

〔原 著〕

野外比較試験によるスギ花粉症に対するエバスタチンの臨床効果

獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科学教室

浅賀英人 吉田博一 馬場廣太郎

スギ花粉飛散期におけるエバスタチンの効果および発現時期、持続性の検討を行うために、2000年3月5日、周囲を多くのスギ林に囲まれた宇都宮市森林公園にて野外比較試験(single blind)を実施した。試験当日は快晴に恵まれたこともあり、公園内の測定で235個/cm²と大量のスギ花粉が飛散した。特に投薬を行った10時からの2時間は1時間に50個/cm²を越える大量のスギ花粉が飛散し、この期間におけるプラセボ内服群の鼻症状は急激に悪化した。エバスタチン内服群においてはこのスギ花粉大量曝露下の内服後2時間目からすでに症状改善傾向を認めた。またその効果は、24時間後の翌朝10時まで持続して認められた。エバスタチンは、スギ花粉飛散期の大量曝露下における症状を即効性をもって抑制し、その効果は1日1回の内服により24時間得られるものと考えられた。また野外比較試験は、スギ花粉飛散期に行うことにより患者の症状を自然経過のまま観察、評価することが可能であり、抗アレルギー薬を含むさまざまな花粉症治療の臨床効果判定に有用であることが示唆された。

Key words : Ebastine — Japanese cedar pollinosis — park study

はじめに

対象と方法

スギ花粉症の薬物療法において、スギ花粉飛散期に発現している症状をいかに早く、強く抑制することができるかは、治療薬を選択する上で重要なポイントとなる。ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬は即効性があり、症状を速やかに改善させる効果が期待できる。エバスタチンは鼻アレルギー診療ガイドライン¹⁾の第2世代抗ヒスタミン薬に分類される抗アレルギー薬であり、特異的にヒスタミンH₁受容体を拮抗することによる強い抗ヒスタミン作用と、血中消失半減期が約15時間と長いことによる優れた効果持続性を特徴としている^{2)~7)}。今回我々はスギ花粉飛散期に野外での比較試験(single blind)⁸⁾⁹⁾を行い、スギ花粉曝露下におけるエバスタチンの効果および発現時期、持続性の臨床的検討を行い見るべき成績を得たので報告する。

1 対象

スギ花粉症有症者で、スギCAP-RASTクラス2以上のボランティアのうち、本試験の内容を理解し同意の得られた22名を対象とした。参加者は効果判定の妨げとなる鼻疾患(鼻茸、急性・慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎)を合併しておらず、また効果判定に影響を及ぼす薬剤(抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ヒスタミン加γグロブリン製剤、ステロイド薬、降圧薬、点鼻薬、点眼薬)の使用を少なくとも試験日の5日前より使用しないこと、また減感作療法を行っていないことを条件とした。

2 試験方法

平成12年3月5日、周囲を山に囲まれスギ林の多い宇都宮市森林公園にて試験を実施した(Fig. 1)。試験当日朝8時に公園に集合し、9時から1時間ごとにくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみ、日常生活の支援度の各症状をスコアカードに記載させた。被検者全員の症状発現を確認した後、事前に行った問診の結果、及び試験当日9時に記載させた症状スコアの結果を基に年齢、性別、罹病期間、症状の程度、スギCAP-RASTクラスに差がないように被検者を二群に分けた。10時にエバスタチン10mgおよびプラセボをそれぞれ内服

