アレルギー性鼻炎に対する AA-673点鼻液の臨床評価

渡来 潤次・大竹 英夫・甲斐 園子
上杉 恵介・岩沢 寛・竹山 勇

Clinical Effect of AA-673 Nasal Spray in Nasal Allergy

Junji Watarai, Hideo Ohtake, Sonoko Kai,
Keisuke Uesugi, Hiroshi Iwasawa and Isamu Takeyama

(St. Marianna University School of Medicine)

AA-673 nasal spray (2.7 mg in six doses a day) was administered to 17 patients with nasal allergy in all seasons for 4 consecutive weeks. The clinical efficacy was rated as "moderate to marked improvement" in 47% and as "slight to marked improvement" in 82%. The clinical safety was rated as "no problem" in 94%. The general usefulness was considered "moderate to marked usefulness" in 71%. Subjective improvement: in 31% of the patients sneezing attacks, in 29% nasal discharge and in 29% nasal obstruction were reduced. Objective improvement: in 55% of the patients eosinophiles in nasal discharge were reduced. The conditions of the nasal cavity were not always improved. Intranasal dry feeling was noted in one case. The authors consider that AA-673 nasal spray can be recommended for the treatment of nasal allergy.

Key words: AA-673, nasal allergy, clinical trial

はじめに

アレルギー性鼻炎の治療は、先ず抗原を見つけ、これを回避することが重要であるが、通常、抗原は吸入性抗原であるため、これを回避することは困難なことが多い。従って、治療としては特異的減感作療法を行うことが基本になるが、本療法は抗原の検索が複雑なこと、十分な効果を上げるためには長期に亘る患者の協力が必要なこと、抗原が不明の場合には実施できないこと等の欠点がある。そのため、実際の

診療では、従来、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイドなどの対症療法剤が、また最近は予防効果の期待できる抗アレルギー剤（chemical mediator 遊離抑制剤）が投与されている。

さて、AA-673は、図1に示す構造式を有する国内開発の抗アレルギー剤で、薬理的には抗喘息作用¹⁾²⁾及び抗アレルギー作用²⁾³⁾⁴⁾が認められており、また臨床的にも気管支喘息に対する有用性が報告⁵⁾⁶⁾⁷⁾されている。これらのことから、本剤はアレルギー性鼻炎に対しても有

効であることが推察される。

今回、我々はAA-673点鼻液を用い、アレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1. 対象

昭和60年9月から昭和61年7月までに聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科を受診した通年性鼻アレルギー症状を有する患者で、原則として皮内反応（又は RAST）・鼻誘発反応・鼻汁中好酸球数増多のうち2項目以上陽性で、かつ対照

観察期の鼻症状が中等症以上のものとした。また、以下の患者は除外した。

1) 花粉を重複抗原としてもつ患者で試験実施期間がその花粉の飛散期である場合。

2) 血管運動性鼻炎のもの、効果判定を妨げる鼻疾患（肥厚性鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸）を合併しているもの及び対照観察期に上気道炎を併

表2 重症度（鼻症状）の分類

重症度はくしゃみ発作又は鼻漏（症状の強い方）と鼻閉の程度の組合せから下記の基準に従って判定する。

一般的名称：amlexanox

化学名：2-アミノ-7-イソプロピル-5-オキソ-5H-〔1〕ベンゾピラノ〔2,3-*b*〕ピリジン-3-カルボン酸

図1 AA-673の構造式

程度及び重症度		くしゃみ発作又は鼻漏 （症状の強い方）			
		卅	卅	+	—
鼻閉	卅	重	重	重	重
	卅	重	中	中	中
	+	重	中	軽	軽
	—	重	中	軽	無

表1 鼻症状の程度

種類 \ 程度	卅	卅	+	—
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
鼻漏 （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	仕事を手につかないほど苦しい	卅と(+)の中間	仕事にはあまり差し支えない	支障なし

表3 鼻腔所見の程度

種類 \ 程度	卅	卅	+	—
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	(卅)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	(卅)と(+)の中間	付着程度	なし
鼻汁の性状	水性	粘性	膿性	なし

表4 鼻汁中好酸球数，鼻誘発反応の陽性度

陽性度 \ 検査法	卅	卅	+	±	—
鼻汁中好酸球数	群在	(卅)と(+)の中間	弱拡でめだつ程度		0
* 鼻誘発反応	症状3つ、特にくしゃみ発作が強い(6回以上)	症状3つ	症状2つ	症状1つ	症状なし

