イネ科花粉症に対するアゼラスチンの効果

山岸 益夫¹⁾・長谷川 聡¹⁾・中村 英生¹⁾
中野 雄一¹⁾・石川 和光²⁾・佐藤 充³⁾
星野 哲也⁴⁾・佐藤 克郎⁵⁾・佐藤 斎⁶⁾
鈴木 正治⁷⁾

Azelastine in the Treatment and Prevention of Seasonal Grass Pollinosis

Masuo Yamagishi, Satoshi Hasegawa, Hideo Nakamura
and Yuichi Nakano (Niigata University),
Kazumitsu Ishikawa (Japan Dental University),
Mitsuru Sato (Niigata Prefecture Central Hospital),
Tetsuya Hoshino (Ojiya General Hospital),
Katsuro Sato (Murakami Hospital),
Hitoshi Sato (Sado General Hospital),
Shoji Suzuki (Niigata Prefectural Tokamachi Hospital)

Azelastine was administered to 36 patients with grass pollinosis (timothy and orchard grass) for prevention and treatment.

In the patients who started before the beginning of the pollen season, azelastine was very effective, and the rate of prevention of nasal and ocular symptoms of allergy was over 90%. When azelastine treatment was initiated after the onset of allergic symptoms the rate of improvement was not so high.

Side effects appeared in only 3 patients (8.3%), mainly somnolence.

These results indicate that azelastine therapy before the beginning of the pollen season is a useful method to prevent the symptoms of grass pollinosis.

Key words: azelastine, grass pollinosis, preventive effect, treatment effect, side effect

はじめに

オオアワガエリおよびカモガヤ花粉症は初夏にみられるイネ科花粉症の中心を占めるもので、日本海側の新潟県でも最近患者数が増加傾向に

ある。本県では春の花粉症の代表であるスギ花粉症および秋の花粉症であるヨモギ花粉症に迫る勢いとなっており、その対策が問題となっている。スギ花粉症に対してはすでに種々の薬剤

1) 新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) 新潟県立中央病院耳鼻咽喉科

5) 厚生連村上病院耳鼻咽喉科

7) 新潟県立十日町病院耳鼻咽喉科 (現：立川総合病院)

2) 日本歯科大学新潟歯学部付属病院耳鼻咽喉科

4) 小千谷総合病院耳鼻咽喉科

6) 厚生連佐渡総合病院耳鼻咽喉科

による多くの報告がなされており^{1)~6)}, いずれも予防投与の有用性を示している. これらの結果からみてスギ花粉症ばかりでなく他の花粉症に対しても当然同様の効果が期待できるはずである. そこで今回はアゼラスチンをオオアワガエリおよびカモガヤ花粉症患者に花粉飛散前から投与し, その予防効果を検討すると同時に, 症状発生後に投与した群の治療効果もあわせて検討したので報告する.

方 法

1. 対 象

1990年以前にオオアワガエリあるいはカモガヤ花粉症と診断された患者に対してあらかじめ受診依頼表を送付し, この依頼に基づいて治験参加施設に来院した患者を対象とした. 患者選択基準は予防投与群では受診時の症状が軽症または無症状であること, また発症後投与群では原則として重症または中等症であることとした. さらに年齢は15歳以上の患者であることとした. また例年イネ科花粉飛散期に症状があり, オオアワガエリあるいはカモガヤ(または両者)の皮内反応および RAST 陽性のものをイネ科花粉症と診断した. その他の除外基準は一般の抗アレルギー剤の治験と同様である.

2. 投与方法

予防投与を希望した患者は, 受診日よりアゼラスチン錠(アゼプチン®: アゼラスチンとし

て1 mg 含有)を1日2回投与した. その他の患者は症状が発症してからアゼラスチン錠を1日2回投与した.

3. 治験期間

予防投与は例年新潟県でイネ科花粉が飛散し始める時期のほぼ2週間前である4月中旬から開始し, 5月下旬までとした. 発症後投与は患者が受診した日より開始し, 4週間継続した.

4. 観察項目

1) 鼻症状と眼症状の程度: 治験期間中の自覚的鼻症状, 眼症状の程度は前もって患者に渡した鼻アレルギー日記の記載から奥田の基準⁷⁾に従って分類した.

