

- 22 Sano Y, Miyamoto T, Makino S. Anti-inflammatory effect of suplatast tosilate on mild asthma. *Chest* 1997; 112:862-3.
- 23 Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330:1663-70.
- 24 Kita H, Jorgensen RK, Reed CE *et al.* Mechanism of topical glucocorticoid treatment of hay fever: IL-5 and eosinophil activation during natural allergen exposure are suppressed, but IL-4, IL-6, and IgE antibody production are unaffected. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:521-9.
- 25 Handelman NI, Friday GA, Schwartz HJ *et al.* Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 237-42.
- 26 Lipworth BJ. Emerging role of antileukotriene therapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1813-21.
- 27 Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 2005; 303:81-91.
- 28 Casale TB, Bernstein L, Busse WW *et al.* Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:110-21.
- 29 Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effect of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:459-65.
- 30 Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc $\epsilon$ R1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1147-54.
- 31 Tanaka A, Minoguchi K, Samson KTR *et al.* Inhibitory effects of suplatast tosilate on the differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells from patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1083-9.
- 32 Oda N, Minoguchi K, Tanaka A *et al.* Suplatast tosilate inhibits thymus - and activation-regulated chemokine production by antigen-specific human Th2 cells. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1782-6.
- 33 Konno S, Adachi M, Asano K *et al.* Suppressive effects of IPD-1151T (suplatast-tosilate) on induction of mast cells from normal mouse splenocytes. *Eur J Pharmacol* 1994; 259:15-20.
- 34 Adalroth E, Rak S, Haahtela T *et al.* Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:253-9.
- 35 Chervinsky P, Casale T, Townley R *et al.* Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:160-7.
- 36 Casale TB, Busse WW, Kline JN *et al.* Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:134-40.
- 37 Kuehr J, Brauburger J, Zielen S *et al.* Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:274-80.
- 38 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl.):S147-334.
- 39 Vignola AM, Humbert M, Bousquet J *et al.* Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patient with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59:709-17.

# Preliminary Study on Japanese Cedar Pollinosis in an Artificial Exposure Chamber (OHIO Chamber)

Kazuhiro Hashiguchi<sup>1</sup>, Huaipeng Tang<sup>2</sup>, Toshio Fujita<sup>3</sup>, Shigeru Tsubaki<sup>4</sup>, Masami Fujita<sup>5</sup>, Kiyochika Suematsu<sup>6</sup>, Minoru Gotoh<sup>7</sup> and Kimihiro Okubo<sup>8</sup>

## ABSTRACT

**Background:** A pollen exposure chamber (OHIO Chamber) was built in central Tokyo, Japan, in order to study seasonal allergic rhinitis (SAR). Since satisfactory outcomes were obtained from the controlled pollen exposure at the chamber, we conducted preliminary studies in volunteers with SAR.

**Methods:** Ten volunteers with SAR sensitive to Japanese cedar (JC) pollen were enrolled in this study. In order to investigate the intranasal and intraocular pollen number, volunteers were initially exposed to a low concentration of JC (2500 grains/m<sup>3</sup>) for at most 1 hour in this chamber. Before and after the exposure, nasal cavities and eyes were washed with 100 ml and 25 ml of saline, respectively. Nasal and eye washing solutions were collected and the number of JC pollen was counted.

After 3 hours the volunteers were subsequently exposed to a moderate concentration of JC (4500 grains/m<sup>3</sup>) for 2 hours. Subjective nasal and ocular symptoms were recorded and the amount of nasal secretion was measured during the allergen exposure periods.

**Results:** During the initial exposure, all volunteers except one stayed in the chamber for 1 hour without any nasal or ocular symptoms. The number of pollen in the nose and eyes was  $249.2 \pm 120.9$  and  $13.6 \pm 13.6$  grains, respectively.

During the subsequent 2-hour exposure to JC pollen, nasal and ocular symptoms developed gradually in a time dependent manner in all the volunteers except one.

**Conclusions:** This is the first clinical study using Japanese cedar pollen under well-controlled conditions in the OHIO chamber in which the induction of allergic symptoms was observed. The OHIO chamber will be useful for studying allergic rhinitis in Japan.

## KEY WORDS

allergen exposure, allergy symptoms, artificial exposure chamber, intranasal and intraocular pollen count, Japanese cedar pollen

## INTRODUCTION

Japanese cedar (JC) pollinosis is a seasonal allergy, which is unique to Japan, and the causative allergen (JC pollen) is dispersed usually between February and April although the pollen count varies every year. Over 16% of the Japanese population suffer from the allergy during this season<sup>1</sup> and an incredible amount of anti-allergy agent is used, resulting in an under-

mined QOL<sup>2</sup> and decline in labor productivity.<sup>3</sup> This fact indicates that JC pollinosis is a social and economical problem which cannot be ignored.

Allergen exposure tests in natural environments have been conducted as fundamental research on this kind of allergy and also to examine the effectiveness of anti-allergy agents.<sup>4,5</sup> Studies of this sort, however, are greatly influenced by natural factors such as the amount of pollen, the weather, the temperature, or

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, Kitasato Institute Hospital, <sup>2</sup>Research & Development Center, Shinryo Corporation, Tochigi, <sup>3</sup>Engineering & Construction Division 1, Shinryo Corporation, <sup>4</sup>Department of Otolaryngology, Samoncho Clinic, <sup>5</sup>Medical Corporation Shinanokai, Shinanozaka Clinic, <sup>6</sup>Business Operation Department, Tokyo Research Center of Clinical Pharmacology, Co., Ltd, <sup>7</sup>Department of Otolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba and <sup>8</sup>Department of Otolaryngology, Nippon

Medical School, Tokyo, Japan.

Correspondence: Kazuhiro Hashiguchi, M.D., Department of Otolaryngology, Kitasato Institute Hospital, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan.

Email: hashiguchi-k@kitasato.or.jp

Received 11 July 2006. Accepted for publication 23 October 2006.

©2007 Japanese Society of Allergy

the wind velocity. The biggest problem is that the tests can be done only during the pollen season.

Several allergen exposure units have been built in Europe and the US to evaluate the efficacy of drugs and they are operating safely and effectively.<sup>6-8</sup> A pre-defined amount of pollen can be dispersed under stable conditions in these chambers.

Despite the fact that so many Japanese are allergic to JC pollen, this kind of chamber was not available in Japan before 2004. To meet the increased needs for such facilities, the first pollen exposure units in Japan were developed in Wakayama<sup>9</sup> in the first half of 2005. We built the third allergen exposure chamber, an artificial exposure chamber (AEC; OHIO Chamber), in the center of Tokyo in September, 2005. This chamber not only keeps the temperature and humidity constant, but also automatically cleans and dries the inside of the chamber.

Due to the lack of AECs in Japan, little fundamental data concerning Japanese cedar pollinosis were available up to this point. Since satisfactory outcomes were obtained from the controlled exposure at the OHIO Chamber, we were able to conduct preliminary studies on mildly symptomatic patients, in which we examined the amount of intranasal and intraocular pollen grains and the development of symptoms.

## METHODS

### SUBJECTS

The subjects of our study were mildly symptomatic adult patients. The inclusion criteria were as follows:

- Subjects must have at least a 2-year history of allergic symptoms during the pollen season, such as sneezing, nasal discharge, nasal obstruction, and itchy eyes.

- Subjects must also have had blood tests within 1.5 years showing positive RAST scores ( $\geq$  Class 2) for JC pollen and negative RAST scores ( $\leq$  Class 1) for house dust mite.

The exclusion criteria were as follows:

- Subjects with nasal obstruction attributable to a polyp or deformity of the nose.

- Subjects with acute upper respiratory infection(s) such as acute sinusitis, acute pharyngitis, and acute upper respiratory inflammation.

- Subjects with uncontrolled asthma, diabetes, high blood pressure, or eye diseases (glaucoma/cataract).

- Subjects who used anti-allergy agent(s) within a week before the start of this study.

- Pregnant women or women who trying to become pregnant.

The study was conducted in accordance with GCP Guidelines and the Declaration of Helsinki. The study was conducted on December 23 (2 months ahead of the start of the pollen season) after having been reviewed and approved by the ethics committee of Shinanzaka Clinic. Informed consent was obtained from

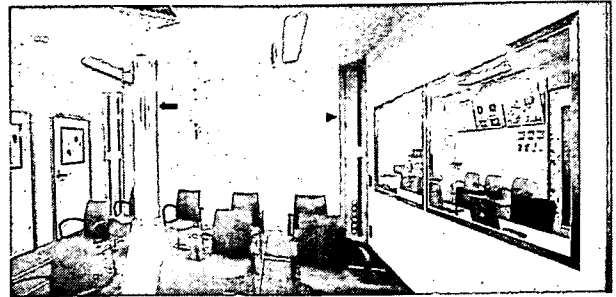
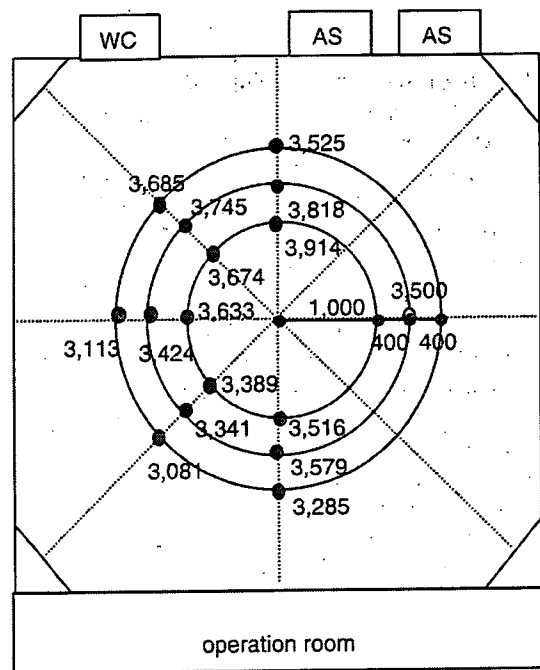


