

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—

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

角谷千恵子 荻野 敏

日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科

嶽 良博 池田浩己 榎本雅夫

大阪・和歌山において、2003年の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日の期間に、16施設の耳鼻咽喉科外来を受診したスギ花粉症患者に対し、初期療法に関するアンケート調査を行った。そのうち、初期療法を受けていた501名のデータから、服薬状況が初期療法の有効性に与える影響を検討した。前年の症状と比べた2003年度の全般的な患者の評価を4段階で判定したところ、服薬率が高い患者群ほど、昨年より症状が軽いとする症例が有意に多かった。また、鼻汁および鼻閉の重症度も軽症化する傾向にあった。服薬率が初期療法の効果に大きく影響することが確認されたことから、服薬率を50%以上、50%未満の2値に分類し、その寄与因子を多変量ロジスティック回帰にて検討した。その結果、学生であること、目薬などのOTC薬の使用者および初期療法が短期間の例では服薬率が50%未満となるリスクが高くなることが判明した。なお、単変量ロジスティック回帰では薬剤費の上昇が高服薬率の要因であった。

Key words : early treatment — efficacy — Japanese-cedar pollinosis — medication adherence — patient reported outcomes

はじめに

スギ花粉症は、直接生命を脅かす疾患ではないが、花粉の大量飛散期における症状は激烈で、花粉症患者のquality of life (QOL) は大きく阻害される。本疾患の有病率は、1998年の調査によると、国民の16.2%とされており、国民的疾患として社会的な関心も高まっている。

スギ花粉の飛散時期は比較的正確に予測できることから、花粉の飛散開始前や飛散初期から薬物を予防的に投与し、その後の本格飛散期における症状を軽減し

ようとする初期療法がわが国では現在広く行われている。抗アレルギー薬を用いた初期療法の有効性の研究は、1986年の奥田¹⁾の報告から始まり、現在も様々な薬剤で検討され、その有用性が示されている^{2)–4)}。

しかし、今野ら⁵⁾⁶⁾の調査によれば、花粉症患者の治療効果に対する満足度は必ずしも高くない。適切な治療が十分な効果をあげるためには、服薬指導を丁寧に行うことが必要であるが、それ以上に、患者が花粉症とその治療に対する理解を深め、自ら積極的に治療に参加することが重要であるとも言われている^{7)–9)}。

今回、初期療法の有効性の向上を目的として、2003年のスギ花粉飛散期に初期療法を受けていた患者を対象に、患者の服薬率が治療効果に及ぼす影響を検討した。さらに、服薬率に対する寄与因子を解析し、それが治療効果に及ぼす影響を検討した。

Received : March 24, 2004

Accepted : May 20, 2004

Abbreviations : OR odds ratio ; OTC over the counter ; QOL quality of life ; 95%CI 95% confidence interval

角谷千恵子 : 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
〔大阪府吹田市山田丘1-7〕

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

方 法

1. 対象

大阪、和歌山において、スギ花粉飛散のピークと想定された2003年2月24日から3月8日の2週間に、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。調査対象例の選定にあたって、無作為調査とするため、この期間に受診した症例のうち、各施設の最初の100例が終了、あるいは調査終了時期に達した時点で調査を打ち切ることとした。

後述するアンケート調査に有効回答の得られた1247例の中から、調査日までに治療薬を処方されていた「初期療法群」を抽出し、分析対象とした。なお、服薬状況の調査に無回答、または、「服薬日数0日」とした患者は検討から除外した。

2. 調査内容

1) 患者背景

性、年齢、職業、罹病期間、花粉症対策用具の使用状況等について、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) 前年の症状との比較

2002年のスギ花粉症の症状と比べた調査当日の全般的な程度を、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。

(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)¹⁰⁾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) 服薬状況

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。服薬日数もあわせて調査した。

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

統計解析にはWilcoxon-Mann Whitney test, Kruskal-Wallis test, Steel-Dwass test および Cramer's Contingency Coefficient を用いた。

