

対象および方法

1. 対象

2005年1月より3月までに表1に示す医療機関の耳鼻咽喉科外来を受診した16歳以上で、過去に花粉症と診断されたもの、またはアレルギー性の診断(皮膚反応, 鼻汁中好酸球数, 特異的IgE抗体定量法)のうちいずれか2つが陽性であったスギ花粉症患者を対象とした。さらに本試験への参加に対して同意を得た。

2. 投与方法・投与量

以下の2群に分けて比較検討した。原則としてラマトロバンは, 1回75mgを1日2回朝および夕食後または就寝前に経口投与, 抗ヒスタミン薬はベシル酸ベポタスチン1回10mgを1日2回経口投与した。

1) 初期治療群

東京都における過去のスギ花粉の飛散パターンから, スギ花粉本格飛散開始日を2月25日頃と想定し, 飛散前よりラマトロバンを単独投与した。本格飛散開始後はベシル酸ベポタスチンと併用し, ラマトロバンを少なくとも4週間継続投与した。なお, 本格飛散開始日までに症状が増悪した場合は, ベシル酸ベポタスチン10mgを1日1回頓用して使用可能とした。

2) 飛散後治療群

ラマトロバンおよびベシル酸ベポタスチンを始めから併用し, 本格飛散開始後少なくとも2週間継続投与した。

3. 併用薬および併用療法

治療期には原則として試験薬剤以外の併用薬剤は使用しないことにした。ただし, 花粉症症状が強く, 試験担当医師がやむを得ないと判断した場合には, 症状に応じてアレルギー治療薬を使用し, ガイドライン²⁾に準じてMedication Scoreを与えた。しかし, 点眼薬はMedication Scoreとして加算しなかった。また, 減感作療法が奏効している患者についても同様にMedication Scoreを与えた(表2)。

表1 参画医療機関

聖路加国際病院 耳鼻咽喉科
東京女子医科大学東医療センター 耳鼻咽喉科
日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
東京慈恵会医科大学付属病院 耳鼻咽喉科
アイランド豊島クリニック
東京慈恵会医科大学付属第三病院 耳鼻咽喉科

4. 除外症例

効果判定を妨げる鼻疾患(鼻茸, 肥厚性鼻炎, 急性・慢性鼻炎等)を合併している患者, 効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の投与が避けられない患者, 季節前に外科的治療を施行した患者, 重篤な肝, 腎, 血液障害を有する患者, 試験薬に対して過敏症のある患者, 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者, その他主治医が不適当と判断した患者は調査対象から除外した。

5. 観察項目および評価方法

1) 花粉飛散状況

東京都品川区の遠藤耳鼻咽喉科・アレルギークリニックにおいて, 落下法にてスギ・ヒノキ花粉飛散量の測定を行った。ダーラム型花粉捕集器に白色ワセリンを塗布したスライドガラスを24時間放置し, 回収された標本をCalbera液で染色後, 1cm²当たりの花粉数を測定した。

2) 鼻症状および日常生活の支障度

患者に花粉症日記を交付し, 毎日の鼻症状(くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉), 日常生活の支障度をガイドライン²⁾(表3)に準じて記載するよう指導した。また, 患者来院時に問診を行い, その程度を表4に従って5段階で判定した。

3) QOL評価

日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ) No.1およびNo.2鼻眼以外の症状用を使用し評価した³⁾。初期治療群は試験開始時, 飛散ピーク時と想定した3月10日および飛散終了時と想定した4月10日に, 飛散後治療群は3月10日および4月10日に, 患者に調査票を記入させた。なお, 3月10日および4月10日の前後2週間に記入した症例は, それぞれに含み解析に用いることとした。

4) 有効性評価

(1) 症状別スコア

鼻症状(くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉)および日常

表2 Medication Score

第1, 第2世代抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬	1点
抗プロスタグランジンD ₂ -トロンボキサナ ₂ 薬, 抗ロイコトリエン薬	1点
点鼻用血管収縮薬	1点
点鼻ステロイド薬	2点
経口ステロイド, 抗ヒスタミン薬の合剤	3点
交感神経刺激薬	1点
減感作療法: 維持量前	0.5点
減感作療法: 維持量後	1点

表3 アレルギー性鼻炎症状

程度 種類	+++	++	+	-	
くしゃみ 発作	21回以上	20回~11回	10回~6回	5回~1回	0回
鼻漏	21回以上	20回~11回	10回~6回	5回~1回	0回
鼻閉	1日中完全 につま まっている	鼻閉が非 常に強 く、口 呼吸が 1日の うち かなりの 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 全 くない が、鼻 閉あり	なし
日常生活 の支障度	全く仕事 ができない	仕事 が手 につか ないほ ど きしい	(+++) と(+) の間	仕事 にあ まり 差 し支 えな い	支障 なし

表4 重症度分類

程度および 重症度	くしゃみ発作または鼻漏*					
	+++	++	+	-	-	
鼻閉	+++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	++	最重症	重症	重症	重症	重症
	+	最重症	重症	中等症	中等症	中等症
	-	最重症	重症	中等症	軽症	軽症

*くしゃみや鼻漏の強い方をとる

生活の支障度を次のように5段階でスコア化した(-:0点, +:1点, ++:2点, +++:3点, ++++:4点)。

(2) 三主徴スコア

くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉のスコアの総計を三主徴スコアとした。

(3) 重症度

くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉のスコアをもとに表4に基づいてスコア化した(-:0点, +:1点, ++:2点, +++:3点, ++++:4点)。

(4) Medication Score

ガイドライン²⁾(表2)に基づきスコア化した。

(5) Symptom Medication Score

使用薬剤および症状重症度を加算しスコア化した。

(6) QOL 評価

JRQLQ No.1 および No.2 鼻眼以外の症状用の各スコア評価法については奥田⁵⁾の方法に基づき, JRQLQ No.1は, なし(いいえ):0点, 軽い:1点, ややひどい:2点, ひどい:3点, とてもひどい:4点, また JRQLQ No.2 鼻眼以外の症状用は, いいえ:0点, 困らない:1点, すこし:2点, かなり:3点, 大いに:4点, とスコア化した。

5) 安全性評価

薬剤投与中に有害事象(臨床検査値異常を含む)が発現した場合は, その症状, 重篤度, 程度, 発現日, 処置, 転帰等を調査票に記入するとともに, 薬剤との因果関係について, 関係なし, 関係あるかもしれない, 多分関係あり, 評価不可能の4段階に分類した。

6) 統計学的解析

各鼻症状スコア, Medication Score および QOL スコアの群間比較の解析にあたっては, Mann-Whitney の U 検定, 背景因子の偏りの検定には Fisher の直接確立計算法および Wilcoxon の順位和検定, 年齢および罹病期間の比較は t 検定を用い, 検定の有意水準は両側 5% 未満とした。

結 果

1. 花粉飛散状況

2005 年の東京都品川区におけるスギ花粉の飛散開始日(1個/cm²が2日以上続いた初日)は2月22日であった。また, 本格飛散開始日(20個/cm²以上飛散した日)は2月23日であり, この日を境に初期治療群と飛散後治療群に分けた。スギ花粉飛散のピークは3月初旬以後で例年より遅かったが, その後大量飛散となり3月18日には1,631個/cm²と1日あたりの花粉飛散数としては史上最多を観測した。その後4月初旬まで大飛散となり, 5月中旬まで飛散が継続した。スギ花粉総飛散数は10,999個/cm²と, 品川区での観測史上最多の飛散であった。一方, ヒノキ花粉の飛散開始日は3月18日であり, 4月初旬には大量飛散となり4月7日には795個/cm²と1日あたりの史上最多を記録した。その後も5月中旬まで飛散が継続し, 総飛散数は3,020個/cm²とヒノキ花粉も同様に品川区での観測史上最多となった。

