鼻アレルギーに対する AA-673 錠の臨床評価

—他剤無効例を対象として—

松永 亨¹⁾・荻野 敏¹⁾・原田 保¹⁾
 入船 盛弘¹⁾・菊守 寛¹⁾・尾崎 正義²⁾
 梅村 仁²⁾・阿部 能之²⁾・吉田 淳一³⁾
 野瀬 道宏³⁾・藤崎 恭大⁴⁾・大川内一郎⁵⁾
 坂口 幸作⁶⁾・馬場 謙治⁶⁾・椋代 光夫⁷⁾
 木下 和也⁷⁾・林 泰弘⁸⁾・横山 道明⁹⁾
 中西 弘⁹⁾・寒川 高男⁹⁾・榎本 雅夫⁹⁾

Clinical Evaluation of AA-673 Tablets in Patients with Refractory Perennial Nasal Allergy

Toru Matsunaga, Satoshi Ogino (Osaka University),
 Tadao Enomoto (Wakayama Red Cross Hospital), et al

The therapeutic effects and safety of AA-673 tablets were studied in 54 patients with perennial nasal allergy refractory to other oral antiallergic agents.

The patients were prescribed a 50 mg tablet of AA-673 three times daily for 4 weeks.

Evaluation of the final global improvement revealed "moderate improvement or better" in 23% of the patients, and "slight improvement or better" in 65%.

In comparison between groups of the pretreated agents, the evaluation suggested difference between each groups.

Side effects were observed in 4 patients (7.4%), but they were mild and transient.

AA-673 tablets were considered to be useful for patients with perennial nasal allergy refractory to other oral antiallergic agents.

Key words: AA-673, amlexanox, refractory perennial nasal allergy

1) 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室
 3) 大阪通信病院耳鼻咽喉科
 5) 大川内耳鼻咽喉科 (大阪市)
 7) 和歌山労災病院耳鼻咽喉科
 9) 和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

2) 市立豊中病院耳鼻咽喉科
 4) 市立伊丹病院耳鼻咽喉科
 6) 社保紀南総合病院耳鼻咽喉科
 8) 国保日高総合病院耳鼻咽喉科

はじめに

鼻アレルギーの治療法には多くのものがあり, その中でも薬物療法は, 使用の容易さ, 種類の多さ, 効果の確実性から, 最も頻繁に, また広く使われている治療法である. 薬物療法の中でも最近では, 肥満細胞の膜安定化作用を有するいわゆる抗アレルギー剤の使用が増加してきている. この種の薬剤はすでに多くが市販され日常診療で使用されており, また研究開発中のものも数多い. 作用機序はそれぞれ異なると考えられるが, 最終的には肥満細胞の膜安定化により効果を現わす.

AA-673 錠は, 抗アレルギー剤のひとつであり, すでに気管支喘息¹⁾ に対してソルファ®錠として市販され, 臨床使用されており, また, 鼻アレルギーに対しても本剤の点鼻液²⁾ がソルファ®点鼻液として市販されている. 今回, AA-673 錠を他の抗アレルギー剤の治療で効果が不十分であった通年性の鼻アレルギー患者に投与し, 有効性・安全性を検討した. その結果, 興味ある成績が得られたので, 若干の考察を加え報告する.

対象および方法

1. 対象および対象選択

表1に示した9施設の各耳鼻咽喉科外来を昭和63年5月より同年11月にかけて受診した通年性鼻アレルギー患者のうち, 前治療として経口の抗アレルギー剤を通常用量で4週間以上の投与を行ったにもかかわらず, 十分な効果の認められなかった患者を対象とした.

表1 試験施設

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室
市立豊中病院耳鼻咽喉科
大阪通信病院耳鼻咽喉科
市立伊丹病院耳鼻咽喉科
大川内耳鼻咽喉科
社保紀南総合病院耳鼻咽喉科
和歌山労災病院耳鼻咽喉科
国保日高総合病院耳鼻咽喉科
和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

その選択の基準としては, 従来の診断基準に従い, 典型的な通年性鼻アレルギー症状を有し, 皮膚テスト, RAST, 鼻誘発テスト, 鼻汁中好酸球検査のうち2つ以上陽性のものとし, 年齢は原則として15歳以上60歳未満とした. また重症度は, 前治療開始前に中等症および重症のものとした.

なお, 以下のものは除外した.

