

stration of epinastine hydrochloride. In the present study, antigen induction was initially performed 30 minutes after the administration of epinastine hydrochloride and the subject was repeatedly exposed to the study antigen. Our previous 5-hour repeated nasal provocation tests using Japanese cedar pollen discs<sup>5</sup> also confirmed that nasal symptoms are suppressed 30 minutes after treatment with epinastine hydrochloride. However, both of these studies first evaluated drug effectiveness at the predetermined time point of 30 minutes after administration. It thus may be difficult to extrapolate these results and estimate the onset of effectiveness against actual nasal symptoms.

As for the duration of action against provoked nasal symptoms, subjects were observed for up to 180 minutes after administration of epinastine hydrochloride or placebo. Effective blood levels of epinastine hydrochloride for antigen-induced nasal symptoms remain unclear, but the peak drug concentration (T<sub>max</sub>) is reached in  $1.9 \pm 1.4$  hours, and the half-life is  $9.2 \pm 1.7$  hours, suggesting that the duration of action is several hours. In our previous 5-hour, repeated nasal provocation tests using Japanese cedar antigen discs,<sup>5</sup> the number of sneezing and the amount of nasal discharge in the placebo group peaked 60 minutes after administration, tended to decrease at 180 minutes, and returned to a similar level to that after the first provocation at 300 minutes. We therefore considered it appropriate to evaluate nasal reactions for up to 3 hours in repeated nasal provocation tests.

In this clinical study, we expected that epinastine hydrochloride would be effective for sneezing, nasal discharge, and swelling of the nasal mucosa elicited by orchard grass pollen. However, epinastine hydrochloride significantly suppressed sneezing for up to 60 minutes after administration as compared with placebo, but was not effective against nasal discharge, in contrast to the results of our previous study using cedar pollen antigen.<sup>5</sup> This discrepancy was most likely attributed to differences in responsiveness caused by different amounts of provocation antigens. Okamoto *et al.* performed 5 to 6 nasal provocation tests using orchard grass antigen discs at 30-minute intervals.<sup>11</sup> The protocol for that study caused allergic reactions of the eyes and face, as well as nasal symptoms. In contrast, allergic reactions other than nasal symptoms did not occur after repeated provocation tests in any subject in either the epinastine hydrochloride group or placebo group. These differences in responsiveness and symptoms are probably ascribed to the antigen contents of the discs. Assay methods for the principal antigens of orchard grass pollen, Dac g 1 and Dac g 5, have not been established in Japan. We were therefore unable to assay the main antigens in the discs used in this study. It is therefore difficult to comment further on potential reasons for the aforementioned differences in responsiveness and symptoms. Further studies are awaited.

Early onset of effectiveness for allergy is directly link to an improved quality of life (QOL) in patients with allergic rhinitis.<sup>12</sup> To achieve a better QOL, identification of the specific causative antigen is strongly recommended and may contribute to early treatment or prophylaxis during the initial or subsequent phase of allergic rhinitis.

In our previous study using Japanese cedar antigen disc,<sup>5</sup> a priming effect was seen for up to 60 minutes after administration of the study drug in the placebo group. However, we performed nasal provocation tests once daily for 8 days, using house dust mite allergen discs. There was no distinct increase in nasal symptoms.<sup>13</sup> In the present study, we performed 3-hour repeated provocation tests using orchard grass antigen discs in a non-pollen season. There was no increase in sneezing or nasal discharge from after the first provocation in the placebo group. Our results therefore did not shed light on whether or not repeated nasal provocation tests using antigen discs are associated with a priming effect. Factors such as the type and amount of antigen used for provocation or the time intervals or number of days of provocation may thus interact in a complex fashion, leading to differences in the activation of mast cells or eosinophils.

In this study, sneezing was inhibited by epinastine hydrochloride in the early phase, and the effect lasted for up to 60 minutes after administration. Differences in inhibitory latency among studies are poorly understood and require further investigations. Repeated nasal provocations may deplete histamine release from mast cells in the nasal mucosa. Sneezing tends to subside within a few hours. No response was observed 180 minutes after drug administration. We strongly believe that our interventional study will set a milestone for detecting and treating patients with orchard grass pollinosis. Further studies of orchard grass pollinosis should be conducted with the use of nasal provocation discs containing various concentrations of antigen.

In conclusion, this interventional study suggested that nasal provocation tests with discs containing orchard grass pollen are useful for evaluating the onset of action of antiallergic drugs. Epinastine hydrochloride inhibited nasal symptoms as compared with placebo. In particular, early-phase sneezing and total nasal symptom score after repeated nasal provocations by orchard grass pollen were significantly decreased by epinastine hydrochloride.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financially supported by the Public Health Research Foundation. Investigators collected the trial data and conducted the statistical analysis with the support of the foundation.

This study has been registered in the UMIN-CTR Clinical Trial. The unique trial number is UMIN 000002721.

REFERENCES

1. Committee of Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis. *Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan*, 6th edn. Tokyo: Life Science, 2009 (in Japanese).
2. UN Department of Economic and Social Affairs, Population Division. WHO World Population Prospects: The 2008 Revision. Annex Tables, pp3; TABLE A1. Available from: [http://www.who.int/pmnch/topics/2008\\_populationstats/en/](http://www.who.int/pmnch/topics/2008_populationstats/en/).
3. Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91: 288-96.
4. Okubo K. [Pollinosis abroad]. *Chiryō* 1997;79:572-6 (in Japanese).
5. Okubo K, Gotoh M. Inhibition of the antigen provoked nasal reaction by second-generation antihistamines in patients with Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int* 2006;55: 261-9.
6. Okuda M. Nasal provocation test. In: Settipane G (ed). *Rhinitis*. Providence: OceanSide Publications, 1991:325-34.
7. Yoshida H, Shimizu H, Fukami S. [Relation between symptom and counts of scattering Japanese cedar pollen—Examination of clinical observation and repeated provocation—]. *Averugi* 1996;45:49-61 (in Japanese).
8. Bisgaard H, Gronborg H, Mygind N *et al*. Allergen-induced increase of eosinophil cationic protein in nasal lavage fluid: effect of the glucocorticoid budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:891-5.
9. Terada S, Ito E, Sugiyama T. [Infiltration and activation of eosinophils during the late phase response in the subjects with nasal allergy—From a study of nasal lavage fluid—]. *Averugi* 1991;40:181-90 (in Japanese).
10. Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy* 1999;54:700-7.
11. Okamoto Y, Akiyoshi K, Terada N, Togawa K. The mechanisms of systemic symptoms following nasal administration of allergens. *Rhinology* 1985;23:137-47.
12. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Kobayashi K, Okuda M. Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergol Int* 2004;53: 245-54.
13. Gotoh M, Okubo K, Okuda M. Repeated antigen challenge in patients with perennial allergic rhinitis to house dust mites. *Allergol Int* 2003;52:207-12.

# 医師および患者調査で得られた花粉症の治療実態

—鼻閉と睡眠障害との関連性—

Gotoh Minoru

後藤 稜

Okubo Kimihiro

大久保公裕\*

Key words : 花粉症, 鼻閉, 患者調査, 医師調査, 睡眠障害, ロイコトリエン受容体拮抗薬

## はじめに

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、鼻汁(鼻水)、鼻閉(鼻づまり)などの症状をもたらす、患者のQOL(quality of life)を著しく阻害する疾患である。2008年の疫学調査では、アレルギー性鼻炎全体の有病率は39.4%であり、10年前の調査と比較して、特にスギ花粉症有病率の増加が著しいことが示された<sup>1)</sup>。アレルギー性鼻炎の治療指針として、『鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—』<sup>2)</sup>(以下、ガイドライン)が作成されており、症状の程度(1日のくしゃみ発作回数、鼻をかむ回数、鼻閉の状態)と病型(くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、充全型)により、無症状、軽症、中等症、重症、最重症に分類されている。アレルギー性鼻炎の症状の中でも、鼻閉は患者にとって気づきにくく、また実際に診療に当たる医師のうち多くを占める非専門医にとっても、鼻汁に比べ診断を見過ごしやすい症状であると考えられる。そのため、患者自身が鼻閉の治療の必要性に気づいていない可能性がある。

本調査では、鼻閉に対する意識調査を目的として、アレルギー性鼻炎の中でも特に大きな割合を占める季節性アレルギー性鼻炎(以下、花粉症)の患者を対象に、患者の自覚している花粉症の症状、通院状況、花粉症の治療で通院している病医院における診察状況、鼻閉

に対するとらえ方についての患者アンケート調査を実施した。また、日中の花粉曝露に伴う遅発相症状として夜間鼻閉症状に注目し、鼻閉が睡眠に及ぼす影響に関しても患者調査を実施した。さらに、患者調査の結果を踏まえて、花粉症を診療する医師を対象として、診察状況、患者の症状に対する医師の意識、鼻閉が睡眠に及ぼす影響に関する意識などを調査した。

## 調査概要

### 1. 患者調査の対象と方法

患者に対するアンケート調査は、全国15歳から69歳のモニター(市場調査、マスコミ、広告代理店および医療関係者を除く)にスクリーニング調査を実施し、2010年スギ花粉症シーズンに花粉症で診察を受けた患者を抽出して対象とした。調査は株式会社アンテリオ(旧ティー・エム マーケティング株式会社)により、インターネットモニター(キューモニター/Yahoo!リサーチモニター)を通じて実施された。インターネットモニターでは、モニターに対して本人確認を実施しており、プロフィールや多岐にわたる属性情報を取得している。

