

論文内容の要旨

Placebo-controlled study with OHIO chamber of prophylactic pranlukast for children
with Japanese cedar pollinosis: TOPIC-J III study

スギ花粉症患者におけるプラナルカストドライシロップの初期療法

-人工的花粉曝露 (OHIO chamber) と自然花粉曝露に対して-

TOPIC (Trial of OHIO Chamber Pranlukast inhibitory effect for cedar exposure)

日本医科大学大学院 頭頸部・感覚器科学

研究生 細矢 慶

Journal of Drug Assessment Vol. 3, 2014, 51-59 掲載

スギ花粉症は 1964 年に初めて報告された季節性アレルギー性鼻炎である。スギ花粉症の有病率は 1998 年の 16.2%から 2008 年の 26.5%と過去 10 年間で 10%以上増加している。6-7 歳は 10%弱、13-14 歳では 15%以上の通年性アレルギー性鼻炎患者がいるが、それ以上の花粉症の患者が指摘されている。

日本において、花粉の飛散は 2 月から 3 月中旬から 4 月上旬までであり、その間、スギ花粉症患者は鼻閉・くしゃみ・鼻水といった鼻の症状や目の症状をきたす。症状を抑制するために、花粉飛散前もしくは同時期から治療を開始することが重要であり、鼻閉に対する日本のガイドラインでは花粉飛散前に薬物療法を開始する初期療法や飛散後直ちに薬物療法を開始することを推奨している。

ロイコトリエンは鼻粘膜の血管に運ばれ、血管透過性を増加し、好酸球やマクロファージなどの炎症細胞の動きを促進させる。それ故にロイコトリエンはアレルギー性鼻炎の重要なケミカルエディターであり、その受容体拮抗剤 LTRA（ロイコトリエン受容体拮抗剤）が有用である。

臨床試験ではロイコトリエン受容体拮抗剤は抗ヒスタミン同様に花粉症に効果があると報告されている。花粉症における飛散前もしくは初期の LTRA 療法が症状を抑えるという報告もある。LTRA、プラナルカストは通年性アレルギー性鼻炎の大人に効果があり、花粉症に対してプラセボとの比較試験で優位に薬物療法の効果があることが示されている。本研究は、小児に対して OHIO チャンバーによる人工曝露と飛散期における自然曝露下でプラナルカストとプラセボでの無作為化、二重盲検、プラセボ比較試験にて薬物療法の効果を検討した。

対象は、皮膚テストでスギに対して陽性で、少なくとも 2 年以上前からの発症でスギ花粉飛散期に重症の鼻閉をきたす 10-15 歳のスギ花粉症の小児であり、診察結果で医師が当該試験の被験者としての的確と判断した 30 名を対象にした。スギ花粉の飛散する以前の 2 月 1 日から飛散期の 3 月 31 日にまで朝食後、夕食後の 1 日 2 回プラナルカストもしくはプラセボの内服を開始した。2 月 10 日（花粉飛散期早期）、被験者を OHIO チャンバーにてスギ花粉に 8000 個/m³、3 時間曝露させた。また、花粉飛散前の 1 月 24 日、花粉飛散期の 3 月 3 日に炎症を評価するために ECP（eosinophil cationic protein）を測定した。

鼻の症状を 2 月 1 日から 3 月 31 日まで毎日寝る前に（チャンバーでの曝露後は朝と昼も）鼻アレルギー日記に、くしゃみ、鼻水、鼻閉それぞれの症状の重症度は 0-4 のスコアで記載した。1 週間の平均スコアは 2 月 1 日からのそれぞれの症状と 3 つの合計スコアを 1 週目の平均スコアとの変化を比較した。ECP 量はスギ飛散前と飛散中で比較した。治験薬使用中は評価に影響を及ぼす薬剤の使用は禁じたが、花粉飛散時期に重度の症状が出現した際には、前日の鼻症状合計スコアが 4 点以上に限り、指定されたレスキュー治療薬の使用を可

とした。30 人中 5 人はアレルギー日誌の不足があったため 25 人（13 人がプラシルカスト群、12 人がプラセボ群）を検討した。第 1 週での鼻症状スコアに両者に有意さを認めなかった。

合計スコアは、プラセボ群の鼻症状スコアは第 2 週から第 7 週で有意に上昇を認めたが、プラシルカスト群においては、第 2-4 週で有意な上昇を認めなかったが、第 5-7 週で有意に上昇した。プラセボ群の ECP レベルは、花粉飛散期前と比べ花粉飛散量ピーク時は有意に増加したが、プラシルカスト群においては有意差な増加を認めなかった。

アレルギー性鼻炎の発病には軽微な初期の慢性炎症が関与すると考えられている。症状を来さないような低量の抗原に繰り返しさらされることで鼻粘膜に慢性炎症が引き起こされると考えられている。季節性アレルギー性鼻炎の患者に症状をおこす抗原量の 1/100 を季節外に繰り返し曝露させると鼻汁中のヒスタミンと ECP が上昇するという報告があるということから、初期療法もしくは早期に抗炎症薬による薬物療法を開始することは、症状を減らし QOL を保つ方法として理にかなっている。実際に、以前の実験で小児に OHIO チャンバーを用いて人工的に花粉を曝露させたところ、プラシルカストが ECP の増加を抑制した。つまり、プラシルカストの予防投与は鼻のアレルギー炎症を抑制することを示唆する。

今回の検証から、スギ花粉症の小児に対して、初期療法を用いて自然・人工曝露でロイコトリエン受容体拮抗剤の抑制効果を証明した。ロイコトリエン受容体拮抗剤は鼻汁の ECP の増加を抑制した。以上の結果からロイコトリエン受容体拮抗剤は、子供の花粉症に対する予防投与は好酸球を抑制し、有用である可能性が高いことが示唆された。