しやすい傾向がある。しかし,

表 1. 小児適応のあるアレルギー性鼻炎治療薬

	一般名	剤形	発売年
第2世代 抗ヒスタミン薬	フマル酸ケトチフェン	シロップ	1985
		ドライシロップ	1987
	メキタジン	シロップ	1997
		細粒	2001
	塩酸エピナステン	ドライシロップ	2005
	塩酸フェキソフェナジン	錠剤	2007
化学伝達物質 遊離抑制薬	トラニラスト	細粒	1982
		ドライシロップ	1987
	ベミロラストカリウム	ドライシロップ	1992
鼻噴霧用 ステロイド薬	フルチカゾン	点鼻液	2003

表 2. 通年性アレルギー性鼻炎の治療(小児)
(鼻アレルギー診療ガイドライン 2005年版より改変)

重症度	軽症	中等症	重症		
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする 完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする 完全型
治療	① 第2世代 抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬	① 第2世代 抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ 鼻噴霧用 ステロイド薬	鼻噴霧用 ステロイド薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬
	①, ②のどちら か一つ	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			
			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		

表 3. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA) の会議内容 (文献3より改変)

panel 1: Anti-inflammatory properties
panel 2: Potency, efficacy and effectiveness
panel 3: Lack of cardiotoxicity
panel 4: Lack of drug-drug interactions
panel 5: Lack of CNS effects
panel 6: Pharmacological approach

近年、自覚的には眠気は感じていないが中枢抑制が発生している状態(impaired performance)に関心が集まっている。すなわち、本人には眠いという訴えがなくても、簡単な計算や単純な作業の正確性や効率が低下することがあるのである。2004年までは、中枢に移行しやすい第2世代抗ヒスタミン薬だけしか小児に投与できなかったが、最近相次いで中枢移行の極めて少ない小児用ドラ

イシロップ⁴⁾⁵⁾と、7歳以上に適応のある小児用錠剤⁶⁾⁷⁾が使用できるようになった。両剤とも、臨床治験では対照薬としてフマル酸ケトチフェンを使用し、有効性が同等であることを証明されている。塩酸エピナスチンドライシロップは、対照薬と有効性に差がないだけでなく、小児でも眠気の発現率は少ないという結果だった(図2, 3)。塩酸フェキソフェナジン小児用錠剤も、対照薬との有効性は同等で、鼻症状の中では特に鼻閉に対する効果が高かった(図4)。これらの薬剤が市場に出て、小児にも非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬が使用できるようになった意義は大きいと期待されている。今後、小児に対するこれらの使用実績を集積し、成人で言われている中枢抑制の問題点が小児でも同様に当てはまるのか検証していく必要がある。学業に対する悪影響があるとすれば、成人よ

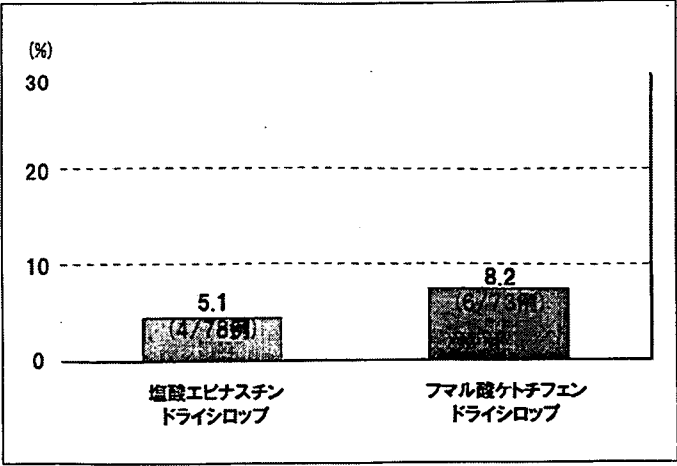
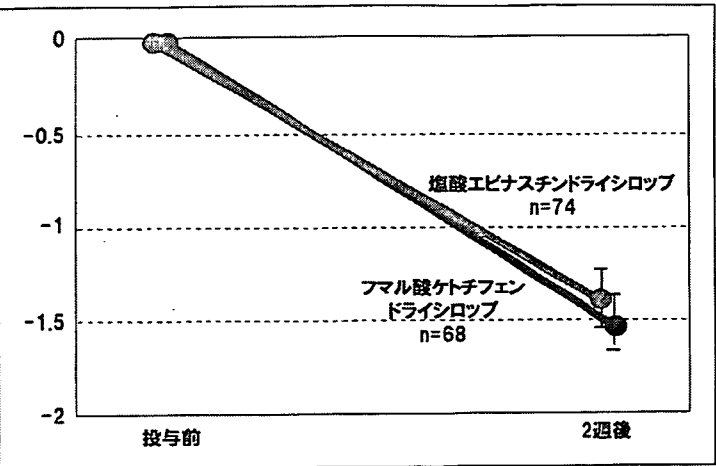