服薬率に対する寄与因子の検討については、単変量および多変量ロジスティック回帰を用いた。服薬率は、50%未満を「0」、50%以上を「1」の2値に分類し、従属変数とした。独立変数は、性、職業(会社員、公務員、個人営業、農業、パート、専業主婦、学生、その他の8職種について、それぞれの職業に該当するか否か)、花粉症対策用具の使用(マスク、目薬などのOTC(over the counter)薬、空気清浄機、花粉症対策布団・布団乾燥機をそれぞれ使用しているか否か)は、「0」あるいは「1」の2値にダミー変数化した。前年の症状との比較(「軽い」を基準の1点として重症度の進展により2～4点)、眼鼻症状の程度(「無症状」を基準の0点とし、重症化により1～3点)はそれぞれ点数化した。罹病期間(≤1年、2～3年、4～5年、6年≤の4段階)、服薬期間(1～7日、8～14日、15～21日、22～28日、29～35日、36日≤の6段階)はそれぞれカテゴリー化した。年齢、医療費の自己負担割合は、実数のままとした。変数選択は、Stepwise法(変数取り込み、取り外し基準とも $p=0.2$)を採用した。

1～2月合計薬剤費は、\1000<、\5000<、\10000<、\10000≤の4段階にカテゴリー化し、服薬率および治療効果との関連性を検討した。

なお、有意水準は5%とした。

結 果

1. スギ花粉飛散状況

2003年2月から3月末までの大阪府、和歌山県におけるスギ花粉飛散状況をFig.1に示した。大阪府、和歌山県下における2003年の春季のスギ花粉飛散総数は2002年の約2倍であった。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、調査期間の花粉飛散量は予想より少量であった。なお、2003年度のスギ花粉飛散の特徴として、Fig.1には含まれていないが、気象の関係で3月後半から4月上旬にもピークが認められ、総飛散数として

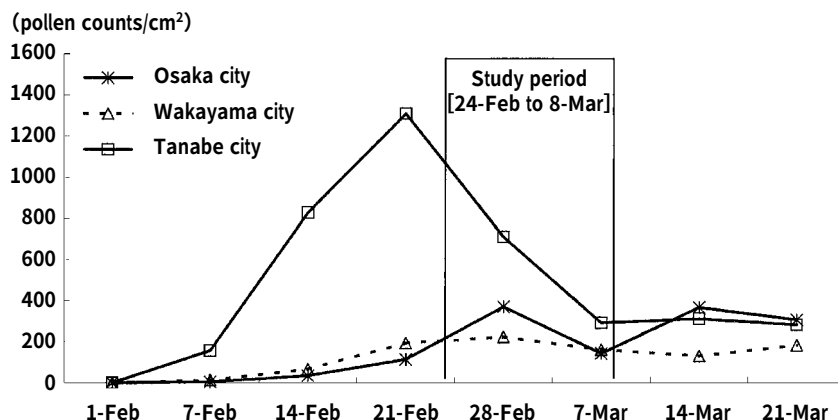


Fig. 1. Weekly total pollen counts between February 1 and March 27, 2003 in Osaka and Wakayama.

Table 1 Patient characteristics

Number of Patients		501
Sex	Male/Female	170/331
Age (yr)	mean±SD	42.5±12.2
	15-30	76
	31-50	294
	51-74	131
Employment status	Company employee	150
	Public employee	39
	Self-employed	28
	Farmer	5
	Part-time employee	76
	Housewife	136
	Student	25
	Other	42
Duration of disease (yr)	≤1	9
	2-3	47
	4-5	105
	6≤	331

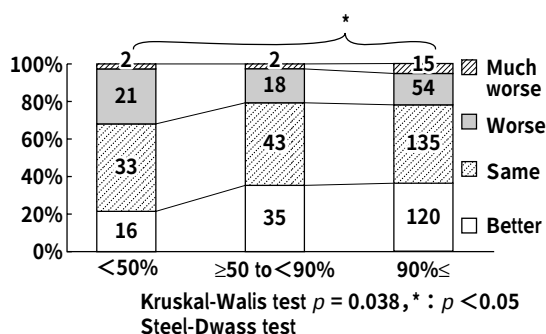


Fig. 2. Effect of drug adherence on patients' rating overall condition; How would you consider your present attacks compared with previous year?

