オキサトミドによるスギ花粉症初期治療

— 最善の投与開始時期, 投与期間についての検討 —

水越 文和¹⁾・出島 健司¹⁾・竹中 洋¹⁾・齊藤 憲治¹⁾
 河田 了¹⁾・高木 伸夫¹⁾・安田 範夫^{1), 11)}・村上 泰¹⁾
 松岡 秀樹²⁾・日向 美知²⁾・立本 圭吾²⁾・任 書熹²⁾
 大島 渉³⁾・寺蘭 富朗³⁾・日向 誠³⁾・松本真吏子³⁾
 竹上 永祐³⁾・土井 玲子³⁾・三牧 三郎⁴⁾・西嶋 信雄⁴⁾
 牛島 千久⁴⁾・伊達 敬一⁵⁾・園田 隆朗⁵⁾・大槻 晃直⁶⁾
 木村 隆保⁶⁾・八木 正人⁷⁾・中井 茂⁸⁾・昌子 均⁹⁾
 豊田 健司¹⁰⁾

Evaluation of Initial Treatment with Oxatomide on Japanese Cedar Pollinosis

Fumikazu Mizukoshi, Kenzi Dezima and Hiroshi Takenaka

(Kyoto Prefectural University of Medicine), et al

The effect of Oxatomide in the initial treatment of Japanese cedar pollinosis was examined in 11 facilities in Kyoto prefecture. This study examined the most appropriate starting time and period of administration for the highest effect of the initial treatment.

The following results were confirmed by administering Oxatomide during the initial treatment for Japanese cedar pollinosis on 1991. The effect of Oxatomide was obtained after administering for one week or more, including the highest effect after two weeks for sneezing and three weeks for nasal discharge. However, no effect on sniffing. These results suggest that two to three weeks is the best administration period for Oxatomide in the treatment of Japanese cedar pollinosis.

In addition, a close relation between pollen information facilities and practical medicine in the region, is necessary for the initial treatment of pollinosis.

Key words : Oxatomide, Initial treatment, Japanese Cedar pollinosis

はじめに

スギ花粉症に対して飛散早期より薬物治療を開始し、本格的な花粉飛散開始時の症状緩和をはかる初期治療が、近年提唱されている。すでに種々の薬剤で検討が行われ、

その効果が報告されている。しかしながら実地臨床の場でつねに問題となるのは、この初期治療を予測される本格的な花粉飛散日に対し、どの時点から投薬を開始するのが最も効果的かという、服用開始時期設定の問題かと思

1) 京都府立医科大学
 3) 京都第二赤十字病院
 5) 済生会京都府病院
 7) 舞鶴赤十字病院
 9) 公立南丹病院
 11) 明治鍼灸大学附属病院

2) 京都第一赤十字病院
 4) 京都市立病院
 6) 国立舞鶴病院
 8) 国立福知山病院
 10) 愛生会山科病院

われる。今回我々は、この服用開始時期に関するいくつかの問題を解明する一助として、ケミカルメディエーター遊離抑制剤オキサトミド錠を用いて、スギ花粉症初期治療に関して、1)本格的飛散開始日前のどの時点までに投与を開始すべきかという、最少有効投与開始日と、2)投与期間をどこまでさかのぼって延長する意義があるかという、最大有効投与期間の2点について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

対 象

1991年1月末から3月にかけて京都府立医科大学、京都第一赤十字病院、京都第二赤十字病院、京都市立病院、愛生会山科病院の京都市内5施設ならびに、国立舞鶴病院、舞鶴赤十字病院、国立福知山病院、公立南丹病院、済生会京都府病院、明治鍼灸大学附属病院の京都府下6施設、計11施設で今回の検討がなされた。これらの施設で前年度までにスギ花粉症の確定診断されている、15歳以上の患者で、後述する除外項目に該当しない者を対象とした。さらに飛散初期から投薬を開始するに際しては、その意義を口頭で説明し同意の得られた患者とした。効果判定に足る症状記載のない症例や解析対象期間の薬剤服用率が60%に達しない症例は除外した結果、最終的な解析対象数は男性36名、女性129名、計165名であった。