Fig. 1 Appearance of the artificial exposure chamber (OHIO Chamber). Pollen-diffuser in the center (arrow). Blower module in the corner of the room (arrow head)



Target concentration: 3500 grains/m<sup>3</sup>

WC: toilet

AS: air shower

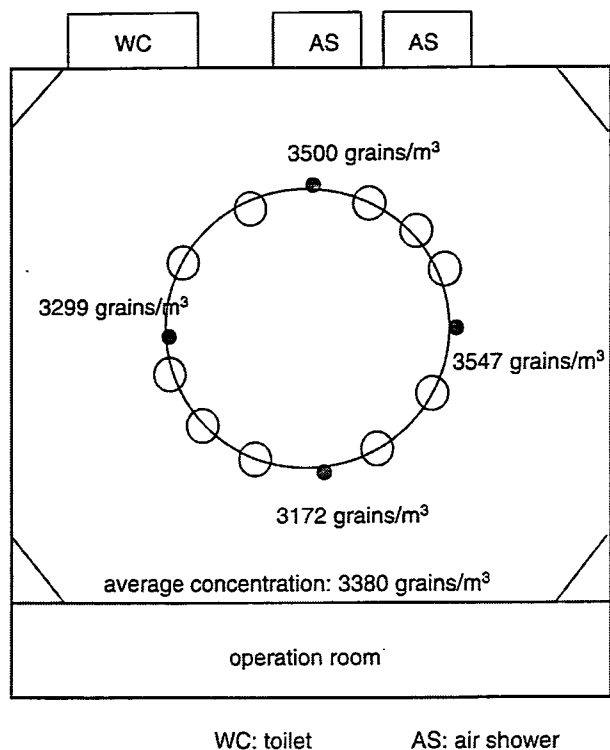
Fig. 2 Spatial concentration distributions of pollen in the OHIO Chamber at a height of 1.15 m at the target concentration of 3500 grains/m<sup>3</sup>. The average concentration of pollen was 3500 ± 419 grains/m<sup>3</sup>.

all the subjects prior to study entry.

### OHIO CHAMBER

The OHIO Chamber was installed in Samoncho Clinic in Yotsuya, the center of Tokyo. Its square measure is 25 m<sup>2</sup>, the height 2.5 m, and the capacity 10 subjects (Fig. 1).

Compressed air transfers pollen grains from an outside dust feeder into the operation room where it is mixed with conditioned air inside the pollen diffuser after which the mixed air jets out upward from the diffuser. The diffuser and the blower modules in



**Fig. 3** The pollen concentration at a height of 1.15 m at the four points (●) when the ten volunteers (○) were present in the OHIO chamber. The average concentration was 3380 grains/m<sup>3</sup> and uniform distribution of pollen was achieved.

four corners help the pollen grains get distributed evenly. The concentration of pollen grains in the room is measured by a particle counter equipped with a semiconductor laser (KC-20; Rion Co, Tokyo, Japan). This counter can absorb up to 30 L of air per minute and detects particles sized 10–100 μm.

Spatial distributions of pollen in the unmanned and manned chamber at a height of 1.15 m were measured. The pollen concentration distribution was within a range of ± 12% of the target value of 3500 grains/m<sup>3</sup> in the unmanned chamber (Fig. 2). The pollen number at each of four points and the average pollen concentration are shown in Figure 3 when 10 subjects were present in the chamber.

The pollen count in this room is stable between 2500 and 120000 grains/m<sup>3</sup> (data not shown). Also, the temperature inside the chamber was set at 22 ± 0.2°C and the humidity was set about 20–55%. The pollen count, temperature, and humidity were monitored every 3 minutes and recorded accordingly.

Before entering the room, subjects were instructed to wear protection gowns so that the pollen grains were not attached to their hair or clothes. When entering or exiting, they also went through an air shower so as to avoid pollen grain contamination outside of the room. During the test, subjects were as-

**Table 1** Backgrounds of the subjects.

Subject No.	Sex	Age	RAST score
1	female	37	3
2	female	35	5
3	male	34	4
4	male	45	3
5	male	36	2
6	female	34	4
7	male	41	2
8	female	32	2
9	female	43	3
10	male	48	2

Five men and five women with mild symptoms were enrolled in this study.

This table shows their age and antibody titers (RAST scores) against cedar pollen.

signed to sit on chairs in designated areas of the chamber and in order to ensure the subjects' safety, their behavior was observed closely by staff and physicians situated in the operating room.

### STUDY DESIGN

This study consisted of two parts. In the first part, subjects were exposed to low-concentrated JC pollen (2500 grains/m<sup>3</sup>) in the chamber for up to an hour. They were allowed to exit the room if allergic symptoms developed (either in the nose or in the eyes). Immediately after exiting the room, all the subjects went through an intranasal and intraocular irrigation process using a syringe (Nasaline®; Entpro, Sweden), washing the nasal cavities with 100 ml of saline and the eyes with 25 ml of saline. Then the washing solution from each subject was collected to investigate the number of pollen grains in it.

The subjects were subsequently exposed to moderate-concentrated JC pollen (4500 grains/m<sup>3</sup>) for 2 hours. Each subject recorded their symptoms (such as sneezing, nasal discharge, nasal obstruction, itchy nose, itchy eyes, and tears) into computers at certain points (after 15, 30, 60, 90, and 120 minutes from the start of exposure).

The symptoms were classified as follows: 1. none, 2. mild, 3. moderate, 4. severe, and 5. very severe. We collected tissue papers with which subjects had blown their noses and measured them by weight. The weight difference between tissue papers before and after use was considered to be the weight of nasal secretion.

The amount of intranasal and intraocular pollen was determined by the following methods. We added 1.25 g of Safranin-O (Wako Jyunnyaku Kogyo Inc. Tokyo) to 50 ml of saline and 50 ml of ethanol to create stain solutions, and 5 ml of this stain solution was added to the nasal or ocular lavage fluid. Furthermore, we added 20 drops of Proteinase K (Dako Cy-

**Table 2** The number of intraocular and intranasal pollen grains in the first part of the study.

Subject No.#	1	2	3*	4	5	6	7	8	9	10	Mean $\pm$ SD
Intraocular pollen	2	13	3	6	15	20	12	6	49	10	13.6 $\pm$ 13.6 (grains)
Intranasal pollen	175	175	303	160	198	522	90	260	281	328	249.2 $\pm$ 120.9 (grains)

One subject (\*) exited the chamber 10 min earlier since she was about to sneeze.

The remaining subjects were able to stay for an hour without developing symptoms.

# As to the subject numbers, see Table 1

**Table 3** The number of subjects who showed nose or eye symptoms during 2-hour allergen exposure.

	15	30	60	90	120	(min)
Rhinorrhea	1	3	3	6	8	
Sneezing	0	1	1	4	4	
Nasal obstruction	1	4	6	6	7	
Nasal itching	2	4	4	7	8	
Eye itching	2	5	6	7	6	
Watery eyes	0	2	3	3	3	
Nasal secretion (g/hr)	← 0.23 $\pm$ 0.39		→ 0.73 $\pm$ 0.83			

There were increases in the number of subjects who developed nasal and ocular symptoms in a time dependent manner. Six subjects developed nasal obstruction after 60 minutes of exposure, of which 3 subjects marked their symptoms as moderate while 1 subject marked them as severe. Although 8 subjects developed rhinorrhea and nasal itching after 2 hours of exposure to the allergen, only 4 subjects developed sneezing and their symptoms were mild. We measured the amount of nasal secretion from 3 subjects in the first half of the study and from 7 in the latter half of the study. Ocular symptoms also developed as time went by. During the study period, 1 subject showed neither nasal nor ocular symptoms.

tomation Inc, Tokyo, Japan) to nasal lavage fluid in order to reduce its viscosity. After shaking the nasal or ocular lavage fluid for 5 minutes at room temperature, it was put into a suction filtration device using 0.5  $\mu$ m filter papers (Advantee Cellulose Nitrate, Toyo Roshi Inc, Tokyo, Japan). Hereafter, the leftover solution was washed once more with saline and the solution was put into a suction filtration device to keep any single grain from being left behind. In this way, all the filter papers were examined under a light microscope ( $\times$ 100) and the pollen count was recorded.

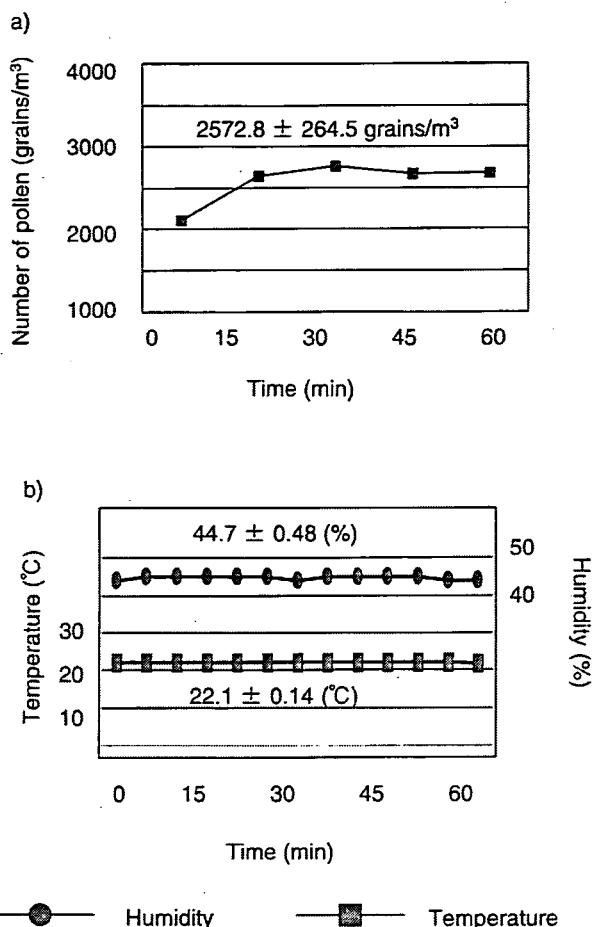
## RESULTS

The subjects consisted of 5 men and 5 women with mild symptoms. Their ages ranged from 32 to 48 years (the average age was 38.5  $\pm$  5.4). Background factors of the subjects are shown in Table 1.

