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

新薬と臨床 (2012.02) 61巻2号:254～263.

シラカンバ花粉症初期療法におけるプランルカストの有用性

森合重誉, 長門利純, 吉崎智貴, 高原　幹, 片田彰博, 林達哉, 原渕保明

シラカンバ花粉症初期療法におけるプランルカストの有用性

森合　重誉[1,2]・長門　利純[1]
吉崎　智貴[1]・高原　　幹[1]
片田　彰博[1]・林　　達哉[1]
原渕　保明[1]

Usefulness of Pranlukast for Early Treatment of Birch Pollinosis

Shigetaka Moriai[1,2], Toshihiro Nagato[1], Tomoki Yoshizaki[1], Miki Takahara[1], Akihiro Katada[1], Tatsuya Hayashi[1] and Yasuaki Harabuchi[1]

1：*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical College*
2：*Department of Otolaryngology, Kitami Red Cross Hospital*

Summary

The efficacy of early treatment of birch pollinosis with pranlukast was investigated in 125 outpatients aged ≧15 years old who were diagnosed with birch pollinosis at the departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery of Asahikawa Medical College and 42 related facilities from the end of March until May in 2008 and consented to participation in the survey. Patients were divided into an early treatment group (n=60), in which pranlukast administration was initiated more than one week before the start of pollen scattering, and a scattering period treatment group (n=65), in which administration was initiated in the peak scattering period. Nasal symptoms during and after the peak scattering period and the Japan Rhino-conjunctivitis Quality of Life Questionnaire (JRQLQ) score were compared between these groups. The paroxysmal sneeze, nasal secretion, and nasal obstruction scores defined in the nasal allergy treatment guidelines

1：旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室　　2：北見赤十字病院頭頸部・耳鼻咽喉科

were significantly lower in the early treatment group during the peak scattering period. The watery nasal secretion, sneeze, and nasal obstruction scores on the JRQLQ were also significantly lower in the early treatment group both during and after the peak scattering periods. The scores for nasal itching, eye itching, and teary eyes were significantly lower in the early treatment group. Scores for each domain and the overall JRQLQ score were significantly lower in the early treatment group both during and after the peak scattering periods. The medication score representing the amount of concomitantly used drugs was also significantly lower in the early treatment group. These findings suggest that early treatment of birch pollinosis with pranlukast is useful because it alleviates nasal symptoms, inhibits aggravation of QOL, and reduces medical costs.

はじめに

シラカンバ花粉症は，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。シラカンバは，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，北海道内のアレルギー性鼻炎患者の特異的IgE抗体検査（RAST）で花粉抗原の中で36.2%の陽性率を呈したとの報告[2]もある。花粉症は花粉の急激な曝露を伴うため，通年性アレルギー性鼻炎に比べ，花粉の本格飛散期の症状はより重症化する傾向にある[3]とされる。「鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版」[4]では，例年強い花粉症症状を示す症例では，病型，重症度を基に用いる薬剤を選択した上での初期療法が勧められている。初期療法の目的は，少量の抗原曝露によって進行するアレルギー性炎症，鼻粘膜過敏性亢進の抑制である[4]。初期療法で推奨されている薬剤として，第2世代抗ヒスタミン薬，ケミカルメディエーター遊離抑制薬，Th2サイトカイン阻害薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗プロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2薬がある。プランルカスト水和物（商品名：オノン®カプセル，以下プランルカスト）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薬であり，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]。プランルカストは，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2世代抗ヒスタミン薬より優れていると報告[4)6)7)]されている。最近，プランルカストはスギ花粉症の初期療法に有用との報告[8)~10)]が散見されるが，シラカンバ花粉症において検討された報告はまだない。そこで今回，北海道内において，シラカンバ花粉症に対するプランルカストの初期療法の有用性を検討したので報告する。

Ⅰ 対象と方法

2008年の3月末～5月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**）に外来受診した患者のうち，病歴・鼻腔所見およびRASTにてシラカンバ花粉症と診断された15歳以上の患者で，花粉症の症状についての調査に同意が得られたプランルカスト投与125例（男性32例，女性92例，未記入1例：平均年齢40.6±16.2歳，中央値36歳）を対象とした。調査は，来院時毎にJRQLQ（日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票）[11]および「鼻アレルギー診療ガイドライン改訂第5版