2. 解析対象症例

2005年1月から5月までに本試験に参加した総症例は105例であった。このうち有効性解析から除外した症例は, 初期治療群で患者の都合により来院しなくなった2例, 飛散前より点鼻ステロイド薬を使用した1例, および飛散前より抗ヒスタミン薬を通常用量で併用していた1例の計4例で, 有効性解析対象例は101例(初期治療群60例, 飛散後治療群41例)であった。このうち, 鼻症状の有効解析対

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 (%)	飛散後治療群 (%)	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		
	充全型	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

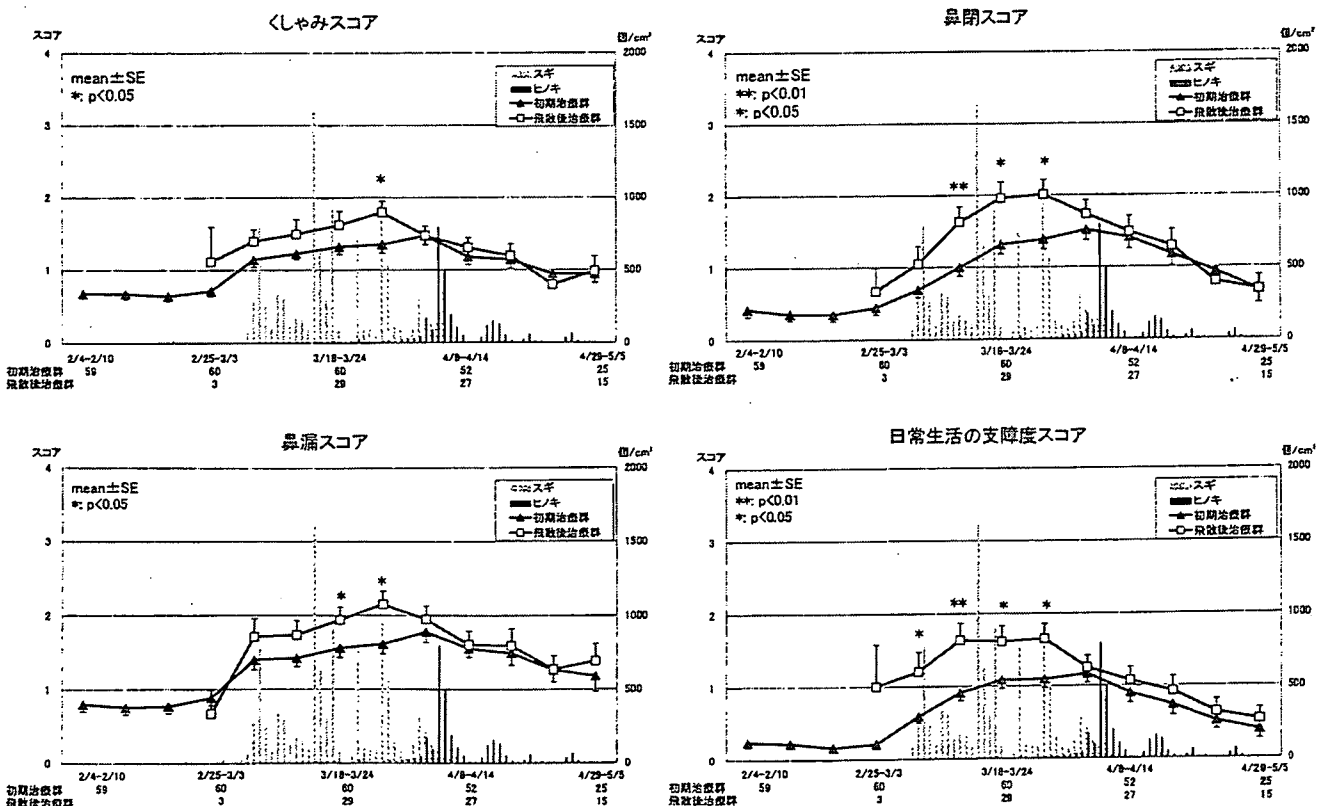
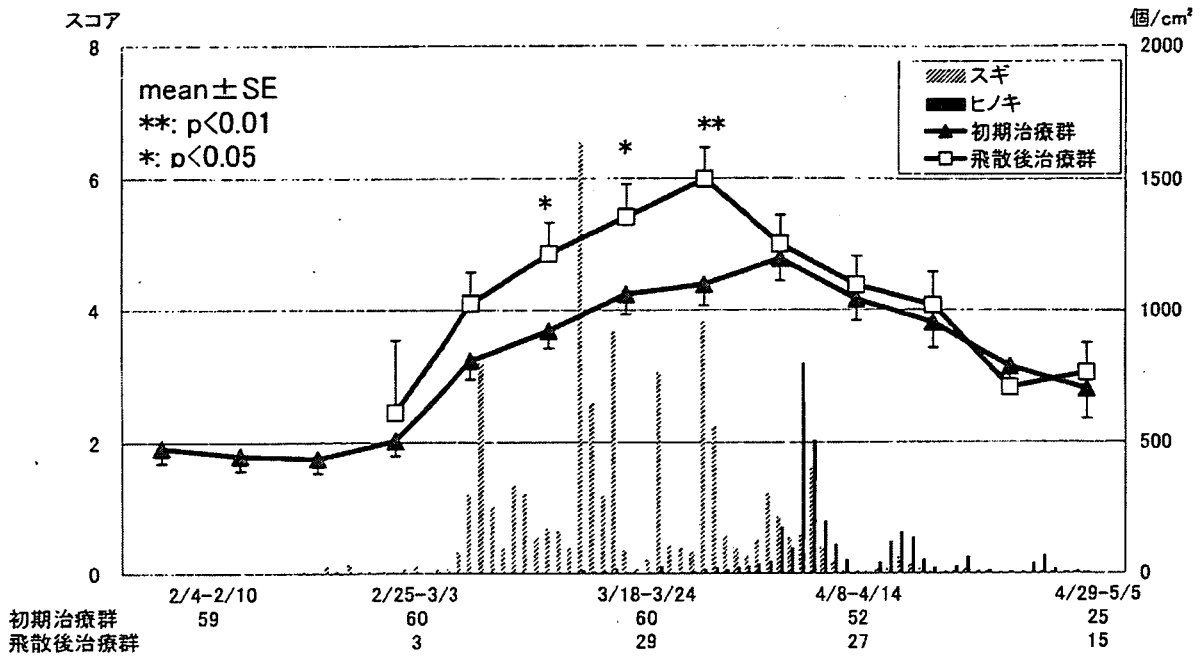


