 薬 物

ヒスタミン加ヒト免疫グロブリンの スギ花粉飛散前投与の効果について

荻野 敏¹⁾・入船 盛弘¹⁾・原田 保¹⁾・松永 亨¹⁾
 松永 喬²⁾・岡坂 利章²⁾・柏木 令子²⁾・玉置 弘光³⁾
 田中 昌子³⁾・長谷川 哲³⁾・金 聖眞³⁾・大川内一郎⁴⁾
 北村 溥之⁵⁾・榎本 雅夫⁶⁾

Pre-Seasonal Treatment of Cedar Pollinosis with Histamine- Gammaglobulin Conjugate (Histaglobin®, HG)

Satoshi Ogino, Morihiro Irifune, Tamotsu Harada
 (Osaka University), et al

The effect of pre-seasonal injections of histamine-gammaglobulin conjugate (Histaglobin®, HG) for cedar pollinosis was investigated in 6 hospitals. There was no significant difference in the symptoms between the HG pre-treated group (HG group) and the non HG-treated group (no-HG group). However, the onset of symptoms was later in HG group, and these patients needed fewer medications during the pollen season. Moreover, the patients who recieved 5 or more injections of HG had significantly fewer symptoms than those who recieved less than 5 injections. Preseasonal treatment with HG was therefore concluded to be effective for cedar pollinosis.

Key words: histamine-gammaglobulin conjugate (Histaglobin®), cedar pollinosis, pre-seasonal treatment, medical score

はじめに

最近の鼻アレルギーの増加の一因に花粉症の増加があることを疑う余地はない。花粉症は広く世界各地で種々の草木花粉によりおこることが報告されているが、我国ではスギ花粉症が最

も重要で頻度の高いものであろう。

花粉症の治療¹⁾には、通年性鼻アレルギーの治療と同様、減感作療法、非特異的免疫療法、種々の薬物療法など多くのものがある。しかし、花粉症の極期の症例に対しては、これらの

1) 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

3) 大阪府立病院耳鼻咽喉科

4) 大阪府立羽曳野病院耳鼻咽喉科

5) 天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科

6) 和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

単独ではほとんど効果の認められない場合が多い。一方、花粉症は発作期間が短く、毎年ほぼ一定の時期に発症することから、治療の確実性をめざし予防的治療法が、最近は検討されてきており、いくつかの報告で有用なことも認められている。今回我々は、非特異的免疫療法のひとつであるヒスタミン加ヒト免疫グロブリン（ヒスタグロビン[®]、以下HG）の花粉飛散前からの投与を行い、スギ花粉症に対する予防効果を近畿3府県の多施設にて検討し、興味ある成績を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象患者

表1の6施設、各耳鼻咽喉科外来を受診した患者のうち、スギ花粉を主抗原とし、例年スギ花粉飛散時期に合わせて症状の発症を繰り返し、昭和62年度も発症が予測される鼻アレルギー患者で、以下の基準を満たす症例を対象とした。

(1) 年齢：原則として12才以上。

(2) スギ花粉に対する皮膚反応あるいはRAST、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球のうち2つ以上陽性を示す患者。

(3) スギ花粉飛散前の重症度が、無症状あるいは軽症のもの。

なお、以下の患者は除外した。

(a) 鼻茸、肥厚性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻

腔炎など、鼻腔内に合併症を有し、効果判定の妨げになると考えられる患者。

(b) 呼吸器系、肝、腎、心、その他に重篤な合併症を有する患者。

(c) 高血圧症で降圧剤を服用中の患者。

(d) 気管支喘息の発作期にある患者。

(e) 妊婦および妊娠している可能性のある患者。

(f) スギに対する特異的減感作実施中の患者。

表1 参加施設

大阪大学医学部
奈良県立医科大学
大阪府立病院
府立羽曳野病院
天理よろづ相談所
和歌山赤十字病院

表3 鼻症状の重症度判定基準

程度および 重症度		くしゃみ発作 or 擤鼻回数			
		卅	++	+	—
鼻	卅	重	重	重	重
	++	重	中	中	中
	+	重	中	軽	軽
	—	重	中	軽	無
閉					

重：重症，中：中等症，軽：軽症，無：無症状

表2 自覚的鼻症状

種類 \ 程度	卅	++	+	—
くしゃみ発作 (1日の発作回数)	10回以上	9～5回	4回以下	0
鼻汁 (1日の擤鼻回数)	10回以上	9～5回	4回以下	0
鼻閉	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、時々あり	口呼吸は全くないが、鼻閉あり	なし
日常生活の支障度	仕事が手につかないほど苦しい	(卅)と(+)の中間	仕事にあまり差し支えない	支障なし
嗅覚異常	無臭	臭うが弱い	少し弱い	正常

(g) その他, 担当医が不適当と判断した患者.

