

原著論文

花粉症の症状軽減を目的とした 光線療法機器に関する花粉曝露 試験

J. C. Emberlin^a and R. A. Lewis^b

^aDirector, National Pollen and Aerobiology Research Unit, University of
Worcester, Worcester, UK

^bConsultant in Respiratory & General Medicine, Worcestershire Royal
Hospital, Charles Hastings Way, Worcester, UK

Address for correspondence: Professor J. C. Emberlin, Director, National Pollen and Aerobiology
Research Unit (NPARU), University of Worcester, Worcester WR2 6AJ, UK.
Tel.: +44 1905 855200; Fax: +44 1905 855234; j.emberlin@worc.ac.uk.

キーワード: 花粉症—草花粉—光線療法—誘発試験

抄録

目的: 光線療法機器 (アレルギーリリーバー SN-206) により提供される鼻腔内光線療法が、草花粉に起因する花粉症 (季節性鼻炎) の症状に及ぼす効果について、成人を対象に検討することを目的とした。登録クラス IIA の本医療機器には、販売から 15 ヶ月間報告された有害事象はなかったが、有効性の評価は行われていなかった。過去の研究では、光線療法はアレルギー性鼻炎の症状を緩和可能であることが示されたが、二重盲検プラセボ対照試験は実施されなかった。

研究デザインおよび方法: 成人男女の花粉症罹患患者 101 例を対象に、花粉の季節外における二重盲検プラセボ対照草花粉曝露試験を実施する。ベースライン質問票への回答を用いた層別無作為抽出により、被験者をプラセボ機器群か実機器群に割り付けた。すべての被験者は、花粉曝露前の 14 日間、1 日 3 回実機器かプラセボ機器を使用した。被験者を曝露後 2.5 時間モニターした。

主要評価項目: 主要評価項目は、くしゃみ、流涙、鼻漏の観察による重症度スコア、および鼻汁中の好酸球カチオン性タンパク質 (ECP) の量とした。副次的評価項目は、被験者の報告による症状スコア (両眼のそう痒感、鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感、口/口蓋のそう痒感)、ならびに鼻の最大吸気流量 (PIFn) および最大呼気流量 (PEFn) とした。

結果: くしゃみ、鼻漏、流涙、口/口蓋のそう痒感について、症状スコアの重症度の有意な低下が認められた ($p \leq 0.05$)。両眼のそう痒感、鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感、ECP、PIFn、PEFn の結果には有意差を認めなかった。有害事象は発生しなかった。

結論: 今回の結果から、本機器は花粉症の一部の症状を有意に軽減したことが示される。使用の遵守を電子機器によりモニターし、鼻閉を報告書によりモニターした場合、本試験は改善されたと考えられる。機器の作用機序については不明である。本試験では、光線療法の長期的影響は検討していない。

緒言

花粉症 (季節性鼻炎) の有病率は、ここ数十年間で西欧において顕著に増加している。花粉症により、人口の大部分が深刻な社会経済的コストを負担し、生活の質 (QOL) を低下させる。例えば、世界で有病率が最も高い国の 1 つである英国の場合、人口全体の有病率は約 25% で、ティーンエ

イジャーの有病率は約 38% である。ここ数年、英国における有病率の上昇割合は年間 1% 未満に減速したが、上昇は止まっていない¹。

花粉症に関する多くの治療や治療薬は、処方箋か、薬局の一般用医薬品 (OTC) 販売のいずれかにより入手可能である。一方、その多くは副作用を有する場合があります、あるいは、妊婦など一部の者に適さない場合がある。

これまでに発表された研究では、特定の波長の光を鼻の内側に曝露すると、アレルギー性鼻炎の症状を軽減しうることが示されてきた。こうした研究のほとんどは東欧で行われ、通年性鼻炎を対象としている。例えば、Koreckら²は、紫外線 (UV-B、UV-A) と可視光の併用による光線療法が、アレルギー性鼻炎の治療に有効か否かについて検討した。この著者らは、光線療法がアレルギー性鼻炎の治療に有効な治療様式であり、また、免疫介在性の粘膜疾患に対する新たな治療選択肢になると結論付けた。同様の肯定的な結果が、ハンガリーで非盲検試験を実施した Csomaら³により報告された。Hu および Li⁴は、遠赤外線治療の効果を検討し、本治療がアレルギー性鼻炎の症状を改善しうると結論付けた。Kemeny および Korec⁵は、低線量 UV-B、UV-A および可視光を用い、ハンガリーで2件の非盲検試験を実施し、その作用機序を検討した。この光線療法は細胞の抗原提示能を低下させ、複数の細胞型からの炎症性メディエーターの合成および放出を阻害すると報告された。イスラエルの Neuman および Finkelstein⁶の研究では、狭帯域赤色光による光線療法の効果が検討された。この著者らは、合併症を伴わないアレルギー性鼻炎例 (ポリープやそれ以外の関連する問題がなし) では、赤色光の照射により症状の顕著な緩和がもたらされると結論付けた。

光線療法が花粉症に及ぼす効果を調査するための、二重盲検プラセボ対照試験は実施されてこなかった。本稿で報告する試験は、光線療法機器 SN-206*が草花粉に起因する花粉症 (季節性鼻炎) の症状に及ぼす効果について、成人を対象に検討することを目的として実施された。クラス IIA の本医療機器には2本のプローブがあり、これらを鼻孔の奥に挿入し、赤外光 (652 nm および 940 nm) を放出し、1 サイクル3分あたり 0.54 ジュール/cm²を送達する。