図 2. 医師判定による3主徴重症度合計スコアの平均変化量(文献4より)

図 3. 傾眠・倦怠感発現率の比較(文献4より)

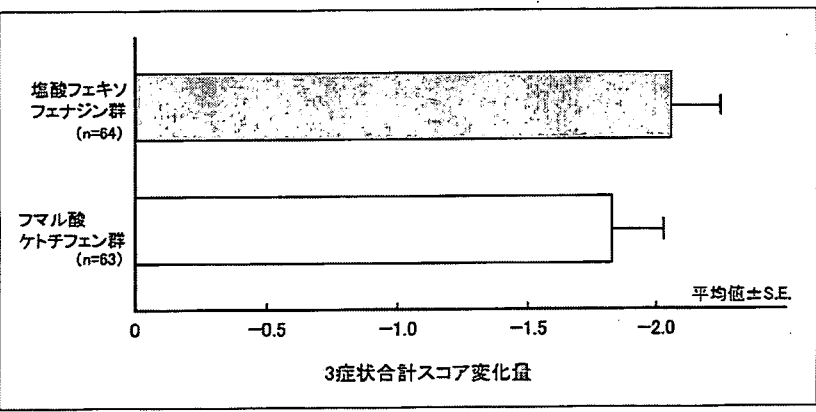


図 4. 3症状合計スコアの変化(文献7より)

りも切実な問題になる可能性も懸念される。

4. 経口薬物療法のさらなる可能性

海外の研究では第2世代抗ヒスタミン薬の内服を継続することによって、他のアレルギー疾患の合併を減少させるという報告がある⁹⁾。対象は1~2歳のアトピー性皮膚炎を持つ患者で、第2世代抗ヒスタミン薬であるセチリジン(本邦では小児適応が認められていない)とプラセボを用いた二重盲検比較試験を行った。18か月投与したのちに18か月間の経過観察をし、トータル3年間で喘息を新たに発症する率を比較した。全般的には喘息の発症率には2群間の差を認めなかったが、すでにハウスダストまたは花粉の特異的IgE抗体陽性の症例に限れば、セチリジン治療群ではプラセボ群よりも喘息の発症率を減少させることができた。特に花粉単独感作例においてこの傾向は顕著だった(図5)。この結果が鼻アレルギーでも同じなのか今のところ確証はない。これまで、免疫療法だけしか早期介入はできないと考えられてい

たが、薬物療法でも期待できるのならば、将来増加すると予想されているアレルギー疾患に大規模的に介入する意義も出てくるだろう。

終わりに

小児でも鼻アレルギー、スギ花粉症患者が増加している傾向がある。症状からはごく軽症に過ぎない症例でも、鼻鏡検査をすると鼻粘膜の腫脹が非常に高度で、理学的検査と自覚症状の乖離が存在することも多い。症状に惑わされずに、鼻鏡検査、X線検査、血液検査などを総合的に診断し、病型や重症度の診断の精度を高める努力が重要である。