- 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) 血管運動性鼻炎の患者.
- 3) 効果判定の妨げになる程度の鼻疾患 (肥厚性鼻炎, 副鼻腔炎, 鼻茸など) を合併しているもの, および前治療期に急性上気道炎を併発したもの.
- 4) 効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤 (抗ヒスタミン剤, ステロイド剤, 血管収縮点鼻剤, 降圧剤, 精神安定剤など) の使用が避けられないもの.
- 5) 減感作療法開始半年以内のもの.
- 6) 肝障害, 腎障害, 心疾患, 血液疾患およびその他の重症疾患を併発しているもの.
- 7) 妊婦, 妊娠の可能性のあるものおよび授乳婦.

- 8) その他, 試験担当医師が不適当と判断したもの.

2. 薬剤投与方法

1錠中に AA-673 (アンレキサノクス) の50 mg 含有する錠剤を, 1回1錠, 1日3回毎食後投与し, 投与期間は4週間とした. なおAA-673 錠の投与は, 前治療薬に引き続き wash out をせずにただちに行った.

3. 併用薬剤, 併用療法

前治療期および AA-673 錠投与期を通じて, 効果判定に影響を及ぼすと考えられる抗アレルギー剤, 抗ヒスタミン剤の併用は避けた. やむを得ない場合には, フマル酸クレマスチンを頓用することとし, 使用錠数を鼻アレルギー日記に記載させた. また減感作療法, 非特異的免疫療法の新規開始は禁止した.

4. 調査・検査項目および評価方法

調査・観察および評価は図1に示すような項目と時期に実施した。

自覚的鼻症状、他覚的鼻腔所見、重症度の分

類は従来の方法により表2および表3の如く行った。鼻誘発テスト、鼻汁中好酸球検査についても、表4および表5の判定基準により行った。

	前 治 療 期	A A - 6 7 3 錠 投 与 期				
	4週前	投 与 開始日	1週後	2週後	3週後	4週後
診 察 日	(○)	○		○		○
背景の調査・同意		○				
アレルギー性の診断	— —○— —					
アレルギー日記	(交付) ———— 交 付 (回収)	チエツク (回収)				回 収
患者アンケート				(○)		○
鼻 症 状	(○)	○		○		○
鼻 鏡 検 査	(○)	○		○		○
鼻 誘 発 テ ス ト	(○)	○				○
鼻汁中好酸球検査	(○)	○				○
随 伴 症 状		————○————				
臨 床 検 査		○				○
症 状 別 改 善 度				○		○
全 般 改 善 度		○*		○		○
最 終 全 般 改 善 度						○
全 般 安 全 度						○
全 般 有 用 度						○

() は可能な場合に実施する。 *前治療薬の全般改善度

図1 調査・観察・検査の評価時期

表2 鼻症状・鼻腔所見の判定基準

程 度		+++	++	+	—
鼻 症 状	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	口呼吸はまったくないが鼻閉あり	な し
	嗅 覚 異 常 日常生活の支障度	無 臭 仕事を手につかないほど苦しい	臭うが弱い ++と+の中間	少し弱い 仕事にあまり差支えない	正 常 支障なし
鼻 腔 所 見	下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	++と+の中間	中甲介中央までみえる	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	付着程度	な し
	鼻汁の性状	(水 性)	(粘 性)	(膿 性)	(な し)

臨床検査は、一般血液検査、血液化学検査、尿検査を AA-673 錠投与開始前および4週後に実施した。

随伴症状および臨床検査値の異常変動が発現した場合には、AA-673 錠との因果関係について下記の5段階で判定した。

- 1：明らかに関連あり，2：多分関連あり，
3：関連ないともいえない，4：関連不明（判定保留），5：関連なし

なお、「関連なし」以外に判定されたものは副作用とした。

5. 効果判定基準

1) 症状別改善度

症状別改善度は鼻症状、鼻腔所見、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球数の推移を、投与2週後、4週後に表6の判定基準に従い判定した。

表3 重症度分類

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏(症状の強い方)			
		+++	++	+	-
鼻閉	+++	重	重	重	重
	++	重	中	中	中
	+	重	中	軽	軽
	-	重	中	軽	無

(重：重症
中：中等症
軽：軽症
無：症状なし)

表4 鼻誘発テスト判定基準

鼻症状	陽性度
1. くしゃみ発作・搔痒感	+++：症状3つ、特にくしゃみ発作が強い(6回以上)
2. 下甲介粘膜の腫脹	++：症状3つ
3. 水性分泌量	＋：症状2つ ±：症状1つ －：症状なし