試験前の15ヵ月間、本機器は OTC 販売されていた。この間、約 50,000 台が販売された。有害事象は報告されなかったが、有効性は評価されていなかった。

患者および方法

基本的な試験デザイン

成人男女の花粉症罹患患者 101 例 (検出力算出により決定された症例数) を対象に、花粉の季節外 (2008 年 10 月下旬~2009 年 1 月) における無作為化プラセボ対照二重盲検草花粉曝露試験を実施する。除外基準および組み入れ基準を適用した。プラセボ機器は実機器同様の見かけであったが、色付きのプラスチックカバーによる赤色気味の

低強度の可視光を放出した。この光を鼻孔の奥に送達する代わりに、鼻孔の下のプローブ基部に光を放出した。プラセボ機器および実機器は同一の箱に入れたが、A および B と表示した。二重盲検性を維持するため、箱を未開封のまま被験者に渡した。

倫理的配慮

国民保健サービス (NHS) 倫理委員会の承認は、2008 年 9 月、英国王立整形外科病院 (Royal National Orthopaedic Hospital : RNOH) (RNOH/インペリアルカレッジ医学部 (ICMS) 研究倫理委員会合同) (スタンモア) で得られた。本試験はヘルシンキ宣言に従っている。

患者

成人患者計 112 例 をウスター地域から募集した (男性および女性、平均年齢 : 26.9 歳、範囲 : 18 ~ 65 歳、標準偏差 (SD) : 12.6)。このうち、101 例が本試験を完了した (表 1)。症例数は、複数の評価項目に基づき、検出力の算出により設定した。その情報については、本機器が主症状 (結果変数) に及ぼしうる反応の効果およびその標準偏差を示した、鼻炎に関する既報研究から得た。これらのことから、反応変数の標準偏差を 1.5 単位、治療間の真の差を 1.609 単位と仮定する。両側検定の有意水準 (α) を 0.05 と設定した場合、検出力の算出では、検出力を 1.00 とするには、各群 50 例の症例数が必要であると示された。この検出力は初期値である 0.80 よりも高く、被験者の一部脱落を可能にする。

可能性のあるボランティアには、試験前にベラスライン質問票を送付した。質問の内容は次のとおりとした。年齢、氏名および開業医 (GP) の住所。ここ 2 回の夏の両方における花粉症の症状の有無、症状があった月、7 種類の症状の重症度 (すなわち、頻回のくしゃみ、両眼のそう痒感、鼻閉、鼻漏、流涙、頭痛/疲労、咽喉/口のそう痒感) に関するなし、軽度、中等度、重度の判定。花粉症に関する薬剤の有無と、ありの場合、薬剤に関する処方箋の有無、用いた治療の詳細。喘息の有無と、ありの場合、喘息に対するステロイド薬投与の有無、夏の数ヵ月間における悪化の有無。副鼻腔炎、鼻変形、またはポリープの有無。ここ 12 ヶ月間における草花粉に関する皮膚検査実施の有無、また実施した場合の結果。適切な被験者には、前年に皮膚アレルギー検査を受けていなかった場合、検査を呼びかけた。インフォームドコンセントを入手した。次に、下記組み入れ基準および除外基準に基づいて選択した。

* 光線療法機器 SN-206 は、Lloyds Pharmacy Ltd (英国) により製造および供給されている。

表 1. 本試験を完了した被験者 101 例の特性。ベースライン質問票由来の情報。これらの被験者はすべて、試験実施計画書に明記された除外基準および組み入れ基準を満たした。

	プラセボ機器	%	実機器	%
A. 患者背景および症状特性				
各群の人数	51		50	
年齢				
18-27	31	60.8	26	52.0
28-37	7	13.7	10	20.0
38-47	7	13.7	9	18.0
48-57	5	9.8	3	6.0
58+	1	1.9	2	4.0
性別				
男性	30	58.8	29	58.0
女性	21	41.2	21	42.0
症状全体 (7 種類の症状の合計)				
なし	44	12.3	36	10.2
軽度	80	22.4	89	25.4
中等度	158	44.25	148	42.3
重度	70	19.6	65	18.6
2 種類以上の症状について「なし」と報告した人数	13	25.5	11	22.0
2 種類以上の症状について軽度と報告した人数	23	45.1	27	54.0
2 種類以上の症状について中等度と報告した人数	45	88.2	45	90.0
2 種類以上の症状について重度と報告した人数	21	41.1	18	36.0
B. アレルギー特性の指標				
皮膚アレルギー検査				
ハウスダスト：ダニ (Der p1)	19	37	17	34
混合樹	22	43	18	36
雑草	13	25	11	22
ネコ	14	27	19	38
花粉症に関する薬剤の供給元				
GP の処方箋	16	31	16	32
OTC*	35	69	34	68
花粉症に用いる薬剤の種類				
点眼薬	18	35	16	32
点鼻薬	27	53	22	44
抗ヒスタミン薬	36	71	39	78
生薬/ホメオパシー	5	1	3	0.6
ステロイド薬	2	0.4	0	0
その他	1	0.2	1	0.2

2 群の特性に有意差はなかった ($p \leq 0.5$)

*OTC：一般用医薬品

組み入れ基準は次のとおりとした。ここ 2 年間の両方で、草花粉の季節に花粉症の既往歴があり、薬局または処方箋による治療または治療薬を必要とした症状があること。ここ 2 年以内に実施された草に対する皮膚プリックテストの結果が陽性であること。18 歳以上の成人男女であること。主要な除外基準は次のとおりとした。喘息の既往

歴。鼻閉につながる鼻変形を有する者。通年性鼻炎または鼻茸を有する者。妊婦または授乳婦。それ以外の有害な医学的病態 (副鼻腔炎、心疾患、腎疾患、または肝疾患など) を有する者。さらに、花粉曝露の直前に被験者に面接を行い、次の追加除外基準を適用した。上気道ウイルス感染症を有する被験者。

