

図1. 小児のスギ花粉症有病率 (文献1より一部改変)

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、

(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されている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できる。

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
	塩酸エピナスチン	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、臨床試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

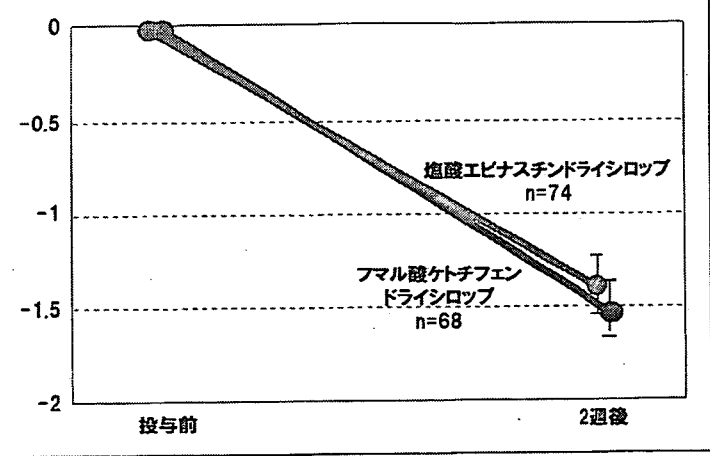


図 2. 医師判定による3主徴重症度合計スコアの平均変化量(文献4より)

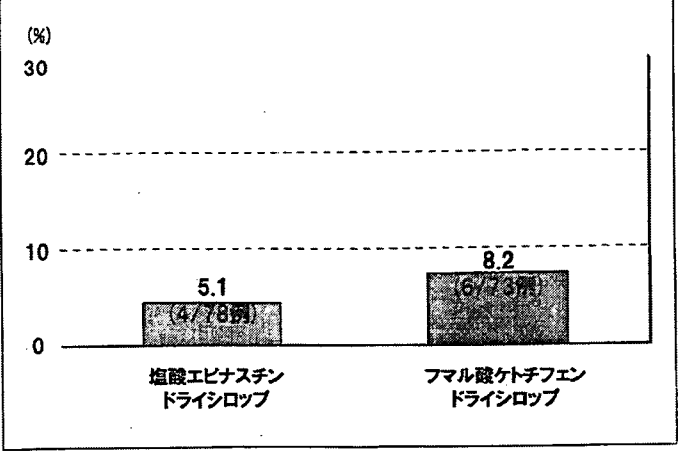


図 3. 傾眠・倦怠感発現率の比較(文献4より)

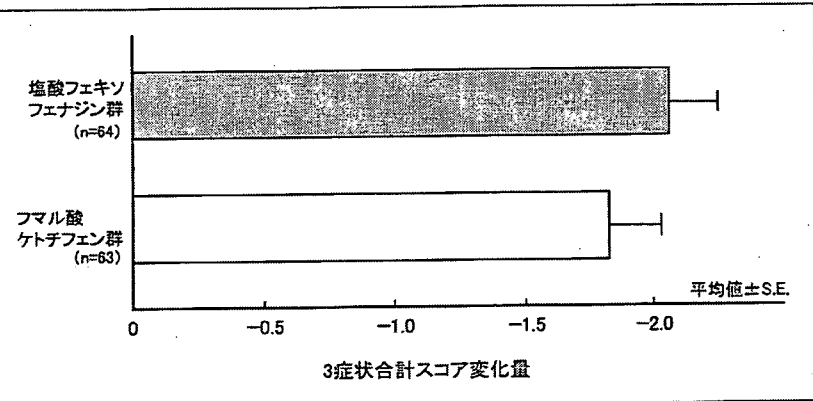


図 4. 3症状合計スコアの変化(文献7より)

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。

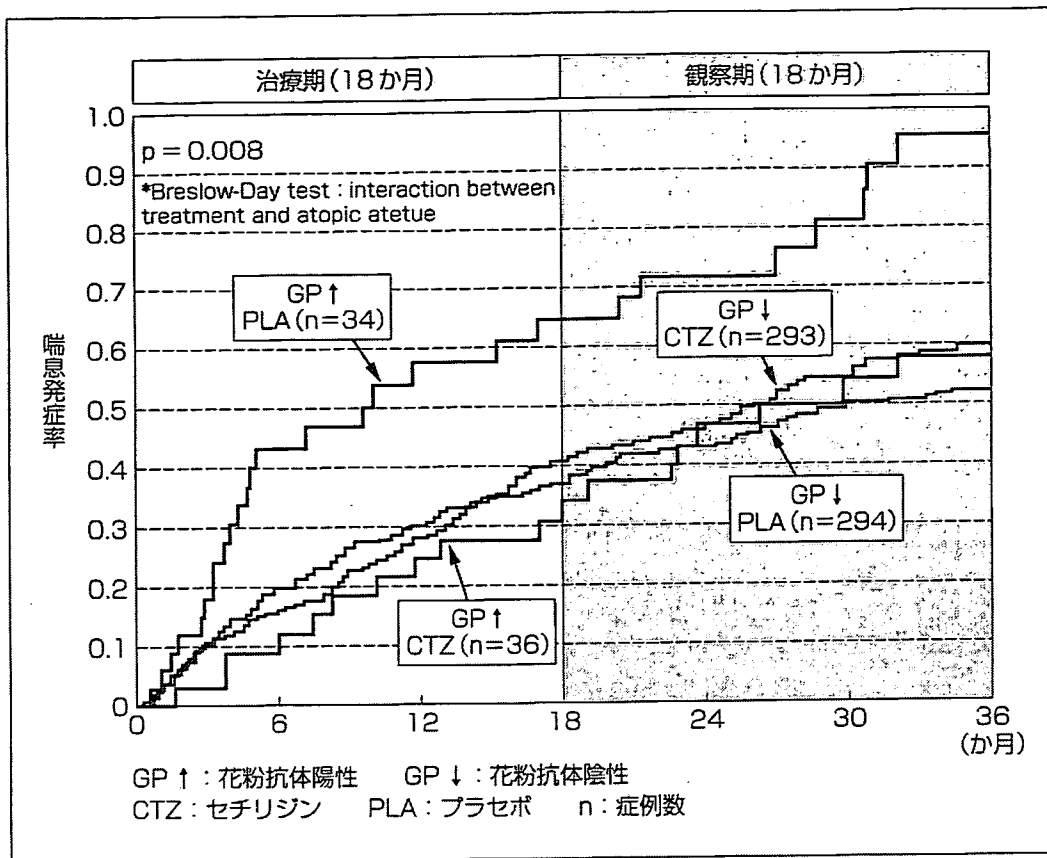


図 5. 喘息発症率の変化(文献 8 より一部改変)

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-QD 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の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粋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 \geq 2であり、ハウスダスト、ダニのIgE抗体価がClass \leq 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分を実施した。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。

