経鼻および経口 Beclomethasone Dipropionate 噴霧剤の気道アレルギーに対する臨床的検討

*仙 波 治

Effects of Nasal and Oral Inhalations of Beclomethasone Dipropionate Aerosol on Allergic Respiratory Diseases

Osamu Semba, M.D.

Clinic of Otolaryngology, the Center for Adult Diseases, Osaka

In order to investigate clinically the effects and safety of beclomethasone dipropionate, 31 patients with allergic respiratory diseases were treated by nasal and/or oral inhalations of its aerosol for two weeks. They were 19 patients with allergic rhinitis, one patient with vasomotor rhinitis and 11 patients with nasal allergy complicated with bronchial asthma. Beclomethasone dipropionate nasal spray was administered in a dose of 800 μ g daily to 20 patients with rhinitis alone. The utility rate was 100%. Nasal spray and oral inhaler were simultaneously applied in each dose of 400 μ g, in a total dose of 800 μ g daily to 11 patients with both rhinitis and asthma. Clinical efficacy for rhinitis and asthma was 81.3% and 53.6%, respectively. The utility rate for clinical efficacy was 90.0%. Although side effects such as nasal irritation, headache and vomiting were noted each in one case, 3 cases (15%) in total in patients with rhinitis alone, all of the symptoms disappeared by decrease of the dose or discontinuation of the administration of the aerosol. However, the drugs were still effective. No side effect was noted in patients with both rhinitis and asthma. Plasma cortisol level and values of other clinical laboratory tests did not show any marked changes after treatment.

Key words: beclomethasone dipropionate, allergic airway, nasal and oral

1. はじめに

鼻アレルギーや気管支喘息の治療には、減感作療法が主体となっているが¹⁾²⁾、様々な条件下でその治療法の実施が困難な場合がある。

Beclomethasone dipropionate (以下、BD と略す) が最近気管支喘息や鼻アレルギーに試用され、効果も良く副作用も殆ど無いと報告されている³⁻²⁰⁾。著者は、気管支喘息合併鼻アレルギー症例に対して、両疾患に使用した場合の有効性および副作用を検討し、あわせて鼻アレルギーあるいは血管運動性鼻炎の患者に、従来多く報告¹⁻⁷⁾⁹⁻¹⁸⁾されている通常投与量の倍量を

投与することによる有効性および副作用を検討し比較したので報告する。

2. 対象患者

昭和55年5月から同年12月末までに、大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科外来を受診した下記条件に該当する疾患で、気管支喘息合併鼻アレルギー11名、鼻アレルギー19名、血管運動性鼻炎1名の計31名であった。

1)15歳以上

2)鼻アレルギーの重症度：重症または中等症。

3)気管支喘息の重症度：軽症も含む。ただしBD経口（以下、BDIと略す）投与が適当と考

*大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科

えられる患者。

4) 症状は通年性で、抗原としてハウスダストの症例。なお血管運動性鼻炎は、通年性の症状をもつが、皮膚反応、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球ともに陰性症例と規定した。

5) 併用療法

(a) 気管支喘息に対する維持療法を実施中のものも対象とするが、追加治療は行なわない。

(b) 鼻アレルギーに対しては原則として併用療法を行なわない。減感作療法中のものは開始後半年以上たったもの。

3. 薬 剤 投 与

1) 薬 剤

BDを定量噴霧容器中に封入したものを、塩野義製薬(株)より提供された。本剤は1缶(20g)中にBDを12mg含有する吸入剤で、1噴射中にはBD 50μgが定量的に噴出される。

2) 投与法

A群とB群の2群に分け、A群は鼻アレルギー(血管運動性鼻炎1例を含む)単独例で、B群は鼻アレルギーと気管支喘息合併例とした。A群は、擤鼻後十分の呼気を行なわせ、吸気の際に本剤を1側鼻孔より2回噴霧し、この際他

側の鼻孔は指で閉鎖する。次いで他側の鼻孔に同様の操作を行なう。原則として、朝、昼、夕、夜の1日4回、1回4噴霧、計800μgを使用させた。B群は、経鼻吸入については、A群と同様の操作で1側鼻孔に各1回噴霧し、また同時に経口吸入を1回2噴霧、1回計4噴霧、1日4回、計800μgを使用させた。

4. 検 査

臨床検査、アレルギー日記(表1:A群,表2:B群)を用い、性別、年齢、職業、合併症、既往歴、抗原の種類、好発期、病型、重症度、発症年齢と罹病期間、症状および所見の変動、治療経過、副作用、併用薬剤、被験薬剤の使用状況、過去の治療経過、臨床検査などを調査した。皮内反応は診断用抗原抽出液(トリイ)、誘発反応は鼻誘発ディスク(トリイ)、鼻汁中好酸球数はエオジノスティン(トリイ)を使用した。重症度分類(表3)および鼻症状、鼻鏡所見の判定(表4,5,6)は、奥田の方法¹⁾に、気管支喘息の重症度は気管支喘息重症度委員会の判定基準(表7)に従った。一般臨床検査は当センター中央検査室で、血漿コルチゾール値の測定は、日内変動による誤差を避けるため

