

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

新薬と臨床 (2009.11) 58巻11号:1947～1959.

シラカバ花粉症患者に対する実態調査およびロイコトリエン受容体拮抗剤の有用性の検討

森合重誉, 長門利純, 吉崎智貴, 片山昭公, 原渕保明

シラカバ花粉症患者に対する実態調査および ロイコトリエン受容体拮抗剤の有用性の検討

森 合 重 誉^{1,2}
長 門 利 純¹
吉 崎 智 貴¹
片 山 昭 公¹
原 湊 保 明¹

Survey of Patients with White Birch Pollen Allergy and a Study of the Efficacy of a Leukotriene Receptor Antagonist

Shigetaka Moriai^{1,2}, Toshihiro Nagato¹, Tomoki Yoshizaki¹, Akihiro Katayama¹ and
Yasuaki Harabuchi¹

1 : Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical College

2 : Department of Otolaryngology, Kitami Red Cross Hospital

Summary

We performed a survey of the symptoms and QOL of patients with white birch pollen allergy using the JRQLQ and examined the effects of pranlukast.

Study 1 : The survey was performed for 215 patients with white birch pollen allergy who visited our hospital during the 3 months from April to June 2007, using the Japan Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (JRQLQ No.1) and the Practical Guidelines for Management of Allergic Rhinitis in Japan. Sneezing, nasal discharge, and nasal congestion were found to be common symptoms with incidences of approx. 90%. The QOL scores indicated that the patients had problems with items such as “difficulty with studying, working, and housekeeping”, “insufficient mental concentration”, “difficulty with outdoor activities such as sports and picnics”, “malaise”, and “fatigue”. Among the three nasal symptoms, nasal congestion had the largest effect on QOL.

1 : 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2 : 北見赤十字病院頭頸部・耳鼻咽喉科

Study 2 : Pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, was administered orally twice a day (daily dose : 450 mg) for 4 weeks to 70 patients with white birch pollen allergy who had nasal congestion. Subjective symptoms and findings for the nasal cavity were evaluated before and after administration, using the JRQLQ and the Practical Guidelines for Management of Allergic Rhinitis in Japan. The results showed that pranlukast improved the nasal symptoms and QOL of patients with white birch pollen allergy. Similar effects were also observed in 19 subjects who received single administration of pranlukast.

はじめに

シラカバ花粉症は、通年性アレルギー性鼻炎と同様に、発作反復性の水様性鼻漏、くしゃみ、鼻閉を3主徴とするI型アレルギー疾患である。シラカバは、北海道におけるアレルギー性鼻炎の花粉抗原としては最も多く(32%)¹⁾、最近の調査では、シラカバ花粉症の有病率は5.7%との報告²⁾もある。シラカバ花粉症患者では、鼻症状に加えて、集中力の低下、睡眠障害など、社会生活や精神面への影響が大きく、生活の質(QOL)の低下も大きいと考えられる。

アレルギー性鼻炎患者のQOLを評価する調査票として、近年、日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ No.1, 以下JRQLQ)³⁾が汎用されている。花粉症に関しても、JRQLQを用いた検討が行われているが、ほとんどがスギ花粉症が対象であり⁴⁾、シラカバ花粉症について検討した報告はまだない。

プラナルカスト水和物(商品名:オノン[®]カプセル, 以下プラナルカスト)は気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の両方に適応を有するロイコトリエン受容体拮抗剤であり、主に好酸球より産生されるロイコトリエンの作用を選択的に遮断することによって効果を発揮する⁵⁾。プラナルカストは、通年性アレルギー性鼻炎のくしゃみ、鼻漏、鼻閉の各症状に改善

効果を示し、特に、鼻閉に対する効果は、第二世代抗ヒスタミン剤より優れていると報告⁶⁾⁷⁾されている。

北海道におけるアレルギー性鼻炎患者のQOL低下に影響を与えている鼻症状は鼻閉であるとの報告⁸⁾があり、QOLの向上を考えた場合、鼻閉の制御は重要と考えられる。最近、花粉症に対してプラナルカストが有効である報告⁹⁾¹⁰⁾が散見されるが、いずれもスギ花粉症であり、シラカバ花粉症に対して検討した報告はまだない。

今回、シラカバ花粉症患者を対象にJRQLQを用いた症状、QOL実態調査を行い、併せて、プラナルカストの有用性を検討したので報告する。

I 対象および方法

1. 実態調査

2007年4~6月の3カ月間に旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科および関連42施設(表1)を外来受診した患者のうち、病歴・鼻腔所見から花粉症と診断され、特異的IgE抗体検査(RAST)にてシラカバアレルギー陽性を示し、年齢15歳以上で調査に同意が得られた215例の患者(男性68例, 女性140例, 未記入7例, 平均年齢40.6±16.2歳, 中央値36歳)を対象とした。JRQLQと鼻アレルギー診療ガイドライン2005(以下診療ガイドライン)に

表1 協力施設一覧

北海道社会保険病院	いしやま耳鼻咽喉科クリニック
札幌徳洲会病院	かみと耳鼻咽喉科クリニック
日鋼記念病院	にしん耳鼻咽喉科クリニック
王子総合病院	しずない耳鼻咽喉科医院
釧路労災病院	はながい耳鼻咽喉科クリニック
旭川赤十字病院	うえはら耳鼻咽喉科クリニック
旭川厚生病院	寺島耳鼻咽喉科医院
名寄市立総合病院	なかむら耳鼻咽喉科医院
遠軽厚生病院	のなか耳鼻咽喉科・気管食道科
北斗病院	くまいクリニック
豊岡中央病院	大橋耳鼻咽喉科医院
市立根室病院	いちかわ耳鼻咽喉科医院
深川市立病院	かなせき耳鼻咽喉科
富良野協会病院	ながやま一番通りクリニック
森山病院	いまだ耳鼻咽喉科
士別市立病院	東光耳鼻咽喉科アレルギー科
市立稚内病院	中根耳鼻咽喉科医院
道立紋別病院	茗荷耳鼻咽喉科医院
岩内協会病院	はやし耳鼻咽喉科クリニック
国保公立茅室病院	本間クリニック
共愛会病院	(順不同)
函館協会病院	

おける自覚症状および鼻腔所見を来院時に調査した。JRQLQは、鼻・目の症状6項目(JRQLQ I)、QOL関連17項目(JRQLQ II)、総括的状态(JRQLQ III)の3つから成り、JRQLQ IIのQOL17項目は、日常生活5項目、戸外活動2項目、社会生活3項目、睡眠1項目、身体2項目、精神生活4項目の6つの領域(ドメイン)に分けられる。そこで、各ドメインに関して、鼻の3症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)を因子として重回帰分析を行い、QOLの低下に最も影響を及ぼす症状に関して検討した。

