鼻アレルギーに対する Histaglobin の臨床効果

—二重盲検試験による検討—

伊藤 明和 ・ 柳田 則之 ・ 鈴木 康之 ・ 鈴木 浩二
坂堂 正生 ・ 田中 八郎 ・ 吉田 充治 ・ 三宅 弘*
丹羽 英人** ・ 加藤 通郎***

Clinical Effect of Histaglobin on Nasal Allergy

—Double Blind Study—

Akikazu Ito, Noriyuki Yanagida, Yasuyuki Suzuki, Kouji Suzuki, Masau
Hando, Hachiro Tanaka, Shigeharu Yoshida, and Hiromu Miyake

(Nagoyo Univ.)

Hideto Niwa

(Aichi Saiseikai Hosp.)

Michio Kato

(Mitsubishi Nagoya Hosp.)

A double blind study using Histaglobin was carried out on 120 patients with nasal allergy, twenty-six dropped out of the study.

The test resulted in 5 “remarkably effective”, 18 “effective”, 13 “rather effective”, and 11 “ineffective” in the Histaglobin group, and 1 “remarkably effective”, 7 “effective”, 13 “rather effective”, and 26 “ineffective” in the placebo group. The “effective” rate including “rather effective” is 76.6% in Histaglobin group and 44.7% in placebo group, and the “effective” rate excluding “rather effective” is 48.9% in Histaglobin group and 17% in the placebo group. In either case, the “effective” rate in the Histaglobin group was superior to rates in the placebo group, and there was a statistically significant difference.

A significant difference in the improvement of subjective symptoms was observed with regard to sneezing, nasal discharge, the degree of general subjective symptoms. No significant difference was observed in the degree of improvement of nasal obstruction.

For the improvement of the observations of nares, a significant difference was observed in the degree of improvement of the swelling of inferior nasal concha, the color tone, and the general observation of nares, but no significant difference was observed in the improvement of discharge.

As to the intracutaneous reaction, challenging reaction, and the changes of the count of eosinocytes in the nasal discharge, no significant difference was observed in the two groups.

In Histamine reaction, however, a significant difference was observed in Histaglobin group.

Side effects were not observed in any case.

*名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：三宅弘教授）

**愛知県済生会病院耳鼻咽喉科

***三菱名古屋病院耳鼻咽喉科

は じ め に

Histamine 加人免疫 Globulin (Histaglobin—以下HGと略す) がアレルギー領域の治療剤として我国に導入されてから、既に10年の歳月が経過した。その間、鼻アレルギーをはじめ、アレルギーの関与が想定せられる種々の疾患の治療に応用せられ、その成績も数多く発表せられている。

鼻アレルギーに対するそれも、後藤ら¹⁾²⁾をはじめ数多く発表せられ、一応の成績が得られている。しかし乍ら耳鼻咽喉科領域での二重盲検法による検討結果は未だ発表されていない。

今回われわれはHGの臨床効果、副作用などを二重盲検法により γ -globulin を Placebo として比較検討したので、その成績を報告する。

実 施 方 法

1. 治験参加施設

治験参加施設は、名古屋大学医学部附属病院、愛知県済生会病院、三菱名古屋病院の各病院耳鼻咽喉科の三機関である。

Controller としては、京都府立洛東病院薬局長木村弘先生にお願いした。

2. 対象患者

上記三機関において、鼻アレルギーと診断された患者 120例を対象とした。そのうち26例は脱落したので、実際の治験対象患者は94例であった。

患者の内訳は男45例、女49例(計94例)であり、年齢は 9才~64才(平均 30.66才)であった。

3. 使用薬剤

Active Drug であるHGは、1vial 中に、
Gamma globulin, human...12mg
Histamine dihydrochloride...0.15 μ g
を含む凍結乾燥製剤である。

対照薬としては、アレルギー性疾患の特殊性を考慮し、全く inert な製剤を使用することは問題があり、かつまた適当な既存製剤もないため、1 vial 中に Gamma globulin, human 12 mgを含む凍結乾燥品を採用した。

両薬剤の外観は同一で識別不可能であり、溶解性、含量も規定どおりであることが、Controller により確認された。

これらの薬剤は 6 vials 宛白箱に入れ、2箱(12 vial)を1組として blind 化、random 化

を行ってから各機関に夫々40組宛配布して治験を開始した。

Key cord は厳封し、Controller が保管した。

4. 投与方法および用法

治験を行うに当っては、試験薬を添付の注射用蒸留水で溶解し、1回 1 vials を原則として 週2回、計 12vial を皮下注射した。なお、治験期間中は効果に影響をおよぼすと考えられる一切の併用薬の使用を禁じた。

