

(学術資料)

## 局所ステロイド薬によるスギ花粉症の予防療法

芦田 恒雄

芦田耳鼻咽喉科医院 〒577 東大阪市小阪3-4-51  
(1996年9月25日 受理)Prophylactic Treatment for *Sugi* Pollinosis with Topical Corticosteroids

Tsuneo ASHIDA

ASHIDA ENT CLINIC, Kosaka 3-4-51, Higashiosaka, 577 Japan

## はじめに

スギ花粉症にみられる多彩な症状のうち、鼻症状の発現予防を目的として、局所ステロイド薬を季節前から用いる試みがなされている<sup>(1-4)</sup>。著者も1986年からこれを行ない、自覚症状による効果判定法によれば、1994年までの9シーズンにおいて優れた予防効果が得られたことを報告した<sup>(5)</sup>。1995年からは、自覚症状による効果判定法にくわえ、重症度分類による客観的な効果判定も行なっている。大量のスギ花粉飛散がみられた1995年の予防成績をみると、どちらの効果判定法でも無効例がかなり存在した。無効の原因が明らかになれば、スギ花粉大量飛散年の予防効果をさらに高めることができると思われることから、有効群と無効群との間にどのような相異があるかを検討した。

## 対象ならびに方法

1. 対象：スギ開花期に花粉症々状があり、スギ花粉アレルギーエキスによる皮膚試験および／あるいはRASTが陽性で、1995年に予防療法を希望して受診したスギ花粉症患者は342名であった。このうち、転居などの理由により予防療法の効果判定ができなかった3名を除く339名(男性116名、女性223名、年齢8～78歳、平均40.2歳)が対象となった。

2. 薬剤：主症状、年齢を考慮し、市販の局所ステロイド薬(表1)から最適と思われる薬剤を選択、処

方した。原則として、1月中旬までに予防を開始した症例については1日1回、両側鼻腔各1噴霧づつから始め、症例に応じて適宜1日2回噴霧に増量した。また、1月下旬以降に予防を開始した症例には1日2回、1回1噴霧から開始した。前年までの予防効果をみて、1月上旬から1日2回、1回1噴霧を指示した症例もあった。予防治療非施行年の花粉症々状がヒノキ科花粉の飛散ピークまでに終わる症例には4月上旬まで、ヒノキ科花粉の飛散終了頃まで症状を有する症例には4月末までの薬剤使用を薦めた。

3. 効果判定法：鼻症状の程度(表2)<sup>(6)</sup>による重症度分類(表3)<sup>(6)</sup>にしたがい、予防治療非施行年の重症度と、1995年のそれを比較し、表4によって予防効果を判定し、有効、無効の2種類に分類した。対象の予防療法非施行年の重症度は、重症272名、中等症44名、軽症23名であった。

4. 予防療法の効果に及ぼす因子の検討：性別、年齢、重症度、予防療法開始日、1日2回噴霧開始日、薬剤使用状況、通年性鼻アレルギーとの重複感作の有無について、予防療法有効群と無効群の間の有意差を検定した。

5. スギ花粉飛散調査：Durham型標準花粉捕集器を用い、24時間毎に交換して染色したスライドグラスに24mm×60mmのカバーグラスをかけて全視野のスギ花粉数を検鏡した後、1cm<sup>2</sup>当りの数として表わした。

表 1. 市販局所ステロイド薬

一 般 名	商 品 名
プロピオン酸ベクロメタゾン	アルデシン アルデシンミニ鼻用 アルデシンAQネーザル ベコナーゼ リノコート タウナス ペンブリン
プロピオン酸フルチカゾン	フルナーゼ点鼻液
フルニソリド	シナクリン点鼻液

表 2. 症状の程度

種 類	程 度			
	卍	卍	+	-
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	11回以上	10～6回	5～1回	0
鼻 汁 (1日の平均擤鼻回数)	11回以上	10～6回	5～1回	0
鼻 閉	鼻閉が非常に強く、 口呼吸が1日のうち かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日のうち ときどきあり	口呼吸はまったく ないが、鼻閉あり	な し
日常生活の支障度	仕事が手につかない ほど苦しい	(卍)と(+)の 中間	仕事にあまり 差し支えない	支障なし