2. プランルカストの効果の検討

診療ガイドラインにおける鼻症状で鼻閉症

状が「+」以上を有する70例の患者に対し、プランルカスト450mgを1日2回に分けて4週間経口投与し、投与前後でJRQLQおよび診療ガイドラインにおける自覚症状および鼻腔所見の評価を行った。各項目とも最も程度の軽い状態を0点、最も程度の重い状態を4点とし、5段階でスコア化して評価した。すでにアレルギー性鼻炎の治療を受けているケースは除外した。抗ヒスタミン剤や点鼻ステロイド剤の併用は問わないものとし、併用薬については調査票に記入することとした。

値は、年齢については平均値±標準偏差、症状スコアについては平均値±標準誤差で示した。投与前後の比較は、Wilcoxon検定を用

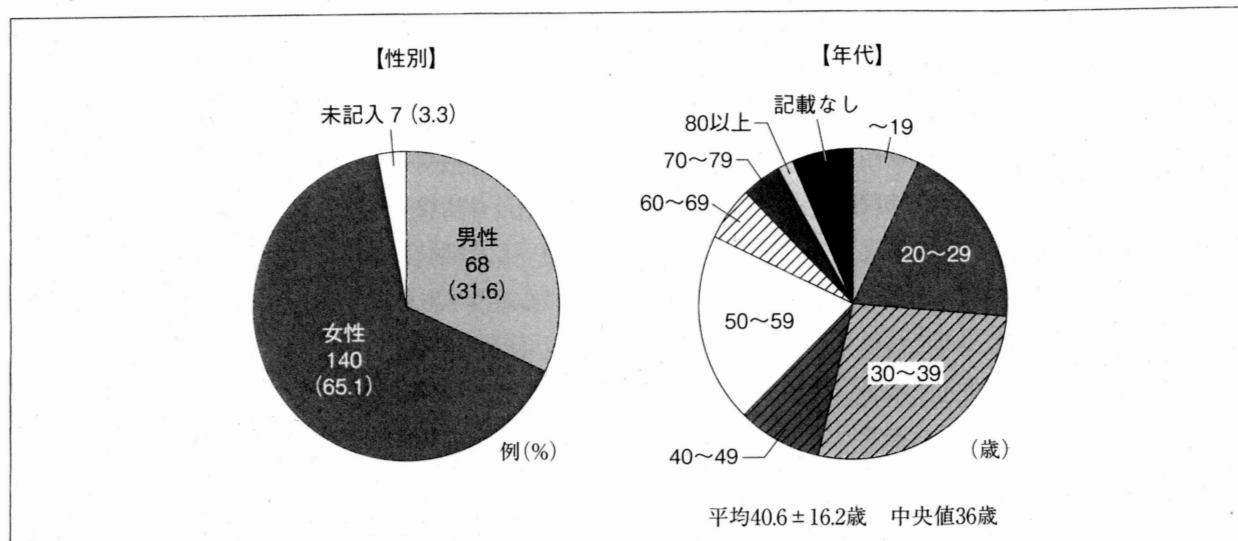


図1 シラカバ花粉症患者 (N=215) の実態調査 (患者背景)

い, $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

3. 花粉飛散状況について

2007年のシラカバ花粉飛散数は各地とも例年より少なかった(北海道衛生研究所ホームページより)。また、旭川市における累積飛散数は、 $139/\text{cm}^2$ であり1993年に観測を開始して以来過去最低であった(かなせき耳鼻咽喉科ホームページより)。上川支庁(旭川市)における2007年のシラカバ花粉の初観測日は4月24日、飛散開始日は5月9日、飛散終了日は6月11日であった(上川支庁ホームページより)。

II 結 果

1. 実態調査

対象となった215例の背景は、男性68例(31.6%)、女性140例(65.1%)、未記入7例(3.3%)であった。季節性アレルギー性鼻炎と診断された患者は82例(38.1%)、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の合併と診断された患者は133例(61.9%)であった。年代別では30歳代が最も多く(27.0%)、次いで50歳代(20.0%)、20歳代(19.1%)であり、平均年齢は 40.6 ± 16.2 歳、中央値は36歳であった(図1)。

JRQLQ I の鼻・目の症状において、症状発

現率は、「水っぱな」92.6%、「くしゃみ」92.1%、「鼻づまり」が87.4%であり、いずれも高値を示した。症状の程度が「重い」以上の割合は、「水っぱな」32.1%、「くしゃみ」23.2%、「鼻づまり」25.6%であり、各症状について、「重い」と訴える患者が3割前後存在することが明らかとなった。それ以外の症状では、「鼻のかゆみ」が71.6%、「目のかゆみ」が69.8%、「涙目」が53.5%に認められた(図2)。

JRQLQ II のQOL17項目の中で、QOLに影響が認められた項目は、「勉強・仕事・家事の支障」が最も多く(80.5%)、次いで「精神集中不良」(70.7%)、「スポーツ・ピクニックなど野外生活の支障」(68.8%)であった。その他、QOLに影響のある割合の高い項目は、順に「倦怠感」(67.9%)、「疲労」(66.5%)、「気分が晴れない」(63.7%)、「いらいら感」(61.9%)であった。各項目への影響の度合いを程度別に解析した結果、「ややひどい」以上の割合は、上位5項目で高かった(図3)。ドメイン別に評価した結果、平均が1点以上の項目は「戸外活動」、「睡眠」、「身体」の3項目であった。