5. 症状観察方法と成績評価方法

あらかじめ表1の如き調査表を作成し、初診時に発症年令、発症季節、発症時刻および場所、誘因、既往歴、治療歴について詳細な問診を行い記録した。

検査項目は表2の如く、鼻症状(くしゃみ、鼻閉、鼻汁)、鼻粘膜所見(下甲介腫脹、色調、分泌物)について来診時に問診および検査を実施し、毎週記録した。

皮内反応および誘発反応は、治療前、治療後の2回に亘って実施した。また鼻汁中好酸球数とヒスタミン反応は、少なくとも治療前、治療終了時の2回は行なうこととした。

これらの判定基準は表3の如くである。

また副作用についても毎回詳細に観察記録した。

成績の評価については表3の基準による治療前後の判定結果から、

卅→- の場合 …3点

卅→± の場合 …2.5点

表Ⅰ 調査表（その1）

No. _____

H G 調 査 表

臨床機関名：

担当医師名：

患者氏名：		カルテNo.：			
		初 診：	昭和	年	月 日
生年月日：	明 治 大 正 昭 和	年	月	日	満 才
性 別：	男	・	女		
住 所：		連絡先 Tel： — —			

発症年令：大正 年 月 発病， 才 昭和

発症季節：1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12月
季 節 性， 非季節性，

発症時刻：起床時，午 前，午 後，就寝時，不 定，

発症場所：自 宅，職 場，室 内，室 外，不 定，

誘 因：

- 1. 季節，気候：寒，暑，雨，前線通過，台風
- 2. 吸入性抗原：掃除，塵埃，かび，花粉，羽毛，羊毛，犬，猫，繊維類
- 3. 食餌性抗原：牛乳，卵，牛肉，豚肉，魚，野菜，果物
- 4. 薬品類：吸入，塗布，内服，注射
- 5. 感 染：鼻炎，副鼻腔炎，感冒，インフルエンザ
- 6. 身体的因子：過労，不眠，月経，妊娠，出産
- 7. 精神的因子：不安，悲しみ，不満，葛藤

既往歴：

気管支喘息（ 才 月），薬物アレルギー（ 才 月）
じんましん（ 才 月），アトピー性皮膚炎（ 才 年）
接触性皮膚炎 アレルギー性結膜炎（ 才 月）

既往の治療，経験： 無， 有

- 1. 点 鼻， ネブライザー（ ）有効， 無効
- 2. 点 鼻 薬（ ）有効， 無効
- 3. 内 服 薬（ ）有効， 無効
- 4. 注 射 療 法（ ）有効， 無効
- 5. 減感作療法（ ）有効， 無効
- 6. 手 術 療 法（ ）有効， 無効

表 2 調査表 (その 2)

		日/月	治療前	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	3 M	6 M
鼻症状	くしゃみ										
	鼻閉										
	鼻汁										
鼻粘膜所見	下甲介腫脹										
	色調	蒼白									
		淡紅									
		発赤									
	鼻汁	水性									
		粘液性									
		膿性									
皮内反応											
誘発反応											
鼻汁中好酸球											
血中好酸球											
ヒスタミン反応											
全般改善度											
副作用											
併用薬剤											

- 卅→+
卅→-
卅→±
+→+
+→-
+→±
±→-
±→±
±→+

の場合
の場合
の場合
の場合
の場合
の場合
の場合
の場合
の場合

…2点
…1.5点
…1点
…0.5点

の如く点を与え、比較的症状の不安定な鼻症状

では、2 点以上を有効、1.5 点以下を無効として、また症状の変化が遅く、かつ客観的観察の可能な鼻粘膜所見については 1 点以上を有効、0.5 点以下を無効とし、両群間の χ^2 検定を行って検討した。また鼻症状および鼻粘膜所見の各項目ごとの改善度の総和点をそれぞれ総合鼻症状改善度、総合鼻粘膜所見改善度とし、すべての総和点を総合成績として、それぞれ Wil-

表 3 判定基準

	鼻 症 状			鼻粘膜所見		
	くしゃみ	鼻 閉	鼻 汁	下甲介腫脹	蒼白，淡紅，発赤	水，粘液 } 性第分泌物 膿
一	0	な し	0	な し		
±						
+	～ 4	息しにくい， 口呼吸全くなし	～ 4	中甲介の中央部 までみえる．		附着の程度
++	5 ～ 9	口呼吸がある．	5 ～ 9	(+)と(++)の中間		(+)と(++)の中間
+++	10以上	口呼吸が1日のか なりの時間あり苦 しい	10以上	中甲介みえず．		充 満
	1日の発作数， 1回の発作のくし やみの数ではない		1日の擤鼻数．		各人の判定	

	皮 内 反 応		誘発反応	鼻汁中好酸球	血中好酸球 〔初診時と比較して〕 /mm ³
	紅 斑	膨 疹			
一	0 ～ 10		0	0	～ - 200
±	11 ～ 20		症状 1 つ		
+	21 ～ 40	～ 9	症状 2 つ	10 × 10 弱拵で目につく位	- 200 ～ - 100
++	21 ～ 40	10 ～ 14	症状 3 つ	(+)と(++)の間	- 100 ～ + 100
+++	41以上	又は15以上，偽足	症状 3 つとくにくしゃみ がつよい	群 在	+ 100 ～
	H D，スギ，ブタクサ，Cand- ida，問診によるもの		①くしゃみ，痒痒感 ②粘膜腫脹，蒼白 ③水性分泌	3 枚の塗抹標本で判定	

