薬 物

スギ花粉症へのアイピーディ® 初期治療効果

増田佐和子・鵜飼幸太郎・竹内 万彦
大川 親久・坂倉 康夫

Prophylactic Efficacy of IPD® (Suplatast Tosilate) for Japanese Cedar Pollinosis

Sawako Masuda, Kotaro Ukai, Kazuhiko Takeuchi,
Chikahisa Okawa and Yasuo Sakakura
(Mie University School of Medicine)

Suplatast tosilate is a novel drug which specifically suppresses the production of IgE antibodies. We evaluated the efficacy of suplatast tosilate given before or during the pollen season. Suplatast tosilate 300 mg (one capsule each, t.i.d.) was administered orally either before the onset of pollen scattering or during the pollen season. Efficacy was evaluated by nasal symptoms, rhinoscopic findings, and the nasal symptom diaries of the patients. Global improvement rate was 80.6% with preseasonal administration and 18.8% with seasonal administration as demonstrated by "moderate" or "marked" improvement. The improvement rate, as evaluated by the patients, was 75.0% with preseasonal administration and 46.7% with seasonal administration. Neither total serum IgE nor cedar specific IgE decreased significantly after administration of suplatast tosilate, in either group. Evaluation by symptom score and symptom-medication score designed for allergic rhinitis revealed the efficacy of preseasonal administration, especially in the early stages of pollen scattering. These results suggest that suplatast tosilate is effective as a prophylactic drug for treatment of Japanese pollinosis.

Key words : IPD®, suplatast tosilate, Japanese cedar pollinosis, preseasonal treatment, symptom-medication score

はじめに

スギ花粉症は、患者数の多さと症状の強さから近年は社会的問題とまでなっている。症状の抑制には抗原回避が最良であるのは言うまでもないが、現実には薬物による対症療法が中心となる。とくにいわゆる抗アレルギー薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬が多数開発され、スギ花粉症に対する治療法としての初期治療の有効性が報告されてきている^{1)~11)}。

今回我々は、IgE 産生抑制という特徴的な薬理作用を有する抗アレルギー薬であるアイピーディ® (以下トシル酸スプラタスト)¹²⁾¹³⁾ のスギ花粉症に対する花粉飛散前の初期治療効果を検討したので報告する。

対象と方法

1. 対 象

1995年に重症のスギ花粉症症状の病歴があり、1996年

1月～4月のスギ花粉飛散前と飛散中に当科を受診した15歳以上のスギ花粉症患者で本試験の参加に同意の得られた48例を対象とした。ただし、花粉飛散開始後から投与する例については1996年の受診時に重症であれば対象とした。スギ花粉症の診断は、問診・鼻内所見・鼻汁中好酸球検査・皮膚反応・血中特異的IgE検査(CAP-RAST)によった。これらのアレルギー検査は奥田の判定基準¹⁴⁾(表1)により判定し、CAP-RASTはスコア1以上を陽性とした。

ただし、以下の症例は除外した。すなわち、1)効果判定の妨げになるような鼻疾患(鼻茸、急性・慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎)の合併症を有する患者、2)効果判定に影響する薬剤(抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ヒスタミン加γグロブリン、ステロイド薬、降圧薬、点鼻薬)の連続使用が避けられない患者、3)減感作中の患者(ただし、減感作療法開始後半年以上経過し、維持療法中のものは除外しない)、4)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、5)その他担当医師が有効性、安全性の上から不適当と判断した患者。

これら48名を、後述する花粉飛散開始日より前から投与された初期治療群31名(男性12名、女性19名、平均年齢47.1歳)、開始日の後から投与された発症後投与群17名(男性6名、女性11名、平均年齢38.1歳)に分け、それぞれの群の間で比較検討を行った。

2. スギ花粉飛散数の測定

スギ花粉飛散数は、ダーラム型花粉捕集器を用い、三重県津市の三重大学医学部臨床研究棟屋上にて測定した。花粉飛散開始日の決定についてはいろいろな見解がある¹⁵⁾が、今回は鼻症状の発現時期と比較的一致する20

個/cm²以上の飛散があった1996年2月15日を飛散開始日とした。1996年の三重県の総花粉飛散量は1449個/cm²で、過去12年の平均値3812.5個/cm²の2分の1以下であった。