2. 試験方法

(1) 投与方法

対象患者をA, B群の2群に分けた.

A群(HG投与群): スギ花粉飛散開始より以前に来院した患者を対象とし, HGを投与した. HGは1回2~3Vを週1~2回, 皮下注射した.

B群(HG非投与群): スギ花粉飛散後, 来院した患者を対象とし, 通常の治療を行った.

(2) 試験薬剤

ヒスタミン加ヒト免疫グロブリン(HG) 1V中にヒト γ グロブリン12mg, ヒスタミン二塩酸塩0.15 μ gを含んでいる.

(3) 併用薬剤

原則として, 併用薬剤の使用は差し支えないものとした. ただしスギ花粉飛散開始前の経口予防薬の使用は不可とした. 併用薬剤を使用した時は, 名称, 投与方法, 使用量, 使用回数, 使用総量等を, 観察期間ごとにまとめて治療経過表に記載した.

(4) 経過観察

試験開始時, および試験期間中は1週ごとに

自覚所見(鼻症状, 眼症状), 他覚的鼻所見の程度を観察した, なおそれぞれの判定基準は表2, 3, 4, 5, 6に従った.

(5) 副作用

患者が自発的に述べた副作用ならびに医師が認めた副作用の種類, 程度, 処置などにつき記載した.

3. スギ花粉飛散数量の測定

スギ花粉採取は, 大阪大学医学部附属病院, 奈良県立医科大学附属病院, 和歌山赤十字病院それぞれの屋上にDurham型花粉採取器を設置し測定した.

4. 効果判定

(1) 症状別の発症前投与効果

鼻症状, 眼症状の各項目について, 花粉飛散期を通して, 以下の基準に従い症状別の効果判定を行った(A群のみ).

(a) 症状発現無; 花粉飛散期を通して, ほとんど発現をみない.

(b) 軽度の症状有; 前述の基準で花粉飛散期を通して, ほぼ(+)であったが, (++)以上の日があっても短期間.

(c) 中等度の症状有; 前述の基準で花粉飛散

表4 他覚的鼻所見

程度 所見	卅	++	+	-
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	卅と+の間	中甲介中央まで	なし
下甲介粘膜の色調	蒼白	赤	薄赤	正常
水性分泌物	充満	卅と+の間	付着程度	なし

表5 自覚的眼症状

程度 種類	卅	++	+	-
癢痒感	大変かゆい	かゆい	少しかゆい	かゆくない
流涙	大変涙が出る	涙が出る	少し涙が出る	普通

表6 眼症状の重症度判定基準

程度および重症度		癢 痒 感			
		卅	++	+	-
流	卅	重	重	重	重
	++	重	中	中	中
	+	重	中	軽	軽
涙	-	重	中	軽	無

重: 重症, 中: 中等症, 軽: 軽症, 無: 無症状

期を通して、ほぼ(++)であったが、(++)の日があっても短期間。

(d) 高度の症状有；前述の基準で花粉飛散期を通して、ほぼ(++)であった。

(2) スギ花粉症発作開始時期

眼症状および鼻症状の発作開始時期につき、A群、B群で比較した。

(3) 昨年との比較

患者アンケートおよび医師の総合的自他覚所見の状態から、昨年との症状の比較を行い、次の4段階で判定した。

1. とてもよい、2. 良い、3. 悪い、4. わからない。

表7 薬剤点数 (medical score)

薬 剤		点 数
抗ヒスタミン剤	1錠	3
セレスタミン	1錠	5
抗アレルギー剤		
リザベン	1 カプセル	2
ザジテン	1 カプセル	4
アゼプチン	1錠	4
DSCG点眼 5 ml	1 bottle	15
フルメترون点眼	1 bottle	25
ベコナーゼ	1 bottle	120
アルデシン	1 bottle	89

