

アレルギー性鼻炎に対する局所温熱療法器 “リノセルム”の臨床使用成績

— 至適使用時間と有効性の検討 —

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室

山口 龍二, 本多 芳男, 兼子 順男
遠藤 朝彦

はじめに

フランス・パスツール研究所及びイスラエル・ワイツマン研究所の共同開発により作製された鼻用局所温熱療法器(以下、リノセルム)が、通年性アレルギー性鼻炎や感冒に伴う急性鼻炎に応用されて有効と報告されている。リノセルムは薬剤を一切用いず、蒸溜水を43℃に加温しエアロゾルを発生させ、鼻内に吸入させる装置である。最近、本邦に導入され、今回我々はミドリ安全(株)からリノセルムの提供を受け、通年性アレルギー性鼻炎に試用する機会を得た。そこで、臨床的実用性、特に至適使用時間と有効性について検討したので、その成績を報告する。

研究施設と実施期間

1) 至適使用時間の検討は東京慈恵会医科大学附属病院(本院)およびその関連病(医)院の耳鼻咽喉科、計25施設において昭和63年9月より11月の期間に実施し、2) 有効性の検討は本院およびその関連病(医)院の耳鼻咽喉科、計7施設において昭和63年9月から12月の期間に実施した。

対象患者

通年性アレルギー性鼻炎患者で表1に示す条件を満たし、本試験の被験者となることに同意した症例を対象とした。なお、有効性の検討では、減感作療法施行者を対象とした。

表1 対象患者

- 通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者で、原則として以下の基準を満足するもの。
- (1) 皮膚試験又はRASTが陽性で、鼻誘発試験、鼻汁中好酸球検査のいずれかが陽性を示す患者。
 - (2) 対照観察期間の鼻症状が中等症又は重症の患者。
 - (3) 入院・外来及び性別を問わず7歳以上の患者。
 - (4) 特異的減感作療法開始1ヶ月以内又は、6ヶ月以上で症状の安定している患者。
 - (5) 以下の患者は除外する。
 1. 花粉を重複抗原としてもつ患者で、試験期間が花粉飛散期と重なる場合。
 2. 血管運動性鼻炎の患者。
 3. 効果判定を妨げる鼻疾患(鼻茸、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎)の合併症を有する患者。
 4. 効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤で、試験期間を通して持続使用が避けられない患者。(抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、抗アレルギー剤、血管収縮性点鼻剤、降圧剤等)
 5. その他、担当医が本試験に組み入れることが不適當と判断した患者。

試験方法

1) 至適使用時間の検討：週2～3回を基本的な使用回数とし、1回の使用時間を5、10、および15分と定め、対象患者を無作為にそれぞれA、BおよびC群に分けた。各群について2週間試験を行い、効果、安全性、および有用性について判定し、その成績を比較検討した。

2) 有効性の検討：対象患者を無作為に2群に分け、リノセルムを1回15分、週2～3回使用させる(リノセルム)群と減感作療法単独

表 2 診 断 基 準

アレルギー検査

| 検査法 | 陽性度 | 卍 | 卄 | + | ± | - |
|--------------------|-----|---------------------------|-------------------------|---|------|--------------------------|
| 皮膚テスト (RAST)* | | 紅斑40 mm 以上 膨疹 15 mm 以上 | 40 ~ 21 mm 14 ~ 9 mm | 40 ~ 21 mm 9 mm 以下 | | 20 mm 以下 9 mm 以下 |
| スクラッチテスト | | | | 紅斑15 mm 以上 膨疹 5 mm 以上 (又は対照の2倍以上) | | 紅斑14 mm 以下 膨疹 5 mm 以下 |
| 鼻誘発テスト** | | 症状3つ くしゃみ発作 6回以上 | 症状3つ くしゃみ発作 5回以上 | 症状2つ | 症状1つ | 0 |
| 鼻汁中 好酸球テスト | | 群 在 | (卍)と(+) の間 | 弱拡でめだつ 程度 | | 0 |