* 症状：①くしゃみ発作・痒痒感 ②下甲介粘膜の腫脹 ③水性分泌量

表5 鼻症状，鼻腔所見，鼻汁中好酸球数及び鼻誘発反応の改善度判定基準

		鼻症状・鼻腔所見・鼻汁中好酸球数				鼻誘発反応				
		試験薬剤投与期				試験薬剤投与期				
		卅重	卅中	＋軽	一無	卅	卅	＋	±	—
対照観察期	卅重	4	3	2	1	4	3	2	2	1
	卅中	5	4	3	1	5	4	3	2	1
	＋(軽)	6	5	4	1	6	5	4	3	1
	—(無)	7	6	5	×					

1：著明改善 2：中等度改善 3：軽度改善 4：不変
5：軽度悪化 6：中等度悪化 7：著明悪化 ×：評価せず

表 6 症 例 一 覧

症 例 No	患 者 名	年 齢 (歳) ・ 性	病 型	好 発 時 期	罹 病 期 間	重 症 度	合 併 症	既往歴	アレルギー 家 族 歴	併用治療	抗 原 名		アレルギー性の診断				
											主 抗 原	重 複 抗 原	皮 内 (反 応)	鼻 反 誘 発 応	鼻 好 酸 球 中 数	RAST スコア (抗原)	
1		27 女	くしゃみ 鼻 汁	春	5年 8ヵ月	重症	無	無	アレルギー 性鼻炎 (父)	無	H D	ブタクサ スギ アルテル ナリア	+	(H D)	/	+	/
2		17 男	くしゃみ 鼻 汁	無	8年	重症	無	アトピー 性湿疹	無	無	H D	無	+	(H D)	/	+	/
3		33 女	鼻 閉	無	8年	重症	無	無	気管支喘息 (子) アレルギー性 鼻炎(子)	無	H D	無	+	(H D)	/	+	3 (HD2)
4		24 女	くしゃみ 鼻 汁	無	14年	重症	無	無	無	ケフラール タベジール	H D	スギ カモガヤ	+	(H D)	+	+	2 (スギ) 1 (カモガヤ)
5		23 男	くしゃみ 鼻 閉	無	1年	重症	無	無	無	無	コムギ	無	/	/	+	2 (コムギ)	
6		36 男	くしゃみ 鼻 閉	無	10年	重症	無	無	気管支喘息 (伯父)	無	H D	無	+	(H D)	/	+	/
7		19 男	くしゃみ 鼻 閉	無	16年	重症	無	喘息	無	無	アルテル ナリア	無	+	(アルテル ナリア)	/	+	/
8		21 男	くしゃみ 鼻 汁	無	10年	重症	無	喘息	無	無	ダニ	無	/	+	(HD)	+	1 (ダニ1,2)
9		19 女	くしゃみ 鼻 閉	無	3年	重症	無	無	無	無	H D	スギ	+	(H D)	/	+	/
10		19 女	鼻 閉	無	8年	重症	無	無	無	減感作 療 法	H D ダニ	無	+	(H D)	/	+	2 (HD1) 3 (ダニ2)
11		15 女	くしゃみ 鼻 汁	無	7年	重症	無	無	無	無	ダニ	H D	/	/	+	2 (ダニ1) 1 (HD1)	
12		47 女	くしゃみ 鼻 汁	無	7年	重症	無	無	気管支喘息 (子)	減感作 療 法	H D	無	+	(H D)	+	(HD)	-
13		24 女	くしゃみ 鼻 汁	春秋	16年	重症	無	無	アレルギー 性鼻炎 (兄弟)	減感作 療 法	H D	スギ ブタクサ	+	(H D)	/	+	1 (スギ)
14		18 女	くしゃみ 鼻 閉	無	10年	重症	無	喘息	気管支喘息 (父, 祖父)	無	H D	無	+	(H D)	/	+	/
15		35 男	くしゃみ 鼻 汁	無	5ヵ月	中等症	無	無	無	タベジール	H D	ブタクサ スギ	+	(H D)	/	+	/
16		36 女	くしゃみ 鼻 汁	無	8年	重症	無	無	無	減感作 療 法	H D	無	+	(H D)	/	/	/
17		26 男	くしゃみ 鼻 汁	無	18年	重症	無	無	無	無	H D	無	+	(H D)	/	+	/

