

〔原 著〕

スギ花粉症におけるアウトカム研究（第5報）

—初期療法における抗ヒスタミン薬の有効性および Cost Quality の比較—

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

²⁾日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科

角谷千恵子¹⁾ 萩野 敏¹⁾ 池田浩己²⁾ 榎本雅夫²⁾

【目的】第2世代抗ヒスタミン薬7剤について、スギ花粉症に対する初期療法の有効性ならびに cost quality の比較を行った。

【方法】2003年のスギ花粉飛散期に大阪・和歌山地区の耳鼻咽喉科外来において初期療法に関するアンケート調査を行った。

【結果】単剤療法を受けていた症例は、アゼラスチン15例、セチリジン15例、エバスチン36例、エピナスチン16例、フェキソフェナジン16例、ロラタジン群60例、オキサトミド群17例であった。無治療群510例を対照群とし、比較を行ったところ、全般症状改善度、くしゃみ、鼻汁および眼の痒みの程度に8群間で有意差が認められた。一方、7薬剤間に有意な有効性の差は認められなかった。各薬剤について「有効例1例を得るために必要な薬剤費」を算出したところ、cost quality に優れる上位3剤は、アゼラスチン、ロラタジン、フェキソフェナジンであった。

【結語】第2世代抗ヒスタミン薬7剤の有効性に明らかな差はなく、その cost quality には薬価が大きく関連していた。

Key words : antihistamine — cost quality — early treatment — Japanese cedar pollinosis

はじめに

近年、スギ花粉症の治療において、スギ花粉の飛散開始前や飛散初期から予防的に抗アレルギー薬を投与することにより、本格飛散期における症状の軽減を目的とした初期療法が広く行われている¹⁾。なかでも、抗ヒスタミン薬は最も汎用される薬剤であり、現在までに多くの製品が開発されている。特に、第2世代の抗ヒスタミン薬は、第1世代に比べて眠気等の鎮静作用や抗コリン作用が少なく、十分な臨床効果が確認されていることから、アレルギー性鼻炎の治療に望ましい

と評価されている²⁾。また、医療経済的な観点から見ても、第1世代抗ヒスタミン薬は、薬価は低いものの、鎮静作用が関連していると考えられる障害によるコストがその便益を上回ると推計されていることから³⁾、薬価は高額であっても鎮静作用の少ない第2世代の薬剤の使用が推奨されている⁴⁾。

処方する抗ヒスタミン薬の選択にあたっては、個々の患者背景を踏まえ重症度に応じて最適な薬剤を使い分けることが重要であるが⁵⁾、さらに、国民医療費の高騰と自己負担比率の上昇等から、治療薬の費用対効果をも考慮に入れることが求められている⁶⁾。今回、我々は第2世代抗ヒスタミン薬7剤（アゼラスチン、セチリジン、エバスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ロラタジンおよびオキサトミド）について、スギ花粉症の初期療法における有効性ならびに cost quality の比較を行った。あわせて初期療法の費用対効果について考察した。

Received : April 20, 2005

Accepted : December 27, 2005

Abbreviations : MCS mental component summary ;

PCS physical component summary ; SF-36 medical outcome study short-form 36 ; QOL quality of life

萩野 敏 : 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
〔〒565-0871 吹田市山田丘1-7〕

E-mail : ogino@sahs.med.osaka-u.ac.jp

方 法

1. 対象

既報したように⁷⁾、大阪、和歌山地区において2003年度におけるスギ花粉飛散のピークと想定された2月24日から3月8日の2週間に、同地域における計16施設の耳鼻咽喉科外来を受診したスギ花粉症患者を対象とした。

調査日までにスギ花粉症に対して治療薬の処方を受けていた「初期療法群」の中から、初期療法薬として第2世代抗ヒスタミン薬を投与されていた症例を抽出し、薬剤ごとに群別して検討を行った。薬剤は、先発医薬品または後発医薬品の区別無く、一般名にて区分した。また、市販薬を含め一切の治療を受けていなかった「無治療群」を選定し対照群とした。なお、抗ヒスタミン薬を途中で他の抗ヒスタミン薬に変更していた症例は分析から除外した。さらに、単剤投与群の症例数が10例に満たない薬剤についても、検証力不足を考慮して解析に含めなかった。

2. 調査内容

1) 患者背景

性、年齢、職業、罹病期間、合併症の有無等について、質問誌へ患者に自己記入させた。

2) スギ花粉症症状に関する調査

スギ花粉症症状に関する以下の5項目について、患者に評価させた。

(1) 全般的な症状の改善度

2002年のスギ花粉症の症状と比べた調査当日の全般的な症状の程度を、①昨年よりは今年の症状は軽く感じる、②昨年と同じくらいである、③昨年よりも今年の症状はつらく感じる、④昨年よりも今年の症状は非常につらく感じる、に分類し選択させた。なお、昨年の症状については、比較する期間を特に指定せずに、昨シーズン全体の印象との比較として回答してもらった。

(2) 眼・鼻症状

くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の程度は鼻アレルギー診療ガイドライン(2002年)⁸⁾に従い分類した。眼のかゆみに関しては、「かゆみはない」から「我慢できないほどかゆくて常に眼をこする」までの5段階で患者に評価させた。

3) 服薬率

花粉症に対する治療薬の服薬率を、ほぼ指示通り服

薬した(90%以上)、ときどき飲み忘れた(50%以上、90%未満)、あまり飲んでいない(50%未満)の3段階で患者に記入させた。

4) 初期療法に関する処方調査

初期療法としての最初の処方日を担当医師が別途作成の調査票に記載した。また、2003年1~3月のスギ花粉症に対する処方薬の実態も調査した。

3. データ解析

名義尺度データはFisher's exact testあるいは χ^2 test、順序尺度データはWilcoxon-Mann Whitney test (U-test)、Kruskal-Wallis testおよびExtended Mantel-Haenszel test、間隔尺度データはt-test、Welch test、一元配置分散分析、多重比較においてはBonferroni correctionを用いた。両側5%を有意とした。