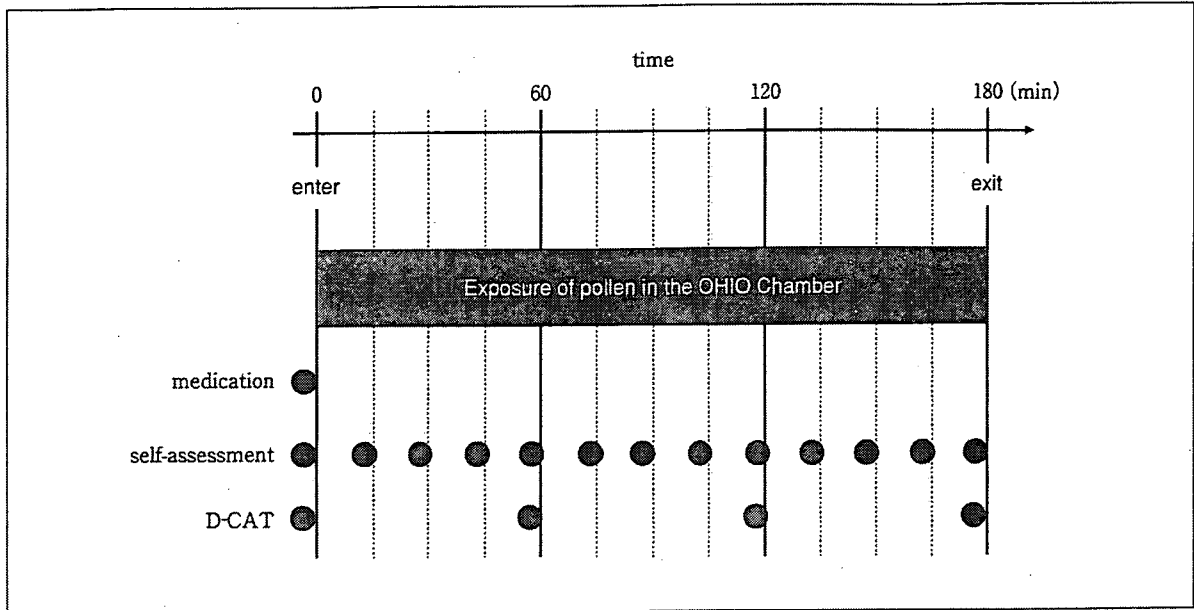


図1 試験デザイン

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眼の症状が出現した。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⁶⁾。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

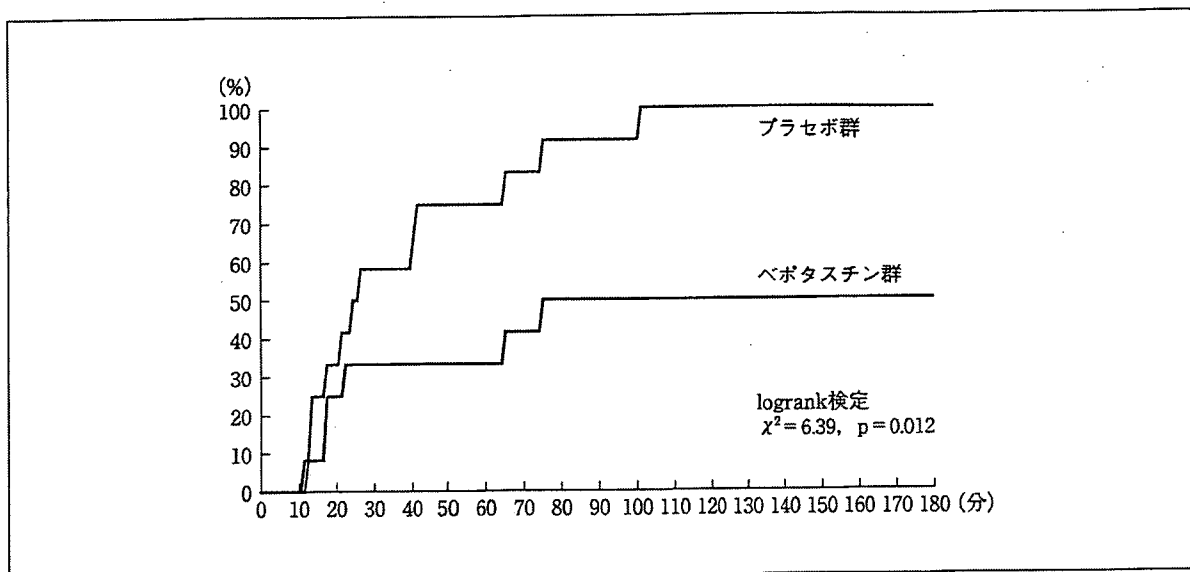


図2 症状発現時間による累積症状発現率の推移

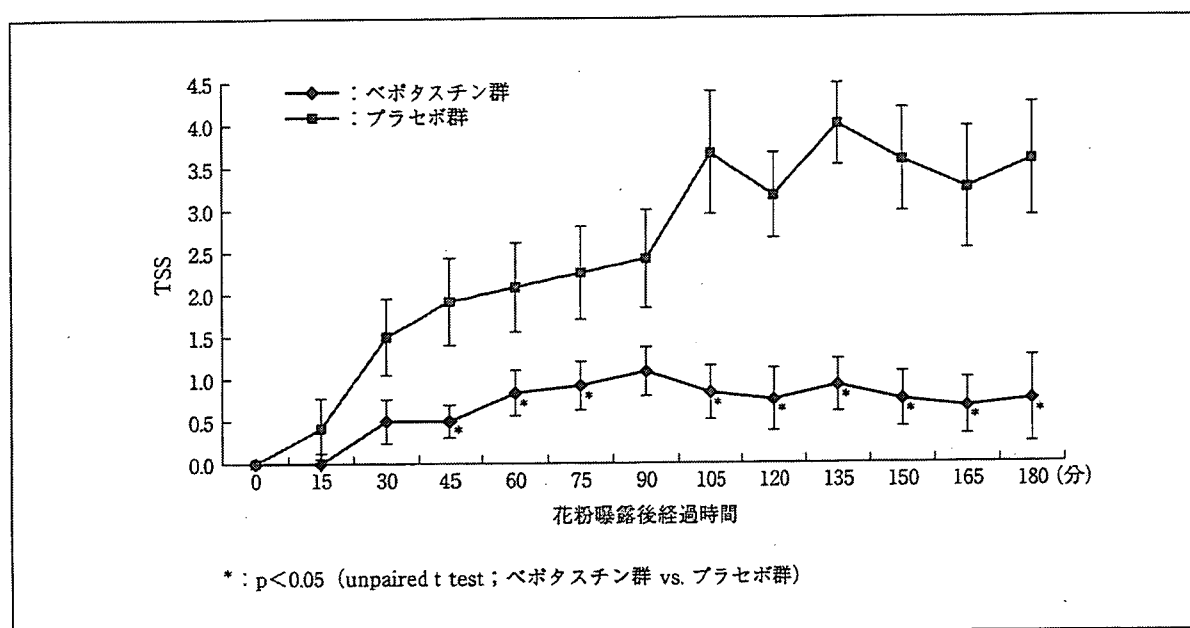


図3 鼻炎症状スコア (TSS) の推移

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。今回用いたベポタスチン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。