In the first part of this study, the temperature, the humidity, and the concentration of pollen grains in the room were kept within the targeted values. That is, the average number of pollen grains was 2572.8  $\pm$  264.5 grains /m<sup>3</sup>, the average temperature 22.1  $\pm$  0.14°C, and the average humidity 44.7  $\pm$  0.48% (Fig. 4). Intranasal pollen counts in the subjects ranged from 90 to 522 and intraocular grains ranged from 2 to 49. No relation was seen between the positions of the subjects within the chamber and the numbers of pollen detected in the nose and eyes. Even though 1

subject had to leave the chamber 10 minutes earlier than the scheduled time because of symptom development, the rest of the subjects were able to stay in the room for an hour without developing symptoms. The average number of intranasal pollen grains and intraocular grains was 249.2  $\pm$  120.9 and 13.6  $\pm$  13.6, respectively (Table 2).

In the second part of this study, the temperature, the humidity, and the concentration of pollen grains inside the chamber were within targeted values: the average number of pollen grains was 4367  $\pm$  207 grains/m<sup>3</sup>, the temperature 22.2  $\pm$  0.35°C, and the humidity 44.8  $\pm$  0.65% (Fig. 5). As time went by, more and more subjects started developing nasal symptoms such as nasal discharge, sneezing, nasal obstruction, and itchy nose. Only 3 subjects showed nasal discharge 60 minutes after the start of exposure, but 6 subjects after 90 minutes and 8 subjects after 120 minutes. Likewise, the number of subjects who developed nasal obstruction increased after 60 minutes of exposure, of which 3 subjects marked their symptoms as moderate while 1 subject marked severe. Although 8 subjects showed nasal itching after 120 minutes, only 4 subjects developed sneezing during exposure and their symptoms were mild. Three subjects blew their nose within 1 hour of the first half of the study, and 7 in the latter half. The amount of nasal secretion in the first half and the latter half of the study was 0.23  $\pm$  0.39 g/hour and 0.73  $\pm$  0.83 g/



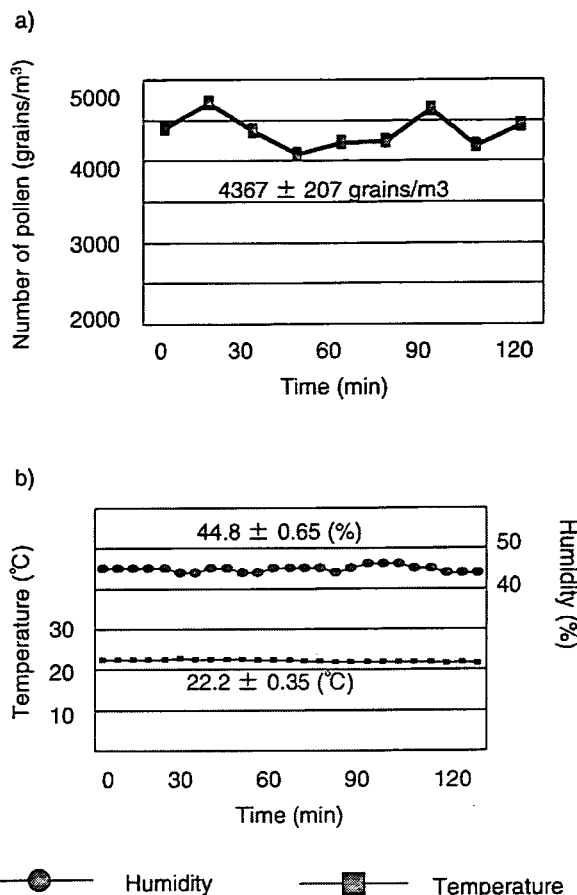
**Fig. 4** The pollen count (a) and temperature and humidity (b) in the chamber during the first part of the study. The pollen count at each point shows the average value during 15 minutes. The average number of pollen grains was 2572.8 ± 264.5 grains/m<sup>3</sup>, the average temperature 22.1 ± 0.14°C, and the average humidity 44.7 ± 0.48%.

hour respectively (Table 3).

With regard to ocular symptoms, half of the subjects developed itchy eyes within 30 minutes after entering the chamber, increasing to 7 subjects as time went by. Their symptoms, however, were mild. In addition, only 3 subjects developed epiphora while other 3 subjects experienced neither itchy eyes nor epiphora in the chamber. During the 2-hour exposure to pollen, 1 subject showed no nasal or ocular symptoms. No adverse event was observed in these studies. None of the subjects showed late nasal reaction after returning home.

## DISCUSSION

This is a preliminary study showing the amount of intranasal or intraocular pollen as well as allergy symptoms in mildly symptomatic subjects with JC pollinosis under well controlled conditions in an OHIO chamber.



**Fig. 5** The pollen count (a) and temperature and humidity (b) in the chamber during the second part of the study. The average number of pollen grains was 4367 ± 207 grains/m<sup>3</sup>, the average temperature 22.2 ± 0.35°C, and the average humidity 44.8 ± 0.65%.

There are several allergen exposure units in Europe and the US<sup>6-8</sup> and a lot of useful data are available in the treatment of allergic rhinitis.<sup>10,11</sup> However it is difficult to simply compare the figures for pollen dispersal between the results obtained from each exposure unit. Each chamber uses a different method to count the pollen grains. For instance, our OHIO chamber uses KC-20 (Rion Co, Tokyo, Japan), a laser particle counter which measures the number of particles between 10 and 100 μm in diameter. On the other hand, the Japanese Environment Ministry, which has been measuring pollen counts at various stations and providing information during pollen seasons, uses a different kind of laser-counter (KH-3000: Yamato Seisakujo, Japan). We attempted measurements with both KC-20 and KH-3000 and discovered that there is a correlation between the outcomes of the two methods of measurement. We also discovered that KC-20 yields values 5.9 times larger than those obtained using KH-3000 (data not shown).

In the first part of the study, subjects were exposed

to 2500 grains/m<sup>3</sup> of JC pollen, which is equivalent to the amount of airborne pollen grains in the early stages of the pollen season. Although their allergic symptoms were reported to be mild, one of the subjects had to leave the room before the scheduled time since the subject was about to sneeze. The other 9 subjects were able to remain in the room for an hour without developing any allergic symptoms. We found that the average number of intranasal and intraocular pollen grains was 249.2 and 13.6, respectively. The subjects sat still during the study for up to 1 hour and did not move around, so their eyes simply received pollen grains, and their shedding tears and blinking cleared the pollen grains. On the other hand, subjects actively inhaled pollen grains through their noses, allowing more pollen to precipitate in the nose and they did neither sneeze nor blow their noses. These could be the possible reason why the number of intranasal pollen grains was much larger than that of the intraocular pollen grains. Gotoh *et al.*<sup>12</sup> conducted a study on the ratio of intranasal to intraocular pollen numbers, which were obtained from healthy volunteers walking in the open air at an ordinary speed for half an hour. Their study showed the almost same result with ours.

In the second part of the study, the concentration of pollen dispersed was increased to 4500 grains/m<sup>3</sup>. This concentration is equivalent to the amount of airborne pollen grains during the midterm and late stages of the pollen season. Nasal and ocular symptoms gradually developed in a time dependent manner, but these symptoms were mild.

Okuda *et al.*<sup>13</sup> measured the number of intranasal grains of JC pollinosis patients during pollen seasons over several years. They showed that the average number of JC pollen found in a patient's nose was about 20, although the amount of pollen varies every year. They concluded that 90 to 150 pollen grains were considered to be sufficient to cause symptoms from the dynamic study of pollen in the nose.

In this study, we found that 90 to 500 pollen grains in the nose were not enough to develop nasal symptoms. The only exception was the subject who exited the room in 50 minutes due to sneezing, whose intranasal pollen counted 303. There is a difference in the number of pollen which develops nasal symptoms observed in our study and in the study conducted in a natural environment.<sup>13</sup> The following could be the reason for the difference; subjects in this study were mildly symptomatic patients with JC pollen; subjects had not received repetitive exposure to JC pollen, because the study was conducted 3 months ahead of the pollen season; and subjects were under psychological pressure since they had never experienced an environmental exposure study.

This is the first study to show the intranasal and intraocular pollen grains and allergic symptoms using the OHIO Chamber. As far as pollinosis is concerned,

however, our data cannot be immediately generalized since the results depend on the amount of pollen, the priming effects of the nasal mucosa, and the severity of the patients' symptoms. We need to evaluate the results of our data carefully. Therefore, further investigations are required to decide an appropriate amount of pollen and exposure time to obtain reproducible results and to secure the safety of the subjects.