下甲介粘膜の腫脹および水性分泌量の判定基準は表2鼻腔所見の基準と同じ

表5 鼻汁中好酸球検査判定基準

検査法	陽性度			
	+++	++	+	-
鼻汁中好酸球数	群在	+++と+の間	弱拡大めだつ程度	0

2) 全般改善度

全般改善度は症状別改善度および併用薬剤の使用状況を総合的に考慮し、AA-673 錠投与開始前と比較して2週後および4週後に下記の5段階で判定した。

- 1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化

なお前治療薬の効果についても同様の基準で、前治療終了時に全般改善度を判定した。

3) 最終全般改善度

最終全般改善度は各評価時点の全般改善度の推移を考慮して、AA-673 錠投与4週後（または試験中止時）に下記の5段階で判定した。

- 1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化

4) 全般安全度

全般安全度は副作用の有無、程度を総合的に判断して、AA-673 錠投与4週後（または試験中止時）に下記の4段階で判定した。

- 1：問題なし，2：やや問題あり，3：かなり問題あり，4：非常に問題あり

5) 全般有用度

全般有用度は最終全般改善度および全般安全度を総合的に判断して、AA-673 錠投与4週後（または試験中止時）に下記の5段階で判定した。

- 1：極めて有用，2：かなり有用，3：やや有用，4：とくに有用とはいえない，5：好

表6 症状別改善度判定基準

		鼻症状・鼻腔所見 鼻汁中好酸球数				鼻誘発反応				
		AA-673錠投与期				AA-673錠投与期				
		+++	++	+	-	+++	++	+	±	-
A投 1与 6開 7始 3始 錠時	+++	4	3	2	1	4	3	2	2	1
	++	5	4	3	1	5	4	3	2	1
	+	5	5	4	1	5	5	4	3	1
	±					5	5	5	4	1
	-	5	5	5	×	5	5	5	5	×

- 1：著明改善 2：中等度改善 3：軽度改善
4：不変 5：悪化 ×：投与前・後とも症状なし

表7 対象患者の背景

背 景 因 子		症例数(%)	背 景 因 子		症例数(%)
対 象 症 例 数		52 (100)			
性	男	26 (50)	皮 膚 反 応	－	1 (2)
	女	26 (50)		＋	5 (11)
年 齢	12 ～ 19 歳	16 (31)		＋＋	32 (71)
	20 ～ 29 歳	5 (10)		＋＋	7 (16)
	30 ～ 39 歳	16 (31)		未 検	7
	40 ～ 49 歳	9 (17)	鼻 誘 発 反 応	－	3 (8)
	50 ～ 59 歳	3 (6)		±	0
	60 ～ 80 歳	3 (6)		＋	18 (49)
病 型	くしゃみ・鼻汁型	25 (48)		＋＋	14 (38)
	くしゃみ・鼻閉型	11 (21)		＋＋	2 (5)
	鼻 閉 型	11 (21)		未 検	15
	くしゃみ・鼻汁・鼻閉型	5 (10)	鼻汁中好酸球数	－	3 (7)
罹 病 期 間	1年～2年未満	4 (8)		＋	30 (70)
	2年～10年未満	31 (63)		＋＋	9 (21)
	10年～30年	14 (29)		＋＋	1 (2)
	不 明	3		未 検	9
前治療開始前の重症度	軽 症	1 (2)	RAST スコア	0 ～ 1	4 (15)
	中 等 症	29 (56)		2 ～ 4	22 (85)
	重 症	22 (42)		未 検	26
合 併 症	な し	44 (85)	IgE (RIST) IU/ml	25 ～ 499	23 (74)
	あ り	8 (15)		500 ～ 2310	8 (26)
既 往 歴	な し	47 (90)		未 検	21
	あ り	5 (10)	前 治 療 薬	アゼラスチン	22 (42)
主 抗 原	ハウスダスト	30 (59)		ケトチフェン	15 (29)
	ダ ニ	7 (14)		トラニラスト	10 (19)
	ハウスダスト＋ダニ	11 (22)		オキサトミド	4 (8)
	そ の 他	3*1 (6)		メキタジン	1 (2)
	不 明	1*2	前治療薬の全般改善度	軽 度 改 善	11 (21)
重 複 抗 原	な し	33 (63)		不 変	37 (71)
	あ り	19 (37)		悪 化	4 (8)
ありの内訳 (重複集計)	ス ギ	10	*1 パスパート：2例 アルテルナリア：1例 *2 鼻汁中好酸球：＋ RIST：1000 IU/ml		
	ハウスダスト	3			
	カ モ ガ ヤ	3			
	ブ タ ク サ	3			
	カ ン ジ ダ	2			
	アルテルナリア	1			