3. 投与方法

初期治療群には、スギ花粉飛散開始日の少なくとも1週間以上前からトシル酸スプラタスト100mgを1日3回投与し、飛散中8週間以上経過観察を行った。発症後投与群には、花粉飛散開始後に症状を訴えて当科を受診した日から同様にトシル酸スプラタスト100mgを1日3回投与し、飛散中8週間以上経過観察を行った。なお、両群とも花粉飛散中、鼻・眼症状が特に強い場合は、抗ヒスタミン薬、局所ステロイド薬、ネブライザー、点眼薬などを併用した。

4. 観察項目・評価方法

1) アレルギー検査

陽性度判定は表1に示した判定基準により行った。

2) symptom score の設定

表2に示すように、アレルギー疾患治療ガイドラインの重症度分類に基づく鼻閉とくしゃみ発作または鼻汁の程度の分類に最重症として+++を加え、日本アレルギー学会アレルギー性鼻炎委員会が作成したsymptom score¹⁴⁾の基準によって重症度の点数付けを行った。

3) 他覚所見

鼻汁量、下甲介の腫脹・色調について観察した。

4) medication score の設定

表3に示すように同委員会が作成したmedication score¹⁴⁾に基づいて、第2世代抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬を使用した場合は1点、局所ステロイド薬は2点、血管収縮薬や抗コリン薬の点鼻は1点、経口ステロイド

表1 アレルギー性の診断¹⁴⁾

陽性度	+++	++	+	±	-
検査法	陽 性			陰 性	
皮 内 反 応	紅斑 41 mm 以上 膨疹 15 mm 以上	40～21 mm 14～10 mm	40～21 mm 9 mm 以下		20 mm 以下 9 mm 以下
鼻 誘 発 反 応*	症状3つ、特にくしゃみ発作が強い	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0
鼻汁中好酸球数	群 在	(++)と(+)の間	弱拡でめだつ程度		0

* 症状：①くしゃみ発作・鼻痒痒感 ②粘膜の腫脹蒼白 ③鼻汁量

表2 symptom score

重症度		くしゃみ発作または鼻汁				
		+++	++	+	-	
鼻	+++	4	4	4	4	4
	++	4	3	3	3	3
	+	4	3	2	2	2
閉	+	4	3	2	1	1
	-	4	3	2	1	0

+++ …くしゃみ: 21回以上/1日(奥田 総: 1997¹⁴⁾より改変)

鼻 汁: 21回以上/1日

鼻 閉: 1日中完全につまっている

表3 medication score¹⁴⁾

第2世代抗ヒ薬・遊離抑制薬	1点
局所ステロイド薬	2点
血管収縮薬・抗コリン薬	1点
経口ステロイド薬	4点

薬は4点とした。

5) symptom-medication score の設定

表4に示すように、同委員会の基準¹⁴⁾に沿って鼻症状と薬剤の使用状況から symptom-medication score の点数付けを行った。

5. 効果判定

1) 患者の印象

患者アンケートにより対照観察期間と比較して患者の印象を、『大変よくなった』、『よくなった』、『少しよく

表4 symptom-medication score¹⁴⁾

	鼻症状の重症度				
	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
1. 薬剤使用なし	0	1	2	3	4
2. 経口抗ヒ/抑制薬	1	2	3	4	5
3. 局所ステロイド	2	3	4	5	6
4. 抗ヒ/抑制+局ス	3	4	5	6	7
5. 4+その他	4	5	6	7	8

2・3に抗コリン薬、血管収縮薬を併用したときは、それぞれ1点を加算する。

なった』、『変わらない』、『悪くなった』の5段階に分類した。

2) 医師による判定

a) 全般改善度

投薬終了後に、対照観察期間と比較し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で判定した。

b) 有用度

試験終了後に、安全性と全般改善度を併せて、極めて有用、有用、やや有用、有用と思われない、好ましくない、不明の6段階で判定した。

3) 血清 IgE 値の推移

両群とも投与開始日と、花粉飛散終息期の3月下旬～4月初旬に採血を行い、投与前と投与後の血清総 IgE 値(RIST)および血清特異 IgE 値(CAP-RAST)の変化を比較した。

4) 薬剤の使用状況と鼻症状

symptom-medication score を用い、花粉飛散量と薬剤使用状況および鼻症状を併せて評価した。

6. 統計学的解析

初期治療群および発症後投与群の全般改善度、symptom medication score などの比較はU検定、 χ^2 検定、また免疫学的検査値は paired t-検定を用いた。検定における有意水準は両側危険率5%以下とした。