ヒスタミン反応：鼻誘発閾値又は1000倍ヒスタミンの鼻内噴霧（一，±，+，++，+++）

〔全船改善度〕

- ① 著 明
- ② 中度等
- ③ 軽 度
- ④ 不 変
- ⑤ 悪 化

〔H Dによる副作用と考えられる所見〕

局所反応：疼痛，発赤，硬結，その他

全身反応：発疹，頭痛，倦怠，一時的症状増悪，その他

表6 表4, 5記載事項説明表

発症季節		1-8 温度差	6 身体的因子
1	1月	1-9 季節の変わり目	6-1 過 労
2	2月	2 吸入性抗原	6-2 不 眠
3	3月	2-1 掃 除	6-3 月 経
4	4月	2-2 塵 埃	6-4 妊 娠
5	5月	2-3 か び	6-5 出 産
6	6月	2-4 花 粉	7 精神的因子
7	7月	2-5 羽 毛	7-1 不 安
8	8月	2-6 羊 毛	7-2 悲しみ
9	9月	2-7 犬	7-3 不 満
10	10月	2-8 猫	7-4 葛 藤
11	11月	2-9 せんい類	8 不 明
12	12月	2-10 ベビーパウダー	
13	季節性	2-11 洗 剤	既往症
14	非季節性	2-12 石 油	0 な し
		2-13 刺激臭	1 気管支喘息
発症時刻		3 食餌性抗原	2 じんましん
1	起床時	3-1 牛 乳	3 接触性皮膚炎
2	午 前	3-2 卵	4 薬物アレルギー
3	午 後	3-3 牛 肉	5 アトピー性皮膚炎
4	就寝時	3-4 豚 肉	6 アレルギー性結膜炎
5	不 定	3-5 魚	
6	夜 間	3-6 野 菜	皮内反応
		3-7 果 物	1 H D
発症場所		3-8 アルコール	2 ブタクサ
1	自 宅	3-9 コショウ	3 カンダイダ
2	職 場	3-10 ソ バ	4 杉
3	室 内	3-11 トロロ	5 タタミ
4	室 外	4 薬品類	6 綿
5	不 定	4-1 吸 入	7 ナイロン
		4-2 塗 布	8 アスペルギルス
誘 因		4-3 内 服	9 全 卵
1	季節, 気候	4-4 注 射	10 牛 乳
1-1	寒	4-5 石ケン	11 タバコ
1-2	暑	4-6 抗生剤	12 クラドスポリウム
1-3	雨	5 感 染	13 サ バ
1-4	前線通過	5-1 鼻 炎	14 猫 毛
1-5	台 風	5-2 副鼻腔炎	15 絹
1-6	風	5-3 感 冒	16 羊 毛
1-7	曇 天	5-4 インフルエンザ	17 犬 毛

番 号	薬 剂 No	氏 名	性 別	年 令	初 診	発 症				誘 因	既 往 症	皮 内 反 應								
						年 令	季 節	時 刻	場 所			前				後				
												1	2	3	4	1	2	3		
1	2		♀	42	48. 4	42	14	3	5	5-2	0	+				+				
2	3		♀	43	48. 4	43	14	1	5	5-3	0	+				+				
3	5		♀	17	48. 3	17	14	5	5	0	0	+				+				
4	6		♀	48	48. 5	46	14	5	5	5-3	0	++				+				
5	9		♂	48	48. 5	48		5	5	8	0		++	+		++	+			
6	10		♂	24	48. 5	23	14	5	5	3-8	0	++				++				
7	15		♀	19	48. 5	不明	14	5	5	5-2	0		++				+			
8	18		♂	31	48. 6	25	14	5	5	5-1	0	++	+			++	+			
9	21		♀	16	48. 6	14	14	5	5	5-2	0		++				++			
10	22		♀	17	48. 6	不明			5	5	5-2	0		++		++		++		
11	28		♀	24	48. 7	20	1, 2	1	5	1-1	0	++	++	++		++	++			
12	33		♂	38	48. 5	不明							+	+			+	+		
13	35		♀	38	48. 6	〃							+	+			+	+		
14	36		♀	20	48. 2	19	11						-	-		8 +	+	+		
15	37		♂	38	48. 6	不明	1, 2			1-1				+				+		
16	39		♀	50	48. 6	〃							++	++			++	++		
17	44		♀	28	48. 6	〃	2									8 +				
18	46		♀	26	48. 9	〃							+				+			
19	47		♀	23	48. 9	〃	6, 7						+	+			+	+		
20	49		♂	38	?	36	14	1, 2				6	+				+			
21	50		♀	49	49. 2	46								++	+		++			
22	53		♀	25	49. 2	14	14	5	5	1-1, 5-3 2-2, 6-1, 4	3	+		±		+	±			
23	54		♀	40	49. 3	35	13	5	5	1-3, 2-9	0			±			±			
24	61		♀	43	48. 10	28	4, 9	1	1	1					++	++		+	+	
25	63		♀	30	48. 10	26	5	1, 4	5	1-1, 6-1 2-1	1	3 ++	8 -	10 +	11 +	12 +	++	+	-	
26	66		♀	9	49. 7	5	5	1					+	+	±	6 +	13 +	+	±	±
27	69		♀	39	48. 10	32	14	1	1	2-5	2				-	11 +		+		
28	71		♂	26	48. 10	21	5		3	2-13 3-9	0	++	++	+		5 +	6 -	+	+	+
29	74		♂	30	48. 9	26	14	1~4	1~3	2-1, 2, 3, 4, 9, 3-8		++	+	+		5 +	6 ++	+	±	±
30	76		♀	32	48. 9	30	14	1		1-1, 4-5	1	+		-				-	++	
31	80		♀	28	49. 4	25	6	1	1, 4	1-1	2	+			16 +		+			
32	87		♂	37	48. 6	27	14	5	5		2									
33	89		♂	23	49. 4	22	14	1	1	1-1 5-2	5	+		+				±	+	
34	90		♂	16	48. 8	不明							+						±	
35	91		♂	24	49. 6	23	14	3	4	多し	0	++			+		++			
36	93		♂	47	49. 5	42	14	1, 5	1	多し	2				±				±	
37	94		♂	23	48. 11	22	14	5	4	1-1	1				++				+	
38	96		♂	36	49. 5	32	14	1, 4	1	2-2	4	+				7 ±		+		
39	97		♂	22	49. 5	12	14	5	5	5-3 2-7, 8, 9	0	++				5 ±	6 +	++		
40	100		♀	26	49. 5	不明	13	1	1	1-1, 4, 7-4 5-3, 6-1, 4	0				++				+	
41	102		♀	32	49. 1	30	14	5	5	1-2, 2-11, 12 5-3	3	+		3 ±	4 +		+	3 ±		
42	106		♂	25	49. 4	18	3, 6	1, 6		1-1, 3-8 6-1, 5-2	2	++	+			5 ±	9 ±	++	+	