前週に経口抗ヒスタミン薬、またはここ 30 日間に副腎皮質ステロイド薬を用いた被験者。いずれかの疾患の症状があると思われたか、報告した被験者。本機器を正確な時間に用いなかった被験者。治療期間中または試験日に 2 日間超持続する感冒もしくは鼻炎の症状、またはインフルエンザの症状を示した被験者。季節外の鼻炎が時にみられる被験者は、本試験の参加から除外されなかったが、本機器の使用または花粉曝露時にその症状を経験した場合には除外した。

試験デザイン

すべての被験者が、花粉曝露前の 14 日間、1 日 3 回、5~6 時間間隔で 3 分間本機器（実機器またはプラセボ機器）を用いた。この用法は、製造業者が示す推奨事項に基づくものであった。有害事象については、速やかに試験実施施設に電話で報告するよう被験者に指示した。これに関しては、24 時間対応の携帯電話番号を利用可能とした。

各曝露試験の開始前に、被験者に面接を行い、手順の詳細を説明し除外基準について確認した。インフォームドコンセントを確認した。日誌カードおよび被験者との面接により、本機器の用法を確認した。ベースラインの症状スコアを記録し、好酸球カチオン性タンパク質（ECP）解析用に鼻汁検体を採取した。検体の採取は、Knowles⁷の方法に従い、ワットマン No.1 濾紙（Whatman Ltd、英国）の予め秤量した細長い紙片を（左右別々に）鼻孔に挿入することにより行った。この方法は、被験者に許容可能であり、余分なくしゃみや鼻汁に導くと考えられる刺激を最小化する。紙片はエッペンドルフチューブ（予め秤量およびラベル貼付済）に保存し、再秤量後解析まで凍結した。血液汚染を伴った場合には、いずれも廃棄した。ベースラインの鼻の最大吸気流量（PIFn）および鼻の最大呼気流量（PEFn）について、コンピュータ制御の解析システム（Vitalograph Spirotac 4.20 ソフトウェアで動作する Vitalograph 2120）により（記録された 3 回の最も良い結果を）得た。

花粉数の多い日（空気 1 m³あたり花粉 350 粒）のアレルゲン負荷量に相当する Morrow-Brown マイクロスプーン⁸により、鼻孔に草花粉（カモガヤ：*Dactylis glomerata*、Allergon AB、スウェーデン）のアレルゲン曝露を実施した。この技法は、これまで著者らにより用いられている⁹。曝露は、曝露試験用の検査室において、保護衣とマスクを着用した職員により実施された。カモガヤは英国に広く存在し、大気中の草花粉負荷に最も寄与している 10~12 種類の草の 1 つである。英国では、約 150 の様々な種に由来する草花粉の大多数の間に、高度の交差反応性が認められる¹⁰。

ベースラインおよび曝露後一定間隔でくしゃみ、両眼のそう痒感、流涙、鼻漏、鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感、咽喉/口蓋のそう痒感について、

症状として次のグレードを付け、スコアを得た。0=症状なし。1=きわめて軽度：顕著な症状がほとんどみられない。2=軽度：顕著な症状が間欠的にみられるが、正常な日常活動を妨げない。3=中等度：顕著な症状が常にみられるが、正常な日常活動を妨げない。4=重度：症状のため、時に正常な日常活動が妨げられる。5=きわめて重度：症状のため、常に正常な日常活動が妨げられる。症状スコアをベースライン（曝露前）、その後、曝露から 30 秒後、6、15、30、45、60、90、120、150 分後に得た。

鼻汁をベースライン、その後、曝露から 1、15、35、60、120 分後に採取した。PIFn および PEFn の測定結果をベースライン、その後、曝露から 3、15、45、90、150 分後に得た。曝露前のベースラインおよび試験中に採取した鼻汁検体については、ノーザンゼネラル病院（Northern General Hospital）免疫科（シェフィールド、英国）により、Pharmacia Unicap システムを用いて ECP の解析が行われた。

主要評価項目は、症状（くしゃみ、鼻漏、流涙）の観察による重症度スコア、および鼻汁中に存在する ECP の量とした。副次的評価項目は、被験者の報告による症状スコア（鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感、口/口蓋のそう痒感、両眼のそう痒感）、PIFn および PEFn とした。被験者は、退出前に医学責任者による評価を受けた。被験者および研究者は、解析完了後まで、実機器かプラセボ機器かの識別情報を知らされなかった。鼻閉は、鼻の吸気流量および呼気流量という客観的測定値を用いたため、スコア化しなかった。

被験者

募集した被験者は、ベースライン質問票に対する回答、ベースラインにおけるこれらの質問を対象にした面接、皮膚アレルギー検査結果に基づいて選択された。被験者を年齢範囲、性別、報告された症状の重症度に基づいた層別無作為抽出により、A（プラセボ機器）群か B（実機器）群のいずれかに割り付けた。割り付けは、投じたサイコロの目に基づいて行った（偶数：A（プラセボ機器）群、奇数：B（実機器）群）。2 群の識別情報は、試験後まで盲検化した。

統計解析

ほとんどの場合、正規性を仮定せず、順序変数を検定に使用できるため、ノンパラメトリックな統計手法を適用した。

例えば、マン・ホイットニーの U 検定/ウィルコクソン検定およびスミルノフ検定を適用し、有意差を検討した。間隔尺度データの場合には、可能であれば、スチューデントの t 検定などパラメトリック検定を用いた。許容される確率水準を 0.05 以上に設定した。比較のため標準偏差（SD）およ