調査期間は、2010年3月26日から31日(スギ花粉飛散のピーク時)であり、調査によって得られた情報について解析および考察を行った。

\*日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

表1 調査実施患者の背景

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	合計
男性	54名	106名	109名	108名	109名	53名	539名(50.2%)
女性	53名	102名	109名	107名	108名	55名	534名(49.8%)
合計	107名	208名	218名	215名	217名	108名	1,073名

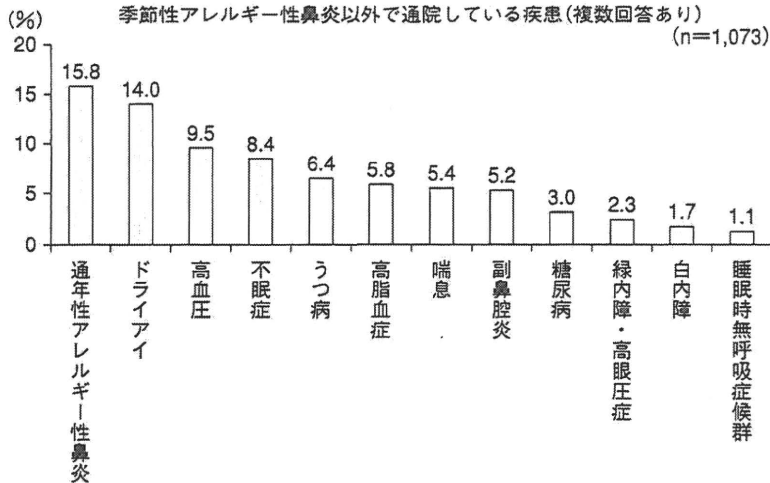


図1 調査実施患者の背景(併発疾患)

2. 解析対象患者の背景

Webアンケート調査により、2010年以降、花粉症で診察を受けた患者1,073名(平均年齢39.9歳)から回答を得た。患者背景を表1、図1に示した。花粉症で最もよく通院している病医院の形態は、医院/診療所/クリニック934名(87.0%)、大学病院22名(2.1%)、大学病院以外の病院50名(4.7%)、わからない67名(6.2%)であり、最もよく通院している病医院の診療科は、耳鼻科559名(52.1%)、内科316名(29.5%)、アレルギー科80名(7.5%)、眼科21名(2.0%)、呼吸器科11名(1.0%)、小児科2名(0.2%)、その他23名(2.1%)、わからない61名(5.7%)であった。

3. 医師調査の方法と対象

全国の医師モニターから、耳鼻科においては花粉症をカルテベースで例年50名以上診療している医師、一般内科においては花粉症をカルテベースで例年20名以上診療している医師をスクリーニングで確認して対象とした。年度により花粉症患者数は大きく異なるため、例年診療している平均患者数を聴取した。医師モニターの勤務先の病医院をHP(20床以上)とGP(20床未満)に分け、「HP耳鼻科、GP耳鼻科、HP一般内科、GP一般内科」の4セグメントで各100例以上を抽出した。

医師に対する調査も株式会社アンテリオが保有する

医師モニターを通じて実施された。医師モニターはアンケート専用のモニターであり、登録時には勤務施設に郵送を行い、厳格な本人確認を行っている。

調査期間は、2010年5月21日から27日であり、調査によって得られた情報について解析および考察を行った。

なお、本アンケート調査で得られたデータの使用ならびに個人情報保護に関しては、Web上の最初の画面で説明し、同意を得られたモニターのみがアンケートに回答した。

4. 解析対象医師の背景

花粉症患者をカルテベースで例年50名以上診療している耳鼻科医218名(HP耳鼻科117名、GP耳鼻科101名)、花粉症患者をカルテベースで例年20名以上診療している内科医265名(HP内科136名、GP内科129名)、合計483名の医師より回答を得た。医師背景を表2に示した。日本アレルギー学会に所属している医師は、483名のうち69名(14.3%)であった。

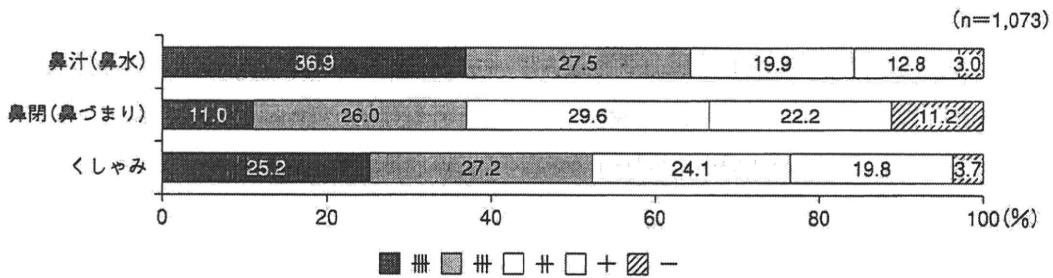
表2 調査実施医師の背景

医師の年代

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳以上	合計
耳鼻科	2名	61名	90名	56名	9名	218名 (45.1%)
内科	3名	40名	109名	91名	22名	265名 (54.9%)
合計	5名 (1.0%)	101名 (20.9%)	199名 (41.2%)	147名 (30.4%)	31名 (6.4%)	483名

勤務先の病医院の経営形態

クリニック	一般病院	国公立病院	大学病院	合計
230名 (47.6%)	148名 (30.6%)	57名 (11.8%)	48名 (9.9%)	483名



	■ (21回以上)	■ (11~20回)	■ (6~10回)	■ (1~5回)	▨ (症状なし)
鼻汁(鼻水)：1日に鼻をかむ目安回数	21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	症状なし
鼻閉(鼻づまり)	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 かなりの時間ある	鼻閉が強く、口呼吸 が1日のうちときど きある	口呼吸は全くないが 鼻閉を感じる	症状なし
くしゃみ：1日の目安回数	21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	症状なし

図2 例年最も鼻炎がひどいときのアレルギー症状の程度(患者調査)

## 結 果

### 1. 患者調査

#### 1) 鼻汁, 鼻閉, くしゃみ症状の重症度

鼻炎の症状については、花粉症シーズン中で最も症状がひどいときの鼻汁, 鼻閉, くしゃみの程度を、ガイドラインに基づいた分類で回答してもらった(図2)。鼻汁は97.0%, 鼻閉は88.8%, くしゃみは96.3%が、何らかの症状があると答えた。これらの症状から重症度を算出すると、最重症44.4%, 重症31.4%, 中等症15.5%, 軽症8.1%, 無症状0.7%であり、比較的重い症状の患者が多数を占めていた。

#### 2) 花粉症患者における、夜よく眠れない経験の有無(直近の1年間)

この1年間で夜よく眠れない経験があるかについては、693名(64.6%)がある(よくある/ときどきある/たまにある)と回答した(図3)。花粉症関連の設問に入る前に、よく眠れない経験があると回答した693名に眠れない理由について聞いたところ、ストレス、心配事、考え事などの精神的要因が72.9%と最も多く、次いで鼻炎が36.8%であった(図4)。

#### 3) 花粉症の通院先での診察内容

花粉症の治療のため、例年最もよく通院している病医院での診察内容のうち、花粉症問診票を記入した患者は58.4%, 鼻の中を診察された患者は68.6%, よく眠れているか質問された患者は28.5%であった。花粉症

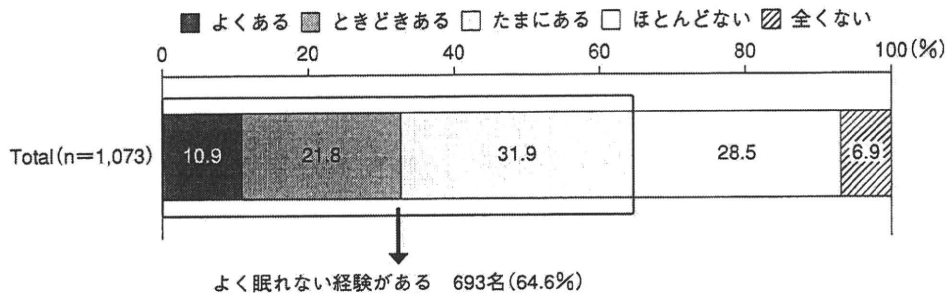


図3 季節性アレルギー性鼻炎患者における夜よく眠れない経験の有無(患者調査・直近の1年間)

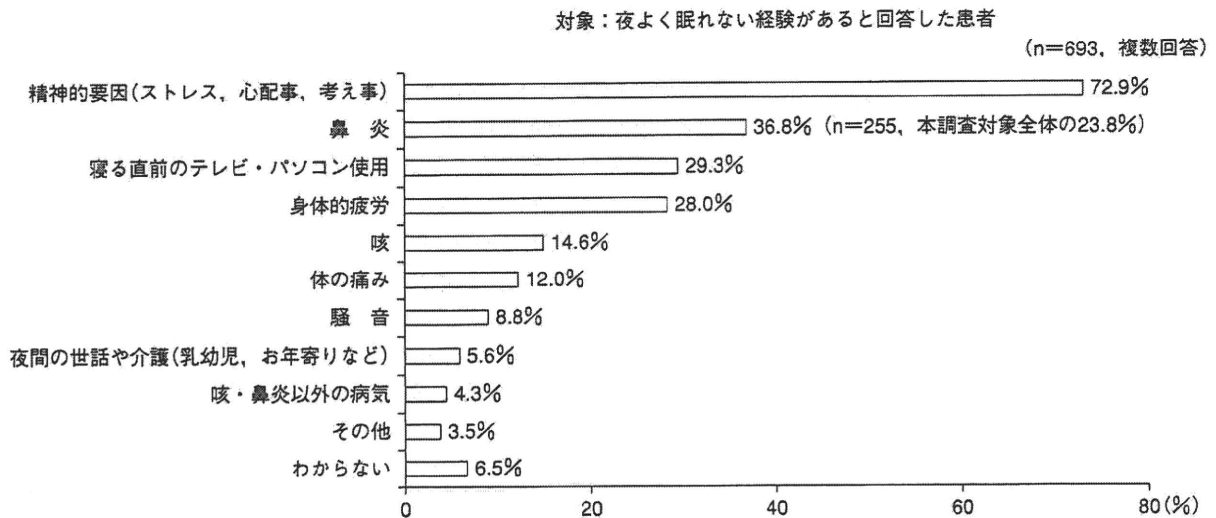


図4 夜よく眠れない理由(患者調査・直近の1年間)

