鼻アレルギーに対するヒスタグロビン・ ネブライザー療法の臨床的検討

米川 絃子・北野 康雄

小池 靖夫・太田 文彦

A Clinical Study of Histaglobin Nebulizer Therapy for Nasal Allergy

Hiroko Yonekawa, Yasuo Kitano,

Yasuo Koike and Fumihiko Ohta

(Kinki University)

To evaluate the clinical effect and safety of Histaglobin nebulizer therapy, 18 patients suffering from house-dust nasal allergy were treated with this drug. These subjects were divided into two groups with nine subjects in each group. The patients of group A were given 1/4 vials three times per week for a total of 24 times. The subjects of group B were treated with 1/2 vials twice per week for a total of 12 times. All subjects in both groups received a total dosage of 6 vials. The effects on the subjects of the two groups were compared. The results obtained were as follows:

- 1) The effective rate was 78% for group A and 56% for group B.
- 2) The rate of improvement in nasal congestion was 89% for group A and 67% for group B. The decrease in rhinorrhea was 89% for group A and 56% for group B. The decrease in the number of sneezing attacks was 67% for group A and 44% for group B.
- 3) From the laboratory findings, it was found that the serum level of IgE antibody fell after the treatment in three subjects. The histaminopexic power rose after the treatment in ten subjects.
- 4) There was no side effect observed in any subject.

Histaglobin nebulizer therapy was considered to be very effective and safe for the treatment of house-dust nasal allergy.

は じ め に

頻発するくしゃみ発作，水様鼻漏，鼻閉を主症状とする鼻アレルギーに対し，非特異的変調療法として広く使用されているもののなかに，ヒスタグロビン（ヒスタミン加入免疫グロブリン製剤）の注射による全身投与法がある．その有効性，安全性は高く，かなりの治療成績をおさめていると

報告されているが^{3)~15)}, 注射を行うこと自体に多少の抵抗がある。

一方, 薬剤の局所投与による鼻アレルギーの治療法として, クロモグリク酸ナトリウムの噴霧療法や, 副腎皮質ステロイド剤の噴霧吸入法及び下鼻甲介注入法があり, その有効性が高いこと, 副作用が少いこと等から, 実地臨床に広く使用されている。

鼻腔への噴霧療法が有効なのは, 鼻粘膜からの吸収も考えられるが, 鼻粘膜局所において反応するための効果も考えられる。全身投与に用いた薬剤を局所に使用して, その有効性を検討することは治療法の改善という意味からも意義のあることである。

このような考えのもとに, 我々は, 鼻アレルギー患者に, 従来, 全身投与されていたヒスタグロビンを経鼻へのネブライザー療法として用い, その有効性を投与量及び投与法の面から臨床的に検討した。

対象及び方法

昭和55年2月6日から7月25日までの約6ヶ月間に, 近畿大学医学部付属病院耳鼻咽喉科外来を受診した発作性再発性くしゃみ, 水様鼻漏, 鼻閉を主症状とする15歳以上の鼻アレルギー患者42例を対象とした。鼻アレルギーの診断は, 問診, ハウスダスト皮内反応, 鼻腔所見, 鼻汁中好酸球の有無により行った。

使用薬剤は, ヒスタグロビン (日本臓器) で, 1バイアル中に人血清ガンマグロブリン12mgとヒスタミン二塩酸塩 0.15 μ gを含む。患者を投与方法により, 次の2つの群に分けた。即ち, A群を1回 $\frac{1}{4}$ V群とし, 週3回 $\times$ 8週間, 合計24回, B群を1回 $\frac{1}{2}$ V群とし, 週2回 $\times$ 6週間, 合計12回, とした。従って, 両群共に, 原則として症例あたり総量6Vを使用したことになる。脱落例を除いて効果判定し得た症例は, A群9例, B群9例, 計18例であった。使用器具は, 第一医科ネブライザーデラックス型にL型鼻用ネブライザー器を用いた。エアロゾル粒子の直径は5~8 μ である。

他種薬剤の投与は, 治療効果に影響を与えるため原則として避けたが, 患者の生活の支障度を考慮し, 症状が極めてつよい場合には, フマル酸クレマスチン (タベジール) を1日1錠, 適宜使用した。ただし, 導入期間及び判定時の1週間は, その使用を禁止した。