表 1 アレルギー日記 (A群)

日付	天候	3日 晴			晴, 曇, 雨, 台風など大体を書いて下さい。
時	刻	朝	昼	夜	朝昼夜の区別は大体でよいです。
症 状	くしゃみ	4	1	3	くしゃみの発作の回数です。一回に三つ続けても一回に数えます。
	鼻みず	3	0	3	鼻をかんだ回数を書いて下さい。
	鼻つまり	+	-	+	鼻がつまってまったく鼻でいきができないときは(++)、鼻でいきがしにくい(+)、少し鼻がつまる(+), つまらないときは(-)です。
	嗅覚異常	-	-	+	まったくにおわないときは(++), におうが弱い(+), 少し弱くにおう(+), ふつうにおうときは(-)です。
	日常生活の支障度	+	-	+	仕事手がつかないほど苦しいときは(++), 苦しい(+), 少し苦しいが仕事にあまりさしつかえない(+), 支障がないときは(-)です。
治 療	そのほか	涙		頭痛	鼻以外の症状を書いて下さい。
	噴霧吸入	○	○	○	1日4回(朝, 昼, 夕, 夜)噴霧吸入したときは左の例のように○印を記入して下さい。
そ の 他	鼻洗剤	○	○	○	医院, または自宅でおこなった治療。
	抗ヒスタミン剤内服	○	○	○	
そのほか気づいたこと		喘息	じんましん	不眠	そのほか, ふだんと変わったことがあったら書いて下さい。

表 2 アレルギー日記 (B群)

日	付	10月3日				
天	候	晴	晴, 曇, 雨, 台風など大体を書いて下さい。			
喘息 発作 状態	時 刻	朝	昼	夜	朝昼夜の区別は大体でよいです。	
	大 発 作				以下に該当する項目に○印をつけて下さい。	
	中 発 作				大 発 作 : 身動きも困難で, 注射をしてもらっても, なかなか治まらないような発作。	
	小 発 作			○	中 発 作 : やや強い発作で, 吸入・注射・内服等で軽くなるが, 治まるのにかなり長時間を要する発作。	
	ぜいぜい	○			小 発 作 : 呼吸困難は余り強くなく, 吸入・内服等で比較的短時間で治まるような発作。	
	発作なし		○		ぜいぜい : のどが (ぜいぜい) あるいは (ヒューヒュー) 鳴ってはいるが呼吸が苦しいという感じが殆どない。	
喘息 の 症 状	せ き	多			該当欄に○印をつけて下さい。	
		少	○			
	た ん	多				
		少				
	かぜ気味					
	発 熱					
喘息 の 治 療	吸入剤	薬剤の1日使用量を数字で記入して下さい。				
	内服剤					
	注射剤					
	減感作					
鼻 ア レ ル ギ ー の 症 状	時 刻	朝	昼	夜	朝昼夜の区別は大体でよいです。	
	くしゃみ	4	1	3	くしゃみ発作の回数です。一回に三つ続けても一回に数えます。	
	鼻 み ず	3	0	3	鼻をかんだ回数を書いて下さい。	
	鼻つまり	+	-	+	鼻がつまって鼻でいきができないときは(卅), 鼻でいきがしにくい(卅), 少し鼻がつまる(+), つまらないときは(-)です。	
	嗅覚異常	-	-	+	まったくにおわないときは(卅), におうが弱い(卅), 少し弱くにおう(+), ふつうにおうときは(-)です。	
	日常生活の支障度	+	-	+	仕事に手につかないほど苦しいときは(卅), 苦しい(卅), 少し苦しいが仕事にあまりさしつかえない(+), 支障がないときは(-)です。	
	そのほか	涙		頭痛	鼻以外の症状を書いて下さい。	
	治 療	噴霧吸入	○	○	○	1日4回(朝, 昼, 夕, 夜)噴霧吸入したときは左の例のように○印を記入して下さい。 朝, 夜使用したときは左の例のように○印を記入して下さい。
		点 鼻 剤	○		○	
		そのほか	鼻洗浄			
	そのほかに気づいたこと	じんましん 不眠			そのほか, ふだんと変わったことがあったら書いて下さい。	

表 3 重症度の分類

程度および 重症度		くしゃみ発作			
		Ⅲ	Ⅱ	+	-
鼻	Ⅲ	重	重	重	重
	Ⅱ	重	中	中	中
閉	+	重	中	軽	軽
	-	重	中	軽	無

重：重症，中：中等症，軽：軽症，無：無症状

表 4 アレルギー性の診断

検査法	陽性度	Ⅲ	Ⅱ	+	±	-
皮内反応	紅斑40 mm以上	40～21 mm	40～21 mm			21mm 以下
	膨疹15 mm以上	14～9 mm	9 mm 以下			9 mm 以下
鼻誘発反応*	症状3つとくにくしゃみ発作が強い	症状3つ	症状2つ	症状1つ		0
鼻汁中好酸球数	群 在	(Ⅲ)と(+)の中間	弱拡大程度			0