また経口薬物療法として、非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬が小児でも使用できるようになってきた。今後は、これらの薬剤による治療や成人ですでに使用できるが小児適応のない薬剤の適応追加によって、治療成績の向上や副作用の軽減が図れるものと期待されている。

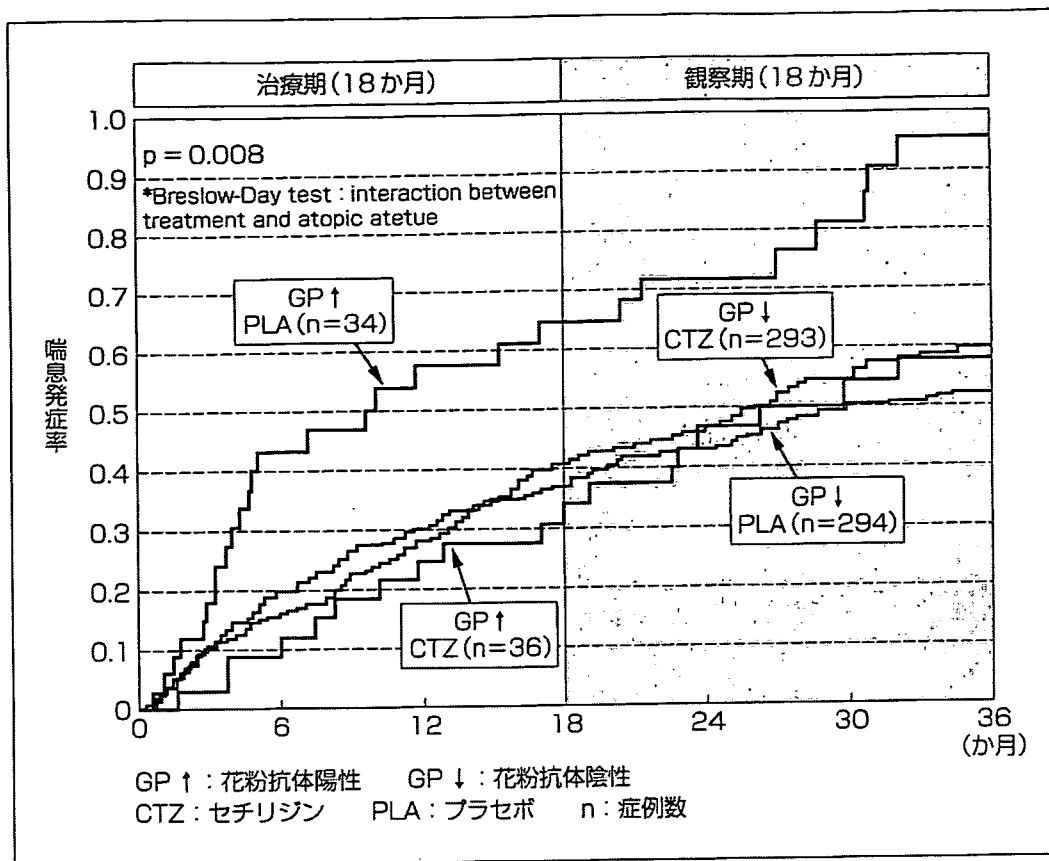


図 5. 喘息発症率の変化(文献 8 より一部改変)

花粉に感作され、かつプラセボ投与群では喘息発症する率が最も高いが、感作されていてもセチリジン内服群では、花粉に感作されていない群と同程度に喘息の発症率が低く抑えられる

文 献

- 1) Okubo K, Gotoh M, Okuda M : Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. Clin Exp All Rev, 4 : 31-34, 2004
- 2) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al : Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis(the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol, 109 : 251-256, 2002.
- 3) Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, et al : Consensus group on new-generation anti-histamines(CONGA) : present status and recommendations. Clin Exp Allergy, 33(9) : 1305-1324, 2003.
- 4) 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対する臨床効果—第Ⅲ相二重盲検比較試験—. 耳鼻臨床, 補 114 : 1-21, 2003.