除外規定は以下の通りである。

- 1) 効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患(慢性副鼻腔炎、肥厚性鼻炎、鼻中隔湾曲症等)を合併する患者。
- 2) 効果判定に影響を及ぼす可能性のある以下の薬剤で、持続使用が避けられない患者(抗ヒスタミン剤、DSCG点鼻剤、オキサトミド以外の抗アレルギー剤、ヒスタミン加 γ グロブリン製剤、局所ステロイド剤、ローウォルフィア系抗圧剤、市販点鼻薬を含む局所血管収縮剤など)。
- 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、減感作療法開始半年以上経過し維持療法中の者は除外しない)。
- 5) 妊娠および妊娠の可能性のある患者。授乳中の患者。
- 6) 眠気を催すことがあるので、運転や危険を伴う機械の操作に従事する患者。
- 7) その他、医師が本試験に不相当と判断した患者。

方 法

投与方法は、オキサトミド錠(セルテクト錠) 30 mg錠を常法用量に従い1日2回、朝および就寝前に服用することを原則とした。投与開始時日については、本検討の主旨からも本格的な花粉飛散3週間以上前が好ましいと考え、同年1月中旬までのスギ標準木観察や気象状況等から、2月1日と決定した。オキサトミド錠の服用開始より、臨床症状の記載とアレルギー日記による症状記録を開始した。オキサトミド錠服用中に除外規定に含まれる併用剤を必要とした場合は、その時点で本検討を中止した。期間中にオキサトミド錠に関連すると推測される副作用が出現する等、主治医が必要と判断した症例には血液一般、血液生化学、尿一般検査等を適宜実施することとした。

スギ花粉飛散状況

スギ花粉数の観測には、本検討参加施設(未設置3施設を除く)に設置されたダーラム型花粉捕集器を用い、1平方cmあたり24時間の落下花粉を記録した。1991年の京都府下8施設の飛散状況を、地域別に2分して図1、2に示す。後述する効果判定には、シーズン前半のいくつかの大きな飛散日を起点として、症例を群別する必要がある。詳細は考案にて後述するが、今回の参加各施設の位置する京都府下全域では、シーズン初期の飛散パターンは一致するため、京都府立医科大学での観測結果をもってこれを決定した。図3に示すごとく同年の第1花粉観測日は2月5日(京都府立医科大学)であり、本格的飛散開始日は3月5日、これに続く花粉飛散の第1は3月7日、第2ピークは3月13日であった。このピークの基準についても考案で後述する。

効果判定

本検討はスギ花粉症初期治療にオキサトミド錠を用いた場合の、最善の投与開始時期を検討することに主眼をおいた。本格的飛散開始日前のどの時点までに投与を開始すべきかという最少有効投与開始日と、投与期間をどこまでさかのぼって延長する意義があるかという最大有効投与期間の2項目について検討するには、本格的な花粉飛散開始日である3月5日を起点とし、週単位でこれをさかのぼって患者グループを分け、第1ピーク日、第2ピーク日における各群の自覚症状スコアの統計学的有意差を検定する方法をとった。

図1 1991年スギ花粉状況(京都市および府南部)

図2 1991年スギ花粉状況(京都府北部)

図3 1991年前半のスギ花粉飛散

1. 最少有効投与開始日の検討:

本格的飛散開始日の前いつまでに投与を開始していれば、本格的飛散開始後に服用を開始した患者に対して、有意な症状抑制が得られるかという検討である。図4に示すごとく、3月5日を起点とし1週間さかのぼった2月27日までに投与を開始し第1ピーク、第2ピーク以降まで服薬を続けていた者を1週群とした。同様に本格的飛散開始日の3月5日を2週間さかのぼった2月20日以前に投与開始していた者を2週群とし、以下同様に2月13日、2月6日以前に投与を開始し2つのピーク以降ま

で服薬を続けていた者を3週群、4週群とした。本格的な花粉飛散が始まった3月5日以降に来院し、オキサトミド剤投与を始めた患者群を対照群として、2つの飛散ピーク日の鼻症状スコア(全般的鼻症状)を群間で比較検討した。

2. 最大有効投与期間の検討:

