スギ花粉症に対するオキサトミドの臨床効果

— 神奈川県多施設による3年間の検討 —

新川 敦^{1)*}・三宅 浩郷^{1)**}・坂井 真¹⁾・竹山 勇²⁾・設楽 哲也³⁾
大塚 博邦⁴⁾・服部 康夫⁴⁾・石塚 洋一⁵⁾・窪田 哲昭⁶⁾・調所 廣之⁷⁾

Clinical Efficacy of Oxatomide on Japanese Cedar Pollinosis

— Results of Kanagawa Multicenter Study for 3 Years —

Atsushi Shinkawa, Hirosato Miyake and Makoto Sakai (Tokai University), Isamu Takeyama (St. Marianna University School of Medicine), Tetsuya Shitara (Kitazato University), Hirokuni Otsuka and Yasuo Hattori (Nippon Medical School, Dai-ni Hospital), Yoichi Ishizuka (Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital), Tetsuaki Kubota (Showa University School of Medicine, Fujigaoka Hospital), Hiroyuki Zusho (Kanto Rosai Hospital)

We investigated the airborne pollen count of Japanese cedar and Hinoki cypress in Kanagawa prefecture for 3 years between 1991 and 1993, and evaluated the preventive and therapeutic effects as well as the clinical efficacy of oxatomide monotherapy in patients with cedar pollinosis during the 3 years.

Total airborne pollen counts in 1991 and 1993, according to the data in Isehara City, were almost the same, 4888 and 3199, respectively, which were relatively high values. In 1992, however, pollen count was as low as 875, one forth to one fifth of the levels in the other years.

The clinical efficacy of oxatomide was evaluated with regard to preventive and therapeutic effects. The study populations consisted of 98 patients for preventive effect and 51 for therapeutic effect in 1991, 91 and 34 in 1992, and 76 and 55 in 1993. A preventive effect was found early in the pollen season, in 80.6% in 1991, 79.8% in 1992 and 74.2% in 1993; in mid-season, in 69.1%, 72.3% and 61.9%; and late in the season, in 85.5%, 81.9% and 64.3%. A therapeutic effect early in the season was obtained in 52.2%, 50.0% and 66.7%; in mid-season, in 63.0%, 66.7% and 57.1%; and late in the season, in 83.3%, 73.3%, 59.6% in the respective years. The overall rate of adverse reactions for the 3 years was 3.9% (22/560 patients), most of which were transient sleepiness.

These findings reconfirm the preventive and therapeutic efficacy and safety of oxatomide for cedar pollinosis.

Furthermore, investigation using a symptom diary suggested that some cedar pollinosis patients developed symptoms before the first day of pollen season, and that onset of the symptoms could be significantly delayed by starting oxatomide treatment more than 2 weeks before the beginning of airborne pollen season.

Key words : Japanese cedar pollinosis, preventive effect, therapeutic effect, oxatomide

1) 東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室
3) 北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室
5) 帝京大学医学部附属溝口病院耳鼻咽喉科
7) 関東労災病院耳鼻咽喉科

* 論文執筆者

2) 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室
4) 日本医科大学附属第二病院耳鼻咽喉科
6) 昭和大学医学部附属藤が丘病院耳鼻咽喉科

** 代表世話人

はじめに

スギ花粉症は季節性のアレルギー性鼻炎であることから、減感作療法といった通年的な治療よりもこの期間のみの薬物療法が主体となっている。従来、経口剤としては抗ヒスタミン剤が繁用されてきたが、ヒスタミンを主因とするくしゃみ、鼻汁過多に対する効果は得られるものの、スギ花粉症患者の最大の苦痛ともいえるロイコトリエンを主因とする鼻閉に対する効果はほとんど期待できなかった¹⁾。近年、化学伝達物質遊離抑制作用を有する抗アレルギー薬が開発され、鼻閉にも有効性が証明されてより²⁾、花粉症の経口治療薬として繁用されるようになってきた。さらに予防的投与も盛んに試みられるようになり、その有効性についても相次いで報告されている^{3)~7)}。しかし、抗アレルギー薬の効果はその年の花粉飛散量に影響受けるとの考え方⁸⁾が一般的であり、薬剤の効果を判定するにあたっては複数年にわたって検討すべきと考えられる。