表 3. 重症度分類

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻汁			
		卍	卍	+	-
鼻	卍	重 症	重 症	重 症	重 症
	+	重 症	中 等 症	中 等 症	中 等 症
閉	+	重 症	中 等 症	軽 症	軽 症
	-	重 症	中 等 症	軽 症	無 症 状

表 4. 効果判定法

有 効	無 効
重 症 → 中 等 症	重 症 → 重 症
重 症 → 軽 症	中 等 症 → 重 症
重 症 → 無 症 状	中 等 症 → 中 等 症
中 等 症 → 軽 症	軽 症 → 重 症
中 等 症 → 無 症 状	軽 症 → 中 等 症
軽 症 → 無 症 状	軽 症 → 軽 症

表 5. 重症度別予防効果

	有 効	無 効	合 計
重 症	180	92	272
中 等 症	28	16	44
軽 症	9	14	23
合 計	217	122	339

## 結 果

1. 局所ステロイド薬の予防効果：対象 339 名中、有効は 217 名 (64.0%)、無効は 122 名 (36.0%) であった。

### 2. 各因子と予防効果

(a) 性別：男性 116 名のうち有効は 79 名で、女性 223 名中有効は 138 名であった。性差と予防効果との間には有意水準 5% で差はみられなかった。

(b) 年齢：有効群の年齢は 9 歳から 78 歳、平均 40.4 歳で、無効群のそれは 8 歳から 65 歳、平均 40.0 歳であった。年齢と予防効果の間にも危険率 5% で有意差はみられなかった。

(c) 重症度：重症度別予防効果を表 5 に示した。重症と中等症、中等症と軽症との間には有意差はみられなかったが、重症と軽症との間には有意差があり、重症の方に有効例が多かった ( $P < 0.01$ )。

(d) 予防療法開始日：有効症例の予防療法開始日は 1994 年 12 月 15 日から 1995 年 3 月 2 日 (平均 1 月 20 日)、無効症例のそれは 1994 年 12 月 12 日から 1995 年 2 月 24 日 (平均 1 月 21 日) であり、予防療法開始日と効果との間に有意差は認められなかった。

(e) 1 日 2 回噴霧開始日：有効例では 1 月 1 日か

ら 3 月 2 日 (平均 1 月 28 日)、無効例では 1 月 1 日から 3 月 9 日 (平均 1 月 30 日) で、やはり有意差はなかった。

(f) 薬剤使用状況：77% の症例が指示通り使用していた。そのうちの 67% が有効であったが、噴霧をとどきき忘れた、あるいは、かなり忘れた症例の有効率との間に有意差はなかった。

(g) 通年性鼻アレルギーとの重複感作の有無：通年性鼻アレルギーとの重複感作症例 64 名、通年性鼻アレルギーとの重複感作がないかスギ単独感作症例 275 名中、有効はそれぞれ 39 名と 178 名であり、 $\chi^2$  検定において有意差は認められなかった。

## 考 察

本論文は、局所ステロイド薬の有効性をみるためのものではなく、すでに優れた薬効が認められているこの薬剤をどのように用いればさらに有効な予防効果が得られるかについて考察したものである。

予防療法希望者数の変遷：図 1 は、1986 年から 1996 年の 11 年間について、当院を受診したスギ花粉症患者数と局所ステロイド薬による予防療法施行者数ならびに各年次のスギ花粉捕集数を示している。この

