薬 物

アルデシン® AQ ネーザルの鼻閉に対する効果

— 小児アレルギー性鼻炎例での検討 —

山 際 幹 和

Effect of Beclomethasone Dipropionate Aqueous Nasal Spray on Nasal Obstruction in Pediatric Patients with Perennial Nasal Allergy

Mikikazu Yamagiwa

(Matsusaka Chuo Hospital)

The author evaluated the efficacy of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray (BDANS) at 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 2 weeks, followed by 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 1–8 weeks, on nasal obstruction in 12 pediatric patients (9 males and 3 females, aged 6–14 years, mean age 8.8 years) with perennial nasal allergy symptoms. A 100 mm visual analogue scale (VAS) was used for subjective measurement of the nasal sensation of airflow, and acoustic rhinometry (AR) was used for objective measurement of the nasal cavity dimensions on entering the trial, and at 1, 2 and 3–11 weeks after the start of medication.

1. The mean $\pm$ standard error (SE) of the VAS score was 45.8 ± 8.3 before treatment, 14.3 ± 4.0 at one week, 14.0 ± 2.8 at two weeks, and 22.9 ± 4.3 at more than 3 weeks after the start of medication. The Friedman test for overall analysis showed significant variance in the VAS scores ($P=0.0070$).

2. The mean $\pm$ SE of the right+left minimum cross-sectional area of the nose (MCA) was $0.29 \pm 0.06 \text{ cm}^2$ before treatment, $0.46 \pm 0.04 \text{ cm}^2$ at one week, $0.45 \pm 0.04 \text{ cm}^2$ at two weeks, and $0.44 \pm 0.05 \text{ cm}^2$ at more than 3 weeks after the start of medication. The Friedman test showed significant variance in the MCA values ($P=0.0045$).

3. The mean $\pm$ SE of the right+left nasal cavity volume (NCV) was $4.50 \pm 0.46 \text{ cm}^3$ before treatment, $5.66 \pm 0.40 \text{ cm}^3$ at one week, $5.69 \pm 0.39 \text{ cm}^3$ at two weeks, and $5.39 \pm 0.34 \text{ cm}^3$ at more than 3 weeks after the start of medication. The Friedman test showed significant variance in the NCV values ($P=0.0002$).

In conclusion, the present VAS and AR studies demonstrated that BDANS was effective in reducing allergy-induced nasal obstruction in children.

Key words : beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray, pediatric patients, allergic nasal obstruction, visual analogue scale, acoustic rhinometry

はじめに

プロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) は、1964年に局所用合成副腎皮質ホルモン剤として開発され、わが国では、1981年にその吸入剤が承認された。本剤は、局所作用が強いにもかかわらず、全身作用が弱いことが特徴的であり、肺や消化管からの吸収が弱いことや吸収されても急激に不活性化されることが知られている¹⁾。

フロンガスを使用した BDP 吸入剤は、わが国では今日までに、成人のみならず小児アレルギー性鼻炎患者に対してもよく用いられ、優れた効果とともに極めて安全性も高いことが確認されている^{2)~4)}。そして、自覚的な鼻閉塞感に対する BDP 吸入剤の効果を小児例を対象として評価した成績をみると、改善率は72.7~81.5%^{2)~4)}に分布し、特に、発作期にその効果が著しいことを示す成績が報告されている。

近年、フロンガスを使用しない BDP 定量噴射式懸濁剤として製剤化されたアルデシン® AQ ネーザルは、同類の懸濁剤の中では小児患者に対する使用が承認されている製剤であり、それに対する期待は大きい。しかしながら、この製剤の小児通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対する効果を検討した成績は論文報告されていない。

ところで、難治症状である鼻閉塞を客観的に評価することが容易ではないことは周知の事実である。特に、一般的に行われている鼻鏡を用いた甲介の腫脹度の視診評価法の精度は低いと言っても過言ではない。すなわち、自覚的な鼻閉塞感と鼻鏡による甲介腫脹度評価の不一致を示す試験成績が得られることは珍しくない⁵⁾⁶⁾。

そこで、筆者は、小児アレルギー性鼻炎患者を対象として、アルデシン® AQ ネーザルを常用量および減量投与し、その鼻閉に対する効果を、種々の感覚の測定に用いられる visual analogue scale (VAS)⁷⁾⁸⁾と、ほぼ瞬時に非侵襲的に鼻腔の幾何学的形態を計測できる画期的な方法である acoustic rhinometry (AR)⁹⁾を用いて検討した。

研究方法

I. 試験対象例

問診、鼻内所見、鼻汁好酸球検査、血清特異的 IgE 抗体検査、鼻誘発反応などで通年性アレルギー性鼻炎と診断された外来小児患者のなかで、試験内容の十分な説明の後に試験対象者としての同意が得られた12名(男児9名、女児3名、6~14歳、平均±標準偏差8.8±2.7歳)を対象とした。