JRQLQ III の総括的状态では、「4(泣きたい)」とそれより一段階下の「3」の患者の割合は50.2%(図4)、平均スコアは2.46点であった。

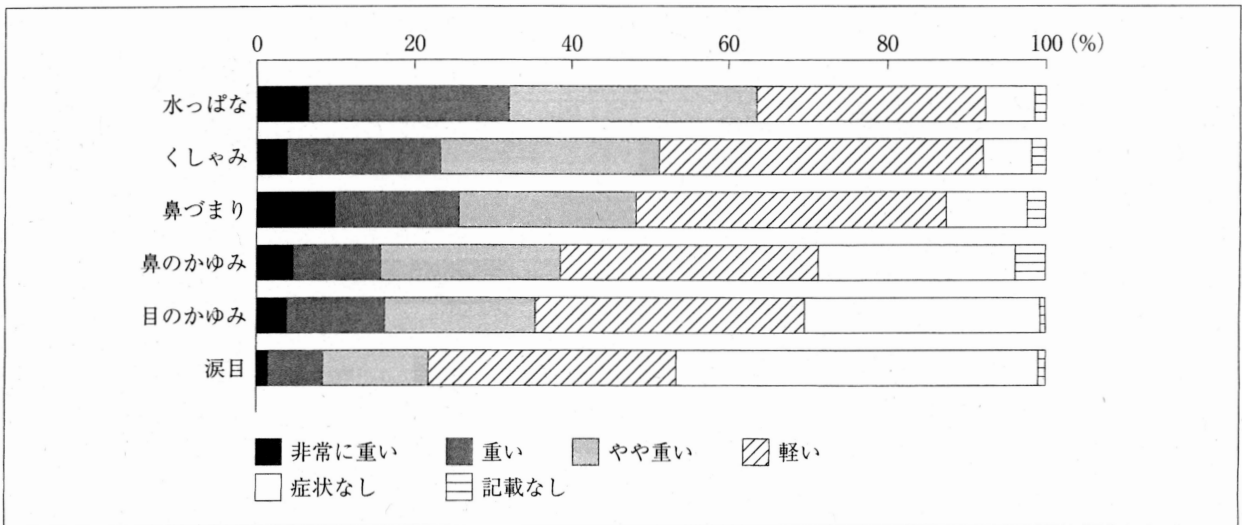


図2 シラカバ花粉症患者 (N=215) の実態調査 (JRQLQ I)

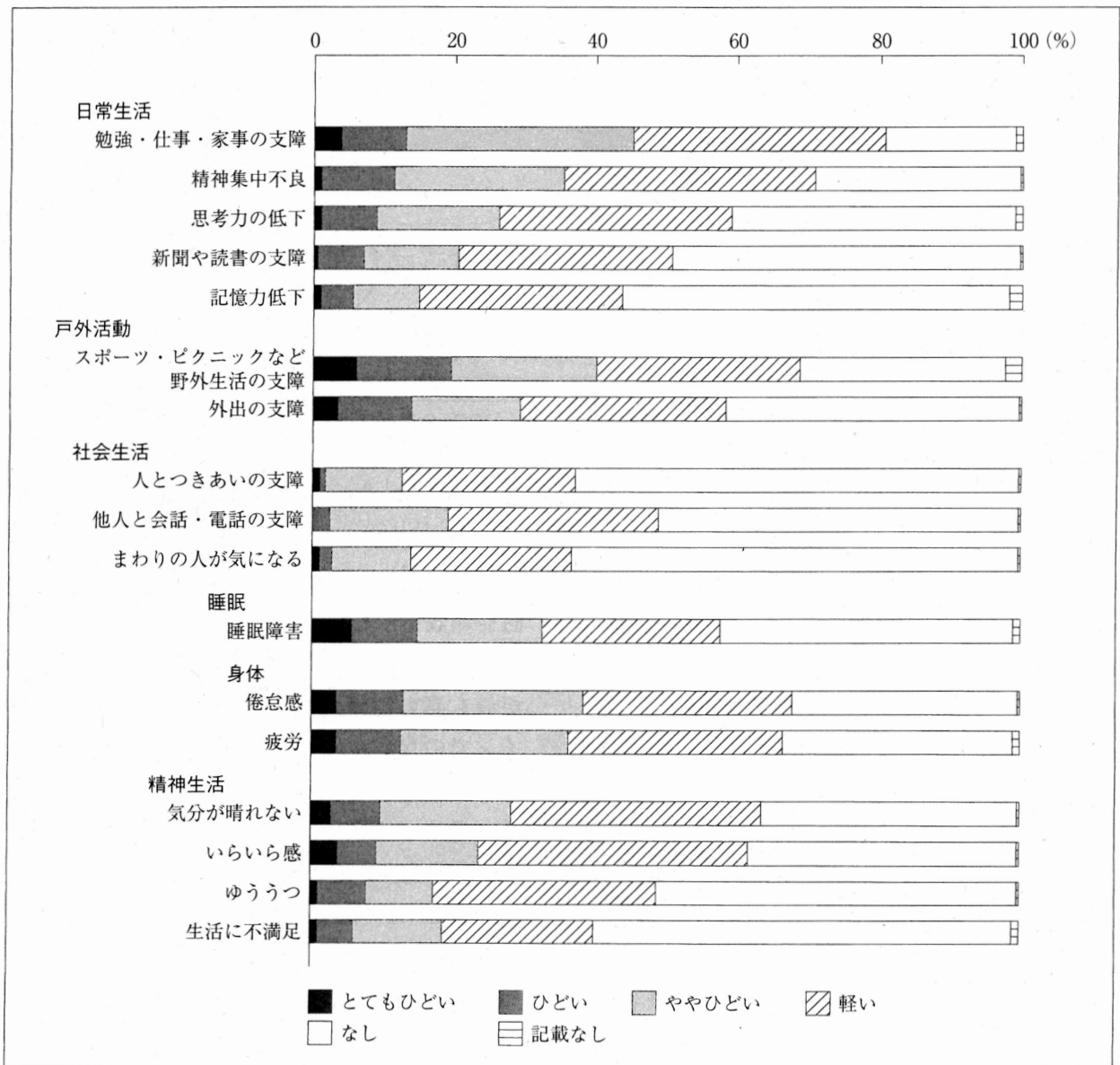


図3 シラカバ花粉症患者 (N=215) の実態調査 (JRQLQ II)

