Ketotifen(ザジテン®)のアレルギー性鼻炎に 対する臨床的検討

福島 英行・稲井 英樹¹⁾・松岡 出²⁾

山内 盛雄・岩崎 博³⁾・岸本 誠司

竹内 俊二⁴⁾・佐藤 宏昭⁵⁾

Clinical Evaluation of Ketotifen (Zaditen®) in Perennial and Seasonal Allergic Rhinitis

Hideyuki Fukushima and Hideki Inai

(Shizuoka City Hospital)

Izuru Matuoka

(Shizuoka Prefectural General Hospital)

Morio Yamauchi and Hiroshi Iwasaki

(Shimada City Hospital)

Seiji Kishimoto and Shunji Takeuchi

(Kouchi Medical University)

Hiroaki Sato

(Kyoto University)

The effectiveness and safety of Ketotifen in the treatment of perennial and seasonal allergic rhinitis were evaluated. Ketotifen 1 mg was orally given twice a day to 26 patients with perennial allergic rhinitis (Group A) and 17 patients with seasonal allergic rhinitis (Group B) for 4 consecutive weeks in principal.

In the global evaluation, the effective rate was 92.3% in Group A and 52.9% in Group B. The utility rate was 88.4% in Group A and 52.9% in Group B. Therapeutic effects appeared within 3 weeks in 84.6% of those in Group A and in 52.9% of those in Group B.

Three major symptoms of allergic rhinitis were objectively evaluated. In Group A, 70.8% had fewer sneezing attacks, 76.0% less nasal discharge, 68.0% fewer attacks of nasal obstruction. In Group B, 47.0% had fewer sneezing attacks, 50.0% less nasal discharge, 46.6% fewer attacks of nasal obstruction.

¹⁾ 静岡市立静岡病院耳鼻咽喉科 ²⁾ 静岡県立総合病院耳鼻咽喉科

³⁾ 島田市民病院耳鼻咽喉科 ⁴⁾ 高知医科大学耳鼻咽喉科学教室

⁵⁾ 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室

In regard to side effects, drowsiness was noted in 3 patients (7.0%). Ketotifen was more useful for perennial allergic rhinitis than the seasonal type.

Key words: Ketotifen, perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis

緒 言

Ketotifen (ザジテン) は、サンド社 (スイス) で開発された気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の予防的治療剤で図1の化学構造式をもち、その化学名は 4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4H-benzo[4, 5]cyclohepta[1, 2-b]thiophen-10(9H)-one hydrogen fumarate である。アレルギー性鼻炎の治療に関しては、抗ヒスタミン剤がその主流を占めていたが、近年、肥満細胞からの chemical mediators の遊離抑制剤、肥満細胞安定剤と称される肥満細胞からの mediator release を抑制して発症を予防しようとする抗アレルギー剤の開発がすすんできた。Ketotifen もこの系列に属する薬剤であり肥満細胞からのヒスタミンおよび SRS-A の遊離抑制作用、ラット皮内のアナフィラキシー反応の抑制作用等を有し、さらに抗ヒスタミン作用を併せ持っていることが特徴である¹⁾²⁾³⁾。本剤は既に気管支喘息、アレルギー性鼻炎に対して有効性、安全性が確認され市販されておりアレルギー性鼻炎に関しても多くの治療成績が報告されている^{4)~15)}。しかし、これらは通年性アレルギー性鼻炎に関するものであり季節性アレルギー性鼻炎に関する報告は本邦においてはまだみられない。われわれは今回 Ketotifen (ザジテン®) を通年性ならびに季節性アレルギー性鼻炎患者に使用する機会

をえたので、その結果から臨床的有用性に関して若干の考察を加えて報告する。

対象ならびに試験方法

1. 対象

昭和59年4月から昭和60年6月までに静岡市立静岡病院、静岡県立総合病院、島田市民病院の各耳鼻咽喉科外来を受診し、臨床的にアレルギー性鼻炎と診断され表1の条件を満たし、アレルギー日記(図2)の記入に協力の得られた症例を対象とした。季節性の発症が明確で、かつ抗原がその季節に一致するかあるいは発症期に鼻汁中好酸球が陽性を示した症例を季節性アレルギー性鼻炎と診断し、アレルギー性の診