び信頼区間 (CI) を示すが、一部の例では、データセットが大きく歪んでいる。

結果

本試験を完了した成人被験者 101 例 (男性および女性) の特性を表 1 に示す。本試験を完了した 2 群の被験者間には、ベースライン質問票で報告された特徴に有意差はなかった ($p \leq 0.5$)。曝露を花粉の季節外に行い、被験者は曝露前に関連症状の検査を受け、症状があれば除外されたため、曝露前の被験者には症状がなかった。

本試験を完了しなかった 11 例のうち、8 例は曝露試験の予約を取らなかったか決められた日に来院できず、1 例は本機器の使用を中止し、1 例は重度のウイルス感染の症状を呈し、1 例はこれまで副鼻腔炎の既往歴を有していたことを開示していなかった。

すべての被験者が花粉曝露にいくらか反応を示したが、すべての被験者がすべての症状を経験したわけではなかった。すべての症状に関する被験者 1 例あたりのスコア全体の平均値は、プラセボ機器群が 49.3、実機器群が 35.5 であった (表 2)。これらの平均値には有意差が認められた ($p \leq 0.01$)。副作用は発生しなかった。

各カテゴリーの症状スコアの平均値

すべての場合において、プラセボ機器群の症状スコアの平均値は実機器群より高かった (図 1、表 2)。症状スコアが最も高かったのは、鼻のそう痒感、鼻漏、咽喉のそう痒感であった。最も低いスコアは眼の諸症状であった。

2 群間の合計症状スコアの全体的な差は 28%、被験者 1 例あたりのスコアの平均値での全体的な差は 27% であった (表 2)。差の割合は症状の種類間で異なり、流涙の合計スコアの差である 46% (平均値: 44%) から、咽喉のそう痒感の合計スコアの差である 18% (平均値: 17%) の範囲まで及んだ。

主要評価項目

くしゃみ

曝露後の様々な測定時点におけるくしゃみのスコアの平均値には、プラセボ機器群と実機器群との間に $p \leq 0.05$ のレベルで有意差が認められた (図 2)。プラセボ機器群では、全体の平均値は 0.62 (SD: 0.73, CI: 0.48) であった。アレルギーリリーバーによる実機器群では、全体の平均値は 0.42 (SD: 0.55, CI: 0.27) であった。

表 2. 症状スコアの要約データ

症状	プラセボ機器				実機器				差 (%)			
	合計スコア	1 例あたりの平均値	範囲	SD	CI	合計スコア	1 例あたりの平均値	範囲	SD	CI	実機器/プラセボ機器の合計スコア	実機器/プラセボ機器全体の平均値
くしゃみ	280	5.5	0-18	4.4	1.2	182	3.6	0-15	3.6	0.9	35	35
両眼のそう痒感	152	3.0	0-13	3.5	1.0	117	2.3	0-20	4.2	1.2	23	23
流涙	163	3.2	0-11	3.2	0.9	88	1.8	0-17	3.4	0.9	46	44
鼻のそう痒感	527	10.3	0-22	2.6	0.7	407	8.1	0-38	7.4	2.1	23	21
鼻漏	697	13.7	0-29	2.3	0.6	494	9.9	0-35	7.1	1.9	29	28
咽喉のそう痒感	396	7.8	0-28	8.7	2.4	323	6.5	0-30	7.4	2.1	18	17
口のそう痒感	297	5.8	0-25	8.0	2.2	164	3.3	0-30	6.0	1.7	45	43
総合計	2512	49.3	13-127	26.2	7.2	1775	35.5	3-142	24.8	6.9		

SD: 標準偏差、CI: 信頼区間

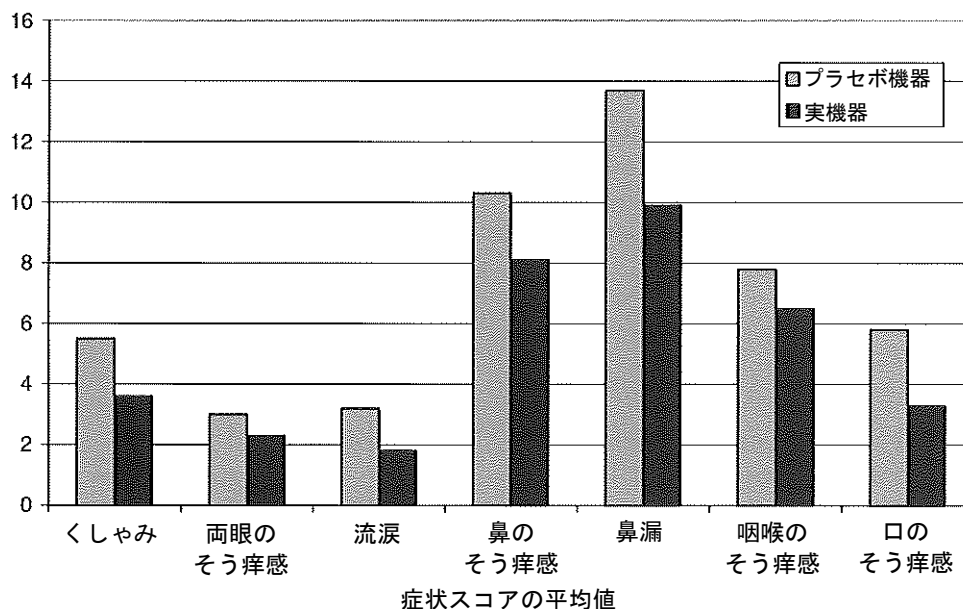


図1. すべての症状カテゴリーに関する被験者1例あたりの症状スコアの平均値。くしゃみ、流涙、鼻漏、口のそう痒感には有意差が認められた ($p \leq 0.05$)。両眼のそう痒感、鼻のそう痒感、口のそう痒感には有意差が認められなかった。