番 号	薬 剂 No.	氏 品	性 別	年 令	初 診	発 症				誘 因	既 往 症	皮 内 反						
						年 令	季 節	時 刻	場 所			前						
												1	2	3	4	1	2	3
1	7	H. I.	♂	32	48. 4	30	14	5	5	6	2	++ ++				++ ++		
2	8	T. H.	♀	37	48. 5	35	1, 2 12	1	5	1—2	0	+	+	+		+	+	+
3	14	H. M.	♂	18	47. 10	18	13	5	5	1—1, 2	0	+	+		+	±	+	
4	19	S. F.	♀	31	48. 5	30	5, 6	1, 4	5	1—1	2	++	+			++	+	
5	20	Y. T.	♀	31	48. 6	30	13	1	5	1—1	2		++		++		++	
6	23	K. M.	♂	52	47. 12	52	14	5	2	2—10	0	+	+	+		+	+	+
7	24	T. S.	♂	48	48. 6	47	14	5	5	5—2	1		++		++		++	
8	25	M. O.	♀	64	47. 11	55	9, 10	5	5	1—1	0	+			+	+		
9	27	Y. O.	♂	46	48. 6	40	1~12	5	5	0	0	+	+		+	+		
10	30	S. M.	♂	45	48. 7	45		5	5	0	0		+	+	+		+	+
11	31	Y. T.	♂	27	48. 5	27						+					+	
12	32	H. S.	♀	23	48. 5	23						++ ++				++ ++		
13	34	R. T.	♂	35	48. 6							++				+		
14	40	H. F.	♂	31	48. 6		3					++				+		
15	41	S. T.	♂	36	48. 6							+	+			+	+	
16	42	Y. F.	♂	13	49. 3							++			6 ++	++		
17	45	S. U.	♂	33	47. 10							+	+			+	+	
18	52	K. K.	♂	24	48. 11	7	14	5	5		1	+		+		+	+	
19	55	Y. M.	♂	24	49. 3	20	14	1	5	5—3, 1—8	2	++				+		
20	56	K. H.	♀	25	49. 3	22	4	5	5	5—3	2				±			
21	57	T. M.	♀	34	49. 3							+	+				±	±
22	58	T. Y.	♀	25	49. 2	33	8		2	1—1, 2—5, 5—1					8 +			
23	60	T. M.	♂	48	49. 2	48	1	5	5	0		++	±	++	6 ±	+	±	+
24	65	T. K.	♂	24	48. 10	19	9~12	5	5	1—1	0	+	+		6 ±	++	+	
25	67	N. F.	♀	37	48. 10	36	14	1	1	1—1, 5—1					±			±
26	68	T. K.	♂	21	48. 10	50	4, 5	4	1	2—7	1	++			6 +	++		
27	70	U. A.	♀	50	48. 12	20	3	5	1	1—1, 4—1, 5—3	2, 4				+			
28	72	K. U.	♀	28	48. 12	38	13	1	1	6—1, 2, 3		+	±		6 +	14 ±	+	+
29	73	H. T.	♂	40	48. 10		13	1		1—9, 2—2, 3, 4	4	++	++	++	+	++	+	+
30	77	N. Y.	♀	22	49. 5							+		+		+	+	
31	78	M. S.	♀	23	49. 5	22	1~5	1	5		1~6	±					±	
32	79	A. Y.	♀	34	48. 8	32	4	1, 3 4	1	1—1	2				5 +	11 +	15 +	
33	81	T. K.	♂	16	48. 9	15	14	4	5	1—1, 6, 2	0	++	++		5 ++	++	+	
34	82	I. M.	♂	31	47. 11	22		1	3	5—3	0	±						—
35	84	H. Y.	♂	13	48. 5	5	14	5	5	1—1, 4	1, 6	±		+	5 ±	++	+	
36	85	K. M.	♂	31	48. 1	17	3, 4 9, 10	4	1	0	1	++	++	+	5 +	17 —	++	++
37	92	M. K.	♀	21	48. 9	16		6		0	6	+		+	+	+	+	+
38	95	A. I.	♀	22	48. 12	22	14	1	1, 2	1—1, 4	2	++	++	++	+	±	++	—
39	98	K. A.	♀	44	48. 9	42	12	5	5	1—1, 6, 17—1	0	±			5 ±	8 ±	±	
40	101	S. I.	♂	14	49. 7		13					+					+	
41	103	K. A.	♀	37	47. 6	33	13	1		1—8, 6, 1		+	+				+	+
42	107	M. T.	♀	22	49. 7	18	10		1	1—1				+				