表1 対象患者

アレルギー性鼻炎と診断された患者で、原則として以下の基準を満足するもの。

- (1) 入院・外来、性別は問わない。年齢は12歳以上。
- (2) ザジテン投与前の症状の程度が中等症または重症の患者(軽症を含む場合はくしゃみ発作、鼻閉が重症度分類とともに+のものを選ぶ)。
- (3) 抗原による皮内反応、RAST、鼻汁中好酸球数増多のいずれか1つ以上が陽性を示す患者。

表2 除外患者

以下の患者は除外する。

- (1) 効果判定を妨げる高度の鼻疾患(鼻茸、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎)の合併症を有する患者。
- (2) 妊婦および妊娠している可能性のある患者。授乳中の患者。
- (3) 自動車の運転、または危険を伴う機械の操作等に従事する患者。
- (4) その他、医師が本試験に組み入れることが不適当と判断した患者。

図1

断が得られ、発症が非季節性である症例を通年性のアレルギー性鼻炎と診断した。（抗原として季節性の抗原を持つ症例でも発症が非季節性であれば通年性アレルギー性鼻炎症例とした。）またアレルギー性鼻炎と診断されても表2のごとき症例は除外した。

2. 投与方法ならびに投与期間

初診時に問診よりそれまでの鼻症状の程度ならびに重症度の判定をおこない、視診より鼻粘膜所見を判定したのち Ketotifen 1 mg 含有カプセルを朝食後および就寝前に1カプセルずつ（2 mg/日）、原則として4週間投与した。併用療法は原則として行わなかった。やむを得ず併用する場合は、初めの1週間にかぎり頓服として用いた。

3. 診断ならびに判定基準

アレルギー性の診断、鼻症状の程度、鼻症状

の重症度、鼻粘膜所見の程度は以前より、抗アレルギー剤の薬効評価の際に用いられている奥田らの基準¹⁶⁾とその一部を変更して用いた（図3）。

4. 効果判定

Ketotifen 投与開始時にアレルギー日記を手渡し1ないし2週毎の再診時に回収した。同時に鼻症状、鼻粘膜所見、随伴症状の観察を行い、投与終了時あるいは最終受診時の状態で表3、並びに表4に従って判定した。さらに初診時と Ketotifen 投与期間の自、他覚所見の総合的比較より、Ketotifen の効果発現時期を3日以内、1週以内、2週以内、3週以内、4週以内、効果発現なしの6段階に判定した。副作用に関しては問診並びにアレルギー日記より受診毎にチェックをおこなった。

昭和 年 月

氏 名

日 付 ・ 天 候		日			日			日			日			日			日		
時 刻		朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
自 覚 症 状	く し ゃ み																		
	鼻 み ず																		
	鼻 づ ま り																		
	嗅 覚 異 常																		
	日常生活の支障度																		
	そ の ほ か																		
原 因	症状のきっかけ																		
	症状の起きた場所																		
	そ の ほ か																		
治 療 (一日量)	服 用 カ プ セ ル	X			X			X			X			X			X		
	そ の ほ か																		
そのほかに 気づいたこと																			

図2 アレルギー日記

アレルギー性の診断

陽性度 検査法	⦿	⦿	+	±	-
皮 内 反 応	紅斑40mm以上 膨疹15mm以上	40～21mm 14～ 9mm	40～21mm 9mm以下		21mm以下 9mm以下
R A S T	4	3	2	1	0
鼻汁中好酸球数	群 在	(⦿)と(+)の中間	弱拡でめだつ 程度		0

各鼻症状の程度

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	仕事が手につかないほど苦しい	(⦿)と(+)の中間	仕事にあまり差し支えない	支障なし

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 量	充 満	(⦿)と(+)の中間	附 着 程 度	な し
鼻 汁 の 性 状	(水 性)	(粘 性)	(膿 性)	(な し)

重症度の分類

程度および 重症度		く し ゃ み 発 作				
		⦿	⦿	+	-	
鼻 閉	⦿	重	重	重	重	重 : 重 症
	⦿	重	中	中	中	中 : 中等症
	+	重	中	軽	軽	軽 : 軽 症
	-	重	中	軽	無	無 : 無症状

図 3

表3 症状別効果判定

効果判定	段 階 的 効 果
消 失	Ⅲ→－, Ⅱ→－, Ⅰ→－
著明改善	Ⅲ→Ⅰ
改 善	Ⅲ→Ⅱ, Ⅱ→Ⅰ
不 変	Ⅲ→Ⅲ, Ⅱ→Ⅱ, Ⅰ→Ⅰ
悪 化	－→Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅰ→Ⅱ, Ⅲ, Ⅱ→Ⅲ
症状なし	－→－