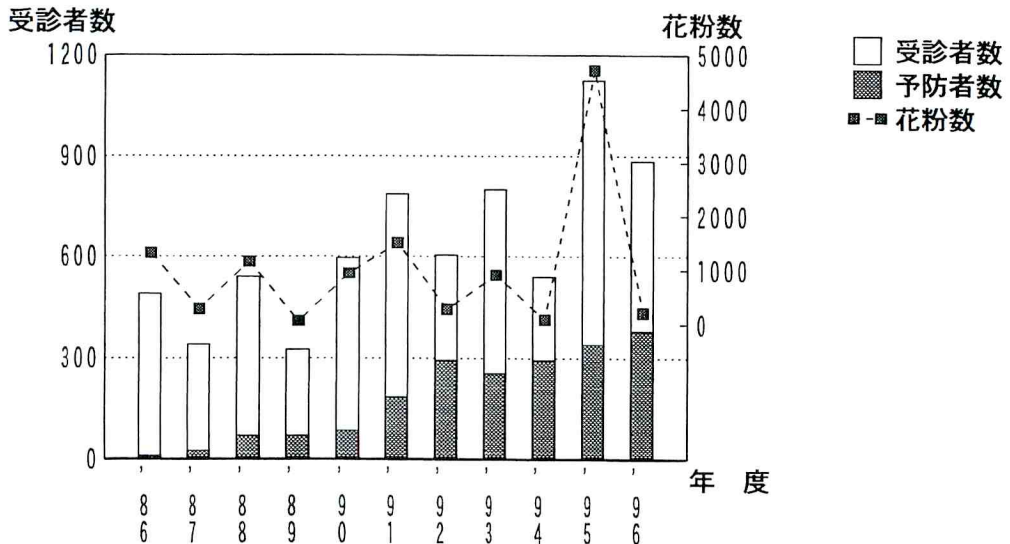


図1. 年次別スギ花粉症受診者数, 局所ステロイド薬による予防療法施行者数とスギ花粉捕集数

図から, 各年次毎のスギ花粉症患者受診者数の変動は, スギ花粉捕集数のそれとかなり一致していることと, 予防療法希望者が年々増加の傾向にあることが窺える。

薬剤の選択: くしゃみ, 水性鼻漏を主症状とする症例にはガス圧が比較的弱いものか水溶液を, 鼻閉を主とする症例にはガス圧が強いものを選択した. 小学生には主に水溶性の薬剤を処方した. また, 受診回数が少なくてすむことを目的として, 1剤で使用できる回数が多いものを選んだ.

効果判定法と有効率: 予防療法非施行年の症状と比較して, 無症状あるいは軽かった場合を有効, 同じかむしろひどかった場合を無効とする方法によって判定(自覚症状による判定法)すると, 1995年における予防療法の有効率は85.4%であった. 重症度分類を用いた効果判定法による有効率64.0%との差が生じた原因として以下のようなことが考えられる. 予防療法非施行年の鼻閉, くしゃみとも(卍)の症例が予防治療により, くしゃみや水性鼻漏がまったくでなくても, 鼻閉の程度が不変であったため, 重症度分類では「無効」になったが, 患者は「軽かった」とし, 自覚症状によって判定すると「有効」になった場合や, あるいは逆に, くしゃみの回数は予防療法非施行年と同じであっても, 鼻閉がまったくなく, じゅうぶんな睡眠がとれた症例では, 重症度分類による効果判定法では「無効」でも, 患者は「軽かった」と表現するため,

自覚症状による効果判定法では「有効」になった場合などである.

予防効果に影響する因子: 予防療法を早くから始めると有効率が高くなると予想していたが, 推計学上予防療法開始日は, 有効群, 無効群の間に有意差がみられなかった. また, 噴霧を少々忘れることがあっても予防効果に影響はないという結果であった.

局所ステロイド薬の作用機序: Mygindらは, 鼻アレルギーに局所ステロイド薬を用いる理論的根拠が, 鼻粘膜 receptor level における薬剤濃度が高くなることと, 全身的な副反応が少ないことにあると述べ, 抗原提示細胞, T細胞機能, 好塩基性細胞数, ヒスタミンやトリプターゼの放出, 好酸球の蓄積と活性化や鼻粘膜の過反応性などに及ぼす局所ステロイド薬の影響に関する緒家の研究報告を総括した<sup>(7)</sup>.