表1　協力施設一覧

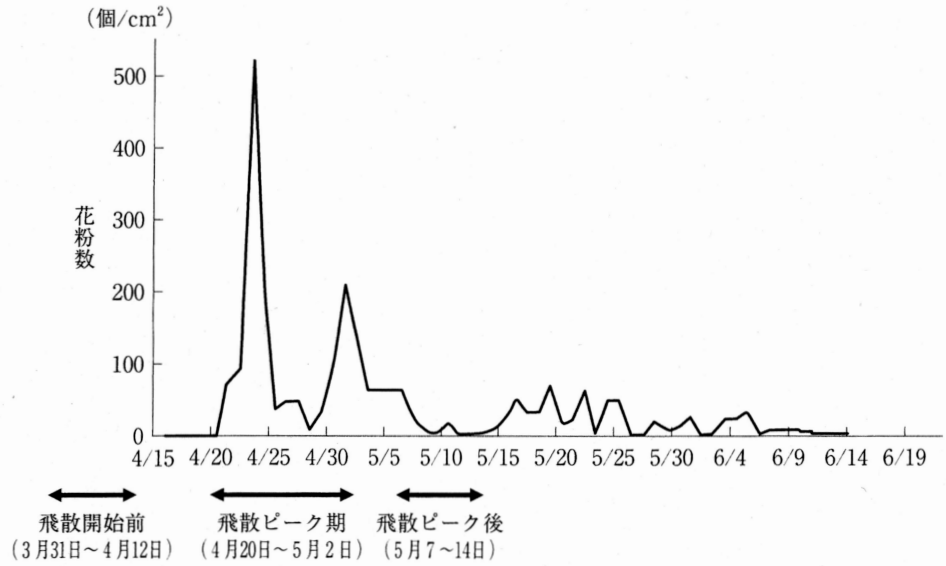
北海道社会保険病院	いしやま耳鼻咽喉科クリニック
札幌徳洲会病院	かみと耳鼻咽喉科クリニック
日鋼記念病院	にっしん耳鼻咽喉科クリニック
王子総合病院	しずない耳鼻咽喉科医院
釧路労災病院	はんがい耳鼻咽喉科クリニック
旭川赤十字病院	うえはら耳鼻咽喉科クリニック
旭川厚生病院	寺島耳鼻咽喉科医院
名寄市立総合病院	なかむら耳鼻咽喉科医院
遠軽厚生病院	のなか耳鼻咽喉科・気管食道科
北斗病院	くまいクリニック
豊岡中央病院	大橋耳鼻咽喉科医院
市立根室病院	いちかわ耳鼻咽喉科医院
深川市立病院	かなせき耳鼻咽喉科医院
富良野協会病院	ながやま一番通りクリニック
森山病院	いまだ耳鼻咽喉科
士別市立病院	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
国保公立芽室病院	本間クリニック
共愛会病院	
函館協会病院	

（順不同）

(2005)」[7] に基づいて行った。

2008年の旭川市のシラカンバ花粉の飛散量は例年と比較して非常に多く，観測史上最高の飛散数であった（2472個/cm^2：かなせき耳鼻咽喉科医院調査）。その年の旭川市内のシラカンバ花粉飛散状況（**図1**）によれば，飛散開始日は4月20日であり，それ以降，2度のピークを認め，6月13日に終了している。これを参考に，飛散開始日より1週間以上前（3月31日～4月12日）にプランルカストが投与された群を初期療法群，飛散ピーク期（4月20日～5月2日）に投与された群を飛散期治療群と分類し，飛散ピーク後（5月7～14日）まで，症状等の推移を比較した。プランルカストは450mg（4カプセル）を1日2回に分けて経口投与した。併用薬については，必要に応じて使用可とし，併用薬および使用量を調査票に記入することとした。

鼻アレルギー診療ガイドラインおよびJRQLQにおける各症状スコア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。併用薬の使用量については，medication score[7] を用いた。すなわち1日常用量を標準として，第1・第2世代抗ヒスタミン薬，ケミカルメディエーター遊離抑制薬，点鼻用血管収縮薬を1点，鼻噴霧用ステロイド薬を2点，経口ステロイドと抗ヒスタミン薬の合剤を3点として算出した。