そこでわれわれは、神奈川県下において1991年から1993年の3年間のスギ・ヒノキ科花粉飛散状況と、各年ごとのスギ花粉症患者に対する抗アレルギー薬オキサトミド単剤での予防効果ならびに治療効果をこの3年間で比較検討したので報告する。

また、1993年は飛散開始日(花粉飛散量が10個/cm²以上を初めて観測した日)前よりすでにスギ花粉症状を発現している症例はどのくらいいるのか、オキサトミドを予防的に投与することによって花粉症の症状発現状況にどのような影響を与えるのか、を併せて検討したので報告する。

方 法

1. スギ・ヒノキ科花粉飛散量の測定

ダーラム型花粉捕集器にて、伊勢原市の東海大学病院、相模原市の国立相模原病院および座間市の降矢医院にて測定した。

飛散開始日の設定は相模原市と座間市の花粉飛散量を参考として伊勢原市の花粉飛散量が10個/cm²以上を初めて観測した日とした。

2. 対 象

神奈川県セルテクト・スギ花粉症研究会に参加した34施設(表1)を受診した15歳以上のスギ花粉症患者を対象に、下記の条件に従い予防効果群と治療効果群の2群にわけた。

1) 予防効果群：原則としてスギ花粉飛散開始2週間

以上前に来院したスギ花粉症患者で、対象選択時の症状の重症度が軽症以下の患者

2) 治療効果群：スギ花粉飛散時期に症状を訴え来院したスギ花粉症患者で、重症度が中等症以下の患者

ただし、以下の患者は除外した。

1) 効果判定を妨げる程度の鼻疾患(鼻茸、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎など)の合併症を有する患者。

2) 効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤で持続使用が避けられない患者(抗ヒスタミン剤、抗アレルギー薬、ヒスタミン加γグロブリン製剤、ステロイド剤、ステロイド点眼剤、インタール点眼剤、点鼻剤、ラウオルフィア系降圧剤)。

3) 重症の喘息、気管支拡張症の患者。

4) 減感作療法中の患者。但し、減感作療法は開始後半年以上たち、維持療法中のものは除外しない。

5) 妊婦、妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。

6) 危険を伴う機械の操作に従事する患者。

7) その他、医師が本試験に組み入れることが不適当と判断した患者。

3. 臨床検討方法

1) 使用薬剤

オキサトミドとして30 mgを含有する錠剤(セルテクト錠[®])のみとし、花粉症症状に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤の投与はすべて禁止した。

2) 投与方法、投与期間(表2)

花粉飛散前を飛散前期、花粉飛散開始より2週間を飛散初期、その後2週間を飛散中期、さらにその後2週間を飛散後期とした。

予防効果群、治療効果群とも用法・用量は、オキサトミドを1回1錠、朝および就寝前の1日2回経口投与した。

3) 観察項目

(1) 患者背景

来院時に性別、年齢、合併症、重複抗原、アトピー性疾患既往歴、皮内反応、RAST、罹病期間、前年の症状、前年の重症度、前年の病型、前年の主な治療、前年の減感作療法について調査した。