表4 効果判定

- (1) 症状別効果判定
自・他覚所見別にザジテン投与前とザジテン投与期間とを比較して下記の6段階で判定する。
1. 消失 2. 著明改善 3. 改善
4. 不変 5. 悪化 6. 投与前後ともに症状なし
- (2) 全般改善度
ザジテン投与開始前とザジテン投与期間の自・他覚所見の総合的比較から、担当医の印象で下記の5段階で判定する。
1. 著明改善 2. 改善 3. 軽度改善
4. 不変 5. 悪化
- (3) 安全度（副作用）
ザジテン投与期間中に新たに認められた副作用および臨床検査値異常の程度により下記の4段階で判定する。
1. 副作用なし 2. 軽度の副作用あり
3. 中等度の副作用あり 4. 高度の副作用あり
- (4) 有用度
全般改善度および安全度（副作用）に担当医の印象を加味して下記の5段階で判定する。
1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用
4. 無用 5. 有害
- (5) 効果発現時期
ザジテン投与前と投与期間の自・他覚所見の総合的比較から下記の6段階で判定する。
1. 3日以内 2. 1週以内 3. 2週以内
4. 3週以内 5. 4週以内 6. なし

結 果

1. 対象患者

本試験の対象となったのは、通年性アレルギー性鼻炎26症例、季節性アレルギー性鼻炎17症例の43症例である。表5並びに表6にその背景を示した。通年性アレルギー性鼻炎患者においては、男11例、女15例、年齢分布は15才から71才、平均 30.8 ± 3.0 才であった。合併症は滲出性中耳炎など5例にみられた。アレルゲンに関してはハウスダスト15例（このうち、他のアレルゲンとの重複が13例にみられた）。ダニ3例（重複抗原は2例にみられた）。スギあるいはカモガヤが6例にみられたが、鼻炎症状を来たして受診した時期は花粉のみられる時期をはずれていた。罹病期間は、はっきりしているもので最長12年であった。重症度別に分類すると、重症8例、中等症15例、軽症3例であった。病型別にみるとくしゃみ発作・鼻汁型が最も多く13例にみられた。また、症例No.2, No.11はアレルギー性の確認ができなかったが臨床症状並びに所見から通年性アレルギー性鼻炎と診断した。Ketotifen 投与期間は3週間5例、4週間11例、5週間以上8週間まで各、3例、4例、2例、1例であった。

季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては男6例、女11例、年齢分布は19才から57才、平均 36.9 ± 2.7 才であった。合併症は関節リウマチ、気管支拡張症の2例であった。アレルゲンは16例にスギがみとめられ、そのうち4例に他のアレルゲンとの重複がみられた。罹病期間は最長15年であった。重症度別分類では、重症8例、中等症9例、病型別ではくしゃみ発作・鼻汁型が10例で最も多かった。Ketotifen 投与期間は2週間3例、3週間3例、4週間3例、5週間5例、6週間以上8週間まで各、1例ずつであった。

2. 臨床効果

1) 鼻症状および鼻粘膜所見における効果

通年性アレルギー性鼻炎の患者に関する鼻症状の改善は、くしゃみ発作70.8%, 鼻汁76.0%,

発作時の鼻閉68.0%, 普段の鼻閉88.2%, 嗅覚異常87.5%, 日常生活の支障度86.3%, の順に認められた. 鼻粘膜所見の改善は下甲介粘膜の腫脹56.4%, 下甲介粘膜の色調30.7%, 水性分泌78.2%, 鼻汁の性状54.1%, 鼻汁中好酸球44.4%の順であった.

季節性アレルギー性鼻炎患者に関する鼻症状の改善は, くしゃみ発作47.0%, 鼻汁50.0%, 発作時の鼻閉46.6%, 普段の鼻閉60.0%, 嗅覚

異常50.0%, 日常生活の支障度60.0%であった. 鼻粘膜所見の改善は下甲介粘膜の腫脹46.6%, 下甲介粘膜の色調43.7%, 水性分泌50.0%, 鼻汁の性状43.7%, 鼻汁中好酸球66.6%の順であった(表7).