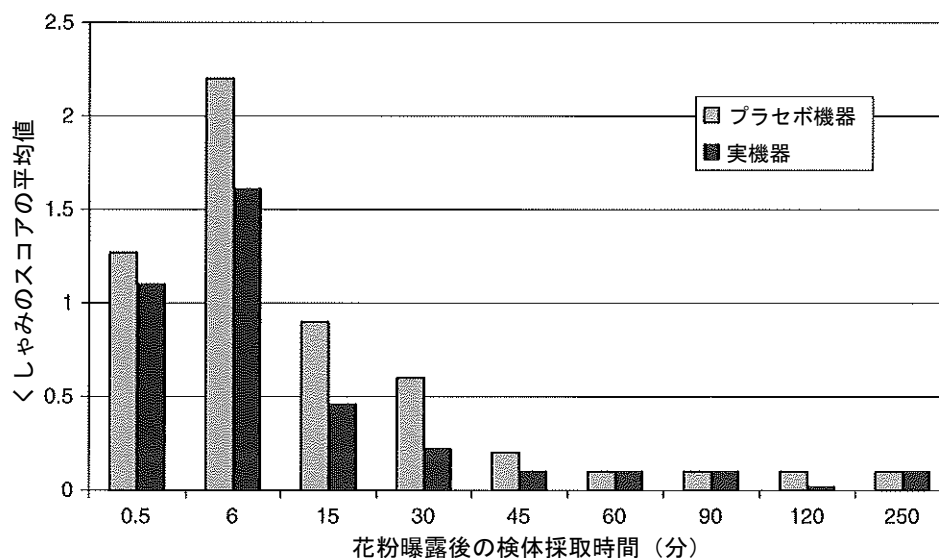


図2. 花粉曝露後の様々な時点におけるくしゃみの症状スコアの平均値。結果には有意差が認められ ($p \leq 0.05$)、最大の差は曝露後6分に採取した検体で生じた。

個別被験者のくしゃみの合計スコアには、プラセボ機器群と実機器群との間に有意差が認められた ($p \leq 0.05$)。プラセボ機器群では、合計スコアが 280、平均値は 5.45 (SD : 4.4, CI : 1.2) であった。実機器群では、合計スコアが 182、平均値は 3.64 (SD : 3.6, CI : 0.9) であった。

鼻漏

曝露後の様々な測定時点での鼻漏については、被験者1例あたりのスコアの平均値に有意差が認められた ($p \leq 0.05$) (図3)。プラセボ機器群では、被験者1例あたりの全体の平均値は 1.46 (SD : 3.82, CI : 2.50) であった。実機器群では、被験者1例あたりの全体の平均値は 1.07 (SD : 2.81, CI : 1.84) であった。

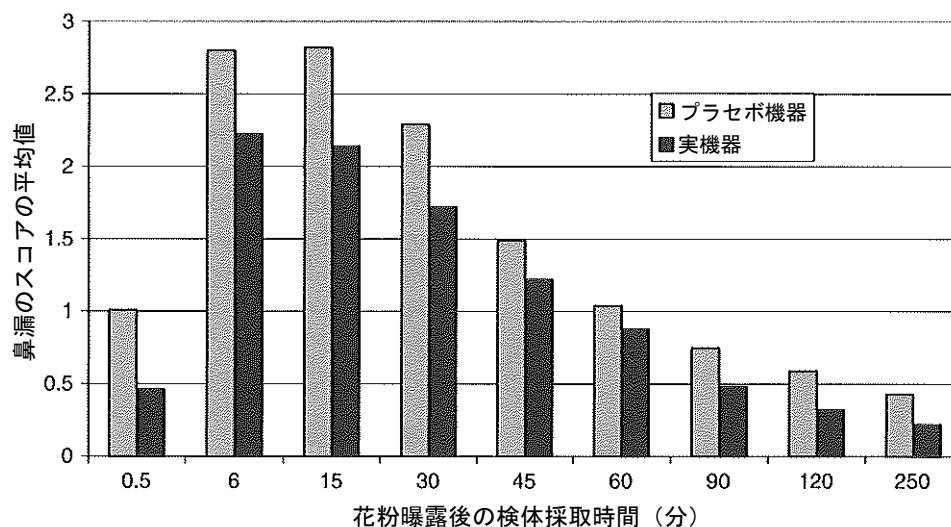


図3. 花粉曝露後の様々な時点における鼻漏の症状スコアの平均値。結果には有意差が認められ ($p \leq 0.05$)、最大の差は曝露後15分に採取した検体で生じた。

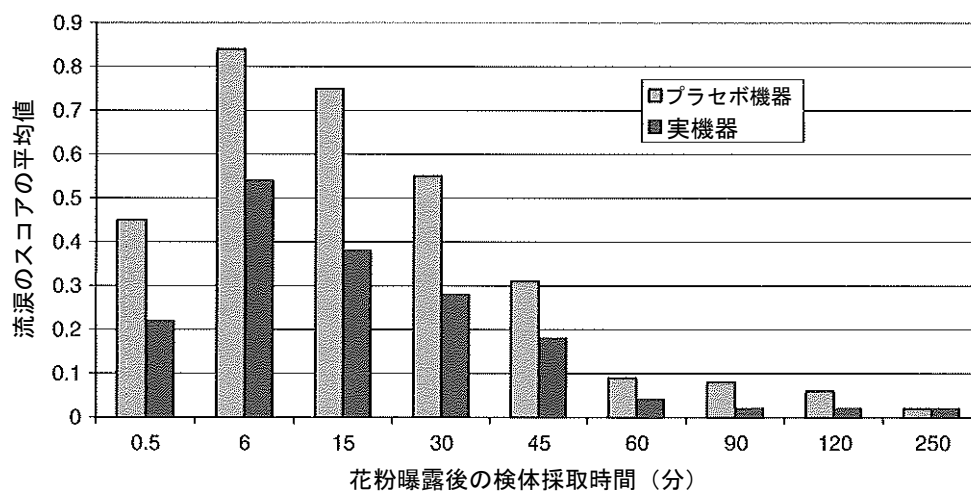


図4. 花粉曝露後の様々な時点における流涙の症状スコアの平均値。結果には有意差が認められ ($p \leq 0.05$)、最大の差は曝露後15分に採取した検体で生じた。