表8 患者背景

観 察 項 目	A群	B群	計	検 定
性 別	男 8 女 29 不 明 0	7 17 0	15 46 0	$\chi^2=0.133$ N. S.
年 齢	~20才 1 21~30 9 31~40 16 41~ 11 不 明 0	0 5 10 9 0	1 14 26 20 0	Z = 0.734 N. S.
罹 病 期 間	~1年 2 2~5 19 6~10 7 11~ 3 不 明 6	2 7 6 5 4	4 26 13 8 10	Z = 1.394 N. S.
病 型	くしゃみ・鼻汁型 30 鼻 閉 型 2 鼻閉・くしゃみ型 2 そ の 他 3 不 明 0	18 1 1 4 0	48 3 3 7 0	$\chi^2=1.088$ N. S.
前年同期の重症度	重 度 9 中 等 28 不 明 0	9 15 0	18 43 0	$\chi^2=0.664$ N. S.
合 併 症	有 無 8 不 明 26 3	11 13 0	19 39 3	$\chi^2=2.245$ N. S.
アトピーの既往歴	有 無 13 不 明 24 0	10 13 1	23 37 1	$\chi^2=0.139$ N. S.
アトピーの家族歴	有 無 13 不 明 21 3	7 16 1	20 37 4	$\chi^2=0.104$ N. S.

図1 昭和62年 スギ花粉飛散量

(4) 使用薬剤の比較

A, B 両群において, 試験期間中(スギ花粉飛散開始よりヒノキ花粉飛散開始時まで)に使用した薬剤の種類および使用量を表7の medical score をもとに集計, 比較した.

(5) 有用度

各症状の発症前投与効果, 発作開始時期, 併用薬剤, 副作用, 担当医の印象を加味して下記の5段階で判定した(A群のみ).

1. 極めて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. どちらともいえない, 5. 有用ではない.

成 績

1. 対象症例

HG前投与群(A群) 37例, HG非投与群(B群) 24例の計61例となった. 性別, 年齢などの背景因子は表8の如くであり, 両群に有意差は認められなかった.

2. スギ花粉飛散数量

大阪, 和歌山, 奈良における2月, 3月のスギ花粉飛散量は図1の如くである. 大阪では2月7日に飛散が開始し, 2月25日と3月5日にピークを示し, 計145個/cm³の飛散が認められた. 和歌山は2月10日に飛散開始が認められ, 2月24日にピークを示し, 計107個/cm³であった. 奈良は2月1日にはすでに花粉は飛散しており, 2月24日, 3月5日, そして3月20日にピークを示し, 計1076個/cm³の花粉量を認めた. 以上のように, 大阪, 和歌山に比べ, 奈良

でのスギ花粉飛散量は多く, 約7~10倍の違いが認められた.

3. 症状別の発症前投与効果(表9)

A群におけるHGの前投与の効果を各症状別に検討した. 鼻症状, 眼症状ともかなりの効果が認められるようであった. 効果有以上では, くしゃみ発作64.9%, 鼻汁45.9%, 鼻閉70.3%と鼻閉により効果があるようであったが, 昭和62年には花粉量が極めて少く, 重症化しにくいことから, 鼻閉の出現率が低い, すなわち効果率がより高く出たことも考えられる. しかし, いずれにしてもすべての症状にかなり有効であることが認められた.

4. スギ花粉症発作開始時期(表10)

A群では, 2月中旬と3月以降の発症が多く, 特に3月の発症は43.2%であった. それに対し, B群では, 2月初旬, 中旬に発症する例が多く, 3月発症は25.0%であった. 両群間に有意差は認められなかったが, A群で発作開始がおそい傾向が認められた.

5. 昨年との比較(表11)

良い以上が, A群83.8%, B群83.3%と両群に有意差を認めなかった. 併用薬剤を制限せずに使用させた今回の治験では, 花粉量も少なかったことから, HG使用の有無にかかわらず昨年よりも症状は軽くすんでいた.

6. 使用薬剤の比較(表12)

花粉飛散期を2月10日から3月25日と考え,

表9 症状別の発症前投与効果

		著明な発症前 投与効果有	発症前投与 効果有	やや発症前 投与効果有	発症前投与 効果無	計	発症前投与 効果有以上 (%)
鼻 自 覚 症 状	総合重症度	1	17	11	5	37	54.1
	くしゃみ発作	6	18	8	5	37	64.9
	鼻 汁	4	13	8	5	37	45.9
	鼻 閉	11	14	9	3	37	70.3
	嗅覚異常	20	8	9	0	37	75.7
	日常生活の支障度	16	14	7	0	37	81.2
眼 症 状	総合重症度	9	20	8	0	37	78.4
	癢 痒 感	9	20	7	1	37	78.4
	流 涙	22	10	5	0	37	86.5