## REFERENCES

1. Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; **91**:288-296.
2. Ishikawa T, Soh N. [Evaluation of quality of life (QOL) and efficacy of drug therapy on nasal symptoms and QOL disturbances in the patients with Japanese cedar pollinosis during the season of 2003 in Kyushu and Okinawa districts.]. *Arerugi [Jpn. J. Allergol.]* 2004;**53**:1131-1143 (in Japanese).
3. Kakutani C, Ogino S, Ikeda H, Enomoto T. [Impact of allergic rhinitis on work productivity: a pilot study.]. *Arerugi [Jpn. J. Allergol.]* 2005;**54**:627-635 (in Japanese).
4. Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996;**97**:617-626.
5. Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H. The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005;**94**:457-464.
6. Horak F, Stübner P, Ziegelmayer R *et al.* Controlled comparison of the efficacy and safety of Cetirizine 10 mg o.d. and Fexofenadine 120 mg o.d. in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001;**125**:73-79.
7. Day JH, Briscoe MP, Welsh A *et al.* Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997;**79**:533-540.
8. Krug N, Hohlfeld JM, Geldmacher H *et al.* Effect of loteprednol etabonate nasal spray suspension on seasonal allergic rhinitis assessed by allergen challenge in an environmental exposure unit. *Allergy* 2005;**60**:354-359.
9. Enomoto T, Ide T, Ogino S. Development of an environmental exposure unit and effects of cetirizine hydrochloride on relieving the symptoms of cedar pollinosis. *Prog. Med.* 2005;**25**:3141-3149.
10. Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: Effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;**101**:638-645.
11. Horak F, Stübner P, Ziegelmayer R, Ing D, Harris AG. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;**109**:956-961.
12. Gotoh M, Okubo K, Okuda M. Inhibitory effects of face-masks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: a clinical study. *Rhinology* 2005;**43**:266-270.
13. Okuda M, Ohkubo K, Gotoh M *et al.* Dynamics of airborne pollen particles from inhalation to allergic reaction in the nose. *Rhinology* 2005;**43**:29-33.

システイニルロイコトリエン受容体1拮抗薬  
モンテルカストナトリウムの  
通年性アレルギー性鼻炎に対する12週間長期投与試験

A Long-term (12 Weeks), Open-label Clinical Study (Phase III) of  
Montelukast, a Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 Antagonist,  
in patients with Perennial Allergic Rhinitis

大久保公裕<sup>1)</sup> 馬場廣太郎<sup>2)</sup>

A twelve-week open-label clinical study was performed to investigate the safety and efficacy of a leukotriene receptor 1 antagonist, montelukast, in Japanese adult patients with perennial allergic rhinitis. Oral montelukast was administered once a day for twelve weeks and the following results were obtained.

- 1) The composite nasal symptom scores improved significantly in the groups of montelukast 5 mg and 10 mg dose regimen compared with the baseline value. The improvement was durable throughout the treatment period.
- 2) Both the daytime and the nighttime nasal symptoms scores improved significantly in the groups of montelukast 5 mg and 10 mg dose regimen compared with the baseline value. The improvement was durable throughout the treatment period.
- 3) Administration of montelukast 5 mg and 10 mg for twelve weeks were generally well-tolerated and showed comparable level of safety profiles.
- 4) The composite nasal symptom score in the group of montelukast 10 mg dose regimen was numerically greater than that in the group of the 5 mg dose regimen at every time point.

These results indicated that the twelve-week-long term administration of montelukast 5 mg and 10 mg showed overall safety and good efficacy in adult patients with perennial allergic rhinitis, and consequently demonstrated that montelukast is a potential drug for relief of symptoms in perennial allergic rhinitis.

**Key words :** Montelukast ; Leukotriene receptor antagonist ; Perennial Allergic Rhinitis ; Long-term ; Open trial

---

1) Kimihiro Okubo 日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科 2) Kotaro Baba 獨協医科大学病院 耳鼻咽喉科気管食道科



## はじめに

アレルギー性鼻炎は、発作反復性のくしゃみ、水様性鼻漏および鼻閉を三主徴とする鼻粘膜のI型アレルギー性疾患であり、好発時期の有無により通年性と季節性に分類される。どちらも吸入性抗原が発症因子であるが、その種類が異なり、通年性アレルギー性鼻炎は主に室内塵やダニを、季節性アレルギー性鼻炎は主に木や草などの植物の花粉を発症因子とする<sup>1,2)</sup>。アレルギー性鼻炎の有病率は、全世界では約25%と推定されている<sup>3)</sup>。本邦では約10~20% (花粉症は10~15%)と推定され、さらに増加している<sup>1,2)</sup>。

モンテルカストナトリウム (以下、モンテルカスト) は、気管支喘息の治療を主目的として開発されたシステイニルロイコトリエン1 (CysLT<sub>1</sub>) 受容体拮抗薬であり、1997年以来、現在までに、本邦を含めて100カ国以上 (米国、欧州諸国、オーストラリア等) において、成人および小児の気管支喘息患者に使用されている。モンテルカストは、その作用機序から、気管支喘息症状に対する効果だけでなく、アレルギー性鼻炎の症状を改善する効果も期待され、海外では、季節性および通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、その有用性が認められた結果、米国を始めとして各国でアレルギー性鼻炎に関する適応が取得されている。

本邦においても、アレルギー性鼻炎の適応を取得するための開発を開始し、すでに、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照第II相至適用量設定試験およびブランルカスト水和物 (以下、ブランルカスト) を対照薬として実施した第III相二重盲検比較試験を実施した。その結果、総合鼻症状点数 (治療期2週間の平均) を指標とした有効性の評価において、モンテルカスト5mgおよび10mg (いずれも1日1回就寝前投与) は、プラセボに対する優越性およびブランルカスト450mg (1日2回朝夕食後) に対する非劣性を示し、安全性にも問題ないことが示された\*。

これらの試験の投与期間はいずれも2週間であったが、アレルギー性鼻炎の治療薬として広く使用される場合には、通年性アレルギー性鼻炎の病態から

考え、さらに長い期間の投与が予想される。そこで、今回、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした12週間の長期投与試験を実施し、モンテルカストの長期投与の安全性および有効性を検討した。

## I 試験方法

### 1. 対象および方法

#### 1) 選択基準

本試験では、以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。(1)アレルギーの診断で、通年性アレルギー性鼻炎の抗原に対する特異的IgE抗体定量検査結果 (UniCAP-RAST) のスコアが2以上、(2)罹病歴が少なくとも過去2年間にわたり、本試験対象期間に典型的な通年性アレルギー性鼻症状を有する患者、(3)スクリーニングおよび試験参加前に本人から文書による同意を得た患者 (ただし未成年の場合は、代諾者からも同意を得た)、(4)試験参加同意取得時の年齢15歳以上 (性別不問)、(5)外来通院の患者、(6)治療期開始時においては、観察期の症状が、試験薬初回服薬日前3日間の症状が表1および表2における以下の2項目の基準を満たす患者とした<sup>3)</sup>。

①日中鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、日中鼻閉) の総合点数が1日平均4点 (合計12点) 以上。

②夜間鼻症状 (入眠困難度、夜間鼻閉度、夜間覚醒度) の総合点数が1日平均2点 (合計6点) 以上。

#### 2) 除外基準

次のいずれかに該当する患者は、本試験から除外した。

(1) 効果判定に支障となる程度の鼻疾患 (鼻茸、鼻中隔湾曲症、肥厚性鼻炎等)、感染性疾患 (上気道炎、副鼻腔炎、感染性鼻炎等) を合併している患者

(2) 薬物性鼻炎、非アレルギー性鼻炎 (血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等) の患者

(3) 花粉 (ハンノキ、スギ) を重複抗原として有している患者のうち、過去2年間、その花粉の飛散期に、重症または最重症の季節性アレルギー性鼻炎症状を有した患者

(4) 効果判定を妨げる可能性のある以下の薬剤を症状観察期開始前2週間以内に使用した患者 [抗ヒスタミン薬 (ただし、眼および鼻腔内以外への塗布およびH<sub>2</sub>ブロッカーの使用は可能)、ロイコトリ

\*投稿中の試験結果。

表1 各日中鼻症状の程度

種 類 \ 程 度	++++	+++	++	+	-
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	0回
鼻汁 (1日の平均こう鼻回数)	21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	0回
鼻閉	1日中完全に つまっている	鼻閉が非常に強く口 呼吸が1日のうちか なり時間あり	鼻閉が強く、口呼 吸が1日のうち、 ときどきあり	口呼吸はまったく ないが、鼻閉あり	なし

症状を点数化する場合、++++:4点、+++ :3点、++ :2点、+ :1点、- :0点とする。

日中の症状は起床時から就寝時までとする。

鼻アレルギー診療ガイドライン 2002年版(改訂第4版)<sup>1)</sup>より抜粋

表2 各夜間鼻症状の程度

種 類 \ 程 度	++++	+++	++	+	-
入眠困難度	眠りにつけなかつた	非常に悪かった	悪かった	すこし悪かった	悪くなかった
夜間鼻閉度	鼻づまりがととも ひどく、口呼吸が ずっと続いた	鼻づまりが煩わしく 持続し、口呼吸が あった	鼻づまりがあり、 何度か煩わしかつた	鼻づまりがあった が、煩わしくな かった	鼻づまりが なかった
夜間覚醒度	4回以上	3回	2回	1回	なし

症状を点数化する場合、++++:4点、+++ :3点、++ :2点、+ :1点、- :0点とする。

夜間の症状は就寝時から翌日起床時までとする。

エン受容体拮抗薬、抗トロンボキサノA<sub>2</sub>薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th2サイトカイン阻害薬、ステロイド製剤(ただし、局所使用の場合のみ眼および鼻腔内以外への塗布は可能)、血管収縮薬(点眼・点鼻)、副交感神経遮断薬(抗コリン薬)、生物製剤(ヒスタミン加免疫グロブリン等)およびこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤(例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等、ただし、感冒薬の頓用は可能)]