表 7 症例の背景因子及び投与前の自他覚所見

		H群	P群	計	
年令別	～19才	7	5	12	
	20～29才	17	17	34	
	30～39才	14	15	29	
	40～49才	8	7	15	
	50～59才	1	2	3	
	60～	0	1	1	
	計	47	47	94	
検 定		$\chi^2=1.768<\chi^2(5,005)=11.07$			
男女別	男	20	25	45	
	女	27	22	49	
	計	47	47	94	
検 定		$\chi^2=1.06<\chi^2(1,005)=3.84$			
罹患年数別	～1年	11	18	29	
	2～5年	17	11	28	
	6～9年	3	6	9	
	10年～	4	2	6	
	不 明	12	10	22	
	計	47	47	94	
検 定		$\chi^2=4.824<\chi^2(4,005)9.49$			
投与前の鼻症状	くしゃみ	卅	9	7	16
		++	23	25	48
		+	14	14	28
		±	1	0	1
		一	0	1	1
		計	47	47	94
	検 定		$\chi^2=2.33<\chi^2(4,005)=9.49$		
	鼻閉	卅	4	3	7
		++	29	30	59
		+	14	10	24
		±	0	4	4
		計	47	47	94
	検 定		$\chi^2=4.826<\chi^2(3,005)=7.81$		

		H群	P群	計
鼻汁	卅	1	1	2
	++	29	29	58
	+	16	17	33
	±	1	0	1
	計	47	47	94
		$\chi^2=1.0303<\chi^2(3,005)=7.81$		
下甲介腫脹	卅	3	10	13
	++	26	16	42
	+	18	19	37
	±	0	2	2
	計	47	47	94
検 定		$\chi^2=8.177>\chi^2(3,005)=7.81<\chi^2(3,001)=11.34$ $0.01<P<0.05$		
色調	++	22	22	44
	+	25	25	50
	計	47	47	94
検 定		$\chi^2=0<\chi^2(1,0.1)=2.71$		
分泌物	卅	1	3	4
	++	23	22	45
	+	23	22	45
	計	47	47	94
検 定		$\chi^2=1.044<\chi^2(2,0.1)=4.61$		

coxon の順位と検定を行って検討した。
なお、総和点に基づいて治療効果を、
総和点 9 点以上…著効
” 6～8.5点…有効
” 4～5.5点…やや有効
” 3.5点以下…無効
と判定し、 χ^2 検定による解析も試みた。

試験結果

1. 対象例の検討
表 4, 5, 6 に示す如く、脱落例 26 例を除き、3 施設より回収された症例数は 94 例である。Key cord の開封に先立ち、実施方法の 5 の成績評価方法によって判定を行って、然る後 Key cord を開封して分類を行ったが、94 例の内訳は、H G 投与群（以下 H 群と略す）47 例、Placebo 投与群（以下 P 群と略す）47 例であった。なおその背景因子は表 7 に示す如くである。
すなわち、下甲介腫脹の H 群、P 群の分布に有異差が認められる以外には両群の分布に有意差が認められず、2 群間の背景因子はほぼ均等とみて差支えないものと考えられた。
2. 脱落例の検討
脱落例は表 8 に示す如く H 群、P 群ともに同数であり、脱落率は (26/120) 21.7 % であった。
脱落症例の内訳は、
①転居のため 5 例
②来院せず 21 例
であり、後にも述べる如く、何らかの副作用に原因する如きものはなかった。

表 8 脱落例の内容 (表中の数字は薬剤 No. を示す)

H 群	P 群
4, 16, 26, 29, 38 43, 48, 62, 64, 86 88, 89, 111	1, 11, 12, 13, 17 51, 59, 75, 83, 104 105, 119, 120
13	13

6. Key cord の開封
Key cord の開封は、昭和 49 年 6 月 25 日、名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室において、Controller 木村弘および本試験に関係した 3 機関の担当医により行い、その公平性を確認した。

