鼻アレルギーに対するN-5'錠の臨床評価

菊屋 義則¹⁾・二宮 優子¹⁾・原田 康夫¹⁾・竹林 脩文²⁾
世良 公志²⁾・和田 秀毅²⁾・岡崎 英登³⁾・永澤 容³⁾
屋敷 建夫⁴⁾・野田 益弘⁵⁾・宮脇 修二⁵⁾・小村 良⁵⁾
黒川 道徳⁶⁾・山下 隆司⁶⁾・薮田 良三⁷⁾

Clinical Effect of N-5' Tablets on Nasal Allergy

Yoshinori Kikuya, Yuko Ninomiya and Yasuo Harada

(Hiroshima University)

Shunbun Takebayashi, Koji Sera and Hideki Wada

(Hiroshima Prefectural Hospital)

Hideto Okazaki and Yutaka Nagasawa

(Hiroshima city Asa General Hospital)

Tateo Yashiki

(Hiroshima Memorial Hospital)

Masuhiko Noda, Shuji Miyawaki and Ryo Omura

(Hiroshima Red-Cross Hospital)

Michinori Kurokawa and Takashi Yamashita

(Onomichi General Hospital)

Ryozo Yabuta

(Chugoku Rosai Hospital)

N-5' tablets were given to 36 patients with nasal allergy for 4 consecutive weeks.

Subjective improvement was noted in 77.7% and over-all improvement in 80.6%. The effects of this drug appeared within 1 week in 46.4%, within 2 weeks in 71.4% and within 3 weeks in all patients.

In 81.3% of the patients sneezing attacks were reduced, in 76.5% nasal discharge and in 72.2% nasal obstruction. Patients with sneezing and nasal discharge had better relief of symptoms than did those with nasal obstruction.

1) 広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 県立広島病院耳鼻咽喉科

3) 安佐市民病院耳鼻咽喉科

4) 広島記念病院耳鼻咽喉科

5) 広島赤十字病院耳鼻咽喉科

6) 尾道総合病院耳鼻咽喉科

7) 中国労災病院耳鼻咽喉科

Abdominal pain and nausea were noted in one case, but these were not severe and disappeared after medication was stopped.

Synthetic evaluation showed moderate improvement in 77.8% and great improvement in 27.8%. Therefore, the authors consider that N-5' tablets can be recommended for the treatment of nasal allergy.

は じ め に

I型アレルギーの代表的疾患である鼻アレルギーは、近年増加の傾向にある。鼻アレルギーの対症療法としては、抗ヒスタミン剤を中心とした、いわゆる広義の抗アレルギー剤が主に使用されてきた。しかし、DSCG（インタール）の出現以後、アレルギーの発症段階に直接作用する、予防的抗アレルギー剤が注目されるようになってきた。DSCGは、局所投与剤であり、消化管よりの吸収が悪いため、同系統の経口剤の開発が盛んに行われてきた。その結果N-5'（Tranilast）¹⁾、HC20-511（Ketotifen）²⁾、E-0659（azelastine hydrochloride）³⁾⁴⁾などの薬剤が開発され、鼻アレルギーに対する有用性が確認されてきた。

今回私共は、鼻アレルギー患者に既売のトラニラストとは剤型の異なる、N-5'錠を使用する機会を得たので、その有効性と安全性について臨床的検討を行った。

方 法

1) 研究機関

広島大学医学部、県立広島病院、安佐市民病院、広島記念病院、広島赤十字病院、尾道総合病院、中国労災病院の各耳鼻咽喉科の7施設がこの研究に参加した。

2) 研究期間

昭和58年9月から12月までの約4ヶ月間に本試験は行われた。

3) 対象

対象としては、薬剤の効果判定が可能な程度の症状を有する鼻アレルギー患者とし、以下の患者は原則として除外した。

①DSCG使用中の患者。

②効果判定を妨げる鼻疾患、その他重篤な合併症（鼻茸、肥厚性鼻炎、慢性副鼻腔炎など）のある患者。

③肝疾患、腎疾患、心疾患、その他重篤な合併症を有し、試験対象として不適と考えられる患者。

④妊婦および妊娠している可能性のある患者。

⑤減感作療法を開始して5ヶ月以内の患者。

4) 薬剤の投与法およびその期間

対照観察期間を1～2週間設け、その後、通常成人にはN-5'錠（1錠中トラニラストとして50mgを含有）を1回2錠、1日3回経口投与した。小児には1回1錠、1日3回経口投与した。投与期間は原則として4週間以上とした。