Received : November 15, 2001

Accepted : January 16, 2002

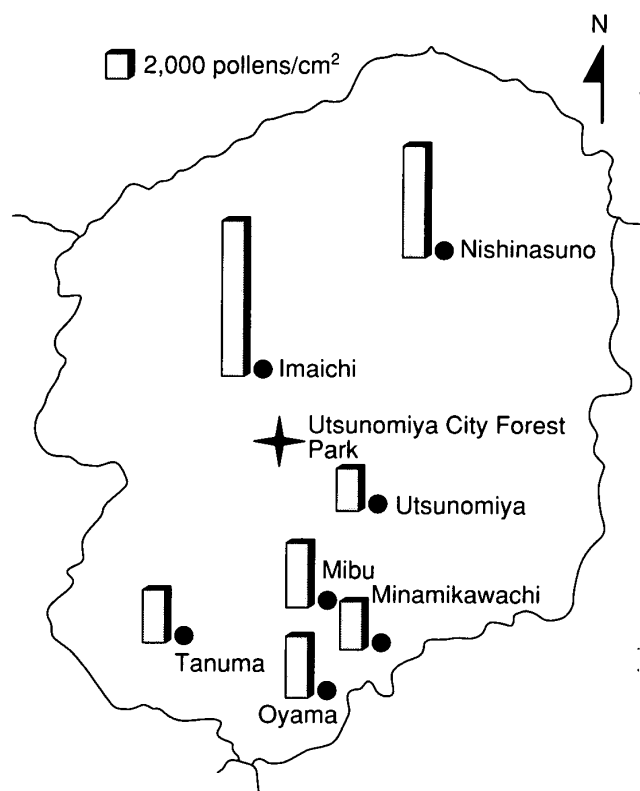


Fig. 1. Place performed clinical study and total amount of cedar pollen spreading in Tochigi (in the year 2000).

させ野外比較試験 (single blind) を開始した。野外試験の原則として室内には入らず、激しい運動は行わないように指示した。また花粉曝露の妨げとなるようなマスク、花粉対策用のメガネの使用は禁止とした。16時に公園内でのスギ花粉野外曝露試験を終了とし、帰宅後も症状スコアを記載させ、翌日10時までの症状を検討した (Fig. 2)。

3 スギ花粉の測定

森林公園内でのスギ花粉観測は、公園内に設置したDurham型花粉捕集器を用いて9時から16時まで1時間ごとにプレパラートを交換し、詳細な飛散状況を測定した。また、獨協医科大学臨床研究棟の10階屋上では、1月1日からDurham型花粉捕集器を用いて毎日観測を行いスギ花粉飛散終了日まで測定を行った。

4 観察項目、評価方法

鼻閉、眼症状 (眼のかゆみ) については1時間ごとの症状を鼻アレルギー診療ガイドラインにそって0～4点の5段階にスコア化し評価した。くしゃみについては1時間ごとのくしゃみ発作回数、鼻汁については1時間ごとの擤鼻回数にてそれぞれ評価した。日常生

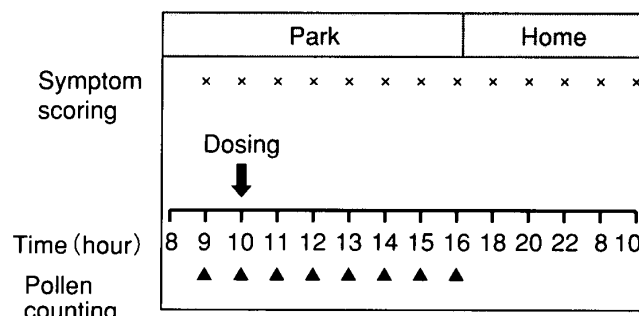


Fig. 2. Study sequence.

活の支障度は1時間ごとの症状を右端を最悪の状態とした100mm Visual Analogue Scaleを用いて評価した。また、鼻症状合計スコアとして1時間ごとのくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の各症状を鼻アレルギー診療ガイドラインにそってスコア化し、合計して評価した。

5 統計学的解析

解析方法は、Wilcoxonの順位和検定を用いて両側危険率1%、5%を有意水準として採用した。

結 果

1 スギ花粉飛散状況

獨協医科大学臨床研究棟10階屋上での平成12年のスギ花粉飛散状況を示す (Fig. 3)。飛散開始日は、2月25日とやや例年に比べ遅く、試験実施日までの9日間の総飛散数は121.6個/cm²であった。しかし試験当日は快晴に恵まれたこともあり223.5個/cm²の大量飛散日となった。公園内での9時から16時までの総飛散数も235個/cm²と非常に多くのスギ花粉が飛散した。