これらの対象例は BDP の成分に対する過敏症の既往はなく、それにより悪化する可能性がある疾患の罹患はなく、1例(6歳男児：喘息様気管支炎で気管支拡張剤テオフィリンと抗アレルギー剤塩酸シプロヘプタジンが試験開始前と期間中に断続投与されていた)を除き試験開始前8週間と期間中は抗アレルギー内服薬や点鼻薬による治療は行われなかった。

対象例におけるアレルギー性鼻炎症状は1~6歳(平均3.8歳)に発現し、主原因抗原は全例で室内塵(HD)と考えられた。そして、5名でスギ花粉、3名でスギ+ヒノキ花粉特異的 IgE 抗体が陽性であった。

II. 試験期間ならびに施設

1997年6月より1997年8月の3カ月間に、松阪中央総合病院耳鼻咽喉科で行われた。

III. 試験薬剤、投与量ならびに期間

試験薬剤としてアルデシン® AQ ネーザル(シュering・プラウ株式会社、定量噴射式懸濁剤で BDP を1噴射中に50 µg 含有する)を使用し、初めの2週間は1回に左右鼻腔に1噴射ずつ、1日3回(300 µg/日)朝、夕、眠前に、それ以後は、著しく重症でない限り、1日1回(100 µg/日)眠前に1週間以上連日単独経鼻噴射投与することとした。

IV. 鼻閉塞の評価方法

1) VAS を用いた鼻閉塞感の自覚的評価

図1に示すように、用いた VAS は目盛りのない水平な100 mm の直線で、両端を短い縦線で閉じ、左端を0点(閉口経両鼻孔呼吸で全く鼻閉塞感がない状態)、右端を100点(その呼吸状態では鼻閉塞感が強く、口呼吸をせざるを得ない状態)と規定した。

対象例に測定の都度 VAS の意義を十分説明し、後述べる AR を用いた計測の直前に、VAS の線上にその

図1 100 mm 水平 VAS を用いた自覚的な鼻閉塞感の測定
VAS の左端(鼻は全くつまっていない)より被検者が印した個所までの距離を測定し、1 mm = 1 点として点数化した。

時点の鼻閉塞感の強さを印させた。そして、VASの左端よりその印までの距離をmm単位で計測し、1mm=1点としてVAS-鼻閉塞感得点を求めた。したがって、VAS-鼻閉塞感得点は、0~100点に分布し、大きいほど鼻閉塞感が強いことを意味する。

2) ARによる鼻腔幾何学的形態の他覚的評価

図2はARのブロック図を示す。音発生装置で発せられた音波がwave tubeと個々の被検者の前鼻孔の大きさによって選択装着されるノーズピースを介して前鼻孔に射入されると、その音波の一部は鼻腔各所の音響インピーダンスの変化にともなって鼻腔外へ反射されてくる。その入射波と反射波を時間的、空間的にマイクロフォンを介して捉えてコンピューターで解析することにより、前鼻腔より鼻腔各所までの距離とその部の断面積を求めることができ(図3)、積分することにより任意の範囲の鼻腔容積を求めることができる⁹⁾。

ARに用いた装置はデンマークのAarhus大学環境職業医学研究所で成人用として作製されたもので、主たる部品はGJ Elektronik (Skanderborg, デンマーク)製であり、データの収集と保存のためにコンピュータープログラムNADAPを用いた。この装置の詳細に関しては、最近の同研究所よりの論文に記述されている装置¹⁰⁾と

図2 AR装置のブロック図

音発生装置で発せられた音波はwave tubeとノーズピースを経由して鼻腔に射入されると、音響インピーダンスの変化にともなって反射されてくる。入射波と反射波をマイクロフォンで捉えてコンピューター解析することにより、鼻腔の断面積-距離曲線を描くことができる。

図3 ARで得られた鼻腔断面積-距離曲線

6歳、女児(通年性アレルギー性鼻炎、身長112cm、体重19kg)の右側鼻腔での測定成績。最小断面積はノーズピースの先端より2.83cm奥に位置し、0.24cm²。鼻腔長は4.0cmで容積は2.2cm³。

大同小異であるのでそれにゆずる。

対象例の前鼻孔の大きさによって選択されるノーズピースは100×15mmのSarstedt試験管(No 55.466, ドイツ)を加工したもので、前鼻孔側の内径が8~9mmのものを用い、同一対象例には同一サイズのものを使用した。

計測は右鼻から左鼻の順に各側連続3回ずつ施行し、各側とも重ね描きした3本の断面積-距離曲線がほぼ重複し、ノーズピース部により形成される基線が水平で、鼻入口部での音漏れを示唆する異常上昇やノーズピースの挿入角度が不適切であるときに生じる異常低下がないことを確認したうえで、それらの平均曲線と偏差を示す曲線を資料として採用し、ディスクに記録保存した。

