耳鼻免疫アレルギー（JJIAO） 32(3): 203–210, 2014

原　著

スギ花粉症初期療法における モメタゾンフランカルボン酸エステルの有効性

安田　誠[1]，呉本　年弘[1]，武藤　陽子[1]，浜　雄光[1,2]，櫻井　弘徳[3]
福島　一登[4]，浅野　純志[5]，久　育男[1]

[1] 京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
[2] 浜耳鼻咽喉科医院
[3] 四条烏丸耳鼻咽喉科
[4] 福島クリニック
[5] 浅野耳鼻咽喉科クリニック

スギ花粉症の治療法としては薬物療法が最も一般的である。なかでも鼻噴霧用ステロイド薬は軽症から重症まで様々な重症度に応じて用いられている。しかしながら，最新のガイドラインでも初期療法には鼻噴霧用ステロイド薬は記載がない。これは鼻噴霧用ステロイド薬の初期療法の報告が少なくevidenceとしてまだ不十分であることが一因と考えられる。そこで今回我々はモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下モメタゾン）を用いてスギ花粉症初期療法を行い，その効果を日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ No1）とピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburg Sleep Quality Index PSQI）を用いて評価することとした。

2012年スギ花粉飛散期にモメタゾン点鼻にて初期療法を行ったスギ花粉症患者すなわちモメタゾン点鼻群と無治療受診群に対してアンケート調査を行った。なおスギ花粉飛散期を前期・中期・後期に分けて比較検討を行った。その結果飛散中期からモメタゾン点鼻群は症状悪化を抑制し，また同時にQOL維持にも効果を認め，後期にもその効果は持続した。特に鼻閉症状については飛散後期まで持続的に抑制効果を認めた。PSQIによる睡眠スコアの比較では飛散中期のみ発症後受診群と有意差を認めた。

モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬はスギ花粉症初期療法に有用であると考えられた。

キーワード：モメタゾンフランカルボン酸エステル，スギ花粉症初期療法，JRQLQ，PSQI

はじめに

近年，スギ花粉症の増加が指摘されている。日本国内では通常2月に飛散開始となりヒノキ花粉症を合併した患者は5月上旬まで実に3ヵ月間病脳期間が続くことになる。スギ花粉症はその罹病率の高さや発症の低年齢化また症状の重症化も加わりまさに国民病と呼ばれるにふさわしい状態にある。スギ花粉症に対する最も一般的な治療法は薬物療法であり，鼻噴霧用ステロイド薬は強力な抗炎症作用を有するためガイドラインでは軽症以上のいずれの重症度にも汎用されている。しかしながら初期療法に対しては明確な記載はなく，clinical questionにコメントされるにとどまっている[1)]。これは鼻噴霧用ステロイド薬の初期療法の報告が少なくevidenceとしてまだ不十分であることが一因と考えられる。一方でスギ花粉症は鼻汁・くしゃみ・鼻閉などの鼻症状，眼のかゆみや流涙などの眼症状だけでなく，それらの症状が起因となり仕事や勉学といった社会活動にも支障を来たしQOLの低下を招くことが知られており，症状改善だけでなくQOL低下を防ぐことも治療の目標とすべきである[2)]。また近年花粉症症状のため夜間睡眠障害が引き起こされ，結果として日中のパフォーマンス低下が生じることが問題視されている[3)]。そこで今回我々は鼻噴霧用ステロイド薬の一つであるモメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬（以下モメタゾン点鼻）をスギ花粉症初期療法に用い，初期療法の効果を明らかにすべく研究を行うこととした。初期療法の効果は症状だけでなく，QOLや睡眠障害にも着目して検討してみることにした。

2013年10月24日受稿，2014年5月16日受理
別冊請求先：安田　誠
〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上がる梶井町465
京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
TEL: 075-251-5603, FAX: 075-251-5604
E-mail: myasu@koto.kpu-m.ac.jp

©2014 Japan Society of Immunology & Allergology in Otolaryngology

対象と方法

2012年スギ花粉飛散期に京都府立医科大学附属病院（京都市）もしくは関連施設を受診し，アンケート調査に同意が得られた成人スギ花粉症患者を対象とした。あらかじめスギ花粉飛散前からモメタゾン点鼻による初期療法を行っていたものは24名おり，これをモメタゾン点鼻群とした。なお今回のモメタゾン点鼻による初期療法はスギ花粉飛散開始前から最低3日間は点鼻を継続していたものとし，アンケート取得時にはモメタゾン点鼻薬単独で他剤を併用しているものは除外した。またスギ花粉飛散開始後に有症状でかつ無治療の状態で調査対象医療機関を受診したものは43名でありこちらは発症後受診群とした。今回の検討ではこの2群間を比較することにした（表1）。スギ花粉症の診断は花粉飛散期に典型的な症状を有し，スギ花粉特異的IgEが陽性のものとした。