2) 副作用: 副作用は問診, 視診などにより担当医が認めた強さ, 性質, 処置, 転帰, アゼラスチンとの因果関係を記載した.

3) 患者印象: 患者印象は治験終了時に問診にて調査した.

4) 一般臨床検査: 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査などを投与前後で計2回測定した.

5. イネ科花粉飛散数測定

試験期間中のイネ科花粉量は Durham 型花粉収集器にて治験参加7施設(図1)にて毎日測定, 記録した.

6. 効果判定

1) 症状別効果: 鼻アレルギー日記に基づいての鼻症状および眼症状の程度の変化を参考に

- ① 新潟大学
- ② 日本歯科大学新潟歯学部付属病院
- ③ 新潟県立中央病院
- ④ 小千谷総合病院
- ⑤ 厚生連村上総合病院
- ⑥ 厚生連佐渡総合病院
- ⑦ 新潟県立十日町病院

図1 治験参加施設

して効果判定会(新潟大学医学部耳鼻咽喉科)で判定した。予防投与群では表1の判定基準に従い、「著明な予防効果あり」、「中等度の予防効果あり」、「軽度の予防効果あり」、「予防効果なし」の4段階で判定した。効果判定の時期は患者の症状が最も著明となった5月中旬とした。発症後投与群では表2の判定基準に従い、「著

表1 症状別予防効果判定基準

評 価	重症度の変化
著明な予防効果あり	→ → -, + → +, + → -
中等度の予防効果あり	→ → +, + → Ⅱ
軽度の予防効果あり	→ → Ⅱ, + → Ⅲ
効果なし	→ → Ⅲ

表2 症状別治療効果判定基準

評 価	重症度の変化
著明改善	Ⅲ → -, Ⅱ → -, + → -
中等度改善	Ⅲ → +
軽度改善	Ⅲ → Ⅱ, Ⅱ → +
不 変	Ⅲ → Ⅲ, Ⅱ → Ⅱ, + → +
悪 化	Ⅱ → Ⅲ, + → Ⅱ・Ⅲ, - → +・Ⅱ・Ⅲ

明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定した。

2) 全般的予防効果および治療効果：症状別の効果を参考にして効果判定会で予防投与群では「著明な予防効果あり」、「中程度の予防効果あり」、「軽度の予防効果あり」、「予防効果なし」の4段階で、また発症後投与群では「著明改善」、「中等度改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定した。

3) 有用度：予防投与群および発症後投与群とも自・他覚的症状、副作用などを総合して担当医が「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「どちらともいえない」、「有用でない」の5段階で判定した。

成 績

1. イネ科花粉飛散状況

治験期間中の1990年5月1日より6月7日までの新潟県内治験参加施設での花粉飛散状況を図2に示す。花粉飛散が増加し始めたのは各地域によって多少差はあるが5月3日頃からで、その後数日おきにピークをつくり、5月20日頃までかなり多くの飛散が続いた。その後は減少するが6月に入っても小さなピークが時々みられた。

花粉飛散数

(数/cm²)

図2 イネ科花粉飛散状況

2. 症 例

回収症例は予防投与群13例, 発症後投与群28例であり, このうち解析対象となったのは予防投与群11例, 発症後投与群25例でその他の5例は患者選択基準に該当しなかったり記載内容不備のため除外症例となった. 予防投与群は花粉飛散のほぼ2週間前から薬剤を投与したことになり, 全体で6週間の投与期間であった. 発症後投与群はほとんどの例が5月上旬から中旬にかけて受診しており, 予防投与群の症状のピークおよび花粉飛散のピークとほぼ一致していた.

この群では, 全体で4週間の投与期間であった. これらの症例のアレルギー性の背景を表3に示したが, 発症後投与群で女性が多かったこと, および予防投与群で軽症, 無症状症例が多かったことのほかは両群間で各項目とも差はみられなかった.