結 果

1. 患者背景

1) 罹病期間

各群の平均罹病期間は初期治療群では13.5年、発症後投与群で9.6年であった。

2) 薬剤投与期間

初期治療群および発症後投与群のトシル酸スプラタストの投与期間は、それぞれ81.0日および44.7日であった。花粉飛散開始前の投与期間は2週未満3例、2～3週7例、3～4週9例、4週以上12例。平均3.2週間であった。

その他2群間で、合併症、重複抗原、既往歴、家族歴、病型等に有意差を認めなかった。

2. 治療効果

1) 医師による判定

a) 全般改善度(表5)

自覚症状および他覚所見から主治医が判定した中等度以上の改善率は、初期治療群80.6%、発症後投与群18.8

表 5 全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	不 明	中等度以上改善率(%)	検 定
初期治療群	4	21	5	0	1	0	80.6	χ^2 検定 p=0.0001
発症後投与群	0	3	4	5	4	1	18.8	U 検定 p=0.0001

%であった。

b) 安全度

両群とも全例で安全性に問題なしと判定された。

c) 有用度 (表 6)

安全度および全般改善度から主治医が判定した有用度は、初期治療群80.6%、発症後投与群18.8%であった。

2) 患者の印象 (表 7)

初期治療群および発症後投与群の患者の印象による改善度は、それぞれ『よくなった』以上が75.0%、46.7%と初期治療群が患者の印象が良好であった。

3) 血清 IgE 値の推移

a) 血清総 IgE 値 (RIST) (図 1-a)

花粉飛散期前後で総 IgE 値の低下が認められたのは、初期治療群で29例中12例41.4%、発症後投与群で17例中7例41.2%で、平均値の推移では初期治療群で低下する傾向が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった。

b. 血清特異 IgE 値 (CAP-RAST) (図 1-b)

花粉飛散期前後で特異 IgE 値の低下が認められたのは、初期治療群で27例中10例37.0%、発症後投与群で12例中1例8.3%で、初期治療群で発症後投与群に比較して増加が抑制される傾向が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。

4) symptom-medication score による評価

a) symptom score (図 2)

symptom score は花粉飛散数と一致してピークに達し、徐々に減少した。飛散初期の2月後半では、初期治療群が発症後投与群に比較して低い値であったが、有意差は認められなかった。

b) medication score (図 3)

medication score は花粉飛散数より遅れてピークに達し、4月初旬には急激に減少した。また、初期治療群と発症前投与群の2群の間に有意な差は認められなかった。

c) symptom-medication score (図 4)

symptom-medication score は2月後半の花粉飛散初

表 6 有 用 度

	極めて有用	有 用	やや有用	有用と 思われない	好ましく ない	不 明	有用以上改善率(%)	検 定
初期治療群	4	21	5	1	0	0	80.6	χ^2 検定 p=0.0001
発症後投与群	0	3	4	8	1	1	18.8	U 検定 p=0.0001

表 7 患者の印象

	大変 よくなった	よくなった	少し よくなった	変わらない	悪くなった	不 明	よくなった以上改善率(%)	検 定
初期治療群	5	16	5	2	0	3	75.0	χ^2 検定 p=0.068
発症後投与群	0	7	7	0	1	2	46.7	U 検定 p=0.0391

図 1-a 血清総 IgE 値 (RIST)

初期治療群で12例，発症後投与群で7例に花粉飛散期前後で総 IgE 値の低下が認められた．平均値の推移では有意差は認められなかった．

ns：有意差なし

図 1-b 血清特異 IgE 値 (CAP-RAST)

初期治療群で10例，発症後投与群で1例に花粉飛散期前後で特異 IgE 値の低下が認められた．平均値の推移では有意差は認められなかった．

ns：有意差なし

期において初期治療群の方が発症後投与群に比較して有意に低い値を示したが，飛散のピークを過ぎると両群間に差はほとんど認められなかった。

考 察

トシル酸スプラタストは抗ヒスタミン作用は弱いが，

化学伝達物質の遊離抑制作用，ラットおよびモルモットの homologous PCA 反応などに加え，I 型アレルギー反応の原因抗体である IgE 抗体の産生を特異的に抑制する作用を併せ持つ新しいタイプの薬物である¹²⁾¹³⁾．本薬剤の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床効果は多施設二重盲検試験にて有用性が認められており，6 週間投