花粉症では当該植物の開花期に鼻粘膜上皮の tryptase-only positive mast cell が正常対照に比べて有意に増加するとされている<sup>(8)</sup>. 局所ステロイド薬が鼻アレルギー患者鼻粘膜の肥満細胞数に及ぼす影響について, 減少はみられなかったという報告<sup>(9)</sup>もあるが, 減少するとした報告<sup>(10-15)</sup>が多い.

ヒスタミンは, 種々存在が認められている化学伝達物質の中でもっとも重要なものであり, 鼻アレルギー患者鼻粘膜中のH<sub>1</sub>レセプターが増加していること<sup>(16)</sup>が知られている. また, Pipkornら<sup>(9)</sup>は, カバノキ



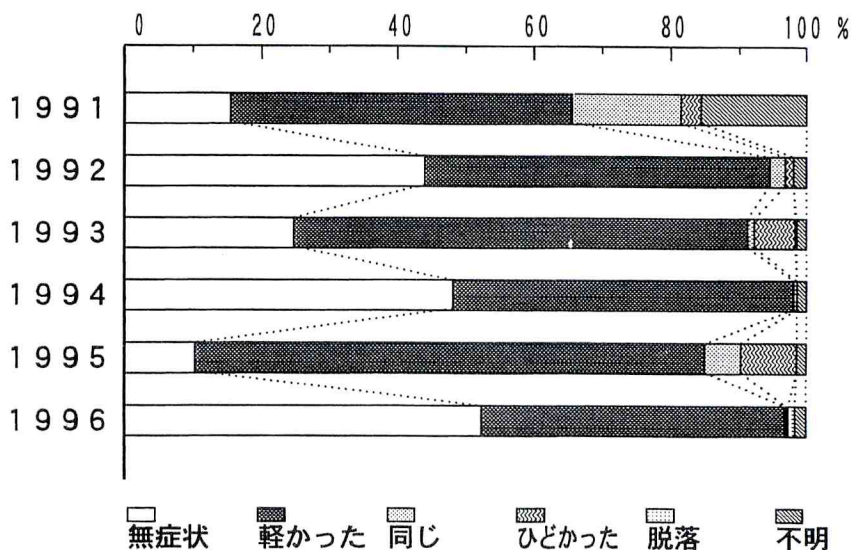


図2. 自覚症状による効果判定法に基づく年次別有効率

科花粉症患者18名を対象とし、6名には局所ステロイド薬である budesonide を季節前から投与し、他の12名には予防投与を行わずに、カバノキ科花粉飛散前と飛散中に下鼻甲介粘膜の一部を試切してヒスタミン含量を測定した。その結果、季節前からの投与群は対照群に比べ、下鼻甲介粘膜のヒスタミン含量は有意に低下していたと報告した。

Connell は、ブタクサ花粉症患者を対象として、非開花期に13週間にわたってブタクサ花粉を鼻から吸入させたところ、次第に少ない量の花形で花粉症々状が誘発されるようになったと述べた<sup>(17)</sup>。これは、花粉症患者がその原因となった花粉を続けて吸入しているうちに鼻粘膜の過敏性が漸次増加することを意味しており、“priming effect”と呼ばれている。花粉によって生じるこのような鼻粘膜の過敏性は、局所ステロイド薬の季節前投与によって予防できる<sup>(18)</sup>。

より優れた予防効果を得るための工夫：スギ花粉症患者に対して局所ステロイド薬で予防療法を行ない、検討の結果、重症例では軽症例より有効であったものの、性、年齢、治療開始日、増量日、薬剤使用状況、通年性鼻アレルギーとの重複感作の有無はほとんど予防効果に影響しなかった。しかしながら、局所ステロイド薬の作用機序を考慮すれば、早期から鼻粘膜の過敏性を抑制することにより、さらに高い予防効果を期待できるのではないかと推察される。そこで、1996