抗ヒスタミン薬のcost qualityの検討において、薬剤費は1~3月までの合計薬剤費を用いた。また、後発医薬品の薬価はその価格のまま算定した。

結 果

1. スギ花粉飛散状況

今回の調査は、2003年のスギ花粉飛散がピークになると予想された2月24日から3月8日に設定したが、実態は和歌山県の南部に位置する田辺市では飛散ピークより調査時期がやや遅れた。一方、和歌山県北部、大阪府ではピークにほぼ一致していたが、調査期間の花粉尘散量は予想より少量であった。地域を例年のデータ⁷⁾⁹⁾を基に、スギ花粉飛散量の比較的少ない「大阪中部/和歌山北部」と、飛散量の多い「大阪南部/和歌山南部」の2地域に区分し、それぞれの地域を代表して、「大阪中部/和歌山北部」は和歌山市のデータ、「大阪南部/和歌山南部」は田辺市のデータをFig. 1に示した。ただし、2003年は、気象の関係で3月後半から4月上旬にもスギ花粉飛散のピークが認められ、総飛散数としては飛散量の少なかった前年の約2倍という結果となった¹⁰⁾¹¹⁾。

2. 単剤投与群における有効性の検討

1) 患者背景

初期療法薬として第2世代抗ヒスタミン薬が単剤投与されていた症例は189例であった。そのうち主な薬剤群別の症例数は、アゼラスチン群(以下、Aze群)15

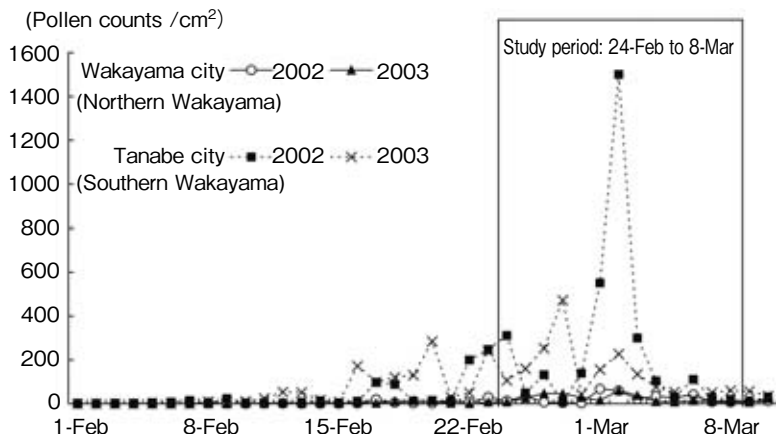


Fig. 1. Daily cedar pollen count in Wakayama city and Tanabe city, in 2002 and 2003.

例, セチリジン群 (以下, Cet 群) 15 例, エバステン群 (以下, Eba 群) 36 例, エピナスチン群 (以下, Epi 群) 16 例, フェキソフェナジン群 (以下, Fex 群) 16 例, ロラタジン群 (以下, Lor 群) 60 例, オキサトミド群 (以下, Oxa 群) 17 例であった。これら 7 薬剤の単剤投与群 175 例と無治療群 510 例の患者背景および初期療法状況を Table 1 に示した。

無治療群を含め 8 群間で患者背景を比較すると, 平均年齢および地域分布に有意差が認められた。また, 無治療群を除いた単剤投与群 7 群間で患者背景を比較すると, 同様に平均年齢に有意差が認められ, 地域分布も異なる傾向が認められた。なお, 初期療法薬の処方日数および服薬率に薬剤間で差は認められなかった。

2) 初期療法の有効性の群間比較 (Table 2)

無治療群を含め 8 群間で初期療法の有効性を比較すると, 全般症状改善度, くしゃみ, 鼻汁および目の痒みの程度に有意差が認められた。一方, 鼻閉においては, 8 群間に有意差は認められなかった。また, 無治療群を除き単剤投与群 7 群間で有効性の比較を行うと, いずれのアウトカムにおいても有意差は認められなかった。

上述したように, 地域分布が 7 薬剤群で異なる傾向にあったことが, 初期療法の有効性に影響を与えていないかを Extended Mantel-Haenszel test にて検討した。その結果, 全般症状改善度 ($p=0.079$), くしゃみ ($p=0.188$), 鼻汁 ($p=0.155$), 鼻閉 ($p=0.549$) および目の痒み ($p=0.727$) のいずれのアウトカムに対して

も, 地域分布の不均一性は有意な影響を与えないと判定された。

3. 併用投与群における有効性の検討

1) 患者背景

初期療法薬として第 2 世代抗ヒスタミン薬とその他の薬剤が併用投与されていた症例は 297 例であった。併用薬に関しては組み合わせが多く, 薬剤ごとに検討するには症例数が少ないことから, 今後の検討の予備資料として薬剤の組み合わせによる検討を行った。主な併用薬群別の例数は A 群 (第 2 世代抗ヒスタミン薬とその他の経口抗アレルギー薬の 2 剤併用群) 25 例, B 群 (第 2 世代抗ヒスタミン薬とステロイド点鼻薬との 2 剤併用群) 126 例, C 群 (第 2 世代抗ヒスタミン薬とその他の経口抗アレルギー薬さらにステロイド点鼻薬との 3 剤併用群) 103 例, D 群 (第 2 世代抗ヒスタミン薬とセレスタミン®あるいはコールタイジン®との 2 剤併用群) 39 例であった。なお, これらいずれの群にも分類できない 4 例は検討から除外した。併用投与群 293 例と無治療群の患者背景および初期療法状況を Table 3 に示した。