図2 symptom score の推移

symptom score は花粉飛散数と一致してピークに達し、徐々に減少した。飛散初期の2月後半では初期治療群が発症後投与群に比較して低い値であったが、有意な差ではなかった。

図3 medication score の推移

medication score は花粉飛散数より遅れてピークに達し、4月初旬には急激に減少した。初期治療群と発症前投与群の間に有意な差は認められなかった。

与で最終全般改善度は中等度改善以上が55.0%, 軽度改善以上は84.3%と報告されている¹⁶⁾。

アレルギー性鼻炎の治療法としては抗原除去, 特異的減感作療法, 外科的治療, 薬物療法などがある。スギ花粉症は有症期間は限られているものの, くしゃみ, 水性鼻漏, 鼻閉といった鼻症状の他に眼症状, 咽喉頭・気管症状, 皮膚症状, 耳症状, 頭痛・倦怠感・発熱などの全身症状まで, 非常に多彩な症状を示し, 日常生活に多大な支障を来す¹⁷⁾。ここ数年, 抗アレルギー薬の初期治療

の有用性が知られてきており, トラニラスト^{1)~4)}, DSCG¹⁵⁾, ケトチフェン⁶⁾⁷⁾, アゼラスチン⁸⁾⁹⁾, オキサトミド¹⁰⁾, ペミロラストカリウム¹¹⁾について, 60.1%~82.3%の有効性が報告されている。しかし, 一般に花粉飛散前からの抗アレルギー薬の投与のみでシーズン中の鼻症状を完全に抑制することは困難で, 経過に応じて他薬を併用する場合が多い。そのため単独の薬物の有用性を評価するのは難しいが, 症状と同時に, 使用した薬物についても点数をつけてそれぞれ symptom score,

図4 symptom-medication score の推移

symptom-medication score は2月後半の花粉飛散初期において、初期治療群で発症後投与群に比して有意に低い値を示した。飛散のピークを過ぎると両群間に差は認められなかった。

medication score とし、さらに双方を併せて symptom-medication score として検討することによって、ある程度の評価が可能となることが期待される。各種薬物に対する score の与えかた、他の治療法との比較などなお問題は残されているが、この評価法の有用性については種類の施設で報告がなされ始めている。

今回、我々はスギ花粉症に対するトシル酸スプラタストの有用性を、従来の評価法に加えて symptom score, medication score, symptom-medication score を用いて検討した。その結果、symptom score は花粉飛散数と一致してピークに達して徐々に減少し、medication score は花粉飛散数より遅れてピークに達して急激に減少した。症状の悪化を追う形で薬物が使用され、ピークを過ぎると比較的速やかに終了するという実状が反映されたと考えられる。また、初期治療群と発症後投与群を比較すると、medication score と symptom score に差は認められなかったが symptom-medication score で花粉飛散初期に当たる2月後半で、初期治療群が発症後投与群に比較して有意に低い値を示し、初期治療の有効性が示唆されたが、飛散のピークを過ぎると両群間に差はほとんど認められなかった。

木村ら¹⁾は、スギ花粉症患者にトラニラストを季節前から投与して、季節前と季節中で血清中スギ特異 IgE 抗体を測定したところ、有意差は認められず、トラニラストによる抑制効果は認められなかったと報告した。服部ら¹⁸⁾は同様にスギ花粉症患者にケトチフェンを季節

前から投与し、季節前と季節中で血清中総 IgE 値を測定し、非投与群の季節中総 IgE 値と比較した。その結果、非投与群で季節中総 IgE 値が高値であったが、いずれの群間でも有意な差は認められなかったと報告している。

トシル酸スプラタストは IgE 抗体の産生を特異的に抑制する作用が知られているが、今回の検討では血清中総 IgE 値およびスギ花粉特異 IgE 値は投与前後で2群とも有意な減少は認められなかった。前述したように特に花粉飛散初期において初期治療が有効であったが、このメカニズムとしては、通常の方法では測定できないような IgE のレベルの変化が起こっている可能性、または花粉飛散期の IgE 産生が減少しないまでも増加しない程度に抑制されている可能性、あるいは本剤の持つヒスタミン遊離抑制作用による可能性などが考えられる。