2 患者背景

被検者22名を2群に分けた。

エバスチン内服群12名 (男性3名、女性9名、年齢19～36歳、平均年齢22.3歳)

プラセボ内服群10名 (男性1名、女性9名、年齢19～36歳、平均年齢21.2歳)

両群間における罹病期間、症状の程度、スギCAP-RASTクラスに差は無かった。

3 症状の推移

1) くしゃみ

くしゃみ発作回数の推移をFig. 4に示した。スギ花

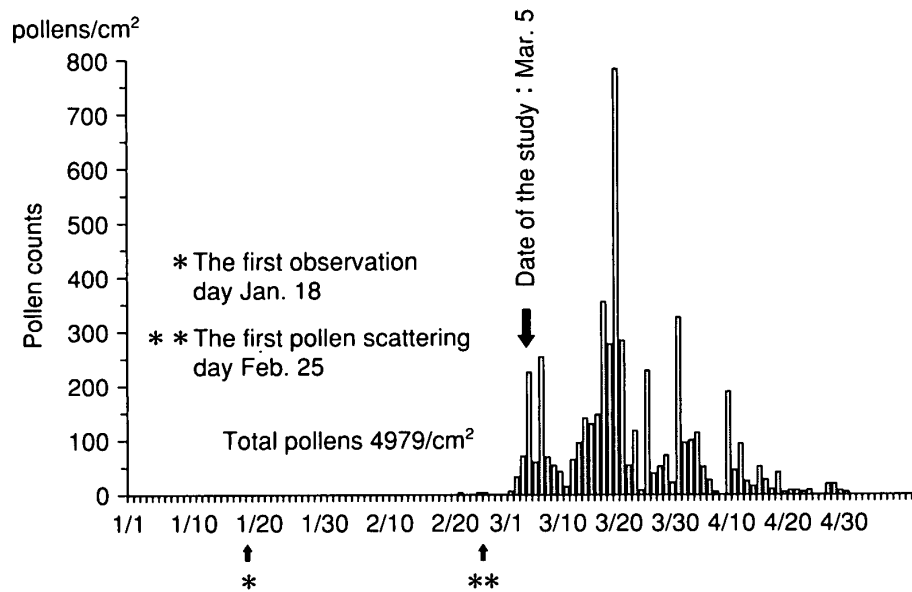


Fig. 3. Amount of Japanese cedar pollen in the air in Tochigi in the year 2000.

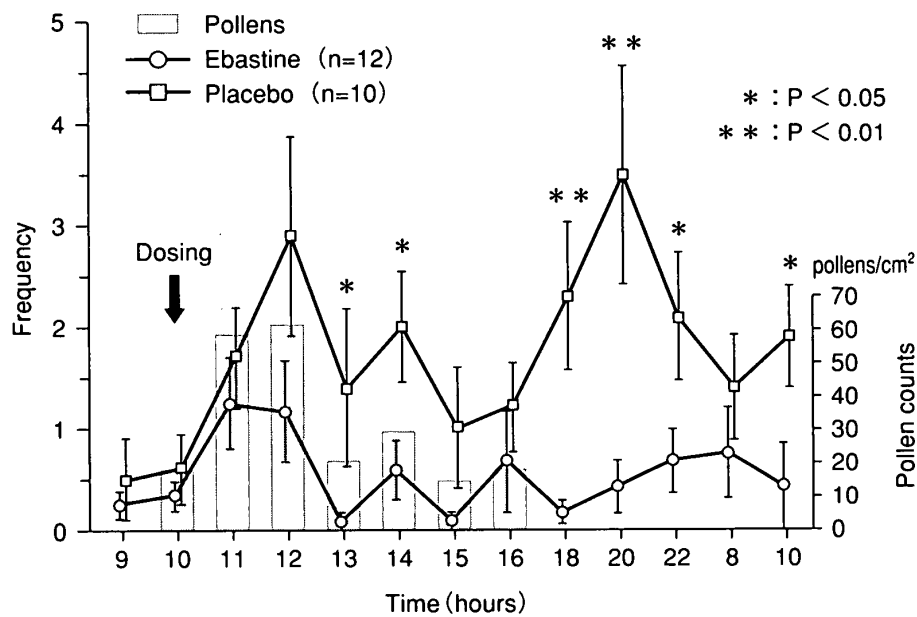


Fig. 4. Changes in frequency of sneezing.