5) 併用薬剤

鼻症状が激しく、やむを得ない場合に限り、抗ヒスタミン剤の頓用を行うが、DSCG、血管収縮剤、ヒスタグロビン、ステロイド、副交感神経遮断剤、気管支拡張剤、降圧剤の併用は原則として避けた。もし、これらの薬剤を併用した場合は、その旨、治療経過表に記載することとした。

6) 観察項目および評価方法

①アレルギー検査

陽性判定基準は表1に従い、これらの検査と問診により診断した。

②鼻症状

鼻アレルギー日記を用い、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、嗅覚異常、日常生活の支障度について、表2にもとづき判定した。

表1 アレルギー検査の陽性度判定基準

陽性度 検査法	⦿	⦿	+	±	—
皮 内 反 応	紅斑41mm以上 膨疹15mm以上	40～21mm 14～10mm	40～21mm 9 mm以下		20mm以下 9 mm以下
鼻 誘 発 反 応*	症状3つ 特にくしゃみ 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	(⦿)と(+)の中間	弱拡でめだつ程度		0

*症状3つ：①くしゃみ発作・鼻癢痒感 ②粘膜の腫脹蒼白 ③水性分泌

表2 鼻症状の程度

程 度 種 類	⦿	⦿	+	—
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
嗅 覚 異 常	無 臭	臭うが弱い	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	(⦿)と(+)の中間	仕事にはあまり差 し支えない	支障なし

表3 鼻粘膜所見の程度

程 度 種 類	⦿	⦿	+	—
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	(⦿)と(+)の中間	中甲介中央まで	な し
下甲介粘膜の色調	(蒼 白)	(赤)	(薄 赤)	(正常)
水 性 分 泌	充 満	(⦿)と(+)の中間	付着程度	な し
鼻 汁 の 性 状	(水 性)	(粘 着)	(膿 性)	(なし)
鼻 誘 発 反 応	} 上記アレルギー検査の基準に準ずる。			
鼻汁中好酸球数				

③鼻内所見

表3により, 下甲介粘膜の腫脹, 色調, 鼻汁分泌量, 鼻汁の性状について判定した.

④重症度および病型

重症度は, 鼻閉とくしゃみ発作の程度の組み合わせより表4で分類した. 病型は, 担当医の印象より, くしゃみ発作・鼻汁型, 鼻閉型, 鼻閉・くしゃみ型の3型に分類した.

7) 効果判定

①患者の印象

薬剤投与2週毎に, 対照観察期間と比較しての患者の印象を, 大変良くなった, 良くなった, 少し良くなった, かわらない, 悪くなったの5段階で判定した.

②全般改善度

対象観察期間と比較し, 試験投与期間の2週毎に, 著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階で判定した.

③効果発現時期

臨床症状の推移により, 効果発現時期を3日以内, 1週以内, 2週以内, 3週以内, 4週以内, 8週以内, 8週以上, なし, 不明の9段階で判定した.

④症状, 所見別改善度

鼻アレルギー日記より, くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉, 日常生活の支障度, 鼻内所見より下

鼻甲介腫脹, 鼻汁分泌量をとりあげ, それぞれの項目別に著効, 有効, 無効の3段階で判定した. 更に, (+): 1点, (++) : 2点, (+++) : 3点のスコアを与え, 1週間毎に個々の項目の推移を, くしゃみ発作・鼻汁型と鼻閉型で比較した.

⑤総合評価

投与後に対照観察期間と比較し, 著効, 有効, やや有効, 不変, 悪化の5段階で判定した.

8) 副作用 (安全性)

副作用の発現した場合は, その種類, 程度, 発現時期, 持続日数, 処置などについて記載した. また臨床検査については, 投与前後の成績を記載した.

表4 重症度の判定基準

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

重: 重症, 中: 中等症, 軽: 軽症, 無: 無症状 (極軽症)

結

1) 症例の背景

総例36例で, 性別は男子14例, 女子22例であった. 年齢分布は最低7才, 最高64才で, 平均年齢は29.0才であった.

病型別では, くしゃみ発作・鼻汁型17例, 鼻閉型10例, 鼻閉・くしゃみ型9例であった. 全般的重症度別では, 重症14例, 中等症20例, 軽症2例であった. 罹患年数では, 最低7ヶ月, 最高25年で, 平均4.5年であった.