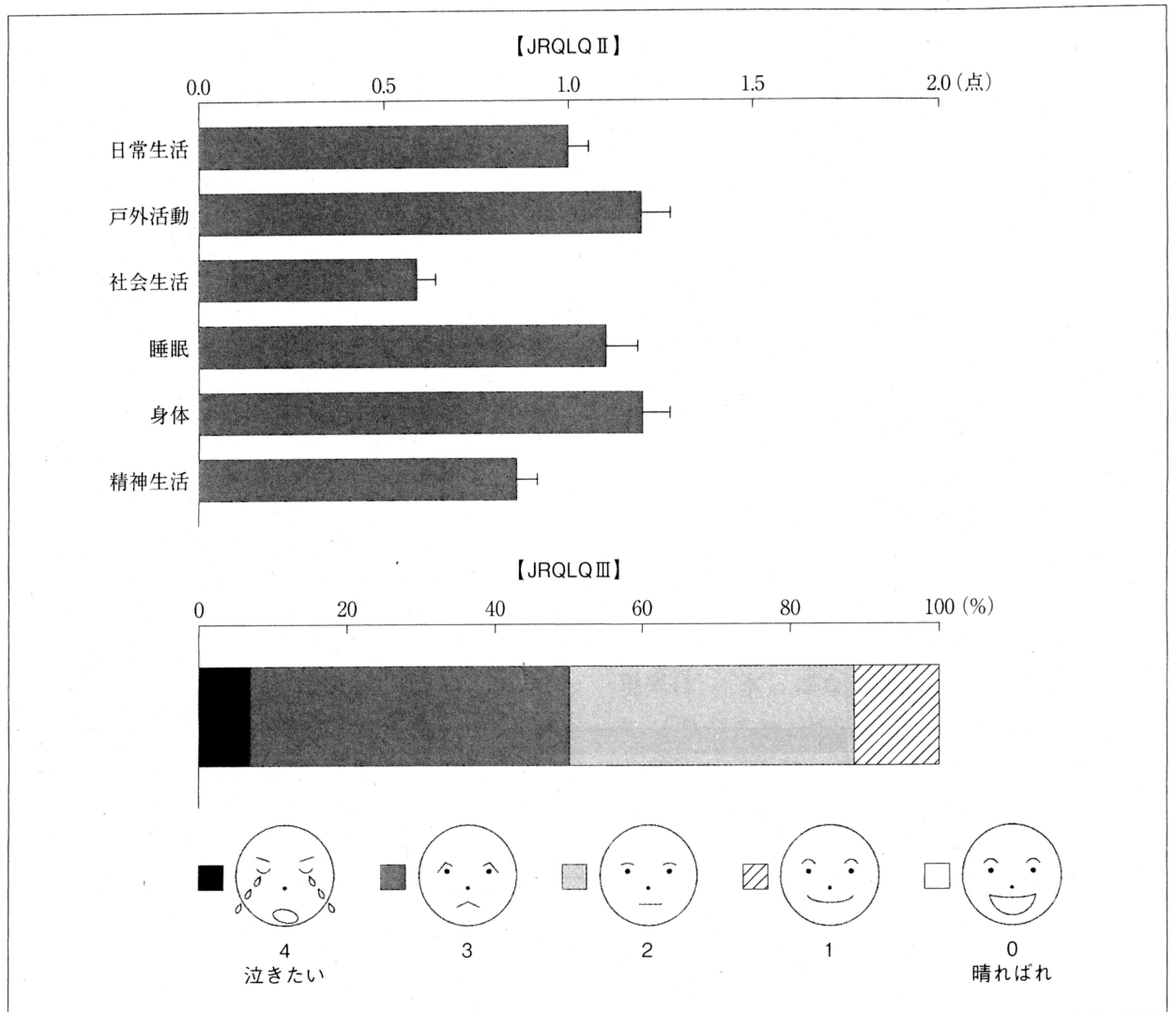


図4 シラカバ花粉症患者 (N=215) の実態調査 (JRQLQ II ドメイン別およびJRQLQ III)

診療ガイドラインによる自覚症状の評価では、「++」以上の割合は、くしゃみ発作で64.7%、鼻汁で75.3%、鼻閉で55.3%であった。「+++」以上の割合は、鼻汁が高かった。平均スコアは、くしゃみ発作2.08点、鼻汁2.40点、鼻閉1.97点であった。診療ガイドラインによる鼻腔所見では、下鼻甲介粘膜の腫脹(「+」以上)は89.8%に、下鼻甲介粘膜の色調の蒼白(「+++」)は67.0%に、水性鼻汁(鼻汁の性状「+++」)は78.6%に認められた(図5)。

JRQLQ II の各ドメインに最も影響を与える鼻の3症状を重回帰分析にて検討したところ、「日常生活」、「睡眠」、「身体」、「精神生活」の

4つのドメインにおいて鼻づまりが最も高い回帰係数を示した。その他、「戸外活動」、「社会生活」の2つのドメインにおいてくしゃみが最も高い回帰係数を示した。診療ガイドラインでの自覚症状評価について同様の検討を行った結果、「日常生活」、「睡眠」、「精神生活」の3つのドメインで鼻閉が最も高い回帰係数を示し、「身体」で鼻汁が最も高い回帰係数を示した。「QOL合計点」では、JRQLQ II・診療ガイドラインともに鼻づまり、鼻閉の回帰係数が最も高く、シラカバ花粉症患者のQOL悪化には鼻閉症状が強く関与していることが示された(表2)。

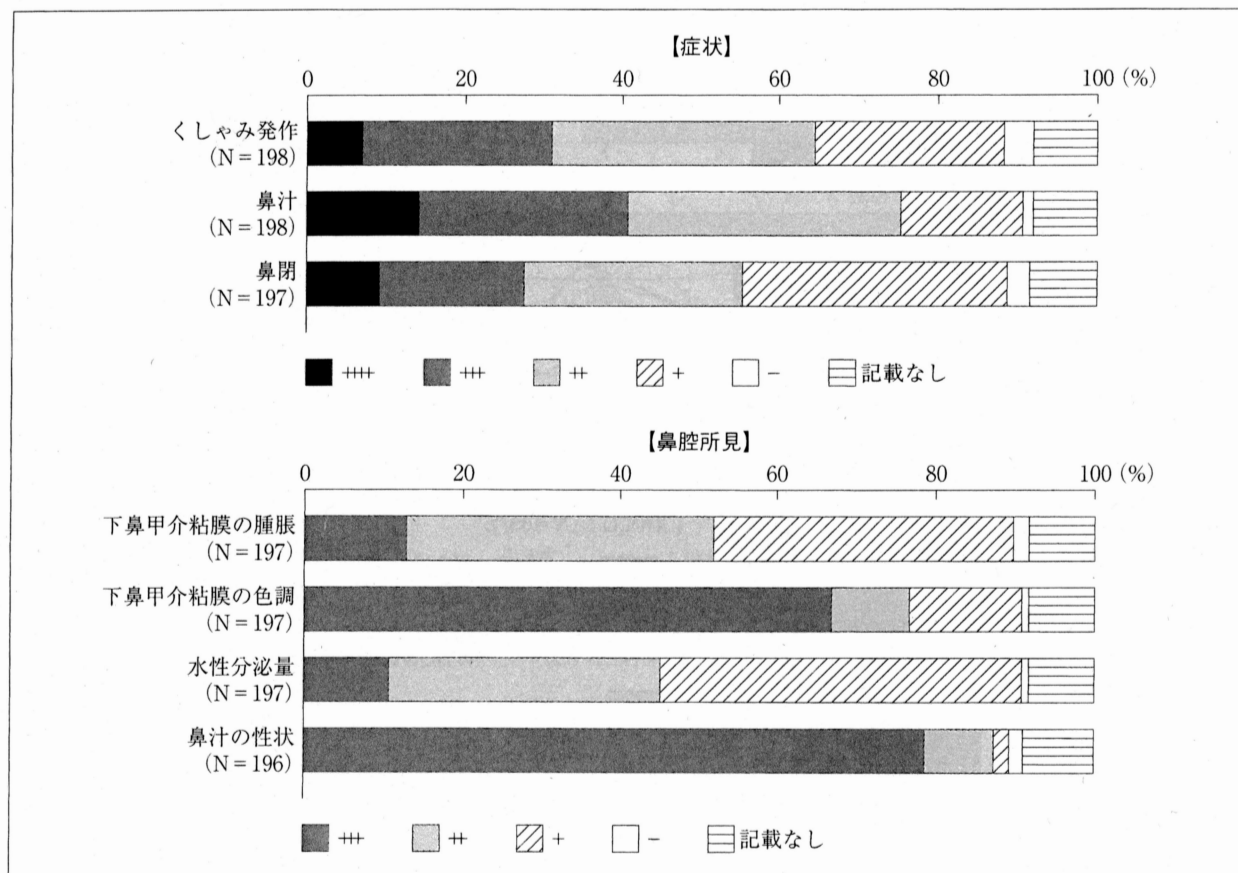


図5 シラカバ花粉症患者の実態調査 (診療ガイドライン)