3. 成績
(1)個々の成績
個々の成績は表 4, 5 に示した。
(2)症状項目別判定
(i)鼻症状の成績
鼻症状の各項目および総合鼻症状についての成績評価は表 9 の如く、くしゃみの改善については 5 % の危険率で、鼻汁の改善については 1 % の危険率で、両群間に有意差が認められたが、鼻閉の改善については有意差は認められなかった。また総合自覚症状改善度も 5 % の危険率で両群間に有意差を認めた。
(ii)鼻粘膜所見における成績
鼻粘膜所見の各項目（下甲介腫脹、色調、分泌物）および総合鼻粘膜所見の改善度は表 10 に示す如く、下甲介腫脹については 1 % の危険率で、色調については 5 % の危険率で、両群間に有意差を認めたが、分泌物の量の改善については有意差は認められなかった。しかし、総合鼻粘膜所見の改善については 5 % の危険率で有意差が認められた。

(3)総合改善度に対する判定
総合改善度は表 11 の如くであり、危険率 1 % で両群の間には有意な差が認められた。
また両群における効果の判定は表 12 の如くで、有効以上の有効率は、H 群 48.9 % (23/47) P 群 17.0 % (8/47), やや有効までの有効率は H 群 76.6 % (36/47), P 群 44.7 % (21/47) であり、何れの場合でも H 群の有効率の方が高かった。
また、やや有効と判定された症例を有効例に

表 9 鼻症状に対する成績

		有 効	無 効	計		改善度	H	P	
くしゃみ	H群	19	28	47	総合鼻症状改善度	8	1	0	
	P群	9	38	47		7	1	0	
	計	28	66	94		6	2	2	
検 定		$\chi^2=5.087^*>\chi^2(1,0.05)=3.84$				5	6	1	
鼻閉	H群	5	42	47		4.5	2	0	
	P群	3	44	47		4	8	5	
	計	8	86	94		3.5	2	0	
検 定		$\chi^2=0.137<\chi^2(1,0.05)=3.84$				3	8	12	
鼻汁	H群	12	35	47		2.5	1	2	
	P群	2	45	47		2	6	9	
	計	14	80	94		1.5	0	3	
検 定		$\chi^2=6.798^{**}>\chi^2(1,0.01)=6.63$				1	6	9	
						0.5	1	0	
						0	3	4	
						計	47	47	
検 定		$t_0=2.44598$ $0.01<P<0.05$			(Wilcoxon の順位和検定)				

表10 鼻粘膜所見に対する成績

		有 効	無 効	計		改善度	H	P	
下甲介腫脹	H群	31	16	47	総合鼻粘膜所見改善度	7	0	1	
	P群	16	31	47		6	1	0	
	計	47	47	94		5	1	1	
検 定		$\chi^2=9.574^{**}>\chi^2(1, 0.01)=6.63$				4	4	2	
色調	H群	25	22	47		3	15	3	
	P群	15	32	47		2	11	12	
	計	40	54	94		1.5	2	3	
検 定		$\chi^2=4.352^{*}>\chi^2(1, 0.05)=3.84$				1	4	15	
分泌物	H群	33	14	47		0.5	1	0	
	P群	30	17	47		0	8	10	
	計	63	31	94		計	47	47	
検 定		$\chi^2=0.433<\chi^2(1, 0.05)=3.84$				検 定		$t_o=2.55868$ $0.01<P<0.05$	
(Wilcoxon の順位和検定)									

表11 総合改善度

改善度	H	P
14	1	0
13	0	1
11	1	0
9	3	0
8	6	4
7.5	2	0
7	2	2
6	8	1
5	7	7
4.5	3	0
4	3	6
3	2	15
2.5	0	2
2	2	2
1.5	1	0
1	2	4
0.5	1	0
0	3	3
計	47	47

$t_0=2.8997$ $P<0.01$
(Wilcoxon の順位和検定)

含めて χ^2 検定を行った場合には χ^2 値10.829, やや有効例を無効例に含めて χ^2 検定を行った場合には χ^2 値10.028となり, 何れの場合も危険率 1%で両群の間には極めて有意な治療効果の差が認められた.

(4)各種検査に対する検討

(i)皮内反必

皮内反応は治療開始前と治療終了時に実施し, 試験薬が何らかの影響を及ぼすか否かを検討した.

テスト液の種類は House Dust (H. D. と略), ブタクサ, カンディダ (Candida), 杉, タタミ, 綿, ナイロン, アスペルギルス (Aspergillus), 全卵, 牛乳, タバコ, クラドスポリウム (Cladosporium), サバ, 猫毛, 絹, 羊毛, 犬毛などであるが, 全例にこのテスト液すべてについて実施したわけではない. 然し, ブタクサ, カンディダ, 杉については全例に実施した. 全体として 1~3 種のテスト液に陽性を示すものが多かったが, 中には 5~6 種と多数のテスト液に陽性を示すものもみられた. 表 4, 5 に示す如く H 群も P 群も使用前後の皮内反応の陽性率には変化を及ぼさない印象が得られた.

(ii)誘発反応

皮内反応で陽性を示した抗原液を用いて誘発反応を実施した. 誘発反応にも H 群, P 群とも治療前, 治療後において著変はみられなかった.

(iii)鼻汁中好酸球

治療前後の鼻汁中好酸球の変化をみると表13の如くである. その改善の傾向は, 卅→-では H 群の方が P 群より多いが, 両群間には有意差を認めない.