ましくない

6) 患者の印象

患者の印象は、投与 4 週後（または試験中止時）に、アンケート用紙を用い、鼻症状の改善度を下記の 4 段階で調査した。

1：非常によくなった, 2：良くなった, 3：変わらない, 4：悪くなった

試験成績

1. 対象症例

前述の 9 施設で計54症例が対象となった。うち 2 例は、通年性鼻アレルギーとしての診断基準が不充分であったため有効性・有用性の集計からは除外し、安全性のみ採用とした。また、有効性・有用性採用例のうち 2 例は副作用のため投与 2 週間で中止したため、2 週時点の評価で集計した。

2. 患者背景

有効性・有用性の採用例52例における背景分布は表 7 の如くであった。

性別は男女同数であり、年齢は20歳未満と30歳代が最も多くを占めた。病型はくしゃみ・鼻汁型が最も多く、罹病期間は 2 年以上10年未満が63%を占めていた。前治療開始前の重症度は中等症が56%を占めており、軽症も 1 例認められたが、AA-673 錠投与開始時には中等症になったため採用した。抗原は90%以上がハウスダストおよびダニであり、37%で重複抗原を有していたが、多くはスギであり前治療期およびAA-673 錠投与期が飛散期でないことから判定に問題はなかった。前治療薬はアゼラスチン22例、ケトチフェン15例、トラニラスト10例、オキサトミド 4 例で、メキタジンも 1 例認められたが、本剤も抗アレルギー作用を有するため、今回、対象症例に含めた。

3. 前治療終了時の症状の程度

前治療終了時の症状の程度は表 8 の如く、鼻症状では、(++) および (+++) を示した例は鼻閉が最も多く73%認められ、次いで鼻漏の69%であった。鼻腔所見では、鼻汁の性状で（粘性）および（水性）を示した例が98%であり、下甲

表 8 前治療終了時の症状の程度

症 状		程 度	症例数(%)
鼻 症 状	くしゃみ発作	—	6 (12)
		+	16 (31)
		++	25 (48)
		+++	5 (10)
	鼻 漏	—	3 (6)
		+	13 (25)
		++	20 (38)
		+++	16 (31)
	鼻 閉	—	3 (6)
		+	11 (21)
		++	26 (50)
		+++	12 (23)
	嗅 覚 異 常	—	30 (58)
		+	12 (23)
		++	9 (17)
		+++	1 (2)
鼻 腔 所 見	日常生活の支障度	—	6 (12)
		+	20 (38)
		++	21 (40)
		+++	5 (10)
	下甲介粘膜の腫脹	—	1 (2)
		+	9 (17)
		++	34 (65)
		+++	8 (15)
	下甲介粘膜の色調	正 常	1 (2)
		薄 赤	9 (17)
		赤	6 (12)
		蒼 白	36 (69)
	水性分泌量	—	2 (4)
		+	21 (42)
		++	21 (42)
		+++	6 (12)
		未 検	2
	鼻汁の性状	な し	1 (2)
		膿 性	0
		粘 性	4 (8)
		水 性	45 (90)
		未 検	2

介粘膜の腫脹で（Ⅱ）および（Ⅲ）、また下甲介粘膜の色調で（赤）および（蒼白）を示した例は、ともに81%であった。

4. 全般改善度

全般改善度は表9の如く、「中等度改善」以上の改善率は、2週後12%、4週後24%で、「軽度改善」以上はそれぞれ42%、66%であり、2週から4週にかけ、改善率は上昇を示した。

5. 最終全般改善度

最終全般改善度は表10の如く、「中等度改善」以上の改善率が23%、「軽度改善」以上が65%であった。

前治療薬別にみた最終全般改善度は、「中等度改善」以上の改善率でみると、アゼラスチン効果不十分例では36%、ケトチフェン効果不充

分例では27%であったのに対し、トラニラスト、オキサトミドの効果不十分例では0%であり、「軽度改善」以上でみるとアゼラスチン、ケトチフェンの効果不十分例ではそれぞれ77%、67%で、トラニラスト、オキサトミドの効果不十分例ではそれぞれ40%、50%であった。

前治療薬の効果別にみた最終全般改善度は表11の如く、「中等度改善」以上の改善率でみると、前治療薬の効果が軽度改善例では36%、不変例では22%、悪化例では0%であり、前治療薬で効果が認められた症例ほど、AA-673錠でもよい改善率が認められた。