年1月下旬以降に予防療法を希望して来院したスギ花粉症患者に対しては、1日2回から開始したのは前年と同じであるが、1週間から10日間は1回2噴霧を原則とした。1996年の結果をまとめると、局所ステロイド薬による予防療法施行380名中、重症度分類による判定法で有効例が350名(92.1%)、自覚症状による判定法では370名(97.4%)が有効であった。有効例中、無症状は199名(52.4%)であった。1996年のスギ花粉捕集数が前年のその5%にすぎなかったため、単純に有効率が上がったということはいえない。しかし、自覚症状による判定法で効果を示した図2と、図1のスギ花粉捕集結果から明らかなように、1996年のスギ花粉捕集数は1994年のその2倍であったにもかかわらず、「無症状」と「軽かった」症例の比率が逆転している。

空中花粉調査で初めてスギ花粉がみつかり、その後連続して捕集されなくても症状が発現して受診する症例が次第に増加してくる<sup>(19, 20)</sup>。したがって、今後さらに予防効果を高めるためには、スギ花粉観測の結果をじゅうぶん考慮に入れることが必要である。いったんスギ花粉が観測されれば、それが1月以前の時点であっても、スギ花粉症患者の鼻粘膜過敏性が亢進し始めるものと考えべきである。

具体的には次のような治療計画がよいと思われる。

- (1) スギ花粉が観測される前から予防療法を始め

る場合：1日1回，1回1噴霧から始め，スギ花粉が観察されたら1日2回，1回1噴霧に増量する。

(2) 予防療法開始日が，スギ花粉が初めて観察された日以後と，その1週間後との間である場合：1日2回，1回1噴霧から開始する。

(3) 予防療法開始日が，スギ花粉が初めて観察された日の1週間以後である場合：1日2回，1回2噴霧から始め，10日ないし14日後1日2回，1回1噴霧に減量する。

ここでいう「スギ花粉が初めて観察された日」というのは，毎年必ず1月以降にスギ花粉が観察される地域では「空中花粉測定と花粉情報標準化委員会」<sup>(21)</sup>で定義された「初観測日」に相当するが，過去に，前年の12月に捕集の既往がある地域では，12月に初めて観察された日ということになる。

このように，鼻粘膜の過敏性をまず抑制することが大切である。その後は1日2桁のスギ花粉が捕集され始める頃から1日2回，1回2噴霧に増量すれば，鼻粘膜の過敏性はさらに抑制され，無症状で経過する症例がさらに増える可能性がある。

副反応：局所ステロイド薬の使用により，鼻中隔に穿孔をきたしたという症例報告<sup>(22)</sup>があるが，鼻の刺激症状以外に著者はこれまで副反応の経験はない。その刺激症状は薬剤を変更することで，使用を中止せざるを得ないような事態にはいたらなかった。

## ま と め

1) 1995年に予防療法を希望して受診したスギ花粉症患者のうち，経過が明らかな339名を対象として，予防療法に影響すると思われる因子について，有効群と無効群との間の有意差を検定した。