図1 鼻症状スコアおよび日常生活の支障度

三主徴スコア



重症度スコア

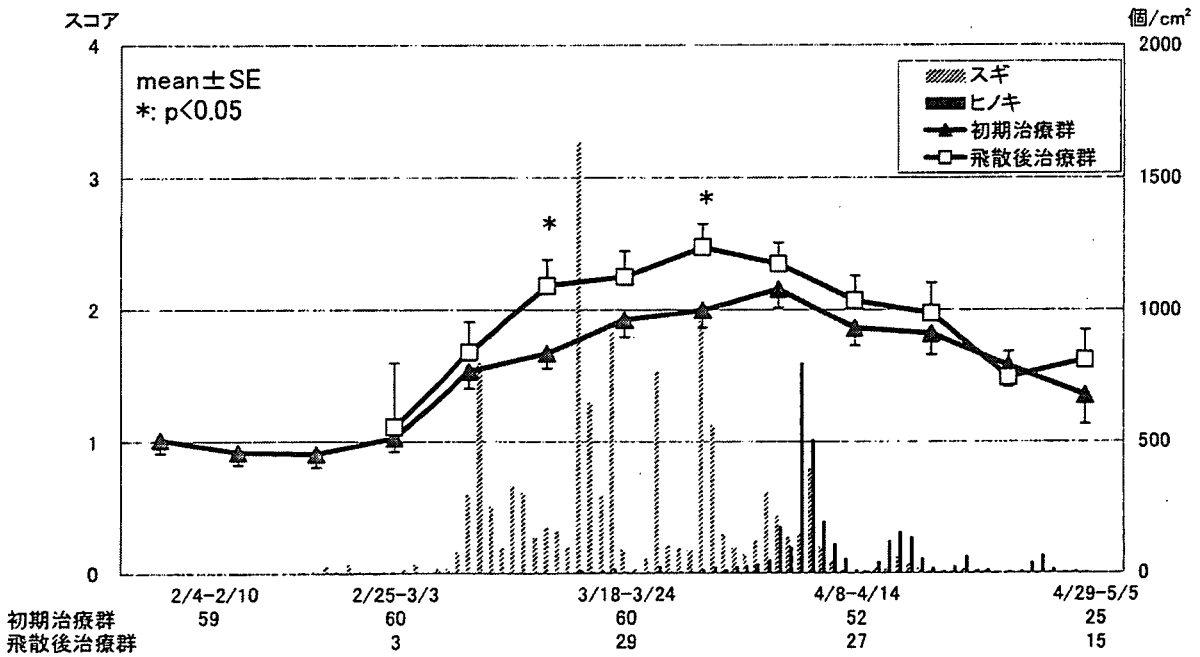


図2 三主徴スコアおよび重症度スコア

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

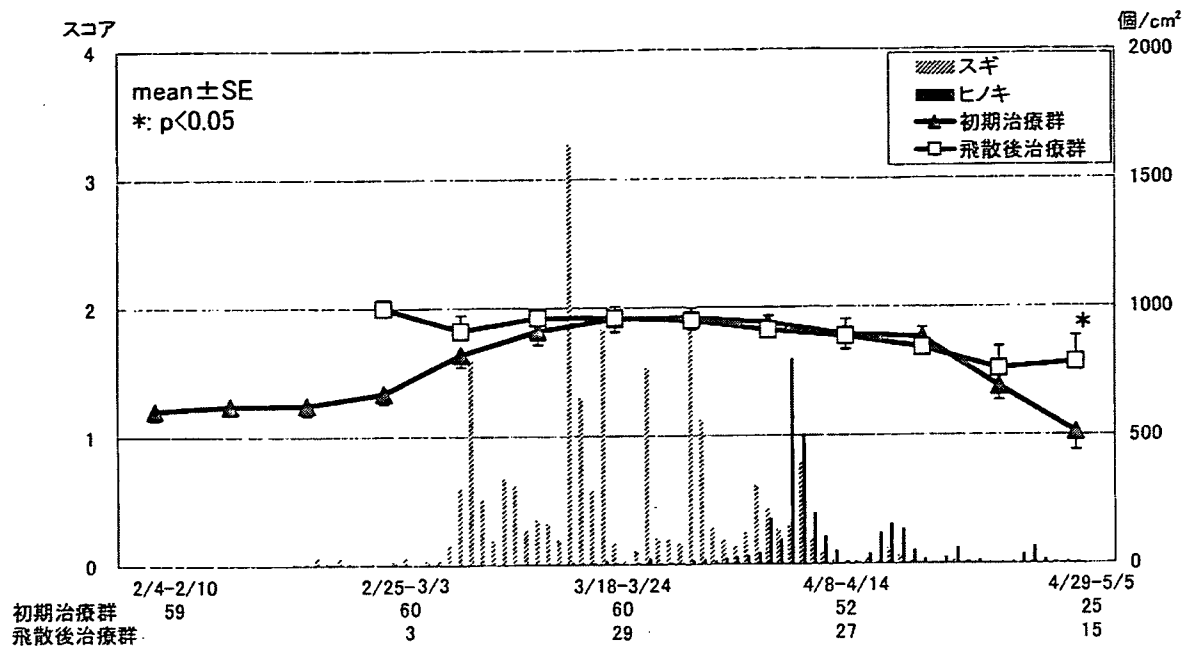
1) JRQLQ No. 1

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

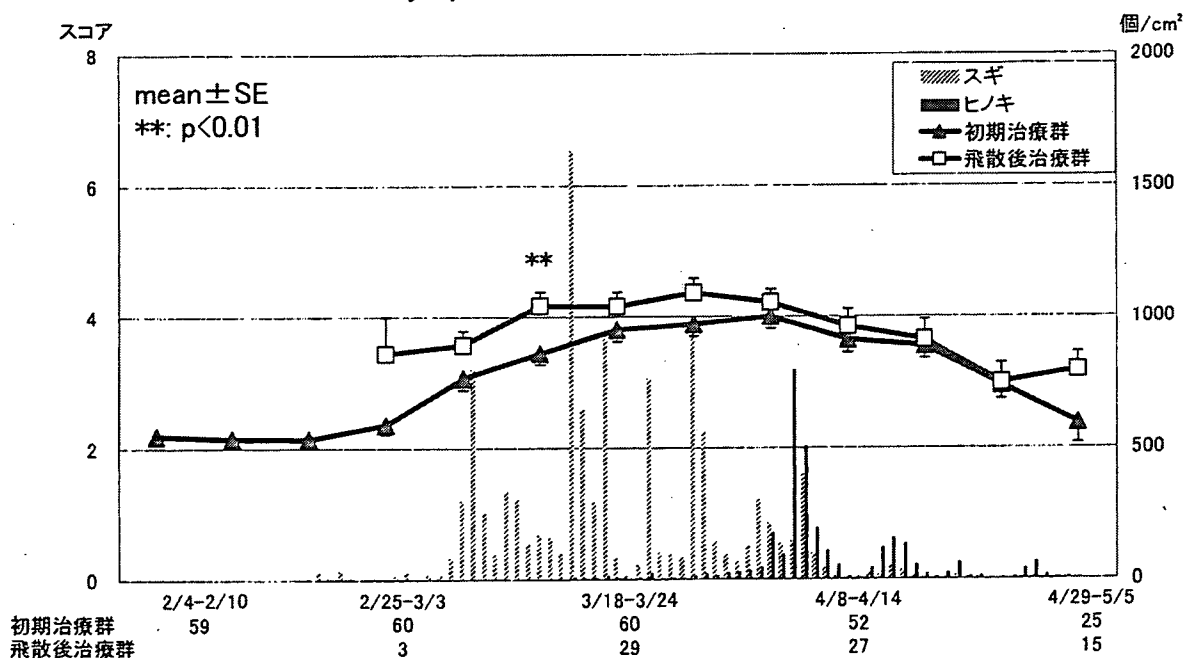


図3 Medication Score および Symptom Medication Score

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、

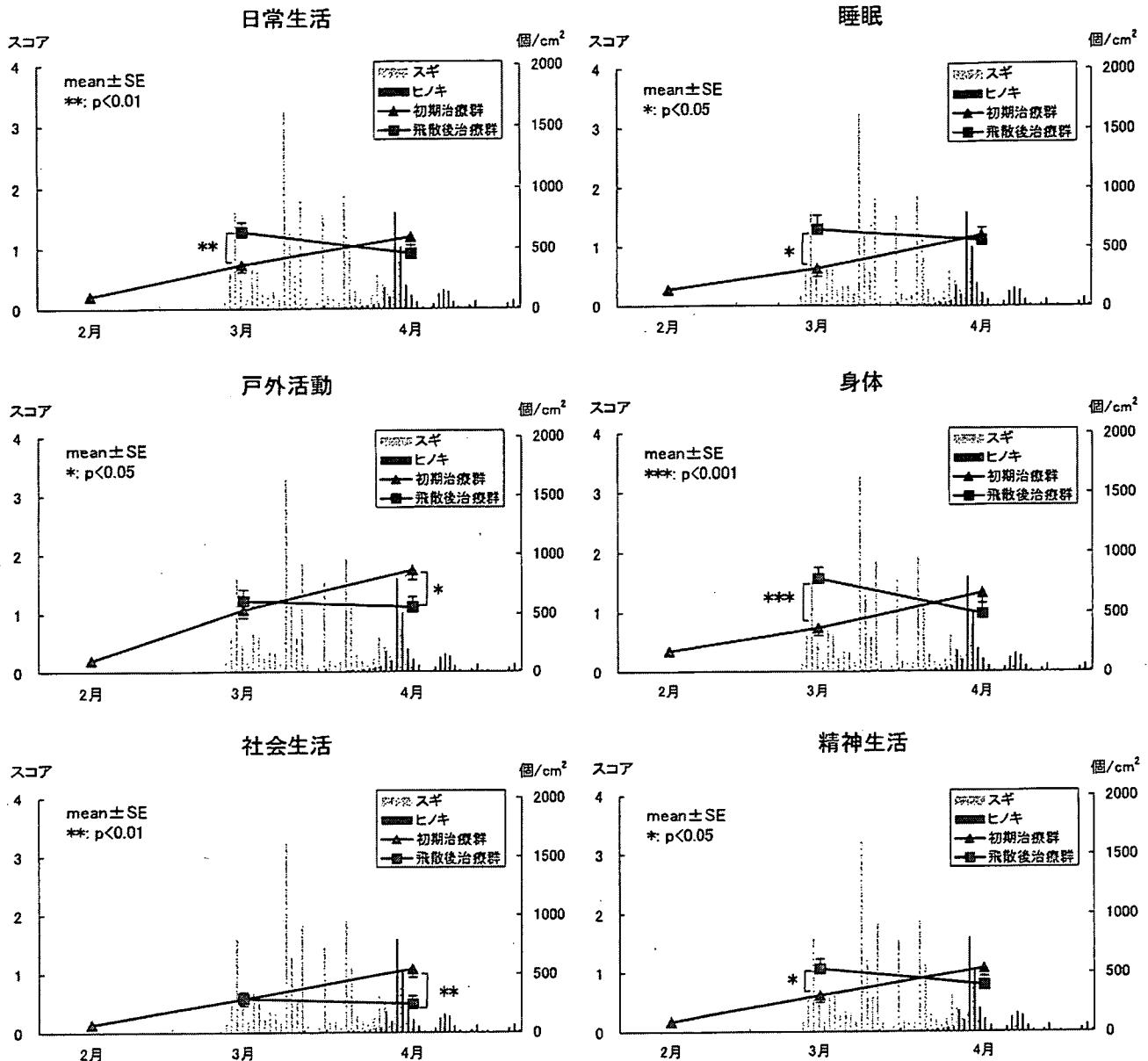


図4 JRQLQ No. 1

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⁶⁻¹¹⁾。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¹²⁾。

