薬	物
---	---

スギ・ヒノキ花粉症患者への初期療法の検討

—エバステン（エバステル®）投与による検討—

稲川俊太郎・中山 明峰・鎌沢 孝子
砂川 博・佐藤 圭・谷川 徹
坂野 立幸・呉 孟達・稲福 繁

The Efficacy of Prophylactic Administration for the Treatment of Japanese Cedar or Japanese Cypress Pollinosis

Shuntaro Inagawa, Meiho Nakayama, Takako Kamazawa,
Hiroshi Sunagawa, Kei Sato, Toru Tanigawa,
Tatsuyuki Banno, Moutatsu Go and Sigeru Inafuku

(Aichi Medical University)

The clinical effect as well as the effect on quality of life (QOL) of ebastine were evaluated in Japanese cedar pollen allergy patients by comparing treatment before the start of pollen season and treatment after pollen had been scattered.

Seventy-seven cases could be evaluated for efficacy and safety and sixty-nine were assessed for QOL.

1) Based on the symptom score method, treatment before the pollen season showed a lower score than treatment at later time.

2) Based on the medication score method, there were no significant differences.

3) Assessment of QOL using JRQLQ showed a lower score indicating a higher QOL in patients cases treated before the start of the pollen season.

These findings suggest that prophylactic ebastine is useful for the treatment of Japanese cedar pollinosis, even when there was a small quantity of pollen.

Key words : Japanese cedar pollen allergy, ebastine, JRQLQ

はじめに

花粉をアレルゲンとしたアレルギー疾患であるスギ・ヒノキ花粉症に対する治療として、花粉の本格飛散前から抗アレルギー薬を予防的に投与する「初期療法」が効果的とされている報告は多い^{1)~6)}。スギ花粉の飛散開始日以前のごく少量飛散により鼻粘膜などの過敏性が亢進

すると考えられており⁷⁾、初期療法はこの過敏性を抑制し、鼻症状などの症状発現時期の遅延や、最盛飛散時期における症状を軽減する効果が期待できる。

今回、われわれは、初期療法および飛散後投与に汎用され、かつ脳内のヒスタミン H₁ 受容体占拠率が低く⁸⁾、中枢抑制作用が少ないとされる第2世代の抗ヒスタミン

薬エバステンについて、スギ・ヒノキ花粉症患者のエバステン初期投与群と飛散期投与群における臨床効果および患者 QOL の推移を比較検討した。

対象と方法

対象は2004年1月から4月にかけて愛知医科大学附属医院耳鼻咽喉科を受診した患者で、本試験の参加に同意を得られた16歳以上のスギ・ヒノキ花粉症患者のうち、下記の項目のいずれか一つを認めた患者を対象とした。

1) 鼻腔所見(下鼻甲粘膜の腫脹, 下鼻甲粘膜の色調, 水性分泌量, 鼻汁の性状)のいずれかが少なくとも陽性(+以上)の患者

2) スギまたはヒノキのCAP-RASTが陽性(クラス1以上)の患者

3) 医師の判断でスギ・ヒノキ花粉症と診断された患者
なお, 1) または 3) を満たしても, スギCAP-RASTが陰性の場合, 対象から除外することとした。

2004年度の名古屋市におけるスギ飛散状況は, 花粉飛

散開始日が2月21日であり7個/cm²の花粉が観察された。3月11日には72個と本年最大の飛散を観察したが, 飛散終了は3月27日と例年より半月以上早いものであった。また, 総飛散数は283.5個/cm²で, きわめて少量飛散の年であった(図1)。そこで, スギ飛散開始日以前にエバステンの投与を開始した患者を初期投与群, 飛散開始(2月21日)以降に投与を開始した患者を飛散期投与群とした。

方法

試験薬剤として, エバステン(エバステル[®]錠10mg, 以下エバステン)を1日1回経口投与した。原則として抗アレルギー薬などの併用は禁止するが, 以下の薬剤は併用可能とした。

- ・点鼻・点眼ステロイド薬
- ・点鼻点眼血管収縮薬
- ・点鼻点眼ケミカルメディエーター遊離抑制薬
- ・点鼻抗ヒスタミン薬
- ・経口ロイコトリエン拮抗薬

個/cm²/日(IS式ローター型)

図1 2004年度のスギおよびヒノキ花粉飛散状況(名古屋市北部)