プラセボ機器群における各被験者の鼻漏の合計スコアと、実機器群のスコアには有意差が認められた ($p \leq 0.05$, スミルノフ検定)。プラセボ機器群における鼻漏の合計症状スコアは 697、平均値は 13.7 (SD : 2.3, CI : 0.6) であった。実機器群の鼻漏の合計スコアは 494、平均値は 9.9 (SD : 7.1, CI : 1.9) であった。

流涙

曝露後の様々な測定時点における流涙の症状スコアの平均値 (図 4) には、プラセボ機器群と実機器群との間で有意差が認められた ($p \geq 0.05$)。プラセボ機器群では、全体の平均値は 0.35 (SD : 0.93, CI : 0.61) であった。実機器群では、全体の平均値は 0.19 (SD : 0.51, CI : 0.33) であった。

プラセボ機器群における被験者の流涙の合計症状スコアと、実機器群のスコアには有意差が認められた ($p \leq 0.05$)。プラセボ機器群の平均値は 3.16 (SD : 3.2, CI : 0.9) であった。実機器群の平均値は 1.8 (SD : 3.4, CI : 0.9) であった。

好酸球カチオン性タンパク質 (ECP)

鼻汁の濾紙検体の一部は、ECP の解析に不適であったため (例えば、血液汚染の痕跡)、プラセボ機器群被験者 49 例および実機器群被験者 49 例のみに由来する検体を解析した。その結果からは、両群において大きなばらつきが示されている。ベースラインでは、2 群間の ECP 濃度の結果に有意差は認められなかった。

一部の例において、検体中の ECP 濃度が、ベースライン値から曝露後最初の検体では低下した。分散分析、平均値の有意差検定、分散差の検定など、パラメトリックおよびノンパラメトリック検定を適用した。曝露後の様々な時点での結果のパターンを比較した場合も、特定の検体採取時点における個別の結果を 2 群間で比較した場合も、有意差は認められなかった。

副次的評価項目

両眼のそう痒感、鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感

曝露後の様々な時点および被験者全体の結果については、2 群の両眼のそう痒感、咽喉のそう痒感、鼻のそう痒感の症状スコアの平均値間に有意差を認めなかった。

口／口蓋のそう痒感

曝露後様々な測定時点での口／口蓋のそう痒感については、被験者 1 例あたりのスコアの平均値に有意差が認められた (図 5) ($p \leq 0.05$)。プラセボ機器群では、全体の平均値は 0.64 (SD: 0.57、CI: 0.42) であった。実機器群では、全体の平均値は 0.36 (SD: 0.27、CI: 0.24) であった。

プラセボ機器群における個別被験者の口／口蓋のそう痒感の合計スコアと、実機器群のスコアには有意差が認められた ($p \leq 0.05$)。プラセボ機器群の平均値は 5.82 (SD: 8.0、CI: 2.2) であった。実機器群の平均値は 3.26 (SD: 6.0、CI: 1.7) であった。

鼻の流量の測定結果

曝露後様々な時点での測定データを比較したところ、PIFn の結果に有意差は認められなかった。同様に、個別被験者の結果を検討したところ、2 群のデータに有意差は認められなかった。

被験者 1 例あたりの全体の結果および個別の検体採取時点の結果に、複数の検定を適用した。

曝露後個別の時点での測定データを比較したところ、PEFn の結果に有意差は認められなかった。同様に、個別被験者の結果を検討したところ、2 群のデータに有意差は認められなかった。

考察

被験者に投与された花粉曝露量は、花粉数のきわめて多い日の草花粉濃度に相当した。花粉を 1 回の投与で鼻に送達したため、安定した曝露を示した。すべての被験者が何らかの症状を経験した。その症状の重症度は両群内で異なり、ベースライン質問票で報告された花粉に対する感受性の範囲を反映していた。被験者をプラセボ機器群か光線療法による実機器群に無作為に割り付けたが、性別、年齢範囲および試験前に報告された症状の重症度についてはバランスを取った。くしゃみ、流涙、鼻漏の客観的徴候は、ばらつきを最小化するため、訓練を受け経験豊富な国立花粉空中生物学研究所 (National Pollen and Aerobiology Research Unit) の職員により評価された。被験者の報告および割り当てられた症状スコア (両眼のそう痒感、鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感、口／口蓋のそう痒感) によりモニターされた主観症状は、症状悪化の程度に関する個別被験者の意見により、被験者間でばらつく傾向があると考えられる。両眼のそう痒感、咽喉のそう痒感、鼻のそう痒感の結果に群間差はほとんどなかった (いずれも、プラセボ機器群と実機器群との間に有意差は認められなかった)。