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

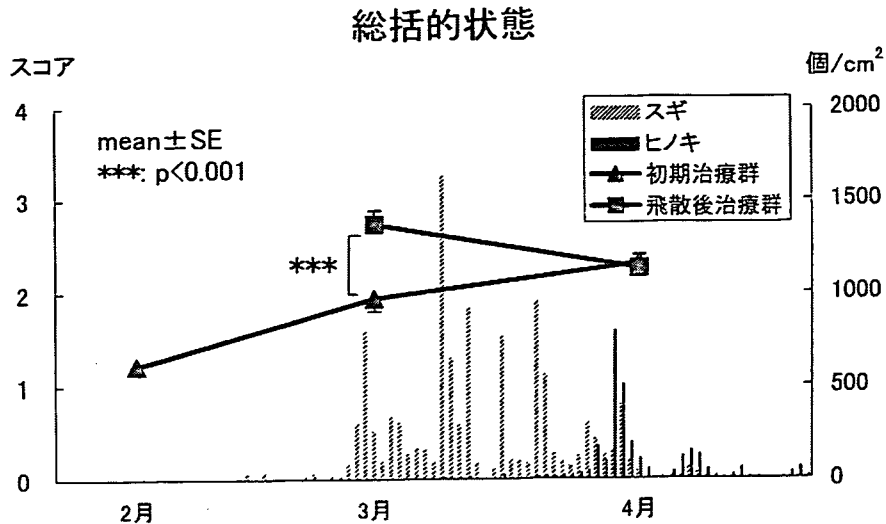


図5 JRQLQ No.1 総括的状态

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/cm²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/cm²を記録した。ヒノキ花粉総飛散数は3,020個/cm²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⁹⁾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⁹⁾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/cm²およびヒノキ452個/cm²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。