解析は平均曲線を資料として行い、客観的鼻閉塞のパラメーターとして、右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積を演算プログラム(RHINO)を用いて算出した。鼻腔容積の計算に際しては、頭部側面単純X線写真上で前鼻棘(anterior nasal spine)の先端と上顎洞底部後壁までの距離を計測して求めた値を鼻腔長として採用した。

Ⅵ. 対象例の選択と鼻閉塞の評価時期

試験開始日(0週目)には、まず、無処置の状態でVASとARによる鼻閉塞の評価を行い、つぎに、点鼻用血管収縮剤塩酸トラマゾリンを左右鼻腔に0.1~0.2mlずつ噴霧し、10~30分経た時点で同様の評価を行っ

た. 対象とした12例では, 血管収縮剤点鼻後にARで右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積の増加が認められ, かつ, VASの得点の軽減(鼻閉塞感の自覚的軽減)が認められた. このことから, これらの例は, VASの機能を十分理解できた例であると評価し, 試験対象例として採択した.

投薬(300 μ g/日)は対象観察期間をおかずに試験開始日に開始し, 投薬開始後1週目と2週目にVASとARによる評価を行った. 2週目で著しく重症であった例はなかったので, 以後は減量(100 μ g/日)投与し, 減量投与開始後1週目以後(1~8週目, 平均2.4週目)にVASとARによる最終評価を行った.

VII. 推計学的検討

推計学的検討は, ノンパラメトリックテストであるFriedmanの検定を行い, 投薬により測定値の有意($P < 0.05$)の変動が示された場合には, Wilcoxonの符号順位検定を準用して治療開始前値と治療中の値との群間比較を行った.

結 果

1) 治療効果判定に影響を与える事項

試験期間内に重複抗原としての花粉の飛散はなく, 問診からは, 全例で効果判定に著しい影響を与えるような特別な事項(急性上気道炎罹患, 試験薬の非使用, 試験に影響を与える点鼻薬の併用など)は生じてなく, 予定した時期に鼻閉に対する効果の評価が実施された.

2) VASで評価した自覚的鼻閉塞感に対するアルデシン®AQネーザルの効果(図4)

VAS-鼻閉塞感得点は, 投薬開始前では17~100点に分布し, その平均 $\pm$ 標準誤差は 45.8 ± 8.3 点であった. それらは, 投薬開始後1週目には0~52点, 14.3 ± 4.0 点(平均61.8%減), 2週目には0~27点, 14.0 ± 2.8 点(平均62.8%減)と顕著に減少した. 減量投与後のそれらは0~46点, 22.9 ± 4.3 点(平均36.7%減)で若干の反跳が観察された.

ちなみに, 血管収縮剤点鼻後のそれらの値は0~36点と 16.3 ± 3.1 点(平均64.9%減)であった.

Friedmanの検定で, 投薬開始後に測定値が有意に変動したことが示され($P=0.0070$), Wilcoxon符号順位検定を準用すると, 投薬開始前値と1週目($P=0.0047$), 2週目($P=0.0032$)および減量投与後($P=0.0229$)の値の間には有意差があった.

3) ARで評価した右+左最小鼻腔断面積に対するアルデシン®AQネーザルの効果(図5)

右+左最小鼻腔断面積は, 投薬開始前では0~0.66 cm^2 に分布し, その平均 $\pm$ 標準誤差は 0.29 ± 0.06 cm^2 であった. それらは, 投薬開始後1週目には0.21~0.71 cm^2 と 0.46 ± 0.04 cm^2 に増加し, 完全鼻閉塞を認めた1例(9歳, 男児)を除いた11例で求めた増加率の平均は193.3%であった. 2週目のそれらは0.33~0.76 cm^2 と 0.45 ± 0.04 cm^2 で, 増加率の平均は184.9%であった. 減量投与後のそれらは0.12~0.73 cm^2 と 0.44 ± 0.05 cm^2 で, 増加率の平均は103.5%であった.

図4 アルデシン®AQネーザル投薬前後でのVAS-鼻閉塞感得点の推移

Friedmanの検定で, 投薬開始後に測定値が有意に変動したことが示された($P=0.0070$). 本図ならびに図5, 図6中の数値は平均 $\pm$ 標準誤差を表し, 各P値は投薬開始前値との間でWilcoxon符号順位検定を行って求めた.

図5 アルデシン®AQネーザル投薬前後での右+左最小鼻腔断面積の推移

Friedmanの検定で, 投薬開始後に測定値が有意に変動したことが示された($P=0.0045$).