粉飛散の多かった10～12時の期間、花粉数の増加に伴いプラセボ内服群のくしゃみ発作回数が急激に増加したのに比べ、エバステチン内服群は内服2時間後のスギ花粉大量曝露下においてすでに症状改善傾向を示し、3時間後には有意に症状を抑制した。その効果は翌朝10時までには増悪することなく持続した。

2) 鼻汁

擤鼻回数の推移をFig. 5に示した。試験開始後スギ花粉飛散数の増加に伴い両群とも擤鼻回数の増加を認

めたが、エバステチン内服群は内服2時間後には症状改善傾向を認めた。その後も症状の悪化はほとんどみられず、プラセボ内服群に比べ症状抑制傾向は24時間持続した。

3) 鼻閉

鼻閉スコアの推移をFig. 6に示した。内服2時間後にはプラセボ内服群の症状はピークに達したが、エバステチン内服群の症状はこの時期すでに改善傾向を認めた。また、帰宅後の20～22時における鼻症状の悪化を

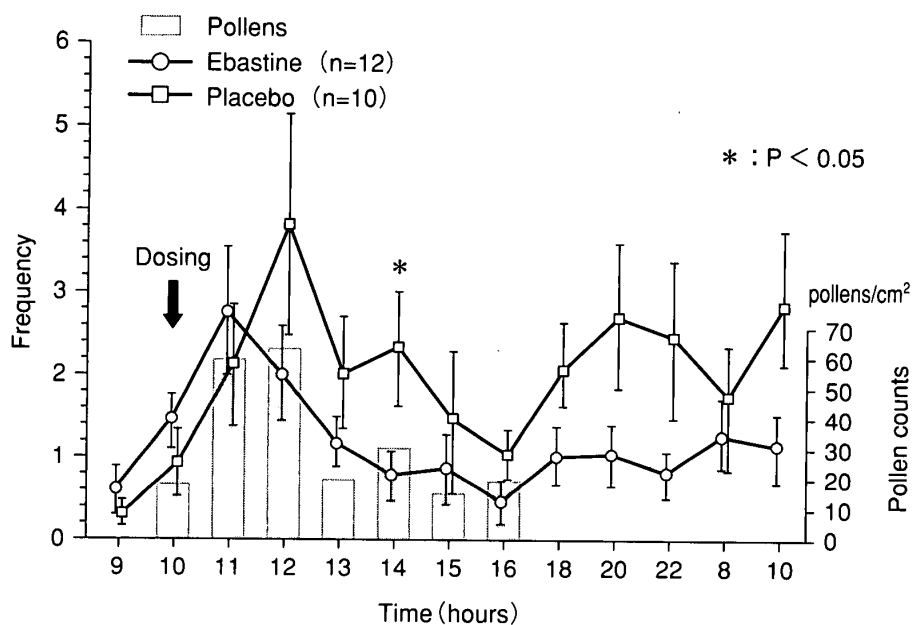


Fig. 5. Changes in frequency of nasal discharge.