本格的飛散開始日の前どこまでさかのぼって服用期間を延長する意義があるかについての検討である。図5に示すごとく3月5日を起点として、1週間ごとにさかのぼる2月27日、2月20日、2月13日、2月6日の5時点

図4 最少有効投与開始日の検討
—各群のグループ分け—

図5 最大有効投与期間の検討
—各群のグループ分け—

で前後に二分し分割した両群の第1, 第2飛散ピーク日における鼻症状スコア(全般的鼻症状, くしゃみ, 鼻水, 鼻閉)を統計学的に検討した。

結 果

1. 最少有効投与開始日の検討結果:

図4に示した4群の内, 今回の検討中もっとも早い時期から投与を開始した4週群と, 本格的飛散開始後より投与を始めた対照群の全般的鼻症状スコアの推移を図6に示し, これを例にとって説明する. 図中に本格的飛散開始4週間前から, オキサトミド服用を続けていた群のスコア変動を○で, 対照群を△で示す. 花粉数の増加に

相関し両群の鼻症状スコアが上昇するが, オキサトミド服用群が緩徐である. 先に決めた効果判定日である第1第2飛散ピーク3月7日, 3月13日の全般的鼻症状スコア点数を有意差検定してみると, 第1飛散ピークで5%以下, 第2飛散ピークで1%以下の危険率で有意差が得られた. 同様の検討を3週群, 2週群, 1週群で行ったものを図7~9に示す. 服用期間が3週以下の3群はすべて第1, 第2ピークの全般的鼻症状が1%以下の危険率で対照群に対し有意に低く抑制されていた.

2. 最大有効投与期間の検討結果:

本格的な花粉飛散日を1週ごとにさかのぼった5つの時点で, 前後に分割した2群の全般的鼻症状スコアの分

図6 全般的鼻症状
4週群と対照群の比較

図7 全般的鼻症状
3週群と対照群の比較

布の実際と、第1飛散ピーク日での2群間のスコア平均の差、ならびに有意差検定を示したのが図10である。例えば3月5日で分割したスコア平均差は、初期治療を受けた全症例と飛散開始後に来院した対象群との比較になり当然スコア平均差も大きく、2群間に1%以下の危険率で有意差が認められる。これを1週間さかのぼった2月27日のスコア平均差は本格的な花粉飛散1週間以内のオキサミド投与群と、それ以前に投与を始めた症例の比較となる。ここでも投与期間の長い群に有意の症状抑制が得られたこととなる。この有意差はさらに1週さかのぼった2月20日までは見られたが、3週間さかのぼった

2月13日には比較対照となる分割日以降投与群も、3週間のオキサミド服用期間があり、両群に症状抑制の有意差は見られなくなった。くしゃみについては2週間前まで(図11)、鼻水では3週間前まで投与期間を延ばしても有意に症状が抑制されていたが(図12)、鼻閉については全期間を通じて有意な差は認められなかった(図13)。同様の検討法で第2ピーク日についてみると、全般的鼻症状は2週間(図14)、くしゃみは1週間(図15)、鼻水は3週間の投与延長で症状を軽症化した(図16)、鼻閉はここでも投与期間による有意差は見出せなかった(図17)。これらの結果の総括を表1に示す。

図8 全般的鼻症状
2週群と対照群の比較

図9 全般的鼻症状
1週群と対照群の比較

グラフ中の数値は症例数を示す

投与開始日 (分割日の前後で2群分けて統計処理)

図10 3月7日(第1ピーク日)の全般的鼻症状

グラフ中の数値は症例数を示す

投与開始日 (分割日の前後で2群分けて統計処理)

図11 3月7日(第1ピーク日)のくしゃみ症状

考 案

スギ花粉症に対する初期治療が試みられるにつれシーズン前期, 初期の花粉飛散の状況を示す用語の統一が急務とされているが, 現時点ではまだ用語統一がなされていない。したがって本論文では文献引用を除いて, 本検討実施時に我々が花粉情報を作成する際に用いていた用語を使用した。