(iv)ヒスタミン反応

治療前後のヒスタミン吸入による反応閾値に及ぼす影響を検討すると表14の如くであり, 何らかの改善が認められたものは H 群で有意に多かった.

(5)副作用

治験し得た94例全例に何らの副作用も認めなかった. また, 脱落例26例についても副作用の報告をうけていない.

表12 総合改善度の内容

	著 効	有 効	やや有効	無 効	計
H 群	5 (10.6%)	18 (38.3%)	13 (27.7%)	11 (23.4%)	47
P 群	1 (2.1%)	7 (14.9%)	13 (27.7%)	26 (55.3%)	47
計	6	25	26	37	94

表13 鼻汁中好酸球の変動

	+++→-	+++→+ ++→-	+++→++ ++→+ +→-	+++→+++ ++→++ +→+
H群	3	11	18	15
P群	0	11	18	18

表14 ヒスタミン反応

	+++→-	+++→+ ++→-	+++→++ ++→+ +→-	+++→+++ ++→++ +→+	計
H 群	1	4	27	13	45
P 群	0	4	18	25	47

$\chi^2=4.642>3.841$ $P<0.05$

総括および考察

アレルギー性疾患に対する血清療法から発展したHGは、その作用を免疫学的現象の範疇の中で論じ得るものと考えられる。1946年 Bendaと Urquia³⁾ は健常人血清をあらかじめ皮下注射されたモルモットは、ヒスタミンエアゾールの吸入により惹起されるヒスタミンショックに対して防禦力を有するが、喘息患者の血清ではこの防禦力を欠いていることを発見し、健常人血清のこのような作用を「ヒスタミン防禦力」と名付けた。その後 Parrot および Laborde ら⁴⁾⁵⁾ はモルモットの摘出腸管を用いた in vitro の実験において、健常人の血清にはヒスタミンを固定して腸管収縮作用を不活性化化する作用があるが、喘息患者の血清ではこれが減弱又は欠如しているということを見出し、これを「ヒスタミン固定力」と名付けた。Parrot ら⁶⁾⁷⁾ は健常人血清のかかる作用の本態は複合抗原でないかという仮説を提出し、その基質は Gamma globulin (Cohn のⅡ分画) であり、ヒスタミンはこれに対して固定されたハプテンの役割を演ずると論じ、これによって惹起される所のヒスタミン防禦力、固定力が、抗ヒスタミン性免疫を示すものであろうと推定した。しかし健常人血清を治療に応用することは実際上色々な難

点を伴う。すなわち、この種の治療に使用し得るような高さのヒスタミン固定力、これには30%以上の固定力が必要といわれるが、これだけのヒスタミン固定力をもつ血清は、いわゆる一般人血清の10%位にすぎず、しかも採血を繰返すと固定力の急速な低下が起るため同一人からの採血回数に制限をうけること、また全血清を使用することによる諸々の危険が伴うことなどの理由から血清療法は一般的なものとなり得なかった。Parrot, Laborde らは Gamma globulin 6mg/ml, Histamine Dihydrochloride 0.075μg/ml の割合に組合わせた場合最大の防禦力を惹起するものであることを知り、この研究を基礎として本剤を作成したわけである。

その作用機序に関して、Parrot, Urquia, Laborde らは前述の概念からそれを推定しているが、その後 Scheiffarth ら⁹⁾ は、本剤の注射後3時間という短時間の中にモルモットにヒスタミンに対する防禦効果が現われることよりして、本剤の作用が抗原抗体反応に基づくという考え方に疑問を持っており、直接 shock organ receptor を遮断するものではないかと考えている。しかしなおその本態については不明の点が多く、その効果をただ一つの事項から論

ずることはできず, 全体的な立場から複雑な多数のものの作用とする意見も強い. またヒスタミン自体の作用も推定されており, ヒスタミン固定能とヒスタミナーゼとの関係が, 多少とも作用機序に関連するのではないかという意見もある.

鼻アレルギー, 血管運動神経性鼻炎に対するHGの臨床成績は教室の後藤ら^{11,2)}をはじめ本邦でも数多く発表されている. 判定基準, 判定時期, 季節などがまちまちで, 一概には言えないが, その有効率は, それぞれ小杉ら¹⁰⁾は73.9%, 堤ら¹¹⁾は68.5%, 後藤ら¹²⁾は77.3%, 伊藤¹²⁾は60.1%, 田辺ら¹³⁾は75%であったとしており, 概して鼻症状は改善するが, 鼻粘膜所見の改善はおくれるか, あるいは著明でなりとしている. また伊藤¹²⁾は以前に遠隔成績を調査し, 発表している. それによると75例の追跡結果は著効, 有効群で40%台の1年以上の有効期間を示すことを認め, さらにそのうちの過半数に1~2年の有効期間を認めた. また小数例ではあるが, 4~5年の有効期間を示すものもあった. しかし乍らHGの鼻アレルギーに対する二重盲検法による臨床成績はいまだ発表されていないので, 今回我々はGamma globulinをPlaceboとして, その効果についての厳格な検討を実施した.

その総合判定結果は, HGの有効率は76.6%, Placebo群は44.7%であり, 従来の成績より優れた成績が得られた. 両者の有効以上の例数における χ^2 検定では1%の危険率で明らかにHGに有意差が認められた.