旭川市かなせき耳鼻咽喉科医院ホームページより

図1　旭川市内のシラカンバ花粉飛散状況（2008年）

数値は全て平均値±標準偏差で示し，統計処理は，Mann-Whitney U testを用い，P<0.05で有意差ありと判定した。

Ⅱ　結　　果

対象患者は，初期療法群60例（男性15例，女性45例：平均年齢40.1±14.0歳），飛散期治療群65例（男性17例，女性47例，未記入1例：平均年齢46.0±17.3歳）であった。性別には有意差はなく，年齢は初期療法群が有意に若年であった（P<0.05）。

1．鼻アレルギー診療ガイドラインにおける症状スコアの推移

くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の3症状とも，初期療法群は飛散期治療群と比較して，飛散ピーク期のスコアは有意に低かった。また，日常生活の支障度に関しても同様であった（**図2**）。

2．JRQLQⅠスコアの推移

鼻炎の3大症状である水っぱな，くしゃみ，鼻づまりのスコアは，初期療法群では，飛散期治療群と比較して，飛散ピーク期および飛散ピーク後のスコアが有意に低値を示した。また，鼻のかゆみ，目のかゆみ，涙目のスコアに関しても，初期療法群は飛散期治療群と比較して飛散ピーク期では3症状とも，飛散ピーク後では涙目のみ有意に低値を示した（**図3**）。

3．JRQLQⅡスコアの推移

QOLのドメイン別の解析を行った。日常生活，戸外活動，社会生活，睡眠，身体機能，精神生活の6ドメインとも，初期療法群では，飛散期治療群と比較して，飛散ピーク期および飛散ピーク後のスコアが有意に低値を示した（**図4**）。