* RASTの場合はスコア2以上を陽性とする。

** 症状3つ ①くしゃみ発作・鼻痒感 ②下鼻甲介粘膜の腫脹度 ③鼻汁量

鼻症状の程度

| 種類 | 程度 | 卍 | 卄 | + | - |
|---------|-----------|---------------------------|---------------------|--------------------------|------|
| くしゃみ発作* | (1日の発作回数) | 10回以上 | 9~5回 | 4回以下 | 0 |
| 鼻汁 | (1日の擤鼻回数) | 10回以上 | 9~5回 | 4回以下 | 0 |
| 鼻閉 | | 鼻閉が非常に強く口呼吸が1日のうちかなりの時間あり | 鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち時々あり | 口呼吸は全くないが鼻閉あり | なし |
| 日常生活支障度 | | 仕事、食事、遊び、通学などができない。 | (卍)と(+)の間 | 仕事、食事、遊び、通学などにあまり差し支えない。 | 支障なし |

* 1回のくしゃみ発作で数回続けて出ても1回に数えます。

鼻所見の程度

| 種類 | 程度 | 卍 | 卄 | + | - |
|------------|----|-----------------|-----------|----------|------|
| 下鼻甲介粘膜の腫脹度 | | 中鼻甲介みえず | (卍)と(+)の間 | 中鼻甲介中央まで | なし |
| 下鼻甲介粘膜の色調* | | (蒼白) | (赤) | (薄赤) | (正常) |
| 鼻汁量 | | 充満 | (卍)と(+)の間 | 付着程度 | なし |
| 鼻汁の性状* | | (水性) | (粘性) | (膿性) | (なし) |
| 鼻誘発反応** | } | アレルギー検査の基準に準ずる。 | | | |
| 鼻汁中好酸球数 | | | | | |

* この項の(-)~(卍)は程度を表すものではない。

** 症状3つ ①くしゃみ発作・鼻痒感 ②下鼻甲介粘膜の腫脹度 ③鼻汁量

重症度の分類

| 程度および重症度 | くしゃみ発作又は鼻漏 | | | | |
|----------|------------|----|-----|-----|-----|
| | 卍 | 卄 | + | ± | - |
| 鼻閉 | 卍 | 重症 | 重症 | 重症 | 重症 |
| | 卄 | 重症 | 中等症 | 中等症 | 中等症 |
| | + | 重症 | 中等症 | 軽症 | 軽症 |
| | ± | 重症 | 中等症 | 軽症 | 無症 |

但し、くしゃみ、鼻閉が高度でなくても鼻漏が高度の場合は適宜担当医が重症度分類をすることができる。

(対照)群との間で、4週間観察し、リノセルム使用2週間後および4週間後に効果、安全性および有用性について判定し、両群の成績を比較検討した。

診断基準と判定基準

アレルギー性の診断、各鼻症状の程度、鼻所見の程度、および鼻症状の重症度は奥田らの基準(表2)に従って判定した。全般改善度、概括安全度および全般有用度は表3に示す基準に従い評価した。安全性については、副作用の有無を診察時に聴取するとともに、アレルギー日記の記載を求め、その結果から判定した。試験期間中に副作用が認められた場合には本療法との因果関係について調査した。有用性は、患者アンケートも加味して総合的に判定した。