まず, 一般に予防投与と総称されるシーズン前からの薬剤投与については, これが花粉観測と連動し原則的に花粉飛散を確かめてから開始されたものであれば, 予防投与ではなく初期治療の充実と考えるべきではないかと, 我々が1990年に行った局所ステロイド剤によるスギ花粉初期治療の報告¹⁾で提唱し, 以後この基準に合致するのは初期治療と呼び予防投与とは用語的に区別している。すなわち, 初期治療とは花粉飛散を確認後に薬物治療を開始し, 予防投与とは花粉飛散確認をせずに予定日よりさかのぼって薬物治療を行うものと考えている。

また, 第1花粉観測日は, 我々の関連施設でダークラム型花粉捕集器によって, 最初の1個以上のスギ花粉を観測した日をそれとした。なお, 本検討では京都府立医科大学での観測を種々の解析の起点としているため2月5日を第1花粉観測日と図3に表記したが, 全参加施設では, 市内関連施設のひとつで1月29日に1991年最初の2個の花が観測された²⁾。本格的飛散開始日は連続して1個/cm²以上の花粉が飛散する日とし, ここでは3月5日となる。第1ピーク日, 第2ピーク日などピーク日の決定は, 1日100個/cm²を越える日を大ピーク, 30~99個/cm²を中ピーク, 30個/cm²以下でも前後の飛散状況から突出した飛散増加や症状増悪があれば小ピークとするという我々の基準によっている。

本格的飛散開始日や第1, 第2ピーク日あたりまでの本格的な花粉飛散開始直後の飛散パターンに限っては, 過去の観測結果から京都, 滋賀地方に大きな地域差がないことを既に確認している²⁾³⁾。そこで図3に示した統計

解析の基準となるいくつかのポイントの決定は、観測データの欠落のない京都府立医科大学での観測をもとに各施設の患者情報を加味して決定した。

最少有効投与開始日の検討は、少数の花粉飛散時期に順次医療施設を訪れる患者群の中で、本格的な花粉飛散が迫った比較的遅い時期に、初期治療を開始した者への効果を調べるものである。端的に言えば、本格的な花粉飛散のどれくらい直前までに治療を開始すれば間に合うかという検討であり、個々の鼻症状よりも全般的な鼻症状の抑制を指標とした。したがって服用期間の長い4週群から認められた統計学的な有意差が、最も服用期間が短い1週群まで認められた点に注目すべきであろう。

これに対して、最大有効投与期間の検討は、より高い臨床効果を求めて早期から初期治療を開始する意義を問うものである。いたずらに服用期間を延ばすことは社会医学的見地から問題となるが、臨床効果の程度が十分に

認められる場合は薬物療法のありかたとして意義があると考え、各症状について検討を加えた。表1の結果総括に示したごとく、くしゃみを対象とするなら初期投与期間を2週とするのが最善であり、3週以上延長してもそれ以上の効果の増強は期待出来ないことになる。同様に鼻水については3週間の初期投与で最大の効果が得られると解釈出来る。鼻閉については後述するが、全般的な鼻症状も2週まで症状抑制の有意差が得られたため、大量飛散年度におけるオキサトミド初期治療の最善の投与期間は2～3週間と結論する。ただし、鼻閉に対しては、今回の検討からはオキサトミド初期治療の意義は見出せなかった。この点に関しては、我々が1990年に局所ステロイド剤を用いた初期治療の検討¹⁾で鼻閉への効果が確認されている。花粉飛散の比較的少ない年ではあったが、今回の検討とはほぼ一致した施設、検討法であり鼻閉を主訴とする患者には一つの選択肢ともいえる。

グラフ中の数値は症例数を示す

図12 3月7日(第1ピーク日)の鼻水症状

グラフ中の数値は症例数を示す

図13 3月7日(第1ピーク日)の鼻閉症状

すでにスギ花粉症に対するケミカルメディエーター遊離抑制剤の効果については諸家の報告がある。実施年度の花粉尘散量や薬理作用の違いもあり、一概に比較は出来ないが、本検討で用いたオキサトミドと近似の薬理作用を持ついわゆる塩基性抗アレルギー剤を用い、我々と同時期すなわち全国的に中等量から大量のスギ花粉飛散に見まわれた、1991年に実施されたいくつかの報告を引用する。