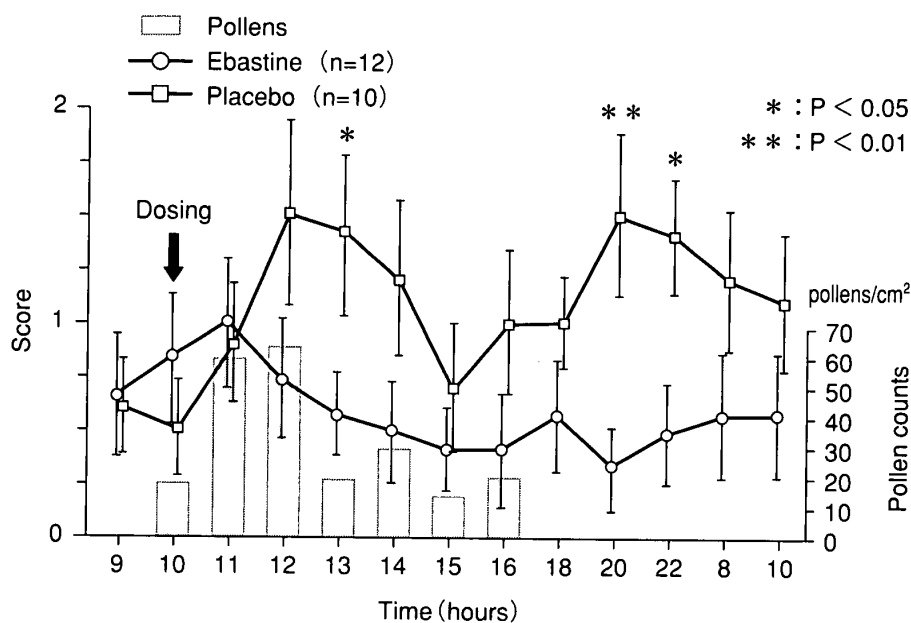


Fig. 6. Changes in score of nasal obstruction.

プラセボ内服群に比べ有意に抑制した。

4) 眼症状 (眼のかゆみ)

眼のかゆみスコアの推移を Fig. 7 に示した。プラセボ内服群に比べ内服後すぐに症状を抑制し、その効果は翌朝 10 時まで持続した。

5) 日常生活の支障度

Fig. 8 に推移を示した。3 時間後から改善傾向を認め、その後も悪化することなく患者の QOL を維持した。

6) 鼻症状合計

Fig. 9 に推移を示した。エバスタチン内服群は、内服 2 時間後から症状改善傾向を認めた。プラセボ内服群との比較では 4 時間後に有意差をもって症状を抑制した。またその効果は翌朝 10 時までの 24 時間持続した。

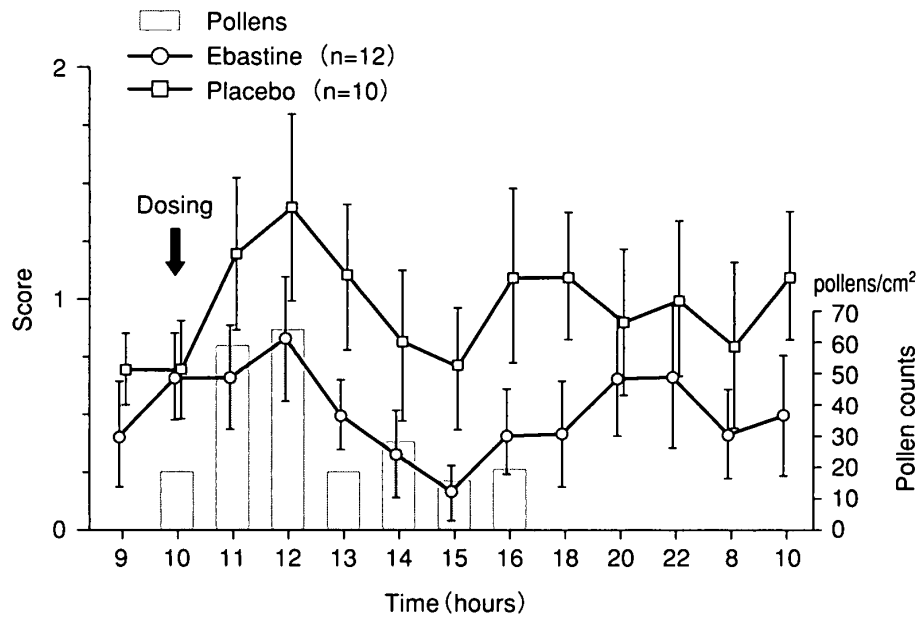


Fig. 7. Changes in score of itching of eye.