*症状3つ：①くしゃみ発作・鼻痒痒 ②粘膜の腫脹蒼白
③水性分泌

表 5 各鼻症状の程度

種類	程度	Ⅲ	Ⅱ	+	-
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	口呼吸はまったくないが、鼻閉あり		なし
嗅覚異常	無嗅	嗅うが弱い	少し弱い	正常	
日常生活の支障度	仕事に手につかないほど苦しい	(Ⅲ)と(+)の中間	仕事にあまり差し支えない		支障なし

に、午前10時から午前11時30分までの一定時間内に採血し、塩野義製薬（株）臨床検査室で一括、測定した。

5. 試験スケジュール

問診、アレルギー検査、一般臨床検査、アレルギー日記で対象を選択した後、薬剤無投与による導入期間を一週間設けた。この間の鼻症状、他覚的所見をアレルギー日記、調査表に記入し

た。次いで2週間 BDN 単独投与あるいは、BDN に BDI を併用投与し、終了後ただちに調査表の記録、アレルギー検査、一般臨床検査を行なった。

6. 効果判定

1) 総合臨床効果

臨床効果は、導入期間と投与期間の自他覚的所見の総合比較とアレルギー日記により、著者の印象で著効、有効、やや有効、無効、悪化に、気管支喘息、鼻アレルギーに分けそれぞれ判定し、別に安全性をも含めた総合的所見として、きわめて有用、有用、やや有用、無用、有害に著者の印象で判定した。

2) 症状別効果（鼻アレルギー）

鼻アレルギー（血管運動性鼻炎を含む、以下鼻炎とす）に関し、鼻症状の程度をアレルギー日記および他覚的所見により、また鼻粘膜所見の程度を鼻鏡検査により、導入期間と投与2週目とを比較し、その段階的差より表8のごとく、消失、著明改善、改善、不変、悪化、不明に分け判定した。

3) 喘息発作状態の比較（B群のみ）

光井ら⁹⁾の発作の採点基準に基づき、導入期間ならびに投与1週および2週の各1週間ごとに喘息発作の状態を点数であらわし、その点数により喘息発作状態を比較した。

7. 副作用

問診、視診、アレルギー日記から、副作用の程度について著者が判定し、継続、減量、中止、対症療法などの処置を行なった。とくに量が多いことにより、鼻内局所の刺激性に注意した。

8. 試験成績

1) 実施症例

A群（鼻炎単独群）は20例で、鼻アレルギー19例、血管運動性鼻炎1例（男性）で、男性8例、女性12例、年齢は15歳から54歳までであっ

表 6 各鼻粘膜所見の程度

種類 \ 程度	Ⅲ	Ⅱ	+	—
下甲介粘膜の腫脹	中介甲みえず	(Ⅲ)と(+)の中間	中申介中央まで	なし
下甲介粘膜の色調	蒼白	赤	薄赤	正常
水 性 分 泌	充満	(Ⅲ)と(+)の中間	付着程度	なし
鼻 汁 の 性 状	水性	粘性	膿性	なし
鼻 誘 発 反 応	表 4 の「アレルギー性の診断」の基準に準ずる。			
鼻汁中好酸球数				

表 7 気管支喘息重症度判定基準

○重症度判定は発作好発時期連続 4 週間の状態により過去 1 年間の重症度を判定する。

○発作強度と発作頻度の組み合わせで判定する。

1. 発作強度

	呼 吸 困 難	会 話	動 作	チアノーゼ	意 識 状 態
A (小発作)	苦しいが横になれる	普 通	普通にできる	なし	正常
B (中発作)	苦しくて横になれない	やや困難	かなり困難 (トイレ, 洗面所に かろうじて行ける)	なし	正常
C (大発作)	苦しくて動けない	困 難	不能	あり	正常ないし意識 障害, 失禁

(注) ①発作強度は主に呼吸困難の程度で判定し, 他の項目は参考事項である。

②発作強度が混在する時は発作強度の重い方をとる。

2. 発作頻度 (平均日数)