4．JRQLQⅢスコアの推移

総括状態の評価を行った。初期療法群では，飛散期治療群と比較して，飛散ピーク期および飛散ピーク後のスコアが有意に低値を示した（**図5**）。

5．Medication scoreの推移

初期療法群のスコアは，飛散開始前，飛散ピーク期，飛散ピーク後を通じて，ほぼ同じ値で推移しており，飛散期治療群と比較して，

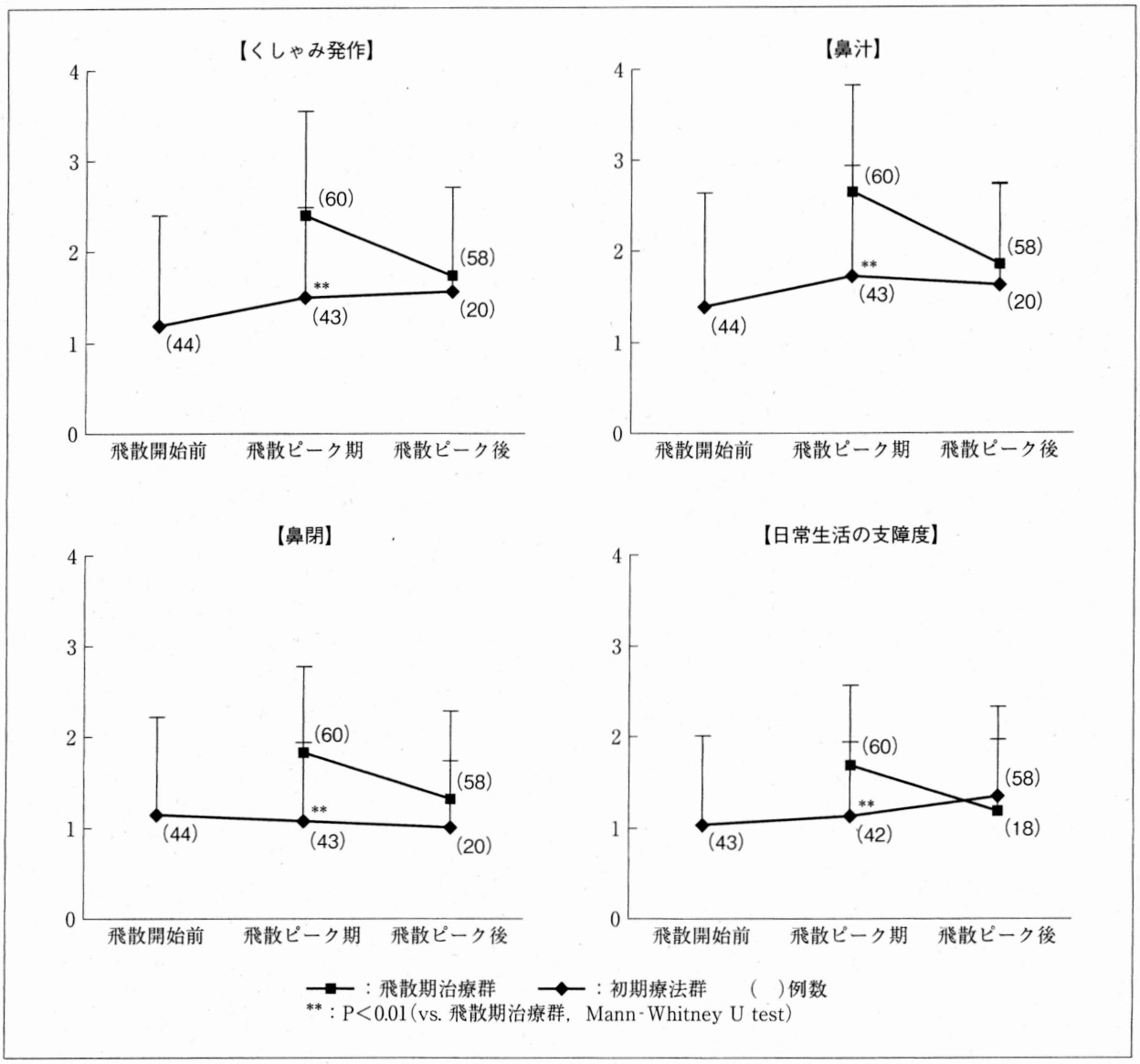


図2　鼻アレルギー診療ガイドラインにおける症状スコアの推移

飛散ピーク期および飛散ピーク後のスコアは有意に低値を示した（**図6**）。

Ⅲ　考　　察

近年，花粉症治療において，症状を少しでも軽減させ，さらに症状発現を遅延させる目的で，花粉の飛散前より薬物治療を開始する初期療法が注目され，いくつかの臨床研究[12)~14)]が報告されている。しかしながら，いずれもスギ花粉症が対象となっており，シラカンバ花粉症で検討された報告はない。シラカンバはカバノキ科・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。国内の花粉症患者の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，シラカンバ花粉症が北海道での代表的な花粉症である。シラカンバ花粉症はスギ花粉症同様に，鼻汁，くしゃみ，鼻閉の3症状のほかに，鼻や目のかゆみ，涙目を呈する。また，頭痛，頭重感，嗅覚低下，倦怠感などの症状によって，QOLが著しく低下する疾患である。よって，シラカンバ花粉症を対象に初期療法の有用性を検討することは，北海道内の花粉症患者の治療を構築