HD:ハウスダスト /:未検

鼻 症 状				鼻 腔 所 見		投 与 期 間 (日)	全 般 改 善 度						患 者 の 印 象		最終全般 改 善 度	全 般 安 全 度	全 般 有 用 度	副作用						
く し ゃ み 作	鼻 漏	鼻 閉	嗅 覚 異 常	日 常 生 活 度	下 咽 不 利		鼻 汁 の 性 状	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	2 週					4 週					
+	+	-	-	+	-	薄 赤	水 性	28	著 改	明 善	著 改	明 善				非常に 良くなった	非常に 良くなった	著 明 改 善	問題なし	極めて 有 用	無			
+	+	+	-	+	+	薄 赤	水 性	139	不 変	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	中等度 改 善	中等度 改 善	良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	かなり 有 用	無	
+	+	+	+	+	+	蒼 白	粘 性	86	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	中等度 改 善			良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	かなり 有 用	無	
+	+	+	-	+	+	蒼 白	水 性	84	不 変	中等度 改 善	著 改	明 善	中等度 改 善			変わらない	非常に 良くなった	著 明 改 善	問題なし	極めて 有 用	無			
+	+	+	+	+	+	蒼 白	水 性	91	中等度 改 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	中等度 改 善			良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	かなり 有 用	無		
+	+	+	-	+	+	薄 赤	水 性	112	著 改	明 善	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善	著 明 改 善					著 明 改 善	問題なし	極めて 有 用	無		
+	+	+	+	+	+	蒼 白	水 性	70	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善		変わらない	変わらない	軽 度 改 善	問題なし	やや 有 用	やや 有 用	無
+	+	+	-	+	+	蒼 白	水 性	77	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善		良くなった	良くなった	軽 度 改 善	やや 問題あり	やや 有 用	やや 有 用	有 (鼻内乾燥感)
+	+	+	-	+	+	蒼 白	水 性	59	軽 改	度 善	軽 改	度 善	中等度 改 善				良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	極めて 有 用	無		
-	+	+	-	-	+	薄 赤	水 性	98	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善			良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	極めて 有 用	無			
+	+	+	-	-	+	蒼 白	水 性	70	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善				良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	かなり 有 用	無			
+	+	-	-	-	+	蒼 白	水 性	84	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善	中等度 改 善				良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	かなり 有 用	無			
+	+	+	-	+	+	蒼 白	水 性	28	中等度 改 善	中等度 改 善						良くなった	良くなった	中等度 改 善	問題なし	極めて 有 用	無			
+	+	+	+	+	+	蒼 白	水 性	28	不 変	不 変						変わらない	良くなった	軽 度 改 善	問題なし	やや 有 用	無			
+	+	+	+	-	+	薄 赤	水 性	140	不 変	不 変	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	軽 改	度 善	変わらない	変わらない	軽 度 改 善	問題なし	やや 有 用	無
+	+	-	-	+	+	蒼 白	水 性	35	中等度 改 善	中等度 改 善						非常に 良くなった	非常に 良くなった	中等度 改 善	問題なし	極めて 有 用	無			
+	+	+	+	+	+	蒼 白	水 性	30		不 変							変わらない	不 変	問題なし	とくに有 用とはい えない	無			

発したものの。

3) 効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の使用が避けられないもの。

4) 減感作療法を開始してから 6 カ月以内のもの。

5) 肝疾患, 腎疾患, 心疾患, その他の重症疾患を合併しているもの。

6) 妊婦及び妊娠している可能性のあるものと授乳婦。

尚, 試験を開始する前に対象となることについて患者の同意を得た。

2. 試験薬剤及び投与方法

AA-673点鼻液 (1 ml中に AA-673を2.5mg含有する液剤) 8 ml入りの容器を専用の鼻用噴霧器にセットし, 1回各鼻腔に1噴霧ずつ, 1日6回 (起床時, 日中約3時間毎に4回, 就寝前) 投与した。1回噴霧量は90 μ lとなるように調整されており, 1日量は AA-673として2.7mgになる。最初の1週間は試験薬剤の噴霧を行わず (対照観察期) に鼻症状を観察し, 鼻症状が中等症以上であることを確認した上で噴霧を開始した。噴霧期間は原則として4週間とし, 可能な症例には引き続き噴霧を行った。尚, 併用治療は可能な限り行わないことにした。