問診票の記入や鼻の中の診察の割合に比べて、よく眠れているか質問された患者は3割以下にとどまった。また、よく眠れない理由を「鼻炎」と回答した255名の患者においても、診察の際によく眠れているか質問されたのは、4割に過ぎなかった(図5)。

#### 4) 鼻閉の原因に対する患者の理解

本調査前の仮説として、患者自身が鼻閉症状の原因・成因を理解することが難しいため、医師に対して十分な症状の訴えができていないのではないかということを経験した。これについて、鼻閉の原因が何だと思っているか自由に回答してもらった(複数回答あり)。それをカテゴリーごとに分類して集計したところ、鼻の中が腫れる、鼻粘膜が腫れる、鼻の中の血管が充血・拡張すると回答した割合は、合計で20.0%であった。また、原因がよくわからないと回答した患者が28.2%であった。鼻の状態に関するその他の回答では、鼻水の出過ぎ4.1%、鼻水がつまる・溜まる3.2%、鼻水が固まる2.9%、鼻の奥に膿が溜まる・蓄膿1.4%、鼻の骨が曲がっている1.2%、鼻腔が狭くなる0.7%などが挙げられ

た。ほかに、鼻閉になる原因として、花粉22.2%、アレルギー16.5%、ハウスダスト・ほこり5.7%、免疫異常反応3.6%などが挙げられた。

#### 5) 花粉症シーズンで夜よく眠れない頻度

例年の花粉症シーズン中で、夜よく眠れない頻度を聞いたところ、1週間に1日以上夜よく眠れない日があると回答した患者は、全体の48.1%であった(図6)。さらに、これを鼻閉の重症度によって分類したところ、重症であるほど夜よく眠れない日があると回答した割合が高いことがわかった(図7)。

#### 6) 鼻閉症状による睡眠への影響

鼻閉症状を有すると答えた患者953名に対して、自身の鼻閉症状が花粉症シーズン中の睡眠状況に影響を与えていると感じるか質問したところ、63.7%の患者が、睡眠への影響がある(影響がある/やや影響がある)と考えていた(図8)。

## 2. 医師調査

### 1) 例年の花粉症診療患者数

調査対象医師が、例年診療している花粉症の患者数

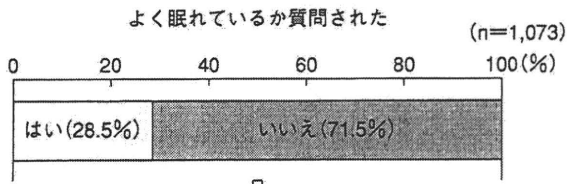


図3の質問でこの1年間で夜よく眠れない理由を「鼻炎」と回答した255名について

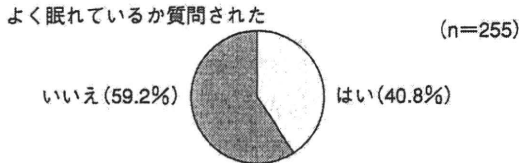


図5 花粉症で受診した際に夜よく眠れているか質問されたか(患者調査)

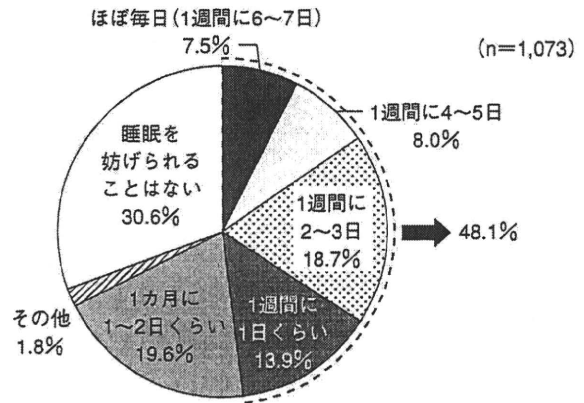


図6 夜よく眠れない頻度(患者調査・花粉症シーズン)

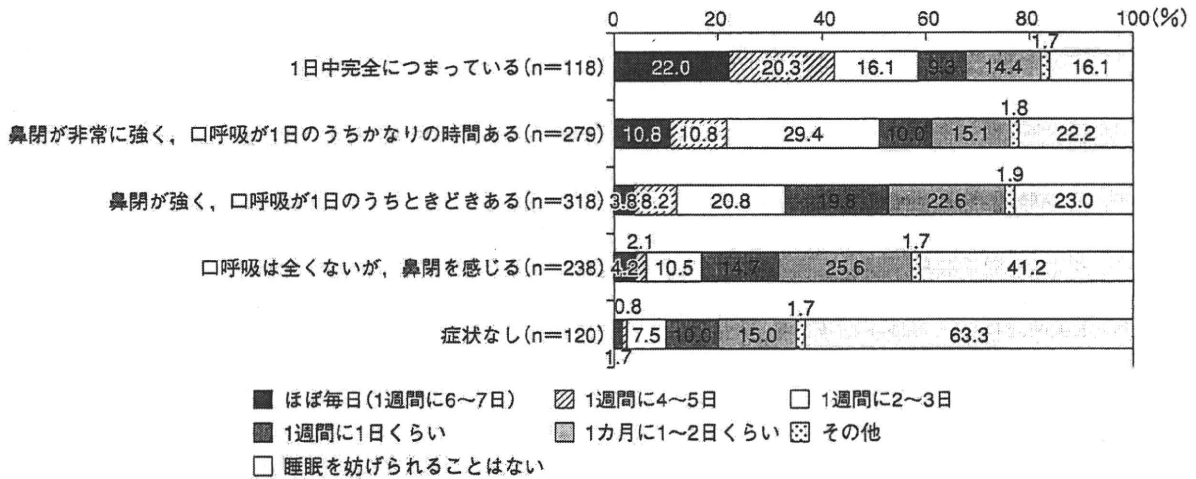


図7 花粉症シーズンで夜よく眠れない頻度(患者調査・鼻閉の重症度別)

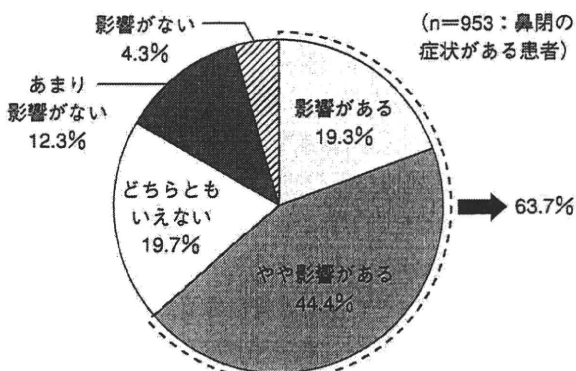


図8 鼻閉症状による睡眠への影響を感じるか(患者調査)

をカルテベースで確認した。全体では、患者数20~49人が161名(33.3%)、50~99人が83名(17.2%)、100~199人が60名(12.4%)、200~299人が46名(9.5%)、300~499人が36名(7.5%)、500~999人が46名(9.5%)、1,000人以上が51名(10.6%)であり、平均患者数は358.4人であった。また、科別の平均患者数は、耳鼻科が692.1人、内科が83.9人であり、耳鼻科の方が多くの花粉症患者を診療していた。

2) 医師の考える患者にとって最もつらい症状

アレルギー性鼻炎の症状のうち、患者にとって最もつらい症状は何だと思ふか、という問いに対して、鼻閉313名(64.8%)、鼻汁160名(33.1%)、くしゃみ10名(2.1%)であり、6割以上の医師が、鼻閉が患者にとって最もつらい症状であると考えていた。科別では、耳

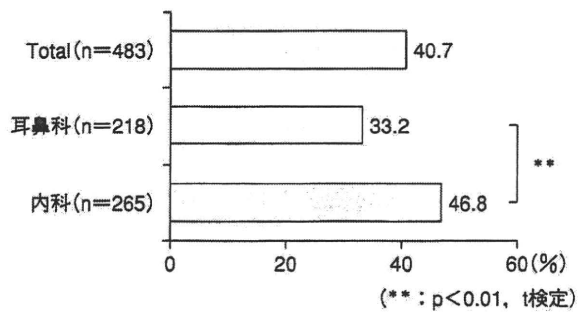


図9 花粉症診察時に睡眠障害の有無を問診する患者割合 (医師調査)

鼻科が鼻閉77.5%，鼻汁21.6%，くしゃみ0.9%，内科が鼻閉54.3%，鼻汁42.6%，くしゃみ3.0%であり，耳鼻科の方が，患者が最もつらい症状は鼻閉であると考えている割合が有意に高かった ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ 検定)。