6. 全般安全度

副作用は4例に認められ、それらは表12の如くであり、全般安全度は表13の如く、92.6%の

表9 全般改善度

評価時期	症 例 数						改 善 率 (%)	
	著明改善	中 等 度 改 善	軽度改善	不 変	悪 化	計	「中 等 度 改 善」以上	「軽度改善」以上
2 週	3	3	16	29	1	52	12	42
4 週	7	5	21	17	0	50	24	66

表10 前治療薬別 最終全般改善度

前 治 療 薬	症 例 数						改 善 率 (%)	
	著明改善	中 等 度 改 善	軽度改善	不 変	悪 化	計	「中 等 度 改 善」以上	「軽度改善」以上
アゼラスチン	4	4	9	5	0	22	36	77
ケトチフェン	3	1	6	5	0	15	27	67
トラニラスト	0	0	4	6	0	10	0	40
オキサトミド	0	0	2	2	0	4	0	50
メキタジン	0	0	1	0	0	1	0	100
計	7	5	22	18	0	52	23	65

表11 前治療薬の効果別 最終全般改善度

前治療薬の効 果	症 例 数						改 善 率 (%)	
	著明改善	中 等 度 改 善	軽度改善	不 変	悪 化	計	「中 等 度 改 善」以上	「軽度改善」以上
軽 度 改 善	2	2	3	4	0	11	36	64
不 変	5	3	16	13	0	37	22	65
悪 化	0	0	3	1	0	4	0	75

症例で「問題なし」であった。

副作用のあった4例の内容を記すと、第1例は32歳の男性で、本剤投与7日後にのどがつまる感じと嘔気を訴え、投与継続したところ消失せず発現7日後に投与中止した。本剤との因果関係は「多分関連あり」と判定した。第2例は32歳の女性で本剤投与1日後に嘔気を訴え投与継続したところ消失せず、発現13日後に投与中止し、数日後症状はおさまった。本剤との因果関係は「多分関連あり」と判定した。第3例は60歳の男性で、本剤投与開始時の臨床検査において、GOT および GPT が異常値を示しており、本剤投与4週後に軽度悪化 (GOT : 76→

表12 副作用 (随伴症状および臨床検査値異常変動)

因果関係	関連あり	関連不明	計
集計対象症例数	54		
副作用発現 {例数 (%) 件数	2(3.7) 3	2(3.7) 3	4(7.4) 6
嘔気	2		2
のどがつまる	1		1
GOT 上昇		2	2
GPT 上昇		1	1

因果関係：関連あり（明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない）

表13 全般安全度

症 例 数					問題なし以外の率 (%)
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	
50	4	0	0	54	7.4

110, GPT : 107→152) したが、その後来院せず追跡調査は行っていない。本剤との因果関係は「関連不明」と判定した。第4例は14歳の男性で、本剤投与4週後の臨床検査において GOT の軽度上昇がみられ (37→54), 投与終了2週後および6週後の追跡調査ではそれぞれ46, 48であった。本剤との因果関係は「関連不明」と判定した。

7. 全般有用度

全般有用度は表14の如く、「かなり有用」以上の有用率が23%, 「やや有用」以上が62%であった。

前治療薬別にみた全般有用度は、最終全般改善度と同様、「かなり有用」以上の有用率は、アゼラスチン効果不十分例では36%, ケトチフェン効果不十分例では27%であったのに対し、トラニラスト、オキサトミドの効果不十分例ではともに0%であった。

前治療薬の効果別にみた全般有用度は表15の如く、最終全般改善度と同様で、「かなり有用」以上の有用率は、前治療薬の効果が軽度改善例では36%, 不変例では22%, 悪化例では0%であった。

8. 症状別改善度

症状別改善度は表16の如く嗅覚異常を除き、いずれの症状でも2週後に比し4週後で改善率が高かった。4週後の「中等度改善」以上の改善率でみると、くしゃみ、鼻漏、鼻閉とも同程度であったが、「軽度改善」以上では、鼻閉の改善率がやや低かった。鼻誘発反応、鼻汁中好酸

表14 前治療薬別 全般有用度

前治療薬	症 例 数						有用率 (%)	
	極めて有用	かなり有用	やや有用	やや有用でない	ほとんど有用でない	好ましくない	「かなり有用」以上	「やや有用」以上
アゼラスチン	4	4	8	6	0	22	36	73
ケトチフェン	3	1	6	5	0	15	27	67
トラニラスト	0	0	3	6	1	10	0	30
オキサトミド	0	0	2	2	0	4	0	50
メキタジン	0	0	1	0	0	1	0	100
計	7	5	20	19	1	52	23	62