3. 観察・検査項目及び評価基準

下記項目の観察並びに検査を実施し, 評価は奥田ら⁸⁾の基準 (表1, 2, 3) に従った。

1) 鼻症状及び鼻腔所見: 患者の来院時に, 対照観察期 (1週間) 及び試験薬剤投与期は2週毎の鼻症状 (くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉, 嗅覚異常, 日常生活の支障度) を問診し, その程度及び鼻症状重症度をそれぞれ表1及び表2に従って判定した。

2) 鼻腔所見: 鼻鏡検査を試験薬剤投与前, 試験薬剤投与後は2週毎に実施し, 表3の基準に従って判定した。

3) 鼻汁中好酸球数, 鼻誘発反応: 鼻汁好酸球検査及び鼻誘発試験を試験開始前, 試験薬剤投与後は4週毎に実施し, 表4の基準に従って判定した。

4) 副作用: 試験薬剤投与期間中に随伴症状が認められた場合には, 試験薬剤との因果関係を5分類 [明らかに関連あり, 多分関連あり, 関連ないともいえない, 関連なし, 関連不明 (判定保留)] で判定し, 「関連なし」以外に判定されたものについては副作用とし, その症状, 発現日, 程度, 処置, 治療及び経過について記載した。

5) 臨床検査: 試験薬剤投与前後に, 一般血液検査, 血液化学検査及び尿検査を実施し, 試験薬剤投与後に異常化がみられた場合は, 試験薬剤との因果関係について副作用の場合と同様の基準で判定し, 「関連なし」以外に判定されたものについては副作用とし, 副作用の場合と同様の方法 (症状は検査項目) で記載した。

4. 効果判定

1) 症状別改善度

試験薬剤投与2週後, 4週後, 投与継続例については以後4週毎に表5の判定基準を参考にして判定した。

2) 総合評価

(1) 全般改善度

各症状別改善度 (鼻症状, 鼻腔所見, 鼻汁中好酸球数, 鼻誘発反応) 及び併用薬剤の使用状況を総合的に考慮し, 対照観察期と比較して, 2週後, 4週後, 投与継続例については以後4週毎の全般改善度を7段階 (著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 軽度悪化, 中等度悪化, 著明悪化) で判定した。

(2) 最終全般改善度

各評価時点の全般改善度の推移を考慮して試験終了日 (又は試験中止時, 以下同じ) に全般改善度の場合と同様の基準で判定した。

(3) 全般安全度

自他覚的副作用及び臨床検査成績を総合して, 試験終了日に4段階 (問題なし, やや問題あり, かなり問題あり, 非常に問題あり) で判定した。

(4) 全般有用度

「最終全般改善度」及び「全般安全度」を総

合的に判断して、試験終了日に7段階（極めて有用、かなり有用、やや有用、とくに有用とはいえない、やや好ましくない、かなり好ましくない、極めて好ましくない）で判定した。

3) 患者の印象

試験薬剤投与2週後、4週後、投与継続例については以後4週毎に問診により鼻症状改善度について患者の印象〔5段階（非常に良くなった、良くなった、変わらない、悪くなった、非常に悪くなった）で判定〕を調査した。

表7(1) 背 景

背 景 因 子			例 数 (%)
総 数			17 (100)
性	男		7 (41)
	女		10 (59)
年 齢 (歳) (平均25.8歳)	15 ~ 19		6 (35)
	20 ~ 29		6 (35)
	30 ~ 39		4 (24)
	40 ~ 47		1 (6)
病 型	くしゃみ鼻汁		10 (59)
	くしゃみ鼻閉		5 (29)
	鼻 閉		2 (12)
好 発 時 期	無		15 (88)
	春		1 (6)
	春・秋		1 (6)
罹 病 期 間 (平均8年10ヵ月)	5ヵ月～2年未満		2 (12)
	2年～5年未満		1 (6)
	5年～10年未満		7 (41)
	10年～18年		7 (41)
重 症 度	重 症		16 (94)
	中 等 症		1 (6)
合 併 症	無		17 (100)
既 往 歴	無		13 (76)
	喘 息		3 (18)
	アトピー性湿疹		1 (6)
アレルギー家族歴	無		11 (65)
	気管支喘息		3 (18)
	アレルギー性鼻炎		2 (12)
	気管支喘息+アレルギー性鼻炎		1 (6)
抗 原	主抗原	ハウスダスト	12 (71)
		ダニ	2 (12)
		ハウスダスト+ダニ	1 (6)
		アルテルナリア	1 (6)
		コ ム ギ	1 (6)
	重 複 原	無	11 (65)
		有	6 (35)
		内 訳	
		ス ギ	5 (29)
		ブ タ ク サ	3 (18)
	(重複集計)	カ モ ガ ヤ	1 (6)
		アルテルナリア	1 (6)
		ハウスダスト	1 (6)