とステロイド点鼻薬の3剤併用が91例(18.2%)、その他120例(24.0%)であった。服薬率では、90%以上が330例(65.9%)、50~90%未満が98例(19.6%)、50%未満が73例(14.6%)であった。

3. 初期療法の有効性に対する服薬率の影響

2002年のスギ花粉症の症状と比べた2003年の症状に関する全般的な患者の評価をFig.2に示した。服薬率が高い患者群ほど、昨年より症状が軽いと評価する症例が有意($p=0.038$)に多かった。また、データは示さないが服薬率の高い患者群ほど、鼻汁($p=0.069$)および鼻閉($p=0.064$)の程度も軽症化する傾向が認められた。

は前年よりも多いという結果となった。

2. 患者背景

分析対象となった501例(男170例、女331例)の患者背景をTable1に示した。初期療法の内容は、第二世代抗ヒスタミン薬単独投与が168例(33.5%)、第二世代抗ヒスタミン薬とステロイド点鼻薬の併用が122例(24.4%)、第一世代および第二世代抗ヒスタミン薬

Table 2 Predictors for poor drug adherence by logistic regression analysis

Univariate model			
Predictor	Odds ratios	95%Confidence interval	p-value
Employment status : student	0.414	0.166-1.029	0.0577
Using OTC medications	0.927	0.514-1.617	0.8011
Using pollinosis relief beddings	2.794	0.365-21.389	0.3223
Duration of medication	4.039	1.661-9.822	0.0021
Multivariate model			
Predictor	Odds ratios	95%Confidence interval	p-value
Employment status : student	0.073	0.014-0.378	0.0018
Using OTC medications	0.148	0.038-0.574	0.0057
Duration of medication	5.627	2.061-15.362	0.0007

Predictor variables were coded as follows : employment status (1=student, 0=else), using OTC medications (1=yes, 0=no), using pollinosis relief beddings (1=yes, 0=no), and duration of medication (1=1 to 7 days, 2=8 to 14 days, 3=15 to 21 days, 4=22 to 28 days, 5=29 to 35 days, 6=over 35 days).

4. 低服薬率となる寄与因子の検討

服薬率が初期療法の有効性に大きく影響することが確認されたことから、低服薬の実態を検討するため、服薬率を 50% 未満, 50% 以上の 2 値に分類し、その寄与因子をロジスティック回帰にて検討した。

単変量モデルでの検討では、服薬期間 (odds ratio (OR), 4.039; 95% confidence interval(95%CI), 1.661-9.822; $p=0.0021$) のみが有意な関連要因と判定され、初期療法が長期間の例では、服薬率が高いことが明らかとなった。また、多変量モデルでの検討では、学生であること (OR, 0.073; 95%CI, 0.014-0.378; $p=0.0018$)、目薬などの OTC 薬の使用者 (OR, 0.148; 95%CI, 0.038-0.574; $p=0.0057$)、および、初期療法が短期間の例 (OR, 5.627; 95%CI, 2.061-15.362; $p=0.0007$) では、服薬率が 50% 未満となるリスクが高くなることが判明した (Table 2)。

5. 服薬率に関連する寄与因子の初期療法の有効性に及ぼす影響

多変量ロジスティック回帰において、服薬率に寄与すると判定された上記の 3 因子が、初期療法の有効性に及ぼす影響を検討した。その結果、服薬期間が 22～28 日の症例において、昨年より症状が軽いと評価した症例が有意 ($p=0.017$) に多かった (Fig. 3)。鼻症状に関しても、くしゃみ発作 ($p<0.001$)、鼻汁 ($p=0.002$)、鼻閉 ($p=0.010$) の程度が軽症である割合が有意に高かった。