表1 観察期間の区分とその期間

↓ スギ花粉飛散開始日				
	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
区分	飛散開始2週間前 ～飛散開始日前日	飛散開始日 ～飛散後14日目	飛散開始後15日目 ～飛散後28日目	飛散開始後29日目 ～飛散後42日目
期間	2月7日～2月20日 (2週間)	2月21日～3月5日 (2週間)	3月6日～3月19日 (2週間)	3月20日～4月2日 (2週間)

表2 症状重症度スコア (symptom score)

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏							
		++++	+++	++	+	—			
鼻 閉	++++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症	→	4点
	+++	最重症	重症	重症	重症	重症	重症	→	3点
	++	最重症	重症	中等症	中等症	中等症	中等症	→	2点
	+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症	軽症	→	1点
	—	最重症	重症	中等症	軽症	無症状	無症状	→	0点

表3 薬物スコア (medication score)

第1, 第2世代抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬	1点
点鼻用ステロイド薬	2点
点鼻用血管収縮薬, 抗コリン薬	1点
点眼用遊離抑制薬	1点
点眼用ステロイド薬 (例: 0.02%フルメトロン)	2点
特異的免疫療法	維持量前 0.5点 維持量後 1点
経口ステロイド抗ヒスタミン薬の合剤 (例: セレスタミン)	3点

- ・抗ヒスタミン薬合剤
- ・経口抗トロンボキサン拮抗薬
- ・経口 Th₂ サイトカイン拮抗薬

飛散開始前の2週間をⅠ期, その後, スギ飛散日から2週間をⅡ期, さらに2週間ごとに順次Ⅲ期, Ⅳ期として(表1), くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉, 日常生活支障度を鼻アレルギー診療ガイドライン⁹⁾に基づき, 外来通院時の問診をもとに判定した。

これらの症状のうち, くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉をもとに, 同じく鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき, 各時期の重症度を評価スコア化し, 症状重症度スコア (symptom score) とした(表2)。

表4 JRQLQの質問項目と領域

領域	質問項目
日常生活	勉強・仕事・家事の支障 (さしさわり)
	精神集中不良
	思考力の低下 (考えがまとまらない)
	新聞や読書の支障 (不便)
	記憶力の低下 (ものおぼえが悪い)
戸外行動	スポーツ, ピクニックなどの野外生活の支障 外出の支障 (控えがち)
社会生活	人との付き合いの支障 (控えがち) 他人との会話・電話の支障 (さしさわり) まわりの人が気になる
睡眠	睡眠障害
身体	倦怠感 (だるい) 疲労 (つかれやすい)
精神生活	気分が晴れない いらいら感 ゆううつ 生活に不満

さらに同時期の服用薬剤をスコア化し, 薬物スコア (medication score) とした(表3)。これらのスコアを加算したスコアを, 症状薬物スコア (symptom medication score) とした。

また, これらの問診による評価と並行して, アレルギー性鼻炎患者の自己記入型の QOL 調査票である JRQLQ¹⁰⁾

によるアンケート調査を実施した。JRQLQ の QOL 質問項目 17 項目は、日本アレルギー性鼻炎 QOL 調査票作成委員会の方法に準拠し、「なし (いいえ)」～「とてもひどい」の 5 段階で得られた回答を、それぞれ 0～4 点にスコア化し、6 つの領域 (表 4) ごとの平均点を「領域別スコア」とした。

解析にあたっては、スコア値等の計量値については、Student's の t 検定を、「生活の支障度」等の順位尺度については、Mann-Whitney の U 検定等を用いた。

結 果

(1) 患者背景

初期投与群 38 例 (男:15 例, 女:23 例), 飛散期投与群 34 例 (男:12 例, 女:22 例) の計 72 例が対象症例となった。

両群の患者背景 (年齢, 性別, CAP-RAST の陽性・陰性) には, 統計学的に有意な差は認められなかった (表 5)。初期投与群の各期調査日までのエバスチンの服薬日数は, -I 期: 7.7 ± 8.5 日, I 期: 20.1 ± 9.6 日, II 期: 34.4 ± 11.6 日, III 期: 52.8 ± 11.2 日 (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。同様に, 飛散期投与群では, I 期: 0 日, II 期: 5.4 ± 7.6 日, III 期: 14.8 ± 11.4 日, であった。