無治療群を含め 5 群間で患者背景を比較すると, 性, 職業, 罹病期間および地域の分布に有意差が認められた。無治療群を除いた併用投与群 4 群間で患者背景を比較すると, 同様に性, 職業, 罹病期間および地域の分布に有意差が認められた。初期療法状況では, 処方日数および服薬率にも有意差が認められた。

Table 1 Characteristics of patients with antihistamine monotherapy and non-treated patients

		Aze	Cet	Eba	Epi	Fex	Lor	Oxa	NT	<i>p-value</i>
Number of patients		15	15	36	16	16	60	17	510	—
Sex	Male	3	4	13	4	2	21	6	194	0.346
	Female	12	11	23	12	14	39	11	316	[0.561]
Age (yr)	mean	50.1	42.5	39.2	42.4	43.8	40.8	47.9	41.4	0.049
	SD	10.8	11.1	11.4	11.8	12.4	11.1	12.4	12.6	[0.024]
	15-30	0	2	9	2	3	14	2	101	0.089 [0.671]
	31-50	10	9	21	9	9	31	8	279	
	51-74	5	4	6	5	4	15	7	130	
Employment status	Company employee	3	7	16	3	4	20	3	160	0.799 [0.745]
	Public employee	1	0	3	1	2	4	0	39	
	Self-employed	2	0	3	1	1	3	1	45	
	Farmer/Fisher	0	0	0	0	0	0	0	5	
	Part-time employee	1	4	5	1	3	8	4	91	
	Housewife	7	2	6	8	6	18	5	103	
	Student	0	1	2	1	0	2	1	32	
	Other	1	1	1	1	0	4	3	31	
Duration of disease (yr)	≤ 1	0	0	2	0	1	4	0	23	0.883 [0.932]
	2-3	1	2	2	2	1	5	3	74	
	4-5	1	2	8	3	2	10	4	101	
	6 ≤	13	10	22	11	11	37	10	291	
Comorbid condition	Absent	11	12	35	15	14	48	12	438	0.115
	Present	4	3	1	1	2	12	5	72	[0.109]
Region	Central Osaka/North Wakayama	12	15	36	13	15	54	17	377	<0.001
	Southern Osaka/Southern Wakayama	3	0	0	3	0	6	0	133	[0.052]
Duration of early treatment (dy)	≤ 14	2	5	7	3	3	21	2	—	[0.558]
	15-28	2	3	7	2	3	13	4	—	
	29 ≤	4	1	1	4	4	15	3	—	
Drug adherence rate	90% ≤	7	6	17	6	8	27	13	—	[0.448]
	≥ 50 to < 90%	1	3	10	3	3	4	0	—	
	< 50%	2	2	5	3	2	13	2	—	
	0%	1	2	4	0	0	4	1	—	

Aze, azelastine ; Cet, cetirizine ; Eba, ebastine ; Epi, epinastine ; Fex, fexofenadine ; Lor, loratadine ; Oxa, oxatomide ; NT, non-treated.

P-values were calculated among all 8 groups [among 7 treatment groups, excluding non treatment group].

2) 初期療法の有効性の群間比較 (Table 4)

無治療群を含め5群間で初期療法の有効性を比較すると、全般症状改善度、鼻症状および眼症状のすべての患者アウトカムにおいて有意差が認められた。また、無治療群を除いた4群間で有効性の比較を行うと、全般症状改善度および鼻症状において有意差が認められた。目の痒みの重症度の群間差はボーダーラインであった。併用投与群間で比較を行ったところ、B群およびC群では、A群に比べて鼻閉の重症度が有意に軽症

であった。また、D群と比較を行うと、B群では全般症状改善度ならびに鼻症状3症状が有意に軽症であり、C群は鼻症状3症状が有意に軽症であった。なお、B群とC群では患者アウトカムに有意差は認められなかった。

上述したように、4併用投与群で患者背景、初期療法薬の処方日数および服薬率に差が認められたことから、Extended Mantel-Haenszel test にてこれらの因子の調整を行った。その結果、初期療法薬の処方日数が

Table 2 Comparison of patient-reported outcomes among antihistamine monotherapy groups and non-treated group

		Aze	Cet	Eba	Epi	Fex	Lor	Oxa	NT	<i>p-value</i>
Overall health condition	Better	5	4	5	3	5	21	2	88	0.003 [0.074]
	Same	6	7	15	9	5	30	15	233	
	Worse	4	3	14	4	3	7	0	138	
	Much worse	0	1	1	0	2	1	0	33	
Sneezing	—	0	1	1	1	0	5	3	10	0.004 [0.178]
	+	7	3	17	4	4	28	5	163	
	++	5	4	12	6	4	14	3	131	
	+++	3	5	3	4	8	8	2	117	
	++++	0	2	3	1	0	5	3	84	
Rhinorrhea	—	0	0	0	1	0	4	1	15	0.038 [0.138]
	+	8	5	10	4	3	17	6	135	
	++	3	3	12	3	3	21	4	118	
	+++	4	6	10	5	5	14	3	123	
	++++	0	1	4	3	5	4	2	115	
Nasal congestion	—	0	4	3	5	3	12	3	73	0.452 [0.574]
	+	9	7	19	6	8	27	10	236	
	++	5	2	9	2	1	17	3	118	
	+++	1	1	4	1	2	3	0	54	
	++++	0	1	1	2	2	1	0	25	
Itching eyes	Never	1	1	5	0	4	8	4	44	0.005 [0.674]
	Rarely	4	7	7	5	3	20	5	97	
	Sometimes	8	5	17	7	7	21	4	209	
	Often	2	2	6	4	2	8	2	122	
	Always	0	0	1	0	0	3	1	36	

Aze, azelastine ; Cet, cetirizine ; Eba, ebastine ; Epi, epinastine ; Fex, fexofenadine ; Lor, loratadine ; Oxa, oxatamide ; NT, non-treated.