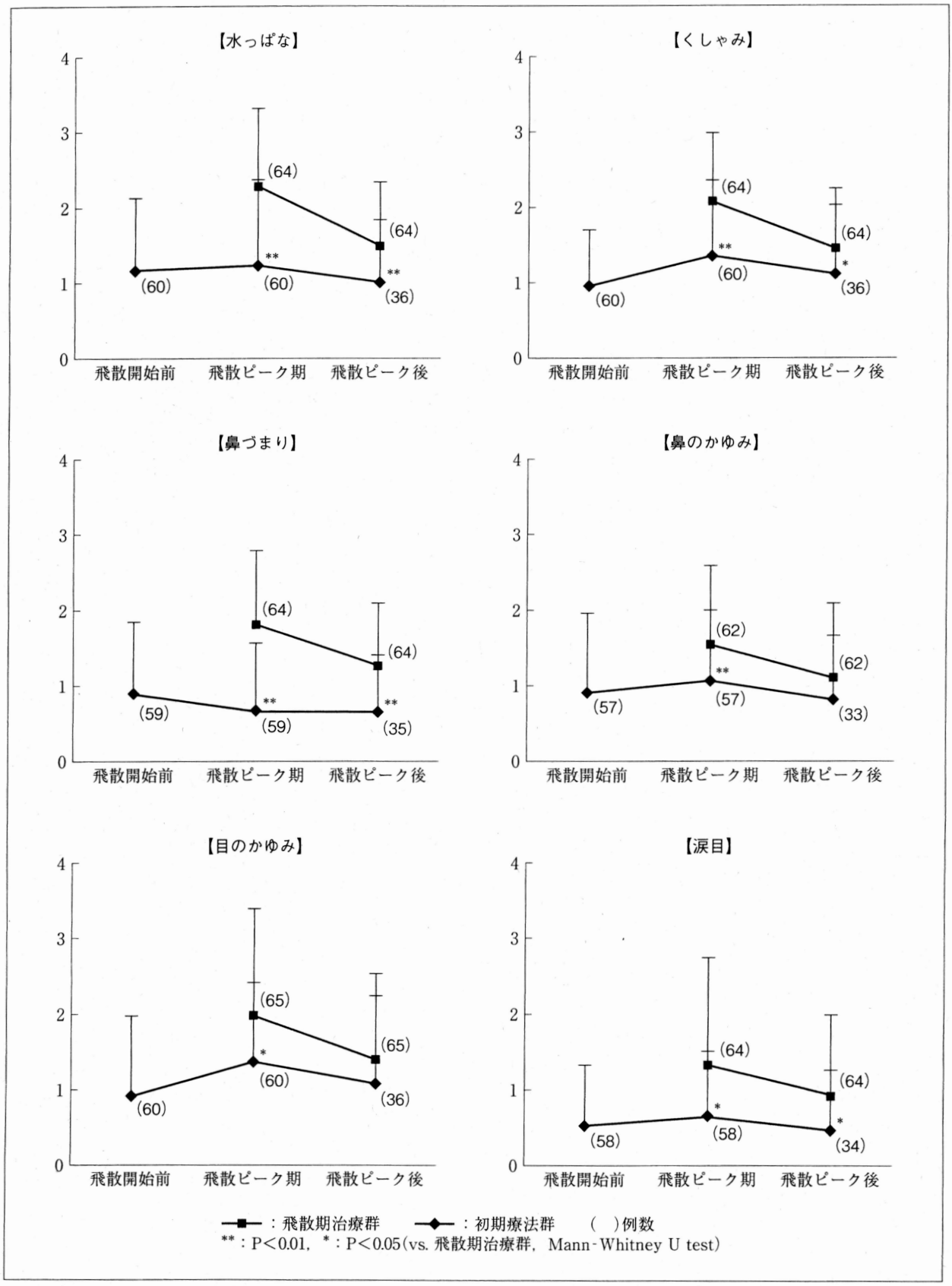


図3　JRQLQⅠスコアの推移

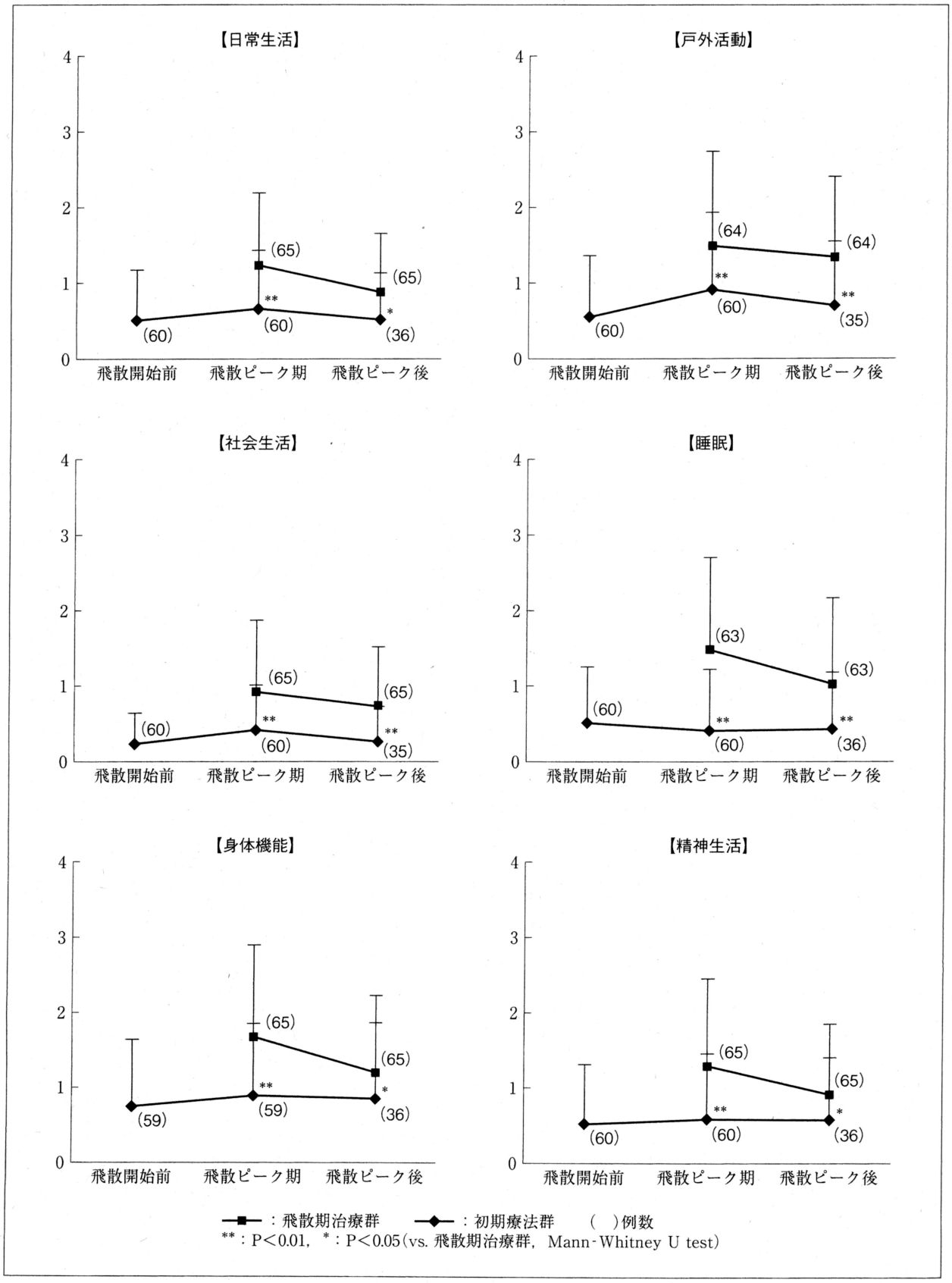


図4　JRQLQⅡスコアの推移

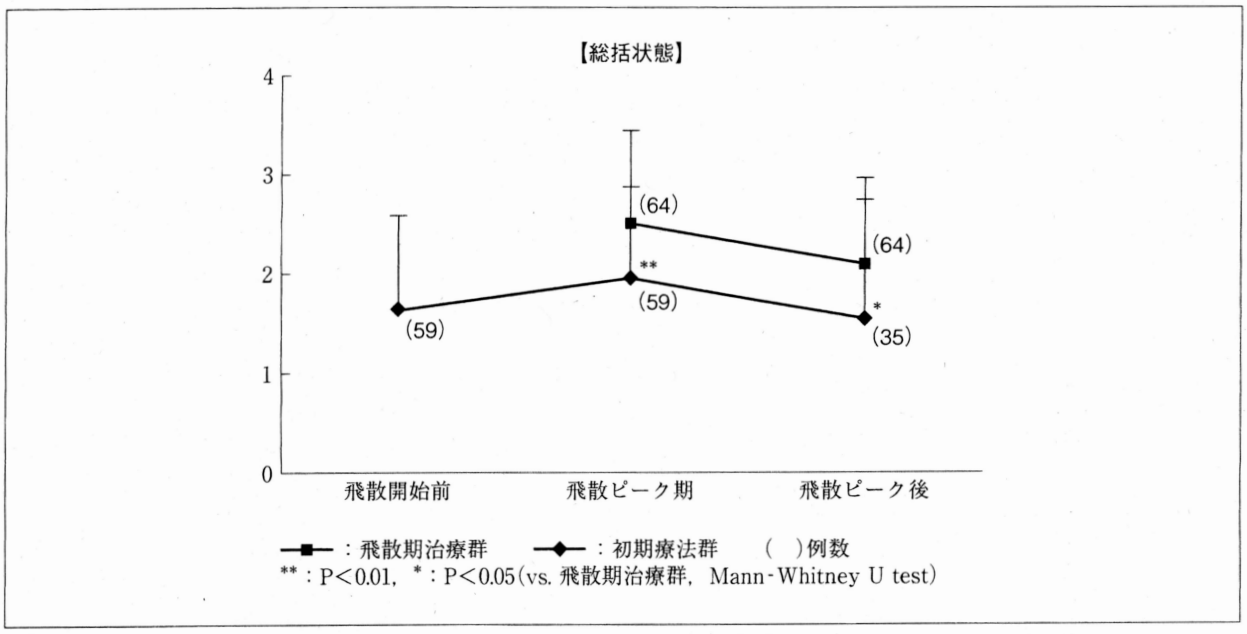


図5　JRQLQⅢスコアの推移

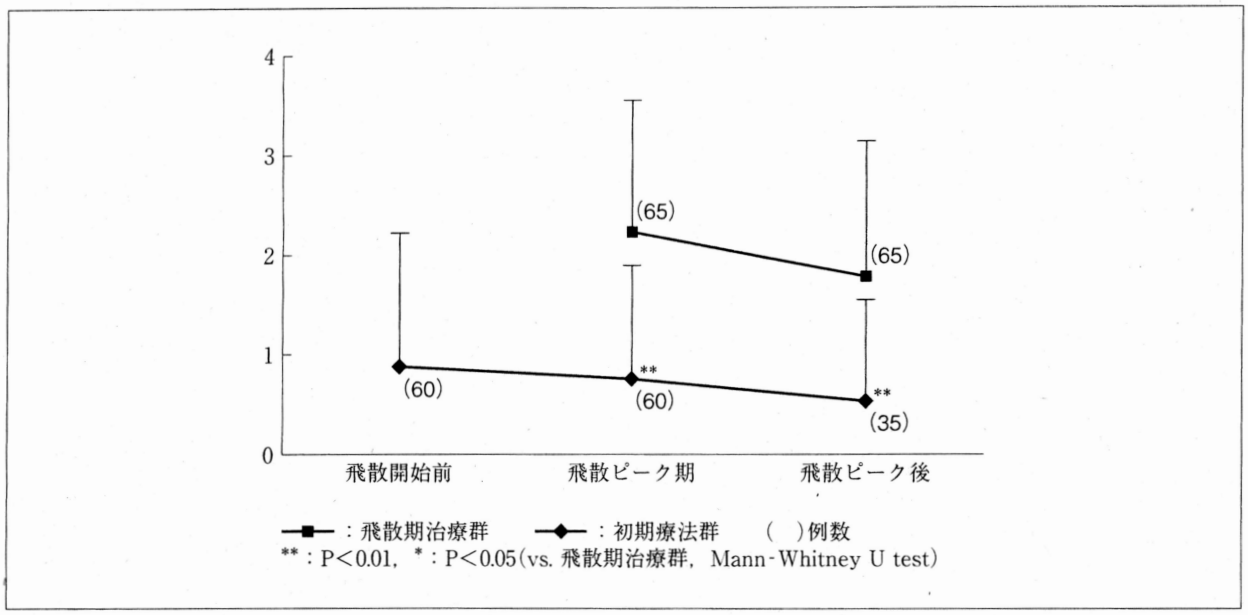


図6　Medication scoreの推移

していく上で必要なことと考えられる。

「鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版」[4]において花粉症の初期療法の項目で記載のある薬剤は，第2世代抗ヒスタミン薬，ケミカルメディエーター遊離抑制薬，Th2サイトカイン阻害薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗プロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2薬の5剤である。ロイコトリエン受容体拮抗薬の1つであるプランルカストは，鼻閉と深く関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り，鼻閉に高い有効性を示し，くしゃみや鼻汁に対しても第2世代抗ヒスタミン薬に匹敵する効果があるとされている[4)6)7)]。スギ花粉症に対しても，初期療法における有効性が報告[8)~10)]されている。

われわれ[15]は，以前にロイコトリエン受容体拮抗薬の1つであるプランルカストがシラカンバ花粉症に対して有効であることを報告しており，今回，プランルカストが初期療法に有効かどうかを検討した。その結果，花粉飛散開始1週間以上前よりプランルカストを投与することによって，飛散ピーク期のくしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の増悪は明らかに抑制された。JRQLQにおける鼻症状スコアでは飛散ピーク期だけではなく，飛散ピーク後も飛散期治療群に比して有意差を認めており，初期療法の有効性を評価する場合には患者記入式の評価も有用と考えられた。また，鼻症状だけではなく，鼻・目のかゆみや涙目にも症状軽減効果を認めた。QOLに関しても日常生活や戸外活動等，全てのドメインにおいて初期療法群は飛散ピーク期におけるスコアの上昇を抑制しており，症状を軽減させることでQOLの低下を抑制していると考えられた。特に，シラカンバ花粉症において鼻閉症状は患者QOL低下に強く関与する[15]ことから，鼻閉症状を軽減することで患者QOLの低下が抑制された可能性が考えられる。さらに，初期療法群では飛散期治療群と比較して第2世代の抗ヒスタミン薬や鼻噴霧用ステロイド等の使用量も少量であったことから，医療コスト的にも有用だと考えられた。