- 1) 1 週間に 1 日以下
- 2) 1 週間に 4 日未満
- 3) 1 週間に 4 日以上

3. 重症度

強度 \ 頻度	W (喘鳴のみ)	A	B	C
1	軽	軽	中	中
2	軽	軽	中	重
3	軽	中	重	重

た。重症度では, 重症 6 例, 中等症 14 例, また病型別では, くしゃみ・鼻汁型 6 例, 鼻閉型 2 例, くしゃみ・鼻閉型 12 例であった。B 群 (合併群) は 11 例で, 男性 5 例, 女性 6 例, 年齢は 15 歳から 45 歳までであった。気管支喘息の背景は, 中等症 4 例, 軽症 7 例であり, 治療継続中の患者は 3 例で, ステロイド剤を使用中のもの 2 例 (ストメリン D 吸入 1 例, メドロキシン 1 例) と, disodium cromoglicate 使用中のもの 1 例であった。

症型では, アトピー型 10 例, 混合型 1 例で,

表 8 症状別効果判定

効果判定	段 階 的 効 果
消 失	Ⅲ→—, Ⅱ→—, +→—
著明改善	Ⅲ→+
改 善	Ⅲ→Ⅲ, Ⅱ→+
不 変	Ⅲ→Ⅲ, Ⅱ→Ⅲ, +→+
悪 化	—→+, Ⅲ, Ⅲ, +→Ⅲ, Ⅲ, Ⅲ→Ⅲ
不 明	—→—

表 9 臨床効果

	対象疾患	症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	有効以上の有効率
A 群	鼻 炎	20	14	6	0	0	0	100 %
B 群	鼻 炎	11	4	5	1	1	0	81.8%
	気管支喘息	11	4	3	2	2	0	63.6%

表 10 総合的所見

	症例数	きわめて有用	有 用	やや有用	無 用	有 害	「有用」以上の有用率
A 群	20	14	6	0	0	0	100 %
B 群	11	4	6	0	1	0	90.9%

表 11 患者背景因子別臨床効果（A 群・鼻炎単独例）

背 景 因 子		症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	「有効」以上の有効率(%)	検 定
年 齢	15～30（歳）	8	5	3	0	0	0	100	H検定 $\chi^2=1.018$ (df=2) N. S.
	31～45（歳）	10	7	3	0	0	0	100	
	46歳以上	2	2	0	0	0	0	100	
性	男	8	6	2	0	0	0	100	U検定 U=44 N. S.
	女	12	8	4	0	0	0	100	
診断名	通年性アレルギー性鼻炎	19	13	6	0	0	0	100	少数例のため検定せず
	血管運動性鼻炎	1	1	0	0	0	0	100	
罹病期間	3年未満	12	8	4	0	0	0	100	U検定 U=44 N. S.
	3～6年	8	6	2	0	0	0	100	
重症度	重 症	6	6	0	0	0	0	100	U検定 U=24 N. S.
	中 等 症	14	8	6	0	0	0	100	
病 型	くしゃみ発作・鼻汁型	6	3	3	0	0	0	100	H検定 $\chi^2=2.036$ (df=2) N. S.
	鼻 閉 型	2	2	0	0	0	0	100	
	くしゃみ・鼻閉型	12	9	3	0	0	0	100	

発作型は9例、慢性型2例であった。また鼻炎に関しては、重症度では重症5例、中等症6例、病型別では、くしゃみ・鼻汁型6例、鼻閉型1例、くしゃみ・鼻閉型4例であった。

2) 効果

a) 総合臨床効果

臨床効果は表9に、総合的所見は表10に、またA群（鼻炎単独群）での患者背景因子別の鼻炎に対する臨床効果を表11に、B群（合併群）での喘息の背景因子別鼻炎に対する臨床効果を表12、鼻炎の背景因子別鼻炎に対する臨床効果

を表13に示した。A群では、著効14例、有効6例で有効以上の有効率は100%であった。総合的所見も、きわめて有用14例、有用6例で、有用以上の有用率は100%であった。B群では、気管支喘息に対して、著効4例、有効3例、やや有効2例、無効2例で、有効率は63.6%であった。

鼻アレルギーに対して、著効4例、有効5例、やや有効1例、無効1例で有効以上の有効率は81.8%であった。また総合的所見はきわめて有用4例、有用6例、無効1例で、有用率は90.9

表 12 喘息の背景因子別鼻炎の効果 (B群)

背 景 因 子		症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	有効率 (%)	検 定
重症度	中 等 症	4	1	2	0	1	0	75.0	U検定 U=10.5 N. S.
	軽 症	7	3	3	1	0	0	85.7	
罹 病 期 間	3 年 未 満	4	2	1	0	1	0	75.0	H検定 $\chi^2=0.045$ (df=2) N. S.
	3~10年未満	2	1	0	1	0	0	50.0	
	10 年 以 上	5	1	4	0	0	0	100	
病 型	アトピー型	10	3	5	1	1	0	80.0	検定せず
	混 合 型	1	1	0	0	0	0	100	
	慢 性 型	2	1	1	0	0	0	100	U検定 U=6.5 N. S.
	発 作 型	9	3	4	1	1	0	77.8	
併用療法 の有無	な し	8	3	4	1	0	0	87.5	U検定 U=9.5 N. S.
	あ り	3	1	1	0	1	0	66.5	
BDI 初 回投与量	300 μ g	1	1	0	0	0	0	100	検定せず
	400 μ g	10	3	5	1	1	0	80.0	