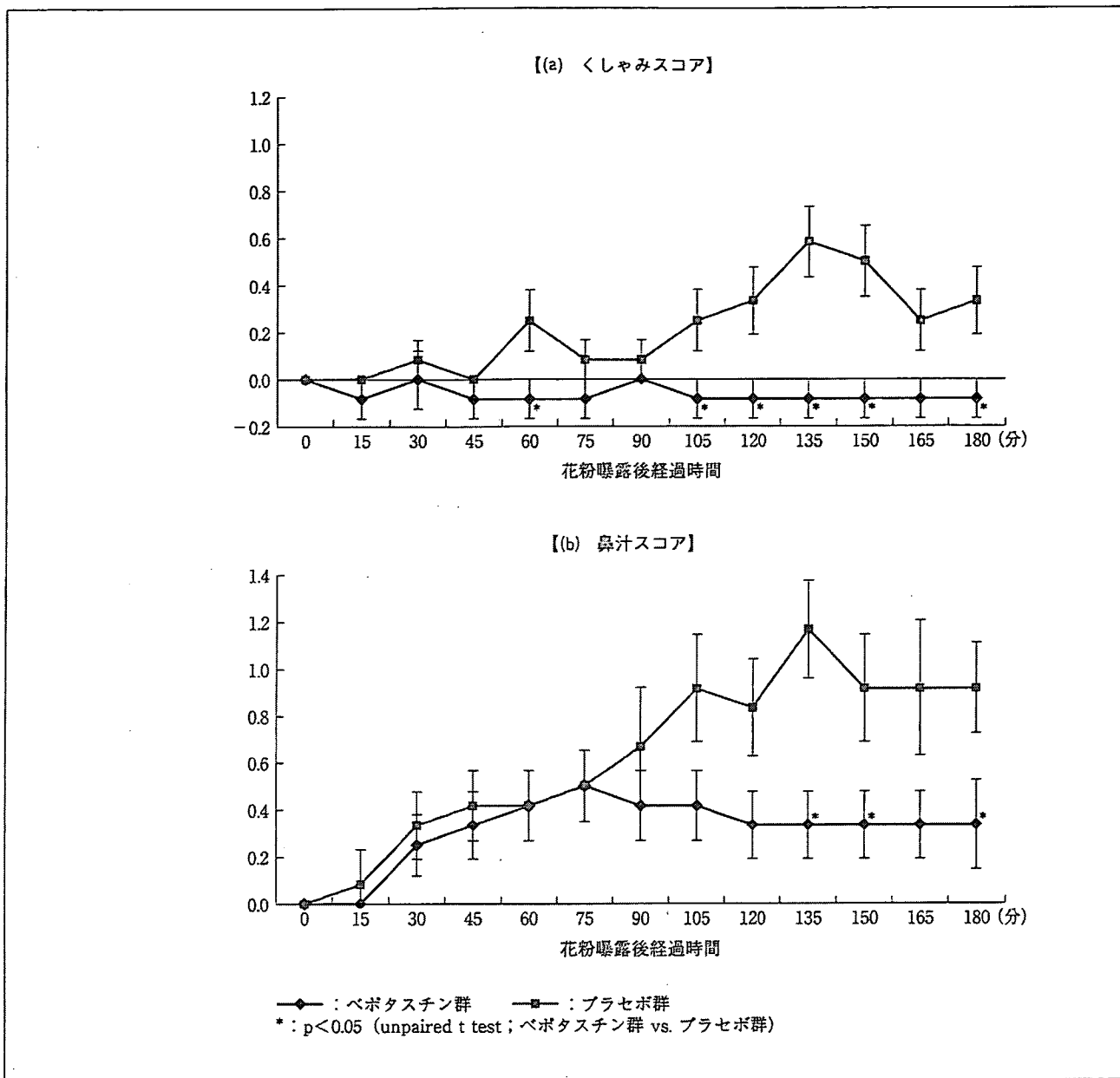
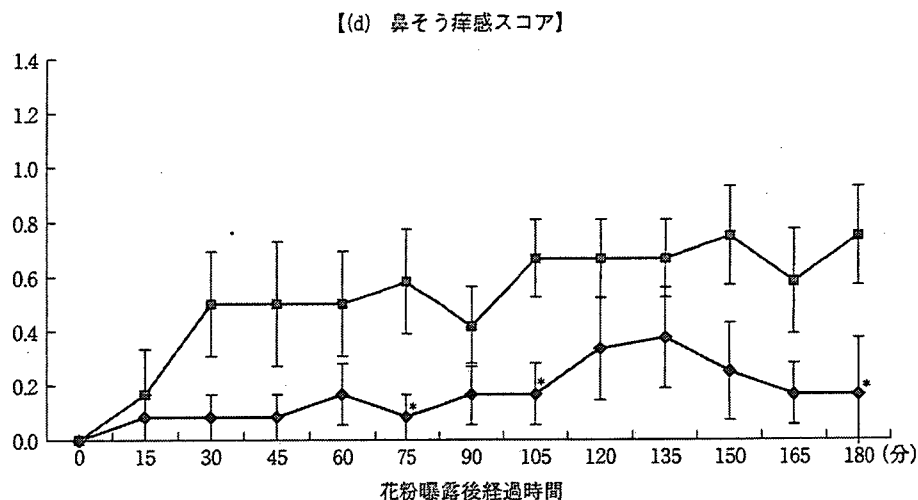
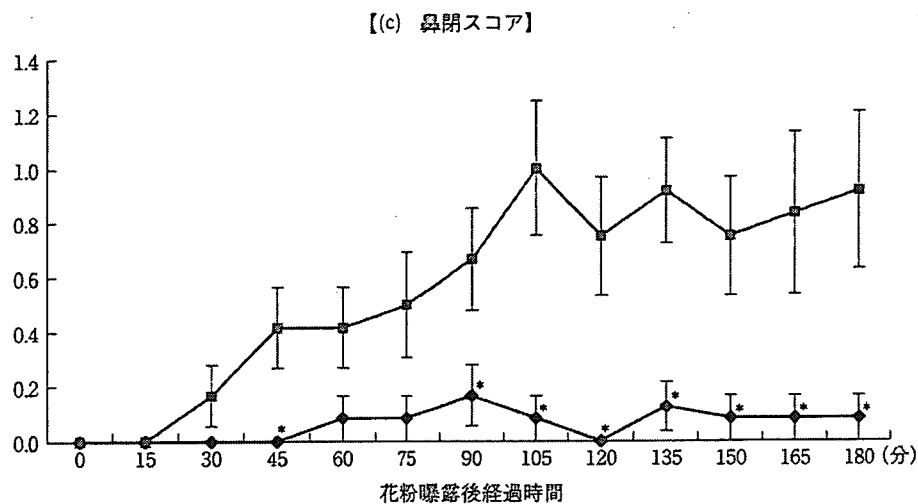


図4 入室時値に対する

Wakayama EEUもスギ花粉曝露が可能な施設であり、榎本らはその施設で塩酸セチリジン投与し鼻症状に対する効果についてプラセボを対照として検討している⁹⁾。われわれの結果と同じように、鼻閉に対して効果を示していた。ただし評価方法としてVASを使用していたことから、今回の結果と比較することは難しい。一般に抗ヒスタミン薬は鼻閉症状には効果が少ないと考えられているが、今回