(5) 向精神薬(精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤)を使用中で、症状観察期開始以降にその使用が避けられない患者

(6) ステロイド製剤(内服、注射)を症状観察期開始前4週間以内に使用した患者

(7) 症状観察期開始時に、減感作療法を開始して6ヵ月未満の患者

(8) スクリーニング同意取得前1年以内に、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた患者

(9) コントロールされていない軽症および中等症

の気管支喘息患者、並びに重症の気管支喘息患者

(10) 肝障害、腎障害、心疾患、コントロールされていない高血圧症(>160/95mmHg)、血液疾患およびその他重篤な合併症を有する患者

(11) 授乳中の患者、妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者および本試験中に妊娠を希望する患者

(12) 他の試験薬の投与を受けている患者、もしくは症状観察期開始前3ヵ月以内に他の試験薬の投与を受けた患者

(13) 過去にモンテルカストナトリウム(シングレア<sup>®</sup>、キプレス<sup>®</sup>)を服用したことがある患者

(14) 鼻炎日記を適切に記載することが不可能な患者

(15) 日常生活が不規則である患者(夜間労働者、夜勤の多い業種に従事する患者等)

(16) 試験担当医師が本試験の対象として不適格であると判断した患者

### 3) 試験薬剤

1錠中にモンテルカストを遊離酸として5mgま

たは10mg含有するフィルムコーティング錠を用いた。試験薬剤は萬有製薬株式会社より提供された。

#### 4) 用量および投与方法

本試験における1日投与量を5mgおよび10mgとし、投与方法は、モンテルカスト5mgまたは10mgを1日1回(1錠)就寝前に12週間経口投与した。

#### 5) 試験法、試験期間および試験スケジュール

本試験は多施設共同非盲検非対照試験法で、2004年9月から2005年2月までの6ヵ月間、2施設において、薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準並びに厚生省令28号(平成9年3月27日付)「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」を遵守し、各実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た後に実施された。試験期間の開始前にスクリーニングを実施し、試験期間は観察期4日間、治療期12週間とした。また、施設および季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無を因子とした最小化法を用いて、中央登録された患者に試験薬剤の割付けを実施した。試験スケジュールを表3に示す。

#### 6) 併用禁止薬

観察期、治療期を通じて、Iの1、2)に記載した効果判定を妨げる可能性がある抗アレルギー薬および類似の薬理作用をもつ薬剤、副腎皮質ステロイド薬剤等の使用を禁止した。

#### 7) 併用制限薬

従来から使用している合併症に対する薬剤は、アレルギー性鼻炎の症状に影響しない場合、そのまま継続して差しつかえない。ただし、原則として用法・用量を変えないこととした。鎮咳薬・去痰薬、解熱・鎮痛薬、抗生物質は短期間、また、減感作療法(症状観察期開始6ヵ月以上前から継続的に実施している場合)は併用してもよい。

#### 8) 検査・観察項目および実施時期

検査および観察を表3に示す時期に実施した。試験参加同意取得後、所定の複写式の鼻炎日記を患者に交付した。患者が女性の場合は、妊娠検査を実施し、妊娠している可能性がないことを確認した。患者には治療期間に規定されたスケジュールに従い、来院ごとに診察および鼻炎日記により鼻炎症状を確認した。臨床検査は、投与開始時、4週時および投与12週時または中止時に実施した。

有害事象(自覚症状・他覚所見および身体徴候または悪化、臨床検査値異常変動)の症状、経過、重篤度、処置、転帰および試験薬との因果関係を確認し、可能な限り有害事象が回復するまで追跡調査した。

## 2. 評価項目

### 1) 安全性の評価

有害事象(自覚症状・他覚所見および身体徴候の発現または悪化、臨床検査値異常変動)の解析に関

表3 長期投与試験の検査・観察時期

	スクリーニング	症状観察期		治療期			
		試験来院1	試験来院2	試験来院3	試験来院4	試験来院5	試験来院6
		症状観察期開始	投与開始	2週後	4週後	8週後	12週後または中止時
スクリーニング同意の取得	●						
試験参加同意の取得		●					
鼻炎日記の交付		●					
鼻炎日記の記載内容の確認			●	●	●	●	●
鼻炎日記の回収(複写)			●	●	●	●	●
試験薬の処方			●	●	●	●	
試験薬の残薬の回収				●	●	●	●
臨床検査 <sup>†</sup>	●		●		●		●
特異的IgE抗体定量検査	●						
尿中β-hCG妊娠検査 <sup>‡</sup>		●					●
有害事象調査		●	●	●	●	●	●

<sup>†</sup>可能な限り、飲食等の試験薬以外の因子が評価に影響を及ぼさないよう、条件をそろえて実施した。

<sup>‡</sup>女性のみ。ただし、閉経後3年経過している場合および器質的に妊娠不可能な場合は必要なし。

しては、薬剤との因果関係が否定できるものを除いた場合と薬剤との因果関係の有無を問わない場合の両方について発現率を検討した。臨床検査は、治験薬投与開始時、4週後、12週後または中止時に、下記の項目を実施した。

血液一般検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、白血球分画、ヘマトクリット、血小板数

血液生化学検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-p、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G比、BUN、血清クレアチニン、総コレステロール、Na、Cl、K

尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血

尿中 $\beta$ -hCG妊娠検査（女性のみ。ただし、閉経後3年経過している場合、および器質的に妊娠不可能な場合は必要なし。）

## 2) 有効性の評価

以下の各症状点数について、観察期の1症状あたりの平均点数（点/日）と、評価週（2週、4週、6週、8週、10週および12週時）の1症状あたりの平均点数（点/日）を比較した。

(1) 総合鼻症状点数（日中鼻症状点数と夜間鼻症状点数の平均）

(2) 日中鼻症状点数（くしゃみ発作、鼻汁および日中鼻閉の平均）

(3) 夜間鼻症状点数（入眠困難度、夜間鼻閉度および夜間覚醒度の平均）

## 3. 解析方法

統計解析は「臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日医薬審第1047号）」に従って行った。

### 1) 安全性の解析

有害事象（自覚症状・他覚所見および身体徴候の発現または悪化、臨床検査値異常変動）については、有害事象および副作用の発現件数と発現例数を集計し、発現率を算出した。

### 2) 有効性の解析

有効性の解析では、Full Analysis Set (FAS) を主要な解析対象集団とし、本論中ではFASの結果について示した。各症状点数について、各測定時点の実測値およびベースラインからの変化量の要約統計量を投与群ごとに計算した。各測定時点の変化量について、1標本t検定によりベースラインとの比較を投与群ごとに行った。

## II 試験結果

### 1. 患者の構成

患者の内訳を図1に示す。すべての症例において患者の文書同意をスクリーニング前に取得した。投薬症例131例のうち、完了例は122例、中止例は9例であった。

### 2. 患者の背景

安全性および有効性解析対象例131例の患者背景を表4に示す。投与群間で患者背景に大きな偏りはなかった。

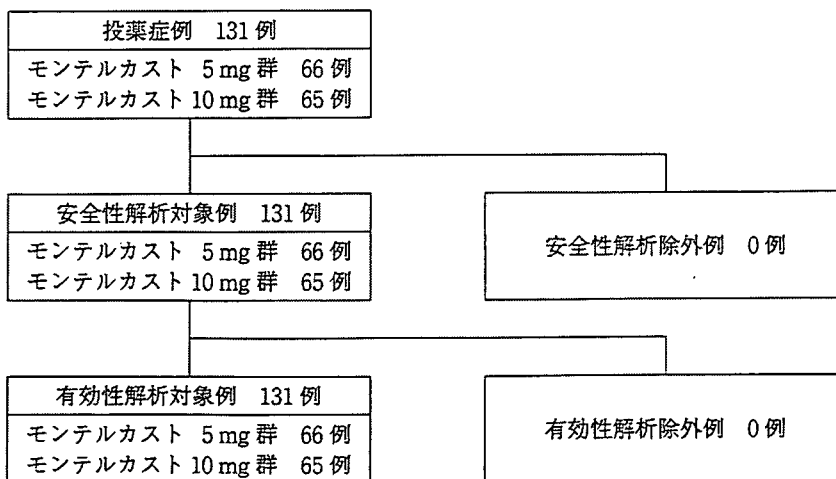


図1 患者の内訳

表4 患者背景

投与群		モンテルカスト 5mg	モンテルカスト 10mg
FAS 解析対象例		66	65
性別	男性	38 (57.6)	42 (64.6)
	女性	28 (42.4)	23 (35.4)
年齢 (歳)	平均±標準偏差	30.8±10.6	29.4±8.9
体重 (kg)	平均±標準偏差	61.6±11.9	62.2±11.2
病型	通年性+季節性	27 (40.9)	27 (41.5)
	通年性	39 (59.1)	38 (58.5)
罹病期間 (年)	平均±標準偏差	16.8±9.7	15.4±8.7
特異的 IgE 抗体 スコア 2 以上	ハウスダスト1	63 (95.5)	65 (100)
	コナヒョウヒダニ	61 (92.4)	63 (96.9)
	ヤケヒョウヒダニ	65 (98.5)	65 (100)
	ネコ皮膚	12 (18.2)	15 (23.1)
	イヌ皮膚	16 (24.2)	14 (21.5)
	ペニシリウム	4 ( 6.1)	2 ( 3.1)
	クラドスポリウム	3 ( 4.5)	2 ( 3.1)
	アスペルギルス	6 ( 9.1)	4 ( 6.2)
	カンジダ	8 (12.1)	7 (10.8)
	アルテルナリア	10 (15.2)	3 ( 4.6)
	ゴキブリ	11 (16.7)	7 (10.8)
	スギ	36 (54.5)	38 (58.5)
	ハンノキ	10 (15.2)	13 (20.0)
	各症状点数の ベースライン値 (平均±標準偏差)	総合鼻症状点数	1.56±0.42
日中鼻症状点数		1.86±0.50	1.91±0.52
夜間鼻症状点数		1.26±0.50	1.35±0.35