表3 評価

| |
|--|
| (1) 全般改善度 |
| 至適使用時間の検討においては機器使用后2週目に、有効性の検討においては機器使用后2週目及び4週目に、重症度の変化により次の6段階に評価する。 |
| 1: 著効(重症度が2段階以上の改善または症状が消失した場合) |
| 2: 有効(重症度が1段階改善の場合) |
| 3: やや有効(重症度の変化は認められないが、何らかの症状の改善が認められる場合) |
| 4: 無効(重症度の変化も認められなく、何らの症状の改善も認められない場合) |
| 5: 悪化(重症度が悪化した場合) |
| 6: 不明(担当医が判定不能と認めた場合) |
| (2) 概括安全度 |
| 機器使用期間を通じて随伴症状の有無及び検査値の異常の有無を総合して、次の5段階に判定する。 |
| 1: 安全, 2: ほぼ安全, 3: 安全性にやや問題あり, 4: どちらともいえない, 5: 安全でない |
| (3) 全般有用度 |
| 試験終了時の有効性、概括安全度、その他の検査成績、アレルギー日記等を総合して担当医が5段階に判定する。 |
| 1: 極めて有用, 2: 有用, 3: やや有用 |
| 4: どちらともいえない, 5: 有用でない |

併用療法

試験期間中は可能な限り他の療法は併用しない。担当医がやむを得ないと認めた場合は抗ヒスタミン剤(タベジールまたはゼスラン)を頓用した。鼻汁の吸引は問わないが、鼻処置を行わない。以上を原則とした。

試験成績

1) 至適使用時間の検討: 試験期間中、定期的に診察ができ、アレルギー日記の記載が十分に、効果判定が可能であった症例、すなわち解析対象例数はA群17例、B群23例およびC群27例の計67例であった。その他に1例は副作用のため、また9例は選択基準または併用療法規約の条件を満たさず、有用性の解析にはこの10例は含めず、安全性の解析にはこの10例を含め計77例で評価した。なお、A、BおよびC群の臨床的背景には差を認めなかった。

症状別の効果については表4に示した。3群間で大差は認められなかったが、B群すなわちリノセルム10分間使用群が、A、C群に比してやや優れていた。

表4 症状別効果

| 群 | 群 | | |
|---------|------------------|-------------------|-------------------|
| | A リノセルム 5分 | B リノセルム 10分 | C リノセルム 15分 |
| くしゃみ発作 | 46.7* | 40.9 | 42.3 |
| 擤鼻回数 | 43.8 | 36.4 | 48.1 |
| 鼻閉 | 50.0 | 57.1 | 36.0 |
| 日常生活支障度 | 44.4 | 71.4 | 39.1 |
| 例数 | 17 | 23 | 27 |

*%: 「やや有効」以上の比率

鼻所見の改善度は、A群とB群間では差はなく、C群が他の2群に比較してやや劣る傾向を示した(表5)。

全般改善度からみた効果(有効率=「有効」以上)はB群が最も優れていた(表6)。概括安全度は比較的高く、副作用により試験を中止せざるを得なかったのは1例のみで、前鼻孔周囲に水疱を形成した熱傷であったが、リノセルム

表5 鼻所見改善度

| 対象群 | 鼻所見 | | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 不明 | 計 |
|-------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|----|----|
| A リノセルム 5分 | 下鼻甲介粘膜の腫脹 | 症例数 累積% | 3 17.6 | 2 29.4 | 6 64.7 | 6 100.0 | 0 | 0 | 17 |
| | 鼻腔内の鼻汁量 | 症例数 累積% | 1 6.7 | 0 6.7 | 5 40.0 | 8 93.3 | 1 100.0 | 2 | 17 |
| B リノセルム 10分 | 下鼻甲介粘膜の腫脹 | 症例数 累積% | 2 8.7 | 1 13.0 | 7 43.5 | 13 100.0 | 0 | 0 | 23 |
| | 鼻腔内の鼻汁量 | 症例数 累積% | 5 22.7 | 1 27.3 | 7 59.1 | 8 95.5 | 1 100.0 | 1 | 23 |
| C リノセルム 15分 | 下鼻甲介粘膜の腫脹 | 症例数 累積% | 3 11.5 | 1 15.4 | 5 34.6 | 16 96.2 | 1 100.0 | 1 | 27 |
| | 鼻腔内の鼻汁量 | 症例数 累積% | 4 15.4 | 0 15.4 | 6 38.5 | 15 96.2 | 1 100.0 | 1 | 27 |