ちなみに、血管収縮剤点鼻後のそれらの値は $0.16 \sim 0.93 \text{ cm}^2$ と $0.52 \pm 0.06 \text{ cm}^2$ 、増加率の平均は 146.1% であった。

Friedman の検定で投薬開始後に測定値が有意に変動したことが示された ($P=0.0045$)。Wilcoxon 符号順位検定を準用すると、投薬開始前値と 1 週目 ($P=0.0059$)、2 週目 ($P=0.0096$) および減量投与後 ($P=0.0232$) の値の間には有意差があった。

4) AR で評価した右+左鼻腔容積に対するアルデシン® AQ ネーザルの効果(図 6)

X線写真上で計測した鼻腔長の値は $40 \sim 51 \text{ mm}$ に分布し、その平均±標準偏差は $47.3 \pm 3.2 \text{ mm}$ であった。

これらの鼻腔長を適用して求めた右+左鼻腔容積は投薬開始前では $2.48 \sim 7.93 \text{ cm}^3$ に分布し、その平均±標準誤差は $4.50 \pm 0.46 \text{ cm}^3$ であった。それらは、投薬後 1 週目には $4.40 \sim 9.02 \text{ cm}^3$ と $5.66 \pm 0.40 \text{ cm}^3$ に増加し、増加率の平均は 32.8% であった。そして、2 週目のそれらは $4.16 \sim 9.02 \text{ cm}^3$ と $5.69 \pm 0.39 \text{ cm}^3$ で、増加率の平均は 34.5% であった。減量投与後のそれらは $4.32 \sim 7.84 \text{ cm}^3$ と $5.39 \pm 0.34 \text{ cm}^3$ で、増加率の平均は 27.3% であった。

ちなみに、血管収縮剤点鼻後のそれらの値は $4.56 \sim 10.13 \text{ cm}^3$ と $6.52 \pm 0.52 \text{ cm}^3$ で、増加率の平均は 50.1% であった。

Friedman の検定で投薬開始後に測定値が有意に変動したことが示され ($P=0.0002$)、Wilcoxon 符号順位検定を準用すると、投薬開始前値と 1 週目 ($P=0.0022$)、2 週目 ($P=0.0022$) および減量投与後 ($P=0.0150$) の値の

図 6 アルデシン® AQ ネーザル投薬前後での右+左鼻腔容積の推移

Friedman の検定で、投薬開始後に測定値が有意に変動したことが示された ($P=0.0002$)。

間には有意差があった。

5) アルデシン® AQ ネーザルの鼻閉塞に対する有効性の客観的評価

AR で測定した右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積の双方とも 15% 以上増加した場合を客観的に有効と定義して評価すると、有効率は 1 週目で 66.7% ($8/12$) であり、有効例中の 75.0% ($6/8$) で VAS-鼻閉塞感得点が 50% 以上減少した。2 週目と 3 週目の有効率はともに 50.0% ($6/12$) で、有効例中で VAS-鼻閉塞感得点が 50% 以上減少した比率はいずれも 83.3% ($5/6$) であった。

6) アルデシン® AQ ネーザルによる有害事象

今回の対象例の中で、試験期間中にアルデシン® AQ ネーザルによると考えられる有害事象を呈した例はなかった。

7) 代表的症例

症例：9 歳，男児。

試験開始：1997 年 7 月 24 日。

家族歴：父方の祖父が気管支喘息，父がアトピー性皮膚炎，母がスギ花粉症。

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：身長 138 cm ，体重 28 kg ，最近の 2 年間，通年性に鼻閉，鼻汁，鼻の痒みなどのアレルギー性鼻炎症状があり受診した。

現症：鼻粘膜は著しく腫脹し中甲介は見えず，色調は蒼白で，中等量の水溶性鼻汁がみられた。鼻汁の検鏡では，弱拡大で好酸球が散見された。X線検査上，感染性副鼻腔炎の合併はなく，鼻腔長は 46 mm であった。

血清総 IgE 値は 49 U/ml であったが，AlaSTAT 特異的血清 IgE 抗体検査では，HD6 がクラス 4 (24.6 IU/ml)，スギ花粉がクラス 3 (6.92 IU/ml) で陽性であった。

臨床経過：図 7 は治療経過中に得られた AR 鼻腔断面積-距離曲線を，また，図 8 は鼻閉塞の各パラメーターの推移を示す。試験開始日(週 0)の基準値の測定では，VAS-鼻閉塞感得点 100 点，右+左最小鼻腔断面積 0.00 cm^2 ，右+左鼻腔容積 2.62 cm^3 で，自覚的のみならず客観的にも鼻腔は完全に閉塞していると考えられ，その日の夕食後よりアルデシン® AQ ネーザル ($300 \mu\text{g}/\text{日}$) の投与を開始した。

投薬開始後 1 週目では，VAS-鼻閉塞感得点は顕著に減少し (20 点)，右+左最小鼻腔断面積 (0.43 cm^2) と右+左鼻腔容積 (5.30 cm^3) も著しく増加した。

図7 アルデシン® AQ ネーザル投薬前後での右左鼻腔のAR断面積-距離曲線の推移

9歳, 男児(通年性アレルギー性鼻炎, 身長138 cm, 体重28 kg). アルデシン® AQ ネーザル投薬開始前(0週目)には scale out (鼻腔完全閉塞)であったが, 開始後1週目以後は顕著に鼻腔が開大した. nasal cycle の影響で2週目の曲線(相対的に右側閉, 左側開)は1, 3週目のそれらと異なっている.