2012年のスギ花粉飛散は京都市内において3月2日に飛散開始を迎え4月22日に飛散終了となった。総飛散数は2097個/cm^{2}であり，これは当教室での2001年から2012年までの平均飛散数2210個/cm^{2}とほぼ同程度であった。ヒノキ科花粉飛散が4月8日から飛散開始となったため，スギ花粉単独の影響を評価する目的でアンケート調査は3月2日から4月2日までの約1ヵ月に限定して行った。患者の受診日時に応じて，調査期間を前期・中期・後期の3期間に分類した。すなわち3月2日から3月12日までを前期，3月13日から3月16日までを中期，3月17日から4月2日までを後期とした。各期間の日数が異なるが，これはモメタゾン点鼻群の対象者数を各期間で均等に8名ずつ割り当てるために調整したためである。結果的に前期はスギ花粉飛散の第1ピークを含む時期，中期はやや飛散数が落ち着いた時期，そして後期は大きなピークが複数回重なる時期となった（図1）。群間比較は調査期間が同一のもの同士でおこない，2群間でアンケート取得時期が一致するように配慮した（表2）。期間中に受診した患者のうち同意の得られたものに対して，日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ No1）とピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburg Sleep Quality Index PSQI）を診察前もしくは終了

表1　モメタゾン点鼻群と発症後受診群の詳細

	モメタゾン点鼻群	発症後受診群	群間検定
人数（名）	24	43	
男女構成（男：女）	7：17	25：18	P=0.13
平均年齢（歳）	49.0	44.9	P=0.28
RIST値（IU/ml）	363.2	271.2	P=0.28
スギ特異的IgE値（UA/ml）	52.4	34.4	P=0.49