アレルギー家族歴あり12例 (33.3%), アレルギー既歴あり5例 (13.9%), アレルギー疾患の合併あり4例 (11.1%) で, 現在減感作

果

療法継続中の症例は10例 (27.8%) であった. 原因抗原では, HDが72.2%と大多数を占めていた.

2) 患者の印象

薬剤投与2週後, 4週後の患者の印象を表5に示した. 投与2週後では, 大変良くなった7例 (19.4%), 良くなった7例 (19.4%), 少し良くなった11例 (30.6%), 変わらない11例 (30.6%), 悪くなったなしであった. 投与4週後では, 大変良くなった12例 (33.3%), 良くなった12例 (33.3%), 少し良くなった4例 (11.1%), 変わらない8例 (22.2%), 悪くな

ったなし であり、4週後の改善率は、良くなった以上66.7%，少し良くなった以上77.8%であり、自覚的に改善を認めた症例のうち85.7%が良くなった以上であった。

3) 全般的改善度

薬剤投与2週後、4週後の全般改善度は表6の如くである。

投与2週後では、著明改善5例(13.9%)、中等度改善9例(25.0%)、軽度改善8例(22.2%)、不変14例(38.9%)、悪化なしであった。4週後では、著明改善9例(25.0%)、中等度改善14例(38.9%)、軽度改善6例(16.7%)、不変7例(19.4%)、悪化なしで、中等度改善以上63.9%、軽度改善以上80.6%であった。

4) 効果発現時期

総例36例のうち効果が認められた症例は、28例であった。効果発現時期は、3日以内2例(7.1%)、1週以内11例(39.3%)、2週以内7例(25.0%)、3週以内8例(28.6%)であ

り、全例3週以内に効果発現が認められた。

5) 症状・所見別改善度

自覚症状および他覚的所見の改善度を表7・8に示した。自覚症状の改善率は、くしゃみ発作81.3% (26例/32例)、鼻汁76.5% (26例/34例)、鼻閉72.2% (26例/36例)で、日常生活の支障度は63.9% (23例/36例)であった。これをくしゃみ発作・鼻汁型(以下SR型と略す)と鼻閉型:鼻閉型+鼻閉・くしゃみ型(以下O型と略す)で比較してみると、SR型では全ての症状で高い有効率が得られているのに対して、O型ではくしゃみ発作73.3%、鼻汁64.7%、鼻閉50.0%、日常生活の支障度47.4%と有効率の低下が認められた。他覚的所見では、下甲介腫脹60.0%、鼻汁分泌量61.8%の有効率であったが、SR型とO型では、自覚症状と同様にO型で著しく有効率が低い傾向が認められた。鼻汁中好酸球数は14例中11例、78.6%に改善が認められた。

個々の項目についての薬剤投与前後のスコア

表5 患者の印象

判定時期	な大 つ変 た良 く	た良 く な っ	な少 つし た良 く	い変 わ ら な	た悪 く な っ	計	改 善 率	
							良くなった以上	少し良くなった以上
2 週	7 (19.4)	7 (19.4)	11 (30.6)	11 (30.6)	0	36	14 (38.9)	25 (69.4)
4 週	12 (33.3)	12 (33.3)	4 (11.1)	8 (22.2)	0	36	24 (66.7)	28 (77.8)

() : %

表6 全般改善度

判定時期	著明 改善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	改 善 率	
							中等度改善以上	軽度改善以上
2 週	5 (13.9)	9 (25.0)	8 (22.2)	14 (38.9)	0	36	14 (38.9)	22 (61.1)
4 週	9 (25.0)	14 (38.9)	6 (16.7)	7 (19.4)	0	36	23 (63.9)	29 (80.6)

() : %

平均の推移は、図1～6の如くであった。くしゃみ発作と鼻汁では、SR型のスコアがO型より薬剤投与前にかなり高値であるため、改善率ではSR型がまさっているものの、2週後、4週後のスコアは、両型共、ほぼ同じ値となっていた。しかし、鼻閉と日常生活の支障度では、SR型とO型のスコア差は、薬剤投与前僅かであったが、投与後は非常に大きくなっていた。他覚的所見においてもほぼ同様の結果であり、SR型の下甲介腫脹は順調に改善しているのに比べて、O型では一時軽快しているものの、再

増悪する傾向も認められた。これらの結果より、自覚的にも他覚的にもO型では、鼻閉の改善率がSR型より明らかに低いことが判明した。そしてこの点が、O型の日常生活の支障度の改善率の低下に、最も影響している点と思われる。