(2) アレルギー性の診断

試験開始前の来院時に、スギ花粉による皮内反応またはRAST(またはMAST)と可能な限り鼻汁中好酸球数

表1 参加施設一覧

施設名	研究者名	施設名	研究者名
稲田登戸病院	高橋 馨子	聖マリアンナ医科大学東横病院	鋤持 睦
伊勢原協同病院	田村 嘉之	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	荻野 貞夫
大船中央病院	所 芳男	帝京大学医学部附属瀧口病院	石塚 洋一**
小田原市立病院	池田 心	東海大学医学部附属病院	三宅 浩郷*
神奈川県衛生看護学校附属病院	山口 龍二	東海大学医学部附属大磯病院	秋田谷 直
川崎市立川崎病院	坂本 裕	日本医科大学附属第二病院	大塚 博邦**
川崎中央病院	澤木 誠司	日本鋼管病院	服部 康夫**
関東労災病院	調所 廣之**	秦野赤十字病院	藤井 一省
北里大学病院	設楽 哲也**	平塚共済病院	寺田 多恵
警友総合病院	吉田 昭男	藤沢市民病院	長原 太郎
国際親善総合病院	寺山 善博	小川 克二	河合純一郎
国立相模原病院	石井 豊太	横須賀市立市民病院	望月 高行
国立横須賀病院	高橋 博文	横浜国立市立市民病院	鈴木 理文
国立横浜病院	本橋 宜子	横浜赤十字病院	樋口 彰宏
済生会神奈川県川崎病院	館野 秀樹	横浜中央病院	安孫子 譲
済生会横浜市内南部病院	川浦 光弘	横浜南共済病院	濱田 敬永
昭和大学藤が丘病院	窪田 哲昭**	横浜労災病院	寺崎 雅子
聖マリアンナ医科大学附属病院	竹山 勇**		岡本 和人
			遠藤 壮平

* 研究会代表世話人

** 研究会世話人

a) 論文執筆者

表 2 試験方法

の検査を実施し、陽性のものを花粉症患者とした。ただし、すでに検査を施行し陽性のものは省略した。

(3) 鼻症状の重症度程度・鼻所見・眼症状

オキサトミド投与前の重症度は、スギ花粉症単独の患者は前年のスギ花粉飛散期の症状の程度を、重複感作(例えば、ハウスダスト)の患者はオキサトミド投与開始直前の症状の程度を記入した。検討期間中の程度(鼻症状の程度・鼻所見・眼症状)は奥田らの基準⁹⁾を参考にし、記入した。

(4) 副作用

問診、視診などにより担当医師が認めた副作用は全てその種類、程度、発現日、処置、転帰、オキサトミドとの因果関係を調査し、詳細を記載した。

(5) 一般臨床検査

薬剤投与開始前および投与終了時の計2回下記の検査をできるだけ実施した。なお、異常値がでた場合はさらに追跡調査を実施した。

血液検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

肝機能検査：GOT, GPT, A1-P

腎機能検査：BUN, クレアチニン

尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン

4. 効果判定

1) 有効性

予防効果群はオキサトミド投与前と飛散初期、中期、後期の重症度を比較し、両者同じを著明な効果あり、1段階悪化を中等度の効果あり、2段階悪化を軽度の効果あり、それ以上の悪化を効果なしと判定した。

治療効果群は来院時と各飛散期の重症度を比較して、4段階(著明な効果あり、中等度の効果あり、軽度の効果あり、効果なし、不明)で判定を行った。

2) 安全性

副作用および臨床検査値異常の程度により安全性を4段階(副作用なし、軽度の副作用あり、中等度の副作用あり、高度の副作用あり)で判定した。

3) 有用性

安全性および担当医の印象を加味した有用性を5段階(極めて有用、有用、やや有用、無用、有害)で判定した。

5. 花粉カレンダーの検討

1993年1月からのスギ花粉飛散時期に表1の施設を受診したスギ花粉症患者を対象に、花粉症の症状が初めて出た日と初めて薬物治療のため来院した日を花粉カレンダー(表3)にて調査した。

表3 1993年花粉カレンダー

はじめて花粉症の症状が出た日に◎印を、はじめて花粉症の治療のために来院した日に×印を付けて担当の先生にご提出ください。

	日	月	火	水	木	金	土
1月						1	2
	3	4	5	6	7	8	9
	10	11	12	13	14	15	16
	17	18	19	20	21	22	23
	24	25	26	27	28	29	30
2月	31	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12	13
	14	15	16	17	18	19	20
	21	22	23	24	25	26	27
3月	28	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12	13
	14	15	16	17	18	19	20
	21	22	23	24	25	26	27
	28	29	30	31			