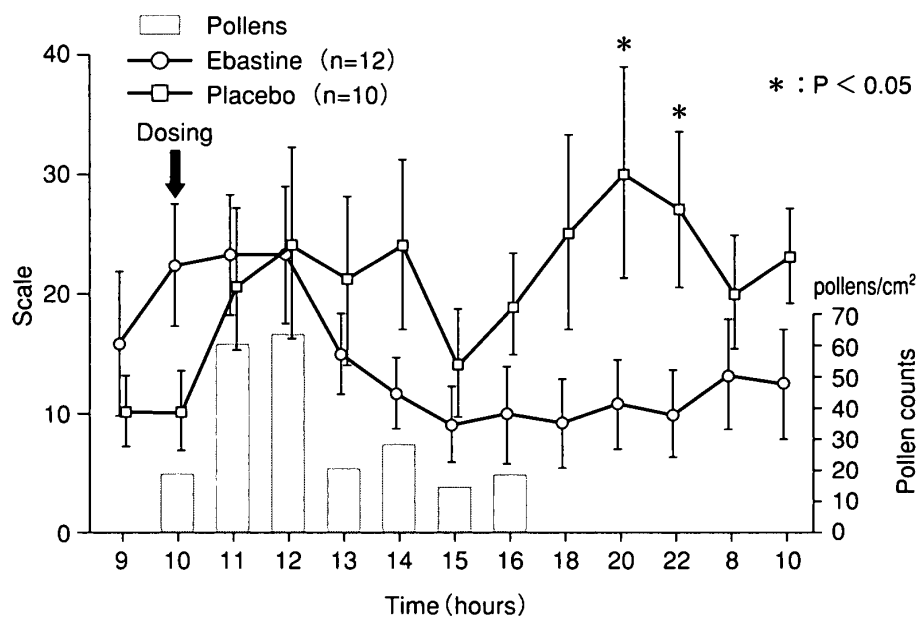


Fig. 8. Changes in score of disturbance of quality of life.

考 察

スギ花粉症に対する抗アレルギー薬の臨床効果を判定するためにスギ花粉飛散期における野外比較試験を実施した。野外試験はスギ花粉飛散期に行うことにより、患者の症状を自然経過のまま観察し評価することができる。また、屋外で行うことにより被検者の試験によるストレスを減少させる効果があり、スギ花粉飛散期における普段の生活と大差のない症状を引き出す

ことができる。

今回検討したエバスタチンは、第2世代抗ヒスタミン薬に分類される抗アレルギー薬であり¹⁾、すでにスギ花粉症に対する優れた有効性が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾、本試験ではスギ花粉曝露下に発現した症状をエバスタチン 10mg、1回のみの服用で、いかに早く、強く抑制することができるかを目的に試験を行った。平成12年のスギ花粉飛散開始日は2月25日となり、例年と比べやや遅い飛散開始日となった。飛散開始日