表2　受診時期による両群の各人数

	モメタゾン点鼻群	発症後受診群
前期（名）	8	11
中期（名）	8	13
後期（名）	8	19

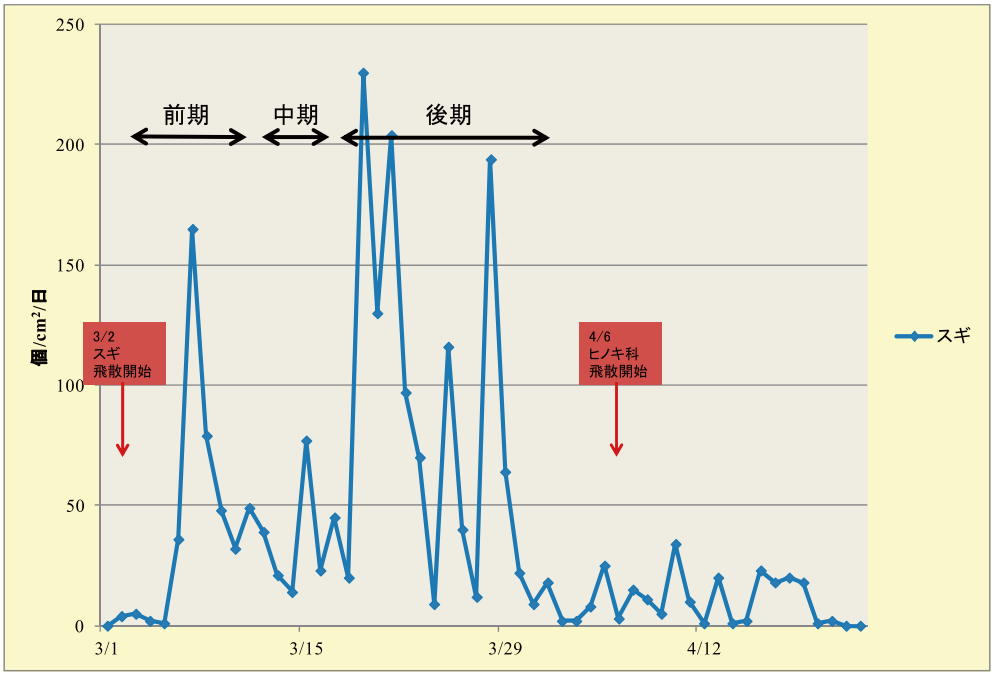

図1　京都市における2012年スギ花粉飛散状況と各調査期間との関係

後に記入してもらい回収した。なおQOL調査票は三つの大項目から構成され，それぞれ鼻・眼の症状，QOL，総括的状態を表す。大項目2のQOLについては全部で17項目の質問からなるが，今回は日常生活，戸外活動，社会生活，睡眠，身体，精神生活の6つのドメイン別に分類し群間比較を行った。ピッツバーグ睡眠質問票は睡眠の質，入眠時間，睡眠時間，睡眠効率，睡眠困難，眠剤使用，日中覚醒困難の7つの構成要素からなり，各要素を3点満点で評価しその合計点を0～21点までで睡眠総合スコアを算出する。点数が高いほど睡眠の質がより悪いとして評価する[4]。一般に睡眠総合スコア5もしくは6点で睡眠障害ありと判断するが，今回は6点以上で睡眠障害ありと判断した。

なおスギ花粉症の診断は鼻アレルギー診療ガイドラインに従い，スギ特異的IgE抗体が陽性であり，花粉飛散期に典型的な症状を有するものとした。しかし発症後受診群のなかには当該年に初めて調査対象医療機関を受診した患者がおり，初診時にはスギ花粉症の確定診断がついていないものも一部含まれている。

統　計

統計学的手法はMann-Whitney's U検定とχ^2検定を用い，P<0.05未満を統計学的に有意と判定した。

結　果

モメタゾン点鼻群と発症後受診群との間で男女構成，平均年齢，REST値，スギ特異的IgE値のいずれにおいても有意差を認めなかった（表1）。

1. 症状スコア

前期では2群間に差は認めなかった（図2A）。中期では鼻漏・くしゃみ・鼻閉・鼻のかゆみの4症状においてモメタゾン点鼻群は発症後受診群と有意差を認めた（図2B）。後期ではくしゃみ・鼻閉・鼻のかゆみ・眼のかゆみの4症状においてモメタゾン点鼻群は発症後受診群と有意差を認めた（図2C）。

2. QOLスコア

前期では2群間で有意差を認めなかった（図3A）。中期では日常生活・社会生活・睡眠・身体・精神生活の5つのドメインにおいてモメタゾン点鼻群は発症後受診群と有意差を認めた（図3B）。後期では身体と精神生活の2つのドメインにおいてモメタゾン点鼻群は発症後受診群と有意差を認めた（図3C）。

3. 総括的状態

前期では有意差は認めなかったが（図4A），中期と後期ではモメタゾン点鼻群は発症後受診群と有意差を認めた（図4B，C）。

4. 睡眠総合スコア（ピッツバーグ睡眠質問票）

前期と後期では差がなく（図5A，C），中期でのみモメタゾン点鼻群は発症後受診群と有意差を認めた（図5B）。

5. 睡眠障害の有無

睡眠総合スコア6点以上で睡眠障害ありと判定した。全症例で検討するとモメタゾン点鼻群は発症後受診群と比較して有意に睡眠障害が少なかった（χ^2検定　P=0.0028）。

考　察

鼻アレルギー診療ガイドラインで鼻噴霧用ステロイド薬は軽症以上の様々な病型で用いられているが，初期療法には記載がない。これは本邦における多施設プラセボ対照比較試験のデータが乏しいためとされる[1]。そこで今回我々はプラセボ対照研究ではないが，鼻噴霧用ステロイド薬の初期療法における効果を明らかにするために発症後受診群を対照群として検討を行った。例年スギ花粉飛散は1ヵ月以上の長期に渡るため，花粉のpriming効果[5]は無視できない。つまり初期から花粉曝露が進むにつれ症状は徐々に悪化するため，同一患者であっても症状が時期により異なることがよく見受けられる。したがって薬剤の治療効果などを判定する際にはできるだけ対照と同一時期に行う方が適切な評価につながると考えられる。そこで今回はスギ花粉飛散期間を前中後の3期間に分割して，モメタゾン点鼻群と対照群が同一飛散期間のものを選んで検討を行うこととした。症状スコアの比較では前期では両群間に有意差を認めなかったが，中後期で鼻・眼症状の多くの項目で有意差を認めた。中期では鼻症状全ての項目で有意差を認め，非常に高い効果を認めた。また通常飛散後期では初期療法の優位性は低下することが多いが，モメタゾン点鼻群では後期においても鼻漏を除く全ての鼻症状において無治療受診群と有意差を認め，効果の持続性においても優れていることが示された。特に注目されるのは鼻閉に対する効果である。モメタゾン点鼻群では飛散中期から後期に至るまで鼻閉について発症後受診群と有意差を認めた。鼻閉に対する効果は鼻アレルギーの治療で最も汎用される第2世代抗ヒスタミン薬では低いとされるため，鼻閉症状が例年強く出る花粉症患者にはモメタゾン点鼻はスギ花粉初期療法において有効性が期待できると考えられた。飛散前期では2群間に差が出なかった理由としては，飛散開始後直後の11日間であり，発症後受診群のなかで重症化した症例が少なかったためと考えられた。今回我々は飛散開始前最低3日間モメタゾン点鼻を行ったものを初期療法群とした。今回投与期間を最低3日間としたのは，米国FDAの薬剤表示においてモメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬

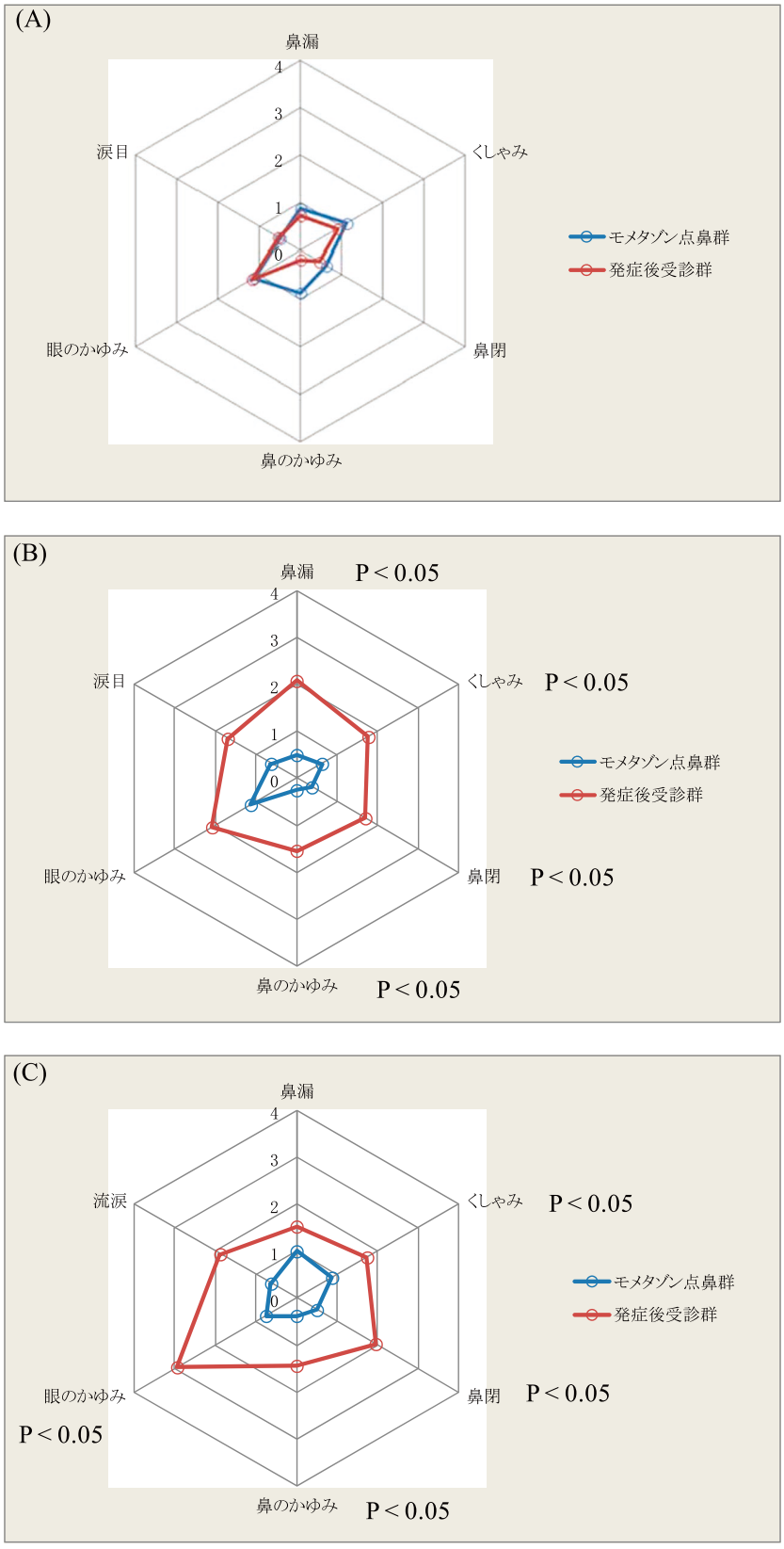

図 2　JRQLQ No1　I. 鼻・眼の症状の比較。前期（A）では全ての症状で両群間に有意差を認めなかったが，中期（B）では鼻漏，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみにおいて有意差を認め，後期（C）ではくしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ，目のかゆみにおいて有意差を認めた。