- 5) 中川秀己 : 塩酸エピナスチンドライシロップの小児アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相臨床試験—フマル酸ケトチフェンドライシロップを対照薬とした二重盲検群間比較試験—. 西日本皮膚科, 66(1) : 60-79, 2004.
- 6) 馬場廣太郎, 谷内一彦 : 学童期のアレルギー性鼻炎患児に対する抗ヒスタミン薬の使用. 新薬と臨床, 55(11) : 1683-1691, 2006.
- 7) 馬場廣太郎 : 小児の通年性アレルギー性鼻炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討—フマル酸ケトチフェンを対照として—. 耳鼻咽喉科臨床(投稿中).
- 8) John O Warner, the ETAC Study Group : A double-blinded, randomized, placebo controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis : 18 months'treatment and 18 months' posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol, 108 : 929-937, 2001.

ベシル酸ベポタスチンOD錠による スギ花粉症の症状抑制効果

— Artificial exposure Chamber (OHIO) Trial, Inhibitory effect of
bepotastine-OD for Nasal allergy (ACTION study) —

北里研究所病院 耳鼻咽喉科

橋 口 一 弘

日本医科大学千葉北総病院 耳鼻咽喉科

後 藤 稔

日本医科大学 耳鼻咽喉科

大久保 公 裕

はじめに

スギ花粉症は、2月から4月に飛散するスギ花粉によって発症する、鼻症状、眼症状を主とする季節性アレルギー疾患である。その罹患率は全国平均13%であるが、地域によっては30%を超える¹⁾。世界的にもアレルギー性鼻炎の罹患率は増加してきている。日本では以前から日本のアレルギー性鼻炎専門家による鼻アレルギー診療ガイドライン²⁾が発表され、第5版では、スギ花粉症の重症度別治療法が示された。われわれも従来からこのガイドラインに従った方法で花粉症患者を診察してきた。

ベシル酸ベポタスチン（以下ベポタスチン）OD錠は、メントール配合の口腔内崩壊錠として、最近実地臨床に使用できるようになった第2世代の抗ヒスタミン薬である。ベポタスチンは通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、テルフェナジンを対照とした二重盲検比較試験において、有意な改善効果が認められ

ている³⁾。また本試験での結果をはじめとし、有効性だけでなく安全性も評価されている薬剤である^{4,5)}。

今回、ベポタスチンOD錠10mgの有効性を評価するために、スギ花粉を曝露することにより季節性アレルギー性鼻炎患者に発症する症状をどの程度抑制するかとImpaired Performanceの発現の有無を検討した。本試験は自然曝露では花粉数や天候などの影響を受け、安定した環境下で施行することができないことから、花粉曝露室OHIO Chamber⁶⁾で行った。

OHIO Chamberは2005年に東京都内に設立された花粉曝露室であるが、1) 一定の温湿度で室内のスギ花粉濃度が空間的に均一であること、2) VOCなどの有害物質が認められない清浄空間中で純粹に花粉のみの反応が得られること、3) 自動洗浄機能を有し室内に花粉が残らず、カビなどの発生がないことなどの特徴を持つ。大きな利点は、この施設を使うとスギ花粉非飛散期でも薬剤の有効性について評価できることである。

I 対象と方法

1. 対象

対象は、成人のスギ花粉を原因抗原とする季節性アレルギー性鼻炎の患者とした。本試験の参加基準は、20歳以上65歳未満の患者で、少なくとも2年以上スギ花粉飛散期に症状を有すること、本試験の1.5年前までの間に血液検査でスギ特異IgE抗体定量検査（CAP-RAST）において抗体価がClass ≥ 2 であり、ハウスダスト、ダニのIgE抗体価がClass ≤ 1 であること、本試験の結果評価に影響を及ぼすような鼻疾患（鼻中隔彎曲症、鼻茸）を有さないこと、試験当日に上気道・下気道疾患（急性鼻炎、慢性鼻炎、うっ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁、および感冒を伴う副鼻腔炎など）を有さないこと、全身性疾患（結核、喘息など）を有さないこととした。