豊島ら⁴⁾による、塩酸アゼラスチンを用いた仙台市を中心とした東北地方の検討では、予防投与群が発症後投与群に比して飛散初期の4つ目のピークまでの観察で、自覚症状平均点推移が低く、ピークの幾つかで統計学的有意差が認められたとしている。また予防投与群を投与期間別に2週未満、2週以上4週未満、4週以上の3群に分け群間比較した結果、大量飛散年度ではアゼラスチンでは4週間以上の季節前投与が有効と結論している。

金谷ら⁵⁾による、同じく塩酸アゼラスチンを用いた山口県地方の検討では、服用2週間以内の飛散初期投与群と飛散中投与群の間には、治療効果の上で有意差は得られなかった。その考案の一つに、予防投与の効果出現時期一致して極めて大量の花粉尘散に見まわれたとする点が薬物治療の限界を示唆するものとして興味深い。

水田ら⁶⁾による、Terfenadinを用いた岐阜県下2地点の検討では、予防投与期間平均4.2週、2.7週の2つの観察地域の総合した成績で、予防投与例は花粉飛散後に投与を開始した症例に比して、花粉飛散経過中の鼻症状が抑制され、ピーク時の鼻症状は鼻汁以外は有意差を認めないものの症状期間を短縮されることをあきらかにしている。

藤田ら⁷⁾による、同じくTerfenadinを用いた弘前市での検討では、飛散前投与と飛散後投与では、オープントライアルでもあり統計的有意差までは言及していない

グラフ中の数値は症例数を示す

図14 3月13日(第2ピーク日)の全般的鼻症状

グラフ中の数値は症例数を示す

図15 3月13日(第2ピーク日)のくしゃみ症状

が、飛散前投与のほうがやや優れた効果を認めたと結論している。

1991年の京都府立医科大学でのスギ花粉飛散総数は

2222個/cm²であり²⁾、1982年の観測開始以来最大のスギ花粉飛散を記録した。同年は前述の4地域においてもスギ花粉の大量飛散年度であり、薬物治療の効果や限界を

図16 3月13日(第2ピーク日)の鼻水症状

図17 3月13日(第2ピーク日)の鼻閉症状

表1 最大有効投与期間の検討集計

飛散第1ピーク日の有意差検定 (3月7日)

分割日 服用期間	2/6 4週前	2/13 3週前	2/20 2週前	2/27 1週前	3/5 0週前
全般的鼻症状	—	—	**	**	**
くしゃみ	—	—	*	*	*
鼻水	—	**	**	**	**
鼻閉	—	—	—	—	—
**p<0.01 *p<0.05 —N.S					

飛散第2ピーク日の有意差検定 (3月13日)

分割日 服用期間	2/6 4週前	2/13 3週前	2/20 2週前	2/27 1週前	3/5 0週前
全般的鼻症状	—	—	**	*	**
くしゃみ	—	—	—	*	**
鼻水	—	**	**	**	**
鼻閉	—	—	—	—	—
**p<0.01 *p<0.05 —N.S					

見極めるには適切なシーズンであったといえる。前述のごとくいわゆる塩基性抗アレルギー剤を用いた同年度の検討でも、評価には若干の差異がみられるが、総括的には大量飛散年度においても2～3週の薬物治療で、飛散ピーク時の症状緩和が期待出来るものと解釈する。ただし金谷らの山口県での検討の如く⁵⁾、初期治療の効果出現時期に一致して400個を越える花粉飛散に見舞われると、その効果も相殺されることになろう。

スギ花粉症に対する初期治療が、本格的飛散開始後の症状緩和に有効な点は既に多くの認める所であり、今後もしばらくはスギ花粉症治療の中でも大きな比重を占めることは予想に難くない。

ただし、スギ花粉症に対する初期治療は、それを行う地域の花粉観測と密接に連携した上で、初めて成立するものであろう。花粉観測を有効な花粉情報とするためにはいくつかの因子があるが、今後は受け手の利用のしかたまで考えた情報の作成が必要となろう⁸⁾。また、情報提供先も一般向けだけではなく、医療施設、行政関係など多岐にわたってくる⁹⁾。ここでは、本論文と関連の深い、実際に薬物治療をおこなう実地医家に対する情報伝達について我々の見解を述べる。