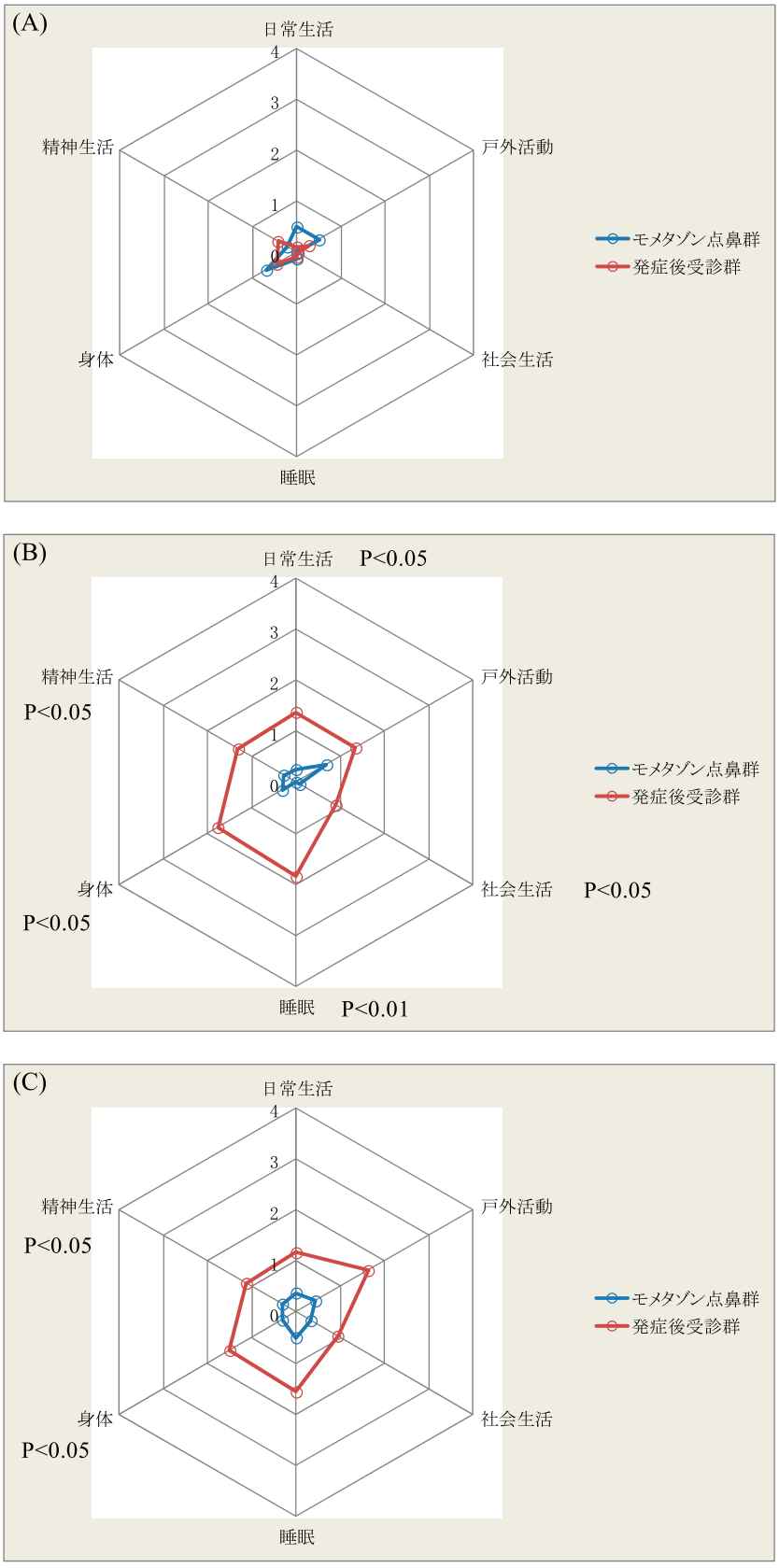

図 3 JRQLQ No1 II. QOL 質問項目（各ドメイン別）の比較。前期（A）では全てのドメインで両群間に有意差を認めなかったが，中期（B）では日常生活，社会生活，睡眠，身体，精神生活の 5 つのドメインにおいて有意差を認め，後期（C）では身体，精神生活の 2 つのドメインにおいて有意差を認めた。