図8 アルデシン® AQ ネーザル投薬前後でのVAS-鼻閉塞感得点, 右+左最小鼻腔断面積, 右+左鼻腔容積の推移

図7脚注に略述した症例. 投薬開始前後の各測定値は互いに矛盾することなく推移し, 総括評価すると, 投薬開始後1週以内に最大の効果が得られていると考えられる.

投薬開始後2週目で, 右+左最小鼻腔断面積はさらに増加したが(0.62 cm²), その他の値(25点, 5.37 cm³)は1週目の値と近似しており, 投薬開始後1週以内に最大の効果が得られたことが示唆された.

そして, 減量投与(100 µg/日)開始後1週目でも十分な鼻腔開存状態(31点, 0.46 cm², 5.25 cm³)が存続して

いることが示された.

なお, 血管収縮剤点鼻後のそれらの値は, 33点, 0.48 cm², 5.31 cm³であり, アルデシン® AQ ネーザルの投与で得られた開鼻効果はこれに匹敵するものであった.

この例では, VAS-鼻閉塞感得点が右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積の双方と極めて強く相関し(図

図9 同一症例内でのVAS-鼻閉塞感得点とAR測定値(右+左最小鼻腔断面積, 右+左鼻腔容積)の相関

図7脚注に略述した症例. 図中の線形方程式と相関係数(R^2)が示すように, VAS-鼻閉塞感得点とAR測定値の相関は極めて強い.

9), 線形方程式は以下ようになった.

右+左最小鼻腔断面積 (cm^2) = $-0.007 \times \text{VAS-鼻閉塞感得点} + 0.669$, 相関係数 (R^2) = 0.881

右+左鼻腔容積 (cm^3) = $-0.036 \times \text{VAS-鼻閉塞感得点} + 6.199$, $R^2 = 0.988$

考 察

アレルギー性鼻炎の薬物治療を行ううえで, ほとんど問題となる副作用を有せず著しい薬効を発揮する局所用副腎皮質ステロイド剤⁽¹¹⁾⁽¹²⁾は必要不可欠の薬剤であると言っても過言ではない. 小児アレルギー性鼻炎患者の治療に際しても, それは重要な役割を担っており, 速効的でその安全性は高いとされている. 例えば, Kokronら⁽¹³⁾は, 小児アレルギー性鼻炎患者に対して4週間にわたってBDPを1日400 μg あるいは800 μg 鼻腔内投与し, その視床下部-下垂体-副腎系に対する抑制作用を調査したところ, プレドニゾロン(1 mg/kg/日)を2週間全身投与した後に生じたような抑制がみられないことを観察し, 小児患者に対してもBDP吸入剤が十分安全性の高い薬剤であることの一端を証明した. そのような安全性に関する報告がある一方で, 治療者側には, なお全身的な副作用に対する懸念もあり, 特に小児患者に対してはより効果の低い他の治療が選択されるきらいがあり, 局所用副腎皮質ステロイド剤の使用頻度は予想以上

に低いことが指摘されている⁽¹⁴⁾.

わが国で論文発表された小児アレルギー性鼻炎患者に対するBDP吸入剤の効果の検討を目的とした臨床試験の成績をみると^{(2)~(4)}, BDPの投与量は1回100 μg を1日2ないし3回(総量200~300 μg)投与した場合が多い. その際の, 自覚症状の改善率は, くしゃみ68.2~90.9%, 鼻汁63.6~75.5%, そして, 前述のように鼻閉72.7~81.5%である^{(2)~(4)}. アルデシン®AQネーザルもこの投与量で同様の効果を発揮するはずであり, 輸入・発売会社の資料には, 小児の常用量は200 μg /日で最大投与量は400 μg /日と記載されている⁽¹⁵⁾.

今回の臨床試験は, 医の倫理上問題がないとは言えない無投薬での観察期間を設けずに実施した. 試験開始日よりアルデシン®AQネーザル300 μg /日による2週間の導入治療を開始し, 続いて, 一応の効果が期待できる100 μg /日⁽¹⁶⁾に減量投与し, その際の自他覚的抗鼻閉効果を検討した.