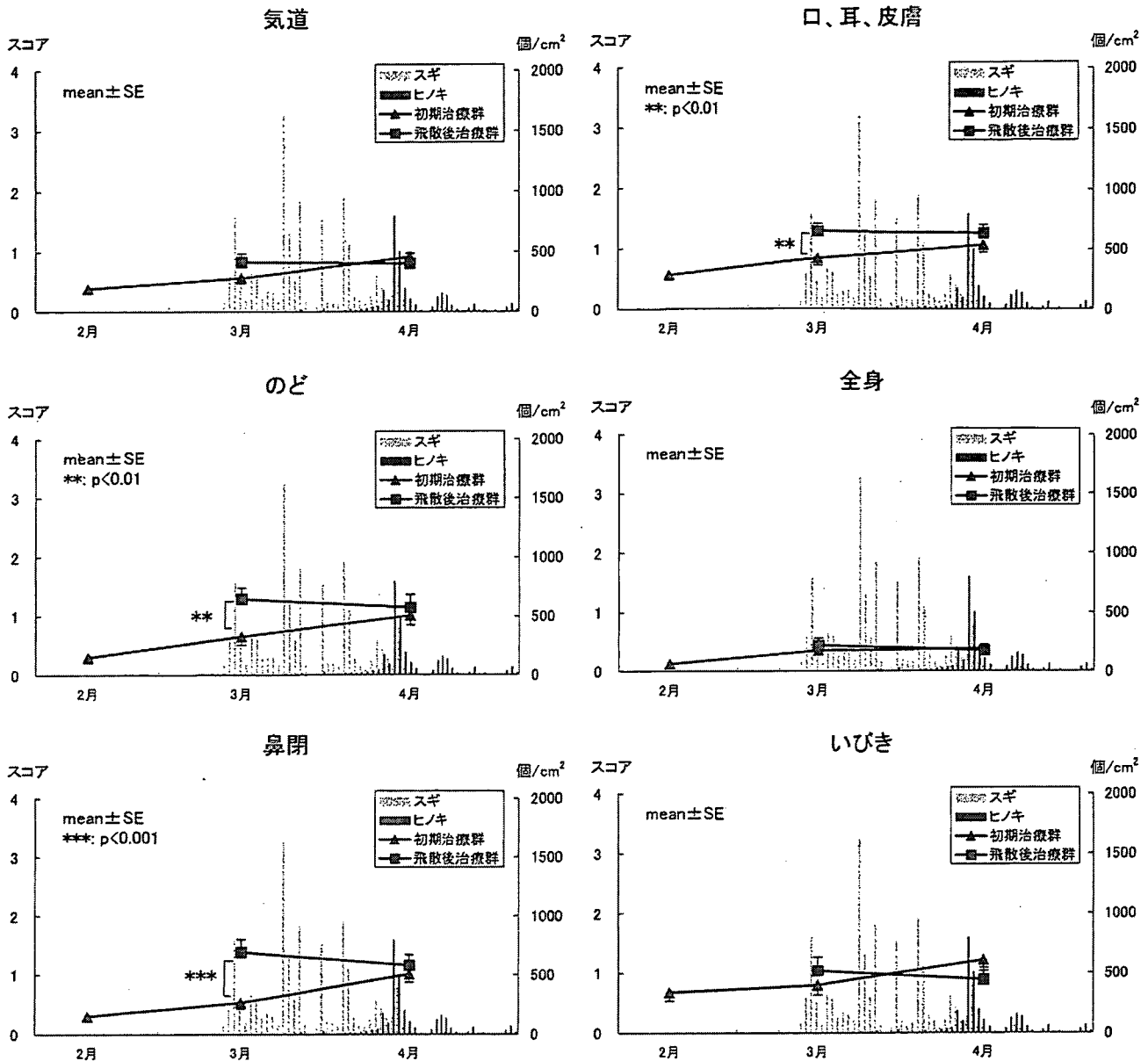
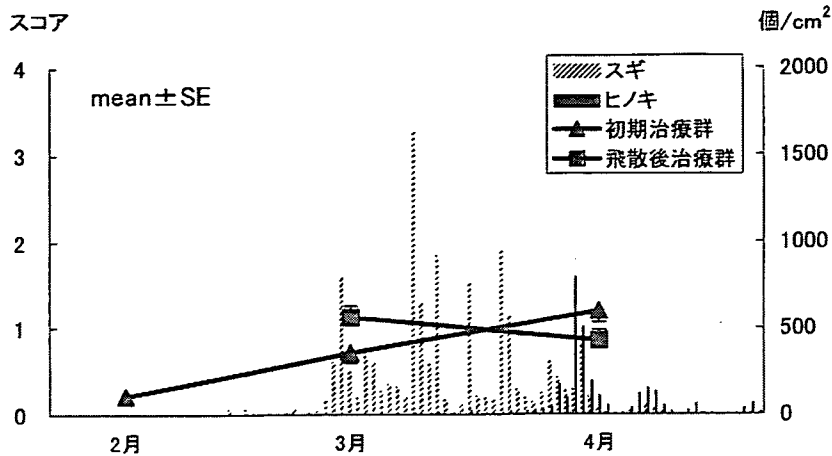


図6 JRQLQ No. 2 鼻眼以外の症状用

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^{13,14)}。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

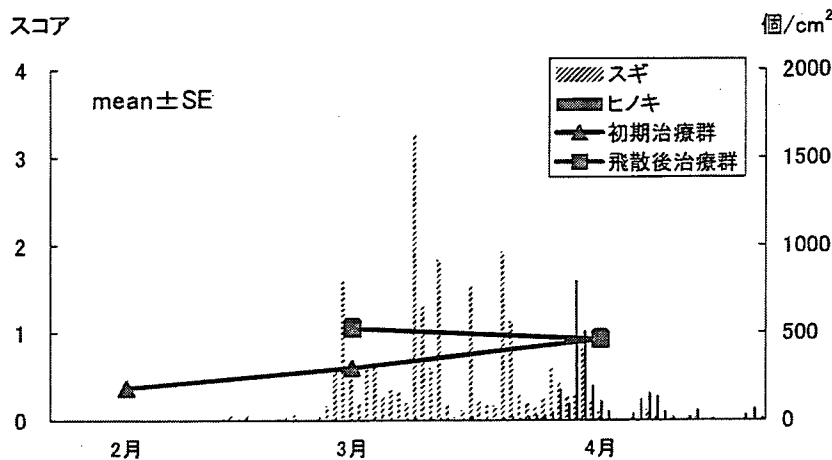


図7 JRQLQ No.1およびNo.2 鼻眼以外の症状用のQOL全項目の平均値

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¹⁵⁾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 (ベシル酸ベポタスチン)

- 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 稔, 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/cm³ 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

厚生労働省科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療事業)
分担研究報告書

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

分担研究者: 日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科 後藤穰

研究要旨

スギ花粉症に対し、いかに QOL を損なわず患者満足度の高い治療を提供することができるのか、重要である。対症療法だけでなく、根治的治療の役割も大切であり、現行の注射法だけでなく舌下免疫療法によるスギ花粉症治療の確立と普及が課題である。また治療効果発現のメカニズムについて基礎的研究のデータを蓄積する必要がある。

A. 研究目的

①花粉症を治癒に導くと考えられている方法は唯一免疫療法だけである(IT: Immunotherapy)。しかし現行の IT が一般的な治療にならない理由は、ショックを起こす危険性があることであり、このような IT の副作用を減少させるために欧米では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。本研究ではスギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果を評価する。

②舌下免疫療法の効果発現メカニズムは不明な点が多い。血清学的検査や症状の推移によって臨床的な有効性は確かめられているが、治療エキスを投与される場所、すなわち口腔粘膜における免疫動態についての検討は少ない。口腔粘膜として、口蓋扁桃上皮から擦過片を採取し、扁桃上皮においてどのような免疫関連蛋白の増減があるのか検討する。

B. 研究方法

①舌下免疫療法(SLIT)についてインフォームドコンセントを得たスギ花粉症ボランティアを対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。治療に使用した抗原エキ스는、鳥居薬品製標準化スギ花粉治療用エキスをを使用した。治療開始濃度は 2JAU/ml とし、1 週ごとに 10 倍高濃度のエキスを投与し 2000JAU/ml まで漸増した。これは従来の注射法で投与する維持量の約 10 倍に相当する。花粉飛散季節では最終的に 1 週間に 1 回の投与とした。2005 年は単年の効果、2006 年、2007 年は 2 年間の治療継続の効果を検討した。2005 年の症例数は実薬群 8 例、プラセボ群 6 例だった。2006 年から 2007 年の症例数は実薬 43 例、プラセボ 36 例だった。季節中の症状について実薬群とプラセボ群の症状スコア、重症度スコア、薬物スコアを日記によって評価し、QOL は日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票(2002 度

版)によって評価した。スギ花粉飛散数は東京都福祉保健局による千代田区のデータに基づいた。

②スギ花粉症ボランティア 4 人に対しスギ花粉非飛散期に治療エキスを舌下投与し、投与前と投与後の口蓋扁桃上皮を擦過して得られた上皮についてマイクロアレイ法によって mRNA の測定を行った。

試験デザインについては、日本医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

①花粉飛散数は 2005 年が 10625 個/cm²、2006 年が 1048 個/cm²、2007 年は 1514 個/cm²花粉飛散数だった。2005 年はスギ花粉飛散が多い 3 月初旬から 4 月の症状を見ると実薬群では症状の軽症化が認められるが、プラセボ群では重症以上の症状が遷延化していることが示された(図 1)。