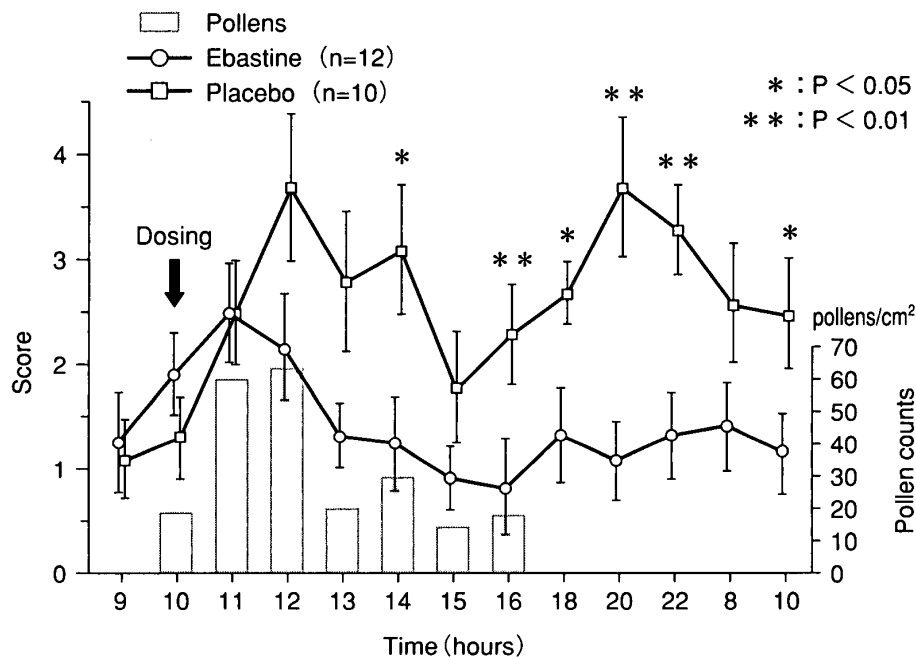


Fig. 9. Changes in total score of nasal symptom.

から試験日までの9日間の総飛散数は121.6個/cm²と少なく、1日の飛散数が50個/cm²を越える非常に多いスギ花粉飛散日は、試験前日の1日のみであった。このため試験当日までの被検者の症状は、無いか、あっても軽微なものであった。したがって今回の試験はスギ花粉飛散初期におけるエバスタチンの臨床効果の検討と考えられる。しかし試験当日の公園内でのスギ花粉飛散は235個/cm²と非常に多く、大量飛散日となったため、被検者はこの年初初めての強い症状を発現させる状態となった。特に10～12時の2時間においては、1時間あたり50個/cm²を越える大量のスギ花粉が公園内に飛散していたため、この期間のプラセボ内服群の症状は急激に悪化した。しかしエバスタチン内服群の鼻症状はこのスギ花粉大量曝露下の11～12時の期間、すなわち内服2時間目よりすでに症状改善傾向を認めた。この結果よりエバスタチンはスギ花粉飛散期のスギ花粉大量曝露下において、内服2時間目より効果発現を認めたことになる。また鼻症状合計での比較において、プラセボ内服群と初めて有意な差を認めたのは内服4時間後であった。効果発現時期から有意差を認めるまでの時間が長くなったが、これは今回の試験が大量飛散日に行われ、さらに長時間曝露され続けるという過酷な条件下に行われたことが影響しているものと考えられる。公園内での試験終了後、18時以降の帰宅してからの症状の比較ではエバスタチン内服群は有意に

症状を抑制した。その効果は内服後から24時間後の翌朝10時まで認められた。20～22時に認められた鼻症状のみの悪化は、眼症状の悪化がみられなかったことから、遅発相反応と考えられたが、この鼻症状に対しても有意な抑制がみられた。この結果よりエバスタチンは、1回の内服でスギ花粉飛散期における症状を24時間抑制する効果が得られるものと考えられた。

野外試験は、スギ花粉飛散期に行うことにより短期間にほぼ同一環境下の曝露試験を行うことができる。今回の試験はエバスタチンの即効性、及び持続性の検討を目的としたものであり、野外比較試験が非常に適した方法であった。今後さらに目的に合った試験方法を組むことにより野外比較試験は、抗アレルギー薬を含むさまざまな花粉症治療の効果判定に有用であると考えられた。またエバスタチンは、スギ花粉飛散初期の大量曝露下における症状を即効性を持って抑制し、さらに1日1回の内服で十分な効果が得られることが示唆された。

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。ライフサイエンスメディカ、東京、pp. 27-34, 1999.
- 2) 中島光好、植松俊彦、金丸光隆：LAS-90の臨床第