P-values were calculated among all 8 groups [among 7 treatment groups, excluding non treatment group].

全般症状改善度に影響を与えていた。処方日数別に検討すると、期間の延長によりB群およびC群における全般症状の改善度が上昇傾向を示していた。

4. cost quality の比較

全般症状の改善度を「昨年より軽い」と評価した症例を初期療法の有効例と定義すると、7種類の第2世代抗ヒスタミン薬を単独投与した場合の有効率は25.7% (45/175)、第2世代抗ヒスタミン薬とその他の薬剤が併用投与されていた症例では40.5% (118/291)となっていた。cost quality として、「有効例1例を得るために必要な薬剤費」を算出し、薬剤間で比較を行った。まず、薬剤費に影響を与える因子を、年齢、性、地域、処方日数（14日以内、15～28日以内、29日以上にカテゴリ化）および併用薬剤数を独立変数として重回帰分析にて検討した。その結果、処方日数（標

準化係数 0.202, $p < 0.001$ ）と併用薬剤数（標準化係数 0.152, $p = 0.017$ ）が有意な寄与因子として判定された。そこで、共分散分析を用いて単剤投与群は処方日数を、併用投与群は処方日数を共変量、併用薬剤数を変量因子として、薬剤費の調整平均を算出した (Table 5)。さらに、各薬剤について調整平均金額を有効例の割合で除して、「有効例1例を得るために必要な薬剤費」を算出し、薬剤間で比較を行った (Fig. 2)。

単剤投与例において、各薬剤の有効例の割合に有意差はなかったものの、薬価を反映し平均薬剤費には有意差が認められた。「有効例1例を得るために必要な薬剤費」は、薬剤間の差が極めて大きく、最低額と最高額で約8倍の開きがみられた。cost quality に優れる上位3剤は、アゼラスチン、ロラタジン、フェキソフェナジンであった。

また、併用投与群においては、有意差はないがB

Table 3 Characteristics of patients with combination therapy and non-treated patients

		Group A	Group B	Group C	Group D	NT	<i>p-value</i>
Number of patients		25	126	103	39	510	—
Sex	Male	11	41	22	16	194	0.016
	Female	14	85	81	23	316	[0.037]
Age (yr)	mean	41.4	43.1	41.5	43.5	41.4	0.606
	SD	14.1	11.8	11.7	11.7	12.6	[0.707]
	15–30	5	15	15	2	101	0.652 [0.778]
	31–50	13	78	65	28	279	
	51–74	7	33	23	9	130	
Employment status	Company employee	10	37	17	13	160	<0.001 [0.002]
	Public employee	1	9	16	2	39	
	Self-employed	4	7	3	4	45	
	Farmer/Fisher	0	1	3	0	5	
	Part-time employee	2	18	14	12	91	
	Housewife	3	37	39	4	103	
	Student	2	3	3	0	32	
	Other	2	13	7	3	31	
Duration of disease (yr)	≤ 1	0	1	2	0	23	0.005 [0.016]
	2–3	1	9	14	8	74	
	4–5	8	20	23	11	101	
	6 ≤	13	94	64	20	291	
Comorbid condition	Absent	19	107	92	32	438	0.475
	Present	6	19	11	7	72	[0.334]
Region	Central Osaka/North Wakayama	20	35	9	39	377	0.001
	Southern Osaka/Southern Wakayama	5	91	94	0	133	[<0.001]
Duration of early treatment (dy)	≤ 14	3	16	28	11	—	[0.036]
	15–28	10	46	55	11		
	29 ≤	7	27	16	7		
Drug adherence rate	90% ≤	8	71	65	28	—	[0.001]
	≥ 50 to < 90%	2	20	24	3		
	< 50%	3	16	6	3		
	0%	5	6	3	1		

Group A, 2nd generation antihistamine plus other antiallergic drug ; Group B, 2nd generation antihistamine plus intranasal corticosteroid ; Group C, 2nd generation antihistamine plus intranasal corticosteroid and other antiallergic drug ; Group D, 2nd generation antihistamine plus Celestamine or Cor-Tyzine.

P-values were calculated among all 8 groups [among 7 treatment groups, excluding non treatment group].

群の有効例の割合が最も高かった。一方、平均薬剤費は4群間で有意差があり、B群が最も高額であり、D群がもっとも低額であった。B群の薬剤費が3剤併用していたC群よりも高額であった理由は、B群は先発医薬品を中心に処方されていたが、C群では後発医薬品の処方がほとんどであったためである。「有効例1例を得るために必要な薬剤費」は、群間で有意な差はないものの、B群の薬剤の組み合わせが最も cost quality に優れていた。

考 察

わが国の花粉症に対する国民医療費は、川口らの1993年のレセプトを用いた調査より1171億円と推計されている¹²⁾。この調査から10年が経過した2003年に、我々はスギ花粉症患者を対象に初期療法に関するアンケート調査を行い、1247例から有効回答を得た。抗ヒスタミン薬単独および他の薬剤併用をあわせた初期療法実施症例472例中有効（前年より軽い）とされ

Table 4 Comparison of patient-reported outcomes among combination therapy groups and non-treated group