### 3) アレルギー性鼻炎に対する主要検査の実施割合

花粉症患者に対して，何らかの検査を実施する割合を聞いたところ，全体の平均では，診察している患者の38.7%に検査を実施していた。また，483名のうち90名(18.6%)の医師は，検査を行っていなかった。検査を実施している医師393名に主要検査の実施患者割合を聞いたところ，鼻鏡検査52.4%，鼻汁好酸球検査17.9%，皮膚テスト2.6%，血清特異的IgE検査56.2%，抗原誘発検査3.3%，X線検査10.4%，嗅覚検査1.7%，その他1.5%であった。鼻鏡検査は耳鼻科91.6%，内科6.0%，鼻汁好酸球検査は耳鼻科25.7%，内科8.7%，X線検査は耳鼻科15.5%，内科4.4%と，内科よりも耳鼻科における実施患者割合が有意に高かった。また，血清特異的IgE検査は耳鼻科35.3%，内科81.0%と，内科の実施患者割合が有意に高かったが，皮膚テスト，抗原誘発検査，嗅覚検査は，科別の有意差が認められなかった。

### 4) アレルギー性鼻炎に対する診療内容

例年診療している花粉症の患者に対して，花粉症問診票の記入依頼，鼻の中の診察，睡眠状況の確認を実施している患者の割合を聞いた。問診票の記入依頼は全体で28.1%，科別では耳鼻科33.4%，内科23.8%の実施患者割合であった。鼻の中の診察は全体で51.3%，科別では耳鼻科98.6%，内科12.3%であった。睡眠状況の確認については，図9に示した。耳鼻科は平均で98.6%の患者に鼻の中の診察をしており，内科に比べて有意に実施患者割合が高かった ( $p < 0.01$ , t検定)。睡眠状況の確認は，内科の実施患者割合が，耳鼻科に比べて有意に高かった ( $p < 0.01$ , t検定)。

### 5) 鼻閉による患者の睡眠への影響

鼻閉が患者の睡眠に影響を及ぼすかどうかについて，医師の考えを聞いたところ，影響がある(やや影響がある，影響がある)と考えている医師は92.3%であった。科別では耳鼻科96.4%，内科89.1%であり，耳鼻科の方が影響があると考えている医師の割合が有意に高かった ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ 検定)。

### 6) 患者調査結果に対する意見

患者調査結果(夜よく眠れない理由を鼻炎とした患者は，1,073名中255名であった)を受けて，「花粉症で医療機関を受診した患者1,000名のうち，約250名は鼻炎が原因で夜によく眠れないと回答した」と医師に示し，その結果に対する医師の意見を聞いたところ，この患者の回答を妥当と考えている割合は6割以上であった。また，患者調査結果(鼻閉症状を有する患者953名のうち，63.7%が睡眠に影響があると考えていた)を受けて，「鼻閉症状を有する1,000名のうち，鼻閉が花粉症シーズンの睡眠状況に影響を与えている(影響がある，やや影響がある)と回答したのは，約65%であった」ことを示し，その結果に対する医師の意見を聞いたところ，この患者回答を妥当と考えている医師は6割以上であった。

## 考 察

花粉症患者，およびその診療を行っている耳鼻科・内科の医師にWebアンケート調査を実施し，アレルギー性鼻炎症状の1つである鼻閉に対する診察状況，患者と医師の意識の違いなどについて検討を行った。さらに，日中の花粉曝露に伴う遅発相症状<sup>9)</sup>として夜間鼻閉症状に注目し，鼻閉が睡眠に及ぼす影響についても患者アンケートを実施した。なお，本調査はスギ花粉飛散ピーク時に実施しており，患者および医師が回答するに当たり，季節性アレルギー性鼻炎の中でもスギ花粉症を念頭に置いた回答が多いと推測される。

アンケート対象者である花粉症患者のうち，この1年間で夜よく眠れない経験があると回答したのは全体の64.6%であり，その原因は精神的要因との回答が最も多かったが，2番目に鼻炎が挙げられた。よく眠れない経験があると回答した患者693名のうち，その原因として鼻炎を挙げたのは255名(36.8%)であった。これは患者アンケート対象者全体の23.8%に相当する人数であり，花粉症の話題を出さずとも，4人に1人の患者が鼻炎のために夜よく眠れない，と実感してい



ることを示す結果であった。

花粉症シーズンの1週間に1日以上、夜よく眠れない日がある、と回答した患者は全体の48.1%であり、鼻閉が重症であるほど夜よく眠れない日があると回答した割合が高かった。なお、2010年の花粉飛散量は例年に比べて少なかったため、この影響を受け若干低めの数値が報告されたと考えられる。また、鼻閉の患者に鼻閉が睡眠に影響するかを聞いたところ、63.7%は影響がある、やや影響があると回答し、鼻閉の症状が重症であるほど睡眠に影響があると考えている割合が高かった。2008年の報告<sup>4)</sup>でも、睡眠に影響する花粉症の症状として、約7割の花粉尘患者が鼻閉を挙げており、鼻汁やくしゃみよりも鼻閉が睡眠に影響を与えている患者が多いことが示されている。

花粉症治療における通院先の診察内容について、よく眠れているか質問された患者は3割に満たなかった。よく眠れない理由に鼻炎を挙げた患者255名中でも、医師から睡眠について質問された患者は4割程度であり、診察時の睡眠状況の確認は不十分であることが示唆された。睡眠状況に満足していないにもかかわらず、この点について医師とのコミュニケーションに不足があった残りの6割の患者に対して、花粉症シーズン中でも夜よく眠れているか問診することで、その患者の治療満足度を向上させることができるかもしれない。

患者に鼻閉の原因について自由回答してもらったところ、鼻粘膜が炎症によって腫れるという回答をした患者は2割に留まった。また、鼻水の出過ぎ、鼻水がつまる、鼻水が固まるなど、鼻汁の症状と混同しているのではと思われる回答もあり、花粉症患者の多くが、鼻閉の原因や状態に対する理解が不足している可能性が示唆された。

医師調査では、耳鼻科と内科で、検査や診察状況に違いがみられた。鼻の中の診察は、耳鼻科ではほとんどの患者に実施しているのに対し、内科では1割程度であった。睡眠状況の確認は、内科の方が耳鼻科よりも高い割合で実施していた。

アレルギー性鼻炎症状の中で患者の一番つらい症状は鼻閉であると、64.8%の医師が考えていた。また、内科に比べてより多くの花粉症患者を診療している耳鼻科の方が、鼻の中の診察を高い割合で実施しており、鼻閉が患者にとって最もつらい症状だと意識している割合も高かった。

鼻閉の症状が患者の睡眠に影響を及ぼしていることは、耳鼻科医も内科医も十分に意識しており、特に耳

鼻科では96.4%が、鼻閉が睡眠に影響すると回答した。患者調査結果の、「1,000名のうちの約250名が、鼻炎が原因で夜によく眠れない」や「鼻閉症状がある患者1,000名のうち約65%が、鼻閉が睡眠状況に影響を与えていると考えている」に対しても、それらの結果が妥当であるかそれ以上の人数・割合である、と考える医師が多かった。しかし実際には、診察時に睡眠状況を確認している患者割合は50%以下であるため、鼻閉の診断のための検査や、睡眠状況の確認をもっと積極的に実施すべきと考える。

本調査により、花粉症患者においては、鼻閉の原因や状態の認識は十分であるとはいえないが、鼻閉が睡眠に影響すると実感していることが明らかになった。回数ベースで患者も把握できる鼻汁、くしゃみと異なり、鼻閉の重症度は、患者自身では認識しづらい可能性が考えられる。適切な治療を受けるためには、まず患者自身が自分の重症度と病型を把握していることが大切であるので、今後、患者に対して鼻閉症状への意識および理解を促していく必要がある。

医師においては、鼻閉が患者の最もつらい症状であることや、鼻閉が睡眠に影響を及ぼすことを多くの医師が意識しているが、診察時の睡眠状況の確認は不十分であることが示唆された。2003年に実施した患者調査<sup>5)</sup>においても、治療に対する患者満足度は決して高いものではなく、不満の理由では、治療効果が不十分が一番に挙げられている。アレルギー性鼻炎の治療では、病型により治療薬の選択が異なる。鼻閉症状の緩和には、ロイコトリエン受容体拮抗薬が有効であり、鼻噴霧用ステロイド薬が用いられることもある<sup>6-8)</sup>。患者が気づきにくい鼻閉を改善することで、患者の睡眠の質や治療満足度の向上が期待される。耳鼻科の医師はもちろん、非専門医である内科や他科の医師も、鼻閉症状の確認、およびその治療の重要性を意識した上で、アレルギー性鼻炎の治療に当たる必要があると考える。

## 文 献

- 1) 馬場廣太郎, 中江公裕: 鼻アレルギーの全国疫学調査 2008(1998年との比較). Prog Med 2008; 28: 2001-2012.
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編: 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2009年版(改訂第6版), ライフ・サイエンス, 東京, 2008.
- 3) Okubo K, Okuda M: Time-course changes in nasal

- airway resistance after house dust antigen challenge :  
With special reference to late phase response. *Allergol Int* 1998 ; 47 : 225-232.
- 4) 岡本美孝 : 花粉症の治療実態と睡眠への影響—インターネット調査. *Prog Med* 2008 ; 28 : 2524-2533.
  - 5) 今野昭義, 大久保公裕 : 患者満足度からみた花粉症治療. *Prog Med* 2003 ; 23 : 2705-2709.
  - 6) Okubo K, Baba K : A double-blind non-inferiority clinical study of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, compared with pranlukast in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2008 ; 57 : 383-390.
  - 7) Okubo K, Baba K : Therapeutic effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, on Japanese patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2009 ; 57 : 247-255.
  - 8) Meltzer EO, Munafo DA, Chung W, et al : Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 ; 105 : 65-74.

## スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療年数による 臨床効果の増強と治療終了後の継続効果

<sup>1)</sup>三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

<sup>2)</sup>日本医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

湯田 厚司<sup>1)</sup> 萩原 仁美<sup>1)</sup> 宮本由起子<sup>1)</sup> 竹内 万彦<sup>1)</sup> 大久保公裕<sup>2)</sup>

**【目的】** スギ花粉症の舌下免疫療法が期待されるが、検討すべき課題も多い。舌下免疫療法での治療継続による臨床効果増強と必要治療年数を検討した。

**【方法】** 舌下免疫療法を開始して1年目 (n=7)、2年目 (n=18)、4年目 (n=5) の3群で、2009年のスギ花粉飛散期 (大量飛散年) の臨床効果を比較した。また、舌下免疫を2008年まで3年間行い、2009年も行った例 (n=5) と行わなかった例 (n=12) を比較し、3年で終了できるかを検討した。

**【結果】** 治療年数が増すに従い、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の症状スコアが全般に良くなり、症状薬物スコアが有意に4年目で良好であった。4年継続例は3年終了例より症状薬物スコアで有意に良好であった。

**【結論】** 舌下免疫療法での治療年数による効果増強が認められた。また、治療を3年で終了せずに4年目も継続する方が良いと考えられたが、検討例数が少なく今後の検討も必要である。

Key words: Japanese cedar — pollinosis — sublingual immunotherapy

スギ花粉症の有病率は急増しており<sup>1)</sup>、有効な治療が望まれている。鼻アレルギー診療ガイドライン (2009年版)<sup>2)</sup>による重症度に応じた花粉症治療が示され、内服薬による初期療法の有用性が示されている。また、皮下注射による免疫療法 (皮下免疫療法) も推奨され、薬物療法よりも高い有効性が報告されている<sup>3)-6)</sup>。急増するスギ花粉症においてより多くの患者に皮下免疫療法を行えば理想的であるが、注射法であるため痛みがあること、治療開始後6カ月程度は頻回の通院が必要であること、稀ながらアナフィラキシーを含む副反応があること、などの皮下免疫療法自体の有する

問題点も多く、広く普及するには至らない。舌下免疫療法は皮下免疫療法の問題点を解決できる新しい治療法として期待されている。本邦では舌下免疫療法の保険適応はないが、少数の施設でスギ花粉症に対して臨床研究が試みられている。我々は、成人スギ花粉症に対する舌下免疫療法を2005年末より行っており、これまでの結果から免疫療法の効果に関しては、皮下免疫療法には及ばないが初期療法より高く、特に併用薬剤を大きく減らすことが可能であると報告してきた<sup>7)</sup>。

皮下免疫療法では、治療開始直後よりも数年間の治療継続により効果が増強する<sup>9)</sup>。また、3年か

Received: May 21, 2010, Accepted: October 7, 2010

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviation: SLIT "sublingual immunotherapy"

湯田厚司: 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174]

E-mail: yuta-a@clin.medic.mie-u.ac.jp

Table 1 Profile of subjects

	1st year	2nd year	4th year	Finished at 3rd year	P value
Male/Female	1/6	8/10	4/1	8/4	ns
Age	29.4 ± 14.5	45.8 ± 15.4	52.6 ± 9.8	46.2 ± 13.6	ns
Japanese cedar CAP score	4.7 ± 1.1	4.1 ± 1.1	4.1 ± 1.0	3.5 ± 1.0	ns

Values represent mean with standard deviation: mean ± SD. P value was calculated by chi-square test for sex or Mann-Whitney U test for age and Cap score.

ら5年間の治療を継続すると、治療を中止しても効果が長期間持続すると報告されている<sup>10)~12)</sup>。一方で、スギ花粉症の舌下免疫療法は臨床検討段階であり、皮下免疫療法同様の継年治療による効果の上乗せがあるか、何年間の治療期間が必要かなどは不明である。舌下免疫療法に必要なアレルゲン量は皮下免疫療法よりも大量であることを考えれば、より短期間の治療年数で終了し、且つ、効果が長期間に持続できれば、医療経済面からも適切と考えられる。

そこで、当科で舌下免疫療法を継続している例で継年治療による臨床効果の上乗せがあるかを検討した。また、3年間で治療を終了した例の追跡調査を行い、3年で治療を終了できるかも検討した。

### 対象と方法

対象は、三重大学医学部倫理委員会承認のもとに中等症以上の成人スギ花粉症にスギ花粉抗原特異的舌下免疫療法を行った例である。舌下免疫療法の治療適応は皮下免疫療法の適応と同じで、世界保健機構の見解書<sup>12)</sup>に示される皮下免疫療法の適応に準じた。舌下免疫療法の方法は既報<sup>13)</sup>の通りであるが、標準化アレルゲン治療エキス「スギ花粉」(現在、標準化アレルゲン治療エキス皮下皮内注射「スギ花粉」)を用い、アレルゲン希釈液で2JAU/mlに希釈した治療液で12月初旬より開始した。毎日増量しながら舌下に2分間投与後に吐き出し(舌下吐き出し法)、4週間で2000JAUまで増量した。維持期は週1回で2000JAUを舌下投与し、花粉飛散の終了とともに舌下投与も終了して、翌12月より同じスケジュールで繰り返した。

舌下免疫療法は、全例12月初旬に開始しているため、治療期間により以下の4群に分類した。

- 1) 1年目群：2008年12月より治療を開始し、2009年に治療開始後1シーズン目を迎えた7例
- 2) 2年目群：2007年12月より治療を開始し、2009年に治療開始後2シーズン目を迎えた18例
- 3) 4年目群：2005年12月より治療を開始し、2009年に治療開始後4シーズン目を迎えた5例
- 4) 3年終了群：2005年12月より治療を開始し、3年間の継続治療の後に終了し、4年目は舌下免疫療法を行わず、症状に応じて薬物治療を行った12例。

なお、舌下免疫療法は臨床研究として開始し、2006年に新規患者を募集しなかったため3年目群はなかった。

各群の背景をTable 1に示す。年齢、性差、CAP法による血清スギ特異的IgE抗体に有意な差がなかった。

### レスキュー薬

舌下免疫療法を行っても症状が出現する可能性があるため、症状に応じた投薬治療を行った。1年目群、2年目群、4年目群には、舌下免疫療法の効果を確認するために初期療法を行わなかったが、飛散開始後の治療については鼻アレルギー診療ガイドライン(2009年版)<sup>2)</sup>を参考にして、薬剤の種類および使用量に制限を加えなかった。ただし、内服ステロイドは舌下免疫療法の免疫応答に関与するため禁止とした。局所ステロイドの使用は可能とした。3年終了群も同様に治療に制限をしなかった。

### 臨床効果判定

花粉飛散がみこまれる2月と3月の毎日の症状と使用した薬剤を各自が症状日記に記載した。くしゃみ、鼻汁、鼻閉の鼻3症状は鼻アレルギー診療ガイドライン(2009年版)<sup>2)</sup>の記載に準じてスコア化し、症状スコア(symptom score)とした(Table 2)。使用薬剤

Table 2 Nasal symptom score

Score	4	3	2	1	0
Number of sneezing (times)	≥ 21	11-20	6-10	1-5	None
Number of nasal blowing (times)	≥ 21	11-20	6-10	1-5	None
Congestion	Complete, all day	Very severe, with frequent oral-breathing	Severe, with occasional oral-breathing	(+) without oral-breathing	None

Nasal symptom score of each subject was based on Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan<sup>2)</sup>.

Table 3 Medication score

Medication score	
antihistamine	
oral	1 point
eye drop	1 point
steroid	
nasal	2 points
eye drop	2 points
vasoconstriction	
nasal	1 point

Medication score of oral steroid was calculated with reference to prednisolone (1 point/1 mg).

Medication score was based on Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan<sup>2)</sup>.

も同ガイドラインに準じて薬物スコア (medication score) とした (Table 3). 皮下免疫療法の維持期には薬物スコア1点が付加されるが, 舌下免疫療法の薬物スコアの基準はなく, 本研究が舌下免疫療法間の比較であるので今回は舌下免疫療法自体に薬物スコアを設定しなかった. 鼻3症状の症状スコアの合計を総鼻症状スコア (total nasal symptom score), 鼻3症状の症状スコアのなかの最大スコアと薬物スコアの合計を症状薬物スコア (symptom-medication score) とした.

#### 花粉飛散数測定

診療施設内 (三重県津市) の9階建てビル屋上に設置したダーラム型花粉収集器で補足した毎日のスギ花粉を計測し, 2009年の1日毎のスギ花粉飛散動態を

観察した. 2009年のスギ花粉飛散総数は11,941個/cm<sup>2</sup>で, 過去26年間の中央値 (2,808個/cm<sup>2</sup>) の約4倍となる大量飛散年となった. スギ花粉飛散動態は結果のグラフ上に併記した.

#### 解析

1日毎の各群間の解析には, Bonferroni/Dunn検定を用い,  $p < 0.05$  をもって有意差ありとした.