2) 重症度の推移

Ketotifen 投与前と投与終了時の重症度の推移を表8に示した. 通年性アレルギー性鼻炎患者に関しては投与前には重症, 中等症を合わせ

表5 患者背景(通年性アレルギー性鼻炎)

No.	氏名	性別	年齢	合併症	アレルギー性の背景					通年性鼻炎の病型				併用療法
					アレルゲン	皮内反応	ラースト	鼻汁中好酸球	アトピー性疾患既往歴 本人 家族	好発期	罹病期間年	重症度	病型	
1		男	45	無	カモガヤ		3	—	無 無	春	10	中	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤
2		男	58	無	不明		0	—	無 無	無	不明	軽	くしゃみ発作・鼻汁型	無
3		女	18	無	ダニ・スギ ハウスダスト		4	+	有 有	無	8	重	くしゃみ・鼻閉型	無
4		男	22	渗出性中耳炎	スギ		2	+	不明 不明	無	1	中	くしゃみ発作・鼻汁型	無
5		男	44	無	スギ		2	—	不明 不明	春	3	中	くしゃみ発作・鼻汁型	無
6		女	22	無	スギ		3	+	無 無	無	3	中	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤
7		女	16	無	ダニ		4	±	無 無	無	10	重	鼻閉型	抗ヒスタミン剤
8		男	18	鼻中隔彎曲症	ハウスダスト		4	—	無 無	無	12	重	鼻閉型	無
9		女	16	無	ダニ・カンジダ ハウスダスト		4	—	無 有	無	5	重	くしゃみ・鼻閉型	無
10		女	15	無	ダニ・ハウスダスト スギ・カンジダ		4	++	無 無	無	2	中	くしゃみ発作・鼻汁型	ステロイド剤
11		女	71	無	不明		—	—	不明 不明	無	5	軽	くしゃみ発作・鼻汁型	無
12		女	49	無	スギ・ダニ カンジダ		4	+	無 無	無	5	重	鼻汁・鼻閉型	ステロイド剤
13		男	35	無	ダニ ハウスダスト		4	++	無 無	無	5	中	鼻汁・鼻閉型	ステロイド剤
14		男	58	気管支喘息	ダニ ハウスダスト		3	—	無 無	秋	10	中	鼻汁・鼻閉型	無
15		女	19	無	スギ・ダニ ハウスダスト		3	—	無 無	無	1ヶ月	中	くしゃみ発作・鼻汁型	無
16		男	35	無	スギ		1	+	無 無	無	3ヶ月	中	鼻閉型	無
17		女	24	関節炎	スギ ハウスダスト	++		+	有 無	春	4	中	くしゃみ・鼻閉型	ステロイド剤
18		男	35	無	スギ ハウスダスト	+			無 無	無	不明	軽	くしゃみ・鼻閉型	ステロイド剤
19		男	35	無	ハウスダスト	++		±	無 有	春	不明	中	くしゃみ発作・鼻汁型	DSCG
20		女	27	眩暈症	スギ ハウスダスト	+			有 無	無	不明	中	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤 DSCG
21		女	21	無	ハウスダスト	+		++	有 無	無	10	中	くしゃみ・鼻閉型	DSCG
22		男	15	無	ダニ・スギ ハウスダスト		4	++	無 無	無	7	重	鼻閉型	抗ヒスタミン剤
23		女	31	無	スギ		2	++	無 有	無	8	重	くしゃみ・鼻閉型	抗ヒスタミン剤
24		女	20	無	ダニ・スギ ハウスダスト		4	—	無 無	無	1.5	中	くしゃみ発作・鼻汁型	無
25		女	21	無	ハウスダスト ダニ		4	±	— —	無	2	重	鼻閉型	鼻内手術
26		女	30	無	ダニ・スギ		4	±	無 無	無	2	中	鼻閉型	無

ると88.3%に達しているが、投与終了時には30.7%に減少しており、無症状になったものが5例認められた。季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては投与前には重症、中等症を合わせると94.0%であったが、投与終了時には47.0%に減少し、無症状になったものが4例認められた。

3) 効果発現時期

本剤の効果発現時期は表9に見られるように、通年性アレルギー性鼻炎患者においては3日以内1例(3.8%)、1週間以内6例(23.1%)、2週間以内4例(15.4%)、3週間以内11例(42.3%)、4週間以内1例(3.8%)、効果発現なし2例(7.6%)であり、3週間の継続で84.6%に効果発現がみられた。季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては1週間以内3例(17.6%)、2週間以内4例(23.5%)、3週間以内(11.8%)、効果発現なし8例(47.1%)