		Group A	Group B	Group C	Group D	NT	<i>p-value</i>
Overall health condition	Better	9	59	41	9	88	<0.001 [0.008]
	Same	9	45	40	14	233	
	Worse	5	16	19	11	138	
	Much worse	1	5	3	5	33	
Sneezing	—	1	17	12	2	10	<0.001 [<0.001]
	+	11	68	61	11	163	
	++	7	21	16	10	131	
	+++	4	11	8	8	117	
	++++	2	8	6	8	84	
Rhinorrhea	—	1	9	13	1	15	<0.001 [0.001]
	+	9	73	53	14	135	
	++	6	19	18	7	118	
	+++	6	17	12	8	123	
	++++	3	7	7	9	115	
Nasal congestion	—	4	41	33	6	73	<0.001 [0.001]
	+	9	64	51	17	236	
	++	10	12	13	13	118	
	+++	1	6	2	1	54	
	++++	1	2	4	2	25	
Itching eyes	Never	5	8	13	8	44	0.003 [0.049]
	Rarely	7	32	34	3	97	
	Sometimes	6	50	39	14	209	
	Often	6	29	13	9	122	
	Always	1	6	4	5	36	

Group A, 2nd generation antihistamine plus other antiallergic drug; Group B, 2nd generation antihistamine plus intranasal corticosteroid; Group C, 2nd generation antihistamine plus intranasal corticosteroid and other antiallergic drug; Group D, 2nd generation antihistamine plus Celestamine or Cor-Tyzine.

P-values were calculated among all 8 groups [among 7 treatment groups, excluding non treatment group].

る症例は164例（34.7%）で総薬剤費は5,051,326円、受診時は無治療でその後導入療法を受けた症例数は510例で総薬剤費は2,699,226円であった。無治療群の有効率は17.3%であった。初期療法の導入療法に対するマージナルな効果を検討するために、増分費用効果比¹³⁾の算出を試みた。1000人の患者に対して初期療法を行ったと仮定すると、有効例は347例、総薬剤費は10,701,961円となる。同様に1000人の患者に対して導入療法を行ったとすると、有効例は173例、総薬剤費は5,292,601円となる。したがって、増分費用効果比は、 $(10,701,961 - 5,292,601) / (347 - 173) = 31,088$ となる。つまり、導入療法から初期療法に移行することによって、新たに有効例1例を得るためには、追加的に31,088円の薬剤費がかかることになる。外来医療費に占める薬剤費の割合を、入院外で平均35.0%¹⁴⁾とすると新たな

に有効例1例を得るためには、追加的に88,824円の医療費を要することとなる。2003年度における日本の国民一人当たりの名目国内総生産は3,927,000円である¹⁵⁾。これを3カ月分に換算すると981,750円となり、初期療法に伴う増分費用88,824円はこの額の9.0%にあたる。スギ花粉症による労働生産性の低下を計量的に計測するのは困難であり、残念ながら日本の労働者におけるデータはないが、米国の調査¹⁶⁾では、健常者に比べ無治療のアレルギー性鼻炎罹患者では10%の生産性低下が認められたとしている。これより、スギ花粉症においても無治療群の労働生産性が10%以上低下すると仮定できるならば、医療経済学的にも初期療法を行う価値があると思われる。

次に、スギ花粉症に関わる年間医療費について検討した。2003年に厚生労働省は「アレルギー様症状」を

Table 5 Mean medication cost for each antihistamine

Monotherapy		Aze	Cet	Eba	Epi	Fex	Lor	Oxa	p-value
Number of patients		15	15	36	16	16	60	17	—
Number of effectively treated patients (%)		5 (33.3%)	4 (26.7%)	5 (14.3%)	3 (18.8%)	5 (33.3%)	21 (25.6%)	2 (11.8%)	0.213
Adjusted medication cost (January-March)*	mean	¥2,457	¥10,603	¥8,848	¥9,642	¥13,147	¥8,520	¥6,657	< 0.001
	SE	¥1,096	¥1,034	¥803	¥1,030	¥977	¥440	¥1,030	
	95%CI Lower Upper	¥282 ¥4,632	¥8,551 ¥12,655	¥7,255 ¥10,440	¥7,600 ¥11,684	¥11,210 ¥15,085	¥7,647 ¥9,393	¥4,615 ¥8,700	

Combination therapy		Group A	Group B	Group C	Group D	p-value
Number of patients		25	126	103	39	—
Number of effectively treated patients (%)		9 (36.0%)	59 (46.8%)	41 (39.8%)	9 (23.1%)	0.062
Adjusted medication cost (January-March)†	mean	¥12,406	¥13,399	¥12,472	¥7,109	< 0.001
	SE	¥1,312	¥624	¥591	¥1,088	
	95%CI Lower Upper	¥9,822 ¥14,991	¥12,170 ¥14,627	¥11,307 ¥13,636	¥4,966 ¥9,253	

Aze, azelastine ; Cet, cetirizine ; Eba, ebastine ; Epi, epinastine ; Fex, fexofenadine ; Lor, loratadine ; Oxa, oxatamide ; NT, non-treated.

Group A, 2nd generation antihistamine plus other antiallergic drug ; Group B, 2nd generation antihistamine plus intranasal corticosteroid ; Group C, 2nd generation antihistamine plus intranasal corticosteroid and other antiallergic drug ; Group D, 2nd generation antihistamine plus Celestamine or Cor-Tyzine.

* Medication costs were adjusted for duration of early treatment.

† Medication costs were adjusted for number of concomitant medications and duration of early treatment.