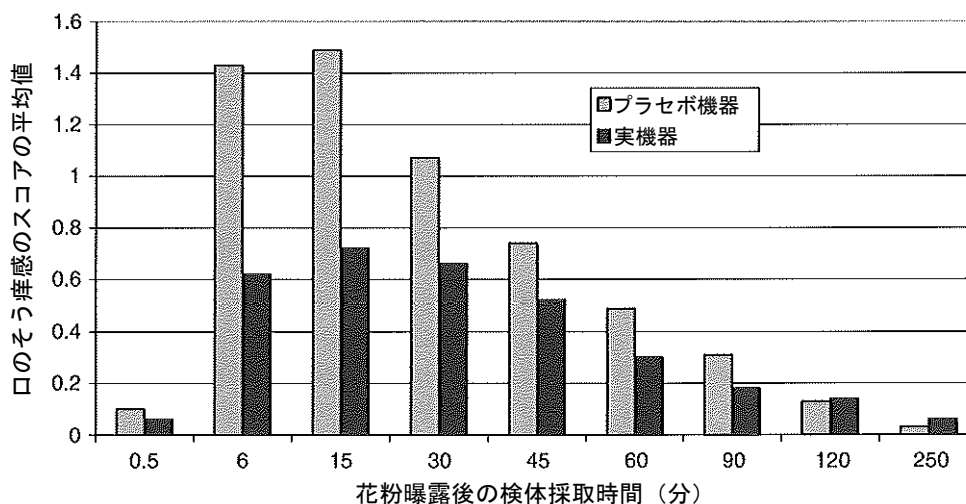


図 5. 花粉曝露後の様々な時点における口／口蓋のそう痒感の症状スコアの平均値。結果には有意差が認められ ($p \leq 0.05$)、最大の差は曝露後 6 分に採取した検体で生じた。

両群の被験者の一部は、花粉曝露後の本試験中ある段階で鼻閉となり、一部の例では鼻から十分に呼吸できず、鼻用のスパイロメーターに測定結果を読み込めなかった。PIFnおよびPEFnの結果はこの影響を受けた可能性があるが、この問題が結果をどの程度歪めた可能性があるかは判断できない。ほとんどすべての被験者において、曝露後 PIFn および PEFn がいくらか減少したが、2 群間の差は顕著ではなかった。鼻閉のモニタリングを追加した場合、鼻炎の症状に関する情報が追加され、より包括的な解析になったと考えられる。

ECP については、結果は両群内で大きなばらつきを示した。このことは、季節外のアレルギーの被験者に、曝露後 120 分間で好酸球性炎症が果たす役割は小さいなど、複数の要因に起因すると考えられる。濾紙に採取された鼻汁の重量は、曝露後 30 分と曝露後 60 分での検体のいずれの場合とも、プラセボ機器群の方が実機器群より $p \leq 0.05$ のレベルで有意に高かった。この差は、両群間の鼻漏の症状で既に検出されたもので、ECP に関する情報とはならない。すべての被験者に対し、曝露直前の時間に症状を検査し、過去 24 時間に何らかの症状、特にアレルギーか感冒の症状を経験したか尋ねた。症状を有する被験者は除外した。少数の ECP 測定結果が曝露直後にわずかに低下した理由は不明であるが、鼻汁の増加による希釈のためであったと考えられる。一部の被験者が、曝露前にアレルギーに反応していた可能性も考えられる。ベースラインの検体と曝露後最初の検体との採取時間の間隔は、約 10 分であった。実機器群とプラセボ機器群との間で、曝露後 ECP が減少した被験者数に有意差は認めなかった。

本機器使用後の鼻の理学的検査は行わなかった。何故なら、1 回 3 分間、1 日 4 回で 14 日間用いても、直接鼻内視鏡検査により検出に十分な粘膜の変化が可能性として生じうると考える理由はなく、また、本試験において、鼻粘膜生検が妥当であるとは実際に考えなかったためである。

本試験での機器使用に関する遵守状況は、日誌カードおよび曝露前の被験者との面談によりモニターした。遵守状況は、被験者の誠実な申告にほとんど依拠していた。日誌カードのすべての日または複数の日について、1 度に記入したかのようにみえた記入者には、このことについて厳密に質問し、機器を指示どおり用いなかったと疑われた場合、本試験に登録しなかった。不遵守は、すべての観察結果および測定結果全体に及ぶばらつきおよび誤差の原因になりえたため、本機器の使用遵守を電子機器によりモニターしていたら有用であったと考えられる。

本機器には可能性として未知の副作用があり、黒色腫などの鼻腔内腫瘍を生じると考えられることが示唆されてきたため、長期的に十分な安全性データを収集すべきである。一方、近赤外光は多くの医学的診断検査に用いられ、胎児の頭蓋および脳透過後のスペクトロスコピーにも用いられている。成人と小児の両者での光学的な鼻腔通気度検査にも使用され、記録されている副作用はない。現時点で長期安全性データを確立するには、本機器の臨床使用が不十分であったことは明らかである。本試験では、長期安全性は検討しなかった。一般に、近赤外光をアレルギーの治療に用いた過去の研究例は不足しており、このテーマに関する論文はほとんど発表されていない。

プラセボの視覚的影響に起因する、本機器のプラセボ効果を排除できると我々は確信している。一方、その作用機序は完全には解明されていない。近赤外光以外にも、いくらかの熱は発生する。この熱が粘膜に及ぼす影響は、粘膜での血液供給および炎症作用を変化させうると考えられる。アレルギー曝露中の症状は、主にヒスタミンの大量放出により持続するが、この症状が、近赤外光療法により軽減できたことは明らかである。これは、近赤外光療法により、こうしたヒスタミンの放出には変化が生じていることを示している。何故そうした変化が生じたと考えられるのかに関しては、様々な理由が挙げられる。赤色光は、スーパーオキシドジスムターゼの活性化またはカタラーゼの活性化の結果として、活性酸素種を抑制することが知られている^{6,11,12}。赤色光に対するカルシウム輸送の変化も報告されており¹³、カルシウムの可動性はアレルギー反応において重要である¹⁴。本機器がアレルギー反応、特に鼻粘膜の反応に及ぼす影響については、さらなる研究が必要である。