例数 (%)

### 3. 安全性の評価

本試験において重篤な有害事象は発現しなかった。投与群別の有害事象および副作用（自覚症状・他覚所見および身体徴候）を表5に要約する。副作用発現率はモンテルカスト5mg群が1.5%（1/66例）であり、モンテルカスト10mg群では発現しなかった。

本試験では、モンテルカスト5mg群の1例に「肝機能異常」の副作用が発現した。ALT、ASTおよびγ-GTPの上昇が「肝機能異常」と診断され、自覚症状・他覚所見および身体徴候の有害事象として報告された。肝機能異常に関連する臨床症状はなく、検査値の上昇も軽度で処置なくほぼ回復しており、臨床上問題となる所見ではなかった。モンテルカスト10mg群では副作用は発現しなかった。

モンテルカスト5mg群の2例に、有害事象（不正子宮出血、腸炎）が発現したため、試験薬の投与

を中止したが、試験薬との因果関係は否定された。副作用の発現による中止例はなかった。抗ヒスタミン剤に比較的好くみられる副作用の「傾眠」（眠気）は、モンテルカスト10mg群の1例に発現したが、試験担当医師により試験薬との因果関係は否定された。

投与群別の有害事象および副作用（臨床検査値異常変動）を表6に示す。副作用発現率はモンテルカスト5mg群が1.5%（1/66例）であり、モンテルカスト10mg群が1.6%（1/63例）であった。

本試験で発現した主な臨床検査値異常変動による有害事象は、「ALT増加」、「AST増加」および「尿中蛋白陽性」であった。「ALT増加」の発現率は、モンテルカスト5mg群が1.5%（1/66例）であり、モンテルカスト10mg群が4.8%（3/63例）であった。「AST増加」の発現率は、モンテルカスト10mg群が3.2%（2/63例）であり、モンテルカス

表5 有害事象および副作用（自覚症状・他覚所見および身体徴候）

投与群	モンテルカスト 5 mg	モンテルカスト 10mg
対象例数	66	65
有害事象発現例数 (%)	39 (59.1)	32 (49.2)
副作用発現例数 (%)	1 (1.5)	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0
重篤な副作用発現例数 (%)	0	0
有害事象による中止例 (%)	2 (3.0)	0
副作用による中止例 (%)	0	0

例数 (%)

表6 有害事象および副作用（臨床検査値異常変動）

投与群	モンテルカスト 5 mg	モンテルカスト 10mg
臨床検査実施例数	66	63
有害事象発現例数 (%)	3 (4.5)	5 (7.9)
副作用発現例数 (%)	1 (1.5)	1 (1.6)
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0
重篤な副作用発現例数 (%)	0	0
有害事象による中止例 (%)	0	0
副作用による中止例 (%)	0	0

発現例数 (%)

ト5 mg 群には発現しなかった。「尿中蛋白陽性」の発現率は、モンテルカスト5 mg 群が3.0% (2/66例)であり、モンテルカスト10mg 群には発現しなかった。すべての有害事象の程度は軽度で一過性の症状であり、処置なく回復した。

治験担当医師により、本試験で発現した副作用はモンテルカスト5 mg 群の「ALT増加」1.5% (1/66例)およびモンテルカスト10mg 群の「白血球数増加」1.6% (1/63例)と判断された。すべての副作用は軽度で一過性の症状であり、処置なく回復した。臨床検査値異常変動の有害事象のプロファイルは投与群間で大きな違いはみられなかった。

本試験において重篤な有害事象は発現しなかった。また、本邦の成人アレルギー性鼻炎患者で新たに生じた安全性上の問題点はなかった。

以上より、モンテルカスト5 mg および10mg の12週間投与における安全性および忍容性は良好であった。

#### 4. 有効性の評価

総合鼻症状点数の推移を図2に示す。総合鼻症状点数は、モンテルカスト5 mg 群およびモンテル

カスト10mg 群のすべての評価時点において、ベースラインと比較して有意に改善し ( $p < 0.001$ )、また、12週間の治療期間を通して改善効果が持続した。さらに、総合鼻症状点数の改善値は、すべての

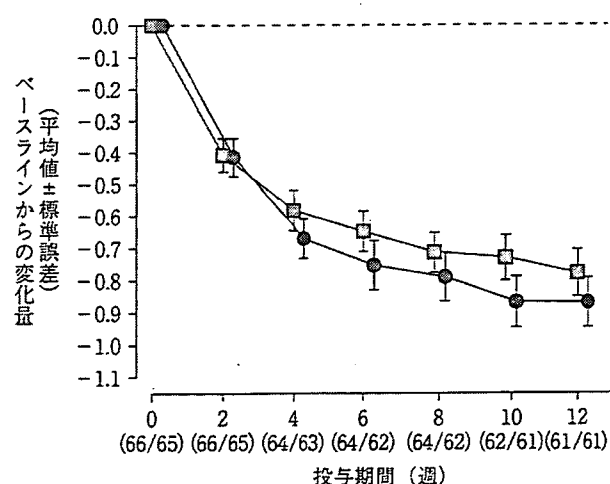


図2 総合鼻症状点数の推移(変化量の平均値±標準誤差)  
 □：モンテルカスト5 mg 群 ●：モンテルカスト10mg 群  
 ( )内はモンテルカスト5 mg 群/10mg 群の例数

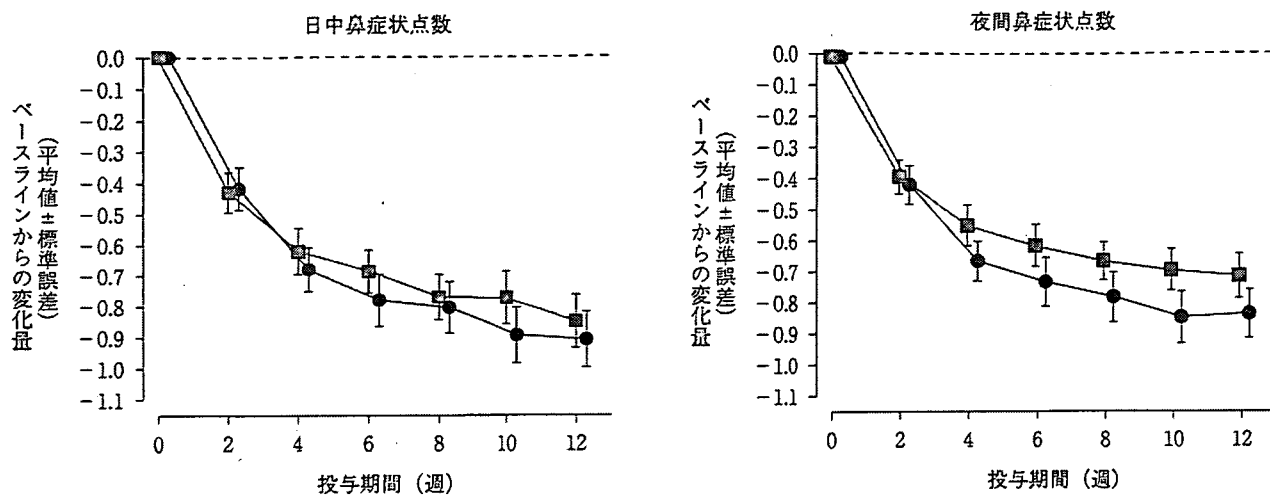


図3 日中鼻症状点数および夜間鼻症状点数の推移 (変化量の平均値±標準誤差)

■: モンテルカスト 5mg 群 ●: モンテルカスト 10mg 群  
各測定時点の例数は総合鼻症状点数の例数に同じ。

評価時点において、モンテルカスト 10mg 群がモンテルカスト 5mg 群より大きい数値を示した。

日中鼻症状点数および夜間鼻症状点数の推移を図3に示す。日中鼻症状点数および夜間鼻症状点数は、すべての評価時点において、モンテルカスト 5mg 群およびモンテルカスト 10mg 群ともにベースラインと比較して有意に改善し ( $p < 0.001$ )、また、治療期間を通して改善効果が持続した。さらに、日中鼻症状点数および夜間鼻症状点数の改善値は、投与4週時以降のすべての評価時点においてモンテルカスト 10mg 群はモンテルカスト 5mg 群より大きい数値を示した。

### III 考 察

アレルギー性鼻炎は、鼻粘膜のI型アレルギー性疾患であり、その発症機序は喘息におけるI型アレルギー反応と類似している。すなわち、上部気道に侵入した抗原物質に肥満細胞や好塩基球の細胞膜上にあるIgE抗体が結合することによりこれらの細胞が活性化され、種々のケミカルメディエーターの遊離が起こる。それらが上部気道粘膜において浮腫、粘液分泌、血管透過性の亢進をもたらし、その結果、アレルギー性鼻炎特有の症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)が発現する。ケミカルメディエーターの1つであるロイコトリエンに関しては、鼻アレルギー患者の鼻汁中に好酸球を主体とする顆粒球の増