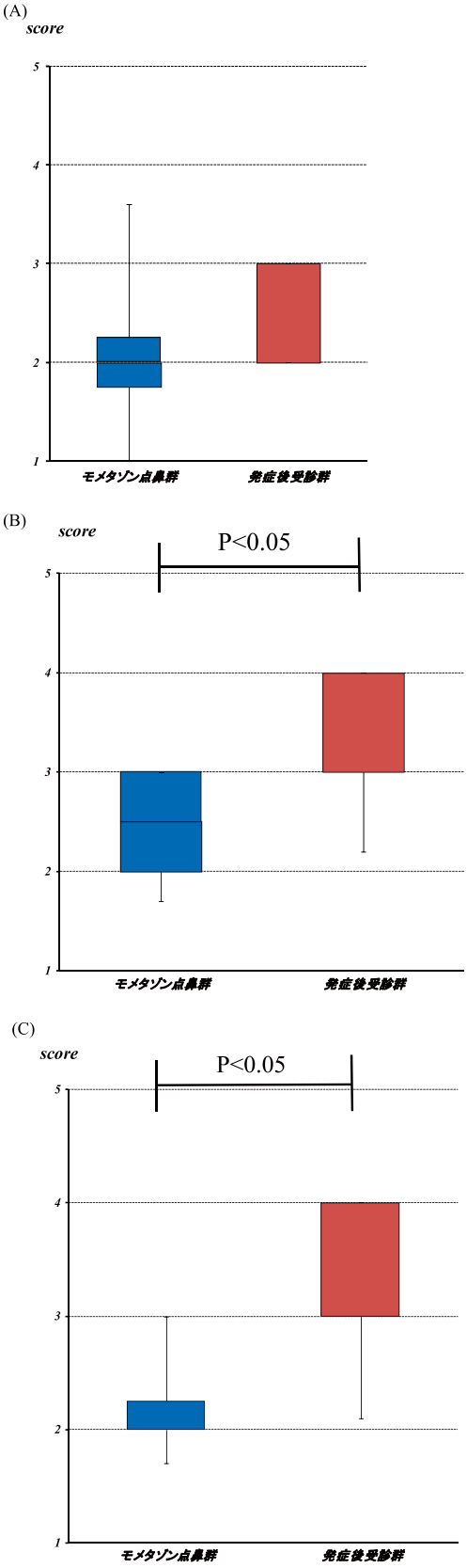

図 4　JRQLQ No1　III. 総括的状態の比較。中期（B）と後期（C）では両群間に有意差を認めたが，前期（A）では有意差を認めなかった。

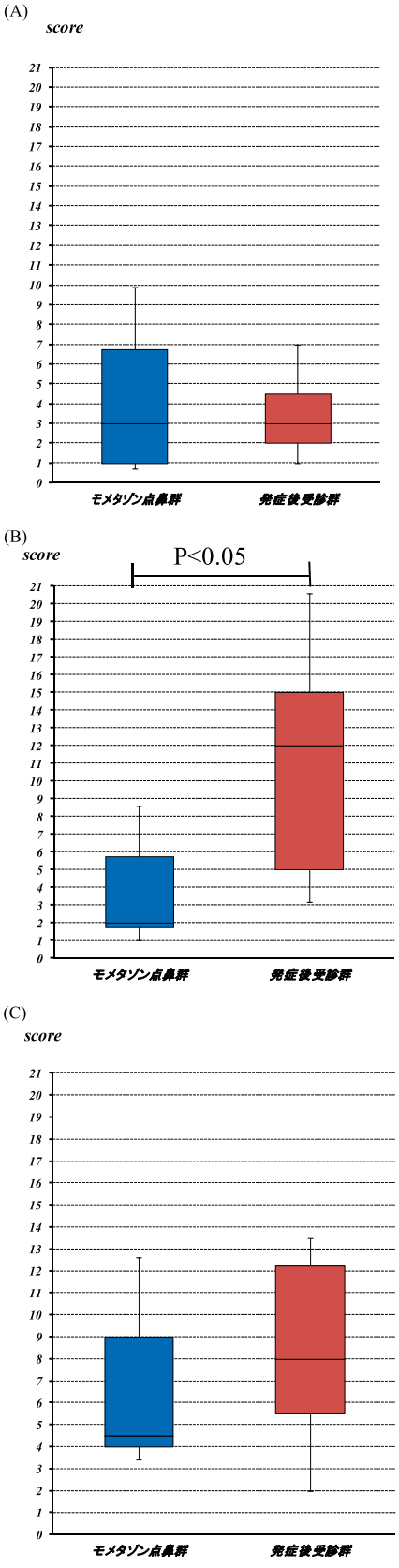

図 5　PSQI による睡眠スコアの比較。中期（B）では両群間に有意差を認めたが，前期（A）と後期（C）では有意差を認めなかった。

の効果発現時間が11時間～2日間と表示されているためである[6]。しかしながら鼻噴霧用ステロイド薬の飛散前投与日数については現時点では定説はなく今後の検討課題であると考えられる。またモメタゾン点鼻群では眼症状に対して飛散中期で眼のかゆみ・涙目いずれでも発症後受診群と比べて低い傾向にあり飛散後期では眼のかゆみで有意差を認めた。これらのことより鼻噴霧用ステロイド薬は眼症状に対しても鼻症状程ではないが有効性があると考えられる。その機序としては鼻―眼反射の抑制，鼻粘膜内のサイトカイン産生抑制，鼻涙管周囲の炎症改善などが考えられている[7]。QOL質問項目の比較では症状スコアと同様飛散中期で特に強い効果を示した。6つのドメインのうち5つで有意差を認めた。後期では2つのドメインで有意差を認めた。症状抑制効果が長期に持続するのと同様にQOLに対する効果もスギ花粉飛散後期にも持続することが確認できた。初期療法の中心である第2世代抗ヒスタミン薬では脳内移行による眠気やインペアードパフォーマンスなどの副作用によりQOL低下を来たす場合もあり，鼻噴霧用ステロイド薬にはこういった副作用はほとんどなく第2世代抗ヒスタミン薬に比べ有利であると考えられた。

PSQIを用いた睡眠スコアの検討では中期でモメタゾン点鼻群は有意に低値であり，後期においても低値の傾向があった。また全期間の全症例を通してではあるが，睡眠障害の有無の検討ではモメタゾン点鼻群は有意に睡眠障害が少なかった。元来睡眠障害と鼻閉との関連が注目されており[8]，またPSQIを用いた検討では睡眠障害と鼻閉の関連性を示す複数の報告がある[8,9]。通年性アレルギー鼻炎に対するモメタゾン点鼻薬を用いたプラセボ対照試験では鼻閉に関する比較的客観性の高い指標を用いて睡眠スコアや昼間の眠気が改善したことが示されている[10]。本研究でもモメタゾン点鼻群にはくしゃみ・鼻漏といった神経刺激症状以外に鼻閉に対する持続的な効果が示されており，鼻閉改善を通じて睡眠障害を改善した可能性が推測された。