また、評価に影響を及ぼすような薬剤を本試験の前に服用した者、妊娠しているまたは妊娠を希望する女性、授乳中の女性、試験責任医師・分担医師が被験者としてふさわしくないと判断した者は除外した。

なお、本試験はGCPガイドラインとヘルシンキ宣言に則って行った。本試験のプロトコルは信濃坂クリニックのIRBで審査・承認され、文書による同意をすべての被験者から得た。

2. 方法

本試験は、randomized, single-blind, placebo-controlled, parallel studyであり、スギ花粉の非飛散期の6月に施行した。被験者を無作為に2群に分け、ベポタスチンOD錠10mgまたはプラセボ錠を、OHIO Chamberに入室する10分前に服用させた。口腔内崩壊錠という特性上、被験者の盲検性を保持することが困難であったことから、試験実施医師に対して盲検性を保持するsingle-blind studyとした。

試験デザインを図1に示す。OHIO Chamber内では、スギ花粉の飛散数は8000個/m³とした。花粉飛散数はlaser particle counter

(KC-20)にて測定し、コンピューター制御によりChamber内の花粉数は一定になるように設定した。その結果、温度および湿度はそれぞれ22度、45%であった。OHIO Chamberには最大12名まで入室可能である。被験者は3時間のスギ花粉の曝露を受けたが、途中で状態が悪くなったときはいつでも退出可能とした。

II 評価項目

被験者は、15分後ごとに鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感）と眼症状（眼そう痒感と涙）の程度について、以下に示す5段階評価に従って自己記録した（1 = none, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = severe, 5 = very severe）。Total nasal symptom score (TNSS)は4つの鼻症状の合計点の平均、Total non-symptom score (TNNSS)は2つの眼症状の合計点の平均である。Total symptom score (TSS)はTNSSとTNNSSの合計点である。

症状発現時間として、スギ花粉曝露開始後、初めて鼻症状または眼症状が出現した時間を被験者ごとに記録した。

他覚的所見として、鼻汁量とくしゃみ回数を1時間ごとに測定した。被験者に対し、あらかじめ各々に配られたティッシュに鼻をかむように指示した。定められた時間ごと（30分ごと）に使用したティッシュはプラスチックバッグに入れ、回収した。使用前後の重量差を被験者の鼻汁量とした。くしゃみ回数は各被験者が定められた時間ごとに自己申告した。

Impaired Performanceの有無を判定するために、注意機能スクリーニング検査であるDigit Cancellation Test (D-CAT)を花粉曝露直前、花粉曝露後60分、120分、180分に実施した。この検査は1行あたり50個のランダムに配置された0から9までの600個の数字の中から、指定した数字を1分間に消していく検査である⁷⁾。各測定ポイントにおける作業量の推移、数字の見落とし率の推移で注意機能評価を判定した。