観察項目は, くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉, 嗅覚異常等の自覚症状と, 下鼻甲介粘膜の腫脹,

色調, 鼻汁の量と性状等の他覚的所見である。くしゃみ発作と鼻閉を基準に重症度と病型の分類を行った。即ち, 重症度の分類は, 重症, 中等症, 軽症, 無症状とし, 病型は, I型をくしゃみ・鼻汁型, II型を鼻閉型, III型を鼻閉・くしゃみ型に分けた。また, 鼻症状の程度を, 1日のくしゃみ発作回数, 1日の鼻をかむ回数, 鼻閉, 嗅覚異常等を指標として評価, 記録した。さらに, 日常生活の支障度を判定した。経過観察は, 原則として2週間に1回行い, 鼻アレルギー日記の調査, 問診, 鼻鏡検査, 併用薬剤の使用状況及び副作用, 上気道感染の有無などを調査した。

検査項目は, ハウスダスト皮内反応, 鼻汁中好酸球, 血中好酸球, 血清IgE値 (RIST法), ヒスタミン固定能 (ホルマリン処理血球凝集阻止法による) および, 副鼻腔X線検査である。これらを, 治療開始時と終了時の2回施行した。

治療の効果は, 鼻症状及び鼻腔所見の各項目について, 治療前と後と比較し, その差の程度により, 消失, 著明改善, 改善, 不変, 悪化, 不明のいずれかに評価した。総合判定は, アレルギー日記, 検査成績を考慮に入れ, 鼻症状の改善度に重点をおいて行った。判定尺度は, 著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の5段階である。なお, アレルギー性であるか否かの診断, 鼻症状, 鼻腔所見の程度, 重症度の分類, 症状

別効果判定は、奥田の方法によった¹⁾。

治 療 成 績

1) 患者の背景

対象とした18例（A群9例，B群9例）の背景は、表1，2のとおりである。年齢分布は15歳から46歳にわたり，30歳代が最も多い。性別では，女子が半数以上で，しかも，ほとんど主婦層で占められていた。重症度別にみると，中等症以上が16例で過半数を占め，病型は，I型（くしゃみ，鼻汁型）が13例で半数以上を占めていた。罹病期間は，5年未満が最も多く13例

表1 症例の性別・年齢別分布

年 令	男	女	計
15 ～ 19	1	0	1
20 ～ 29	1	2	3
30 ～ 39	3	7	10
40 ～ 49	0	4	4
計	5	13	18

表2 患者背景

背 景		群	A群	B群	計
症 例 数			9	9	18
重 症 度	軽 症		1	1	2
	中 等 症		4	5	9
	重 症		4	3	7
病 型	I 型		6	7	13
	II 型		2	0	2
	III 型		1	2	3
罹 病 期 間	5 年 未 満		6	7	13
	5 ～ 10 年		2	1	3
	10 年 以 上		1	1	2
アレルギ－疾患 の合併	有		2	4	6
	無		7	5	12
アトピー性疾患 の既往歴	有		6	5	11
	無		3	4	7
既往の治療	有		4	8	12
	無		5	1	6

であった。鼻副鼻腔以外のアレルギー性合併症は，結膜炎や眼掻痒感のあるものが6例，アトピー性皮膚炎が1例であった。本人，または，家族（親，兄弟，子）にアトピー性疾患の既往があるものが11例であった。鼻アレルギーに対する既往の治療については，12例に何らかの治療経験があった。

2) 治療効果の判定

(1)重症度

治療の効果を重症度の推移からみると，図1に示すとおりである。即ち，A群の1例，B群の3例を除いて，両群ともに軽症化の傾向を示し，しかも，A群の方が改善の程度が著明であった。

(2)鼻症状

鼻症状の変動は，図2に示すとおりである。鼻閉の改善率は，A群89%，B群67%，鼻汁については，A群89%，B群56%，くしゃみ発作については，A群67%，B群44%であった。特にA群で，鼻閉の改善及び鼻汁の減少が著明であった。また，嗅覚異常，生活の支障度の改善の程度もA群の方が優れていた。