表 13 鼻炎の背景因子別鼻炎の効果 (B群)

背 景 因 子		症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	悪 化	「有効」 以上の有 効率(%)	検 定
年 齢	15~30 (歳)	8	2	4	1	1	0	75.0	U検定 U=6 N. S.
	31~45 (歳)	3	2	1	0	0	0	100	
性	男	5	2	1	1	1	0	60.0	U検定 U=12 N. S.
	女	6	2	4	0	0	0	100	
罹病 期間	3年未満	5	1	2	1	1	0	60.0	U検定 U=7.5 N. S.
	3~6年	6	3	3	0	0	0	100	
重症度	重 症	5	2	3	0	0	0	100	U検定 U=11 N. S.
	中 等 症	6	2	2	1	1	0	66.7	
病 型	くしゃみ発作・ 鼻汁型	6	2	3	1	0	0	81.3	H検定 $\chi^2=0.13$ (df=2) N. S.
	鼻 閉 型	1	0	1	0	0	0	100	
	くしゃみ・鼻閉 型	4	2	1	0	1	0	75.0	

%であった。患者背景因子別臨床効果では、背景因子に基づく差は認められなかった。

b) 鼻炎に対する症状別効果 (表14)

各症状の改善度は、改善以上の改善率で表わすと、A群では、くしゃみ発作95.0%、鼻汁90%、鼻閉100%、嗅覚異常91.7%、日常生活の支障度93.3%であった。それに比し、B群では、くしゃみ発作90.9%、鼻汁81.8%、鼻閉72.7%、

嗅覚異常60.0%、日常生活の支障度75.0%であった。また鼻粘膜所見の改善度は、A群、B群それぞれ、腫脹95.0%、81.8%、色調45.0%、27.3%、水性分泌81.8%、62.5%、鼻汁の性状81.8%、62.5%、鼻誘発反応68.4%と63.6%、鼻汁中好酸球数78.9%、81.8%であった。

c) 喘息発作状態 (B群のみ)

図1に示すように、BDI投与により発作状態

表 14 鼻炎に対する症状別効果

	症 状	症例数	消失	著明改善	改善	不変	悪化	不明*	「改善」以上の改善率(%)
A 群	鼻 症 状	くしゃみ発作	20	4	3	12	1	0	95.0
		鼻 汁	20	7	5	6	2	0	90.0
		鼻 閉	20	15	1	3	0	1	100
		嗅 覚 異 常	20	6	2	3	1	0	91.9
		日常生活の支障度	20	13	0	1	1	0	93.3
	鼻 粘 膜 所 見	腫 脹	20	9	2	8	1	0	95.0
		色 調	20	4	3	2	11	0	45.0
		水 性 分 泌	20	9	0	0	1	1	81.8
		鼻 汁 の 性 状	20	9	0	0	1	1	81.8
		鼻 誘 発 反 応	20	7	1	5	6	0	68.4
		鼻汁中好酸球数	20	6	4	5	4	0	78.9
B 群	鼻 症 状	くしゃみ発作	11	3	3	4	1	0	90.9
		鼻 汁	11	1	3	5	2	0	81.8
		鼻 閉	11	4	1	3	3	0	72.7
		嗅 覚 異 常	11	2	1	0	1	1	60.0
		日常生活の支障度	10	5	1	0	2	0	75.0
	鼻 粘 膜 所 見	腫 脹	11	8	0	1	2	0	81.8
		色 調	11	2	1	0	8	0	27.3
		水 性 分 泌	11	4	0	1	2	1	62.5
		鼻 汁 の 性 状	11	4	0	1	3	0	62.5
		鼻 誘 発 反 応	11	2	0	5	3	1	63.6
		鼻汁中好酸球数	11	1	3	5	1	1	81.8

*%算出に含めず

の改善傾向が認められた。

d) 副作用

副作用は、A群では3例に認められた。1例は鼻刺激感が高度であったため、減量させて投与を続行させた。1例は頭痛があり、症状の消褪もあったために患者が自主的に中止した。頭痛は投与中止とともに消失した。1例は嘔気があったが効果が良好なため、症状の強い日のみ投与させた。B群においては副作用は認められなかった。

e) 一般臨床検査値と血漿コルチゾール値

(表15)