表6 全般改善度(効果)

| 対象群 | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 不明 | 計 |
|-----|------------------------|-----------|------------|------------|------------|----|----|
| A | 症例数 累積% 1 5.9 | 5 35.3 | 7 76.5 | 4 100.0 | 0 | 0 | 17 |
| B | 症例数 累積% 0 | 9 39.1 | 12 91.3 | 2 100.0 | 0 | 0 | 23 |
| C | 症例数 累積% 2 7.4 | 6 29.6 | 10 66.7 | 7 92.6 | 2 100.0 | 0 | 27 |

概括安全度

| 対象群 | 安全 | ほぼ安全 | 安全性にやや問題あり | どちらともいえない | 安全でない | 計 |
|-----|--------------------------|------------|------------|------------|------------|----|
| A | 症例数 累積% 16 84.2 | 1 89.5 | 0 89.5 | 1 94.7 | 1 100.0 | 19 |
| B | 症例数 累積% 26 89.7 | 3 100.0 | 0 100.0 | 0 100.0 | 0 100.0 | 29 |
| C | 症例数 累積% 26 89.7 | 2 96.6 | 1 100.0 | 0 100.0 | 0 100.0 | 29 |

患者印象(アンケート)

| 群 | 全体として | 非常に良くなった | 良くなった | 変わらない | 悪くなった | 非常に悪くなった | 計 |
|----------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|---|
| A (%) | 1 | 9 | 6 | 0 | 0 | 16 | |
| | 6.2 | 56.3 | 37.5 | | | | |
| | | 62.5 | | | | | |
| B (%) | 0 | 15 | 6 | 0 | 0 | 21 | |
| | | 71.4 | 28.6 | | | | |
| | | 71.4 | | | | | |
| C (%) | 1 | 13 | 11 | 0 | 0 | 25 | |
| | 4.0 | 52.0 | 44.0 | | | | |
| | | 56.0 | | | | | |

全 般 有 用 度

| 対象群 | | 極めて有用 | 有用 | やや有用 | どちらとも いえない | 有用では ない | 計 |
|-----|-----|-------|------|------|---------------|------------|----|
| A | 症例数 | 2 | 4 | 5 | 5 | 1 | 17 |
| | 累積% | 11.8 | 35.3 | 64.7 | 94.1 | 100.0 | |
| B | 症例数 | 0 | 6 | 14 | 1 | 2 | 23 |
| | 累積% | | 26.1 | 87.0 | 91.3 | 100.0 | |
| C | 症例数 | 2 | 5 | 13 | 3 | 4 | 27 |
| | 累積% | 7.4 | 25.9 | 74.1 | 85.2 | 100.0 | |

中止後速やかに治癒した。その他に鼻内刺激感を訴えた例も認められたが、いずれも試験を中止するほどではなく、エアロゾル噴出口から鼻孔までの距離を調節することで解決した。患者アンケートから「良くなった」以上の割合は、A、BおよびC群で各々62.5%、71.4%および56.0%であり比較的良好な結果を得た。全般有用度はA、BおよびC群において各々35.3%、26.1%および25.9%であり、有効率よりもやや低かった。

2) 有効性の検討における解析対象例、すなわちリノセルム群は31例であったが、この他2例

は選択基準または併用療法の規約条件を満たさないため、安全性の評価には含めたが、有効性の評価には含めなかった。一方、対照群は16例であった。両群の臨床的背景には差を認めなかった。

症状別の効果については表7に要約したが、リノセルム群の方が、対照群よりも2週間後および4週間後のいずれも優れていて、しかも4週間後の方がより優れた成績を示した。鼻所見の改善度もリノセルム群の方が優れていた(表8)。全般改善度からみたりノセルム群の効果(有効率=「有効」以上)は、2週間後で35.4%