表2 シラカバ花粉症の3症状とQOLの関係 (重回帰分析)

従属変数	各因子の偏回帰係数					
	患者評価 (JRQLQ II)			医師評価 (診療ガイドライン)		
	水っぱな	くしゃみ	鼻づまり	鼻汁	くしゃみ発作	鼻閉
日常生活	0.16	0.24	<u>0.35</u>	0.21	-0.12	<u>0.26</u>
戸外活動	0.05	<u>0.28</u>	0.20	0.14	-0.01	0.06
社会生活	0.15	<u>0.25</u>	0.17	0.12	-0.10	0.12
睡眠	0.12	-0.03	<u>0.49</u>	0.15	-0.17	<u>0.31</u>
身体	0.05	0.22	<u>0.27</u>	<u>0.17</u>	-0.13	0.12
精神生活	0.15	0.18	<u>0.31</u>	0.18	-0.14	<u>0.21</u>
QOL合計点	0.15	0.25	<u>0.36</u>	0.21	-0.13	<u>0.22</u>

2. プランルカストの効果

シラカバ花粉症患者 (診療ガイドラインにおける鼻症状で鼻閉症状が「+」以上) 70例を対象にプランルカスト投与の効果について検討した。対象患者の背景は、男性20例 (28.6

%)、女性46例 (65.7%)、未記入4例 (5.7%) であり、平均年齢は44.0±18.4歳、中央値41歳であった。抗ヒスタミン剤は38例 (54.3%)、点鼻ステロイド剤は38例 (54.3%) で併用した。経口ステロイド剤を併用した症例や、特

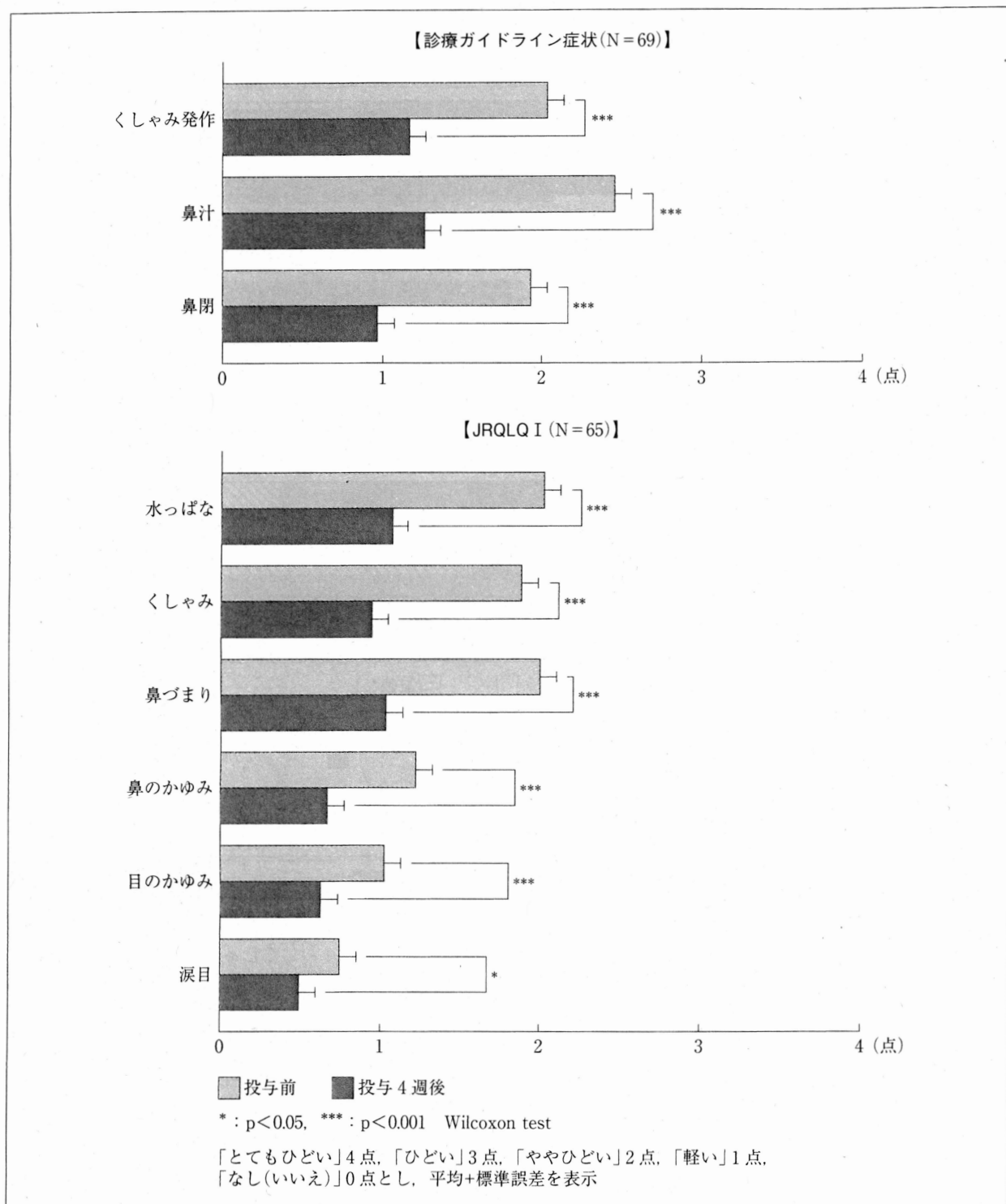


図6 シラカバ花粉症患者 (N=70) に対するプラナルカストの効果検討 (症状)

異的減感作療法中の患者はいなかった。

プラナルカスト投与前のJRQLQ Iの平均スコアは, くしゃみ 1.88 ± 0.12 点, 水っぱな 2.02 ± 0.12 点, 鼻づまり 2.00 ± 0.15 点であったが, 投与4週後はそれぞれ 0.94 ± 0.08 点, 1.06 ± 0.09