プランルカストによる初期療法が，症状を軽減させた機序として，ロイコトリエンによる鼻粘膜への好酸球浸潤を早期にブロックしたことで，花粉飛散期における鼻症状の増悪を抑制したためと考えられた。鼻・目のかゆみや涙目の増悪を抑制する機序は不明であるが，他の検討[16]でもプランルカストによる初期療法によって，眼症状の軽減効果が報告されており，ロイコトリエンは花粉によるアレルギー反応全体に対して少なからず関与している可能性がある。

花粉症患者の初診時に，薬物治療に期待することを調査した検討[17]では，効果面が上位を占めるものの，「眠くならないこと」も48.3%で3位となっていた。本検討の対象患者も平均年齢は40.6歳と比較的若い世代が多く，勉学や仕事への影響が少ない薬剤が望まれる。ロイコトリエン受容体拮抗薬は，抗ヒスタミン作用を有しないことから「眠気」を生じる可能性が低く，症状発現前から投与する初期療法の薬剤として適していると考えられる。またロイコトリエン受容体拮抗薬は抗ヒスタミン薬と比べ，即効性に欠けるとされるが，花粉飛散開始1週間以上前からの投与で症状抑制が実現できており，内服コンプライアンス上も有利と考えられる。本検討において，有効性および安全性の面から考えて，シラカンバ花粉症の初期療法において，プランルカストは有用であると考えられた。

ま　と　め

シラカンバ花粉症において，プランルカスト初期療法群は，飛散期治療群と比較して，飛散ピーク期および飛散ピーク後の症状およびQOL悪化を有意に抑制した。また，併用薬の使用量に関しても初期療法群では有意に少なかった。これらのことから，シラカンバ花粉症に対するプランルカストの初期療法は，症状軽減，QOLの悪化抑制，医療コスト削減の観点から有用と考えられた。

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）中丸裕爾．病診・診診連携 シラカバ花粉症．鼻アレルギーフロンティア　2008；**8**(1)：41-46.

3）平石光俊，小島千絵，石塚洋一．季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）に対するロイコトリエン受容体拮抗剤の予防効果．耳鼻咽喉科展望　2007；**50**(2)：121-127.

4）第5章 治療．In：鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会（編），鼻アレルギー診療ガイドラ

イン―通年性鼻炎と花粉症―2009年版（改訂第6版）. 東京, ライフサイエンス出版；2009. p.34-62.

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, 臼井信郎, 今野昭義, 坂倉康夫, 石川　哮, 中島光好. プラン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―. 耳鼻と臨床 1998；**44**：47-72.

7）第5章 治療. In：鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会（編）, 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, ライフサイエンス出版；2005. p.32-56.

8）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.

9）清水保彦, 片岡真吾, 青井典明, 村田明道, 木村充宏, 佐野千晶, 佐野啓介, 川内秀之. スギ花粉症におけるロイコトリエン受容体拮抗薬（プランルカスト）の有用性の検討. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー　2008；**26**(1)：23-29.

10）Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Gotoh M, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in the prevention of cedar pollinosis in a community setting. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009；**19**(3)：195-203.

11）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**（Suppl.）：1-20.

12）兵　行義, 増田勝己ほか. ロラタジンによるスギ花粉症に対する初期療法の有効性. 耳鼻臨床 2009；**102**：689-697.

13）片岡真吾, 石光亮太郎ほか. スギ花粉症に対する塩酸セチリジンの臨床効果の検討―連続した4年間の臨床効果の比較―. 耳鼻と臨床　2005；**51**；226-239.

14）吉岡　剛, 石井彩子ほか. スギ花粉症におけるベシル酸ベポタスチン初期療法の効果について. 耳鼻咽喉科展望　2006；**49**：94-105.

15）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. 新薬と臨牀　2009；**58**(11)：1947-1959.

16）上野員義, 内薗明裕, 山本　誠. スギ花粉飛散前の初期療法におけるプランルカストの有用性. 耳鼻咽喉科展望　2010；**53**(3)：205-210.

17）稲川俊太郎, 有元真理子, 矢橋奈緒子, 谷川　徹, 平山　肇, 小川徹也, 稲福　繁, 植田広海. スギ・ヒノキ花粉症患者への初期療法の検討―pranlukast（オノン®）投与による検討―. *Prog Med.* 2010；**30**：2663-2673.