一方、学生であるかどうか、OTC 薬の使用の有無は

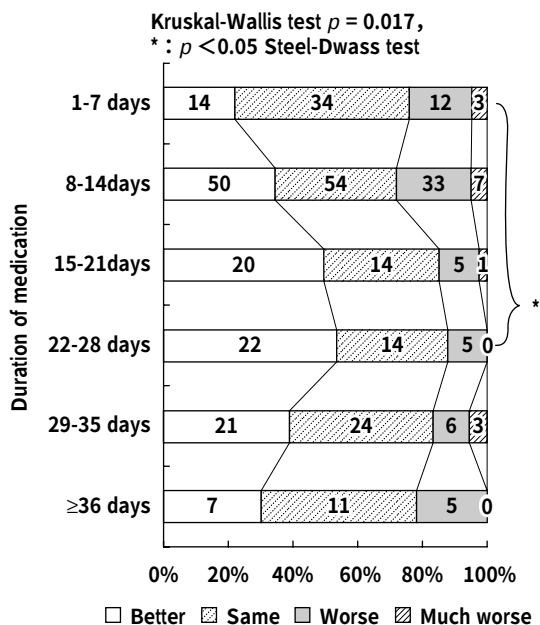


Fig. 3. Relationship between duration of medication and patients' rating overall condition ; How would you consider your present attacks compared with previous year?

初期療法の有効性に影響を与えなかった。

6. 薬剤費との関連性

薬剤費を独立変数として、服薬率との関連性を単変量ロジスティック回帰にて検討したところ、薬剤費の

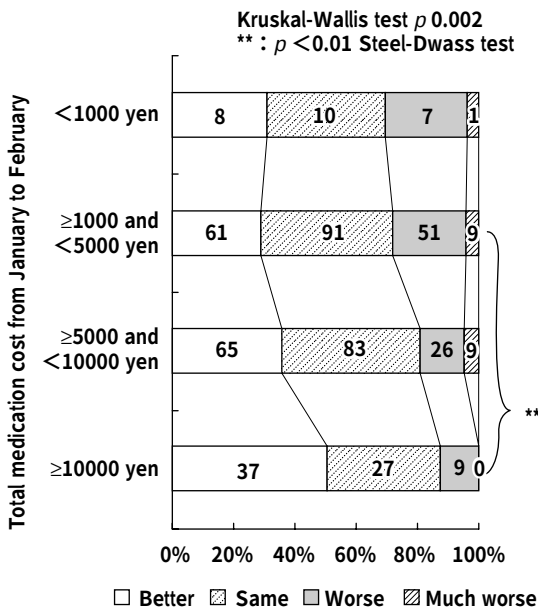


Fig. 4. Relationship between medication cost and patients' rating overall condition; How would you consider your present attacks compared with previous year?

上昇が高服薬率の要因となる傾向が示された (OR, 1.317; 95% confidence interval, 0.960-1.807; $p=0.0883$). なお, 薬剤費と服薬期間が有意に相関することから (Cramer's V, 0.3019; $p<0.001$), 多重共線性を回避するために, 薬剤費は前項に記載した検討, 多変量ロジスティック回帰の独立変数に採用しなかった。

薬剤費と初期療法の有効性との関連を検討したところ, 薬剤費が高額になるほど, 昨年より症状が軽いと評価した症例が有意 ($p=0.002$) に多かった (Fig. 4). 鼻症状に関しても, 薬剤費が高額になるほど, くしゃみ発作 ($p<0.001$), 鼻汁 ($p<0.001$), 鼻閉 ($p=0.001$) の程度が軽症である割合が有意に高かった。

考 察

近年, 医療の質を評価し, それを改善するための研究方法として, アウトカム研究と呼ばれる方法を採用した報告が多くみられるようになった。なお, 今までのアウトカム研究は, 死亡率や入院日数などが伝統的

に用いられてきた。しかしながら狭義の意味におけるアウトカム研究は, 患者の QOL や満足度などの新たな概念から生まれたアウトカムを評価することにより, 医療の評価を行う研究である¹¹⁾。医療サービスへの満足度に関する研究は, 1960 年代に欧米で始められ, 80 年代以降盛んに行われるようになってきた¹²⁾。本邦においても, 90 年代に入り患者満足度尺度の開発や, これらを利用した研究が行われるようになった¹³⁾。

スギ花粉症においても, 今野ら⁵⁾の調査によれば, 花粉症患者が治療に伴うアウトカムとして最も重視しているのは治療の満足度と判断される。すなわち, 初期療法の有効性の評価を「患者の視点」から判定することの必要性が認識される。そこで, 今回, 有効性の評価指標として, 患者が評価した全般症状の改善度を採用した。また, 初期療法の有効性を上昇させる手段として, 今回は服薬 adherence に注目した。