治療による QOL の変化を比較すると、プラセボ群では飛散数が増加すると QOL も悪化したが、実薬群で QOL の変化が少なかった。つまり SLIT によって花粉症患者の QOL はスギ花粉飛散中でも悪化しにくい傾向を示した。

経過中、局所および全身性の副作用は発生しなかった。

②4 人について測定したが、うち 2 名は口腔内常在細菌による汚染のため RNA の抽出が困難だった。2 人の結果について示すと、治療エキス投与後に 2 倍以上共通して増加した遺伝子は 91 遺伝子あり、immunoglobulin J polypeptide, linker protein for immunoglobulin alpha and mu polypeptides (IGJ)、DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily A, member 4 (DNAJA4) などが上昇していた。

D. 考察

①IT は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ので一般医家には普及していない。今回の結果から SLIT は季節中の症状の重症化を防ぐことによって、花粉飛散期の症状を軽症

化している傾向があった。花粉症患者はスギ花粉が多く飛散する時期でもQOLを悪化させることが少なく、シーズンを過ごすことが可能になると考えられる。また副作用もなく安全に治療できる。

②共通して増加した遺伝子について、免疫学的に意義のあるものを選択しreal time PCRによってmRNAの測定をする必要がある。

E. 評価

1) 達成度

舌下免疫療法の有効性を確認することができたが、抗原量すなわち花粉飛散数によって効果が影響を受けてしまう。さらに複数年での研究や長期的な治療を行うことによる有効性の維持が可能か検討すべきである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について
免疫療法は日本では一般的ではないが、欧米では根治療法として広く普及している。本邦のこの分野での出遅れを解消できる。また、免疫療法を施行すれば他のアレルギー疾患の予防効果もあると期待されている。

3) 今後の展望

免疫療法を幼小児期に実施することができれば喘息などの発症を抑えることが期待できる。薬物療法に伴う医療費の削減を期待できる。

4) 研究内容の効率性について

花粉症の治療研究は気象条件や花粉数に大きく影響されてしまうので、結果が評価するためには長期的な研究の継続が必要である。

F. 結論

①スギ花粉症の症状を抑制し、薬物の使用量を減少させられるSLITは医療経済上でも有用な方法である。今後はSLITの長期的な効果を評価し、多くの症例を長期的に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。

②治療エキスの投与部位での蛋白量の変化を評価することによって、より有効性を高める治療エキスの開発や投与方法を改良する手がかりになる。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	19件
原著論文による発表	0件
それ以外の発表	25件

学会発表

- 第55回アレルギー学会総会 シンポジウム
「花粉症に対する舌下免疫療法・液剤（耳鼻咽喉科領域における免疫寛容・減感作療法の最前線）」
- 第25回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 シンポジウム
「スギ花粉症に対する舌下免疫療法」
- 第56回日本アレルギー学会秋期学術大会シンポジウム
「スギ花粉症に対する舌下免疫療法の二重盲検比較試験」

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	2件
それ以外の発表	0件

論文

- Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergology International*. 2005;54:167-171
- Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eyes: a clinical study. *Rhinology*. 2005; 43: 266-270

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

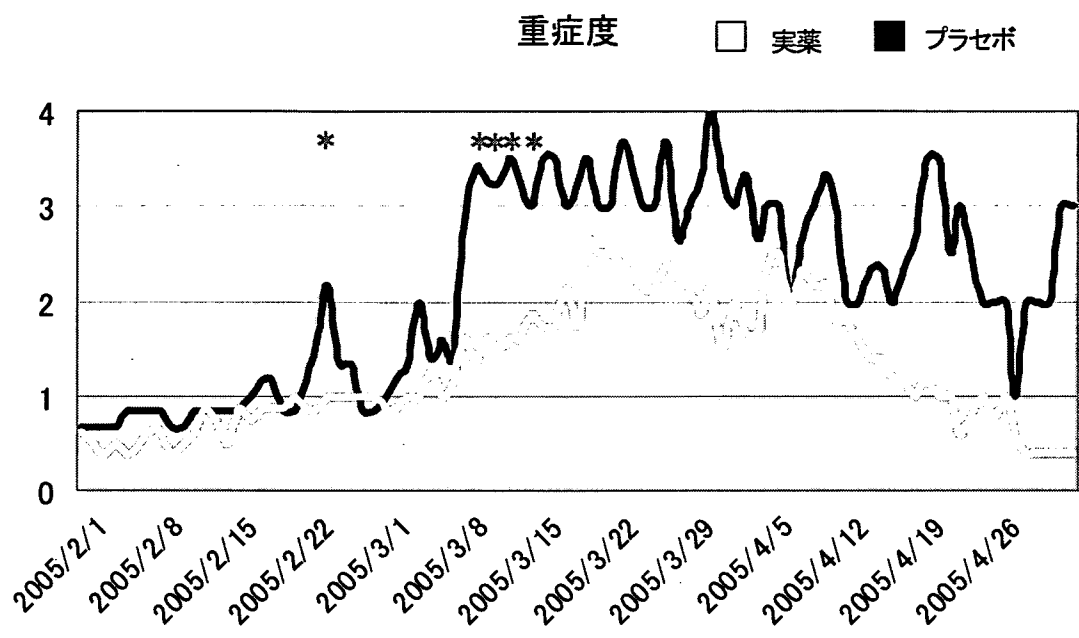


図1 舌下免疫療法による重症度スコアの変化 (2005年)

アレルギー性鼻炎

Allergic rhinitis - diagnosis & treatment

特集

後藤 穰
GOTOH Minoru

アレルギー疾患へのアプローチ Key words 鼻アレルギー ガイドライン 初期療法 免疫療法

アレルギー性鼻炎、花粉症の診断は、日常診療では比較的容易と考えられがちである。問診で症状や好発時期を聞き取り、的確な検査をすれば、まず間違った診断をすることは少ないだろう。この章では正確な診断をするための必要な知識を整理し、診断と治療について解説したい。

診断

1. アレルギー性かどうか

鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版(改訂第5版)¹⁾によれば、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の症状があって、①血清特異的IgE抗体検査または皮膚テスト(皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテスト)、②鼻汁好酸球検査、③鼻誘発検査、の3つのうち2項目以上陽性をアレルギー性鼻炎と診断できる。①は感作しているかどうか、③は発症しているかどうかの診断法である。小児や花粉症の非季節期の場合、これら3項目がすべて施行できなくても、典型的症状があり一項目が陽性であればアレルギー性鼻炎と診断してよい。しかし、鼻汁好酸球のみが陽性の場合には好酸球増多性鼻炎との鑑別に十分注意する。必要十分な検査をすれば、アレルギー性鼻炎の場合、95%程度までは原因診断が可能であると言われている。

血清特異的IgE抗体検査は、一度に多種類の抗

日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師

原検索をできるので非常に有用な手段であるが、結果が出るまでに数日間を要することや、検査コストがかかるという問題がある。皮膚テスト(皮内テスト、プリックテストなど)は外来で容易に行え、15分後には結果が判定できるという利点がある。皮内テストが最も信頼性、再現性が高く、われわれの施設では皮内テストを行っている。検査日に10種類程度の検査を行うことができるが、幼児では疼痛のため施行できないことも多い。また、アレルギー用薬を使用していると偽陰性になることがあり、検査前には最低でも1週間は薬物の使用を制限する。皮内テストによる副反応やアナフィラキシーの可能性を考えれば、プリックテストを行う施設も多い。実際、米国アレルギー学会の指針でも、アレルゲンの診断にはプリックテストを勧めている。