点, 1.03 ± 0.10 点と有意に改善した。鼻以外の症状もプラナルカスト投与により有意に改善した(図6)。JRQLQ IIのQOL17項目についてもプラナルカスト投与4週後は, 投与前と比較して全ての項目で有意な改善効果が認め

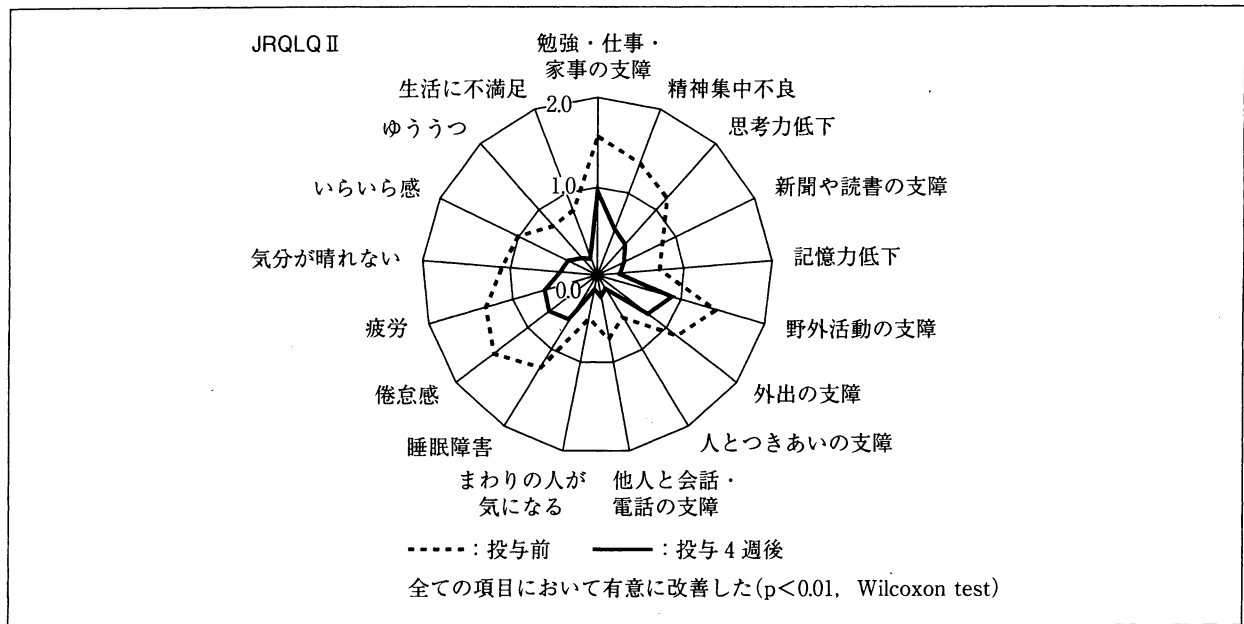


図7 シラカバ花粉症患者 (N=65) に対するプラナルカストの効果検討 (QOL)

られた ($p < 0.01$) (図7)。JRQLQⅢの総括的状态も有意に改善した ($2.65 \pm 0.09 \rightarrow 1.35 \pm 0.09$, $p < 0.001$)。診療ガイドラインに基づく評価も、プラナルカスト投与前は、くしゃみ発作 2.03 ± 0.12 点、鼻汁 2.46 ± 0.12 点、鼻閉 1.93 ± 0.13 点であったが、投与4週後はそれぞれ 1.16 ± 0.10 点、 1.26 ± 0.11 点、 0.96 ± 0.09 点と有意に改善した (いずれも $p < 0.001$) (図6)。鼻腔所見においても、下鼻甲介粘膜の腫脹および色調はいずれも有意に改善した (それぞれ $1.80 \pm 0.09 \rightarrow 1.12 \pm 0.08$, $2.51 \pm 0.10 \rightarrow 2.03 \pm 0.14$, いずれも $p < 0.01$)。

シラカバ花粉症患者70例のうち、プラナルカスト単剤投与19例 (男性3例、女性16例、平均年齢 36.4 ± 13.1 歳、中央値31歳) を抽出し評価した結果、JRQLQⅠの水っばな、くしゃみ、鼻づまりの3症状はそれぞれ有意に改善した (2.24 ± 0.16 点 $\rightarrow 0.94 \pm 0.18$ 点, 2.41 ± 0.19 点 $\rightarrow 0.76 \pm 0.16$ 点, 2.35 ± 0.27 点 $\rightarrow 0.82 \pm 0.15$ 点, いずれも $p < 0.001$)。鼻以外の症状については、スコアは減少したものの有意な改善効果は認められなかった (図8)。JRQLQⅡのQOL17項目についても、投与前と比較して、投与4

週後は全ての項目で有意な改善効果が認められた ($p < 0.01$) (図9)。JRQLQⅢの総括的状态も有意に改善した ($2.82 \pm 0.15 \rightarrow 1.00 \pm 0.17$, $p < 0.01$)。また、診療ガイドラインに基づく評価も、投与前は、くしゃみ発作 2.05 ± 0.19 点、鼻汁 2.79 ± 0.18 点、鼻閉 2.00 ± 0.22 点であったが、投与4週後はそれぞれ 1.11 ± 0.19 点、 1.21 ± 0.18 点、 0.47 ± 0.14 点と有意に改善した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (図8)。

鼻腔所見において、下鼻甲介粘膜の腫脹は有意に改善した ($1.58 \pm 0.18 \rightarrow 0.89 \pm 0.17$, $p < 0.05$)。

III 考 察

シラカバはカバノキ科・カバノキ属で、日本では北海道に広く分布し、本州では近畿・中部以北の高原に多く見られる。国内の花粉尘患者の8割はスギ花粉症であるとされるが、北海道では道南を除きまれであり、シラカバ花粉症が北海道での代表的な花粉症である。