その結果, アルデシン®AQネーザルの抗鼻閉効果は, いずれの投与量の際にも明白であり, 推計学的にもVASで測定した鼻閉塞感得点とARで計測した右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積が有意に変動したことが確認された.

ところで, 小児の鼻閉塞を測定するうえで, 果たしてVASやARが精度の高い方法であるのか否かの問題がある. 筆者は, 今までに行った76名の小児アレルギー性または感染性鼻・副鼻腔炎患者(4.9~12.5歳, 平均±標準偏差8.7±2.0歳)を対象とした検討で, 成人用AR装置はこの年齢層の小児においても精度の高い測定装置であると考えに至っている⁽¹⁷⁾. ひとつには, 今回も鼻閉塞のパラメーターのひとつとして採用した右+左鼻腔容積はそれらの76例では3.2~14.0 cm^3 に分布し, その平均±標準偏差は5.8±1.7 cm^3 であり⁽¹⁷⁾, 健常成人(平均±標準偏差: 13.3±3.2 cm^3)⁽¹⁸⁾と健常乳幼児(小児用に改良されたAR装置による測定で, 平均±標準偏差1.84±0.34 cm^3 ~2.37±0.56 cm^3)^{(19)~(21)}より得られた値の中間に位置し, 不自然な値ではなかった. さらに, その年齢層(4.9~12.5歳)では, 右+左鼻腔容積と年齢との間にかんがりの相関(右+左鼻腔容積(cm^3) = $0.353 \times \text{年齢} + 2.744$, 相関係数(R) = 0.413)が示されたこともそのAR装置の精度の高さを裏付けている⁽¹⁷⁾.

今回対象とした12例の治療前の右+左鼻腔容積は2.48~7.93 cm^3 に分布し, その平均±標準誤差は4.50

$\pm 0.46 \text{ cm}^3$ であり、前出の76例で得られた値に近く、筆者らが検討したアレルギー性鼻炎成人例^{22)~25)}のそれが、対象とした集団による若干の差はあったものの、 $12.1 \pm 0.8 \sim 13.8 \pm 1.4 \text{ cm}^3$ の範囲にあった点とは大きく異なっていた。したがって、今回の検討では、成人用AR装置が用いられたが、得られた測定値は実際の鼻腔断面積や鼻腔容積と大きくかけ離れたものではないと推察され、少なくとも、治療前後のそれらの相対的な変化を十分捉えることができたと言える。

他方、VAS-鼻閉塞感得点の持つ意味は、成人でも小児でも、個体間でかなり異なり、ばらつきが大きい。すなわち、筆者の経験では、ある例の示す100点(両鼻腔完全閉塞)と別の例の100点は大差がないと思われるが、その他の得点、例えば45点を例にとると、その意味する鼻閉塞感は個体間でかなり異なっている。そして、成人でも²⁶⁾小児でも¹⁷⁾、集団として検討した場合には、VAS-鼻閉塞感得点は右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積のいずれとも相関しない。しかしながら、同一個体内で反復測定した成績を検討すると、今回の代表的症例でも示されたように(図9)、成人²⁶⁾小児¹⁷⁾にかかわらず、多くの例でVAS-鼻閉塞感得点と右+左最小鼻腔断面積や右+左鼻腔容積は強く相関する。したがって、個々の例は、独自の目盛りを持ったVASを用いて自身の鼻閉塞状態を測定していると言える。このことは、今回のようにVAS-鼻閉塞感得点を用いて同一患者群内での自覚的な鼻閉塞感の変動を評価しても問題がないことを示唆しているが、VAS-鼻閉塞感得点を群間で比較し鼻閉塞状態の程度の大小に言及することはできない。

成人のみならず²⁷⁾、小児においてもアレルギー性鼻炎患者の自覚症状の解析から、局所用副腎皮質ステロイド剤は鼻閉塞感に対して速効性を有することが指摘されている³⁾。今回の成績は、確かにアルデシン®AQネーザルも小児アレルギー性鼻炎患者に対して速効性を有し、投薬後1週間以内にほぼ最大に近い効果が得られることを客観的に示している。さらに、局所用副腎皮質ステロイド剤一般にあてはまる長所として、抗鼻閉塞感効果が長期に続く点があり²⁷⁾、小児患者でも、BDP吸入剤の効果は投薬終了後少なくとも1~2週間は持続することを示す成績が発表されている³⁴⁾。今回、筆者はその点を検討しえなかったが、アルデシン®AQネーザルを2週間常用量投与した後で減量投与する方法は、十分満足すべき効果を持続させることができる治療方法であるこ