(3)鼻腔所見

鼻腔所見の変動は，図3に示すとおりである。A群で鼻汁分泌量の減少傾向をみるほかは，両群ともに所見の変動は少なかった。

図1 重症度の推移

図 2 鼻症状の変動

図 3 鼻腔所見の変動

(4)検査成績

検査成績の変動は、図4、5に示すとおりである。皮内反応、血中好酸球については、両群とも治療前後で明らかな差がみられなかったが、鼻汁中好酸球については、A群で減少傾向がみられた。また、血清IgE値は、正常成人の上限を700 units/ml と考えると、A群では治療前後ともに正常範囲内で変動が少く、B群では治療前3例に高値を示していたのがいずれも治療後に低下傾向を示したが、1例を除いて

なおも高値であった。最も高値を示した例は、著明なアトピー性皮膚炎を合併していた。ヒスタミン固定能は、凝集阻止価512倍以上を正常

図4 検査成績の変動(1)

図5 検査成績の変動(2)

図6 総合効果判定

表 3 効果発現の時期

	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	～	計
A 群	4	2	2	1					9
B 群			1	2	2		1	3	9
計	4	2	3	3	2		1	3	18

と考えると、A群では、治療前に低値を示した4例が、治療後いずれも上昇し正常範囲内にあった。B群では、治療前に低値を示した1例と正常範囲内にあった5例が、治療後いずれも上昇を示した。

(5)総合的治療効果

総合的治療効果は、図6に示すとおりである。即ち、全症例18例中15例に治療効果がみられ、A群では、著効6例、有効1例、やや有効2例であり、B群では、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効1例、悪化2例であった。著効、有効と判定されたものを有効群とする

と、有効率は、A群78%、B群56%であるが、推計学的には有意の差とは言えない。治療効果発現の時期を示したものが、表3である。即ち、A群は、治療開始2週目から効果が認められたものが多く、治療観察中の期間は持続していた。一方、B群は、治療開始4週目から効果の発現が認められた。

(6)副作用

特に、鼻内刺激感、不快感、ならびに諸検査成績についてチェックしたが、明らかな副作用を示したものは1例も認められなかった。

考 按

ヒスタグロビンの作用機序は、アレルギー患者の血清に減少ないし欠如しているというヒスタミン固定能を付与することによって症状を改善するものとされているが、近年、ラットの実験で、 γ -グロブリンが肥満細胞の表面に固定し、その結果、 γ -グロブリンと結合しているヒスタミンが細胞表面で高濃度の状態になり、そのため feed back の調節機構が働き、肥満細胞からの脱顆粒の抑制が起るものと考えられている²⁾。

従来、耳鼻咽喉科領域においては、鼻アレルギーに対して、本剤が広く利用され治療効果をあげているが、その投与方法は皮下注射であり、しかも、投与量を増すことによってさらに有効率が上昇することが報告されている^{7)~15)}。しかし、一般に薬剤の全身投与は、局所組織内移行が低いといわれている。一方、鼻粘膜には、異種蛋白を含めて種々の物質に対して吸収能があることが知られている。気道粘膜からの吸収に

関する実験から、本剤も鼻粘膜において吸収されうるものと推測されている¹⁶⁾。鼻アレルギーが鼻粘膜を反応の場として発症することを考えると、本剤をネブライザーとして利用することにより、局所において上記の薬剤効果を期待できるのではないか。本剤のネブライザー療法の臨床成績は、榎本ら¹⁷⁾によると、有効率は約68% (21/31例)で、鼻閉、水性分泌に有効であり、治療開始から3週目に効果が現われるものが多く、副作用も認められないという。

今回、我々は、その効果を投与量及び投与方法の面から臨床的に検討した。その結果を要約すると、A群は、著効6例、有効1例、やや有効2例で、治療効果の発現は2週目から認められたのに比し、B群は、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効1例、悪化2例であり、治療効果発現の時期は、A群に比べて明らかに遅れた。その有効率は、A群78%、B群56%であり、1回分の使用量が少量でも回数が密なほど

治療効果が高く、効果発現の時期も早いという成績を得た。ただし、治療終了後の治療効果の持続あるいは、症状の再燃、増悪については、今後の追跡調査が必要であろう。

鼻症状では、特にA群で鼻閉の改善が著明で優れた効果を示したのは、A群が鼻腔所見のなかでも鼻汁分泌量の減少が著明であったためと思われる。

また、検査成績において、治療前に、血清IgE値の高値を示したB群の3例が、治療後いずれも低下傾向を示したこと、および、ヒスタミン固定能が、A群で4例、B群で6例に上昇