#### 結果

##### 治療年数による臨床効果 (Fig. 1a-f)

治療年数が増えると臨床効果も良くなるかを検討する目的で, 1年目群, 2年目群, 4年目群を比較した. 鼻汁スコア (Fig. 1b) は, 花粉飛散とともに多数日で4年目群が1年目群や2年目群より有意に良好であった. 鼻閉スコア (Fig. 1c) は, 2月前半で1年目群の症状が有意に高いが, 花粉非飛散期であることから治療効果による違いとは考えにくかった. 総鼻症状 (Fig. 1d) では, 全般に治療年数が増すと効果が高い傾向にあり, 4年目群は1年目群より多数日で有意に良好であった. 薬物スコア (Fig. 1e) も有意では無いが同様の傾向にあった. 症状薬物スコア (Fig. 1f) は3群で有意差のある日が多くなり, 舌下免疫療法は治療年数が増えると効果が高くなるといえる.

##### 治療終了の影響

舌下免疫療法を3年で終了しても翌年に効果が持続しているかを検討する目的で, 4年目群と3年終了群を比較した. 両群は2006年から2008年までの3年間に舌下免疫療法を行い, 4年目も継続した4年目群と4年目は舌下免疫療法を行わな

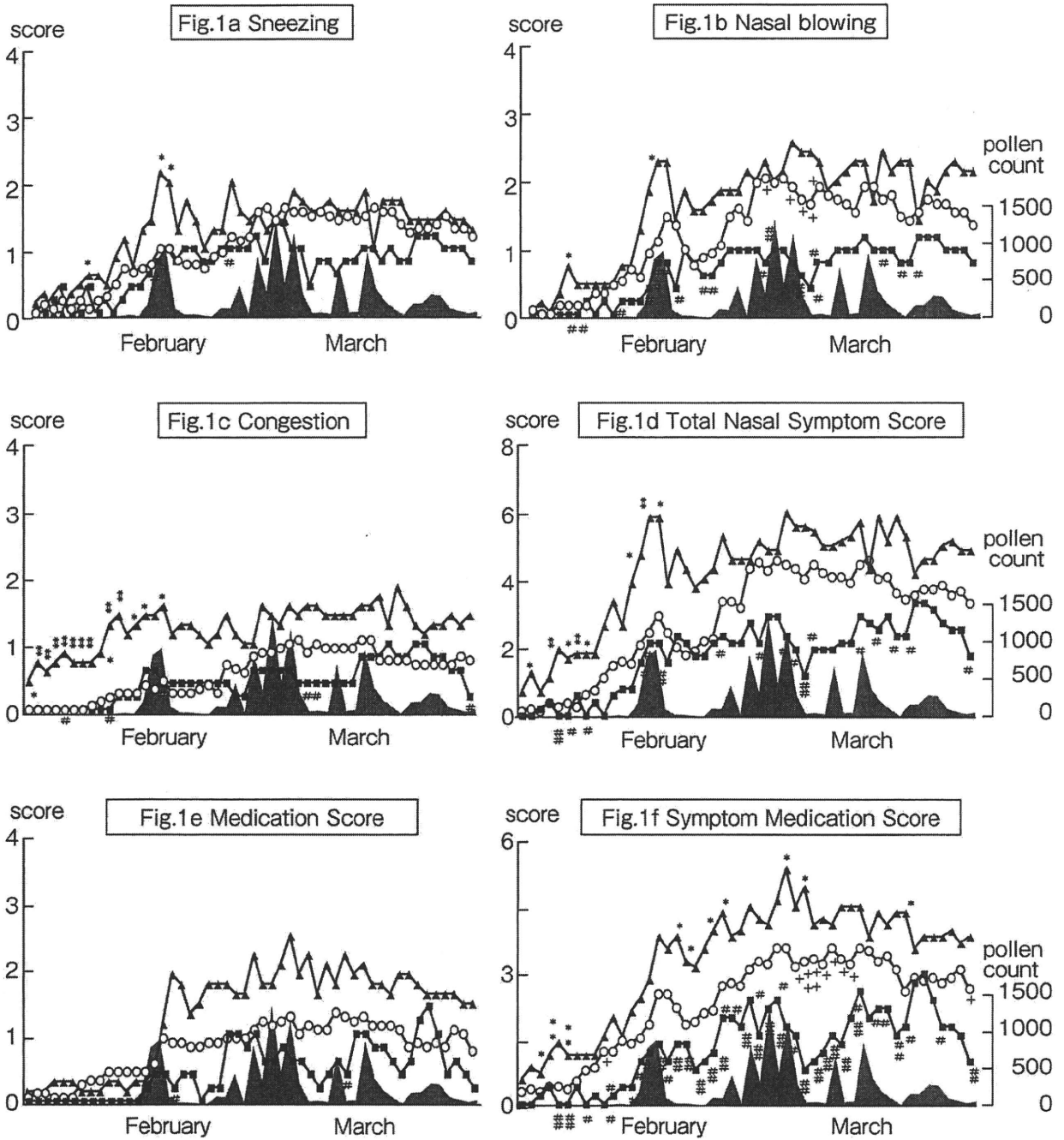


Fig. 1a-f Clinical effect by treatment periods of SLIT  
 Mean daily nasal symptom score of sneezing (1a), nasal blowing (1b), congestion (1c), total nasal symptom score (1d), medication score (1e), symptom-medication score (1f) were shown. Daily pollen counts were also shown at the bottom.

▲ : patients treated for 1 year (n = 7), ○ : patients treated for 2 years (n = 18), ■ : patients treated for 4 years (n = 5)  
 \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  in 1 year vs 2 year, + :  $p < 0.05$ , ++ :  $p < 0.01$  in 2 year vs 4 year, # :  $p < 0.05$ , ## :  $p < 0.01$  in 1 year vs 4 year

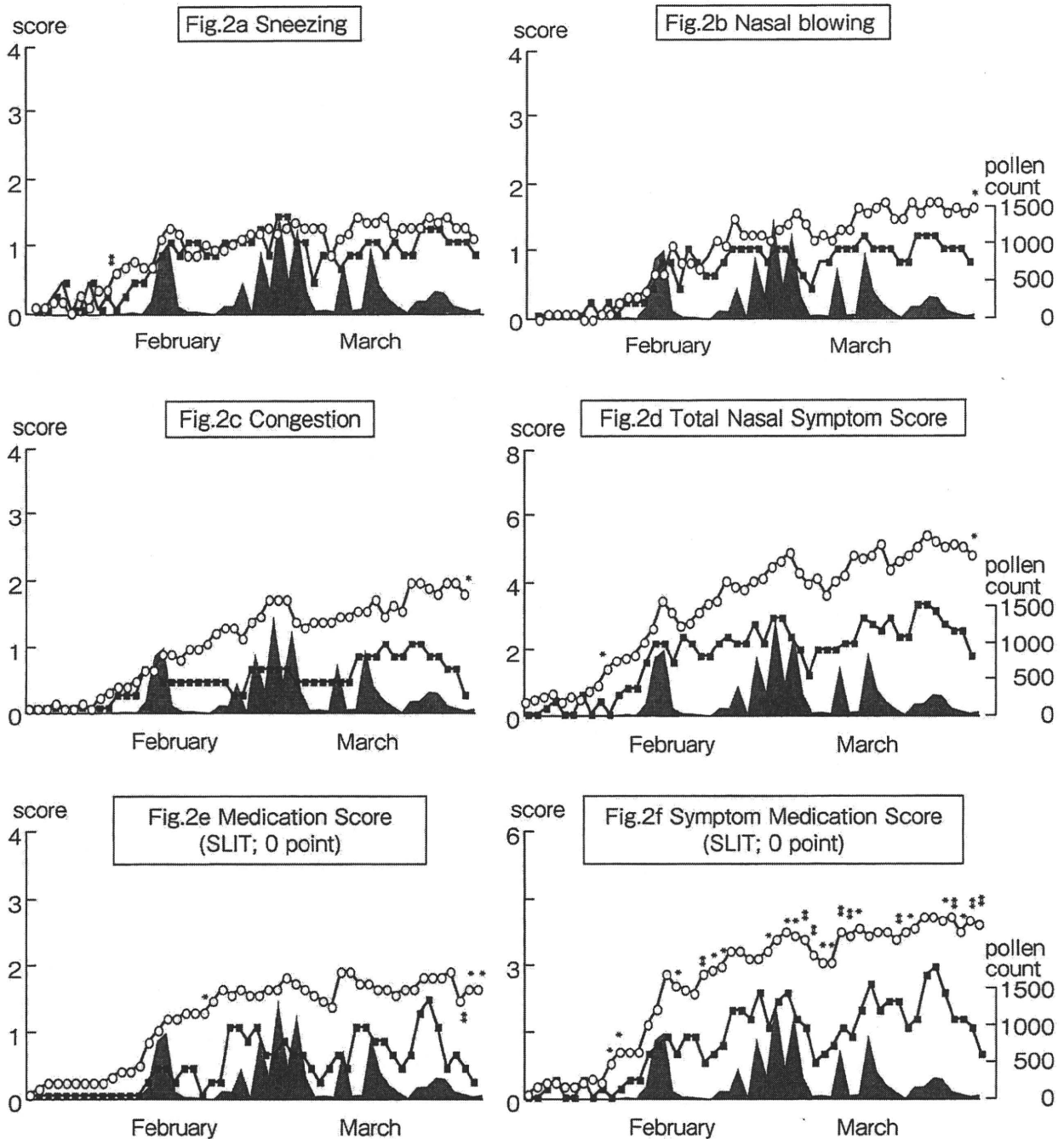


Fig. 2a-f Clinical influence by finishing SLIT after a 3-year period.