鼻症状の改善度はくしゃみ, 鼻汁, 鼻閉につ

いて観察したが, くしゃみの改善については5%の危険率で, 鼻汁の量の改善について1%の危険率で, それぞれ両者間に有意差が認められたが, 鼻閉については有意差が認められなかった. また総合鼻症状改善度については5%の危険率で有意差が認められた.

鼻粘膜所見については, 下甲介腫脹, 粘膜色調, 分泌物の量について検討した. 下甲介腫脹では危険率1%で, 色調においては危険率5%で両者間の有意差が認められたが, 分泌物の量の改善については有意差が認められなかった. しかし総合鼻粘膜所見の改善度については5%の危険率で有意差が認められた.

また総合改善度に対する判定では, 危険率1%で両者間には有意な差が認められた. またその内容を効果判定の立場から検討しても, 有効率はP群よりH群の方が高かった.

次に各種検査について検討すると, 皮内反応では, H群もP群も治療前後の皮内反応の陽性率には変化が及んでいないと考えられる.

誘発反応にも, H群, P群ともに治療前, 治療後において著変はみられなかった.

治療前後における鼻汁中好酸球の変動は, Ⅲ→ⅠではH群がP群より多いが, 両群間に有意差を認めなかった.

またヒスタミン反応は, H群で有意に改善された.

また全例に副作用は認められなかった.

今回は一定のIntervalをおいての判定をなし得なかったが, 被験薬の性格上遠隔成績による判定は興味あるものであり, 今後の検討を要する課題の一つと考える.

結 論

1. 臨床的に鼻アレルギーと診断された120症例中脱落26例を除いた94症例について, Gamma globulinをPlaceboとしてHGの二重盲検法による治験を行い, 著効5症例, 有効18症例, やや有効13症例, 無効11症例の成績を得た. やや有効を有効例に含めた有効率は76.6%, やや有効を無効例に含めた有効率は48.9%で, いずれの場合もPlacebo群の有効率を上回った.

2. 鼻症状の改善では, 鼻閉の改善においては有意差が認められなかったが, くしゃみ, 鼻汁の改善および総合鼻症状改善度では有意差が認められた.

3. 鼻粘膜所見の改善では、分泌物の量については有意な改善が認められなかったが、下甲介腫脹、色調および総合鼻粘膜所見改善度については有意差が認められた。
4. 総合改善度については、推計学的に明白な有意差が認められた。
5. 皮内反応、誘発反応、鼻汁中好酸球では両群間の成績に明らかな差はないが、ヒスタミン反応では、H群に有意な改善が認められる。
6. 副作用は全例に認められなかった。
7. これらの成績からして、鼻アレルギーに対してHGは十分使用に値する薬剤であると考えらる。

本研究成績の一部は第16回日本鼻副鼻腔学会（昭和52年10月）において発表した。

参 考 文 献

- 1) 後藤修二, 他: 血管運動神経性鼻炎に対する Histaglobin の使用経験. 耳喉 37: 179~182, 1965.
- 2) 後藤修二, 他: 鼻アレルギーにいての一考察——特にヒスタグロビンの投与に関して——. 日鼻副鼻会誌 6: 71~72, 1967.
- 3) Benda, R. et Urquia, D. A.: Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye. C. R. Soc. Biol. 142: 167~169, 1948.
- 4) Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C.: Action du sérum humain provenant de sujets normaux et asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine. C. R. Soc. Biol. 145: 885~889, 1951.
- 5) Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C.: Captation de l'histamine par le sérum humain normal. Défaut de captation par le sérum d'asthmatique. C. R. Soc. Biol. 145: 1045~1047, 1951.
- 6) Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C.: Captation de l'histamine par le sérum sanguin. J. Physiol. 44: 310~313, 1952.
- 7) Parrot, J. L. et Laborde, C.: Modifications du pouvoir histaminopexique du sérum provoquées chez l'homme allergique et chez le cobaye par l'injection de sérum humain normal. C. R. Soc. Biol. 147: 1203~1206, 1953.
- 8) Parrot, J. L. et Laborde, C.: Rapport expérimental sur la protection du cobaye contre l'histamine par un mélange d'histamine et de gamma-globulines. Non Publique, 1961.
- 9) Scheiffarth, F., Zicha, L., Schott, G., Schmidt, E. und Alms, U.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus eines Histamin-Globulinkomplexes am Meerschweinchen. Arzneim.-Forsch. 11: 595~598, 1961.
- 10) 小杉忠誠, 他: 鼻アレルギーに対するヒスタグロビンの臨床治験. 耳展 13: 787~790, 1970.
- 11) 堤昌己, 他: 鼻アレルギーに対するヒスタグロビンの使用経験. 耳展 13: 25~30, 1970.
- 12) 伊藤明和: 鼻アレルギーの非特異的減感作療法——特にヒスタグロビンによる療法を中心として——. 耳鼻臨床 63: 551~556, 1970.
- 13) 田辺正博, 他: 鼻アレルギーに対する Histaglobin の使用経験. 耳鼻臨床 60: 1120~1122, 1967.

原稿到着: 昭和54年8月22日
別刷請求先: 伊藤明和
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室