(2) 医師問診による評価

1) 症状重症度スコア (symptom score), 薬物スコア (medication score) および症状薬物スコア (symptom medication score) の推移

スギ花粉飛散開始前 2 週間 (-I 期), および飛散後 2

週間毎 (I～III 期) の symptom score, medication score および symptom medication score の推移を図 2 に示した。symptom score は, -I 期～III 期にわたり, 初期投与群では飛散期投与群と比較して低い傾向で推移したが, 有意な差がみられたのは III 期のみであった。これに対して, medication score は, 期間を通じ, 初期投与群と飛散期投与群では, 大きな差はみられなかった。また, この両者を加算した symptom medication score は, 期間を通じ, 初期投与群で低い値を示し, symptom score 同様, III 期において有意に低いスコアを示した。

2) 日常生活の支障度

-I 期～III 期の「生活の支障度」の推移を図 3 に示した。初期投与群ではスギ飛散開始前よりも飛散後において, 「支障なし」の患者は, 高い比率を示した。

初期投与群と飛散期投与群との比較では, いずれの期間においても「支障なし」の患者, もしくは「支障なし + あまり差し支えない」の患者比率は初期投与群で高く, さらに初期投与群では「手につかないほど苦しい」や「全くできない」とする患者はみられなかった。このうち, I 期ならびに III 期の支障度は, 初期投与群で有意に低いものであった (図 3)。

(3) JRQLQ による患者 QOL の評価

72 例のうち期間中に JRQLQ アンケートに回答した 64 例について, 評価・検討を行った。-I 期～III 期の JRQLQ-QOL 質問項目から得られた各領域および全 17 項目の平均スコア推移を図 4 に示した。全 17 項目の平均スコアの推移は, 初期投与群で, 飛散前～飛散後にかけて

表 5 患者背景

項目		初期投与群 (n=38)	飛散期投与群 (n=34)	検定
年齢	平均値 $\pm$ 標準偏差 (レンジ)	43.0 ± 16.6 歳 (16～75 歳)	43.3 ± 17.2 歳 (17～77 歳)	t-検定 p=0.941 NS
	性別			
性別	男	15	12	χ^2 検定 p=0.715 NS
	女	23	22	
Rast-test (スギ)	陽性 (+)	30	21	χ^2 検定 p=0.109 NS
	不明または実施せず	8	13	
Rast-test (ヒノキ)	陽性 (+)	16	21	χ^2 検定 p=0.101 NS
	陰性 (-)	3	0	
	不明または実施せず	19	13

図2 「symptom score」「medication score」「symptom medication score」の推移

0.3～0.4と、低い傾向があったが、統計学的に「飛散期投与群」との間に有意な差は認められなかった。また、各領域別についても同様の結果であった。

(4) 安全性

全症例72名のうち、初期投与群の1例(1.4%)で眠気の副作用がみられたが、程度は軽く継続投与可能であった。

考 察

アレルギー性鼻炎は、典型的なI型アレルギーであるが、気管支喘息のような致死的経過を伴わない。しかも季節性アレルギー性鼻炎であるスギ・ヒノキ花粉症は、その有症期間は短い。しかし、非常に強い鼻炎症状や眼症状を示し、日常生活上の支障度はきわめて大きい。近年、スギ花粉症の有症率は増加の一途をたどり、1998年には16.2%の有症率にいたっている。

スギ花粉症の治療法としては、抗原除去、特異的減感

作療法、外科的治療、薬物治療などがある。しかし、スギ・ヒノキ花粉の抗原除去には限界があり、薬物治療がその主体となっている。これまでに、抗ヒスタミン薬の初期治療の有用性が知られており、エバステンにおいても、その有用性が報告されている¹¹⁾¹²⁾。

2003年に「日本アレルギー性鼻炎QOL調査票(JRQLQ)」¹⁰⁾が発表された。今回われわれは、「鼻アレルギー診療ガイドライン」にもとづく、symptom score, medication score および symptom medication score 等の医師評価とともに、この新しいJRQLQを用いた患者記入型のQOLアンケートを実施し、エバステンの初期療法の有用性を医師、患者両方の面から検討した。

2004年度のスギおよびヒノキ花粉の飛散量は、スギ花粉の1日飛散量の最大値でも100個/cm²未満、季節を通じての飛散量も、300個/cm²未満であった。この結果は、名古屋市のみならず、大阪市、倉敷市、出雲市等の報告¹³⁾でも類似したものであった。この飛散量は、1994年