Medication score for SLIT was not added on Fig. 2 e and f, because there was no regulation on the medication score for SLIT in the Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan<sup>2)</sup>.

○: Patients who finished SLIT after a 3-year period and did not received SLIT at the fourth year. ■: Patients who received SLIT at the fourth year.

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

かった3年終了群の比較となる。症状スコア(Fig. 2a-c)は全般に4年目群が小さく良好であったが、

ごく限られた日を除いて有意差はなかった。薬物スコア(Fig. 2e)も4年目群が小さく良好であり、

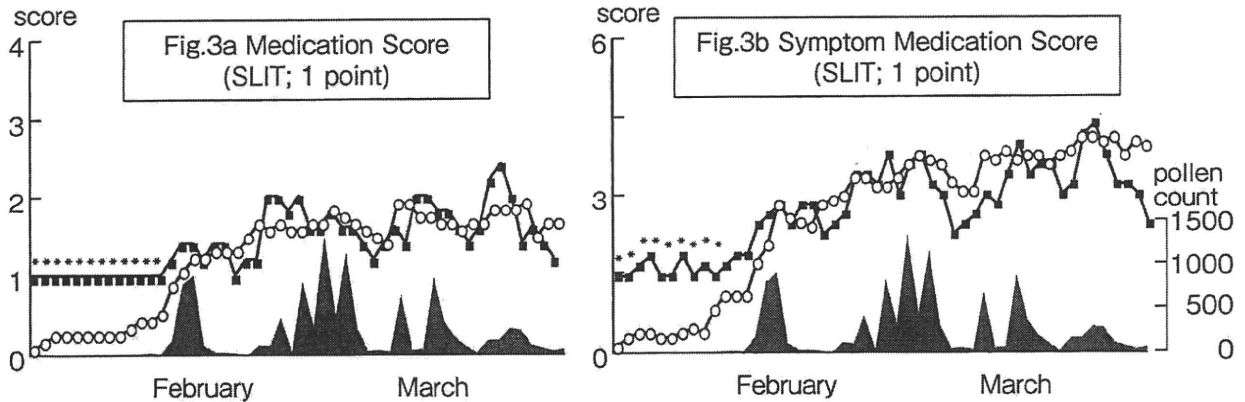


Fig. 3a and b Clinical influence by finishing SLIT after a 3-year period in the case added 1 point for SLIT.

One point was added for SLIT on Fig. 3a and 3b according to the medication score (1 point) of subcutaneous immunotherapy. ○: Patients who finished SLIT after a 3-year period and did not received SLIT at the fourth year. ■: Patients who received SLIT at the fourth year. \*:  $p < 0.05$

薬物症状スコア (Fig. 2f) は、多数日で有意に4年目群が3年終了群よりも良好であった。

舌下免疫療法に薬物スコアの規定がないため舌下免疫療法間の比較では薬物スコアを算定していないが、3年終了群との比較においては舌下免疫療法の薬物スコアも考慮する必要が生じる。そこで、皮下免疫療法の維持期に準じて1点加えた薬物スコアと症状薬物スコアも算出した (Fig. 3a, b)。スギ花粉飛散期には薬物スコアと症状薬物スコアにおいて両群に差がなかった。スギ花粉が飛散していない2月初旬で4年目群が3年終了群より有意に高値となるが、スギ花粉飛散前の症状が無い時期であり、初期療法を行っていない3年終了群では薬物が不要であったことによる。

4年目も舌下免疫療法を継続するか或いは終了するかは患者の自由意思で行った。そのため、3年間の治療効果が良好な例で4年目も治療を継続したバイアスも考えられた。そこで、両群ともに舌下免疫療法を行っていた2008年 (3年目) の成績を確認した。2008年 (花粉飛散総数 2,691 個/cm<sup>2</sup>) の症状スコア (Fig. 4a-d)、薬物スコア (Fig. 4e)、症状薬物スコア (Fig. 4f) を2009年と全く同じ方法で検討したところ、両群に差がなかったためバイアスの存在は否定的であった。

## 考 察

スギ花粉症に対する舌下免疫療法に期待が寄せられているが、検討が始まったばかりで多くの課題をもつ。治療による臨床効果については、皮下免疫療法を大きく上回る効果を期待できないが、従来の処方薬による治療と比較すれば効果も認められている<sup>7,8)</sup>。今後の舌下免疫療法の推進にあたっては、単なる臨床効果のみでなく、様々な検討も加えていくことが必要である。

皮下免疫療法では、治療年数により効果の上乗せがあり<sup>9)</sup>、1年目より2年目で、2年目より3年目以降で効果が高い。舌下免疫療法で治療年数により効果の上乗せがあるかを検討したが、皮下免疫療法と同じく、治療期間が長くなれば効果が高くなっていた (Fig. 1a-f)。一般に効果良好例で治療が継続され、不良例が脱落しやすいと考えられ、数年の治療となる舌下免疫も治療年数を経るに従って治療効果不十分例が脱落している可能性もあり得た。そこで、今回の全症例の脱落例を確認した。舌下免疫療法を2008年に開始した患者 (1年目群) と2007年に開始した患者 (2年目群) には治療中断例がなく、全例での解析であった。2005年に開始した患者 (4年目群または3年終了群) には合計6例の脱落例があった。2例は遠方転



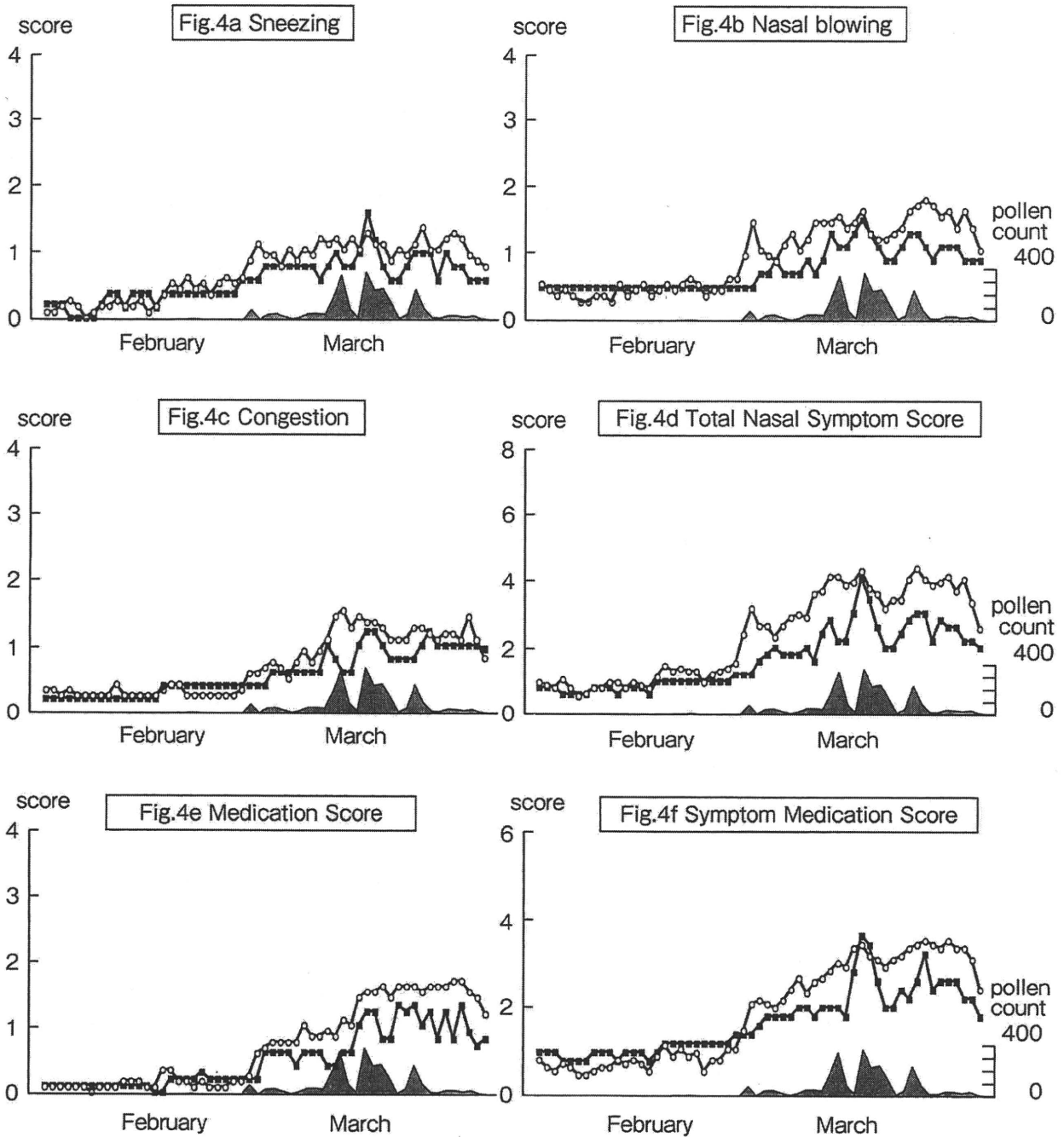


Fig. 4a-f Clinical results in 2008 in patients studied in figure 2.

All patients compared in figure 2 were checked their scores in 2008, when they all were treated by SLIT for three years, in order to avoid a study bias.

○: Patients, who finished SLIT at the third year and did not received SLIT at the fourth year (n = 12), ■: patients who received at the fourth year (n = 5).