テーマとして大規模な調査を行い、全国から約3万7千例のデータを集積している¹⁷⁾。我々の調査結果と厚生労働省の調査結果を合わせると、2003年度における性別で調整したスギ花粉症の受診者数は全国で約706万人と推定され、1～3月に支払われた薬剤費は約546億円と推計された。同じく、外来医療費に占める薬剤費の割合を入院外で平均35.0%¹⁴⁾とすると、スギ花粉症に対する国民医療費は約1560億円と推計される。スギ花粉飛散量の多寡による医療費の変動は、今後の検討課題であるが、過去10年間に於いて医療費が約400億円増加したのには、初期療法の普及が大きく関与していると思われ、費用対効果の高い初期療法の実施が強く望まれる。

アレルギー性鼻炎における医療経済的な検討は、米国を中心に行われており、なかでも抗ヒスタミン薬とステロイド点鼻薬の費用対効果を比較した研究が最も多く報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。一方、抗ヒスタミン薬について、費用対効果あるいは費用対便益を薬剤間で比較した研究は極めて少ない。そこで、今回、我々は第2世代抗ヒスタミン薬7剤(アゼラスチン、セチリジン、エバスタチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、ロ

ラタジンおよびオキサトミド)について、スギ花粉症に対する初期療法の有効性ならびにcost qualityの薬剤間比較を行った。

検討対象となった薬剤は、いずれも単剤投与での初期療法の有効性が確認されている^{20)–26)}。また、我々はロラタジンについては単独療法と比べた併用療法による初期療法の有効性の向上について既に報告²⁷⁾している。なお、今回の検討で初期療法群に分類された症例の約6割が、第2世代抗ヒスタミン薬以外に併用薬を処方されており、様々な薬剤を併用した初期療法が広く行われている現状が明らかとなった。第2世代抗ヒスタミン薬のcost qualityを比較するという本来の目的から考えると、単剤投与群に限って論じるべきだが、このような現状を踏まえ、サブ解析結果として併用投与群の成績も併せて報告することとした。

初期療法の有効性を単剤投与群7群ならびに無治療群の8群間で比較したところ、全般症状の改善度、くしゃみ、鼻汁および眼の痒みの程度に有意差が認められた。一方、鼻閉の重症度においては8群間に有意差は認められなかった。これは、調査時期が花粉飛散ピークの前期であることから、鼻閉の症状が全体に軽症で

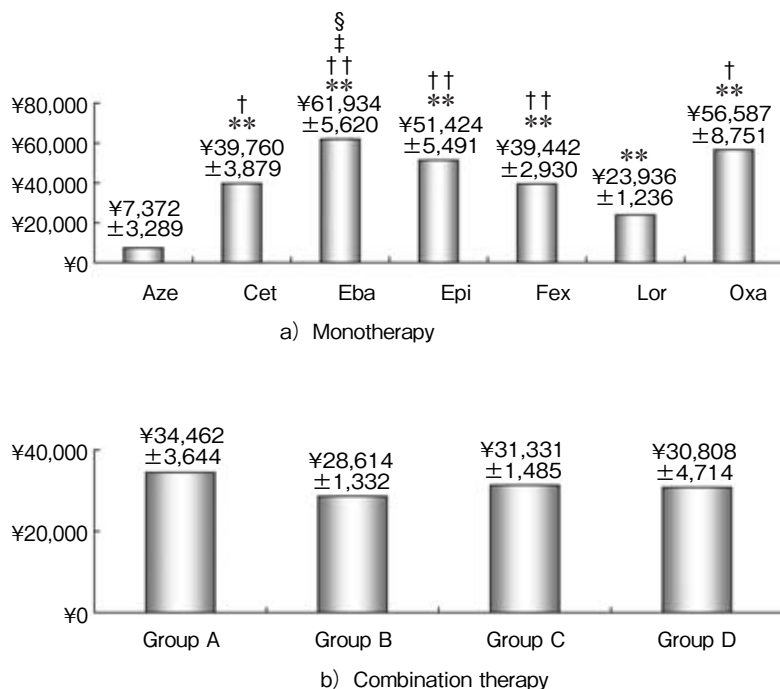


Fig. 2. Comparison of costs for each effectively treated patient among seven antihistamines.

Costs were expressed as mean $\pm$ SE. ** $p < 0.01$ compared with azelastine ; $^{\dagger} p < 0.05$, $^{\dagger\dagger} p < 0.01$ compared with loratadine ; $^{\ddagger} p < 0.05$ compared with fexofenadine ; $^{\S} p < 0.05$ compared with cetirizine (Bonferroni correction).

あり、無治療群との差が出にくかったこと、また、以前から指摘されているように²⁸⁾、第2世代抗ヒスタミン薬の鼻閉に対する効果がやや弱いことが関連していると思われた。また、単剤投与群7群間で比較すると、すべてのアウトカムにおいて有意差はなく、薬剤間に初期療法としての有効性に差は認められなかった。これまでも、スギ花粉症に対する初期療法において、セチリジンとエピナスチンが同等の有効性を持つことが示されている²⁹⁾。また、初期療法ではないが、季節性アレルギー性鼻炎の治療において、第2世代抗ヒスタミン薬はほぼ同等の有効性を持つと考えられている³⁰⁾。これらの結果から、今回検討した第2世代抗ヒスタミン薬7剤には、スギ花粉症に対する初期療法の有効性に有意差はないと考えられた。

cost quality の検討においては、「患者の視点」を尊重するために、患者が判定した全般症状改善度を評価指標とし、「昨年よりは今年の症状は軽く感じる」と判定した症例を有効例と定義した。今回の調査において、

全般症状改善度を primary endpoint とすることについて、前年の治療の影響が問題とならなれたが、多数の症例を収集することにより、前年と調査年の薬剤の偏りはある程度排除できると考えられたため、採用を決定した。また、あわせて、試験終了後、前年の花粉飛散量を比較したところ、調査時期までの飛散量に大差がなかったこと、また罹病期間の調査から多くが長期罹患例であり、患者が前年と同じ処方并要求する傾向にあったことも踏まえ、前年の薬剤の偏りは今回の検討では大きな問題とする必要はないと考えた。

単剤投与群における「有効例1例を得るために必要な薬剤費」は、薬剤間で極めて大きな差がみられた。今回の調査において、アゼラスチン、エピナスチンおよびオキサトミドの処方のうち、それぞれ40%、59%、46%が後発医薬品であった。後発医薬品の薬価は、現在、先発医薬品の8割以下と定められている。cost quality の検討において、この薬価差の扱いが困難であるが、医師の処方決定に際し、「薬価」は重要な考慮因