球数においては、多くの症例で十分な効果は認められなかった。

9. 背景因子別最終全般改善度

背景因子別最終全般改善度は表17の如く、年齢別にみるといずれの年齢層でも同程度の改善率が認められており、病型では鼻閉型で最も改善率が低かった。罹病期間では長い症例に比し、短い症例ほど高い改善率が認められ、前治療開始前の重症度では、重症に比し、軽症および中等症でより高い改善率が認められた。アレルギー

一性の診断では、皮膚反応、鼻誘発反応では(Ⅱ)～(Ⅲ)と強陽性を示した症例ほど、より改善率が高かったのに対し、鼻汁中好酸球数では、(－)～(＋)を示した症例で改善率が高かった。

10. 患者の印象

患者の印象は表18の如く、約半数の人が良くなったと答えており、前治療薬別ではアゼラスチン効果不充分例が最も良く、次いでオキサトミド、ケトチフェン、トラニラストの順であっ

表15 前治療薬の効果別 全般有用度

前治療薬の 効果	症 例 数						有用率 (%)		
	極有	極めて有用	かなり有用	やや有用	よくはない と用えない	有はい 好ましく ない	計	「かなり有用」 以上	「やや有用」 以上
軽度改善		2	2	3	4	0	11	36	64
不変		5	3	14	14	1	37	22	59
悪化		0	0	3	1	0	4	0	75

表16 症状別改善度

症 状		評価時期	症 例 数						改善率 (%)			
			著改	明善	中 等 度改	軽 度 善	不 変	悪 化	計	「中等度改善」以上	「軽度改善」以上	
鼻 症 状	く しゃ み	2 週 4 週	5 10	1 0	11 18	28 16	1 1	46 45	13 22	37 62		
	鼻 漏	2 週 4 週	4 9	0 3	11 14	33 21	2 0	50 47	8 26	30 55		
	鼻 閉	2 週 4 週	4 9	2 2	9 12	32 23	2 1	49 47	12 23	31 49		
	嗅 覚 異 常	2 週 4 週	4 3	0 0	1 2	15 14	4 1	24 20	17 15	21 25		
	日常生活の 支障度	2 週 4 週	7 14	0 1	5 8	34 20	1 2	47 45	15 33	26 51		
	重 症 度	2 週 4 週	0 5	1 4	17 20	33 21	1 0	52 50	2 18	35 58		
	鼻 腔 所 見	下甲介 粘膜 {腫脹 色調	2 週 4 週	2 4	0 1	11 17	37 24	1 3	51 49	4 10	25 45	
			2 週 4 週	1 1	4 7	1 4	44 36	1 2	51 50	10 16	12 24	
			水性分泌量	2 週 4 週	5 10	2 0	10 14	30 22	2 2	49 48	14 21	35 50
				鼻汁の性状	2 週 4 週	5 10	1 0	4 7	39 30	0 0	49 47	12 21
鼻 誘 発 反 応		4 週	4		0	2	15	0	21	19	29	
鼻汁中好酸球数		4 週	4	0	2	23	1	30	13	20		

た。前治療薬の効果別では、前治療薬の効果が悪化例で「良くなった」以上が最も多かった。

考 察

鼻アレルギーの治療において、肥満細胞の膜安定化により脱顆粒抑制作用を示す、いわゆる抗アレルギー剤の占める重要性はますます増えてきている。AA-673 もそれらのひとつであり、ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制し、モルモット肺切片からの IgE 関与の SRS-A 生成を抑制する^{4)~6)}。またラット IgG 関与鼻粘膜血管透過性亢進ならびにモルモットでの IgE 関与鼻腔抵抗増大に対し抑制作用を有する⁷⁾。さらに、I 型アレルギー反応の抑制のみならず、高用量では I 型以外のアレルギー反応

に対しても抑制効果を示す⁴⁾。

臨床的には経口投与で気管支喘息に用いられ有効性・安全性が確認されている¹⁾。鼻アレルギーに対しては点鼻液で用いられ、有効性・安全性が確認されており²⁾、経口投与においてもトラニラストを対照薬とした二重盲検比較試験が行われトラニラストと同程度の有効性・安全性が報告されている³⁾。

鼻アレルギーに対しては、現在すでに AA-673 点鼻液を含め 6 種の抗アレルギー剤が臨床使用中である。そのいずれも最終的には肥満細胞に働いてその膜安定化をもたらすことから I 型アレルギーに有効であるとされているが、それらの作用機序に関しては必ずしも同様でない。