実地医家は、そのシーズンの花粉飛散状況を事前に把握し適切な処方計画をたて、花粉情報提供施設はこの目的の添うような情報提供を積極的に行う必要がある。初期治療を行う実地医家にとって必要なものは、マスメディアを通じた一般向けの花粉情報ではなく、飛散に先行した花粉情報や該地域での飛散の実際であろう。このために我々は、1990年より京都府医師会を通じて府医師会員を対象とした医家向け花粉情報の提供を行ってきた¹⁰⁾¹¹⁾。その概略はファクシミリによる速報と、定期刊行誌での中期予報、地域ごとの花粉数、患者数、症状スコアの実績などである。開始初年度と4年後に行ったアンケート調査では、実地医家が求めるものは、飛散開始時期の予報と、飛散ピークの予報が1位、3位¹⁰⁾、1位、2位¹¹⁾を占め、治療への反映の時期がうかがい知れる。今後、スギ花粉症初期治療を社会医学的にも確立したものにするためには、花粉観測施設は実地医家に対する情報提供を積極的に行う必要がある点を最後に強調したい。

まとめ

1. オキサトミド剤による、スギ花粉症初期治療の最

善の服用期間について検討した。

2. 本格的飛散開始の4週間前から1週間までに服用開始した4群すべてに、飛散開始後服用群との有意差が見られたため、最少有効投与開始日は1週間とした。

3. 全般的鼻症状改善度、くしゃみについては2週間、鼻水については3週間まで服用期間を延長する意義が確認された。鼻閉については服用期間を延長する意義は認めなかった。

4. 以上より、オキサトミド剤によるスギ花粉症初期治療の最善の服用期間は、本格的な花粉飛散前2～3週間と結論した。

5. スギ花粉症初期治療実施においては、花粉観測施設と実地医家の関係が重要である。

本論文の主旨は第4回日本アレルギー学会春季臨床集会(1992年4月、横浜市)において口演した。

参考文献

- 1) 水越文和, 竹中 洋, 出島健司, 他: リノコート®によるスギ花粉症初期治療. 耳鼻臨床 **84**: 1179～1188, 1991.
- 2) 出島健司, 竹中 洋, 齊藤憲治, 他: スギ花粉症の発症と花粉飛散についての検討. アレルギー **41**: 1405～1411, 1992.
- 3) 水越文和: 京滋地方の花粉症の地域特性. アレルギーの臨床 **13**: 38～40, 1993.
- 4) 豊島 勝, 柴原義博, 稲村直樹, 他: スギ花粉症に対する塩酸アゼラスチンの予防効果. 耳展 **34** 補8: 655～671, 1991.
- 5) 金谷浩一郎, 関谷 透, 沖中芳彦, 他: スギ花粉症に対する塩酸アゼラスチンの臨床評価—投与開始時期からみた効果—. 耳展 **36**: 90～98, 1993.
- 6) 水田啓介, 山田剛寛, 山田匡彦, 他: スギ花粉症に対するトリルダン®の予防効果. 耳鼻臨床 **85**: 1163～1171, 1992.
- 7) 藤田猛志, 朴沢二郎, 新川秀一, 他: スギ花粉症に対するトリルダン®の臨床成績. 耳鼻臨床 **86**: 135～141, 1993.
- 8) 竹中 洋, 高木伸夫, 齊藤憲治, 他: 花粉情報を活用した花粉症予防対策. JOHNS **10**: 393～397, 1994.
- 9) 齊藤憲治: スギ花粉予報, co-medical mass と医者の役目, 患者からみた予報のとらえかた. 日鼻会誌 **31**: 143～144, 1993.
- 10) 水越文和, 竹中 洋, 出島健司, 他: 今年度実施した医家向け花粉情報. 京都医学会誌 **38**: 25～29, 1990.
- 11) 竹中 洋, 高木伸夫, 水越文和, 他: 京都府花粉情報センター医家向け花粉情報について. 京都医学会誌 **41**: 45～51, 1994.

(別刷請求先: 水越文和

〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室)