- 1 相試験 (第 1 報) — 健康者における単回経口投与試験 —. 臨床医薬 **10** (Suppl. 1), 3-21, 1994.
- 3) 馬場駿吉, 伊藤博隆, 高木一平, 丸尾 猛, 伊藤晴夫, 他: LAS-90 の通年性アレルギー性鼻炎に対する前期臨床第 II 相試験. 臨床医薬 **10** (Suppl. 1), 113-124, 1994.
- 4) 馬場駿吉, 大塚博邦, 坂倉康夫, 馬場廣太郎, 齊藤洋三, 他: LAS-90 の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床 II 相試験 — 二重盲検比較試験による至適投与量の検討 —. 臨床医薬 **10** (Suppl. 1), 125-145, 1994.
- 5) 馬場駿吉, 齊藤洋三, 坂倉康夫, 馬場廣太郎, 奥田稔, 他: LAS-90 のスギ花粉症に対する臨床検討. 臨床医薬 **10** (Suppl. 1), 147-161, 1994.
- 6) 馬場駿吉, 坂倉康夫, 馬場廣太郎, 齊藤洋三, 大塚博邦, 他: LAS-90 の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床的検討 — 2.5mg 投与試験 —. 臨床医薬 **10** (Suppl. 1), 163-176, 1994.
- 7) 馬場駿吉, 馬場廣太郎, 坂倉康夫, 齊藤洋三, 大塚博邦, 他: LAS-90 の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床的検討 — 長期投与試験 —. 臨床医薬 **10** (Suppl. 1), 177-188, 1994.
- 8) Meltzer, E.O., Weiler, J.M., Widlitz M.D.: Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **97**, 617-626, 1996.
- 9) Georgitis, J.W., Meltzer, E.O., Kaliner, M., Weiler, J., Berkowitz, R.: Onset-of-action for antihistamine and decongestant combinations during an outdoor challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **84**, 451-459, 2000.
- 10) 吉田博一: スギ花粉症に対するエバスタチンの初期治療効果の検討. *Progress In Medicine* Vol. **20**, 138-143, 2000.
- 11) 榎本雅夫, 嶽 良博, 裕田猛真, 齊藤優子, 十河英世, 他: スギ花粉症に対するエバスタチン (エバステル) の効果. 耳展 **44**, 62-68, 2001.

CLINICAL EFFICACY OF EBASTINE UNDER PLACEBO-CONTROLLED OUTDOORS CLINICAL STUDY ON CEDER POLLINOSIS

Hideto Asaka, Hirokazu Yoshida and Kohtaro Baba

Department of Otorhinolaryngology and Bronchoesophagology, Dokkyo University School of Medicine

Placebo-controlled outdoors clinical study was performed at the Utsunomiya City Forest Park surrounded by many cryptomerias on March 5, 2000, at the season of most cedar pollens, to evaluate the efficacy and its timing and duration of Ebastine. It was a fine weather on the day of the study, and so much cedar pollens as 235 pollens/cm² were spreading at the park when it was measured at the park. In particular, the amount of cedar pollen for 2 hours from 10:00 a.m. when Ebastine was administered exceeded 50 pollens/cm² per hour. The nasal symptoms of the placebo-treated subjects promptly aggravated during the time, while the symptoms of the subjects who received oral Ebastine showed the tendency to improve from 2 hours after oral administration under exposure of a large amount of cedar pollens, and the efficacy maintained until 10:00 a.m. at the next morning that passed 24 hours after administration. The results suggest that Ebastine promptly inhibited the symptom induced by the exposure of a large amount of pollens at the season of most cedar pollens and that once daily oral administration of Ebastine maintained the efficacy at least for 24 hours.

It was also suggested that outdoors comparative clinical study at the season of cedar pollen was effective to observe and evaluate the natural clinical course of a patient's symptom and was useful for evaluation of clinical efficacy of anti-pollinosis drugs of various types, including an anti-allergic reagent.