図3 「日常生活の支障度」の推移

以来最も少ないものであった。

鈴木ら¹⁴⁾は、抗ヒスタミン薬を用いた初期療法の有用性を、スギ花粉の飛散量が異なる3ヵ年で検討している。これによると、大量飛散時よりも、平年並み～少量飛散飛散の年度での初期治療の有用性が高いことが示唆されている。今回のわれわれの研究は、さらにスギ花粉量が少ない年度で実施されたが、初期治療群では0.83—1.20—0.54点（それぞれI期、II期、III期）と、飛散期投与群の1.38—1.47—1.24点と比べ、いずれの期間も低いsymptom scoreで推移し、エバスチンの初期投与の有用性が確認できた。また、medication scoreは、初期投与群では期間を通じて1.5程度であった。このことは、今期が花粉飛散の少量飛散年であり、エバスチンのみの単剤治療例が多かったことによると考えられる。飛散期投与群では、III期でのmedication scoreは約2であり、より多くの併用投与がなされていた。このIII期はヒノキの飛散ピーク時に相当し、このIII期で初期投与群は、小さいmedication scoreにもかかわらず、有意に低いsymptom scoreであり、エバスチンの初期投与の有用性が確認できた。

馬場ら¹⁵⁾は、スギ花粉症状の悪化には、大量の花粉飛散のほかに、少量花粉の連続的曝露が関係しており、花粉初期における連続的な花粉抗原の刺激によって鼻粘膜の過敏性が亢進し、同程度の花粉に曝露されても症状が強く現れると報告している。

今回のエバスチンによる初期療法は、このような鼻粘膜の過敏性亢進を抑制することにより症状の重症化を抑え、結果的に飛散開始日以降のmedication scoreを低下させたと考えられる。

一方、symptom scoreにおいてもエバスチン初期投与群は飛散期投与群に比べ低く推移しており、このことは鼻閉に対する改善効果の差が大きく関与していると考えられる。鼻粘膜過敏性には、ヒスタミン以外にも好塩基性細胞や好酸球由来のメディエーターが大きく関与していると考えられており、エバスチンの初期投与により、それらのメディエーターの活性化が抑制された可能性も考えられる。

JRQLQを用いた患者QOLに関しては、全体として初期投与群で低い傾向がみられたが、統計学的に両群に有意な差はみられなかった。また、各領域別についても、同

図4 JRQLQ 患者アンケート (領域別) の推移

様の結果であった。

日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票作成委員会が 2002 年に実施した治療前後の JRQLQ スコアの検討¹⁶⁾では、治療前の総合計スコア平均は 1.31 点 (17 項目計: 22.33 点) であり、治療後は 0.73 点 (17 項目計: 12.43 点) であった。これと比較して、今回われわれが得た結果は、全項目の平均スコアが、初期投与群で 0.31—0.39—0.30—0.29 点 (それぞれ -I 期, I 期, II 期, III 期)、飛散期投与群でも 0.54—0.37—0.41 点 (それぞれ I 期, II 期, III 期) と低い値で推移していた。

各領域別にみても、同様の傾向がみられた。このことは、2002 年は平年より大量飛散がみられた年度である一方、2004 年はきわめて飛散少量飛散の年度であったことによると考えられる。このように 2004 年度は、のスギ・ヒノキ飛散による、患者の QOL 支障度は全体的に低かったため、今回の試験で初期投与群と飛散期投与群の間に有意な差がでなかったと考えられる。

エバスチンは、1 日 1 回の服薬ですみ、脳内のヒスタ

ミン H_1 受容体占拠率が低く、中枢抑制作用が少ない抗ヒスタミン薬とされている。この脳内のヒスタミン H_1 受容体占拠率の低さは、エバスチンとその活性代謝物であるカレバスチンが P 糖タンパクの基質となり、脳内から能動的に排出される¹⁷⁾ことが大きく関与していると考えられる。このように、有効性のみならず服薬の簡便性、安全性の点からも、エバスチンは、スギ・ヒノキ花粉症患者の初期療法の第 1 選択薬の一つと考えられる。

まとめ

2004 年のスギ・ヒノキ花粉症患者 72 名に対し、第 2 世代抗ヒスタミン薬エバスチンを用い、初期投与群と飛散期投与群における臨床効果および患者 QOL の推移を比較検討し、以下の成績を得た。