3. 効 果

1) 症状別効果

a)鼻症状に対する効果: 予防投与群では「くしゃみ」, 「鼻汁」, 「鼻閉」, 「日常生活の支障度」いずれも90%以上の抑制率(中等度以上)であっ

表 3 患者背景

項 目		予防投与群(%)	発症後投与群(%)
性 別	男	5 (45.5)	5 (20.0)
	女	6 (54.5)	20 (80.0)
年 齢	10~19	0 (0)	3 (12.0)
	20~29	1 (9.1)	1 (4.0)
	30~39	4 (36.4)	7 (28.0)
	40~49	1 (9.1)	4 (16.0)
	50~59	5 (45.5)	9 (36.0)
	60~	0 (0)	1 (4.0)
診 断 名	カモガヤ花粉症	1 (9.1)	9 (36.0)
	オオアワガエリ花粉症	7 (63.6)	3 (12.0)
	合併例	3 (27.3)	13 (52.0)
罹病期間	3年未満	0 (0)	8 (32.0)
	3~10年未満	9 (81.8)	10 (40.0)
	10年以上	2 (18.2)	4 (16.0)
	不 明	0 (0)	2 (8.0)
	記載なし		1 (4.0)
重 症 度	重 症		15 (60.0)
	中等症		8 (32.0)
	軽 症	8 (72.7)	2 (8.0)
	無症状	3 (27.3)	
病 型	くしゃみ・鼻汁型	11 (100.0)	22 (88.0)
	鼻閉型		1 (4.0)
	くしゃみ・鼻閉型		1 (4.0)
	鼻汁・鼻閉型		1 (4.0)

表 4 鼻症状別予防効果

症 状	症例数	著明な 予防効果あり	中等度の 予防効果あり	軽度の 予防効果あり	予防効果なし	抑制率(%) (中等度以上)
くしゃみ	11	6	4	1	0	90.9
鼻 汁	11	7	3	0	1	90.9
鼻 閉	11	9	1	1	0	90.9
日常生活 の支障度	11	8	2	1	0	90.9

た(表4)．一方発症後投与群では20.8%から60.9%の改善率(中等度改善以上)であり(表5)，予防投与群の抑制率が非常に高かった．

b) 眼症状に対する効果：「眼のかゆみ」,「流涙」,「充血」のいずれの症状に対しても予防投与群は100%の抑制率であったのに対し(表6)，発症後投与群では61.1%から75.0%の改善率であり(表7)，予防投与群の方に高い効果がみられた．

c) アレルギー日記による鼻症状の変化：アレルギー日記の回収状況は記載がほぼ完全なものは予防投与群で9例，発症後投与群で18例であった．この鼻症状を経時的にみてみると，予

防投与群では「くしゃみ」,「鼻汁」,「鼻閉」とも花粉飛散期に入ると徐々に症状が増大していったが，それぞれの時期で統計学的有意差はなかった(図3)．これに対して，発症後投与群では「くしゃみ」,「鼻汁」,「鼻閉」とも薬剤投与後統計学的有意差をもって徐々に減少していた(図4)．

2) 全般的予防効果および治療効果

効果判定会で判定した予防投与群での全般的予防率は90.9%(中等度以上)であり(表8)，発症後投与群での全般改善率は44.0%(改善以上)であった(表9)．

表 5 鼻症状別治療効果

症 状	症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	症状なし	改善率(%) (中等度改善以上)
くしゃみ	25	2	3	11	7	1	1	20.8
鼻 汁	25	4	5	10	6	0	0	36.0
鼻 閉	25	9	1	7	6	1	1	41.7
日常生活 の支障度	25	13	1	4	5	0	2	60.9

表 6 眼症状別予防効果

症 状	症例数	著明な 予防効果あり	中等度の 予防効果あり	軽度の 予防効果あり	予防効果なし	抑制率(%) (中等度以上)
眼のかゆみ	11	11	0	0	0	100.0
流 涙	11	11	0	0	0	100.0
充 血	11	10	1	0	0	100.0

表 7 眼症状別治療効果

症 状	症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	症状なし	改善率(%) (中等度改善以上)
眼のかゆみ	25	11	0	2	5	0	7	61.1
流 涙	25	9	0	1	2	0	13	75.0
充 血	25	5	0	0	1	1	18	71.4

3) 患者印象

治験終了時の問診による患者印象としては予防投与群では「良かった」以上が54.5%, 発症後投与群では12.0%であった(表10).