とを客観的に示すことができた。したがって、頻回の受診が困難な例に対しては断続投与のみならず減量投与も一考に値する。

鼻腔通気度検査は汎用されてきた他覚的検査法であるが、測定に比較的時間を要し、検者と被検者双方の十分な訓練を経て、信頼できるデータを提供するものであり、日常臨床レベルでは小児に用いがたいのが実状である²⁸⁾。他方、筆者がここで客観的方法として用いたARは、外来診療のなかで短時間内に容易に実施でき、小児患者でも、鼻閉塞に対する薬剤の効果を文字どおり客観的に評価するうえで極めて有用であり、右+左最小鼻腔断面積や右+左鼻腔容積の計測成績は自覚的評価法として用いたVASによる測定成績と矛盾することはなかった。このことより、成人患者に対して行ってきたARとVASを組み合わせる評価する方法^{22)~25)}は自他覚的に小児患者の鼻閉塞に対する薬効を評価する方法としても極めて有用性が高いと考える。

アレルギー性鼻炎に用いる各種の薬剤の抗鼻閉効果の大小を比較する方法はまだ確立されていないが、ARによって求め得る治療後の右+左最小鼻腔断面積や右+左鼻腔容積の増加率は、成人だけではなく^{22)~25)}、小児でも薬効の強さを比較するうえでの重要な資料になる可能性が大きいと考える。われわれが、成人アレルギー性鼻炎患者を治療して得た右+左最小鼻腔断面積の最大の効果が得られたときの平均増加率は39%であり、右+左鼻腔容積のそれは24%であった^{22)~25)}。他方、今回の小児患者の中には、鼻腔が完全閉塞あるいは高度に閉塞していた例が含まれていたこともあり、右+左最小鼻腔断面積のその率を計算すると193.3%(投薬開始後1週目で-13.6%~無限大に分布)で、異常に高い値になった。それに対して、右+左鼻腔容積のそれは34.5%(同2週目で6.6~105.0%に分布)であり、成人のそれに近似し、比較的安定した値をとった^{22)~25)}。今回採用したように、小児患者においても、右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積の双方の増加率は客観的に薬効を評価する際の指標となりうるが、それらがどの程度増加した場合を有効とするかの問題があり、それは今後の検討課題である。ここでは、右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積のいずれもが15%以上増加した場合を有効と仮定したところ、有効例の75%以上で自覚的な満足感(VAS-鼻閉塞感得点が50%以下に減少)が得られている。治療後の右+左鼻腔容積の増加率は、成人例でも^{22)~25)}今回の小児例でも

値のばらつきが比較的小さく、今回の成績をみると、それが15%以上増加した例の83.3%以上でVAS-鼻閉塞感得点が50%以上減少していた。なお検討の余地はあるが、右+左鼻腔容積の増加率のみを評価の対象としても不都合はないかとも考える。

また、成人患者では、血管収縮剤を十分な量点鼻すると、再現性の高いほぼ最大に近い開鼻効果が得られることから、その効果を対照として試験薬剤の効果を評価することも可能である^{22)~25)}。しかしながら、今回の検討結果からもうかがわれるように、特に低年齢の小児患者における血管収縮剤点鼻液の開鼻効果は成人患者の場合と異なって^{22)~25)}顕著ではない¹⁷⁾。したがって、小児患者においても血管収縮剤の点鼻で対照としうる鼻腔の最大に近い開存状態、言い替えれば、鼻腔の枠組みの大きさを推測し得る開存状態が高い再現性をもって得られるか否かは不明であり、この状態を対照とすることには多少の疑問がある。

結論として、今回のVASとARを用いた臨床試験成績は、アルデシン®AQネーザルが、小児通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉塞に対して有用であることを示すものである。

まとめ

小児通年性アレルギー性鼻炎患者12名(6~14歳、平均8.8歳)をアルデシン®AQネーザルで治療し、visual analogue scale (VAS) と acoustic rhinometry (AR) による鼻閉塞の自他覚的評価を行った。

その結果、VASによる鼻閉塞感の軽減、ARによる右+左最小鼻腔断面積と右+左鼻腔容積の増加が投薬開始後に認められ、Friedmanの検定でいずれの測定値も有意($P<0.01$)に変動したことが示された。なお、有害事象を呈した例はなかった。

以上より、アルデシン®AQネーザルが小児通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉塞に対して有用であることが自他覚的検査法で示されたと考える。