加とともにロイコトリエンの増加が認められる<sup>4)</sup>ことや、実験的にロイコトリエンを鼻粘膜に投与した場合に鼻汁分泌の亢進や鼻腔通気抵抗の上昇(鼻閉)が起こる<sup>5)</sup>ことが知られている。また、CysLT<sub>1</sub>受容体に選択的拮抗作用を有する類薬(プラナルカスト)の臨床試験が実施され、鼻炎患者において鼻閉、鼻汁およびくしゃみに有効性を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。これらの知見から、喘息の病態と同様にアレルギー性鼻炎患者においてもロイコトリエンが持続的に放出され、LTD<sub>4</sub>やLTE<sub>4</sub>のようなメディエーターが鼻炎の病態に重要な役割を果たしていると考えられている。

CysLT<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるモンテルカストは、気管支喘息の治療を主目的として開発されたが<sup>7)</sup>、その作用機序からアレルギー性鼻炎に対する効果も期待され、本邦での開発が開始された。海外では、季節性および通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、気管支喘息の治療に対する有効性および安全性と同様に、その有用性が認められ<sup>8-10)</sup>、米国を含め、世界50カ国で季節性アレルギー性鼻炎、13カ国で通年性アレルギー性鼻炎に関する適応が取得されている。

本試験では、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、モンテルカスト 5mg および 10mg を 12 週間投与した場合の有効性および安全性を検討したところ、両群とも良好な結果が得られた。これらの有効性および安全性の結果は、海外で実施された成人

の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としモンテルカスト10mgを6週間投与した臨床試験<sup>9)</sup>でも認められている。また、2歳以上6歳以下の小児の通年性アレルギー性鼻炎の患者を対象としてモンテルカスト4mgを12週間投与した臨床試験<sup>10)</sup>でも良好な成績が得られており、とくに夜間症状の改善にその有効性が顕著に示された<sup>9)</sup>。

有効性の主要評価項目である総合鼻症状点数（治療期2週間ごとの平均）では、すべての評価時点において、モンテルカスト5mg群および10mg群とも、ベースラインと比較して有意に改善し、治療期間を通して効果が持続した。また、改善値は、すべての評価時点において、モンテルカスト10mg群がモンテルカスト5mg群に比べ、数値的に上回った。日中鼻症状点数および夜間鼻症状点数は、総合鼻症状点数と同様にモンテルカスト5mg群および10mg群において、ベースラインと比較して有意に改善し、治療期間を通して効果は持続した。

安全性については、自覚症状・他覚所見および身体徴候の有害事象発現率並びに副作用発現率と、臨床検査値異常変動の有害事象発現率および副作用発現率のいずれについても、モンテルカスト5mg群とモンテルカスト10mg群に大きな違いはなかった。これらの高い安全性の結果は、海外で実施された通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたモンテルカストの臨床試験の結果とも一致していた<sup>9,10)</sup>。

なお、本試験で、抗ヒスタミン剤に多く発現する「傾眠」（眠気）が、モンテルカスト10mg群の1例に発現したが、薬剤との因果関係は否定された。このため、モンテルカストの12週間投与によりアレルギー性鼻炎患者のQOLが損なわれることはなく、本剤の臨床的ベネフィットが示された。

すべての投与群において重篤な有害事象は発現しなかった。また、副作用の症状はすべて軽度であり、処置なく回復した。有害事象による中止例は2例（モンテルカスト5mg群）であり、薬剤との因果関係は否定された。その他、臨床上問題となる所見はなかったことから、12週間投与時におけるモンテルカスト5mgおよび10mgの安全性プロファイルは同様であることが示された。また、本邦の成人アレルギー性鼻炎患者で新たに生じた安全性上の問題点はなかった。

以上より、モンテルカストは、季節性アレルギー性鼻炎患者だけでなく、通年性アレルギー性鼻炎患

者に対しても海外の臨床試験<sup>9-10)</sup>の結果と同様に有効性および良好な安全性を示し、それらが長期の治療期間を通して持続することが示された。また、1日1回投与という利便性も通年性アレルギー性鼻炎を治療するうえで有用と考えられる。

さらに、通年性アレルギー性鼻炎の病態は、発症に関わる抗原の種類は異なるが、ともに吸入性抗原である点は季節性アレルギー性鼻炎の病態と類似しており、同様の治療が行われる。すなわち今回の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として認められた本剤長期投与時の有効性および安全性は、季節性アレルギー性鼻炎患者に対しても期待できるものと考えられた。

#### IV ま と め

成人アレルギー性鼻炎患者を対象としたモンテルカストナトリウムの通年性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅲ相非盲検長期投与試験を実施し、以下の結果が得られた。

1) 総合鼻症状点数は、モンテルカスト5mg群および10mg群において、ベースラインと比較して有意に改善し、治療期間を通して改善効果は持続した。

2) 日中鼻症状点数および夜間鼻症状点数は、モンテルカスト5mg群および10mg群において、ベースラインと比較して有意に改善し、治療期間を通して改善効果は持続した。

3) モンテルカスト5mgおよび10mgの12週間投与時の安全性および忍容性は良好であり、5mgおよび10mgの安全性は同程度であった。

4) モンテルカスト10mg群における総合鼻症状点数は、すべての評価時点において、モンテルカスト5mg群と比較して大きい数値であった。

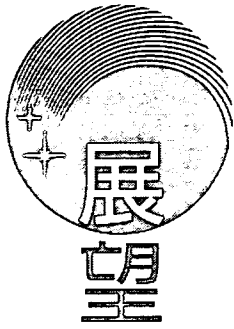
以上より、通年性アレルギー性鼻炎患者に対するモンテルカスト5mgおよび10mgの12週間の長期投与による良好な安全性および持続した有効性が示され、モンテルカストは有用なアレルギー性鼻炎治療薬であることが示された。

#### 文 献

- 1) 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) 鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症-2005年版(改訂第5版)ライフサイエンス, 2005.
- 3) Meltzer EO.: Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol*, 84: 176-87, 2000.
- 4) Naclerio RM, Baroody FM, Togias AG.: The role of leukotrienes in allergic rhinitis: a review. *Am Rev Respir Dis*, 143 Suppl: 91-5, 1991.
- 5) Mizutani N, Nabe T, Imai A, et al.: Markedly increased nasal blockage by intranasal leukotriene D<sub>4</sub> in an experimental allergic rhinitis model: contribution of dilated mucosal blood vessels. *Jpn J Pharmacol*, 86: 170-82, 2001.
- 6) 今野昭義, 寺田修久, 山越隆行, 他.: 通年性アレルギー性に対するONO-1078の臨床効果-長期投与試験-. *臨床医薬*, 13: 2679-700, 1997.
- 7) 宮本昭正, 牧野荘平, 北村 諭, 他.: システイニルロイコトリエン受容体1拮抗薬: MK-476の成人気管支喘息に対する長期投与試験. *臨床医薬*, 17: 577-95, 2001.
- 8) Chervinsky P, Philip G, Malice M-P, et al.: Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92: 367-73, 2004.
- 9) Patel P, Philip G, Yang W, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 95: 551-7, 2005.
- 10) Shuei-Tu C, Ko-Hisiu L, Hai-Lun S, et al.: Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatric Allergy Immunol*, 17: 45-54, 2006.



Overview

# スギ・ヒノキ花粉飛散の 実際と花粉症の臨床

大久保公裕

日本医科大学耳鼻咽喉科

また今年もスギ・ヒノキ花粉症の季節が近づいてきた。花粉症というとスギ花粉症というイメージしか(患者さんも一般診療医も)わからない人が多いのではないだろうか。実際には2006年、2007年では1日のピークだけをみるとヒノキ花粉が多く飛散した日も多いのである。患者さんに聞いてみても4月5月が辛いという患者さんが多かったのが、特に2006年だったのでないだろうか。東日本では一部を除き、まだスギ花粉飛散がヒノキ花粉飛散より多い傾向であるが(図1, 2)、西日本では逆にヒノキ花粉飛散がスギ花粉飛散より多い傾向に近年は

ある。確かにスギの植樹はされないが、まだ植樹でヒノキを植える場合も多いと聞く。ヒノキ花粉症の重要性は今までも述べられてきたが、スギ花粉という圧倒的に多い花粉の前で、その重要性の実感がわからないのは当然かも知れない。しかし、現状では前述のようにスギ花粉飛散を凌ぐ勢いでヒノキ花粉の飛散は増加しており、抗原特異的免疫療法を花粉症の治療的戦略として行っているわれわれにはヒノキの抗原エキスの精製、そして標準化は必須の課題となっている。

東京都では花粉の自動観測システムを確立し、

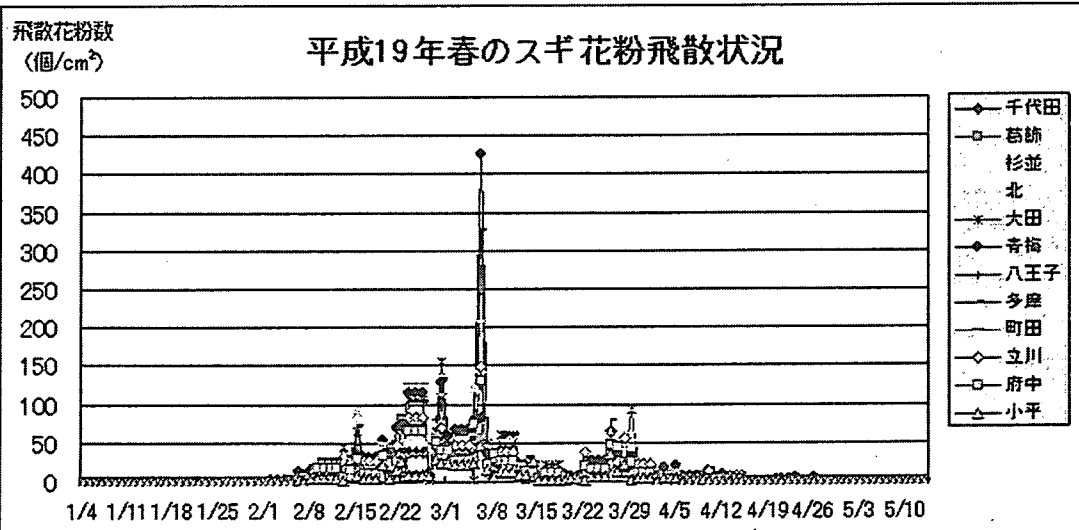


図1 平成19年春のスギ花粉飛散状況(東京都福祉保健局環境保健課のホームページより)