◎ はじめて症状が出た日
× はじめて来院した日

氏名 _____

年齢 _____ 歳

住所 _____

結 果

1. 3年間の花粉飛散状況(図1, 2)

花粉数は伊勢原市, 相模原市, 座間市の3地区で測定

図1 花粉飛散状況

した。そのうちの伊勢原市では、総飛散総数は1991年が4888個/cm², 1993年が3199個/cm²と比較的多かった。一方, 1992年は875個/cm²と少なく, 両年の1/4から1/5の飛散量であった。この傾向は相模原市, 座間市についても同様であった。また, 伊勢原市は他の2地区に比べ各年とも花粉総飛散数は少なく, その理由としてヒノキ科花粉飛散数が他の2地区に比べ少ないためと考えられた。

飛散開始日は1991年が2月28日, 1992年が2月18日, 1993年が2月7日であった。

2. 症例の構成(図3)および患者背景

1991年から1993年までの3年間の総回収症例数は560例であり, その内訳は1991年が190例(予防効果群: 98例, 治療効果群: 51例, 脱落例: 41例), 1992年が187例(予防効果群: 91例, 治療効果群: 34例, 脱落例: 62例), 1993年が183例(予防効果群: 76例, 治療効果群: 55例, 脱落例: 52例)であった。なお, 解析にあたり脱落例は安全性のみ採用とした。

患者背景では, 1991年のアトピー性疾患の家族における既往歴, 皮内反応の項目で, 1992年は罹病期間, 前年の重症度, 年齢の項目で予防効果群, 治療効果群間に有意な偏りが認められたが, それ以外の項目では偏りは認められなかった。

3. 有効性・有用性の検討

1991年から1993年までの予防効果群, 治療効果群の有

図2 伊勢原市花粉飛散状況

図3 症例の構成

効性について比較検討した(図4)．予防効果群の有効性は飛散初期では1991年が80.6%，1992年が79.8%，1993年が74.2%，飛散中期では各々69.1%，72.3%，61.9%，飛散後期では各々85.5%，81.9%，64.3%であった．治療効果群の有効性は飛散初期では各々52.2%，50.0%，66.7%，飛散中期では各々63.0%，66.7%，57.1%，飛散後期では各々83.3%，73.3%，59.6%であった．

同様に有用性について検討した(図5)．予防効果群の有用性は飛散初期では1991年が81.7%，1992年が83.1%，1993年が75.8%，飛散中期では各々75.3%，77.1%，61.9%，飛散後期では各々90.3%，83.3%，67.9%であった．治療効果群の有用性は飛散初期では各々52.2%，50.0%，66.7%，飛散中期では各々63.0%，66.7%，51.4%，飛散後期では各々83.3%，73.3%，66.0%であった．

さらに3年間の症状の推移について「前年度のスギ花粉飛散期における重症度別」に層別し年度ごとに比較検討した(図6)．

1991年と1992年の有効性を比較すると，花粉飛散量が約5倍の差があるにもかかわらず，予防効果群と治療効果群間で差は認められなかった．さらに「前年度のスギ花粉飛散期における重症度別」にみると，予防効果群，治療効果群に関係なく軽症例では症状が軽症のまま推移し，中等症，重症となるにつれ重症化するようであった．予防効果群と治療効果群で比較すると，治療効果群に比べ予防効果群では比較的症状は軽減化されており，オキサトミドによる予防効果が発揮されていることが示唆された．

しかし，1993年に限ってみると，必ずしも予防効果群

図4 有効性

図5 有用性

は治療効果群より優れた結果は得られなかったことから、1992年までの検討で考察されたことは否定され、一定の見解は得られなかった。

4. 副作用(表4)

副作用発現率は予防効果群では1991年7.0%, 1992年3.0%, 1993年3.0%, 治療効果群では各々4.8%, 0%, 3.7%であった。3年間の総発現率でみると560例中22例、3.9%の発現率で、その主なものは眠気であった。その他腹痛、腹部膨満感、頭のかゆみがそれぞれ1例ずつ認められたが、とくに問題となるような副作用はなかった。