シラカバ花粉症は通年性アレルギー性鼻炎同様に鼻汁、くしゃみ、鼻閉の3症状のほか

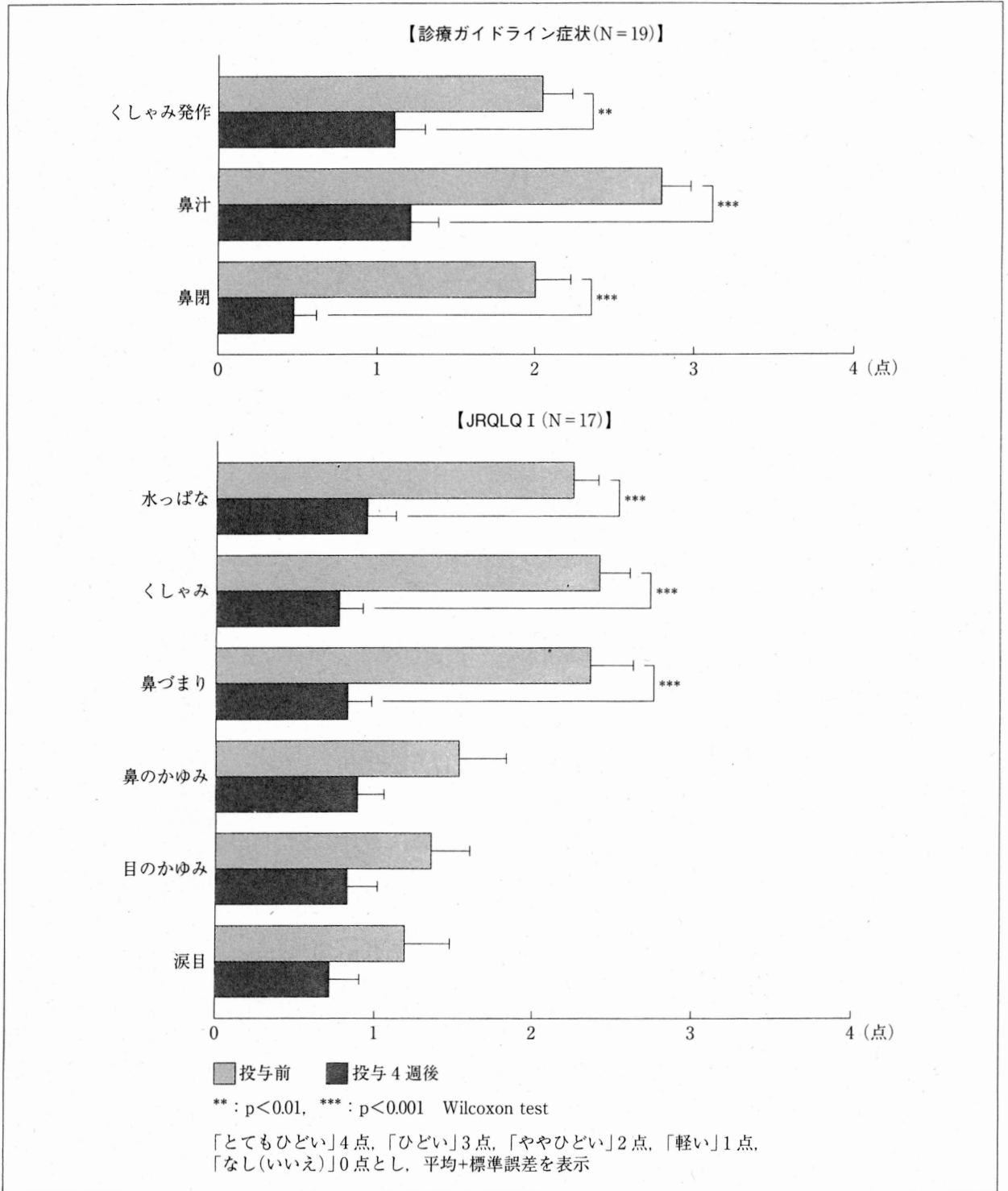


図8 シラカバ花粉症患者 (単剤投与例) に対するブランドカストの効果検討 (症状)

に頭痛, 頭重感, 嗅覚低下, 倦怠感などの症状も出現し, 日常生活における身体的, 社会的, 精神的機能への影響が強く, QOLが強く障害を受ける疾患である。治療においてQOLの評価が重要となるが, QOLの定義は曖昧な

ものとされており, 置かれた環境でうつろいやすく, 多様な対象の主観を科学的に調査する手段がない。よって, QOLの調査には質問紙法が用いられる。疾患非特異的な質問紙法としてはSF-36が代表的だが, 一般的な健康状

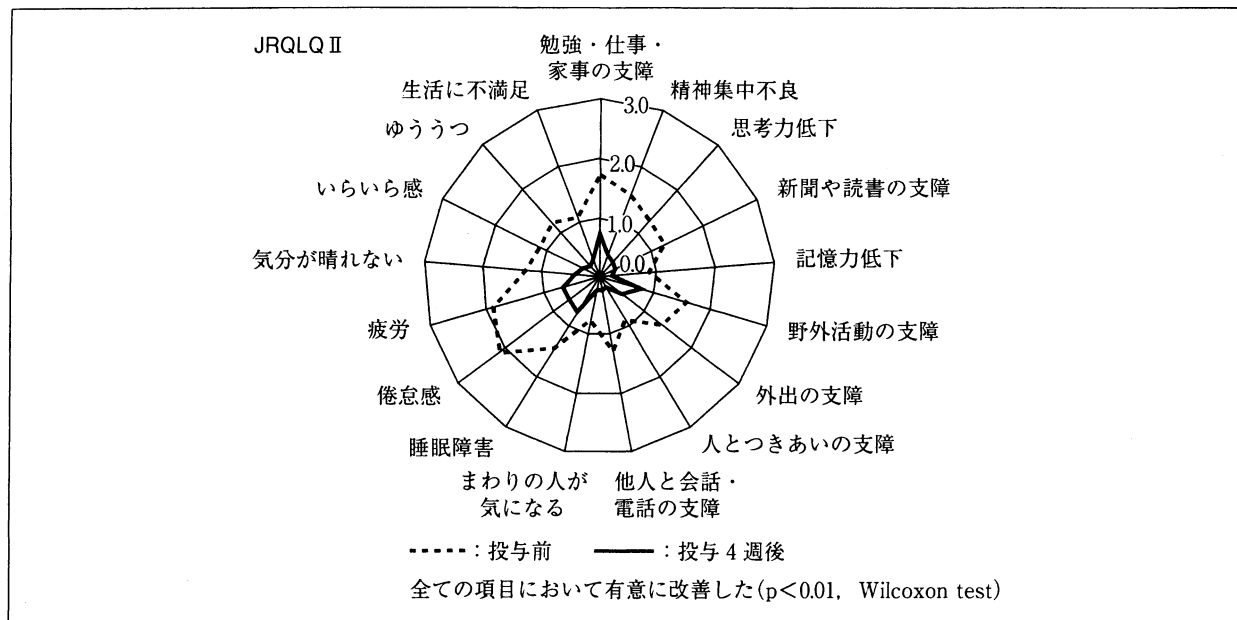


図9 シラカバ花粉症患者(単剤投与例, N=19)に対するプラナルカストの効果検討(QOL)

態の測定方法であり、疾患により無関係な項目も含んでいるため感度が低いという欠点がある。こうした経緯から、今回、疾患特異的JRQLQを用いてシラカバ花粉症患者のQOL実態調査を行った。