2) 予防療法非施行年の症状が重症の症例は，それが軽症の症例より有意に有効であった ( $P < 0.01$ )。

3) しかし，性，年齢，予防療法開始日，薬剤増量日，薬剤使用状況，通年性鼻アレルギーとの重複感作の有無については，両群の間に有意差は認められなかった。

4) 空中花粉調査で初めてスギ花粉が観察されると，その後は連続して捕集されなくても，スギ花粉症患者の鼻粘膜過敏性は次第に亢進し始めるものと考えべきである。

5) その有効性をさらに高めることが期待される具体的な予防方法について述べた。

## 文 献

- (1) 野村公寿，小松信行，飯田政弘：スギ花粉症に対するベクロメタゾンの季節前からの投与成績。アレルギーの臨床 7, 217-221 (1987)。
- (2) 藤崎洋子：スギ花粉症に対するシナクリン点鼻液の予防投与。アレルギーの臨床 8, 1021-1026 (1988)。
- (3) 小川浩司，橋口一弘，浜田はつみ，山崎嘉司：ベクロメタゾンによるスギ花粉症予防効果。耳鼻臨床 84, 1489-1496 (1991)。
- (4) 榎本雅夫，畠田猛真，新井宏紀，横山道明：スギ花粉症に対するBeclomethasone Dipropionate Nasal Spray (ALDECIN®) の予防効果。耳展 36, 199-212 (1993)。
- (5) 芦田恒雄：実地医家からみた花粉症の治療。アレルギーの臨床 15, 184-187 (1995)。
- (6) 奥田 稔，石川 哮，大山 勝，今野昭義，馬場廣太郎，馬場駿吉，茂木五郎：鼻アレルギー(含花粉症)の診断と治療。牧野莊平監修，アレルギー疾患治療ガイドライン。ライフサイエンス・メディカ pp.61-74 (1993)。
- (7) Mygind, N. and R. Dahl: The rationale for use of topical corticosteroids in allergic rhinitis. Clin. Exp. Allergy 26 (Suppl 3), 2-10 (1996)。
- (8) Bentley, A.M., M.R. Jacobson, V. Cumberworth, J.R. Barkans, R. Moqbel, L.B. Schwartz, et al.: Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: Increase in activated eosinophils and epithelial mast cells. J. Allergy Clin. Immunol. 89, 877-883 (1992)。
- (9) Pipkorn, U. and L. Enerbäck: Nasal mucosal mast cells and histamine in hay fever. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 84, 123-128 (1987)。
- (10) Okuda, M., K. Sakaguchi and H. Ohtsuka: Intranasal beclomethasone: Mode of action in nasal allergy. Ann. Allergy 50, 116-120 (1983)。
- (11) Otsuka, H., J.A. Denburg, A.D. Befus, D. Hitch, P. Lapp, R.S. Rajan, J. Bienens-tock, and J. Dolovich: Effect of beclomethasone dipropionate on nasal meta-

- chromatic cell subpopulations. *Clin. Allergy* **16**, 589-595 (1986).
- (12) Gomez, E., J.E. Clague, D. Gatland and R.J. Davies : Effect of topical corticosteroids on seasonally induced increases in nasal mast cells. *Br. Med. J.* **296**, 1572-1573 (1988).
- (13) Meltzer, E.O., H.A. Orgel, E.A. Bronsky, C.T. Furukawa, J. Grossman, C.F. LaForce, et al. : A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J. Allergy Clin. Immunol.* **86**, 221-230 (1990).
- (14) 大西正樹, 肖水芳, 大久保公裕, 池田雅一, 横島一彦, 奥田稔 : Fluticasone Propionate 局所投与がスギ花粉症患者鼻粘膜粘液上皮層内浸潤細胞に与える影響. *アレルギー* **42**, 228-235 (1993).
- (15) Konno, A., T. Yamakoshi, N. Terada, and Y. Fujita : Mode of action of a topical steroid on immediate phase reaction after antigen challenge and nonspecific nasal hyperreactivity in nasal allergy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **103**, 79-87 (1994).
- (16) Iriyoshi, N., K. Takeuchi, A. Yuta, K. Ukai, and Y. Sakakura : Increased expression of histamine H<sub>1</sub> receptor mRNA in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* **26**, 379-385 (1996).
- (17) Connell, J.T. : Quantitative intranasal pollen challenges III. The priming effect in allergic rhinitis. *J. Allergy* **43**, 33-44 (1969).
- (18) Andersson, M., P. Andersson and U. Pipkorn : Topical glucocorticosteroids and allergen-induced increase in nasal reactivity : Relationship between treatment time and inhibitory effect. *J. Allergy Clin. Immunol.* **82**, 1019-1026 (1988).
- (19) 馬場廣太郎, 森朗子, 吉田博一 : 花粉症の初期療法. *アレルギーの臨床* **15**, 161-165 (1995).
- (20) 芦田恒雄 : 検鏡面積が異なるとスギ花粉観測項目値に相異がみられるか. *花粉誌* **42**, 67-69 (1996).
- (21) 佐橋紀男, 岸川禮子, 西間三馨, 長野準 : 日本における空中花粉測定および花粉情報の標準化に関する研究報告. *花粉誌* **39**, 129-134 (1993).
- (22) Soderberg - Warner, M. L. : Nasal septal perforation associated with topical corticosteroid therapy. *J. Pediat.* **105**, 840-841 (1984).