5. 花粉カレンダーの検討

1) 症例の構成および患者背景

花粉カレンダーを回収し得た症例は予防効果群30例、治療効果群32例、計62例であった(図3)。その患者背景を表5に示したが、両群間に有意な偏りは認められな

った。

2) 花粉飛散状況

伊勢原市ではじめてスギ花粉が観測された日(初観測日)は1月20日で0.3個/cm²であり、1993年の飛散開始日は2月7日であった。

3) 症状発現状況とスギ花粉飛散数との相関(図7)

予防効果群では2月1日に、治療効果群では1月26日にはじめて症状を発現した症例があった。

最も多くの症例が発症した日はスギ花粉飛散開始日の翌日の2月8日であった。

また、飛散開始日前に症状を発現した症例は予防効果群7/30例(23.3%), 治療効果群7/32例(21.9%)であり、両群間に差は認められなかった。

4) 累積発症率の検討(図8)

予防効果群30例のうちオキサトミドの予防的投与の期

図6 症状推移の比較
(前年度の重症度別に検討)

表4 副作用

	1991年		1992年		1993年		3年間の 合計
	予防効果群	治療効果群	予防効果群	治療効果群	予防効果群	治療効果群	
眠 気	9	3	4	0	1	3	20
腹 痛	0	0	1	0	0	0	1
腹部膨満感	0	0	0	0	1	0	1
頭のかゆみ	0	0	0	0	1	0	1
総発現件数	9	3	5	0	3	3	23
総発現症例数	9	3	4	0	3	3	22
安全性評価例数	128	62	132	55	101	82	560
副作用発現率(%)	7.0	4.8	3.0	0.0	3.0	3.7	3.9

表 5 1993年花粉カレンダー回収症例の患者背景

性別	予防効果群		治療効果群	χ ² 検定	U-TEST	合計
	男	女				
年齢	19歳以下	14	13	N.S.		27
	20歳～29歳	16	19			35
	30歳～39歳	0	0		N.S.	0
	40歳～49歳	8	13			21
	50歳～59歳	10	8			18
	60歳～69歳	8	5			13
合併症	70歳以上	2	4			6
	なし	1	0			3
	気管支喘息	1	0			1
	アトピー性皮膚炎	29	28	N.S.		57
	副鼻腔炎	0	0			0
	鼻中隔彎曲症	0	0			0
重複抗原	急性上気道炎	1	3			4
	その他	0	0			0
	なし	0	1			1
	ダニ	22	27	N.S.		49
	ハウスダスト	3	3			6
	カモガヤ	3	1			4
アトピー性疾患既往歴	ブタクサ	2	2			4
	その他	0	0			0
	なし	2	0			2
	本人	30	31	N.S.		61
	家族	0	1			1
	あり	30	31	N.S.		61
皮内反応	+	0	0		N.S.	0
	+	0	0			0
	+	11	10			21
	+	2	1			3
	-	0	0			0
	不明	17	21			38
RAST (スギ)	4	1	1		N.S.	2
	3	2	1			3
	2	13	13			26
	1	11	13			24
	0	0	0			0
	不明	3	4			7

年齢	予防効果群		治療効果群	χ ² 検定	U-TEST	合計
	男	女				
年齢	4年以下	9	10			19
	5年～9年	11	10		N.S.	21
	10年～14年	2	7			9
	15年～19年	2	2			4
	20年以上	4	3			7
	不明	2	0			2
前年の症状	スギ季節のみ	27	30	N.S.		57
	通年だがスギ季節悪化	2	1			3
	スギ季節無症状	0	0			0
	初発	0	0			0
	その他	1	1			2
	重症	7	4			11
前年の病型	中等症	19	22		N.S.	41
	軽症	4	6			10
	初発	0	0			0
	不明	0	0			0
	くしゃみ発作・鼻汁型	22	26	N.S.		48
	鼻閉型	6	2			8
前年の病型	くしゃみ鼻閉型	2	4			6
	初発	0	0			0
	不明	0	0			0
	なし	6	10	N.S.		16
	特異的減感作	1	1			2
	変調療法	0	0			0
前年の主な治療	抗ヒスタミン剤	1	1			2
	血管収縮剤	1	1			2
	抗アレルギー剤	19	15			34
	ステロイド剤	7	2			9
	鼻内手術	0	0			0
	鼻内処置	0	1			1
前年の減感作療法	不明	2	1			3
	その他	2	2			4
	なし	29	31	N.S.		60
	効果発現なし	0	0			0
	効果発現あり	1	1			2
	不明	0	0			0

