

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
兵 佐和子	主査 教授 窪 田 貴 裕 主査 教授 竹 中 洋 副査 教授 宮 崎 瑞 夫 副査 教授 池 田 恒 彦 副査 教授 清 金 公 裕
主論文題名 The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen (スギ花粉の自然暴露に対するプラセボと比較した抗ヒスタミン薬3剤の短期投与効果)	
学位論文内容の要旨	
<p>(研究目的)</p> <p>日本におけるスギ花粉症の有病率は、約20%といわれている。その花粉飛散が2月から4月に限局していることや、抗原量を把握しうることから花粉症症状の軽症化の手段として初期治療が行われている。また、重症化を早く抑えることも重要である。しかし、鼻アレルギー治療の第1選択薬として位置づけられているヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬について、スギ花粉症を対象とした効果や効果発現の早さについての比較検討はなされておらず、また、薬物間で有効性や副作用を相互比較することは容易ではない。そこで、スギ花粉飛散期に、3薬の抗ヒスタミン薬を用いたプラセボ対照無作為割付二重盲検試験を行い、公園遊歩によって自然誘発された症状に対する薬剤の有効性を検討した。</p> <p>(方法)</p> <p>大阪医科大学治験センターを通じて募集したスギ花粉症確定者113名を3薬の抗ヒスタミン薬、セチリジン投与群、フェキソフェナジン投与群、ロラタジン投与群とプラセボ投与群に分けた。試験3日前からの投薬や鼻処置を禁止し、2003年3月8日と9日に大阪万博記念公園で公園遊歩誘発試験を行った。3月8日午前9時から1時間の遊歩後に未治療状態の症状を記載して、同時に試験薬を服用した。その後15時まで遊歩し、1時間毎の症状を記録した。症状の記録は帰宅後の午後6時、8時、10時にも行い、午後10時にフェキソフェナジン群は2回目の服薬を、他の3群はプラセボの服薬を行った。3月9日も同様に午前9時から1時間の遊歩後に症状を記載して、試験薬を服用した。その後1時間毎の症状の記録を行い15時に試験を終了した。試験開始時と終了時に日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ)を記入した。</p> <p>各群間減少率の差については、経時型分散分析を用い、4群間の症状の比較は、Tukey testを用いた。</p> <p>(結果)</p> <p>大阪府下10施設の花粉尘飛散観測では、8日47.8個/cm²、9日51.4個/cm²であり、大阪万博記念公園では、8日34個/cm² (9時～15時)、9日18個/cm² (9時～15時)であった。4群の背景因子および投与前の症状の重症度やQOLスコアに差を認めなかった。</p>	

セチリジン群は、投与1～3時間後に投与前症状と比べて総症状平均スコアを45～48%減少させ、他の3群と比較して有意に大きかった。フェキソフェナジン群は、1日目の投与1～3時間後に投与前症状と比べて総症状平均スコアを42～48%減少させたが、2日目の平均スコアの減少率は1日目より小さかった。しかし、平均スコア減少率はプラセボ群と比較して有意に大きかった。ロラタジン群は2日目の平均スコアは投与前症状より30～40%減少していたが、総症状平均スコアでプラセボと比較して有意な差はなかった。

花粉症の症状について、4群間で比較すると、セチリジン群は鼻をかんだ回数、鼻閉、鼻のかゆみに関してプラセボと比べて有意な差が見られた。フェキソフェナジン群は鼻のかゆみについてのみプラセボと比べて有意に効果があった。くしゃみ、涙目、目のかゆみについては実薬3群がいずれもプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

QOLスコアの総合的な評価では、実薬を投与した3群でプラセボ群に比べて有意な改善を認め、実薬群間では差を認めなかった。

各群でのレスキュー薬(フマル酸クレマスチン)の使用頻度は、セチリジン群7%、フェキソフェナジン群18%、ロラタジン群21%、プラセボ群22%であった。

(考察)

第2世代の抗ヒスタミン薬は第1世代のものと比較して副作用が少ないが、即効性に劣っているといわれていた。しかし、公園遊歩によるスギ自然曝露試験での、症状に対する抗ヒスタミン薬の効果については、プラセボと比較してセチリジンが最も有効であった。また、天候や飛散状況など今回の試験で考慮すべき点はあるが、公園遊歩誘発試験は、スギ花粉飛散期における症状を自然経過のまま評価することができ、今後抗ヒスタミン薬を含む様々な治療効果の判定に使用され得るものと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

報 告 番 号	甲 第 号	氏 名	兵 佐 和 子
論 文 審 査 担 当 者		主 査 教 授 窪 田 貴 裕	
		主 査 教 授 竹 中 洋	
		副 査 教 授 宮 崎 瑞 夫	
		副 査 教 授 池 田 恒 彦	
		副 査 教 授 清 金 公 裕	
主論文題名 The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen (スギ花粉の自然暴露に対するプラセボと比較した抗ヒスタミン薬3剤の短期投与効果)			
論 文 審 査 結 果 の 要 旨			
<p>鼻アレルギー治療の第1選択薬として位置づけられているヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬について、スギ花粉症を対象とした効果や効果発現の早さに関して同一条件下での比較検討はなされていない。また、薬物間で有効性や副作用を相互比較することはこれまで行われていなかった。</p> <p>申請者は、スギ花粉飛散期に、3 薬の抗ヒスタミン薬(塩酸セチリジン、塩酸フェキソフェナジン、ロラタジン)を用いたプラセボ対照無作為割付二重盲検試験を行い、公園遊歩によって誘発された花粉症の症状に対する薬物の有効性を検討し、以下のような結果を得ている。</p> <p>セチリジン群とフェキソフェナジン群は、投与1-3時間後に総症状平均スコアを 約45 %減少させ、その減少率はプラセボ群と比較して有意に大きいものであるが、ロラタジン群ではプラセボと比較して有意な差はない。その結果、薬物による即効性の違いが明らかである。</p> <p>また、花粉症の症状について、4群間で比較すると、実薬3群がプラセボ群と比較して有意な改善を示している。特に、投与5時間後の各症状について、実薬間でも差があり、即効性の差と同様に、効果の強さについても各抗ヒスタミン薬の特徴を示している。</p> <p>本研究により、公園遊歩誘発試験は、スギ花粉飛散期における症状を自然経過のまま評価することができることが示された。さらに第2世代の抗ヒスタミン薬にも、スギ花粉により誘発された症状を速やかに改善させる効果があることを証明している。なかでも、セチリジンが最も優れた効果を示し、その効果について薬物間で強弱があることを証明した。今回用いた方法が、薬効評価や花粉症の治療効果の判定に使用され得るものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>主論文公表誌 ANNALS OF Allergy, Asthma & Immunology 94(4) : 457-464, 2005</p>			