表 7 症 状 別 効 果

| 症状 | 群 | 減感作+リノセルム | | 減感作単独 | |
|---------|---|-----------|------|-------|------|
| | | 2週目 | 4週目 | 2週目 | 4週目 |
| くしゃみ発作 | | 46.7(%) | 58.6 | 30.8 | 38.5 |
| 擤鼻回数 | | 42.9 | 50.0 | 25.0 | 50.0 |
| 鼻閉 | | 42.9 | 44.4 | 25.0 | 41.7 |
| 日常生活支障度 | | 55.0 | 65.0 | 33.3 | 50.0 |
| 例数 | | 31 | | 16 | |

表 8 鼻 所 見 改 善 度 (4 週 目)

| 群 | 鼻 所 見 | 著 明 改 善 | 中 等 度 改 善 | 軽 度 改 善 | 不 変 | 悪 化 | 不 明 | 計 |
|--------|-----------|------------------|--------------|------------|------------|------------|-----|----|
| リノセルム群 | 下鼻甲介粘膜の腫脹 | 症例数 2 6.7 | 0 | 10 40.0 | 16 93.3 | 2 100.0 | 1 | 31 |
| | 鼻腔内の鼻汁量 | 症例数 6 23.1 | 1 26.9 | 8 57.7 | 8 88.5 | 3 100.0 | 5 | 31 |
| 対象群 | 下鼻甲介粘膜の腫脹 | 症例数 1 7.1 | 0 | 4 35.7 | 9 100.0 | 0 | 2 | 16 |
| | 鼻腔内の鼻汁量 | 症例数 1 6.7 | 0 | 3 26.7 | 10 93.0 | 1 100.0 | 1 | 16 |

表 9 全般改善度

| | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 不明 | 計 |
|--------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|----|----|
| 全般改善度 2週目 | 症例数 累積% | 1 3.2 | 10 35.4 | 18 93.5 | 1 96.7 | 1 100.0 | 0 | 31 |
| 全般改善度 4週目 | 症例数 累積% | 3 10.0 | 12 50.0 | 9 80.0 | 6 100.0 | 0 | 1 | 31 |

概括安全度

| | | 安全 | ほぼ安全 | 安全性にや や問題あり | どちらとも いえない | 安全でない | 計 |
|-------|------------|------------|------------|----------------|---------------|-------|----|
| 概括安全度 | 症例数 累積% | 32 96.9 | 1 100.0 | 0 | 0 | 0 | 33 |

患者印象

| 全体 として | 非常に良 くなった | 良くなった | 変わらない | 悪くなった | 非常に悪 くなった | 計 |
|-------------|--------------|-------|-------|-------|--------------|----|
| 患者印象 (%) | 1 | 11 | 5 | 0 | 0 | 17 |
| | 5.9 | 64.7 | 29.4 | | | |
| | 70.6 | | | | | |

回収率：17/31 = 55%

全般有用度

| | | 極めて有用 | 有用 | やや有用 | どちらとも いえない | 有用では ない | 計 |
|-------|------------|-------|------------|------------|---------------|------------|----|
| 全般有用度 | 症例数 累積% | 0 | 14 45.1 | 10 77.4 | 6 96.7 | 1 100.0 | 31 |

であり、4週間後で50.0%であった。概括安全度は高く、リノセルム群の1例が鼻内刺激感を訴えたが、中止するほどではなかった。患者アンケートから、「良くなった」以上の印象を受けた割合は64.7%で、医師の判定による有効率50.0%を上回った。以上の成績を総合的に判定した全般有用度は4週間後で45.1%であり、これは有効率よりわずかに低かった(表9)。

まとめ

1. リノセルムの至適使用時間は10~15分とされた。
2. 有効率は週2~3回、1回15分使用で4週間後50.0%であった。
3. 患者の印象は大旨良好であった。

4. 今回の試験実施した印象から、使用回数を増やすことによりその効果はさらに高まることが期待できると思われた。
5. 熱傷などの事故や顔面に水滴のつくことなどを防ぐように機器の改良を要すると思われた。

討 論

応答；山口(慈恵医大)

有効性の検討については、減感作療法を施行して、症状の安定している患者を対象とした。