であり、3週間の継続で52.9%の効果発現がみられた。

4) 全般的改善度

Ketotifen 投与終了時の全般的改善度を表10に示した。通年性アレルギー性鼻炎患者においては軽度改善以上92.3%と高い改善度を示した。季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては軽度改善以上52.9%であった。

5) 副作用

通年性アレルギー性鼻炎患者並びに季節性アレルギー性鼻炎患者、合わせて43例中3例(7.0%)に眠気がみられた。そのうち1例は投与5日目より中等度の眠気が出現したが3週間投与を継続した。しかし眠気が持続したため投与を中止したのちは眠気は消失した。他の2例には、一過性に軽度の眠気が認められたが、いずれも投与を中止する程ではなかった。

表6 患者背景(季節性アレルギー性鼻炎)

No.	氏名	性別	年齢(歳)	合併症	アレルギー性の背景					季節性鼻炎の病型				併用療法
					アレルゲン	皮内反応	ラースト	鼻汁中好酸球	アトピー性疾患既往歴 本人 家族	好発期	罹患期間(年)	重症度	病型	
1		男	36	無	スギ		2	++	無 無	春	2ヶ月	中	くしゃみ発作・鼻汁型	ステロイド剤
2		女	44	無	フタクサ・スギ		4	++	不明 不明	春	5	中	鼻閉型	抗ヒスタミン剤
3		女	38	RA	スギ		3	++	無 有	春	5	重	鼻閉型	抗ヒスタミン剤
4		女	55	無	カモガヤ・スギ		4	+	無 無	春	5	中	くしゃみ発作・鼻汁型	無
5		男	55	無	スギ		3	—	無 無	春・冬	5	重	くしゃみ発作・鼻汁型	無
6		女	39	無	スギ		3	++	無 無	春	2	中	くしゃみ・鼻閉型	無
7		男	57	気管支拡張症	スギ・ダニ ハウスダスト		3	+++	無 無	春	不明	重	鼻汁・鼻閉型	無
8		女	28	無	スギ		4	++	無 無	春	2	重	鼻閉型	無
9		男	30	無	スギ		4	+	無 無	春	1ヶ月	中	鼻汁・鼻閉型	無
10		女	21	無	スギ	++		++	有 有	春	3	中	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤
11		女	28	無	スギ		3	±	無 有	春	1	中	くしゃみ発作・鼻汁型	無
12		男	37	無	スギ		3	—	無 無	春	7	中	くしゃみ発作・鼻汁型	ステロイド剤
13		男	29	無	スギ		3	—	無 有	春	4	重	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤
14		女	34	無	—		0	++	無 無	春	5	重	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤
15		女	44	無	スギ		3	±	無 有	春	15	中	くしゃみ発作・鼻汁型	ステロイド剤
16		女	19	無	ハウスダスト ダニ・スギ		4	—	無 無	春	9	重	くしゃみ発作・鼻汁型	抗ヒスタミン剤
17		女	37	無	スギ		4	+	無 無	春	13	重	鼻閉型	無

表 7 鼻症状および鼻粘膜所見における効果

判 定 項 目		消 失	著明改善	改 善	不 変	悪 化	症状なし
くしゃみ発作	通年性	7	1	9 (70.8%)	6	1	2
	季節性	7	1	0 (47.0%)	8	1	
鼻 汁	通年性	7	3	9 (76.0%)	4	2	1
	季節性	4	2	2 (50.0%)	7	1	1
鼻 (発作時) 閉	通年性	10	2	5 (68.0%)	8	0	1
	季節性	5	1	1 (46.6%)	5	3	2
鼻 (普 段) 閉	通年性	12	1	2 (88.2%)	2	0	9
	季節性	4	2	0 (60.0%)	2	2	5
嗅 覚 異 常	通年性	6	0	1 (87.5%)	1	0	18
	季節性	3	1	1 (50.0%)	1	2	9
日常生活の支障度	通年性	12	1	6 (86.3%)	0	3	3
	季節性	9	0	0 (60.0%)	3	3	2
下甲介粘膜の腫脹	通年性	6	3	4 (56.4%)	11	0	1
	季節性	5	0	2 (46.6%)	6	2	1
下甲介粘膜の色調	通年性	3	3	2 (30.7%)	17	1	0
	季節性	6	1	0 (43.7%)	6	3	1
水 性 分 泌	通年性	12	1	5 (78.2%)	5	0	1
	季節性	7	0	1 (50.0%)	6	2	1
鼻 汁 の 性 状	通年性	13	0	0 (54.1%)	11	0	1
	季節性	7	0	0 (43.7%)	9	0	1
鼻 汁 中 好 酸 球	通年性	4	0	0 (44.4%)	2	3	8
	季節性	3	1	1 (66.6%)	1	1	0