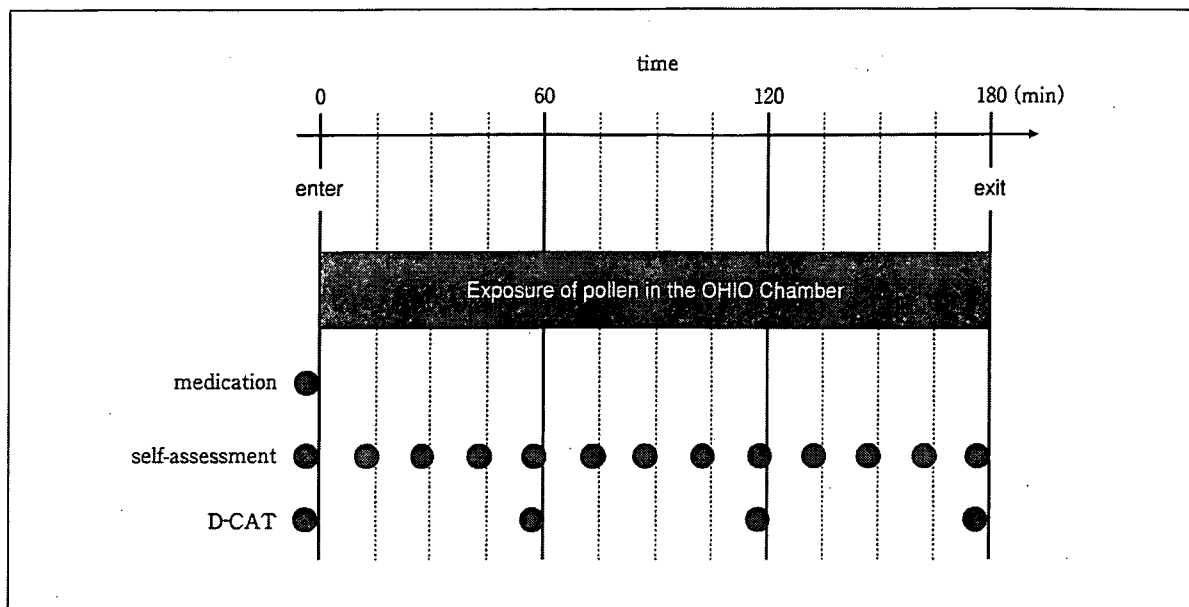


図1 試験デザイン

Ⅲ 統計解析

被験者の背景のうち、2群間における男女比の検定にはFisherの直接法、年齢のそれにはt検定、罹病期間とスギ血清IgE抗体価の比較の検定にはWilcoxonの順位和検定を用いた。

症状発現時間および累積症状発現率はlog-rank検定を用いた。各群のTSS, TNSSおよびTNNSSはスギ花粉飛散前のスコアからの変化量として表わし、各時間の変化量をunpaired t-testを用いて検定した。p<0.05を有意差ありと判定した。

Ⅳ 結 果

1. 患者背景

選択基準に合い、除外基準に抵触しない被験者24名が本試験に参加した。男性6名、女性18名であった。被験者を無作為に2群に分け、ベポタスチン群12名、プラセボ群12名とした。両群被験者のTSS, TNSS, TNNSSのスギ花粉飛散前のスコアの検定では、有意差は認められなかった。詳しい患者背景は表1に示した。

2. 症状発現時間

ベポタスチン群とプラセボ群の症状発現時間による累積症状発現率の推移を図2に示す。プラセボ群では、花粉曝露約100分後には全員に花粉曝露による鼻または目の症状が出現した。一方ベポタスチン群では、症状が発現したのは6名だけであった。症状発現時間、累積症状発現率を統計学的に検定したところ、ベポタスチン群が有意に優っていた (logrank検定; p=0.012)。

3. 鼻炎症状スコア

TSSでは、花粉曝露中ベポタスチン群のほうがプラセボ群と比較して低値を示した (図3)。花粉曝露45分後から曝露終了まで、(90分後を除く) 有意にスコアは低かった。

くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感の各鼻症状では、ベポタスチン群のほうがプラセボ群と比較してスコアの低値を示した (図4-(a)~(d))。

眼症状では両群において症状を抑制する傾向がみられたが、有意差は認められなかった (図5-(a)(b))。

くしゃみ回数および鼻汁量では、いずれの

表1 患者背景

		ベポタスチン群	プラセボ群	statistical analysis
性別	男	2	4	Fisherの直接法 p=0.640
	女	10	8	
年齢(歳)	40>	5	9	t検定 p=0.062
	40≤	7	3	
罹患歴	20yrs>	7	8	Wilcoxonの順位和検定 p=0.193
	20yrs≤	5	4	
RAST score of HD and/or mite	negative	6	7	Fisherの直接法 p=1.0
	positive	6	5	
RAST score of JC	2	2	0	Wilcoxonの順位和検定 p=0.186
	3	5	6	
	4	4	1	
	5	1	5	