鼻汁好酸球検査は、患者鼻腔から鼻汁を採取し検査する。綿棒で採取すると鼻粘膜上皮細胞などが混入するので、できるだけ薬包紙などの表面がツルツルの紙に鼻をかませ、それをスライドグラスに薄く塗布する。その後、乾燥させてハンセル

表1 病型分類(文献1より)

種類 \ 程度	+++	++	+	-	
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	+未満
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	+未満
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、 かなりの時間 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	+未満
日常生活の支障度*	まったくでき ない	手につかない ほど苦しい	(+++と+)の 中間	あまり差し支 えない	+未満

*日常生活の支障度：仕事, 勉学, 家事, 睡眠, 外出などへの支障

表2 重症度分類(文献1より)

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏*				
		+++	++	+	-	
鼻閉	+++	最重症	[完全型]			
	++	最重症	重症	[完全型]		
	+	最重症	重症	中等症	[完全型]	
	-	最重症	重症	中等症	軽症	[完全型]
	-	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

*くしゃみか鼻漏の強い方をとる

[くしゃみ・鼻漏型] [鼻閉型] [完全型]

従来の分類では、重、中、軽症である。スギ花粉飛散の多いときは重症で律しきれない症状でも起こるので、最重症を入れてある。

染色液(エオジノステイン)で染色し、顕微鏡で好酸球数の程度を判定する。簡易法で行えば乾燥後数分間で検査できるので習得すべき方法である。花粉症では検査日によって好酸球が陽性でない場合も多いので、疑わしい場合には外来で再検することが必要である。

鼻誘発試験は、唯一発症しているかどうかを評価できる方法である。誘発ディスクの種類が限られており(日本では、ハウスダスト、ブタクサのみが鳥居薬品から市販されているだけである)、実施にはどうしても制限がついてしまう。われわれの施設では、市販されていない抗原の場合、コントロールディスクに診断用エキスを滴下し診断用に用いることもある。鼻誘発検査は、確定診断に非常に有用な検査だが、耳鼻咽喉科診察の手技ができないと不可能な検査法である。

2. 病型診断(表1)

ガイドラインにある治療法を選択する場合、病型と重症度の判定が必要になる。病型診断は、くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、完全型の3つに分類できる。くしゃみと鼻漏は、主にヒスタミン刺激による知覚神経反射と鼻腺からの分泌によるところが大きい。これらの症状は、ほぼパラレルに推移することが多く、くしゃみだけ、鼻汁分泌だけを呈する症例は少ないと考えられている。くしゃみ、鼻漏のどちらかひどいほうの重症度を、くしゃみ・鼻漏型の重症度とする。鼻閉は、主に血管に作用するロイコトリエンなどを代表とする化学伝達物質によって、血管拡張や細静脈からの漏出によって引き起こされる。完全型は、この2つの症候が同程度に現われたものである。

3. 重症度診断(表2)

重症度の診断は、治療法を選択する時に必要な項目である。軽症例の治療法、重症例の治療法、どの重症度にも必要な治療法などがガイドラインには推奨されている。重症度によって治療方針を検討することが重要なのは言うまでもないが、薬剤の選択に限れば、病型診断を重視した処方内容を検討するのが実情に即している。

専門外来での検査

以上のような診断手順を経て、免疫療法を導入する場合は抗原閾値検査を行う。

抗原閾値検査では、患者の症状を引き起こしているアレルゲンに対し、10倍希釈ごとに診断液を作成し、皮内反応が初めて陽性になる最小の濃度(反応閾値)を決定する。喘息などの合併症例では、反応閾値を10倍希釈した濃度から免疫療法を導入するが、ほとんどの症例では反応閾値から免疫療法を開始できる。日本医科大学耳鼻咽喉科では、閾値の0.05ml からスタートして0.1ml→0.3ml→0.5ml と増量し、10倍濃い濃度の0.1ml→0.3ml→0.5ml と順次漸増して注射している。

治療法の選択

I型アレルギー疾患の典型であるアレルギー性鼻炎の治療では、①抗原除去・回避、②薬物療法、③手術、④免疫療法の4つの柱がある。個々の症例によってこれらを組み合わせ、十分な効果を引き出すことが重要である。

1. 抗原除去・回避

花粉症の場合、マスク、メガネ、空気清浄機、掃除機、吸入器などさまざまな花粉症用商品が市販されている。最近では玄関にエアーシャワーが装備されたマンションもあり、室内への花粉の侵入を効率的に減らすことが可能になった。

マスクは従来からあるガーゼ素材のものや不織

布でできたもの、平面的なものや立体マスクなどの種類がある。また、鼻内に塗布する軟膏状のものや鼻腔内に挿入する小型のものまである。不織布製のマスクは、素材としては花粉を95~99%通過させないと宣伝しているが、構造的に隙間ができればそこから花粉は侵入してしまう²⁾。

メガネは側面に花粉を防ぐためのプロテクターがついた、ゴーグルのような構造になったものが多い。

空気清浄機、掃除機は花粉を含めて抗原物質を除去するためには重要なアイテムである。しかし、花粉は屋外と異なり室内では速やかに落下するので、空気中に浮遊することは少ない。室内の花粉を少なくすることよりも花粉を室内に持ち込まないことが大切である。

2. 薬物療法

鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版(改訂第5版)には、従来は通年性アレルギー性鼻炎だけだったが、花粉症に対しても重症度に応じた治療法の選択が示された(表3)。初期療法についての記述や点眼薬について記載されているところが新しい。原則的には、軽症例は単剤治療、中等症以上になると内服薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用が推奨されている。

1) 初期療法

初期療法はすでに日常診療でも広く行われている治療で、花粉が本格飛散する前から薬物療法を開始する。薬物の効果が安定するまでに、数日から1~2週間必要とすることを補う意味もある。少量の抗原量(花粉数)でもひどい症状が出る感受性の高い患者にはとくに有効である。

2) 軽 症

軽症例では、病型による薬剤の変更は必要ない。症状に応じて鼻噴霧用ステロイド薬を併用しても良い。

3) 中 等 症

中等症以上になると、病型を考慮した薬剤の選択が重要である。くしゃみ・鼻漏型では、抗ヒス

表3 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択(文献1より)

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
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遊離抑制薬 ②第2世代抗ヒスタミン薬 ③抗LTs薬 ①, ②, ③のいずれか一つ	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ①と点眼薬で治療を開始して、必要に応じて②を追加	第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs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 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻血管収縮薬を治療開始時の7~10日間に限って用いる 鼻閉がとくに強い症例では経口ステロイド薬を4~7日間処方して治療開始することもある
		点眼抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			点眼抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬またはステロイド薬	
						鼻腔形態異常を伴う例では手術
					特異的免疫療法 抗原除去・回避	

タミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬でよいが、鼻閉型では抗ロイコトリエン薬の併用をすべきである。鼻粘膜では、抗原誘発によって早期に鼻汁中の好酸球が増加することが知られている。好酸球炎症によって鼻粘膜血管(細静脈)が拡張し、鼻閉の病態形成に関与している。抗ロイコトリエン薬を有効に使用し、QOLの悪化に影響しやすい鼻閉を抑制することが大切である。