4) 副作用, 臨床検査成績

副作用と考えられるものは3例(8.3%)にみられた. この内訳は眠気が2例, 投与終了時のGOT, GPTのわずかな上昇が1例であった. 眠気はいずれの症例も投与開始後まもなくより

図 3 鼻症状の推移(予防投与群)

図 4 鼻症状の推移(発症後投与群)

表 8 全般的予防効果

症例数	著明な 予防効果あり	中等度の 予防効果あり	軽度の 予防効果あり	予防効果なし	予防率(%) (中等度以上)
11	6	4	1	0	90.9

表 9 全般的治療効果

症例数	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	改善率(%) (改善以上)
25	4	7	10	4	0	44.0

出現し、短期間の減量にて改善した。また臨床検査値の異常は追跡調査で正常に回復していることが確認された(表11)。

5) 有用度

「有用」以上は予防投与群で90.9%，発症後投与群で48.0%で予防投与群の方が有用率が高かった(表12)。

考 察

最近花粉症に対して抗アレルギー剤が盛んに使用されるようになってきたが、この薬剤を予防的にあるいは治療として投与する場合にはいくつかの検討されなければならない問題がある。まず第一は予防投与開始時期に関してであるが、いままで本薬剤の予防投与の治験はスギ花粉症に対してのみ行われており、その開始時期は1

～2カ月前から行ったもの⁸⁾、および2～3週間前から行ったもの⁹⁾¹⁰⁾が報告されている。また他の薬剤によるスギ花粉症に対する予防投与においては1～2週間という報告が多くみられる^{1)～6)}。したがって本治験では例年のイネ科花粉飛散開始時の2週間前、すなわち4月中旬からの投与を予定し、ほぼ予定どおり行うことができた。その結果、予防投与群では鼻および眼諸症状に対する効果、全般的予防効果、有用度がいずれもかなり高率であった。さらに予防投与群ではアレルギー日記による観察でも飛散ピーク時の激しい症状の出現が抑制された。このことからイネ科花粉症では2週間前からの本薬剤予防投与が花粉症発症を抑制するために有効な治療法と思われた。

表10 患者印象

	症例数	大変良かった	良かった	やや良かった	変わらない	悪かった	有効率(%) (良かった以上)	わからない
予 防 投 与 群	11	4	2	2	3	0	54.5	
発症後投与群	25	0	3	2	13	4	12.0	3

表11 副作用一覧表

症例 No. 性・年齢	症状	程度	発現日	処置	関連性	主治医コメント
5 女・55	GOT GPT 上昇	軽度	55日目	投与 終了	否定できない	正常値をわずかに超える程度 (GOT28・GPT32) なので、正常の variation 内かも知れない。86日目に回復
13 女・48	眠気	軽度	2日目	減量	濃 い	眠気があったため、1日1回夜のみ内服したところ軽快
26 女・57	眠気	軽度	1日目	減量	否定できない	血圧が高く内科医より精神安定剤 (デパス [®] 、リーゼ [®]) が処方されており、併用により症状が出現したと考えられる。2日目より軽快

表12 有用度

	症例数	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	有用率(%) (有用以上)
予 防 投 与 群	11	5	5	0	1	0	90.9
発症後投与群	25	4	8	8	4	1	48.0

次に発症後投与群での治療効果をみると、これは予防投与群と比較して多少有効性が低いように思われた。両者の効果判定基準が異なるために単純には統計学的有意差が算出できないが、実際の効果ではかなりの差がでていた。これはアゼラスチンが抗アレルギー作用に比べ抗ヒスタミン作用が多少弱い可能性も一因としてあげられる。このことはわれわれがアゼラスチンで行った通年性鼻アレルギー患者に対する治験でも明らかになっている。すなわちアゼラスチン単独ではあまり効果がなかった症例には抗ヒスタミン剤と併用すると効果が増強することが判明している¹¹⁾。よって花粉症のように症状が強いものでは花粉飛散ピーク時には抗ヒスタミン剤の併用も考慮しなければならないものと思われる。ただし本薬剤の発症後投与群に対する治療効果(改善率44.0%)は他の薬剤の発症後投与時の治療効果⁴⁾⁵⁾¹²⁾と比較して決して低いものではないし、またアレルギー日記の観察からも、症状は経時的に有意差をもって減少している。