表17 背景因子別 最終全般改善度

項 目	層	症 例 数							改善率 (%)			
		著改	明善	中改	等度善	軽改	度善	不 変	悪 化	計	「中等度改善」以上	「軽度改善」以上
性	男	4		1		16		5	0	26	19	81
	女	3		4		6		13	0	26	27	50
年 齢	12 ～ 19歳	3		0		9		4	0	16	19	75
	20 ～ 39歳	1		4		6		10	0	21	24	52
	40 ～ 59歳	2		1		6		3	0	12	25	75
	60 ～ 80歳	1		0		1		1	0	3	33	67
病 型	くしゃみ・鼻汁型	4		3		9		9	0	25	28	64
	くしゃみ・鼻閉型	1		2		7		1	0	11	27	91
	鼻 閉 型	0		0		3		8	0	11	0	27
	そ の 他	2		0		3		0	0	5	40	100
罹 病 期 間	1 年 ～ 2 年未満	1		1		2		0	0	4	50	100
	2 年 ～ 10年未満	5		2		15		9	0	31	23	71
	10 年 ～ 30年	1		1		4		8	0	14	14	43
前治療開始前の重症度	軽 症・中 等 症	6		4		13		7	0	30	33	77
	重 症	1		1		9		11	0	22	9	50
皮 膚 反 応	－ ～ ＋	0		0		2		4	0	6	0	33
	++ ～ ++	6		2		17		14	0	39	21	64
鼻誘発反 応	－ ～ ＋	1		1		8		11	0	21	10	48
	++ ～ ++	5		1		6		4	0	16	38	75
鼻汁中好酸球数	－ ～ ＋	3		3		15		12	0	33	18	64
	++ ～ ++	1		0		3		6	0	10	10	40

注) 罹病期間の「不明」および皮膚反応，鼻誘発反応，鼻汁中好酸球数の「未検」は集計から除外した。

臨床的にも抗アレルギー剤の併用療法が、鼻アレルギー、気管支喘息に対し、より有効であることを時に経験する。以上のことから、今回 AA-673 錠を、他の抗アレルギー剤で十分な効果の認められなかった通年性鼻アレルギー患者に対し投与を行い、その有効性・安全性を検討した。

前治療薬としてはアゼラスチン、ケトチフェン、トラニラスト、オキサトミド、それにメキタジンであった。これらの薬剤の作用機序⁸⁾⁹⁾は完全に解明されているとはいえないが、簡単に記すと、アゼラスチンは、Ca⁺⁺の流入抑制、5-リボキシゲナーゼのブロックなどに加え、直接的な抗ヒスタミン作用(抗H作用)、抗ロイコトリエン(LT)作用をもつといわれる。ケトチフェンは、同様な直接的抗H作用、Ca⁺⁺流入抑制に加え、βレセプターの回復作用、C-AMPの増加などがいわれる。オキサトミドは、Ca⁺⁺流入抑制、抗H作用が主なものといわれる。トラニラストは、抗H作用を有さず、肥満細胞上のIgEと抗原との結合からメチル化までに働き、作用を示すといわれている。AA-673もトラニラストとほぼ同じ作用と考えられている

が、抗LT作用はAA-673の方が強いと考えられる。これらの作用機序と今回得られた成績を比べると極めて興味深い。すなわち、前治療薬としてアゼラスチン、ケトチフェンを使用し効果不十分であった症例に対しては、約1/3がAA-673錠投与により「中等度改善」以上を示したのに対し、トラニラスト効果不十分例では「中等度改善」以上の例は認められなかった。これは、作用機序が本剤とほとんど同じトラニラストを使用した例では、トラニラスト効果不十分例へのAA-673錠の投与は有効な作用がほとんど働かないのに対し、作用機序のかなり異なるアゼラスチン、ケトチフェンではAA-673錠の異なる作用により効果不十分例の一部に対して効果をもたらすものと推測できる。さらにいえば、鼻アレルギー症状の発症機序は必ずしも同一ではなく、抗アレルギー剤の種類により、反応性が異なることが想像できる。臨床的には1つの抗アレルギー剤で無効であっても、作用機序の異なる他の抗アレルギー剤の投与が、極めて有効なこともありうることを示している。今回得られた成績で、他の興味ある点として、

表18 患者の印象(4週)

a. 前治療薬別						
前治療薬	症 例 数					「良くなった」以上 (%)
	非常に良くなった	良くなった	変わらい	悪くなった	計	
アゼラスチン	5	9	8	0	22	64
ケトチフェン	3	3	9	0	15	40
トラニラスト	1	2	5	0	8	38
オキサトミド	0	2	2	0	4	50
メキタジン	0	1	0	0	1	100
計	9	17	24	0	50	52
b. 前治療薬の効果別						
前治療薬の効果	症 例 数					「良くなった」以上 (%)
	非常に良くなった	良くなった	変わらい	悪くなった	計	
軽度改善	2	5	4	0	11	64
不変	7	9	19	0	35	46
悪化	0	3	1	0	4	75