結 果

対象は通年性アレルギー性鼻炎患者17例で、その詳細を表6、背景を表7に示した。

性別は男7例、女10例で、年齢は15歳から47歳に亘っており、平均25.8歳と若い患者が多かった。病型別では、くしゃみ鼻汁型が10例(59%)と多かったが、くしゃみ鼻閉型も5例(29%)あった。好発時期を有したものが2例(12%)あったが、いずれも通年性に症状を有し、好発時期に症状がやや強くなるというものであった。鼻症状重症度では、重症16例(94%)、中等症1例(6%)で、ほとんどが重症例であった。罹病期間は5ヵ月から18年に亘っており、平均8年10ヵ月であった。アレルギーに関しては、合併症はなく、アレルギー既往歴並びに家族歴で「あり」がそれぞれ4例、6例あり、いずれも喘息が多かった。主抗原としては、ハウスダスト12例(71%)が多く、次いでダニ2例(12%)であった。併用治療を行ったものは6例で、内訳は減感作療法4例(試験開

表7(2) 背 景

背 景 因 子			例 数 (%)
ア レ ル ギ ー 性 の 診 断	皮 内 反 応	+	0 (—)
		++	3 (18)
		+++	11 (65)
		—	0 (—)
		未 検	3 (18)
	鼻 誘 発 反 応	+	0 (—)
		++	1 (6)
		+++	2 (12)
		—	0 (—)
		未 検	14 (82)
併 用 治 療	RAST (スコア)	+	6 (35)
		++	2 (12)
		+++	7 (41)
		—	1 (6)
		未 検	1 (6)
併 用 治 療	内 訳 (重複集計)	2 以上	5 (29)
		2 未 満	2 (12)
		未 検	10 (59)
		無	11 (65)
		有	6 (35)
併 用 治 療	(重複集計)	減感作療法	4 (24)
		抗ヒスタミン剤	2 (12)
		抗生物質	1 (6)

始 6 カ月以上前から実施), 抗ヒスタミン剤 2 例 (試験期間中, 急性上気道炎併発のため短期間使用) 等であった. 投与期間は 4 週投与が 5 例, 4 週以降継続投与が 12 例で平均 10.6 週であった.

1. 総合評価

総合評価として全般改善度, 全般安全度及び全般有用度の結果を表 8 に示した.

1) 全般改善度

4 週までについて「中等度改善」以上の改善率をみると 2 週, 4 週でそれぞれ 50%, 47%, 「軽度改善」以上は 75%, 82% で, 2 週という

早い時期から高い改善率がみられた. 4 週以降も継続投与された症例について全般改善度の推移を図 2 に示した. これら継続投与例では, その後も改善度の上昇傾向がみられた. その結果, 最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 71% と高かった.

2) 全般安全度

「問題なし」が 94% で, 「やや問題あり」が 1 例 (6%) あった. 「やや問題あり」の症例については副作用の項で後述する.

3) 全般有用度

「極めて有用」が 41%, 「かなり有用」が 29

表 8 総 合 評 価

1) 全般改善度

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	計	改 善 率 (%)	
						「中等度改善」以上	「軽度改善」以上
2 週	2 (13)	6 (38)	4 (25)	4 (25)	16 (100)	50	75
4 週	1 (6)	7 (41)	6 (35)	3 (18)	17 (100)	47	82
最 終	3 (18)	9 (53)	4 (24)	1 (6)	17 (100)	71	94

2 週 来院せず: 1 例

数字は例数, () 内は %

2) 全般安全度

問題なし	や や 問題あり	か な り 問題あり	非 常 に 問題あり	計
16 (94)	1 (6)	0	0	17 (100)

数字は例数, () 内は %

3) 全般有用度

極めて有用	か な り 有 用	やや有用	とくに有用 とはいえない	計	改 善 率 (%)	
					「かなり有用」以上	「やや有用」以上
7 (41)	5 (29)	4 (24)	1 (6)	17 (100)	71	94

数字は例数, () 内は %

%, 「やや有用」が24%で, 「かなり有用」以上の有用度は71%, 「やや有用」以上は94%と高い有用性を示した.