その結果、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の3症状は9割前後と高頻度に認められ、症状の程度が「重い」以上を呈する症例が3割前後に認められた。また、鼻のかゆみ、目のかゆみが約7割、涙目が約5割と、高頻度に認められた。日常生活については、「勉強・仕事・家事の支障」、「精神集中不良」、「スポーツ・ピクニックなど野外生活の支障」に、ドメイン別では「野外活動」、「睡眠」、「身体」に大きな影響が認められ、シラカバ花粉症は、生活全般において、QOLを低下させていることが窺えた。

シラカバ花粉症の3症状がQOLの6つのドメインに影響を及ぼしているのかを検討するため、患者自身および医師による評価から、鼻汁、くしゃみ、鼻閉のスコアを独立変数とし、JRQLQ IIの6つのドメインを従属変数として重回帰分析を行った。標準偏回帰係数は

0が「全く関係なし」で、その絶対値が大きいほど影響が大きいということを示すが、日常生活、睡眠、精神生活においては患者の自己評価、医師の評価ともに鼻づまり・鼻閉が最大の影響因子であった。シラカバ花粉症の患者のQOL改善には、鼻の3症状のなかで鼻づまり・鼻閉の制御が重要であることが示唆された。

一方、プラナルカストは鼻閉と深くかかわるケミカルメディエーターであるロイコトリエンの受容体を選択的に拮抗する薬剤である。プラナルカストは、鼻閉に高い有効性を示し、内服2～4週間後には、くしゃみや鼻汁に対しても第二世代抗ヒスタミン剤に匹敵する効果があるとされている。プラナルカストは、通年性アレルギー性鼻炎における鼻閉型中等症以上では第1選択薬となっており、花粉症における初期療法の1つにも挙げられている⁷⁾。

今回、初めて、シラカバ花粉症患者に対するプラナルカストの効果を検討した。その結果、プラナルカスト投与によって、鼻閉だけではなく、くしゃみ、水っぱなが有意に改善し、プラナルカストの鼻粘膜ヒスタミン過敏

性抑制作用¹¹⁾、鼻粘膜局所への炎症細胞浸潤の抑制などによる間接的な作用¹²⁾が臨床的にも証明される結果となった。また、プラナルカスト単剤投与群で評価した場合も同様であった。文献的にも、抗ヒスタミン剤の効果不十分な症例にプラナルカスト投与を行うことで、鼻閉のほか水っぱな、くしゃみも有意に改善したとの報告¹³⁾があり、今回の検討結果もプラナルカストの鼻閉以外の鼻症状への効果を示唆するものとなった。QOL全項目に対しても有意な改善効果が認められたが、これは、シラカバ花粉症においてQOL低下に最も関与する鼻閉を制御したことに起因すると考えられた。

ま と め

2007年4～6月に来院したシラカバ花粉症患者215例について日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票 (JRQLQ No.1) および鼻アレルギー診療ガイドライン2005を用いた実態調査を行い、併せてプラナルカストの有用性を検討したところ、以下の結果を得た。

1) シラカバ花粉症患者では、I型アレルギー疾患同様に、くしゃみ、水っぱな (鼻汁)、鼻づまり (鼻閉) の3症状が高頻度に (90%前後) に認められた。

2) シラカバ花粉症患者では、主に障害されるQOL項目は、「勉強・仕事・家事の支障」、「精神集中不良」、「スポーツ・ピクニックなど野外生活の支障」、「倦怠感」、「疲労」であった。

3) シラカバ花粉症において、鼻の3症状のなかでQOLに最も影響を与えている症状は鼻づまり (鼻閉) であった。

4) ロイコトリエン受容体拮抗剤であるプラナルカストは、シラカバ花粉症の鼻症状およびQOL改善に有効性を示した。

引 用 文 献

- 1) 安部裕介, 柳内 充, 長門利純, 荻野 武, 原渕保明. 北海道における花粉症原因抗原の地域性. アレルギー 2005; 54 (2): 59-67.
- 2) 氷見徹夫, 亀倉隆太, 菊地めぐみ, 小泉純一. Webアンケートを用いた北海道における花粉症の実態調査. 診療と新薬 2007; 44 (8): 945-953.
- 3) 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 2003; 52 (補冊): 1-20.
- 4) 石川 喙, 宗 信夫. 九州・沖縄における2003年スギ花粉症患者Quality of Life (QOL) 調査と鼻症状および QOL. アレルギー 2004; 53 (11): 1131-1143.
- 5) Obata T, Okada Y, Motoishi M, Nakagawa N, Terawaki T, Aishita H. *In vitro* antagonism of ONO-1078, a newly developed anti-asthma agent, against peptide leukotrienes in isolated guinea pig tissues. *Jpn J Pharmacol.* 1992; 60 (3): 227-237.
- 6) 奥田 稔, 形浦昭克, 戸川 清, 木田亮紀, 白井信郎, 今野昭義, 坂倉康夫, 石川 喙, 中島光好. プラナルカストの通年性鼻アレルギーに対する臨床評価—塩酸エピナスチンを対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験—. 耳鼻 1998; 44: 47-72.
- 7) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第5章 治療. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2005年版 (改訂第5版). 東京, ライフ・サイエンス; 2005. p.32-56.
- 8) 佐藤 純, 今野信宏, 関 伸彦, 白崎英明, 氷見徹夫. 北海道におけるアレルギー性鼻炎患者のQuality of Life (QOL). 新薬と臨牀 2007; 56 (1): 20-27.
- 9) 湯田厚司, 吉村栄治, 坂井田 寛, 坂井田麻祐子, 林 秀一郎, 竹内万彦, 間島雄一. スギ花粉症に対するプラナルカスト初期治療例でのacoustic rhinometerによる客観的鼻腔開存度の評価. *Prog Med.* 2004; 24: 465-469.

- 10) 平井良治, 山内由紀, 久松建一, 牧山 清, 小山英明, 木島太郎, 村田かおる. 花粉症に対するプランルカスト飛散前投与開始の効果. 耳鼻咽喉科展望 2007; 50 (6): 440-444.
- 11) 今野昭義, 山越隆行, 臼井信郎. ONO-1078 (プランルカスト水和物) の通年性鼻アレルギーに対する臨床評価—鼻腔通気抵抗を指標とした臨床薬理学試験— (プラセボを対照とした二重盲検比較試験). 臨床医薬 1997; 13 (8): 1921-1939.
- 12) Fujita M, Nakagawa N, Yonetomi Y, Takeda H, Kawabata K, Ohno H. Cysteinyl leukotrienes induce nasal symptoms of allergic rhinitis via a receptor-mediated mechanism in guinea pigs. *Jpn J Pharmacol.* 1997; 75 : 355-362.
- 13) 菅原一真, 綿貫浩一, 田中邦剛, 御厨剛史, 山下裕司. プランルカスト水和物追加投与による通年性アレルギー性鼻炎患者のQOL改善効果. *Prog Med.* 2007; 27 : 126-132.