この間に使用した薬剤を表7より計算しもとめた。A群では計 106.9 ± 21.3 、B群は 214.1 ± 26.7 と両群間に有意差が認められた。特にA群の15例(40.5%)では併用薬を何ら使用せず過すことができていた。

7. 有用度(表13)

以上の検討などから総合的に判定したHGの予防効果をみると、極めて有用4例、有用13例、やや有用10例、どちらともいえない8例、有用でない2例となり、有用率は45.9%であっ

た。この有用率をHG注射回数により1～4回と5回以上の2群に分け比較すると1～4回は26.9%、5回以上90.9%と、両群の間に有意差が認められ、HG注射回数の多い方が有効である成績が得られた。

考 察

花粉症は、花粉をアレルゲンとするI型反応であり、典型的な症例では鼻アレルギー様症状だけではなく結膜炎、咽喉頭症状、喘息あるいは皮膚症状、全身的な熱発、倦怠感までもたら

表10 スギ花粉症発作開始時期

開始時期		2月上旬 (1～10)	2月中旬 (11～20)	2月下旬 (21～28)	3月以降	計	検 定
A群	人数	5	14	2	16	37	Z=1.367
	%	13.5	37.8	5.4	43.2		
B群	人数	7	7	4	6	24	N. S.
	%	29.2	29.2	16.6	25.0		

表11 治療効果の昨年との比較

	とても 良 い	良 い	悪 い	わから な い	計	良い以上 %	検 定
A群	11	20	1	5	37	83.8	Z=1.460
B群	4	16	2	2	24	83.3	N. S.

検定:「わからない」は除外

表12 薬剤使用点数

	計	薬剤使用点数	mean $\pm$ S. D.	検 定
A群	37	0～456	106.9 ± 21.3	t=2.860
B群	24	57～860	214.1 ± 26.7	P<0.01

※A群において、併用薬剤を使用しなかった症例は15例(40.5%)であった。

(薬剤使用点数: 2/10～3/25)

表13 前投与回数と有用度

前投与回数	極めて 有 用	有 用	やや有用	どちら とも言 えない	有用では ない	計	有 用 率 (%) 有用以上	検 定
1～4回	0	7	9	8	2	26	26.9	Z=3.798
5回以上	4	6	1	0	0	11	90.9	P<0.01

すという。花粉症の原因花粉として、国内外において数多くのものが報告されているが、我国ではスギ花粉症が最も頻度が高く、重要であることに疑いをはさむ余地はない。花粉飛散の多い年のピーク時には、大学病院でさえ、外来患者の5人に1人がスギ花粉症であったこともある。

スギ花粉症の治療¹⁾には種々のものがある。通年性鼻アレルギーと同様、減感作療法、非特異的免疫療法、種々の薬物療法などがあり、それぞれ有効なことは認められているが、花粉飛散極期からの治療では、いずれの方法でも早期に、また完全に症状を抑えることは難しい。このような理由、また花粉症の発症時期が毎年ほぼ一定であり、期間も比較的短いことから、最近、予防についての検討が多くなされ、患者の希望も増加してきている。実際、抗アレルギー剤であるトラニラスト²⁾やケトチフェン³⁾などの予防的投与、花粉飛散前投与を行い、有効であることが報告されている。今回使用したHGにおいてもネビュライザーによる投与方法⁴⁾で有効性が認められているが、従来の注射法での検討は少ない。

今回我々は、HGの花粉飛散前からの投与群と、花粉飛散開始後来院した群との比較により予防効果を検討した。しかし、花粉症に対する治療効果の判定には、いくつかの難しい、また避けがたい問題点がある。まず、花粉の飛散量が年ごとに異なり、時としては極めて大きな違いが認められる。また地域により飛散量に差が認められ、その面からの検討も必要となってくる。今回の治験では、昭和62年のスギ花粉飛散量は、近畿地方ではかなり少く、前年度に比べ半分以下だった地域が多い。そのことからだけでも、多くの例で前年度と比べ症状は軽症化する可能性があった。そのためか前年度との症状の比較では、HG投与群、非投与群の間で差を認め得なかった。これは花粉症を対象にした治験では、やむを得ない成績と思われる。花粉飛散量は、大阪、和歌山、奈良で測定した。大