2. 患者の印象

表9に示した様に「良くなった」以上の印象を持った患者は2週, 4週でそれぞれ73%, 81%で, 全般改善度における「軽度改善」以上の改善率と同様の推移を示した.

3. 症状別改善度

鼻症状及び他覚所見(鼻腔所見等)に対する4週後の改善度をそれぞれ表10, 11に示した. 鼻症状に対する「中等度改善」以上の改善率は, くしゃみ発作31%, 鼻漏及び鼻閉, 各々29

%, 嗅覚異常13%, 日常生活の支障度62%で, 主要な鼻症状(くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉)に対する改善率はほぼ同程度であった. 他覚所見に対する「中等度改善」以上の改善率は, 下甲介粘膜の腫脹0% (「軽度改善」以上では29%), 水性分泌量27%と低かったが, 鼻汁中好酸球数に対しては55%と高かった. 尚, 改善率の低かった下甲介粘膜の腫脹に対しても8週後には「中等度改善」以上が20% (「軽度改善」以上では60%)と改善がみられた. また, 下甲介粘膜の色調及び鼻汁の性状の変化について, 表12に示した. 前者については「蒼白」から「薄赤」に改善したもの2例, 「蒼白」から「赤」及び

表9 患者の印象

評価時期	非常に 良くなった	良くなった	変わらない	計	改善率(%)
					「良くなった」 以上
2週	2 (13)	9 (60)	4 (27)	15 (100)	73
4週	3 (19)	10 (63)	3 (19)	16 (100)	81

2週 来院せず、調査せず：各1例，
4週 調査せず：1例

数字は例数，()内は%

図2 全般改善度の推移(4週以降継続投与例, n=12)

表10 鼻症状改善度（4 週）

	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	軽 度 悪 化	計	改 善 率（％）		備 考
							「中等度改善」以上	「軽度改善」以上	
くしゃみ発作	3 (19)	2 (13)	5 (31)	5 (31)	1 (6)	16 (100)	31	63	前後とも症状なし：1 例
鼻 漏	3 (18)	2 (12)	5 (29)	6 (35)	1 (6)	17 (100)	29	59	
鼻 閉	3 (21)	1 (7)	4 (29)	6 (43)	0	14 (100)	29	57	
嗅 覚 異 常	1 (13)	0	1 (13)	4 (50)	2 (25)	8 (100)	13	25	前後とも症状なし：9 例
日常生活の 支 障 度	7 (54)	1 (8)	2 (15)	3 (23)	0	13 (100)	62	77	前後とも症状なし：4 例

表11 他覚所見改善度（4 週）

	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	軽 度 悪 化	中 等 度 悪 化	著 明 悪 化	計	改 善 率（％）		備 考
									「中等度改善」以上	「軽度改善」以上	
下甲介粘膜の腫脹	0	0	4 (29)	9 (64)	1 (7)	0	0	14 (100)	0	29	前後とも症状なし：1 例 未検：2 例
水性分泌量	4 (27)	0	3 (20)	7 (47)	0	1 (7)	0	15 (100)	27	47	未検：2 例
鼻 汁 中 好 酸 球 数	4 (36)	2 (18)	1 (9)	3 (27)	1 (9)	0	0	11 (100)	55	64	未検：6 例

表12 下甲介粘膜の色調及び鼻汁の性状の変化

				4 週			
症 状			例 数	蒼 白 (卅)	赤 (卅)	薄 赤 (+)	正 常 (-)
下甲介粘膜の色調	対 照 観 察 期	蒼 白 (卅)	1 2	9	1	2	
		赤 (卅)	0				
		薄 赤 (+)	3			2	1
		正 常 (-)	0				
症 状			例 数	水 性 (卅)	粘 性 (卅)	膿 性 (+)	な し (-)
鼻 汁 の 性 状	対 照 観 察 期	水 性 (卅)	1 4	1 1			3
		粘 性 (卅)	1	1			
		膿 性 (+)					
		な し (-)					