図1 発作点数の推移

表 15 臨床検査値の推移

検 査 項 目		A 群 (n=20)				B 群 (n=11)			
		前	後	t 値	有意性	前	後	t 値	有意性
赤 血 球 数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		460.7 ± 38.15	456.1 ± 50.53	0.891	N. S.	479.0 ± 41.00	473.5 ± 52.26	0.675	N. S.
ヘモグロビン (g/dl)		14.2 ± 1.36	14.0 ± 1.60	1.070	N. S.	14.1 ± 1.16	14.0 ± 1.52	0.564	N. S.
ヘマトクリット (%)		42.8 ± 4.01	41.9 ± 5.24	1.956	N. S.	43.0 ± 3.62	43.4 ± 4.13	0.570	N. S.
白 血 球 数 ($/\text{mm}^3$)		6810.0 ± 1742.93	6080.0 ± 1258.91	2.729	$P < 0.05$	7272.7 ± 1655.35	7300.0 ± 2006.99	0.085	N. S.
白 血 球 分 画 比	好 中 球 (%)	56.6 ± 9.13	54.3 ± 10.22	1.014	N. S.	54.3 ± 10.24	55.1 ± 6.58	0.206	N. S.
	好 酸 球 (%)	5.0 ± 3.59	4.5 ± 3.50	0.638	N. S.	5.7 ± 3.07	5.7 ± 4.34	0.000	N. S.
	好 塩 基 球 (%)	0.9 ± 0.72	0.9 ± 0.67	0.237	N. S.	0.9 ± 0.54	1.0 ± 1.18	0.289	N. S.
	リンパ球 (%)	32.7 ± 9.02	35.5 ± 9.20	1.360	N. S.	34.5 ± 9.67	35.0 ± 6.42	1.397	N. S.
	単 球 (%)	4.2 ± 2.32	3.9 ± 2.37	1.189	N. S.	3.7 ± 2.15	3.1 ± 2.45	0.938	N. S.
G O T (K. U)		22.2 ± 13.7	23.6 ± 19.69	0.930	N. S.	21.3 ± 7.64	21.1 ± 12.58	1.014	N. S.
G P T (K. U)		16.9 ± 14.76	16.7 ± 16.49	0.215	N. S.	20.5 ± 20.31	21.4 ± 27.52	0.286	N. S.
B U N (mg/dl)		12.6 ± 2.88	12.0 ± 3.55	0.758	N. S.	11.8 ± 2.92	12.4 ± 4.09	0.732	N. S.
血 清 電 解 質	Na (mEq/l)	140.1 ± 1.88	140.1 ± 1.86	0.095	N. S.	140.3 ± 2.83	139.4 ± 1.57	1.073	N. S.
	K (mEq/l)	4.2 ± 0.40	4.1 ± 0.42	2.397	$P < 0.05$	4.0 ± 0.29	3.9 ± 0.33	0.603	N. S.
	Cl (mEq/l)	104.5 ± 1.50	104.7 ± 1.95	0.514	N. S.	102.9 ± 3.18	104.5 ± 2.62	1.721	N. S.
血漿中コルチゾ ール ($\mu\text{g}/\text{dl}$)		13.6 ± 5.42	15.0 ± 7.27	1.158	N. S.	13.5 ± 3.27	12.5 ± 3.66	0.602	N. S.

(MEAN $\pm$ S. D)

A群では白血球数とカリウム値が、投与前後で統計的に有意 ($P < 0.05$) に減少していた。しかし、白血球数については、すべてが正常範囲内で下降例 16 例のうち下降値 1000 以内が 8 例, 1000~1500 が 5 例, 1500~1800 が 2 例で、他の 1 例は、10900 から 7000 への下降で、好中球の分画も 63 % から 48 % へ下降していた。また、カリウム値も下降例 14 例中、下降値 0.2m

Eq/l 以内が 8 例, 0.3 mEq/l が 4 例, 0.4 mEq/l が 2 例, 0.5 mEq/l が 1 例で、1 例を除いてはいずれも正常範囲内の変動であった。(ただし 1 例は、5.5 から 5.2 への下降であった。)その他、GOT, GPT の異常値が慢性肝炎合併の血管運動性鼻炎の患者に認められたが、投与前後での著明な差は認められなかった。B群では、著変は認められなかった。血漿コルチゾール値

についても, A群およびB群とも投与前後に有意の変動は認められなかった。

9. 考 察

Beclomethasone dipropionate (BD) が, 鼻アレルギー, 血管運動性鼻炎, 気管支喘息に使用され, 良好な結果と副作用の少ない薬剤であることがすでに多数報告されている³⁻²⁰⁾。その投与量は, ほぼ 200 $\mu\text{g/day}$ ~400 $\mu\text{g/day}$ であり, 投与期間も鼻アレルギーや血管運動性鼻炎に関しては, 2週間~4週間である。

気管支喘息においても, 1年以上の長期使用に関する報告は少ない⁴⁾¹⁰⁾²¹⁾。

われわれが実際の診療にあたる際に, 気管支喘息合併の鼻アレルギー患者は少なくない。奥田²²⁾によれば, 鼻アレルギーにおける気管支喘息の合併率は, 成人24.6%, 小児57.0%で, 気管支喘息における鼻アレルギーの合併率は, 成人49.4%, 小児75.0%としている。しかし両疾患に対し同時にBDを投与した臨床報告は殆どない¹⁹⁾²⁰⁾。従って, 著者は今回このような両疾患を合併している患者にBDを経鼻および経口の両経路から併用投与した場合の有効性と安全性の検討を試みた。また同時に, 本用量と1日量として同量(800 μg)のBDを経鼻的に単独に投与した場合についても検討した。