阪、和歌山は、ほぼ同等、奈良は約7～10倍多く飛散した。しかし、奈良の症例は、HG投与群がほとんどであり、全体的にはHG投与群で、より症状の強い例が多くなることになり、HGの有効性を検討するにあたっては問題にならないと考え、このまま検討した。

以上のように従来の、また他施設で行われているような比較ではHGの有効性を認めることができなかった。他の関係因子からの比較検討を行った。まずスギ花粉症の発作開始期を比較した。いずれの群も2月上旬からおこりは始めているが、HG投与群では、ピークは2月中旬および3月であり、特に43.2%の症例は3月になって発症していた。それに対し、非投与群では、2月上旬、中旬の発症が多く、3月の発症は25.0%と、HGの投与により、有意差は認められないにしても、発症が遅くなる傾向が認められた。

今回の治験では、両群とも発作期の薬剤投与は、患者の症状軽減のため、原則として制限しなかった。そのため両群の併用薬剤に対して、芦田のそれ⁵⁾⁶⁾をもとに薬剤点数をもうけ、2月10日から3月25日（スギ花粉飛散期）の薬剤点数をもとめた。それによると、明らかにHG投与群では併用薬剤は少なく、特に15例（40.5%）では併用した薬剤は認めなかった。このように、両群での治療効果は同等であっても、HG前投与により併用薬剤は有意に減少し、HGの花粉飛散前投与の有効性が明らかに認められた。

またHG投与群において、HG投与回数と効果との関係を見ると、4回までと5回以上で明らかに有効率に違いが認められた。すなわち、HG投与回数が多い程、その予防的効果は強いように思われた。

我々⁷⁾は以前、感作動物モデルを用い、HGの予防効果を検討し、有効性を証明している。今回は、それを臨床的にも証明する形となった。

花粉症に対する薬剤の前投与の効果をしらべ

た報告は、ほとんどが昨年との比較や患者アンケートにより判定されているが、花粉量の変動により、その判定は極めて難しい場合もある。またあまりにも厳格に併用薬剤の使用を禁止することは、患者に対して無理をしいる結果にもなりかねない。今回のように、種々の比較検討を行うことにより、薬剤の効果判定が可能になり、また患者の立場に立った医療にも役立つものと思われた。

ま と め

1) HGのスギ花粉症に対する花粉飛散前投与の効果を、大阪、奈良、和歌山の多施設において検討した。

2) スギ花粉飛散量は、近畿地方では昭和61年に比べ62年は少く、半数以下であった。

3) HG投与群、非投与群の間に治療効果には違いが認められなかった。これは花粉量が極めて少なかったことに関係していると思われた。

4) 花粉症発作開始時期は、HG投与群で遅くなる傾向が認められた。

5) 花粉飛散時に併用した薬剤のスコアを比較すると、HG投与群では非投与群に比べ著明に併用薬剤が少く、特に15例(40.5%)において、併用した薬剤がなく、HGの効果を確認することができた。

6) HGの効果は、回数の多い程良く、5回

以上の投与群は、4回以下に比べて有意に効果の違いが認められた。

7) 以上より、HGの花粉飛散前からの投与はスギ花粉症に対して有効な治療法のひとつになると思われた。

文 献

- 1) 荻野 敏：花粉によるアレルギー. *Pharma Medica* 4: 127~133, 1986.
- 2) 木村広行，他：スギ花粉症における予防投与の検討（I）DSCG Tranilast の予防効果. 耳鼻 32: 416~424, 1986.
- 3) 奥田 稔，他：スギ花粉症に対するケトチフェン季節前投与の予防効果. 耳展 26: 277~293, 1986.
- 4) 今井 透，他：スギ花粉飛散前より始めたヒスタグロビンネビュライザー予防的投与の臨床効果. 耳展 29: 6; 475~486, 1986.
- 5) 芦田恒雄，他：スギ花粉症に対する免疫療法の効果について. 奈医誌 34: 508~511, 1983.
- 6) 芦田恒雄，他：スギ花粉症に対する免疫療法—効果判定法と効果—. 奈医誌（投稿中）.
- 7) 入船盛弘，他：鼻アレルギーに対するヒスタミン加免疫グロブリンの予防効果—モデル動物による検討. アレルギーの臨床 7: 65~67, 1987.

（原稿採択：昭和62年12月4日 急載）
別刷請求先：荻野 敏
〒553 大阪市福島区福島1-1-50
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室