の結果から、第2世代の抗ヒスタミン薬の鼻閉に対する効果に関してさらに検討していく必要があると考えられた。

ベポタスチンOD錠は、服用後最高血中濃度到達時間が1.0時間であることから、効果発現が早いことが示されている¹⁰⁾。本試験ではスギ花粉曝露10分前に1回だけ服用したが、プラセボ群は全例で症状発現が認められたのに対し、ベポタスチンを服用した12例中6例では



鼻症状スコア (変化量) の推移

症状発現が認められなかった。この結果は、本剤をスギ花粉飛散前に服用することにより症状抑制が可能であるという予防投与の有効性の可能性を示している。

本試験においてはImpaired Performanceの評価として、D-CATを用いた作業試験を実施した。この結果、プラセボ群では作業量が減少傾向を示したが、ベポタスチン群では逆に試験とともに作業量が上昇した。花粉症は、

日常のQOLに悪影響を及ぼすとともに、作業能率の低下を招くことが知られており、それによる経済的損失は社会問題になっている¹¹⁾。本試験の結果でも、プラセボ群で作業能率が低下傾向を示したことは、花粉症に伴う諸症状がImpaired Performanceを引き起こすことの裏づけになった。一方、ベポタスチン群で作業量の増加が認められた理由として、花粉曝露による症状を抑制したことと、本剤由来

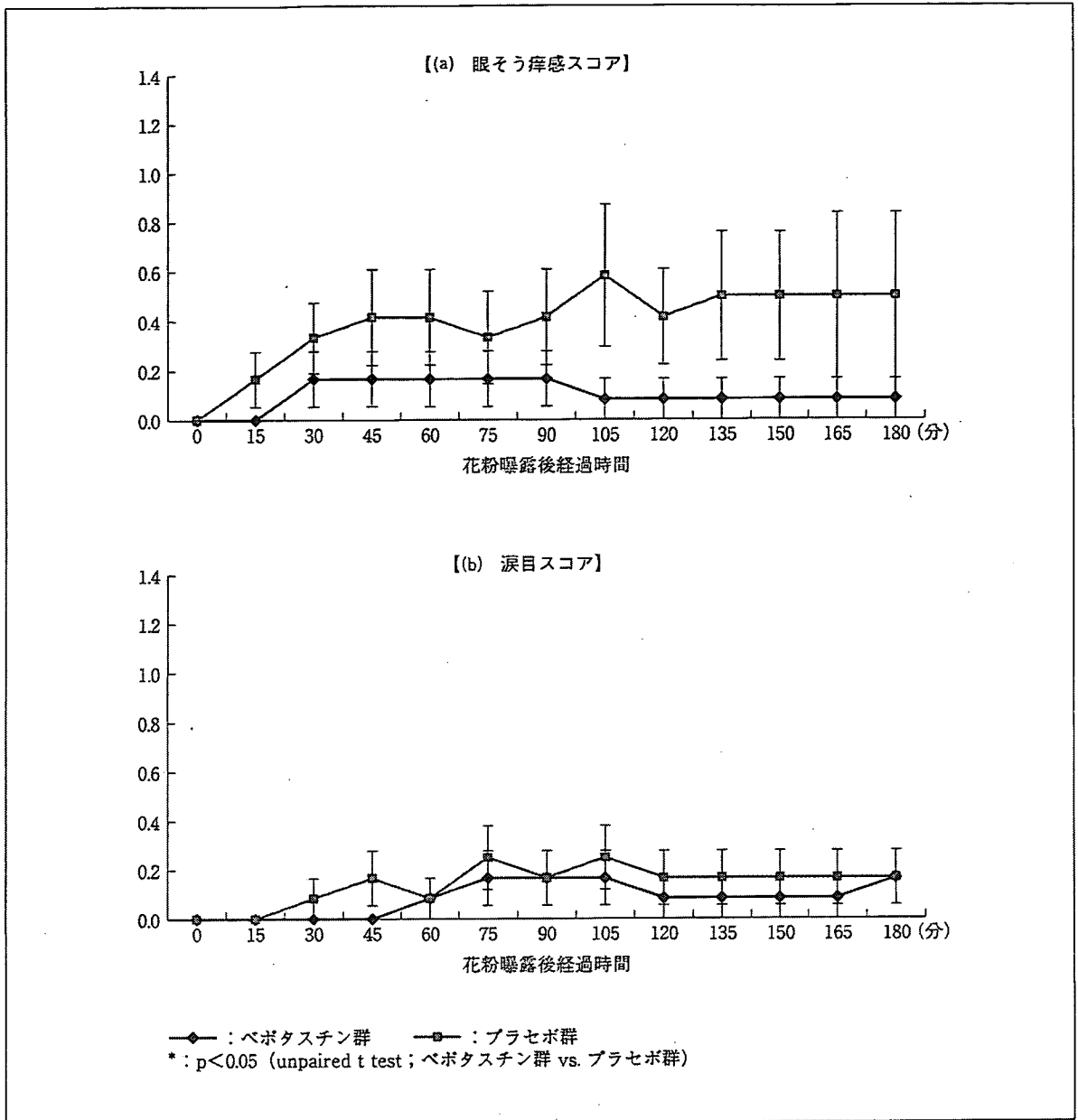


図5 入室時値に対する眼症状スコア(変化量)の推移

のImpaired Performanceが認められなかったことによるものと考えられる。これまでの検討は健康成人に対する薬剤由来のImpaired Performanceの評価が中心であったが、本試験のように実際の臨床状況に即した形で検証することも重要であると考ええる。

本剤は、p糖蛋白の基質となることから脳内移行が低く抑えられることが確認されている¹²⁾。またTashiroらによるPETを用いた脳内

移行の研究から鎮静作用が少ない抗ヒスタミン薬であることも確認されている¹³⁾。本試験の結果はこれらの特徴を支持する結果となった。

結論として、われわれはOHIO Chamberを用い、スギ花粉症患者においてベボタスチンOD錠10mgをスギ花粉曝露10分前に1回投与することにより、スギ花粉曝露による症状発現抑制効果と作業能率の維持ができることを示した。またその作用は即効性があることと