子の一つと考えられることから、後発医薬品の薬価はそのままの価格を用いて検討を行った。アゼラスチンは、先発医薬品の薬価も低く、後発医薬品によりさらに薬剤費が抑制されていたことから、最も cost quality が高い薬剤と判定された。また、ロラタジンは最も新しい薬剤であり、有効性も高いが、薬価が比較的安く設定されているために cost quality にも優れることが明らかとなった。アゼラスチンとロラタジンに次ぐ、フェキソフェナジンとセチリジンは、「有効例 1 例を得るために必要な薬剤費」に 300 円程度の差しかなく初期療法においてほぼ同等の cost quality を持つと考えられた。

なお、薬剤選択にあたっては薬効ばかりでなく安全性も考慮して cost quality の高い治療法を選択する必要がある。これまでに副作用の発現により quality of life (QOL) が低下するという報告³¹⁾がなされているため、medical outcome study short-form 36 (SF-36) を用いて安全性について検討した。詳細は示さないが、単剤投与群の 7 薬剤間において physical component summary (PCS), mental component summary (MCS) のいずれにも有意差は認められなかった。また、併用投与群においても、PCS および MCS ともに 4 群間で有意差は認められず、国民標準値と比較しても QOL が特に低下する組み合わせはなかった。これより、今回検討した薬剤ならびに薬剤の組み合わせにおいて、安全性に問題のある処方はないものと考えられた。

ただし、今回の調査は、処方薬の選択を医師に一任したため、各薬剤の症例数に大きなばらつきがあり、これが結果に対し何らかの影響を与えている可能性が考えられた。薬剤の選択にあたっては、医師の嗜好が関連する可能性が考えられたことから、調査施設には病院および診療所の両者を選定し、また施設数もそのため 16 施設と多く確保した。さらに、一施設に症例が偏らないための配慮として、最初の 100 例に限定するようプロトコルで配慮した。

また、検討に際し、薬剤を一般名にて区分したが、先発医薬品と後発医薬品の有効性が同等であるかの統計学的な検討は、症例数が不十分であるため行っていない。後発医薬品に課せられる生物学的同等性試験は、その基準が 80~125% の幅で認められていることから、先発医薬品と後発医薬品がまったく同一の臨床効果を持ち得ない可能性がある³²⁾。今後は、症例数を増やし、より厳密な検討が必要だと思われる。

以上より、スギ花粉症に対する初期療法において、

第 2 世代抗ヒスタミン薬 7 剤の有効性に明らかな差はなく、その cost quality には薬価が大きく関連していると思われる。近年の医療を取り巻く環境の変化から、薬剤使用の適正化が強く求められているが、単純に費用を最小化する治療が推奨されるのではなく、費用に見合う cost quality の高い薬剤が適正に評価されるように、さらなる医療経済的検討が必要だと思われる。

調査に御協力を頂いた池田昌生、嶽 良博、榎本多津子、垣内 弘、加藤 寛、坂口幸作、中西 弘、藤木嘉明、入船盛弘、菊守 寛、瀬尾 律、竹田真理子、玉城晶子、馬場謙治の諸先生に、また、多くの貴重な御助言と御激励を頂いた原田隆雄氏に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 榎本雅夫. 花粉症の初期治療について. アレルギー 2003 ; 52 : 1058-152.
- 2) Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, et al. First do no harm : managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : S835-S42.
- 3) Sullivan PW, Follin SL, Nichol MB. Cost-benefit analysis of first-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics* 2004 ; 22 : 929-42.
- 4) Sullivan PW, Nichol MB. The economic impact of payer policies after the Rx-to-OTC switch of second-generation antihistamines. *Value Health* 2004 ; 7 : 402-12.
- 5) 久保伸夫. 第 2 世代抗ヒスタミン薬の使い分け. *Prog Med* 2003 ; 23 : 3180-3.
- 6) 立川幸治, 中川 奏. 患者の費用負担を考慮した高血圧治療の必要性 患者と医師の意識調査から. *薬理と治療* 2000 ; 28 : 833-40.
- 7) 角谷千恵子, 荻野 敏, 嶽 良博, 池田浩己, 榎本雅夫. スギ花粉症におけるアウトカム研究 (第 2 報) —スギ花粉症初期療法効果に対する服薬状況の影響—. *アレルギー* 2004 ; 53 : 669-75.
- 8) 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—. 2002 年度版 (改訂第 4 版). (株) ライフサイエンス, 東京.
- 9) 荻野 敏, 入船盛弘, 後藤啓恵, 仙波 治, 野入輝久. モメタゾン点鼻液の臨床的検討 (第 1 報) スギ花粉症での用量比較試験. *耳鼻咽喉科臨床* 1999 ; 92 : 309-24.