A群(鼻炎単独群)の有効率および有用率は, ともに100%と全例に効果が認められた。これは, 他の報告者の200~400 $\mu\text{g/day}$ 投与群における有効率70~90%に比し高かった。一般臨床検査成績や血漿コルチゾール値に与える影響も殆ど認められず, 副作用も通常用量投与群と差が認められないことから, 重症患者においては, 症状により, 一日量800 μg まで使用でき, 症状の軽減に従い投与量の減量を図ることができると考えられた。B群(鼻炎・気管支喘息合併例)においては, 気管支喘息に対する有効率63.6%, 鼻炎に対する有効率81.8%で, 総合的所見では, 有用率90.9%であった。気管支喘息に対するBDIの有効率として, 川上ら⁶⁾は73.7%(42/57)と報告しており, 著者の方がやや低い, これは投与期間が川上らは8週間に対し著者は2週間と, 投与期間の差によるものと考えられた。両投与経路併用時の臨床効果

についても, 対象が小児ではあるが, 赤坂ら²⁰⁾は全般的にみて鼻症状が喘息症状よりも改善がはっきりしていたとしており, これについても今回同様な結果を得た。

BD吸入に関する1日の適量および方法, ならびに下垂体副腎機能に影響が認められる1日量については数多くの報告がある。

Brownら³⁾は, 気管支喘息に対して1日4回に分けて吸入すると効果的だとしており, Gaddieら²³⁾は, 400 $\mu\text{g/day}$ が気管支喘息にとって適量で, 1600 $\mu\text{g/day}$ の吸入では副腎機能の抑制が認められたとしている。加藤ら⁸⁾によれば, 小児では, 800 $\mu\text{g/day}$ 投与患者10例中1例に下垂体-副腎機能抑制が見られたと報告している。またBD経鼻吸入時においては, 奥田ら¹³⁾は, 通年性鼻アレルギーに対し, 成人では400 $\mu\text{g/day}$ が200 $\mu\text{g/day}$ より優れ, 小児の200 $\mu\text{g/day}$ は成人の400 $\mu\text{g/day}$ に匹敵する効果があり, 通常用量の吸入では副腎機能に対する影響は認められなかったとしている。

Malmら²⁴⁾は800 $\mu\text{g/day}$ の2週間連用でも副腎機能に変化がないとし, Harrisら²⁵⁾は1日8mgの鼻内噴霧ではじめて顕著なコルチゾール値の減少が認められたと報告している。BDNおよびBDI併用吸入時については, 成人では1日量800 μg ¹⁹⁾, 小児では1日量400 μg ²⁰⁾の各4週間連用で血漿コルチゾール値に変動は認められないという報告があり, Harrisら²⁵⁾は, 1日5mgの併用時では副腎機能の抑制が認められたとしている。今回著者は, BDN単独およびBDN・BDI併用時のいずれの場合も全体としてBDを1日800 μg 投与したが, 全症例31例とも血漿コルチゾール値には著変を認めなかった。

その他の臨床検査については, BDN800 $\mu\text{g/day}$ 投与群(A群)で, 白血球数とカリウム値に統計学的に有意の減少が認められたが, いずれも正常範囲内の変動であった。

副作用としては, A群で, 鼻内刺激感, 頭痛, 嘔気が各1例認められたが, 副作用の種類, 発現頻度とも通常用量投与時の報告と大差はなかった。その他, BDI投与に伴う口腔カンジダ症が報告されているが, 今回の試験では, 投与期間が短期間であるためか, このような症例は認

められなかった。

上記より、鼻アレルギー、気管支喘息合併例に、BD として 800 $\mu\text{g}/\text{day}$ の BDN・BDI 併用投与は価値ある対症療法と判断した。

10. ま と め

鼻アレルギー患者19例、血管運動性鼻炎患者1例、気管支喘息合併鼻アレルギー患者11例の計31例に、beclomethasone dipropionate を2週間連続吸入させた場合の有効性・安全性を検討した。

1) 鼻炎単独群 (20例) に 800 $\mu\text{g}/\text{day}$ 経鼻吸入した場合の有用率は100%であった。

2) 合併群 (11例) に 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ 経鼻吸入と同時に 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ 経口吸入した。鼻アレルギーに対する有効率は81.8%、気管支喘息に対する有効率は63.6%で、総合的所見としての有用率は90.9%であった。

3) 副作用は、鼻炎単独群で鼻内刺激感、頭痛、嘔気が各1例計3例 (15%) に認められたが、減量、投与中止などの処置で消失し、なお薬効は十分に引き出した。合併群では副作用は認められなかった。