未検：2 例

未検：2 例

図3 鼻症状の程度の推移

図4 他覚所見の程度の推移

「薄赤」から「正常」に改善したもの各1例であった。また後者については「水性」から「なし」に改善したもの3例, 「粘性」から「水性」に変化したもの1例であった。また鼻症状及び他覚所見における各症状の程度を, それぞれ $\equiv$: 3, $\equiv$: 2, $+$: 1, $-$: 0と点数化し, それぞれ2週後, 4週後における点数の平均値を求め, その推移を図3, 4に示した。嗅覚異常を除く鼻症状及び水性分泌量, 鼻汁中好酸球数で試験薬剤投与により症状点数の低下傾向がみられた。下甲介粘膜の腫脹に対する改善は4週まで明らかでないが, 8週に至って改善がみられた。

4. 副作用

自他覚的副作用として, 1例に鼻内乾燥感が投与55日後に認められたが, 軽度のもので噴霧回数を減らすことにより消失した。また, 臨床検査について, 試験薬剤投与前後に実施できた症例は2例にすぎなかったが, これらの症例(投与70日後及び112日後)において異常変動はみられなかった。

考 察

AA-673点鼻液は国内開発の抗アレルギー剤で, 薬理学的には, ラットやモルモットの実験的喘息¹⁾²⁾並びにラットのPCA反応(I型アレルギー)に対する抑制作用²⁾³⁾⁴⁾があり, 作用機序は主に肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用²⁾³⁾に基づくと考えられ, その他にロイコトリエンの生成抑制²⁾³⁾⁹⁾や抗ロイコトリエン作用²⁾³⁾も関与していると考えられている。また, 臨床的にも経口投与で気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。これらのことから, 本剤はアレルギー性鼻炎にも適用しうる薬剤と推察し, 今回, 試験を行った。試験対象としては, アレルギー性鼻炎の中でも薬剤評価の行い易い通年性アレルギー性鼻炎患者17例を選び, 本剤を1日6回噴霧し, 平均74.1日間(10.6週)投与した。その結果, 4週後の全般改善度では「中等度改善」以上が47%, 「軽度改善」以上が82%と高い改善率を示し

た。その推移をみると, 「中等度改善」以上の改善率は既に2週で50%あり, 抗アレルギー剤としては比較的早期から改善効果のあることが認められ, また4週以降も継続投与された症例ではその後も改善度の上昇傾向がみられた。その結果, 最終全般改善度では「中等度改善」以上が71%と高い改善がみられた。全般安全度では「問題なし」が94%, 「やや問題あり」が6%で, 全般有用度においては「かなり有用」以上が71%と高い有用性を示した。鼻症状では, くしゃみ発作, 鼻漏, 鼻閉に対し4週後の「中等度改善」以上の改善率は, それぞれ31%, 29%, 29%で, ほぼ同程度であった。また, 日常生活の支障度に対して62%と高い改善率が得られた。一方, 他覚所見に対する効果は, 他の薬物療法におけると同様, 鼻症状に対するよりも, 総じて低かったが, その中で, 鼻汁中好酸球数に対して「中等度改善」以上が55%あったことは注目された。この様に主要な症状や日常生活の支障度で明らかな改善がみられ, また局所におけるアレルギー反応においても, 鼻汁中好酸球数で判定する限り, 明らかな改善がみられたが鼻腔所見では十分な改善に至らなかったのは, 患者背景(表7)の重症度で, 「重症」の患者が17例中16例とほとんどを占めていたことによると思われる。ちなみに鼻腔所見の内, 改善率が低かった下甲介粘膜の腫脹について4週と8週を比較すると, 「軽度改善」以上が, それぞれ29%(14例中4例)から60%(10例中6例)と上昇しており, 本剤は投与期間が長くなるとともに改善率が上昇する可能性が示唆された。本剤はその作用機序から考え, 本来, 予防的に使うべきものと考えられるが, その使用時期あるいは投与期間について今後の検討が必要であろう。また, 今回, 試験開始6カ月以前から減感作療法を行っていたものが4例あったが, これらの症例に対する本剤の効果を全般改善度でみると(表6), 全例が2週で既に「中等度改善」以上の改善をみていた。このような短期間に改善がえられたことについては, 減感作