図7 症状発現状況とスギ花粉飛散数

図8 予防効果群の症状発現状況
(オキサトミド投与期間による検討)

間別にその累積発症率について検討を行った。オキサトミドを2週間以上予防的に投与した群は投与期間が2週間未満の群に比較し、有意に症状発現の時期を遅延させた。

考 察

スギ花粉症は本邦における最も代表的な花粉アレルギーでありその患者数も近年増加傾向を示していることから、症状の発現を予防する方法や軽減化する方法が盛んに検討されている。なかでも花粉飛散前に眼や鼻の過敏性を低下させておくことを目的とした抗アレルギー薬による予防的投与法の検討が盛んに行われ、その有効性について数多くの報告がなされている^{3)~7)}。

今回われわれは、1991年から1993年の3年間にわたりスギ・ヒノキ科花粉飛散状況、各年ごとのスギ花粉症患者に対するオキサトミド単剤での予防効果ならびに治療効果を比較検討した。その結果、過去の他の抗アレルギー薬における報告⁴⁾⁵⁾とほぼ同程度のスギ花粉症に対するオキサトミドの高い有効性ならびに有用性が確認された。また、飛散開始日前から予めオキサトミドを投与する予防効果についてはとくに飛散初期における有用性が、さらにオキサトミドの速効性による治療効果が確認された。安全性については560例中22例、3.9%の副作用発現率であり、その主なものは眠気であった。

次に本検討の目的である花粉飛散量の異なる複数年におけるオキサトミドの予防効果ならびに治療効果について比較検討した。1991年(4888個/cm²)、1993年(3199個/cm²)に比べ約1/4から1/5の飛散量であった1992年(875個/cm²)においてもオキサトミドの有効性に差は認められなかった。冒頭にも述べたように、一般的に花粉飛散数の少ない年の症状は軽度であり、花粉飛散数が多いほど症状は重症化するため、薬物治療の効果は花粉総飛散数の少ない年ほど良好な結果が得られるといわれている。後藤¹⁰⁾は花粉飛散数の異なる3年間、すなわち1987年が1700個/cm²、1988年が8708個、1989年が202個で、1987年と1988年が1989年の約8倍から40倍の飛散量に対する塩酸アゼラスチンの効果について報告している。その結果、3年間予防投与を行った同一症例についてみると、予防効果は花粉の総飛散数に密接な関係があることが認められ、花粉数の極めて少ない年には抗アレルギー薬単独で十分予防効果が期待されるが、多量飛散年には花粉飛散状況を考慮し追加あるいは併用療法が必

要かと考察している。一方、筆者ら¹¹⁾は神奈川県下の多施設にて花粉飛散数の異なる3年間、すなわち1986年が5007個/cm²、1987年が1470個、1988年が6653個で、1986年と1988年が1987年の約4倍から5倍の飛散量に対するトラニラストの効果について報告している。この検討ではトラニラスト単剤ではなく抗ヒスタミン剤など併用されていたが、有効性、有用性と花粉飛散総量との相関は認められなかった。今回のわれわれの検討結果からは1991年や1993年の約1/4から1/5の飛散量であった1992年ではオキサトミドの有効性に差は認められず、筆者らのトラニラストの検討結果と一致した。以上のことから、総飛散量が比較的多いと4倍から5倍異なっても症状の発現状況にさほど影響しない可能性が示唆された。