他の文献では初期療法の効果がすでに確認されている第2世代抗ヒスタミン薬を対照群に用いた鼻噴霧用ステロイド薬との比較試験がなされている。横尾ら[11]はプロピオン酸フルチカゾン点鼻薬を初期療法に用いて飛散後2週間の症状スコアの悪化がなく，さらに塩酸オロパタジン服用群との比較で飛散ピーク時の鼻閉および鼻症状スコアで有意差を認めたと報告している。Makiharaら[12]はモメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を計画し，本格飛散開始1週目に当たる治療開始4週目に両群間で総鼻症状スコア，QOL及び日中の眠気に有意差を認めたことを報告し，スギ・ヒノキ科花粉症に対する本薬剤の初期療法における有効性を立証している。また最近になり第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用療法についても検討がなされ始めている。市村ら[13]は主に初期療法患者を対象にモメタゾン点鼻単独群とモメタゾン点鼻＋エピナスチン塩酸塩内服併用群の2群に分け，鼻アレルギー日記とJRQLQを用いて両群間を比較しているが，全ての評価項目で両群間に差はなかったとし，初期療法における鼻噴霧用ステロイド薬の有効性を報告している。また櫻井ら[14]は軽症以上の花粉症患者を対象に塩酸フェキソフェナジン内服単独，塩酸フェキソフェナジン内服＋デキサメタゾンシペシル酸エステル点鼻薬併用及びデキサメタゾンシペシル酸エステル点鼻薬単独の3群に分類し主に症状スコアを用いて検討している。その結果としてデキサメタゾンシペシル酸エステル点鼻群は塩酸フェキソフェナジン内服群より優位に症状抑制を認めている。一方で併用群については点鼻単独群と比べ優位差はなかったが，治療効果判定においては併用群が改善以上の割合が一番高かったことを報告している。併用療法の是非については今後さらなる詳細な検討が必要であろう。今回の我々の検討にてスギ花粉初期療法における鼻噴霧用ステロイド薬の有効性が確認できた。今後はさらにエビデンスが蓄積され，スギ花粉症に対して鼻噴霧用ステロイド薬が初期療法に加わることを期待する。