馬場ら¹⁹⁾によれば通年性アレルギー性鼻炎に対するトシル酸スプラタストの長期投与試験で、鼻症状の改善率は投与2週後より12週まで経時的に上昇することが示されており、十分な効果発現までにある程度の期間を要することから、スギ花粉症に本剤を用いる場合、少なくとも飛散開始時期の2週間以上前から服用することが望ましいと考えられる。

まとめ

1) スギ花粉症に対するトシル酸スプラタストの初期治療および発症後投与の有用性を検討した。

2) 全般改善度は, 中等度以上の改善率が初期治療群で80.6%, 発症後投与群で18.8%であった. 患者の印象による改善度では, 『よくなった』以上の改善率が初期治療群75.0%, 発症後投与群46.7%であった.

3) 血清中総 IgE 値およびスギ花粉特異 IgE 値は投与前後で 2 群とも有意な減少は認められなかった.

4) symptom-medication score では, 特に花粉飛散初期において初期治療の有用性が認められた.

5) トシル酸スプラタストはスギ花粉症に対する初期治療薬として有用であると考えられた.

本稿の要旨は, 第 9 回日本アレルギー学会春季大会にて口演した.

参考文献

- 1) 木村廣行, 矢島 洋, 羽田達正, 他: 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) 伊東善哉, 稲村直樹, 鈴木秀明, 他: スギ花粉症に対するトラニラストの予防効果(第 1 報) —トラニラスト非投与群との比較検討試験—. 耳展 30 補 2 : 83~94, 1987.
- 3) 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.
- 4) Ukai K, Masuda S, Sinogi J, et al : Clinical and pathophysiological evaluation of tranilast in patient with pollinosis ; the effects of pre-seasonal treatment. Auris Nasus Larynx 20 : 275~284, 1993.
- 5) 遠藤朝彦, 滝口清徳, 浅野容子, 他: スギ花粉症に対する DSCG 点鼻薬の予防的投与の臨床的検討. 耳展 30 補 2 : 61~70, 1987.
- 6) 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 : 277~293, 1986.
- 7) 滝口清徳, 兼子順男, 遠藤朝彦, 他: スギ花粉症に対する Ketotifen の花粉飛散前予防的投薬の効果. 耳展 30 補 2 : 71~81, 1987.
- 8) 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.
- 9) 古屋英彦, 賀来光寛, 佐久間武司, 他: アゼプチンのスギ花粉症に対する効果. 耳鼻臨床 84 : 389~401, 1991.
- 10) 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.
- 11) 鵜飼幸太郎, 竹内万彦, 増田佐和子, 他: ペミロラストカリウムのスギ花粉症に対する初期治療効果の検討. 耳展 39 : 708~718, 1996.
- 12) Yamaya H, Basaki Y and Togawa M : Down-regulation of cell mediated murine peritoneal eosinophilia by antiallergic agents. Life Sci 56 : 1647~1654, 1995.
- 13) 松浦直資, 森 裕志, 永井博孝, 他: Suplatast tosilate のマウス抗体産生に対する作用. 日薬理誌 100 : 485~494, 1992.
- 14) 奥田 稔: アレルギー性鼻炎の臨床分類. 第 1 回那須ティーン・アレルギー性鼻炎の臨床と発症機序. 102~106頁, 協企画, 東京, 1997.
- 15) 佐橋紀男: 1988年のスギ花粉前線. 花粉誌 34 : 29~33, 1988.
- 16) 馬場駿吉, 高坂知節, 馬場廣太郎, 他: IPD-1151T の通年性鼻アレルギーに対する臨床評価 —Tranilast を対照薬とした二重盲検試験—. 炎症 12 : 379~397, 1992.
- 17) 斎藤洋三: 診断と治療. 図説スギ花粉症(信太隆夫, 奥田稔編). 185~200頁, 金原出版, 東京, 1991.
- 18) 服部 琢, 加藤昌志: スギ花粉症季節前投与における血清 ECP 値. 耳鼻臨床 87 : 761~766, 1994.
- 19) 馬場駿吉, 高坂知節, 馬場廣太郎, 他: 通年性鼻アレルギーに対する IPD-1151T の長期投与試験. 薬理と治療 20 : 3243~3259, 1992.

(原稿受付: 平成 9 年 10 月 15 日
原稿採択: 平成 10 年 2 月 5 日
別刷請求先: 増田佐和子
〒514-8507 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)