測定値もベポタスチン群が低値を示し、くしゃみ回数では、花粉曝露後60~120分、120~180分において、鼻汁量では120~180分において有意差が認められた〔図6-(a)(b)〕。

4. D-CATスコア

入室前、花粉曝露後60分、120分、180分にD-CATを施行した。作業量はベポタスチン群で 878.0 ± 156.1 個、 914.0 ± 132.5 個、 936.7 ± 153.7 個、 965.8 ± 119.5 個と有意な上昇 (paired t test; $p < 0.05$) を認めたのに対し、プラセボ群は 860.5 ± 78.6 個、 853.5 ± 83.1 個、 829.8 ± 67.4 個、 858.3 ± 106.6 個と逆に減少傾向を示した。各測定ポイントにおける作業量の変化量の推移では、いずれのポイントでもベポタスチン群の変化量が高値を示し、花粉曝露後120分、180分では有意な差が認められた〔図7-(a)〕。また、各測定ポイントにおける見落とし率の変化量では両群とも減少傾向を示したが、両群間に有意な差は認められなかった〔図7-(b)〕。

5. 安全性

曝露室に入室中、また翌日までに両群とも重大な副作用は発生しなかった。

V 考 察

本試験で、スギ花粉症患者が、花粉曝露直前にベポタスチンOD錠10mgを服用することにより、症状の発現が抑制されることを示した。今回、花粉を人工的に散布させるOHIO Chamberを使用して行ったが、この施設は12名が一緒に入室できる大きさであり、一定の環境下で一定数のスギ花粉曝露ができる⁹⁾。本施設での検討により、自覚症状の変化、他覚所見の変化また症状発現と抗ヒスタミン薬服用によるImpaired Performanceの程度を客観的に調べることができる。

今回の結果で、ベポタスチン群はプラセボ群と比較し、鼻症状全般について症状発現を有意に抑制した。興味深いことに、鼻閉についてもベポタスチン群では花粉曝露中症状の発現が抑制された。一般に抗ヒスタミン薬は、ヒスタミンによるくしゃみ、鼻汁には効果が高いと考えられており、鼻閉には高い効果がないと考えられている。ベポタスチン錠は、通年性アレルギー性鼻炎患者に対するテルフェナジンを対照とした自然環境下で施行し