居のために通院不可能となり、2例は妊娠のため中止となった。残りの2例は3年目から来院して

おらず、理由は不明であるが、少なくとも治療した最初の2年間の臨床症状を症状日記から検討す

ると、効果不十分例ではなかった。この理由から脱落例は結果に反映していないと推測した。今回の検討では、2006年に新しく治療を開始した例がないため3年目群がないが、我々のこれまでの皮下免疫療法の治療経験では、3年目以上続けると効果の上乗せが少ない印象があり、舌下免疫療法でも3年目以降に細かい年数毎で検討を行う意義は少ないかもしれない。しかし、スギ花粉症の舌下免疫療法が皮下免疫療法と全く同じ経緯をたどるとは限らない。何年程度の治療期間で効果がプラトーに達するかの検討も今後さらに必要と考える。また、今回の検討年のようにスギ花粉が大量に飛散すると舌下免疫療法の効果にも大きな影響があり、スギ花粉の中等度飛散年や少量飛散年で検討すると異なる結果が出る可能性もあると考えている。

スギ花粉症の自然治癒は少なく、スギ花粉症患者は毎年のように抗ヒスタミン薬などの薬物治療を繰り返し、多数例ではほぼ永年の治療を必要とする。皮下免疫療法で数年間以上の治療を継続すると、治療を中止した後でも効果が長く持続するとされる。奥田<sup>10)</sup>やDurhamら<sup>11)</sup>は、3年間の皮下免疫療法を行うとその効果は長く継続すると報告している。また、舌下免疫療法には大量のアレルゲンが必要であり、皮下免疫療法よりも高額な医療費が見込まれるため、可能であれば皮下免疫療法で示されたように短時間で免疫寛容に導いて治療を終了できることが望まれる。そこで、今回、2009年の4年目も舌下免疫療法をおこなった4年目群と、3年間の舌下免疫療法を終了して2009年の4年目に舌下免疫療法を行わなかった3年終了群と比較した(Fig. 2a-f)。両群は同じ年に舌下免疫療法を開始し、2008年まで3年間の継続治療を行った。4年目の振り分けは前向き研究ではなく、3年で治療を終了できる皮下免疫療法の報告を説明し、さらに、舌下免疫療法では皮下免疫療法のような3年の治療で効果が継続するという検討がされていないことを説明の上、4年目の治療を継続するか否かについて患者自身が選択した。従って、効果の高かった例が治療を継続したバイアスの可能性があった。そのため、両群を振り分ける前年

である3年目の臨床効果を検討したが、その効果に差がなく、両群の背景にバイアスはないと考えられた(Fig. 4a-f)。4年目治群の例数が少ないものの薬物症状スコア(Fig. 2f 舌下免疫療法の薬物スコアを算定しない場合)が有意に小さくなっており、3年で終了せずに4年目も治療を継続することがよいと考えられた。また、各症状スコアに有意な差はなかったが、特に鼻汁スコアや鼻閉スコアで花粉飛散が続くと差が開いており、4年目群の例数が多ければ差がでた可能性も考えられた。いずれの結果においても4年目群の例数が少ないため、結論には今後さらなる検討が必要である。一方で、舌下免疫療法の薬物スコアを算定した場合(Fig. 3a, b)での薬物スコアと症状薬物スコアにスギ花粉飛散期での差が無かったが、少なくとも抗ヒスタミン薬などの併用薬剤を少なくできると考えられ、舌下免疫療法維持期の薬物スコアは1点程度が妥当なスコアかもしれない。ただし、これらの点についても上述同様に今回の検討が大量飛散年であることから異なる飛散年での検討も必要かと考えられる。4年目の治療を継続するほうが良いと考えられた我々の結果が、奥田ら<sup>10)</sup>の皮下免疫療法での報告と異なる結果になった背景として、我々は本法での舌下免疫療法の臨床効果が皮下免疫療法には及ばないと考えており、同時に免疫応答もまだ完全でない可能性があると考えている。その大きな理由に舌下免疫療法のアレルゲン量に原因があると考えている。我々の行っている舌下免疫療法で投与しているアレルゲン維持量は皮下免疫療法のアレルゲン維持量の5倍程度である。舌下免疫療法ではアレルゲン高用量投与(皮下免疫療法の100倍以上)のほうが低容量投与(3~5倍投与)よりも効果が高いとされる<sup>14)15)</sup>。もっと多くのアレルゲンを投与できれば、皮下免疫療法のように治療終了後も長期に症状を軽快させることができた可能性が考えられる。従って、現状よりも高濃度アレルゲンの治療液が望まれるが、現状のスギ花粉症の治療用アレルゲンエキスの精製にあたっては、高濃度ではスギ花粉が非常に粘稠となり製造が困難とされ、より高濃度の投与ができない現状となっている。3年で終了でき

ないとなると、どれくらい継続するかの検討が必要であり、今後の課題となった。

今回の結果では、4年目の舌下免疫療法も行う方が良いという結果だが、全例に舌下免疫療法を永年に行う必要はないと考える。その理由として、舌下免疫療法の利点に再治療の容易さがあげられる。皮下注射の場合は治療を一度中止して、後年に再開する場合には再度低濃度から毎週の皮下注射を約6カ月間行う必要がある。一方、舌下免疫療法は在宅で約4週間投与を行えば良く、再治療時の利便性が高く、患者負担が軽い。その点を考慮すると、舌下免疫療法ではある年数で効果が維持した例では一度治療を中止し、再度症状が現れれば、その翌年に治療を再開するという治療計画も考えられる。我々は、舌下免疫療法を終了して、再度開始した例を経験していないが、今後適応があればその経過も観察したい。

最後に、本比較はプラセボを用いた二重盲検試験ではなく、症例数も少ない。また、評価項目が鼻症状と薬剤点数のみであるので、十分なエビデンスを得るにはさらなる前向きな検討が必要である。舌下免疫療法は、まだ保険認可の無い治療であり、独自の検討では限界があり、我々の結果も参考とした大規模研究が計画されることに期待したい。

本研究は、文部科学省科学研究費(18591865)および厚生労働省科学研究費(H20-免疫一般-003)の助成を受けている。

## 文 献

- 馬場廣太郎, 中江公裕. 鼻アレルギーの全国疫学調査2008(1998年との比較)—耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として—. *Prog Med* 2008; 28: 2001-12.
- 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—通年性鼻炎と花粉症—. 改定第6版. 東京: ライフ・サイエンス; 2009.
- 湯田厚司. スギ花粉症の免疫療法. アレルギーの臨床 2008; 28: 51-7.
- 山本美紀, 岡野光博, 服部 央, 菅田裕士, 松本理恵, 藤原田鶴子, 他. スギ特異的免疫療法の有効性 JRQLQ による検討. 耳鼻免疫アレルギー 2007; 25: 126-7.
- 大橋淑宏. スギ花粉症に対する免疫療法. アレルギー 2008; 57: 519-23.
- 湯田厚司, 宮本由起子, 服部玲子, 荻原仁美, 竹内万彦, 間島雄一. スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の花散飛散総数による医療経済効果—医療費による直接経費からの検討—. *アレルギー* 2007; 56: 1366-71.
- 湯田厚司, 荻原仁美. スギ花粉症の皮下免疫療法と舌下免疫療法. *アレルギーの臨床* 2009; 29: 136-41.
- 湯田厚司, 宮本由起子, 荻原仁美. 花粉症の舌下免疫療法. *Mebio* 2010; 27: 42-9.
- 荻原仁美, 湯田厚司, 宮本由起子, 臼井智子, 竹内万彦. スギ花粉症に対する免疫療法の治療成績. *耳鼻臨床* 2010; 103: 215-20.
- 奥田 稔. スギ花粉症の長期予後. *アレルギー* 2006; 55: 655-61.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-75.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl): 1-42.
- Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int* 2008; 57: 265-75.
- Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Fumagalli F, Cirillo A, Canonica GW. New insights in sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 407-12.
- Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008; 86: 101-2.

THE ENHANCED CLINICAL EFFICACY BY TREATED YEARS AND THE SUSTAINED  
EFFICACY AFTER TREATMENT OF SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY  
FOR JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Atsushi Yuta<sup>1)</sup>, Hitomi Ogihara<sup>1)</sup>, Yukiko Miyamoto<sup>1)</sup>,  
Kazuhiko Takeuchi<sup>1)</sup> and Kimihiro Okubo<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Otorhinolaryngology, Mie University Graduate School of Medicine*

<sup>2)</sup>*Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School*

**Background:** Although sublingual immunotherapy (SLIT) is hopeful therapy for seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen, there are many issues to study. We studied the adding effects on clinical efficacy by the treated years and sustained efficacy 1 year after a 3-year period of SLIT.

**Methods:** Clinical efficacy of SLIT in patients with Japanese cedar pollinosis treated for different years of 1 year (n = 7), 2 years (n = 18) or 4 years (n = 5) were compared in 2009. Patients, who finished SLIT after a 3-year period and did not received SLIT at the fourth year (n = 12), was also compared with those who received SLIT at the fourth year (n = 5).

**Results:** By adding treated year, clinical efficacy of sneezing, rhinorrhea and congestion became better, and symptom-medication score (SMS) was significantly better in the fourth year of SLIT. Patients with the fourth year of SLIT showed better SMS compared with those who finished at the third year.

**Conclusion:** Consecutive treatment of SLIT showed better efficacy. Although it was recommended to continue SLIT therapy at least four years, it needed further study because of small number of patients.