4) 重症・最重症

くしゃみ・鼻漏型では、中等症症例と同様で、鼻噴霧用ステロイド薬と第二世代抗ヒスタミン薬の併用が必要である。鼻閉型では、鼻噴霧用ステロイド薬と抗ロイコトリエン薬および第二世代抗ヒスタミン薬の三剤を併用する。それでも軽快しない鼻閉には、点鼻血管収縮薬の投与や経口のステロイド薬の頓用で対処する。血管収縮薬は、漫然と使用しないことが重要である。血管収縮薬を連用すると、鼻粘膜のα受容体を減少させ、結果的には鼻粘膜腫脹が高度になってしまう。また内服のステロイド薬も、1~2週間程度に処方制限することが大切である。

3. 手術療法

入院下に行う下鼻甲介粘膜切除術や粘膜下甲介切除術や、外来で行うレーザー下甲介粘膜焼灼術などが代表的である。

手術療法の利点は、術後早期から効果が実感できるという点である。他の治療法では効果が少ない鼻閉に対しても有効性が期待できる。しかし、術後に鼻粘膜腫脹が再発するケースも多く、われわれの施設では再発予防のために、術後症例に対しても免疫療法を実施するように推奨している。免疫療法の通院期間を短縮するために、術後入院中の期間を利用して rush immunotherapy を行うこともしている³⁾。退院時には維持量近くまで到達できるので、その後の免疫療法の継続が容易になる。

4. 免疫療法

薬物療法や手術治療は対症療法であるが、免疫療法は根治的治療と位置づけられている。すなわち、長期寛解や治癒を導く可能性や疾患の自然経過に介入していると考えられている。最近、小児

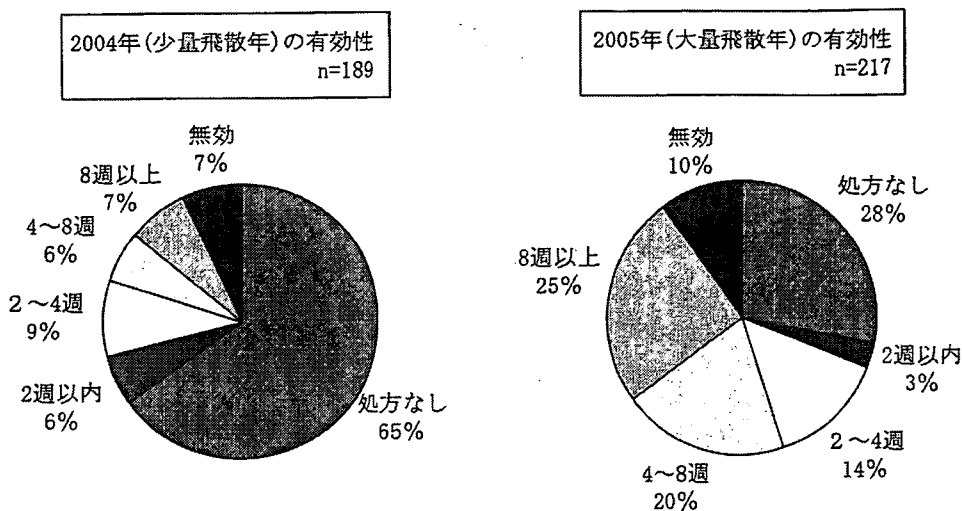


図1 スギ花粉症に対する免疫療法の効果
花粉飛散期に2週間以上継続する最高の重症度が軽症以下のものを有効とした。

領域では早期介入(early intervention)の重要性が注目をされている。ある抗原に対して免疫療法を行うと、他の抗原に対する発症をも減少させたり、花粉症治療のために免疫療法を行った患者群では喘息の発症率を減少させたりしたという論文がある⁴⁾。

免疫療法の効果を高めるためには主要抗原を高濃度に含む標準化エキスを使用することが重要であるが、本邦では唯一スギの治療エキスだけが標

準化されている。この治療エキスを使用した日本医科大学での成績で、2004年の少量飛散年と2005年の大量飛散年の治療成績を示す(図1)。免疫療法の効果は、スギ花粉量に大きく影響を受けるのは事実だが、2005年のようにきわめて大量にスギ花粉が飛散した年でも、シーズン中に薬物を使用せずに重症度を軽症以下に制御できた症例が30%弱あったことの意義は大きい。

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2005年版(改定第5版). ライフ・サイエンス.
- 2) Gotoh M, Okubo K, Okuda M: Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: a clinical study. *Rhinology* 43: 266-270, 2005.
- 3) 杉崎一樹, 後藤 稔, 大久保公裕ほか: 急速減感作療法の安全性と効果 術後施行例について. *日本鼻科学会誌* 41(3): 289, 2002.
- 4) Möller C, Dreborg S, Ferdousi H. A, 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.

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

後藤 稯, 大久保公裕, 島田 健一, 八木 聡明, 奥田 稯

日本医科大学耳鼻咽喉科

(2007年5月7日受付)

Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis

Minoru Gotoh, Kimihiro Okubo, Kenichi Shimada, Toshiaki Yagi, Minoru Okuda

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

ABSTRACT

Allergen immunotherapy is believed to be a curative treatment for allergic diseases. Despite the established efficacy of injection immunotherapy, it has not been a popular route of administration due to its invasiveness and risk of adverse events including anaphylactic shock. A viable alternative is the sublingual immunotherapy (SLIT).

Until recently, allergen immunotherapy in Japan includes only the injection route, the sublingual route were not administered. Thus far, with the exception of the pilot study documented hereinafter, there's been no record of any studies conducted to evaluate the efficacy and safety of SLIT.

Upon receipt of approval from the Ethics Committee of Nippon Medical School, administration of a therapeutic extract was started. Clinical efficacy of SLIT on patients with Japanese cedar pollinosis, effects of the SLIT on the quality of life (QOL) based on the Japanese Allergic Rhinitis QOL Standard Questionnaire (JRQLQ), and incidence of side effects in the patients were investigated.

The mean severity scores between February and April were lower in the patients undergoing SLIT in comparison with the patients undergoing pharmacotherapy. The mean QOL total scores between February and April were lower in the SLIT group. During the study, no side effects or adverse events were reported. The results suggested that SLIT for Japanese cedar pollinosis is safe and effective.

In Japan, SLIT for cedar pollinosis has just started. To improve efficacy and safety of SLIT in larger patient and for different allergens such as house dust, mites or animal dander, further investigations and studies are required.

Key words: sublingual immunotherapy, pollinosis, QOL

Abbreviations: SLIT, sublingual immunotherapy; QOL, Quality of life; JRQLQ, Japanese Allergic Rhinitis QOL standard Questionnaire; LNIT, local nasal immunotherapy; OIT, oral immunotherapy; LBIT, local bronchial immunotherapy

1. はじめに

現代のアレルギー疾患治療における第1選択は薬物療法である。臓器特異的には、鼻では手術療法があったり、皮膚では光線療法があったりするが、特に肺、下気道のアレルギー反応を制御するには薬物療法の役割が大部分を占めている。しかし、薬物療法は対症療法であり、原因によっ

て治療を変えるわけではない。抗原がスギ花粉でもダニ、ハウスダストでも、病型によって薬剤の組み合わせは変更するが、基本的には同様の治療戦略を行うのみである。

免疫療法 (immunotherapy) は患者の原因抗原を治療に用いるもので、対症療法とは異なり、アレルギー疾患を根治、長期寛解させる可能性のある唯一の治療法である。1911年に Noon L が Lancet に報告して以来 90 年以上の歴史がある方法で、まさに「毒をもって毒を制す」治療法である。Noon が当時行っていた手技は、原因となる花粉から抽出したエキスを少しずつ増量しながら患者に注射する