まず, 服薬状況の調査から, 初期療法を受けている患者の服薬 adherence が他の治療に比して全般的に非常に高いことが明らかとなった。さらに, 今回の研究における主目的である患者の服薬率の上昇により, 有効性が有意に上昇することが判明した。また, 群間で比較を行うと, 服薬率が 50% 以上 90% 未満の群と 90% 以上の群では, ほぼ同等の有効性が認められた。すなわち, 服薬率が 50% 以上あれば, 初期療法として有効な効果が期待できると考えられた。

これより, 低服薬率に対する寄与因子をロジスティック回帰により検討したところ, 学生, 目薬などの OTC 薬の使用者, 服薬日数が短期間の症例では, 服薬率が 50% 未満となるリスクが高くなることが判明した。学生の服薬率が低いことに関して文献的調査を行ったところ, スウェーデンでの高校生を対象にしたアレルギー性鼻炎の大規模調査から, 高校生では点鼻薬の服薬 compliance が極めて低いことが判明し, 学生においては処方薬の選定にあたって十分な考慮が必要であることが示唆された¹⁴⁾。服薬期間が長期であることが高服薬の要因となることに関しては, 早めに受診する患者では, 花粉症に対する意識が高く, 高服薬に結びついたものと考えられた。

服薬率に対する寄与因子が初期療法の有効性に影響を与えるかを検討したところ, 学生であること, 目薬などの OTC 薬の使用は, 有意な影響を及ぼさなかった。一方, 服薬日数については, 1~7 日間服薬していた症例に比べて, 22~28 日間服薬していた症例では,

初期療法の有効性が有意に高いことが判明した。

そもそも初期療法は、化学伝達物質遊離抑制薬の最大の効果発現に約2週間ばかり要することを主な根拠としている¹⁵⁾。奥田によると、ケトチフェンでは少なくとも1~2週間前からの投与で有効¹⁾、トラニラストは2週間前からの投与で有効²⁾、アンレキサノクスは2~3週間前からの投与群のみでプラセボと比べて有意差ありとしている¹⁶⁾。今回、初期療法として処方された主な抗アレルギー薬は、エバスチン(n=106)、ロラタジン(n=91)、アゼラスチン(n=65)、オキサトミド(n=34)、フェキソフェナジン(n=33)、エピナスチン(n=31)、セチリジン(n=29)などである。これらの薬剤の中には、即効性のあるものも含まれている。詳細は示さないが、即効性のある薬剤に関しては、服薬期間が15~21日の症例の有効性が最も高くなっており、予防的投与期間の短縮が見込まれた。

また、データは示していないが、初期療法の内容(単独・併用)により有効性に有意な差が認められていた。しかし、治療内容ごとの服薬率に有意差は認められなかった。したがって、治療内容の違いが、今回の主解析結果である、服薬率の上昇に伴う初期療法の有効性の上昇に、関与しているとは考えられなかった。

医療費の高騰が問題視されている現在、薬剤の選択に関しては、有効性だけではなく、もっと医療経済的な側面にも目を向ける必要がある。今回、薬剤費が高額になるほど、有効性の上昇が認められた。これには、一概に高価な薬剤の使用が関連していたと言うより、むしろ併用薬の処方状況や処方日数が関連していた。医療経済を考慮した有効な初期療法薬については、さらなる検討が必要と思われた。

以上より、スギ花粉症患者の治療満足度を上昇させるためには、初期療法薬を22~28日間服薬できるように患者に理解を求めることが、服薬 adherence、症状改善度の面から最も有効と考えられた。

調査にご協力を頂いた池田昌生、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、馬場譲治の諸先生に感謝申し上げます。