() : 改善以上の%

但し症状なしは分母より除く

表 8 重症度の推移

		重症	中等症	軽症	無症状	計
投 与 前	通年性	8 (30.7%)	15 (57.6%)	3 (11.5%)	0	26
	季節性	8 (47.0%)	8 (47.0%)	1 (5.9%)	0	17
投与終了時	通年性	2 (7.7%)	6 (23.0%)	13 (50.0%)	5 (19.2%)	26
	季節性	3 (17.6%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)	4 (23.5%)	17

表 9 効果発現時期

	3日以内	1週間以内	2週間以内	3週間以内	4週間以内	なし
通年性	1 (3.8%)	6 (23.1%)	4 (15.4%)	11 (42.3%)	1 (3.8%)	2 (7.7%)
季節性	0	3 (17.6%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)	0	8 (47.1%)

表10 全般的改善度

	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化
通年性	7 (26.9%)	9 (34.6%)	8 (30.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
	24 (92.3%)				
季節性	6 (35.3%)	3 (17.6%)	0	4 (23.5%)	4 (23.5%)
	9 (52.9%)				

表11 有用性の判定

	極めて有用	有用	やや有用	無用	有害
通年性	5 (19.2%)	9 (34.6%)	9 (34.6%)	3 (11.5%)	0
	23 (88.4%)				
季節性	5 (29.4%)	4 (23.5%)	0	8 (47.1%)	0
	9 (52.9%)				

6) 有用性

全般改善度ならびに副作用などを加味して有用性の判定をおこなうと通年性アレルギー性鼻炎患者に関しては、極めて有用 5 例 (19.2%)、有用 9 例 (34.6%)、やや有用 9 例 (34.6%)、無用 3 例 (11.5%) で有用以上 53.8%、やや有用以上 88.4% であった。季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては、極めて有用 5 例 (29.4%)、有用 4 例 (23.5%)、無用 8 例 (47.1%) で有用以上 52.9% であった (表11)。

考 察

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ発作、水様性鼻汁、鼻閉を 3 主徴とする疾患で好発期の有無、原因抗原の種類より通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎にわけられる。アレルギー性鼻炎の治療方針は原因治療として減感作療法を理想とするが、現実的には薬物療法が主体になっている。奥田ら¹⁷⁾は鼻アレルギー発症の 3 大要因は鼻粘膜表層の好塩基性細胞の数とその抗原感受性、粘膜のヒスタミン感受性であるとしている。この観点からみても抗ヒスタミン作用と好塩基性細胞の安定化を促し

chemical mediator の遊離抑制作用を持つ Ketotifen はアレルギー性鼻炎に対する合理的な治療薬といえる。さらに Ketotifen は経口投与が可能で一日 2 Cap の服用で十分なため臨床使用上、有用と考えられる。今回われわれは通年性ならびに季節性アレルギー性鼻炎患者に Ketotifen (ザジテン) を使用しその有用性を検討してみた。通年性アレルギー性鼻炎患者における鼻症状ならびに鼻粘膜所見における効果は改善以上がくしゃみ発作で 70.8%、鼻汁 76.0%、鼻閉 (発作時) 68.0%、嗅覚異常 87.5%、日常生活の支障度 86.3% と非常に高い改善度が得られた。鼻症状のなかでも改善しがたいとされている鼻閉の改善度が高いのは注目される。しかし鼻粘膜所見は水性分泌の改善 78.2% を除いてはいずれも改善率は低く、特に下甲介粘膜の色調に関しては 30.7% の改善率であり、鼻症状の改善が鼻粘膜所見の改善に結び付かないことを示している。全般的改善度ならびに有用性の判定にかんしては、それぞれ軽度改善以上 92.3%、やや有用以上 88.4% と奥田らの二重盲

検法を用いた成績⁵⁾ (有効以上72.7%), 斉藤らの成績⁶⁾ (やや有効以上69.4%), 遠藤らの成績⁷⁾ (有用以上72.7%), 谷の成績⁸⁾ (有用以上87.5%), 今野らの成績¹²⁾ (やや有効以上88.9%) とほぼ同様であり, 通年性アレルギー性鼻炎に対して高い有用度を示している. 効果発現時期は1週間以内26.9%, 2週間以内累積42.3%, 3週間以内累積82.6%と週をおごとに効果発現頻度が上昇している. 田中ら⁴⁾によると鼻粘膜誘発試験に対するKetotifenの効果は2週後に有効率100%を示しており^{5)~12)14)15)}, 諸家の報告を参照すると通年性アレルギー性鼻炎に対してKetotifenは2週間以内に60%以上の症例に効果発現を示している. 我々の成績は2週間以内の効果発現頻度ではやや劣るものの, 投与の継続が効果発現頻度の上昇を示し, 3週間で累積82.6%と高い効果発現頻度を認め継続投与の重要性がうかがわれる.