参考文献

- 1) Harris DM: Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrad Med J* 51 Suppl 4: 20~25, 1975.
- 2) 島田 均, 吉田博一, 佐藤成彦, 他: 小児鼻アレルギーに対するアルデシンミ鼻用の臨床的検討. 薬理と治療 18: 4729~4735, 1990.
- 3) 稲葉 博, 永倉俊和, 飯倉洋治, 他: 小児鼻アレルギーに対するベクロメタゾン噴霧剤(Aldecin Nasal)の臨床的効果. 診と薬 16: 2915~2934, 1979.
- 4) 荒木昭夫, 古賀慶次郎, 川城信子: 小児鼻アレルギーに対する鼻用 Beclomethasone dipropionate の使用経験. 耳展 23 補 3: 209~216, 1980.
- 5) 馬場駿吉, 高坂知節, 稲村直樹, 他: 小青竜湯の通年性鼻アレルギーに対する効果 —二重盲検比較試験—. 耳鼻臨床 88: 389~405, 1995.
- 6) 奥田 稔, 形浦昭克, 朝倉光司, 他: 通年性アレルギー性鼻炎に対するフマル酸エメダスチン(KG-2413)の臨床評価 —二重盲検群間比較試験—. 耳展 33 補 4: 543~565, 1990.
- 7) McCormack HM, Horne DJdeL and Sheather S: Clinical applications of visual analogue scales; a critical review. *Psychol Med* 18: 1007~1019, 1988.
- 8) Linder A: Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 18: 29~37, 1988.
- 9) Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, et al: Acoustic rhinometry; evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 66: 295~303, 1989.
- 10) Lundqvist GR, Pedersen OF, Hilberg O, et al: Nasal reaction to changes in whole body temperature. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 113: 783~788, 1993.
- 11) Mygind N: Topical steroid treatment for allergic rhinitis and allied conditions. *Clin Otolaryngol* 7: 343~352, 1982.
- 12) Siegel SC: Topical intranasal corticosteroid therapy in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 81: 985~991, 1988.
- 13) Kokron CM, Castro AS, Sole D, et al: Lysine-vasopressin in the evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with allergic rhinitis treated with intranasal beclomethasone dipropionate or oral predonisone. *J Investig Allergol Clin Immunol* 7: 51~56, 1997.
- 14) Edwards TB: Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 17: 1032~1041, 1995.
- 15) シェリング・プラウ株式会社: 医薬品インタビューフォーム 吸入式鼻過敏症治療剤アルデシン®AQネーザル. 9 頁, シェリング・プラウ株式会社, 大阪, 1995.
- 16) Shore SC and Weinberg EG: Beclomethasone dipropionate aerosol in treatment of perennial allergic rhinitis in children. *Arch Dis Child* 52: 486~488, 1977.
- 17) Yamagiwa M: Visual analogue rating and acoustic rhinometry in the evaluation of nasal obstruction in children. *Proceedings of the 4th International Conference on Pediatric ENT* (ed by Passali D). pp 3~9, Kugler Publications, The Hague, 1998.

- 18) Yamagiwa M, Miyahara Y, Yamada T, et al : Nasal septum morphology vs cavity volume measured before and after nasal decongestion by means of acoustic rhinometer. 日鼻誌 30 : 127, 1991.
- 19) Pedersen OF, Berkowitz R, Yamagiwa M, et al : Nasal cavity dimensions in the newborn measured by acoustic reflections. Laryngoscope 104 : 1023~1028, 1994.
- 20) Kano S, Pedersen OF and Sly PD : Nasal response to inhaled histamine measured by acoustic rhinometry in infants. Pediatr Pulmonol 17 : 312~319, 1994.
- 21) Djupesland PG and Lyholm B : Nasal airway dimensions in term neonates measured by continuous wide-band noise acoustic rhinometry. Acta Otolaryngol (Stockh) 117 : 424~432, 1997.
- 22) 山際幹和, 藤田健一郎 : レミカット® の鼻アレルギー鼻閉に対する効果. 耳鼻臨床 88 : 263~269, 1995.
- 23) 山際幹和, 藤田健一郎 : アゼプチン® の鼻アレルギー鼻閉に対する効果. 耳鼻臨床 88 : 381~388, 1995.
- 24) 山際幹和, 徳力俊治 : フルナーゼ® 点鼻液の抗アレルギー性鼻閉効果. 耳鼻臨床 89 : 1283~1291, 1996.
- 25) 山際幹和 : 小青竜湯 (TJ-19) の鼻アレルギー患者の鼻閉塞に対する効果. 耳鼻臨床 補92 : 38~42, 1997.
- 26) Yamagiwa M, Miyahara Y and Sakakura Y : Nasal sensation of airflow and nasal geometry evaluated by acoustic rhinometry. Rhinology Up-to-date (ed by Passali D). pp 416~425, Indastria Grafica Romanasrl, Rome, 1994.
- 27) 奥田 稔 : 6. 鼻アレルギー患者に接して — どう治療するか — 8. 抗アレルギー薬が多数開発されている. 鼻アレルギー. 259~282頁, 金原出版, 東京, 1989.
- 28) Georgitis JW : The applicability of rhinomanometry in nonatopic children ; comparison of three techniques. J Allergy 75 : 614~620, 1985.

(原稿受付 : 平成 9 年 10 月 23 日
原稿採択 : 平成 9 年 12 月 5 日
別刷請求先 : 山際幹和
〒515-8566 松阪市川井町字小望102
松阪中央総合病院耳鼻咽喉科)