1) 症状重症度スコア (symptom score) は、初期投与群が飛散期投与群に比べ低い傾向を示し、III 期において統計学的有意差を認めた。

2) 薬物スコア (medication score) は、両群で有意な

差はみられなかった。

3) JRQLQ を用いた患者 QOL は、初期投与群が飛散期投与群に比べ低いスコアすなわち、高い QOL の傾向を示した。

4) 初期投与群の 1 例 (1.4%) で眠気 (軽度) の副作用がみられた。

以上の点から、エバスチンは、スギ・ヒノキ飛散少量飛散年度において、花粉症患者の初期療法薬剤として有用と考えられる。

本論文の発表に際し、名古屋市の花粉データをご提供いただいた、いとうひろたか耳鼻咽喉科アレルギー科 伊藤博隆院長に深謝いたします。

本論文の要旨は、第 67 回耳鼻咽喉科臨床学会 (平成 17 年 7 月 8 日, 9 日, 松山市) においてポスター発表した。

参考文献

- 1) 奥田 稔, 古谷一郎, 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.
- 2) 奥田 稔, 矢島 洋, 古谷一郎, 他: スギ花粉症に対するトラニラストの季節前投与の予防効果. 耳展 30 補 3: 219 ~ 243, 1987.
- 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) 井上敦子, 松永 喬, 宮原 裕, 他: スギ花粉症に対するオキサトミドの臨床効果. 耳鼻臨床 86: 1203 ~ 1213, 1993.
- 5) 遠藤朝彦, 森山 寛, 山口展正, 他: 塩酸エビナスチン (アレジオン®) のスギ花粉症に対する初期治療効果の臨床的検討—飛散後投与との比較—. 耳展 38: 800 ~ 817, 1995.
- 6) 増田佐和子, 鶴飼幸太郎, 竹内万彦, 他: スギ花粉症へのアイピーディ®初期治療効果. 耳鼻臨床 91: 639 ~ 646, 1998.
- 7) 馬場廣太郎: スギ花粉症少量連続飛散による鼻粘膜過敏性, 過敏症状の変化. アレルギー科 1: 287 ~ 298, 1996.
- 8) Tagawa M, Kano M, Okamura N, et al.: Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. Br J Clin Pharmacol 52: 501 ~ 509, 2001.
- 9) 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2002 年版 (改訂第 4 版) ライフサイエンス (東京).
- 10) 奥田 稔: アレルギー性鼻炎 QOL 調査票—その開発と利用—. アレルギー 52 補 1: 1 ~ 11, 2003.
- 11) 萩野 敏, 原田 保: スギ花粉症に対するエバスチンの効果. 臨床医薬 13: 5523 ~ 5533, 1997.
- 12) 石光亮太郎, 片岡真吾, 佐野啓介, 他: スギ花粉症に対するエバスチン内服による初期治療効果の検討. 臨床医薬 13: 5535 ~ 5545, 1997.
- 13) 竹田真理子, 萩野 敏, 入船盛弘, 他: JRQLQ を用いたスギ花粉症に対するエバスチン初期投与の有効性に対する検討 (第 54 回日本アレルギー学会総会 抄録). アレルギー 53: 966, 2004.
- 14) 鈴木直弘, 稲村直樹, 豊島 勝, 他: スギ花粉症に対するセルテクト® (Oxatomide) の予防投与効果の臨床的検討—オキサトミドの臨床効果—. 耳展 38: 256 ~ 270, 1995.
- 15) 岩瀬朗子, 馬場廣太郎: 春の花粉症治療の現状 a. 薬物療法. アレルギー・免疫 8: 187 ~ 193, 2001.
- 16) 奥田 稔, 大久保公裕, 岡本美孝, 他: 第 1 編 日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 (2002 年度版). アレルギー 52 補 1: 21 ~ 56, 2003.
- 17) Tamai I, Kido Y, Yamashita J, et al.: Blood-brain barrier transport of H1-antagonist ebastine and its metabolite carebastine. J Drug Target 8: 383 ~ 393, 2000.

原稿受付: 平成17年 7 月13日

原稿採択: 平成17年10月14日 急載

別刷請求先: 稲川俊太郎

〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21

愛知医科大学耳鼻咽喉科学教室