4) 臨床検査値や血漿コルチゾール値に著変は認められなかった。

なお、この報告の一部は第33回日本気管食道学会総会で発表した。

文 献

- 1) 奥田稔：鼻アレルギー診療の実際，金原出版，東京，1979.
- 2) 川上保雄・他：アレルギーⅡa，内科学体系第59巻A，中山書店，東京，1976.
- 3) Brown, H. M. et al.: Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Brit. Med. J.*, 1: 385-590, 1972.
- 4) Brown, H. M. et al.: Beclomethasone dipropionate steroid aerosol in treatment of perennial allergic asthma in children., *Brit. Med. J.*, 3: 161-164, 1973.
- 5) Mygind, N.: Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Brit. Med. J.*, 4: 464-466, 1973.
- 6) 川上保雄・他：気管支喘息患者における Beclomethasone Dipropionate 吸入剤 (BDI) の使用経験，薬理と治療，4: 120-132, 1976.
- 7) 光井庄太郎：ステロイド非依存性の気管支喘息患者に対する Beclomethasone Dipropionate 吸入剤の二重盲検法による臨床効果の検討，臨床評価，5: 213-230, 1977.
- 8) 加藤真人・他：小児気管支喘息に対する Beclomethasone Dipropionate Inhaler の副腎機能に及ぼす影響と副作用，小児科臨床，29: 161-166, 1976.
- 9) 光井庄太郎：気管支喘息，臨床と研究，52: 9-15, 1975.
- 10) 無江季次・他：Beclomethasone Dipropionate Inhaler (アルデシン20) の長期使用経験，薬理と治療，7: 168-176, 1979.
- 11) 奥田稔，仙波治・他：Beclomethasone Dipropionate 局所噴霧による鼻アレルギー，血管運動性鼻炎の治療，耳鼻臨床，70: 1583-1602, 1977.
- 12) 奥田稔，仙波治・他：鼻アレルギーに対する鼻内噴霧用 Beclomethasone dipropionate エアゾール剤の二重盲検法による臨床的検討，耳鼻臨床，71: 977-1004, 1978.
- 13) 奥田稔，仙波治・他：ベクロメタゾン噴霧剤の鼻アレルギーにおける臨床的検討一適用量，薬効，安全性について，耳鼻と臨床，25: 1283-1309, 1979.
- 14) 奥田稔，仙波治・他：通年性鼻アレルギーに対する Beclomethasone dipropionate (ALDECIN Nasal) 噴霧および d-chlorpheniramine maleate (Polaramine 復効錠) 内服の臨床的検討，耳鼻と臨床，26 (補2): 477-498, 1980.
- 15) 奥田稔・他：ベクロメタゾン噴霧剤の鼻アレルギーにおける臨床的検討一スギ花粉症について，耳鼻と臨床，26 (補2): 499-533, 1980.
- 16) 光井庄太郎・他：鼻アレルギーを合併した気管支喘息患者に対する鼻用 Beclomethasone dipropionate の臨床効果の検討，日気食会報，31: 51-64, 1980.
- 17) 仙波治：血管運動性鼻炎に対する ALDECIN Nasal の使用経験 (未発表).
- 18) Okuda, M. and Semba, O.: Effects of beclomethasone dipropionate nasal spray on subjective and objective findings in perennial allergic rhinitis. *Clin. Otolaryngol.*, 5: 315-321, 1980.
- 19) 中島重徳・他：経鼻および経口 Beclomethasone 吸入の内分泌機能に及ぼす影響に関する検討 — とくに健康例および鼻アレルギー合併気管支喘息例を中心として，日気食会報，32: 375-385, 1980.
- 20) 赤坂徹・他：小児気管支喘息と鼻アレルギー合併例に対する経口および経鼻 Beclomethasone 吸入の効果と安全性の検討，小児科臨床，32: 2675-2679, 1980.
- 21) 谷崎勝郎・他：気管支喘息に対する Beclomethasone dipropionate inhaler の臨床効果—ステロイド依存性喘息に対する長期使用を中心に—，薬物療法，11: 859-864, 1978.
- 22) 奥田稔：鼻アレルギーと気管支喘息，日気食会報，27: 54-59, 1976.
- 23) Gaddie, J. et al.: Aerosol beclomethasone dipropionate in chronic bronchial asthma. *Lancet*, 1: 691-693, 1973.
- 24) Malm, L. et al.: Intranasal beclomethasone

日気食会報, 32 (5), 1981

dipropionate in vasomotor rhinitis. *Acta Allergol.*, 31 : 245-253, 1976.

- 25) Harris, D.M. et al.: The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Clin. Allergy*, 4 : 291-294, 1974.

別刷請求：〒537 大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科
仙波 治

(投稿受付 1981年4月14日)