本試験の結果からは、プラセボ機器群と光線療法による実機器群とで、合計症状スコアの全体的な差が 29% であることが示されている(平均値は 28%)。個別の症状の種類でみると、被験者 1 例あたりの平均値の結果における差は、流涙の 44% から咽喉のそう痒感の 17% までの範囲に及ぶ。これらの結果は、他の治療の有効性に照らして考察する必要がある。花粉数が多い場合、OTC 販売であれ処方箋であれ、入手可能な花粉症用の薬剤および治療で(免疫療法(例えば、舌下免疫療法)を除くと)、いずれも花粉症の症状を完全にコントロールできるものはないと考えられる。例えば、花粉の季節のピーク期間中に抗ヒスタミン薬を用いると、ブレイクスルー症状が発現する場合がある。花粉症のいくつかの症状を有意に軽減でき、既知副作用がない治療があれば、薬理的治療の有用な代替または補完になると考えられる。

今回の被験者では、低濃度または中濃度の花粉曝露を実施しなかったため、本アレルギー緩和機器が、より低濃度の花粉にどの程度有効と考えられるかは判断できない。花粉症罹患者は、花粉数が多い場合に通常最も重度の症状を示すため、これらの病態の症状緩和を検討することが最も重要である。

結論

今回の二重盲検プラセボ対照試験の結果が示すとおり、本光線療法機器 (SN-206) は、くしゃみ、鼻漏、流涙という花粉症の主要症状の一部を有意に軽減した。口／口蓋のそう痒感の症状も、有意に軽減した。今回の結果では、両眼のそう痒感、鼻のそう痒感、咽喉のそう痒感の症状や、鼻汁中に存在する ECP 量の有意な減少は示さなかった。また、今回の結果では、鼻の最大呼気流量および鼻の最大吸気流量について、実機器群とプラセボ機器群との間で有意差は示さなかった。症状のモニタリングは、鼻閉の主観的測定を含めることにより改善されたと考えられる。本機器の作用機序および長期使用に関する安全性の問題について、さらなる研究を実施する必要がある。

透明性

資金提供に関する宣言

本試験および本論文の発表は、Lloyds Pharmacy 社による資金提供を受けた。Lloyds Pharmacy 社は、本機器に関する試験デザインおよび試験実施に、いかなる役割も果たさなかった。同社には、本論文の立案、執筆、および審査に関する役割はなく、いずれの段階でも同社は原稿を閲覧しなかった。著者らは、本論文で述べられた、試験依頼者が共有しないと考えられる見解に関する全責任を負う。

金銭／その他の関係に関する宣言

J.E.および R.L.は、関連する金銭的関係がないことを開示している。

すべての査読者が、Current Medical Research and Opinions (CMRO) 誌から審査業務に対する謝礼金を受け取る。査読者 1、2 および 3 は、関連するいずれの金銭的利害も開示していない。

謝辞

著者らは、参加された被験者、および ECP の解析に関わったノーザンゼネラル病院 (シェフィールド) 免疫科に感謝を申し上げたい。

参考文献

1. Bjorkstein B, Clayton T, Ellwood P, et al., the ISAAC Phase III study group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis. Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24
2. Koreck A I, Csoma Z, Bodai L, et al. Rinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:541-7
3. Csoma Z, Koreck A, Ignacz F, et al. PUVA treatment of the nasal cavity improves the clinical symptoms of allergic rhinitis and inhibits the immediate-type hypersensitivity reaction in the skin. *J Photochem Photobiol B* 2006;83:21-6
4. Hu KH, Li WT. Clinical effects of far-infrared therapy in patients with allergic rhinitis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:1479-82
5. Kemeny L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B* 2007;87:58-65
6. Neuman I, Finkelstein Y. Narrow-band red light phototherapy in perennial allergic rhinitis and nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:399-400
7. Knowles G, Townsend P, Turner-Warwick M. A standardised filter paper technique for assessing nasal secretory activity. *Clin Allergy* 1981;11:287-92
8. Morrow-Brown H. The relationship between aerobiology and allergology. In Shripad Agashe, ed. *Recent Trends in Aerobiology, Allergy and Immunology – a collection of plenary lectures and contributory articles, Chapter 1*. New Hampshire Publishers, 1994:1-31.
9. Emberlin JC and Lewis R. A double blind placebo controlled trial of inert cellulose powder by nasal provocation with grass pollen to assess the efficacy of the product in controlling the symptoms of hay fever. *EAACI 2006 Abstract book*. ISBN 3-9810999-0-7; 370.
10. Emberlin J. Grass, tree and weed pollen. In: Kay A, Bousquet J, Holt P, Kaplan AP, eds. *Allergy and Allergic Diseases*, 2nd edn, chap 45. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2008
11. Vladimirov YA, Gorbatenkova EA, Parcimonov NV, et al. Photoreactivation of superoxide dismutase by intensive red light. *Free Rad Biol Med* 1988;5:281-6
12. Karu TI, Lyapunova TS, Pomosinikova NA. Activation of yeast metabolism with HE-NE laser radiation. IV Relationship between the activity of the catalase and stimulation of protein synthesis. *Lasers Life Sci* 1993;5:251-7
13. Young SR, Dyson M, Bolton P. Effect of light on calcium uptake by macrophages. *Laser Ther* 1990;2:53-7
14. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurrent rhinosinusitis Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:143-7

CrossRef links are available in the online published version of this paper:

<http://www.cmrojournal.com>

Article CMRO-5084_3, Accepted for publication: 7 May 2009

Published Online: 28 May 2009

doi:10.1185/03007990903024699