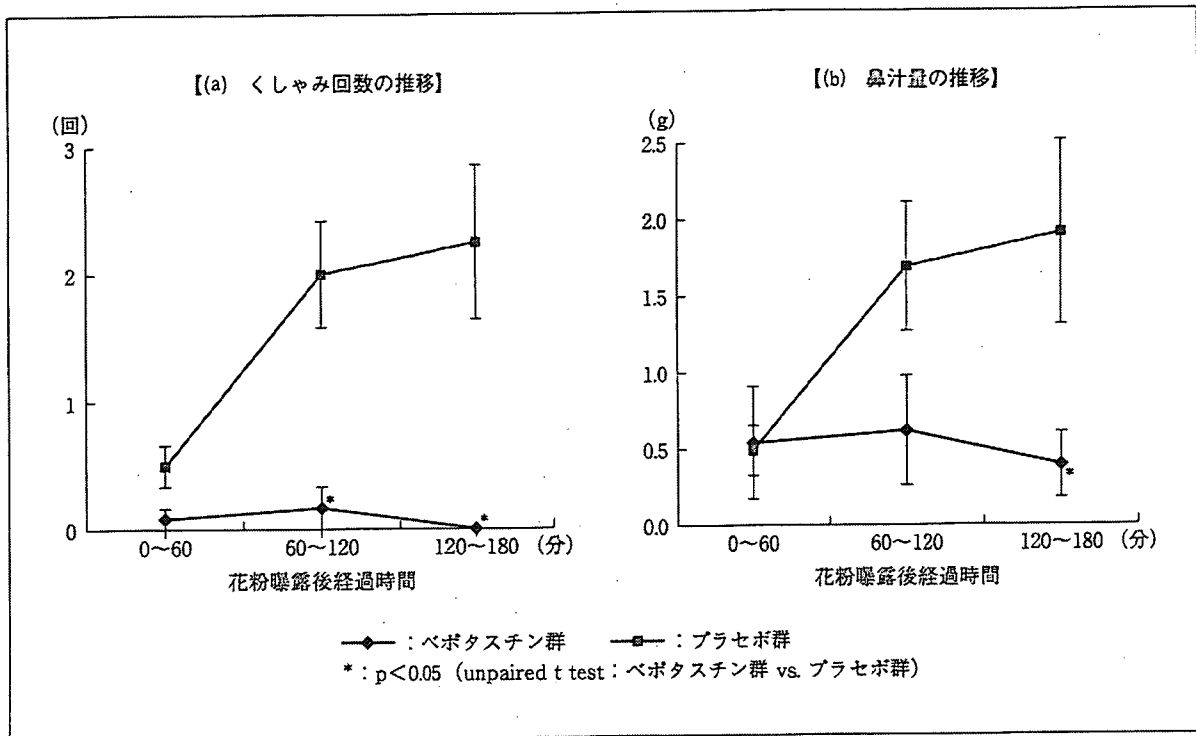


図6 くしゃみ回数および鼻汁量の推移

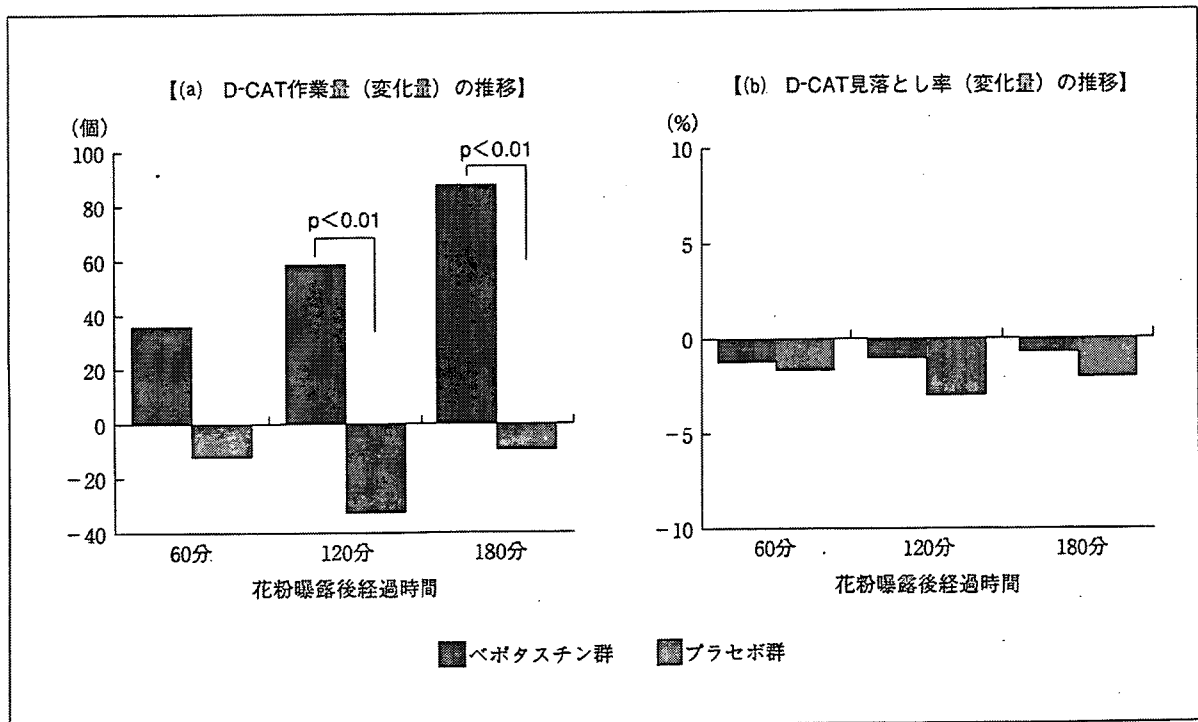


図7 Impaired Performanceの推移

安全であることも示した。さらに、ベポタスチンOD錠は水なしで服用できる利便性を有しており、スギ花粉症に対し、非常に有用な薬剤であるものと推察する。

◎本試験は財団法人パブリックヘルスリサーチセンターの臨床支援研究として実施した。

Reference

- 1) Okuda, M. : Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91 (3) 288~296, 2003.
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版, 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, ライフ・サイエンス社.
- 3) 馬場駿吉ほか: 通年性鼻アレルギーに対するTAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の臨床評価—テルフェナジンを対照薬とした他施設二重盲検比較試験による検討—, *臨床医薬* 13 (5) 1307~1335, 1997.
- 4) 川島 眞ほか: TAU-284 (ベシル酸ベポタスチン) の慢性蕁麻疹に対する第Ⅲ相臨床試験—プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験—, *臨床医薬* 18 (4) 501~519, 2002.
- 5) 石橋康正ほか: 抗アレルギー剤TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の臨床第I相試験—ヒスタミン皮内反応に対する抑制効果の検討—, *臨床医薬* 13 (5) 1187~1197, 1997.
- 6) Hashiguchi, K., Tang, H., Fujita, T., Tsubaki, S., Fujita, M., Suematsu, K. et al. : Preliminary study on Japanese cedar pollinosis in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber), *Allergol. Int.* 56 (2) 125~130, 2007.
- 7) 伊藤保弘ほか: 頭部外傷 (TBI) 患者の情報処理速度の低下および注意機能—簡便評価法 (D-CAT) による検討—, *情報文化研究* 14, 43~57, 2001.
- 8) Kaminuma, O. et al. : A Novel Anti-Allergic Drug, Betotastine Besilate, Suppresses Interleukin-5 Production by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells, *Biological&Pharmaceutical Bulletin* 21 (4) 411~413, 1998.
- 9) 榎本雅夫ほか: 花粉曝露室の開発および塩酸セチリジンのスギ花粉症症状抑制効果の検討, *Progress in Medicine* 25 (12) 3141~3149, 2005.
- 10) ベポタスチンOD錠添付文書
- 11) 奥田 稔ほか: アレルギー性鼻炎・結膜炎QOL調査票 (RQLQ) 日本語版およびアレルギーによる作業能率の低下, 活動性障害調査票 (WPAI-PS) 日本語版の開発, *アレルギー* 52 (補) 70~86, 2003.
- 12) Ohashi, R. et al. : Effect of P-glycoprotein on intestinal absorption and brain penetration of antiallergic agent bepotastine besilate, *Drug metabolism and disposition*, 34 (5) 793~799, 2006.
- 13) Manabu Tashiro : in Press