本論文の一部は第22回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会で発表した。

文 献

- 1) 奥田 稔, 古内一郎, 佐々木好久, 石井哲夫, 白井信郎, 他: スギ花粉症に対するケトチフェン季節前投与の予防効果. 耳展 **29** 補 3, 277-293, 1986.
- 2) 奥田 稔, 矢島 洋, 古内一郎, 馬場駿吉, 佐々木好久, 他: スギ花粉症に対するトラニラストの季節前投与による予防効果—多施設群間比較二重盲検法による検討. 耳展 **30** 補 3, 219-243, 1987.
- 3) 奥田 稔, 佐々木好久, 石井哲夫, 白井伸郎, 斉藤洋三, 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 **32** 補 1, 37-54, 1989.
- 4) 奥田 稔, 斉藤洋三, 石井哲夫, 小松崎篤, 佐々木好久, 他: スギ花粉症に対するオキサトミドの予防・治療効果. 耳展 **32** 補 4, 295-323, 1989.
- 5) 今野昭義, 竹中 洋, 川内秀之, 岡本美孝, 大久保公裕: 花粉症患者は治療に何を望んでいるか. 花粉症治療後の患者満足度に関するアンケート調査の解析. 診療と新薬 **38**, 139-146, 2001.
- 6) 今野昭義, 竹中 洋, 岡本美孝, 大久保公裕, 川内秀之: 花粉症患者の治療 compliance と満足度. アレルギー科 **13**, 149-158, 2002.
- 7) 今野昭義, 寺田修久, 永田博史, 佐内明子, 大川徹, 他: アレルギー性鼻炎—病態と対応上の問題点. アレルギー **51**, 1083-1094, 2002.
- 8) Gani, F., Pozzi, E., Crivellaro, M.A., Senna, G., Landi, M., et al.: The role of patient training in the management of seasonal rhinitis and asthma: clinical implications. *Allergy* **56**, 65-68, 2001.
- 9) Blaiss, M.S.: Important aspects in management of allergic rhinitis; compliance, cost, and quality of life. *Allergy Asthma Proc.* **24**, 231-238, 2003.
- 10) 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.
- 11) 池田直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也: 臨床のための QOL 評価ハンドブック, 医学書院, 東京, 2001.
- 12) Sitza, J. and Wood, N.: Patient satisfaction; a review of issues and concepts. *Soc. Sci. Med.* **45**, 1829-1843, 1997.
- 13) 松村真司: 医療への患者満足度の測定. 日米比較. 現代医療 **35**, 882-886, 2003.
- 14) Borres, M.P., Brakenhielm, G. and Irander, K.: How many teenagers think they have allergic rhinoconjunctivitis and what they do about it. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **78**, 29-34, 1997.
- 15) 榎本雅夫: 花粉症の初期治療について. アレルギー **52**, 1048-1052, 2003.
- 16) 奥田 稔, 小川浩司, 斉藤洋三, 竹山 勇, 三宅浩

郷, 他: スギ花粉症に対するアンレキサノクスの
季節前・中投与による予防および治療効果について

てープラセボとの二重盲検群間比較試験. 耳展 **34**
補 1, 67-89, 1991.

EFFECTS OF DRUG ADHERENCE ON PATIENT OUTCOMES TO EARLY TREATMENT FOR JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Chieko Kakutani¹⁾, Satoshi Ogino¹⁾, Yoshihiro Dake²⁾, 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*

Drug adherence is one of the important aspects in caring for patients with allergic rhinitis. To improve clinical efficacy of early treatment for Japanese cedar pollinosis (JCP), we evaluated the effect of drug adherence on patients' outcomes. Patients were randomly selected from 16 ENT clinical sites in Osaka and Wakayama between February 24 and March 8, 2003 (peak pollen season). Efficacy was assessed using patients' ratings of nasal and ocular symptoms and overall assessment in their condition compared with previous season ones. Costs include direct costs of the drugs used for treatment to JCP from January to February. Five hundred one patients taking early treatment were enrolled. Compared to low adherence patients, those who reported higher level of adherence significantly improved overall health condition, and achieved better symptom relief of rhinorrhea and nasal congestion. In multiple logistic regression analysis, the following factors were independent risk factors for low adherence: student ($p=0.002$), using OTC medications ($p=0.006$), and short-duration of medication ($p=0.001$). Low costs were also risk factor for low adherence. We conclude that taking medications for JCP for 22-28 days is the best way to enhance patients' outcomes.