次に症状の推移について「前年度のスギ花粉飛散期における重症度別」に層別し年度ごとに比較検討した。その理由は、スギ花粉症には鼻粘膜過敏性の亢進が関与すると考えられるが、症状の発現程度にはその年のスギ花粉総飛散数ではなく患者自身の鼻粘膜過敏性の程度が関与するのではないかと想定したためである。今回の我々の検討では誘発試験など実施されておらず、また、症例によってRAST、RIST、鼻汁中好酸球数と確定診断の根拠も異なるため、鼻粘膜過敏性の指標となり得る共通のパラメーターとして適当なものがなかったため、ひとつの指標として臨床上の「前年度のスギ花粉飛散期における重症度」を用いることとした。1991年の結果と1992年の結果との比較からは、予防効果群、治療効果群に関係なく軽症例では症状が軽症のまま推移し、中等症、重症となるにつれ重症化するようであった。また、予防効果群と治療効果群で比較すると、治療効果群に比べ予防効果群では比較的症状は軽減化されており、オキサトミドによる予防効果が発揮されていることが示唆された。しかし1993年の結果もあわせて比較検討を行ったところ、1991年と1992年との比較で考察されたことは否定され、一定の見解は得られなかった。今後の課題としては、鼻粘膜過敏性の指標となり得るパラメーター、例えば鼻汁中のECP^{12)~14)}やtryptase¹⁴⁾などを用いて検討をする必要があると考える。

さらに花粉カレンダーを用い、1993年の症状発現状況とスギ花粉飛散数との相関などについて検討を行った。1993年は2月7日をスギ花粉飛散開始日と設定したが、この飛散開始日前にすでに症状を発現している症例が全症例の約20%存在しており、はじめて症状を発現した日

は予防効果群で2月1日、治療効果群で1月26日であることがわかった。伊勢原市の初観測日は1月20日で0.3個/cm²であることから、わずかな量の花粉尘散でも症状を発現してしまう症例があることがわかる。馬場ら¹⁵⁾は飛散開始日を1cm²あたり1個以上の花粉が3日以上連続して観測された初日と設定しており、飛散開始日までの発症率は1990年が15.1%、1991年が64.5%、1992年が33.3%、1993年は11.1%と異なり、初観測日から飛散開始日までの期間が長いほど発症率は高いと報告している。すなわち、ごく少量の花粉尘が飛び始めると本格的飛散には至らなくとも発症者は増加し続けることになる。したがって、飛散開始日を基準としてその2週間前から薬剤投与を開始する治療法は、決して予防的であったり季節前であることはなく、飛散初期における治療の意味からも初期療法と考えるのがよいと提唱している。今回のわれわれの検討結果からも飛散開始日前にすでに症状を発現している症例の存在が確認され、馬場らの提唱している「初期療法」の呼称が適当であると思われた。

また、予防効果群30例のうちオキサトミドの予防的投与の期間別にその累積発症率について検討を行ったところ、図8に示すようにオキサトミドを2週間以上予防的に投与した群は投与期間が2週間未満の群に比較し、有意に症状発現の時期を遅延させるという結果が得られた。奥田ら⁵⁾や久松⁷⁾は1日20個以上の花粉飛散量が発症に十分な量であり、その2週間から4週間前より抗アレルギー薬の投薬を開始し有効であったと報告している。いわゆる抗アレルギー薬は遅効性であるため効果が十分発揮されるまでに約2週間を要するとされるため、飛散開始日2週間以上前から薬剤を投与することを予防投与とよび盛んに行われている。今回の結果からはオキサトミドの投与を飛散開始2週間以上前から投与することによって症状発現の時期を有意に遅延させる可能性が示唆されたが、実際飛散開始日を予測しその2週間前から投与を開始することは難しく、馬場ら¹⁵⁾の提唱するように初観測日から治療を始めるのが妥当かと考える。

今後、抗アレルギー薬による初期療法をいつ開始し、いつ頃まで継続すべきかについてはさらなる検討が必要かと考えるが、今回われわれが用いた花粉カレンダーによる調査は簡便なる方法であると思われ、飛散数の異なる複数年で症例を集積し検討したいと考える。