スギ花粉症における初期治療開始時期の検討

Goto Minoru Okubo Kimihiro Yao Kazuo Makiyama Kiyoshi Onishi Masaki Nishihata Shinichi
後藤 稔¹⁾ 大久保公裕²⁾ 八尾 和雄³⁾ 牧山 清⁴⁾ 大西 正樹⁵⁾ 西端 慎一⁶⁾

¹⁾ 日本医科大学付属千葉北総病院 ²⁾ 日本医科大学付属病院 ³⁾ 神奈川歯科大学附属横浜クリニック

⁴⁾ 駿河台日本大学病院 ⁵⁾ 大西耳鼻咽喉科 ⁶⁾ 西端耳鼻咽喉科

Summary

2005年のスギ花粉症シーズンに、スギ花粉症患者71例を対象に、ベシル酸ベポタスチンの初期治療至適開始時期を評価するために、単独投与服用期間を評価指標として検討を実施した。2005年は記録的な大量飛散となったシーズンとなり、最終的な併用率は全体で71.8%となった。飛散開始日から1週単位で分けられた群での評価では飛散開始前1週間投与群がそれ以前に投与を開始した群とKaplan-Meier曲線で差異が認められなかった。一方、併用率と累積花粉飛散数の関係を調べたところ、強い相関関係を示した。

Key Words : スギ花粉症 / 初期治療 / ベシル酸ベポタスチン

はじめに

2005年はスギ花粉が記録的に大量飛散し患者の重症度が悪化したため、医療機関を受診する患者数が例年よりも増加した。スギ花粉症ではシーズン中にQOL (quality of life) の悪化や生産性の低下をまねき¹⁾、患者個人の問題ではなく社会問題化しているといっても過言ではない。スギ花粉症の有病率が13%にも及び²⁾、まさに国民病とも言われている現状では、より良い治療のために、セルフケア、薬物治療、免疫療法など様々な方法が啓発され、施行されている。特に、薬物治療においては、鼻アレルギー診療ガイドライン (改訂第5版)³⁾で、「例年強い花粉症症状を示す症例では初期治療を勧める」と推奨されているように、第二世代抗ヒスタミン薬を中心とした初期治療が施行されるケースが増加している。スギ花粉患者の花粉に対する反応性や感受性には個人差が大き

いことから、個々の患者に適した初期治療開始時期を設定することが必要だが、一般的な初期治療の至適開始時期について検討された報告は少ない。われわれは、第二世代抗ヒスタミン薬の1つであるベシル酸ベポタスチンを用い、初期治療開始時期と効果に関係があるかどうか検討したのでその結果を報告する。

I. 対象および方法

2005年のスギ花粉症シーズンに、日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科、日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科、駿河台日本大学病院耳鼻咽喉科、北里大学病院耳鼻咽喉科、大西耳鼻咽喉科、西端耳鼻咽喉科を受診したスギ花粉症患者71例を対象とした。

対象患者に対し、初期治療としてベシル酸ベポタスチン10mgを1日2回経口投与した。検討項目はベシル酸ベポタスチン以外の薬物治療(内服、

点鼻の抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドなどを併用した期日までの単独治療継続期間を記録した。

初期治療開始時期により飛散開始6, 5週前投与群(以下, -6,5W群, 開始時期: 1月11日~1月24日), 飛散開始4週前投与群(以下, -4W群, 同: 1月25日~1月31日), 飛散開始3週前投与群(以下, -3W群, 同: 2月1日~2月7日), 飛散開始2週前投与群(以下, -2W

群, 同: 2月8日~2月14日), 飛散開始1週前投与群(以下, -1W群, 同: 2月15日~2月21日), 飛散開始週投与群(以下, 0W群, 同: 2月22日~2月28日)と群分けした(表1)。

II. 結果

東京都千代田区の2005年スギ花粉飛散は(図1)に示すとおり非常に多い飛散量だった(東京都福祉保健局のデータ)。2月22日の飛散開始日か

表1 患者背景

	例数	性別		年齢	
		男	女	mean	S.D.
-6,5W	19	10	9	46.4	17.1
-4W	14	6	8	50.5	16.2
-3W	21	8	13	41.0	11.6
-2W	10	2	8	40.5	10.6
-1W	5	1	4	37.2	17.1
0W	2	1	1	42.5	14.8
計	71	28	43	44.0	14.6

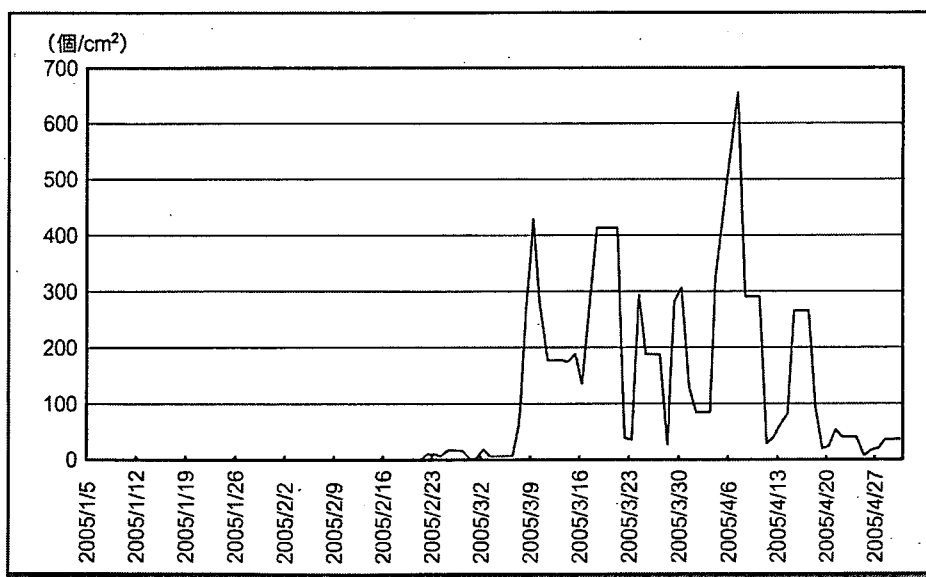


図1 東京都千代田区「スギ・ヒノキ花粉飛散数」

2005年, 東京都千代田区での花粉飛散開始日は2月22日, シーズン中の総飛散数は10,625(個/cm²)の記録的な大量飛散だった。

ら飛散終了の4月中旬まで、2005年は観測史上最も多い記録的な大量飛散だった。

患者背景においては、差を認めなかった。各群別の併用率推移を(図2)に示す。なお、最終的な併用率は全体で71.8%(51例/71例)、各群別では、-6,5W群:68.4%(13例/19例)、-4W群:71.4%(10例/14例)、-3W群:85.7%(18例/21例)、-2W群:50.0%(5例/10例)、-1W群:60.0%(3例/5例)、0W群:100%(2例/2例)であった。線型傾向があるか、即ち予防投与の期間が長い方が併用率は小さくなるかについて線型対比を用いて検定したが、 $\chi^2 = 0.61$, $df = 1$, $p = 0.434$ と有意ではなかった。