季節性アレルギー性鼻炎患者における鼻症状ならびに鼻粘膜所見における効果は, 改善以上がくしゃみ発作で47.0%, 鼻汁50.0%, 鼻閉(発作時)46.6%, 嗅覚異常50.0%, 日常生活の支障度60.0%と鼻症状の改善度は通年性アレルギー性鼻炎患者に比較して明らかに低いが, 鼻粘膜所見における改善度はほぼ同等であった. 全般的改善度ならびに有用性の判定でも軽度改善以上52.9%, やや有効以上52.9%と通年性アレルギー性鼻炎患者と比較して低値であった. しかし季節性アレルギー性鼻炎患者においては全般的改善度で軽度改善を示した症例は認められず, 改善以上の成績は通年性アレルギー性鼻炎の61.5%と比較してやや低いものの有用性の判定においては有用以上に関して通年性アレルギー性鼻炎の53.8%と同等であった. すなわち季節性アレルギー性鼻炎患者に対してKetotifenは明らかに効果を示すか, あるいはまったく示さないかのどちらかといえる. 効果発現時期は2週間以内累積41.1%, 3週間以内累積52.9%と効果のあった症例の大部分は2週間以内に効果を認めている. 一般的に, 季節性

アレルギー性鼻炎は急激に発症し, 症状の持続も長くて3, 4カ月であるため, 治療を受ける患者の側には出来るだけ早く症状をとってほしいという希望が存在する. 今回の検討ではKetotifenの投与は原則として4週間を目標にしたが, 季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては2週間の投与で終わった症例が3例, 3週間の投与で終わった症例が3例存在した. これらのうち5例は無効例であり他の治療に切り替えた症例や, 再受診しなくなった症例があった. 逆に2週間以内に効果の現れた症例では症状が軽快するまで, あるいは長期間の投与が可能であり, 上記のことがうかがわれる. 有効例と無効例とで重症度のちがいがあのかを検討してみると改善以上を示した9例中4例が重症例であり, 不変あるいは悪化を示した8例中4例が重症例であったことから重症度によって効果にちがいがあるとはいえない. さらに4週間以上投与を継続しても効果が認められなかった症例が3例存在し, 通年性アレルギー性鼻炎患者においてみられたように週をおって改善がみられるとはいえない. したがって季節性アレルギー性鼻炎に対しては2週間程度の投与で効果を評価し, 必要があれば他の治療法を考慮する必要があるといえる. また今回は既に発症してしまった季節性アレルギー性鼻炎に対するKetotifen効果を検討したが, 今後は発症するまえに投与を行い, Ketotifenの予防的効果を検討する必要があるといえる.

最後に, 安全性に関しては投与43例中3例(7.0%)にKetotifenの抗ヒスタミン作用に由来すると思われる眠気が認められたが, その内1例を除いては投与継続が可能であり, しかも一過性で, 主症状も改善がみられたため, 高いと言える.

以上のことからKetotifenはアレルギー性鼻炎に対して有用な薬剤といえるが, 季節性アレルギー性鼻炎に関しては投与方法を考える必要があるといえる.

結 語

通年性アレルギー性鼻炎患者26例ならびに季節性アレルギー性鼻炎患者17例に Ketotifen を原則として4週間投与して下記の結果が得られた。

1) 症状別改善度は、通年性アレルギー性鼻炎患者に関しては改善以上がくしゃみ発作では70.8%, 鼻汁及び鼻閉(発作時)ではそれぞれ76.0%と68.0%であった。鼻粘膜所見では下甲介粘膜の腫脹が56.4%, 色調が30.7%, 水性分泌が78.2%の改善度であった。季節性アレルギー性鼻炎患者に関してはくしゃみ発作47.0%, 鼻汁50.0%, 鼻閉(発作時)46.6%, 下甲介粘膜の腫脹46.6%, 色調43.7%, 水性分泌50.0%の改善度であった。