まとめ

神奈川県下における1991年から1993年の3年間のスギ・ヒノキ科花粉飛散状況、各年ごとのスギ花粉症患者に対するオキサトミド単剤での予防効果と治療効果、ならびに3年間の有効性を比較検討した。

さらに1993年に花粉カレンダーを用いて症状発現状況とスギ花粉飛散数との相関について検討した。

1) 花粉総飛散数は、伊勢原市では1991年が4888個、1992年が875個、1993年が3199個で1992年が他年の1/4から1/5の飛散量であった。

相模原市、座間市でも同様の傾向であった。

2) スギ花粉症に対するオキサトミドの有効性は1991年から1993年までの3年間で予防効果群、治療効果群とも満足する結果が得られた。

各年の花粉総飛散数に差があったにもかかわらず、オキサトミドの有効性には差が認められなかった。

なお、3年間の副作用総発現率は3.9%(22/560例)であり、その大半は一過性の眠気であった。

3) ダーラム型花粉捕集器にて10個/cm²以上のスギ花粉を初めて観測した日を飛散開始日と設定した場合、飛散開始前に約20%の症例でスギ花粉症をすでに発症していた。

4) オキサトミドは飛散開始日の2週間以上前から投与することで症状発現の時期を遅延させることが示唆された。

以上のことから、スギ花粉症に対するオキサトミドの有効性ならびに安全性が再確認された。とくに、飛散開始日の2週間以上前からオキサトミドを投与することにより、症状発現を遅延させる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 矢島 洋：花粉症の予防と治療 — 5) 抗ヒスタミン剤 —。治療学 21: 85~88, 1988.
- 2) 奥田 稔, 石川 孝, 斎藤洋三, 他：通年性鼻アレルギーに対するN-5'の臨床評価 — 多施設群間比較二重盲検法による検討 —。耳展 26: 211~250, 1983.
- 3) 奥田 稔, 斎藤洋三, 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.
- 4) 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.
- 5) 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 —多施設群間比較二重盲検法による検討—. 耳展 30 補 3 : 219~243, 1987.

- 6) 井上敦子, 松永 喬, 宮原 裕, 他 : スギ花粉症に対するセルテクト®の臨床効果. 耳鼻臨床 86 : 1203~1213, 1993.
- 7) 久松建一 : 花粉症に対する抗アレルギー薬の予防的投与方法. アレルギーの臨床 7 : 95~99, 1987.
- 8) 大塚博邦 : 経口抗アレルギー薬の季節前投与方法とその効果. JOHNS 4 : 151~155, 1988.
- 9) 奥田 稔 : 鼻アレルギー. 263~266頁, 金原出版, 東京, 1988.
- 10) 後藤治典 : スギ花粉飛散解析と臨床. 日本鼻科学会誌 29 : 304~308, 1991.
- 11) 新川 敦, 三宅浩郷, 石塚洋一, 他 : スギ花粉症に対するトラニラストの効果 —神奈川県多施設による 3 年間の検討—. 耳鼻臨床 85 : 1855~1864, 1992.

- 12) 服部 琢, 加藤昌志 : スギ花粉症季節前投薬における血清 ECP 値. 耳鼻臨床 87 : 761~766, 1994.
- 13) 杉本千鶴, 藤枝重治, 野田一郎, 他 : スギ花粉症に対する Ketotifen 予防投与と鼻汁 ECP との関係. 免疫アレルギー 11 : 40~41, 1993.
- 14) 寺田修久, 今野昭義, 白鳥浩二, 他 : 抗原誘発後における鼻粘膜好塩基性細胞の活性化 —鼻腔洗浄液中トリプテースの測定から—. 耳鼻臨床 補 57 : 46~51, 1992.
- 15) 馬場廣太郎, 吉田博一, 佐藤成彦 : スギ花粉症の初期療法. JOHNS 10 : 369~373, 1994.

(原稿受付 : 平成 6 年 11 月 7 日
原稿採扱 : 平成 7 年 1 月 11 日 急載
別刷請求先 : 新川 敦
〒259-11 伊勢原市望星台
東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室)