他剤の併用が必要となるまでの期間についてKaplan-Meier曲線を描き、logrank検定により群間比較を行った結果、 $\chi^2 = 9.72$, $df = 5$, $p = 0.083$ となり、群間で有意ではなかったが有意傾向を示した。0W群をのぞく5群間の検定結果は $\chi^2 = 6.65$, $df = 4$, $p = 0.156$ で有意ではなかつ

た。なお、各群と0W群との検定結果は-6,5W: $\chi^2 = 4.20$, $df = 1$, $p = 0.040$ 、-4W群: $\chi^2 = 2.55$, $df = 1$, $p = 0.110$ 、-3W群: $\chi^2 = 0.32$, $df = 1$, $p = 0.569$ 、-2W群: $\chi^2 = 3.19$, $df = 1$, $p = 0.074$ 、-1W群: $\chi^2 = 2.97$, $df = 1$, $p = 0.085$ であった。

次に、併用率と累積花粉飛散数の関係を調べたところ、累積花粉数の増加に伴って薬剤の併用率も増加し、高い相関を認めた($r = 0.911$)(図3)。

Ⅲ. 考察

スギ花粉症に対する初期治療については、これまでに様々な報告がなされ、その有用性が検討されてきている^{4)~7)}。しかし、いつ治療を開始すべきかということについては、概ね1~2週間前と記載されているだけで、検討されたものは少ない。

今回は初期治療効果における花粉飛散早期の過敏性亢進抑制について、ベシル酸ベポタスチン単

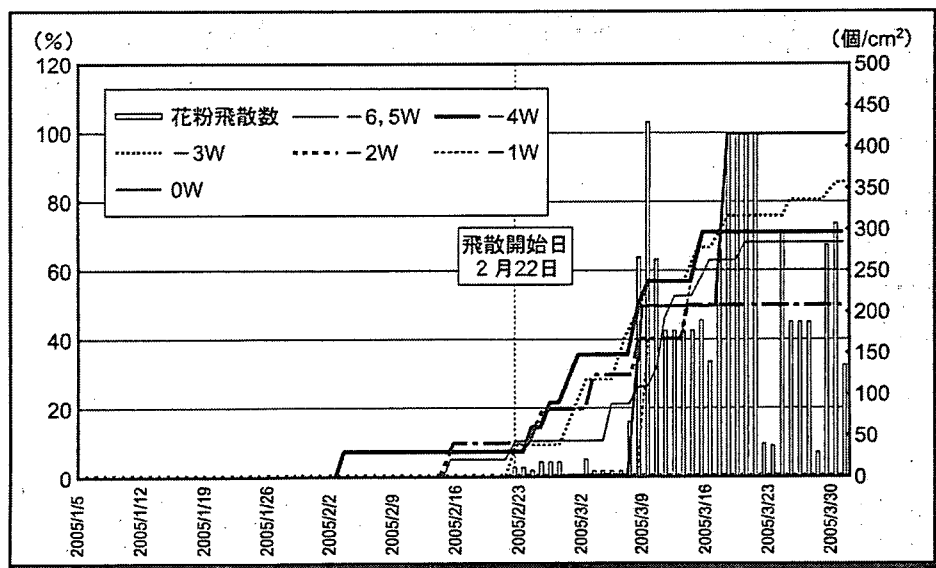


図2 初期治療投与開始時期別「併用率」と「花粉飛散数」

初期療法の開始時期によって、他の薬剤の併用を要する患者の割合に差があるのか検討した。各群とも花粉飛散数が増加すると併用する患者が増加した。飛散開始6週間前に初期治療を開始しても、1週間前に投薬を開始しても、併用率に有意差を認めなかった。

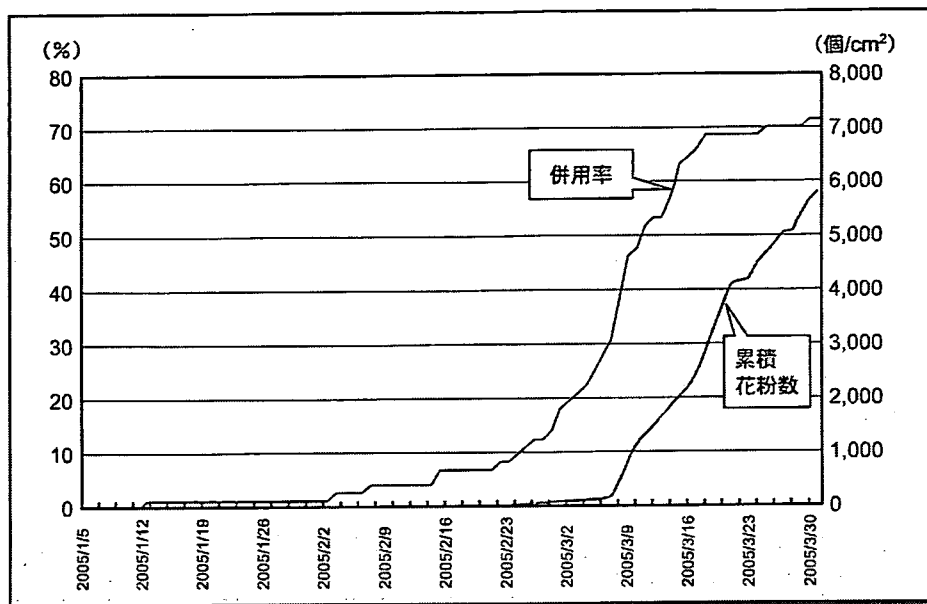


図3 「併用率」と「累積花粉飛散数」

薬剤の併用率はスギ花粉の累積飛散花粉数が増加すると多くなり、この関係は高い相関を示した。

表2 アレルギー性鼻炎治療薬の血中動態

一般名	Tmax (hr)	CV 値 (%)	血中の定常状態までの日数
フマル酸ケトチフェン	2.8	27.5	データなし
メキタジン	6.7	9.3	7日
塩酸アゼラスチン	4.0	33.3	6日
オキサミド	3.3	35.2	6日
フマル酸エメダスチン	3.1	6.3	4日
塩酸エピナスチン	1.9	18.7	2日
エバスチン	4.6 ~ 5.5	17.0	4日
塩酸セチリジン	1.4	25.5	2日
塩酸オロパタジン	1.0	22.4	4日
ベシル酸ベポタスチン	1.2	8.4	2日
塩酸フェキソフェナジン	2.2	39.2	2日
ロラタジン	2.3	88.1	4日

独投与時期によってその効果判定を実施した。その結果、飛散開始1週間前投与でそれ以前の投与と同等の効果を期待できることが判明した。

今回、検討に用いたベシル酸ベポタスチンは選

択的にヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有する第二世代抗ヒスタミン薬である。強力な抗ヒスタミン作用を有しており¹⁾、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験においては、