2) 有用性の判定では、通年性アレルギー性鼻炎患者に関しては、極めて有用5例(19.2%), 有用9例(34.6%), やや有用9例(34.6%), 無用3例(11.5%)でやや有用以上88.4%であった。季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては、極めて有用5例(29.4%), 有用4例(23.5%), 無用8例(47.1%)で有用以上52.9%であり、通年性アレルギー性鼻炎患者に有用性が高かった。

3) 効果発現時期は通年性アレルギー性鼻炎患者に関しては3日以内が1例(3.8%), 1週間以内6例(累積26.9%), 2週間以内4例(累積42.3%), 3週間以内11例(累積84.6%), 4週間以内1例(累積88.4%)であった。季節性アレルギー性鼻炎患者に関しては1週間以内3例(17.6%), 2週間以内4例(累積41.1%), 3週間以内2例(累積52.9%)であり、通年性アレルギー性鼻炎患者では週を追って効果がみられた。

4) 副作用は3例に認められ、いずれも眠気であった。

参考文献

- 1) Martin U and Romer D: The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound: Ketotifen, a benzocycloheptathiophen. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 28: (1) 5; 770~782, 1978.
- 2) Tomioka H, et al: Inhibition of chemical mediator release from human leukocytes by a new antiasthma drug, HC 20-511 (Ketotifen). *Monogr Allergy* 14: 313~317, 1979.
- 3) 岡 哲雄, 他: 4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4 H-benzo [4, 5] cyclohepta [1, 2-b] thiophene-10 (9H)-one hydrogen fumarate [HC20-511 (Ketotifen)] に関する薬理学的研究. *基礎と臨床* 13: 1621~1642, 1979.
- 4) 田中憲雄, 他: 鼻アレルギーに対するHC20-511の使用経験. *臨床と研究* 57: 1712~1717, 1980.
- 5) 奥田 稔, 他: 通年性鼻アレルギーに対するHC20-511 (Ketotifen) と Clemastin fumarate との二重盲検比較試験による臨床的検討. *耳展* 26: 補4; 347~384, 1983.
- 6) 斉藤洋三, 竹田英子: 新しい抗アレルギー剤 Ketotifen の鼻アレルギーに対する臨床的検討. *耳鼻臨床* 76: 1821~1838, 1983.
- 7) 遠藤朝彦, 他: 鼻アレルギーに対する Ketotifen (HC 20-511) の臨床的検討. *耳展* 26: 補4; 113~130, 1983.
- 8) 谷 一郎: Ketotifen fumarate (Zaditen) のアレルギー性鼻炎に対する臨床効果. *診療と新薬* 20: 5; 199~205, 1983.
- 9) 佐々木好久: HC20-511 のアレルギー性鼻炎に対する治験. *薬理と治療* 8: 8; 269~273, 1980.
- 10) 和田 淳, 大橋 徹: HC20-511 の鼻アレルギーに対する効果の検討. *診療と新薬* 20: 9; 243~249, 1983.
- 11) 高橋健一, 中谷俊彦: 鼻アレルギーに対するHC20-511の使用経験. *基礎と臨床* 17: 8; 255~262, 1983.
- 12) 今野明義: HC20-511の通年性鼻アレルギーに対する臨床効果. *耳展* 26: 補6; 59~68, 1983.
- 13) 浅野佳徳: 通年性鼻アレルギーに対する Ketotifen の使用経験. *耳展* 26: 補6; 69~80, 1983.
- 14) 林奈美江, 小崎秀夫: 鼻アレルギー患者に対するHC20-511の治療経験. *耳展* 26: 補6; 165~

1) Martin U and Romer D: The pharmacological properties of a new, orally active

- 170, 1983.
- 15) 臼井信郎, 他: 家塵抗原による鼻誘発試験に対する Ketotifen (HC20-511) の抑制効果の検討.
耳展 27: 補1; 107~114, 1984.
- 16) 奥田 稔: 鼻アレルギー診断の実際. 183~188
頁, 金原出版, 東京, 1979.
- 17) 奥田 稔, 他: 鼻アレルギー発症を支配する因子. アレルギー 30: 899~904, 1981.

(原稿採択: 昭和61年6月30日 急載)
別刷請求先: 福島英行
〒420 静岡市追手町10-93
静岡市立静岡病院耳鼻咽喉科)