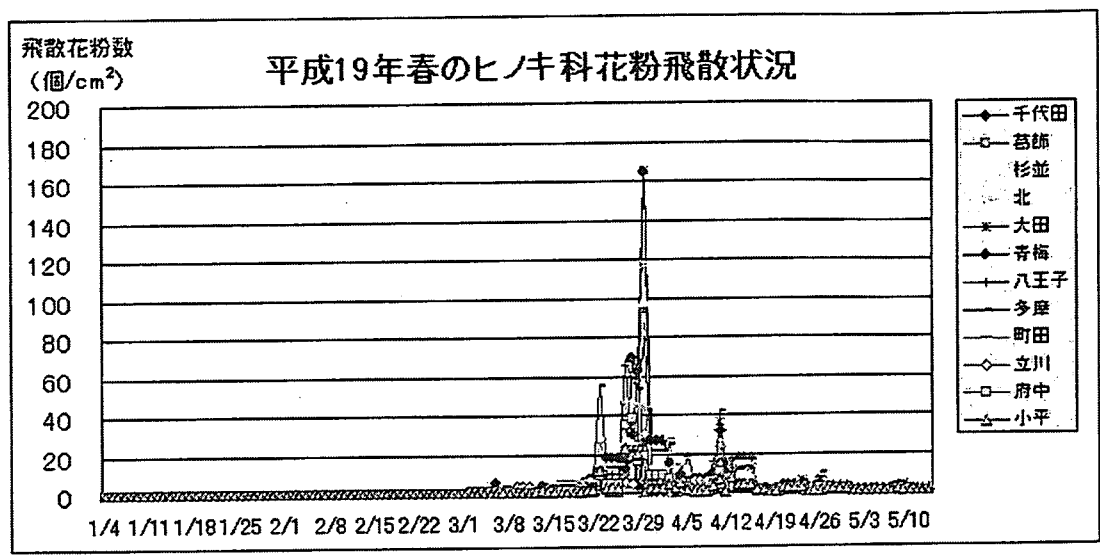


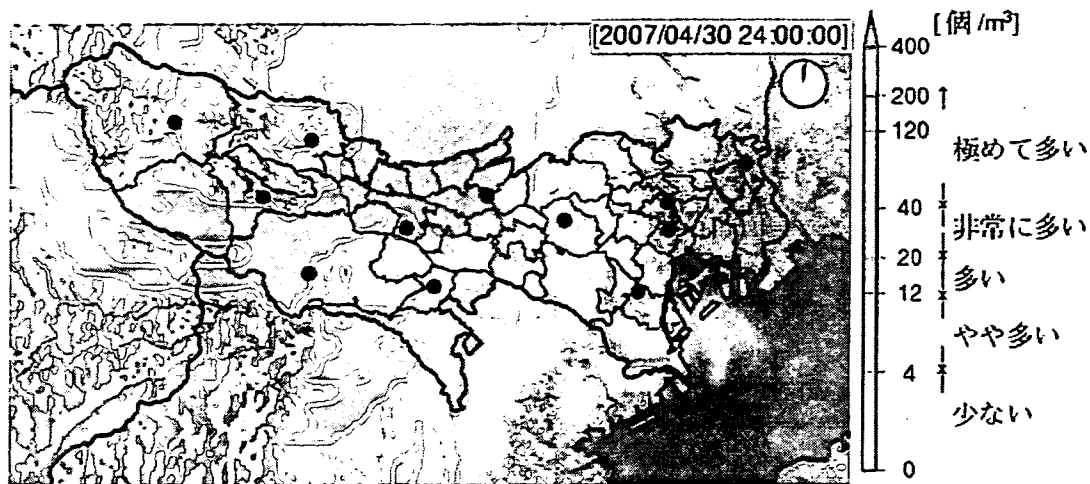
図2 平成19年春のヒノキ花粉飛散状況 (東京都福祉保健局環境保健課のホームページより)

花粉飛散の状況をリアルタイムに都民へ配信している(図3, 4)。測定箇所のデータ, 気象条件から花粉の濃度マップを作成し, 東京都での花粉の流れがわかるようなシステムを構築したのである。非常に綺麗なので花粉症診療に携わらない先生方にも是非見てほしいと考える。

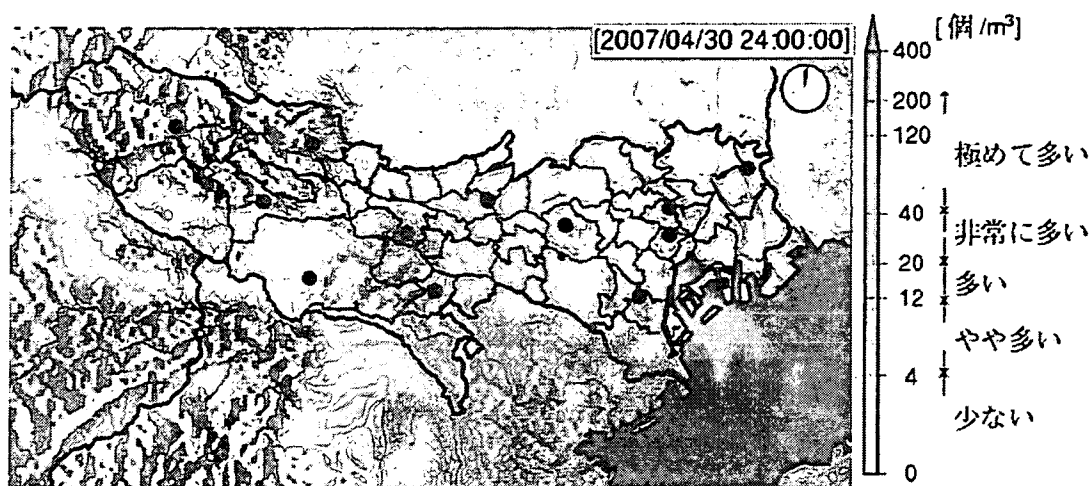
これらデータを配信している東京都は花粉症に関して最も積極的に関わっている自治体である。森作りの事業や花粉症治療に関する研究事業など多くのテーマを持って花粉症人口の多いメトロポリタン東京を支援している。その東京で平成18年(2006年), 19年(2007年)とスギ・ヒノキ花粉飛散が10年平均を割っている。執筆中の現時点では, スギ飛散数の予想の骨子となる日照時間や平均気温がわからないが, 2008年の花粉飛散が多いと予想する関係者(アレルギー専門医, 気象関係者, スギ花粉予想士)が多いのは事実である。何年も花粉症診療に携わっているわれわれは3年間続けてスギ・ヒノキ花粉飛散が平年より少ないことは今まで経験していない。推論ではあるが, 高い確率で平成20年(2008年)は多くの患者さんたちが強い症状に悩まされる。

国際的には一般家庭医(内科)やアレルギー専門医が診療の多くを受け持つ花粉症であるが,

日本では耳鼻咽喉科医が多くの診療をこなしている。耳鼻咽喉科医が行う花粉症に対するレーザー手術などを行っているのは私の知っている限りは日本だけではないかと考えられる。このような日本の状況が反映されずに鼻科学の中の「アレルギー性鼻炎」は徐々に呼吸器学の一部に入りつつある。国際的なガイドラインであるARIAが発表されてから, 日本でも徐々にこの傾向が強まっている。どのような花粉症診療が適正かは医療が変化している日本においては現段階では不明である。しかし鼻腔で生じているアレルギー反応を正確に判断するには鼻腔全体を見渡す必要もある。毎年花粉症の症状があり, 第2世代抗ヒスタミン薬で症状軽快が得られる症例であれば同じ薬剤をもらうのにわざわざ耳鼻咽喉科を受診するのは大変かもしれない。しかし毎年の薬剤で症状軽快が得られない場合には是非, 粘膜の状態を判断できる耳鼻咽喉科に紹介してもらいたいものである。患者さんのQOLは現在のところ耳鼻咽喉科を受診しても, 内科を受診してもあまり代わりがないという報告もされている。忙しいからといって耳鼻咽喉科や内科でも花粉症を軽く診療していると欧米のように花粉症は家庭医の疾患へ移行する可能性が否定できない。



図③ 4月30日のスギの花粉飛散マップ(東京都福祉保健局環境保健課のホームページより)



図④ 4月30日のヒノキの花粉飛散マップ(東京都福祉保健局環境保健課のホームページより)

花粉症診療のトピックスには、1つには研究的方法論として日本の新しい花粉曝露室の存在がある(図5, 6)。私がかん与している抗原曝露室 OHIO チェンバーは世界中の曝露室どこと比べても精度の高いものとなっている。これは北里大学に化学物質過敏症の検査室であるホルムアルデヒド曝露室を作成した空調の専門である新菱冷熱が作成に携わったからである。この

精度の高い曝露室で今後、多くの臨床試験が重ねられ、日本発の花粉症に関する多くのエビデンスが作られていくことを期待している。

もう1つのトピックスはやはり免疫療法であろう。先鋭化した免疫療法では数回の注射で花粉症に対し経年的な症状の抑制があるのである(短期免疫療法)。1つはブタクサ花粉症での報告で CpG モチーフを結合させた抗原による免