- 10) 榎本雅夫, 奥野吉昭, 上田和義, 鈴木正伸, 坂口幸作, 加藤 寛, 他. 和歌山県・大阪府南部における飛散スギ花粉およびヒノキ科花粉の長期観測. 和歌山医学 2004; 55: 78-84.
- 11) 角谷千恵子, 荻野 敏, 入船盛弘, 菊守 寛, 瀬尾律, 竹田真理子, 他. スギ花粉症におけるアウトカム研究 (第1報) —花粉飛散期と非飛散期の支払意思の比較—. アレルギー 2004; 53: 589-95.
- 12) 川口 毅, 星山佳治, 渡辺由美. スギ花粉症の費用について. アレルギーの臨床 2001; 21: 178-82.
- 13) 福田 敬. 薬剤経済学: 薬物療法の効率性を評価する. 経済セミナー 2003; 586: 23-7.
- 14) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成14年社会医療診療行為別調査の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa02/index.html>
- 15) 内閣府経済社会総合研究所国民経済計算部. 平成15年度国民経済計算 (所得支出勘定, 国内総生産系列等). <http://www.esri.cao.go.jp/jp/sna/h15-kaku/zuhyou.pdf>
- 16) Burton WN, Conti DJ, Chen CY, Schultz AB, Edington DW. The impact of allergies and allergy treatment on worker productivity. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 64-71.
- 17) 平成15年保健福祉動向調査 (アレルギー様症状). 財団法人 厚生統計協会, 東京, 2004; pp. 8-32.
- 18) Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 1624-9.
- 19) Stempel DA, Woolf R. The cost of treating allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 223-30.
- 20) 奥田 稔, 佐々木好久, 石井哲夫, 白井伸郎, 斉藤洋三, 三宅浩郷, 他. スギ花粉症に対するアゼラスチンの予防および治療効果の検討—プラセボとの二重盲検群間比較試験の検討. 耳展 1989; 32 補1: 37-54.
- 21) 石光亮太郎, 片岡真吾, 佐野啓介, 岩本純一, 川内秀之. スギ花粉症に対するエバスタチン内服による初期治療効果の検討. 臨床医薬 1997; 13: 5535-45.
- 22) 高木 繁, 中村善久, 鈴木元彦, 伊藤博隆, 村上信五, 西村 稔, 他. 塩酸セチリジンのスギ花粉症初期治療効果. 耳鼻と臨床 2000; 93: 879-85.
- 23) 馬場駿吉, 柳田則之, 岩田重信, 西村忠郎, 瀧本勲, 石神寛道, 他. スギ・ヒノキ花粉症に対する塩酸エピナスチン (アレジオン錠) の初期治療 (季節前投与) 効果. 耳鼻咽喉科展望 1998; 41: 635-52.
- 24) 川内秀之, 片岡真吾, 小笠原圭子, 石光亮太郎, 太神尚士, 村田明道, 他. スギ花粉症患者に対する塩酸フェキソフェナジンをを用いた初期療法の検討 初期投与群と飛散期投与群での有用性と QOL の比較検討. 診療と新薬 2003; 40: 857-65.
- 25) 榎本雅夫, 池田昌生, 坂口幸作, 垣内 弘, 加藤寛, 中西 弘, 他. スギ花粉症に対するロラタジン初期療法の有効性—実地臨床の場からの検討. 耳鼻咽喉科展望 2003; 46: 509-17.
- 26) 奥田 稔, 斉藤洋三, 石井哲夫, 小松崎篤, 佐々木好久, 三宅浩郷, 他. スギ花粉症に対するオキサトミドの予防・治療効果. 耳鼻咽喉科展望 1989; 32 補4: 295-323.
- 27) 荻野 敏, 榎本雅夫, 池田浩己, 嶽 良博. スギ花粉症初期療法としての第二世代抗ヒスタミン薬と鼻用ステロイドとの併用療法の有効性—特にロラタジンとの併用について. 耳鼻咽喉科展望 2004; 47: 465-73.
- 28) Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-8.
- 29) 竹内万彦, 湯田厚司, 岸岡睦子, 石永 一, 野々山勉, 間島雄一. スギ花粉症に対する塩酸セチリジンと塩酸エピナスチンの季節前投与の比較. 耳鼻咽喉科展望 2000; 43: 595-600.
- 30) Nielsen LP, Dahl R. Comparison of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis: a review of randomized, controlled trials. *Am J Respir Med* 2003; 2: 55-65.
- 31) Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H, et al. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1233-41.
- 32) 池田俊也, 小林美亜. ジェネリック医薬品と医療経済. 薬局 2004; 55: 2876-9.

COMPARISON OF CLINICAL EFFICACY AND COST-QUALITY OF ANTIHISTAMINES IN
EARLY TREATMENT FOR JAPANESE CEDAR POLLINOSISChieko Kakutani¹⁾, Satoshi Ogino¹⁾, Hiroki Ikeda²⁾ and Tadao Enomoto²⁾¹⁾*School of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Osaka University,*²⁾*Department of Otolaryngology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center*

Background : Japanese cedar pollinosis (JCP) affects more than 16% of the Japanese population. The estimated direct and indirect costs for this disease totaled ¥ 286 billion in 1998. In JCP therapy, antihistamines are first line agents. It is well known that starting treatment for JCP with antihistamines before initial day of the pollen scattering can relieve nasal symptom severity during pollen season. The aim of this study is to assess the clinical efficacy and cost-quality of 7 major second-generation antihistamines in early treatment for Japanese cedar pollinosis (JCP).

Methods : Patients were randomly selected from 16 ENT clinical sites in Osaka and Wakayama between February 24 and March 8, 2003 (peak pollen season). Effectiveness was assessed using patient' ratings of nasal and ocular symptoms and overall assessment in their condition compared to previous season ones. Costs include direct costs of the drugs used for treatment to JCP from January to March.

Results : One hundred seventy-five patients who were treated with antihistamine monotherapy (azelastine : n = 15, cetirizine : n = 15, ebastine : n = 36, epinastine : n = 16, fexofenadine : n = 16, loratadine : n = 60, oxatomide : n = 17) and 510 non-treatment patients were evaluated. Among 8 groups, there were significant differences in sneezing, rhinorrhea, ocular itching and overall health condition. However, among 7 monotherapy groups, there were no differences in each symptom or the overall assessment. In cost-quality analysis, there were significant differences in a cost for each effective patient (defined as those with improvement in their overall condition) among 7 drugs. The top three cost-efficacious drugs resulted in azelastine, loratadine and fexofenadine.

Conclusion : These results show that there were no significant differences in clinical efficacy in early treatment for JCP among 7 antihistamines. But Japanese National Health Insurance drug price scheme led to significant differences in cost-quality.