6) 総合評価

重症度別、病型別および全体の総合評価は表9の如くであった。全体では著効27.8%、有効38.9%、やや有効11.1%、不変22.2%であり、有効以上66.7%、やや有効以上77.8%であっ

表7 自覚症状の改善度

症 状	病 型	著 効	有 効	不 変	有 効 率
くしゃみ発作	S R 型	8 (47.1)	7 (41.2)	2 (11.8)	88.2%
	O 型	2 (13.3)	9 (60.0)	4 (26.7)	73.3%
	全 例	10 (31.3)	16 (50.0)	6 (18.8)	81.3%
鼻 汁	S R 型	8 (47.1)	7 (41.2)	2 (11.8)	88.2%
	O 型	1 (5.9)	10 (58.8)	6 (35.3)	64.7%
	全 例	9 (26.5)	17 (50.0)	8 (23.5)	76.5%
鼻 閉	S R 型	4 (23.5)	11 (64.7)	2 (11.8)	88.2%
	O 型	2 (11.1)	7 (38.9)	9 (50.0)	50.0%
	全 例	5 (13.9)	21 (58.3)	10 (27.8)	72.2%
日常生活の支障度	S R 型	7 (41.2)	7 (41.2)	3 (17.6)	82.4%
	O 型	2 (10.5)	7 (36.8)	10 (52.6)	47.4%
	全 例	9 (25.0)	14 (38.9)	13 (36.1)	63.9%

() : %, SR型:くしゃみ発作・鼻汁型, O型:鼻閉型+鼻閉・くしゃみ型

表8 他覚的所見の改善度

所 見	病 型	著 効	有 効	不 変	有 効 率
下甲介腫脹	S R 型	8 (50.0)	4 (25.0)	4 (25.0)	75.0%
	O 型	3 (15.8)	6 (31.6)	10 (52.6)	47.4%
	全 例	11 (31.4)	10 (28.6)	14 (40.0)	60.0%
鼻汁分泌量	S R 型	6 (35.3)	8 (47.1)	3 (17.6)	82.4%
	O 型	2 (11.8)	5 (29.4)	10 (58.8)	41.2%
	全 例	8 (23.5)	13 (38.2)	13 (38.2)	61.8%
鼻汁中好酸球数	全 例	4 (28.6)	7 (50.0)	3 (21.4)	78.6%

() : %, SR型:くしゃみ発作・鼻汁型, O型:鼻閉型+鼻閉・くしゃみ型

図1 くしゃみ発作

図4 日常生活の支障度

図2 鼻汁

図5 下甲介の腫脹

図3 鼻閉

図6 鼻汁分泌量

た. 重症度別では, 重症例14例中7例が著効であり, 重症例の方が有効率が高かった. また病型別では, S R型の方がO型に比して明らかに有効例が多かった.

7) 副作用

36例中1例 (2.8%) に腹痛と嘔気が認められたが, 重篤な副作用は全く認められなかった. また投与前後の血液検査や尿検査を施行できた症例において, 異常値が出現したものは一例もなかった.

表9 総合評価

		著効	有効	やや有効	不変	悪化	計	有効率	
								有効以上	やや有効以上
重症度	重症	7 (50.0)	4 (28.6)	2 (14.3)	1 (7.1)	0	14	11 (78.6)	13 (92.9)
	中等症	3 (15.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	6 (30.0)	0	20	12 (60.0)	14 (70.0)
病型	S R 型	9 (52.9)	6 (35.3)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	17	15 (88.2)	16 (94.1)
	O 型	1 (5.3)	8 (42.1)	3 (15.8)	7 (36.8)	0	19	9 (47.4)	12 (63.2)
計		10 (27.8)	14 (38.9)	4 (11.1)	8 (22.2)	0	36	24 (66.7)	28 (77.8)

() : %

考 察

N-5'は, 国内で開発された経口的な肥満細胞安定剤であり, 現在まで気管支喘息⁵⁾⁶⁾, アトピー性皮膚炎⁷⁾, 鼻アレルギー¹⁾に対する二重盲検比較試験が行なわれ, その有用性が確認されている.

今回私共は, より内服しやすい剤型をとの要望に対して, N-5'錠を用いて臨床試験を行なったが, カプセル剤や細粒剤とはほぼ同程度の有効率を得たものとの印象を得た¹⁾⁸⁾⁹⁾.