療法の効果があらわれてきたとみることもできるが、本剤投与前までの本療法の効果のあらわれ方は、その程度はわずかずつで、かつ、かなりの時間がかかっていることから、本剤併用の効果による可能性も考えられ、今後、減感作療法に対する本剤の併用効果についても検討する価値があると思う。現在、点鼻用の抗アレルギー剤としては、disodium cromoglycate(DSCG)があるが、これと比較すると本剤は幅広い作用機序を有する(ヒスタミン遊離抑制作用の他に、ロイコトリエンの生成抑制や抗ロイコトリエン作用がある)点に特長があり、点鼻用の抗アレルギー剤として存在価値があると思われる。但し、両剤の特長の違い、使い分け、客観的評価等については、今後、比較試験等の厳密な試験によって確認されるべきであろう。

以上、AA-673点鼻液は、通年性アレルギー性鼻炎の症状に対し効果がすぐれ、また、安全性の上でも特に問題はなく、治療の幅を広げる可能性のあることも含め、有用性のある薬剤と結論することができる。

まとめ

通年性アレルギー性鼻炎患者17例に対し、AA-673点鼻液を4週間以上投与し、有効性、安全性について検討し、以下の結果を得た。

1) 総合評価として4週後の全般改善度は「中等度改善」以上が47%、「軽度改善」以上が82%であった。全般安全度では「問題なし」が94%であり、全般有用度は、「かなり有用」以上が71%と高い有用性を示した。

2) 主要な鼻症状に対する4週後の「中等度改善」以上の改善率は、くしゃみ発作31%、鼻漏29%、鼻閉29%であり、他覚所見に対しては鼻汁中好酸球数で55%と高い改善率がみられたが、鼻腔所見に対する効果は必ずしも十分ではなかった。

3) 副作用として、鼻内乾燥感が1例にみられた。

以上、AA-673点鼻液は鼻症状に対する有効性がすぐれ、かつ安全性の高い薬剤と考えら

れた。

本論文の要旨は第25回日本鼻科学会において発表した。

参考文献

- 1) Saijo T, Kuriki H, Ashida Y, et al: Inhibition by Amoxanox (AA-673) of the immunologically, leukotriene D₄-or platelet-activating factor-stimulated bronchoconstriction in guinea pigs and rats. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 77: 315~321, 1985.
- 2) 栗木 久, 西条武俊, 芦田康子, 他: Amoxanox (AA-673), その主代謝物M—Iおよび Tranilast の抗アレルギー作用. *薬理と治療* 13: 6435~6446, 1985.
- 3) Saijo T, Kuriki H, Ashida Y, et al: Mechanism of the action of Amoxanox (AA-673), an orally active antiallergic agent. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 78: 43~50, 1985.
- 4) 栗木 久, 牧野治彦, 西条武俊, 他: Amoxanox (AA-673) のI~IV型アレルギー反応に対する作用. *薬理と治療* 13: 6447~6454, 1985.
- 5) 岸本 進, 宮本昭正, 信太隆夫, 他: 気管支喘息に対するアモキサノクス (AA-673) 錠の有用性—トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験—. *医学のあゆみ* 138: 1005~1030, 1986.
- 6) 大久保隆男, 鈴木俊介, 池田大忠, 他: 気管支喘息に対するAA-673の臨床的検討. *Therapeutic Research* 4: 261~279, 1986.
- 7) 大原守弘, 粕川禮司: 気管支喘息に対するAA-673 (アモキサノクス) 錠の使用経験. *薬理と治療* 14: 1901~1911, 1986.
- 8) 奥田 稔, 形浦昭克, 榎本和子, 他: 鼻アレルギーに対する抗アレルギー剤KW-4354 (Oxatomide) の臨床的検討 (二重盲検試験). *耳展* 27: 386~405, 1984.
- 9) Saijo T, Makino H, Tamura S, et al: The antiallergic agent Amoxanox suppresses SRS—A generation by inhibiting lipooxygenase. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 79: 231~237, 1986.

原稿採択: 昭和61年11月7日
別刷請求先: 渡来潤次
〒213 川崎市宮前区菅生2095
聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室