罹病期間が短い症例ほど効果が認められたのに対し, 年齢別では明らかなちがいがみられなかったことがあげられる. 一般に抗アレルギー剤は年少者程効果があることからすれば興味もたれる成績であるが, さらに検討する必要がある. また, 鼻閉に効果が低いことは, 従来のものと同様であった. 一方, アレルギー性の診断との関係についてもいくつか興味もたれた. すなわち, 皮膚反応, 鼻誘発反応では(++)および(++)の強陽性例に, より効果が認められたのに対し, 鼻汁中好酸球数では逆に(-)および(+)の患者で効果が認められた. 抗アレルギー剤は, 一般にアトピー傾向の強い方が, より有効であることから皮膚反応, 鼻誘発反応との関係が認められたと思われ, 鼻汁中好酸球数では, その増加にI型アレルギー反応ばかりでなく, 補体系など種々の因子も関係していることによるのかもしれない.

副作用は4例(7.4%)に認められ, いずれも軽度であり, 安全性にも問題はないと思われた. しかし, 抗LT作用が他剤に比し, 強いことから逆に, 胃腸症状をおこす可能性もあり, 使用にあたっては注意を要する点であろう.

以上のように, AA-673錠は他の抗アレルギー剤で十分な効果が認められない鼻アレルギー患者に対して, 有効に働く場合があり, 必要に応じた抗アレルギー剤の変更あるいは併用は, 鼻アレルギーの治療における抗アレルギー剤の有用な使用方法と思われた.

ま と め

1) 他の抗アレルギー剤で十分な効果の認められなかった通年性鼻アレルギー患者に対し, AA-673錠の4週間投与を行った.

2) 対象症例52例において, アゼラスチン, ケトチフェンの効果不十分例では約1/3が「中等度改善」以上の改善を示したのに対してトラニラスト効果不十分例では「中等度改善」以上は認められなかった.

3) AA-673はアゼラスチン, ケトチフェンに比べ, かなり異なる作用機序を有し, トラニ

ラストとはほとんど同じ作用機序を有することがこの成績と関係していると思われた.

4) 鼻アレルギー症状の発症は同一のメカニズムではない可能性もあり, 1つの抗アレルギー剤で十分な効果の認められなかった場合には, 他の抗アレルギー剤の変更あるいは併用が有効な場合があると思われ, 鼻アレルギーの治療にあたっては一考を要する成績と思われた.

文 献

- 1) 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: 13; 1005~1030, 1986.
- 2) 奥田 稔, 海野徳二, 川堀眞一, 他: アレルギー性鼻炎に対するAA-673点鼻液の臨床評価—クロモグリク酸ナトリウム点鼻液との比較対照試験—. 耳展 30 補2: 133~157, 1987.
- 3) 奥田 稔, 海野徳二, 川堀眞一, 他: アレルギー性鼻炎に対するAA-673錠の臨床評価—トラニラストカプセルとの二重盲検比較対照試験—. 耳展 31 補3: 281~307, 1988.
- 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: 1; 6447~6454, 1985.
- 5) Saijo T, Kuriki H, Ashida Y, et al: Mechanism of the action of amoxanox (AA-673), an orally active antiallergic agent. Int Arch Allergy Appl Immunol 78: 1; 43~50, 1985.
- 6) Saijo T, Makino H, Tamura S, et al: The antiallergic agent amoxanox suppresses SRS-A generation by inhibiting lipooxygenase. Int Arch Allergy Appl Immunol 79: 3; 231~237, 1986.
- 7) 栗木 久, 牧 良孝: ラットおよびモルモットの実験的アレルギー性鼻炎に対するAmlexanox(AA-673)の作用. 薬理と治療 14: 11; 6845~6852, 1986.
- 8) 江田昭英: 抗アレルギー薬の歴史と現況. アレルギーと抗アレルギー薬(宮本昭正, 他監修). 32~39頁, ライフサイエンス, 東京, 1988.
- 9) 田坂賢二: 抗アレルギー薬の作用機序. アレルギーと抗アレルギー薬(宮本昭正, 他監修). 40~57頁, ライフサイエンス, 東京, 1988.

(原稿採択: 平成元年6月2日 急載)
別刷請求先: 荻野 敏
〒553 大阪市福島区福島1-1-50
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室)