対照薬のテルフェナジンに対し有意に最終全般改善度が上回ったと (62.1% : 43.8%, $p = 0.021$, Wilcoxon の順位和検定) の結果⁹⁾ も得られるなど, 臨床的にも高い効果が確認されている。また, 本剤は作用発現が早い¹⁰⁾, 服用時の血中濃度の個人差 (CV 値) が 8.4% と非常に小さい¹¹⁾, 連続服用時の血中濃度定常状態到達時間が 2 日¹²⁾ と, 体内動態に大きな特徴を有する (表 2) ことが確認されており, 服用早期から高い効果が期待される薬剤

である。

今回, 2005 年度シーズンでのベシル酸ベトタスチンによる検討において, 初期治療開始時期は飛散開始 1 週間前までが妥当であることが示されたが, 累積花粉飛散量と併用率が相関していることから花粉の飛散形態が異なる複数の年度での検討や体内動態の異なる他の薬剤での検討も必要である。

文 献

- 1) K Okubo, M Gotoh, K Shimada et al : Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergology International* 53 : 245-254, 2004
- 2) M Okuda : Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. 91, 3, Medical Library Subscription pg. 288, 2003
- 3) 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). 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005, p54-56
- 4) 奥田 稔 : スギ花粉症に対するケトフェン季節前投与の予防効果. *耳展* 29 : 277-293, 1986
- 5) 馬場廣太郎, 岩瀬明子 : スギ花粉症の薬物療法. *アレルギー科* 5 : 167-176, 1998
- 6) 大久保公裕, 後藤 稔, 吉田博一, 馬場廣太郎ほか : スギ花粉症 (1995 年) におけるベミロラストカリウム (アレキサール) の臨床効果の検討. *耳鼻と臨床* 44:376-389, 1998
- 7) 太田伸男ほか : スギ花粉症におけるベシル酸ベトタスチンの初期治療効果. *耳鼻臨床* 95 (5) : 531-537, 2002
- 8) 谷藤直子ほか : 新規抗アレルギー薬ベシル酸ベトタスチン (TAU-284) の抗アレルギー作用. *日本薬理学雑誌* 110:19-29, 1997
- 9) 馬場駿吉ほか : 通年性鼻アレルギーに対する TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の臨床評価—テルフェナジンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験による検討—. *臨床医薬* 13 (5) : 1307-1335, 1997
- 10) 古江増隆ほか : ベシル酸ベトタスチンの即効性について. *臨床と研究* 81 (6) : 157-160, 2004
- 11) 横田秀雄ほか : TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の臨床第 I 相試験—健康成人男子における単回経口投与試験—. *臨床医薬* 13 (5) : 1137-1153, 1997
- 12) 門阪利雄ほか : TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の臨床第 I 相試験—健康成人男子における連続経口投与試験—. *臨床医薬* 13 (5) : 1155-1168, 1997

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

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 免疫療法の治療効果と臨床評価方法の研究

分担研究者 湯田厚司 三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科講師

研究要旨

本研究では、スギ花粉症に対する皮下注射免疫療法と舌下免疫療法の治療効果と臨床検査の実用性を検討した。研究班の舌下免疫療法二重盲検試験に参加し、特に舌下免疫の効果を支持する臨床検査としてヒスタミン遊離試験(HRT)に着目した。また、小児スギ花粉症に対して新しく舌下免疫療法を開始した。皮下注射免疫療法は花粉大量飛散年でも薬剤使用が少なく効果が高いことは判明したが、ヒノキ科花粉症への効果が減弱する問題点が現れた。舌下免疫療法は、2年間の臨床試験でオープン実薬群と二重盲検実薬群のほうが全体にプラセボ群よりも良好であった。2年目において実薬群がプラセボよりも有意に良好な日が増えていた。小児スギ花粉症への舌下免疫療法は成人例よりも効果が極めて高く、非常に期待される治療法と考えられた。HRTは、花粉飛散ピーク時にプラセボ群でスギ抗原刺激(300ng/ml)によるヒスタミン遊離率が増加したが、実薬群では有意な差がみられなかった。

A. 研究目的

免疫療法はスギ花粉症に有用な治療法であるが、作用機序や臨床効果評価方はまだ十分ではなく、客観的評価法が必要である。また、より安全な免疫療法として舌下免疫が期待されている。我々は、本研究班の二重盲検法による臨床研究に参加するとともに、スギ花粉症に対する皮下および舌下免疫療法の評価と臨床検査の評価について検討した。

B. 方法

(1)スギ花粉症皮下免疫療法の効果とヒノキ花粉症への効果:スギ花粉症免疫療法患者18名と初期治療患者18名の中等度飛散(2003)年、少量飛散(2004)年、大量飛散(2005)年の医療経済効果を比較した。無記名郵送法でアンケート調査を行い、スギとヒノキの花粉飛散期の効果を評価した。患者末梢血を採血し、好塩基球の含有するヒスタミン量をELISA法で測定した。スギ花粉飛散ピーク時の即時型反応(くしゃみ・鼻汁)と、飛散による好塩基球の含有ヒスタミン量の増加率を比較した。

(2)舌下免疫療法:スギ花粉症に対する舌下免疫療法を以下の3群で行なった。(a)本班研究での多施設共同研究としてスギ花粉症成人例20名にプラセボ(10例)と実薬(10例)の二重盲検試験を2年間行った。(b)実薬のオープン試験を23名に行った。(c)小児スギ花粉症の舌下免疫療法を10例に開始した。

(3)免疫療法の臨床検査法の検討:二重盲検による

舌下免疫療法を行っている患者を対象に末梢血からヒスタミン遊離率を測定した。HRT以外の新しいパラメーターの可能性としてTARC(Thymus and activation-regulated chemokine/CCL17)を検討し、スギスギ花粉飛散期と非飛散期の変化を検討した。

C. 結果

(1)初期治療群の総診療点数は大量および中等度飛散年で少量飛散年より有意に高額となったが、免疫療法群は飛散数に左右されなかった。大量飛散年では免疫療法群は初期治療群より有意に低額となった。その要因は処方薬剤費に起因し、初期治療群では飛散数が増すと処方薬が多くなるのに対し、免疫療法群は大量飛散年でも処方薬に変化がなく、薬の使用頻度が少なかった。治療の満足度は初期治療群 51.9 ± 17.9 に対し免疫療法群 76.9 ± 17.7 と有意に良好($p=0.0064$)であった。スギ花粉飛散期には即時型反応であるくしゃみ・鼻汁・眼の痒みの自覚症状が免疫療法群で有意に良好であったが、ヒノキ花粉飛散期には両群に有意差はなかった。好塩基球含有ヒスタミン量の増加率は(花粉飛散ピーク時/飛散前)くしゃみ・または鼻汁の回数と正に相関していた。つまり、即時型反応の強い例で季節時の好塩基球含有ヒスタミン量が増加していた。

(2)実薬オープン試験の2年目に1例の妊娠例と3例の脱落例があり、合計19例となった。また、二重盲検試験では両群で2例の途中辞退があり、最終では各8例で検討した。自覚症状スコアは、