傾向がみられたことは、ネブライザーによってもヒスタグロビンの効果が充分あげられたことを示すものであろう。

日常臨床においてネブライザー療法は、簡便で有用ではあるが、その功罪及び局所的全身的副作用をも考慮するならば¹⁸⁾、慢然と行うべきではないことは明かである。症例の選択、投与量及び投与法について一定の基準に従って行うべきであり、そのためには、これらの項目についてさらに詳細な検討が重ねられるべきであらう。

む す び

鼻アレルギーと診断された患者18名に対して、ヒスタグロビンのネブライザー療法を行い、その投与量及び投与法を臨床的に検討した結果、次の結論を得た。

1) $\frac{1}{4}$ V 24回、週3回のA群と、 $\frac{1}{2}$ V 12回、週2回のB群に分けて検討した結果、有効率は、A群78%、B群56%であった。

2) 鼻閉の改善率は、A群89%、B群67%、鼻汁の減少は、A群89%、B群56%、くしゃみ発作の減少は、A群67%、B群44%であった。

3) 治療前に血清IgE値の高値を示した3例は、いずれも治療後に低下傾向を示した。

4) ヒスタミン固定能は10例で上昇をみとめた。

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜った太田文彦教授に深く感謝致します。

本論文の要旨は、第4回医用エアロゾル研究会（千葉市）において口頭発表した。

参 考 文 献

- 1) 奥田 稔：鼻アレルギー診療の実際。金原出版、1976。
- 2) ヒスタグロビン基礎薬理編。日本臓器製薬㈱、1980。
- 3) 後藤修二，他：アレルギー性鼻炎に関するヒスタグロビンの使用経験（主として長期観察症例について）。日耳鼻 70：873，1967。
- 4) 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療法を中心として—。耳鼻臨床 63：551～556，1970。
- 5) 久松建一，他：鼻アレルギーに対するヒスタグロビンの二重盲検法による検討。耳展 22：38～49，1979。
- 6) 伊藤明和，他：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—。耳鼻臨床 72：1539～1551，1979。
- 7) 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。
- 8) 馬場駿吉：鼻アレルギーに対する Histaglobin の使用経験。ヒスタグロビン総合文献集，189～191，1971。
- 9) 石原 康，他：ヒスタグロビン2 vial 投与法の使用経験。耳展 20：238～245，1977。
- 10) 藤谷哲造，他：鼻アレルギーに対するヒスタグロビン2 vial 療法の有効性の検討。耳展 22：33～37，1979。
- 11) 宮本浩明：鼻アレルギーの治療—ヒスタグロビン1 vial 投与と2 vial 投与の比較—。耳鼻臨床

72 : 57~62, 1979.

- 12) 福島淑子, 他 : Histaglobin の鼻アレルギー臨床効果について—特に用法・用量の検討—. 耳鼻臨床 70 : 53~58, 1977.
- 13) 椿 茂和 : 鼻アレルギーに対するヒスタグロビン注射療法の 2, 3 の知見. 耳展 20 : 247~253, 1977.
- 14) 増野肇, 他 : 通年性鼻アレルギーに対するヒスタグロビン療法—とくにその用法・用量に対する検討—. 耳展 23 : 169~179, 1980.
- 15) 渡部泰夫, 他 : 鼻アレルギーに対するヒスタグロビン 3 vial 注射療法の効果について. 耳鼻臨床 73 : 737~749, 1980.

- 16) 坂倉康夫, 他 : 気道粘膜からの吸収に関する実験的研究—特にヒト血清ガンマグロブリンについて—. ネブライザー療法文献集, 日本臓器製薬㈱, 1981 (第 4 回医用エアロゾル研究会) .

- 17) 榎本雅夫, 他 : アレルギー性鼻炎に対するヒスタグロビンのネブライザー療法について. 薬理と治療 8 : 251~255, 1980.

- 18) 坂倉康夫, 他 : ネブライザー療法にともなう副作用について—アンケート調査による研究. 耳展 52 : 99~104, 1980.

原稿到着 : 昭和56年10月 8 日

別刷請求先 : 米川絃子

〒589 大阪府南河内郡狭山西山380
近畿大学医学部耳鼻咽喉科学教室