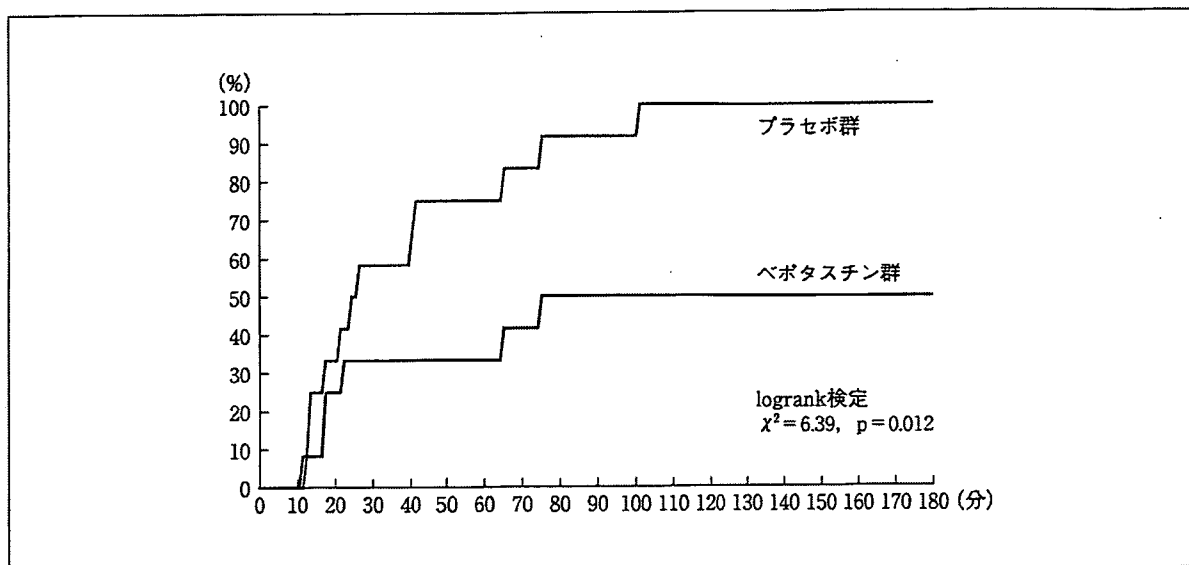


図2 症状発現時間による累積症状発現率の推移

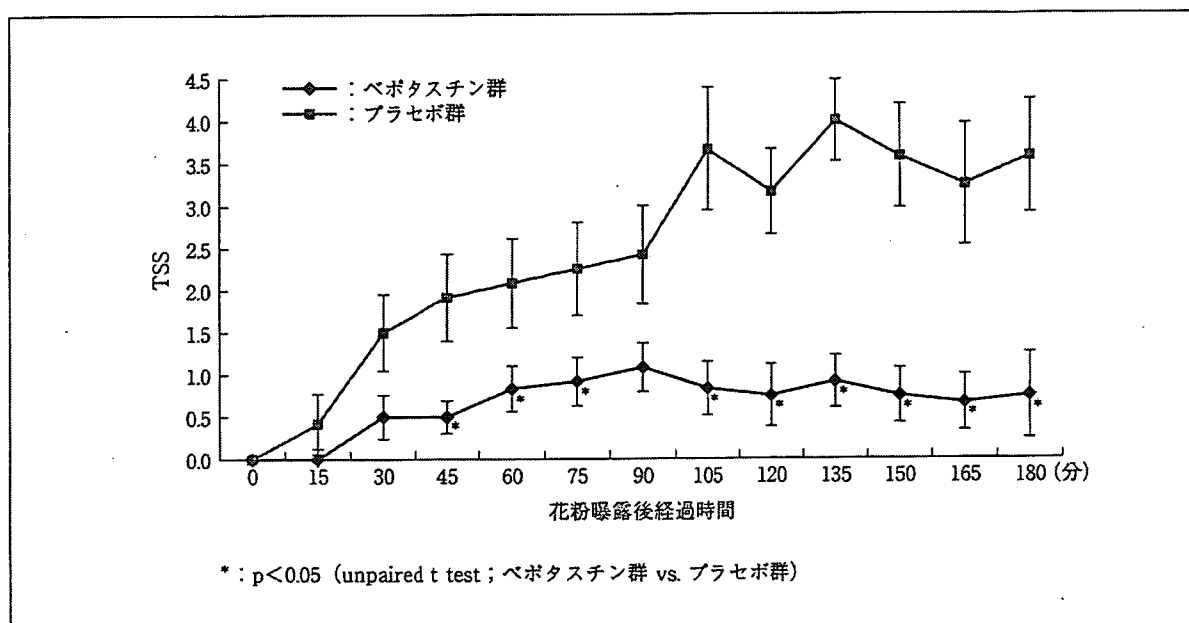


図3 鼻炎症状スコア (TSS) の推移

た二重盲検比較試験において、最終全般改善度で有意な差が認められた薬剤である³⁾。さらに本試験においても鼻閉に対する効果が確認されている。本剤が鼻閉に対する非常に良好な効果を示す理由として、臨床用量でIL-5産生抑制、好酸球浸潤抑制作用という抗アレルギー作用だけでなく⁸⁾、非常に強い抗ヒスタミ

ン作用により鼻粘膜血管系に対する直接作用を抑制し、その結果鼻粘膜腫脹を抑制したことが考えられる。今回用いたベボタスチンOD錠はメントールを配合しているが、メントールに伴う爽快感が本剤の持つこれらの本来の作用との相乗効果を生むことも期待できるものと考えられる。