副作用は3例(8.3%)にみられた。これは本薬剤の通年性および季節性アレルギー症例に対する従来の治験時の副作用0¹¹⁾¹³⁾~20.0%¹⁴⁾の範囲内であった。3例の副作用症例中2例は薬剤投与開始直後に発生した眠気であり、これは軽度で、薬剤の減量にて改善し、その後の投与が可能であった。すなわち初期の眠気の副作用は投与量や投与期間が増すにつれて軽減していくものと思われた。

以上のことから今後はイネ科花粉症に対してはアゼラスチンの2週間前からの予防投与が症状の発症を抑制する有効な治療法であると思われる。

ま と め

イネ科花粉症に対してアゼラスチンの予防投与と発症後投与を行い、以下の結論を得た。

1. 予防投与群では鼻および眼症状に対する抑制率、全般的予防効果、有用度のいずれも90%以上であり、有効率が非常に高かった。

2. 発症後投与群は従来の通年性鼻アレルギー

に対する治療効果の報告に比べて有効率が多少低かった。

3. 副作用の多くは眠気で、投与開始直後に出現することがあるが、一時的減量で消失し、薬剤継続に支障はなかった。

以上よりイネ科花粉症に対してはスギ花粉症と同様アゼラスチンの予防投与が発症を抑える有効な方法と思われた。

参考文献

- 1) 木村廣行, 矢島 洋, 羽田達正: スギ花粉症における予防的投薬の検討 —(I) DSCG, Tranilast の予防効果—. 耳鼻 32 : 416~424, 1986.
- 2) 奥田 稔, 矢島 洋, 古内一郎, 他: スギ花粉症に対するトラニラストの季節前投与による予防効果 —多施設間比較二重盲検法による検討—. 耳展 30 補 3 : 219~243, 1987.
- 3) 奥田 稔, 古内一郎, 佐々木好久, 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 29 補 3 : 277~293, 1986.
- 4) 辻田達郎, 井口郁雄, 西岡出雄, 他: 花粉症に対するセルテクト (Oxatomide) の予防ならびに治療効果の検討. 診と薬 26 : 89~96, 1989.
- 5) 奥田 稔, 斉藤洋三, 石井哲夫, 他: スギ花粉症に対するオキサトミドの予防・治療効果. 耳展 32 補 4 : 295~323, 1989.
- 6) 奥田 稔, 小川 浩, 斉藤洋三, 他: スギ花粉症に対するアンレキサノクスの季節前・中投与による予防および治療効果について —プラセボとの二重盲検群間比較試験—. 耳展 34 補 1 : 67~89, 1991.
- 7) 奥田 稔: 鼻アレルギー診療の実践. 新臨床医学文庫(改訂第4版). 183~188頁, 金原出版, 東京, 1979.
- 8) 吉見龍一郎, 今里 滋, 中田孝重: スギ花粉症の治療 —アゼラスチンの季節前投与—. 耳展 31 補 1 : 1~6, 1988.
- 9) 奥田 稔, 佐々木好久, 石井哲夫, 他: スギ花粉症に対するアゼラスチンの予防および治療効果の検討 —プラセボとの二重盲検群間比較試験—. 耳展 32 補 1 : 37~54, 1989.
- 10) 古屋英彦, 賀来光寛, 佐々間武司, 他: アゼプチン®のスギ花粉症に対する効果. 耳鼻臨床 84 : 386~403, 1991.

- 11) 山岸益夫, 長谷川聡, 中野雄一, 他: アゼラスチン(アゼブチン®)の鼻アレルギーに対する臨床効果および抗ヒスタミン剤併用による増強効果. 耳展 33 補1: 67~76, 1990.
- 12) 山岸益夫, 長谷川聡, 中野雄一, 他: ヨモギ花粉症に対するオキサトミド(セルテクト®)の予防効果と治療効果. 耳展 33 補6: 717~726, 1990.
- 13) 前田 学, 西岡慶子, 内藤好宏, 他: 鼻アレルギーに対する塩酸アゼラスチンの効果. 耳鼻臨

床 82: 1031~1038, 1989.

- 14) 榎本和子, 荒ひろみ, 砂金英充, 他: 鼻アレルギーに対するE-0659の使用経験. 臨床と研究 60: 3114~3122, 1983.

(原稿受付: 平成3年4月26日
原稿採択: 平成3年5月7日 急載
別刷請求先: 山岸益夫
〒951 新潟市旭町通一番町754
新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室)