本剤の効果発現は, 1週以内46.4%, 2週以内71.4%と比較的早期より認められ, 2週以内に全く症状が消失した症例も5例 (13.9%) 認められた.

自覚症状では, くしゃみ発作81.3%, 鼻汁76.5%, 鼻閉72.2%で, 鼻閉が最も低値であるものの, かなり高い改善率が認められた.

他覚的所見では, 下甲介腫脹60.0%, 鼻汁分泌量61.8%と他剤同様自覚症状よりやや低い傾向が認められた. しかし, 鼻汁中好酸球数は

78.6%と良好な改善率が得られた.

今回, S R型とO型に分類し, 両型の各症状の改善率とスコアの推移を比較してみたが, S R型とO型では明らかな差が認められた. S R型の自覚症状の改善率は全て80%台で, 非常に良好であったが, O型では鼻閉50.0%とS R型に比して低値であったため, 全体としての改善率はやや低下した. 更にスコアの推移においては, 鼻閉で両型の改善率の差が最も顕著であり, この点が日常生活の支障度に影響を与えているように思われた. 現在までN-5'と同系の薬剤においても, 数多くの臨床評価がなされてきているが, 病型別の改善率についての詳しい報告がなく, 比較検討をすることはできなかった. しかし, 今回の検討によりS R型とO型において, 明らかな差が認められたことより, 今後はこの様な点にも注意を要する必要があるように思われた.

総合評価では, 有効以上66.7%, やや有効以

上77.8%であったが、著効が27.8%と高率であり、重症例の50%が著効であったことなどより、鼻アレルギーの治療薬として、非常に有効

な薬剤と思われた。また副作用は一例に消化器症状が認められたのみであり、有効性ととともに、安全性も高い薬剤と思われた。

ま と め

鼻アレルギー患者36例にN-5'錠を投与し、以下の結果を得た。

- 1) 患者の印象は、良くなった以上66.7%, 少し良くなった以上77.8%であった。全般的改善度では、中等度改善以上63.9%, 軽度改善以上80.6%で、患者の印象とはほぼ一致した。
- 2) 効果発現は、1週以内46.4%, 2週以内71.4%で、全例3週以内に効果が認められた。
- 3) 自覚症状の改善率は、くしゃみ発作81.3%, 鼻汁76.5%, 鼻閉72.2%であったが、くしゃみ発作・鼻汁型は鼻閉型より良好な結果が得られた。
- 4) 副作用は、一例に腹痛と嘔気が認められたのみであった。
- 5) 総合評価では、有効以上66.7%, やや有効以上77.8%であり、重症例の50%が著効であった。

文 献

- 1) 奥田 稔, 他: 通年性鼻アレルギーに対するN-5'の臨床評価。一多施設群間比較二重盲検法による検討一。耳展 26: 211~250, 1983.
- 2) 奥田 稔, 他: 通年性鼻アレルギーに対するHC 20-511 (Ketotifen) と Clemastine fumarate との二重盲検比較試験による臨床的検討。耳展 26: 347~384, 1983.
- 3) 奥田 稔, 他: 通年性鼻アレルギーに対するE-0659, Disodium Cromoglicate およびプラセボとの二重盲検法による臨床的検討。耳展 26: 563~605, 1983.
- 4) 奥田 稔, 他: 経口抗アレルギー剤E-0659 (azelastine hydrochloride) の鼻アレルギーに対する臨床的検討。一placebo との二重盲検群間比較試験一。耳展 26: 606~645, 1983.
- 5) 山村雄一, 他: 気管支喘息におけるN-5'の薬剤評価。一多施設二重盲検法による検討一。医学のあゆみ 108: 252~273, 1979.
- 6) 塩田浩政, 他: N-5'の小児気管支喘息に対する薬効検定。一多施設二重盲検法による一。小児科臨床 31: 2514~2526, 1978.
- 7) 吉田彦太郎, 他: アトピー性皮膚炎に対するN-5'の臨床評価。一多施設二重盲検法による検討一。西日本皮膚科 45: 621~637, 1983.
- 8) 石川和光, 他: アントラニル酸誘導体N-5' (Rizaben) による小児鼻アレルギーの治療。耳展 26: 133~140, 1983.
- 9) 馬場駿吉, 他: 鼻アレルギーに対するN-5' (Rizaben) の臨床使用経験。耳鼻臨床 76: 3281~3290, 1983.

原稿到着: 昭和59年4月14日

別刷請求先: 菊屋義則

〒734 広島市南区霞1-2-3

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室