ま と め

1. モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬のスギ花粉症初期療法における効果をJRQLQNo.1とPSQIを用いて評価した。
2. モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬は鼻症状を改善し鼻閉に対する持続的な効果を認め，QOLや睡眠障害にも有効であった。
3. モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬はスギ花粉症初期療法に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第62回日本アレルギー学会秋季学術大会（平成24年11月30日　大阪市）および第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（平成25年2月8日　倉敷市）で発表した。

本論文に関して，開示すべき利害相反状態は存在しない。

文　　献

1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会．鼻アレルギー診療ガイドライン―通年性鼻炎と花粉症―2013年版（改訂第7版）．東京：ライフ・サイエンス；2013．p. 61–3.
2) 安田　誠，浜　雄光，他．スギ花粉症に対する皮下免疫療法の効果―VASとQOL調査票を用いた評価―．耳鼻臨床 2013; 106(1): 81–8.
3) 太田伸男，鈴木祐輔，他．スギ花粉症患者のQOLと睡眠障害．アレルギー・免疫 2010; 17(2): 250–7.
4) 土井由利子，蓑輪眞澄，他．ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成．精神治療学 1998; 13(6): 755–63.
5) Lebel B, Bousquet J, et al. Correlation between symptoms and the

threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. J Allergy Clin Immunol. 1988; 82(5): 869–77.
6) Katial RK, Salapatek AM, et al. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? Allergy Asthma Proc. 2009; 30(6): 595–604.
7) Maspero JF, Walters RD, et al. An integrated analysis of the efficacy of fluticasone furoate nasal spray on individual nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2010; 31(6): 483–92.
8) 千葉伸太郎．通年性アレルギー性鼻炎患者における睡眠の質に関する検討．睡眠医療 2008; 2(3): 337–42.
9) 原　浩貴，山下裕司，他．アレルギー性鼻炎と睡眠障害．臨床免疫・アレルギー科 2009; 52(5): 524–8.
10) Meltzer EO, Munafo DA, et al. Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105(1): 65–74.
11) 横尾英子．花粉症初期療法を考える　初期療法における局所ステロイド薬の評価の検討．Prog Med. 2005; 25(12): 3195–9.
12) Makihara S, Okano M, et al. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. Allergol Int. 2012; 61(2): 295–304.
13) 市村恵一，菊池　恒，他．スギ花粉症に対してステロイド鼻噴霧薬と抗ヒスタミン薬併用投与の意義はあるか？耳鼻臨床 2012; 105(11): 1107–16.
14) 櫻井弘徳，清水猛史．デキサメタゾンシペシル酸エステルのスギ・ヒノキ科花粉症に対する第2世代抗ヒスタミン薬との併用効果および患者使用印象の検討．耳鼻免疫アレルギー 2012; 30(4): 293–300.

Efficacy of mometasone furoate hydrate for prophylactic treatment of Japanese Cedar Pollinosis

Yasuda Makoto[1], Toshihiro Kuremoto[1], Yoko Muto[1], Takemitsu Hama[1,2], Hironori Sakurai[3], Kazuto Fukushima[4], Junji Asano[5], Yasuo Hisa[1]

[1]Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
[2]Hama ENT Clinic
[3]Shijokarasuma ENT Clinic
[4]Fukushima Clinic
[5]Asano ENT Clinic

ABSTRACT

The drug therapy is most common among the treatments of Japanese cedar pollinosis. Especially, intranasal corticosteroid is applied on various disease severities ranging from a slight illness to a serious one. But its prophylactic treatment is not listed in the latest guidelines either. This is in a part caused by the small amounts of evidence based reports regarding as prophylactic treatment of intranasal corticosteroid. Now we investigated the efficacy of mometasone furoate hydrate (mometasone), one of the intranasal corticosteroids for prophylactic treatment by using Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (JRQLQ) and Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI).

This study enrolled patients who were examined during the cedar pollen season in 2012 and divided them into two groups: the mometasone group who received prophylactic treatment by mometasone and after onset groups. The observation period was divided into three periods: the first-period, the medium-period and the latter-period according to the cedar pollen scattering season in each group.

Mometasone controlled the aggravation of the symptoms and had high effects in improvement of QOL from the medium-period. These effects continued to the latter-period. In particular, a lasting effect for nasal congestion was shone until late scattering season. PSQI sleep score showed a significant difference between two groups only in medium-period.

Mometasone furoate hydrate was found to be useful to prophylactic treatment of Japanese cedar pollinosis.

Key words: mometasone furoate hydrate, prophylactic treatment of Japanese cedar pollinosis, JRQLQ, PSQI