鼻アレルギーに対する塩酸アゼラスチンの効果

前田 学¹⁾・西岡 慶子¹⁾・内藤 好宏¹⁾
綾田 展明¹⁾・増田 游¹⁾・川崎康一郎²⁾
赤木 成子³⁾・栗田 宣子³⁾・水河 幸夫³⁾
小河原利彰⁴⁾・三崎 敬三⁴⁾・長谷川英夫⁵⁾
小坂 正和⁶⁾

Clinical Effect of Azelastine Hydrochloride
in Allergic Rhinitis

Manabu Maeta, Keiko Nishioka, Yoshihiro Naito
(Okayama University Medical School), et al

Sixty-six patients with perennial allergic rhinitis were treated with azelastine hydrochloride.

Based on the global improvement, two weeks after the beginning of the treatment, "moderate improvement or better" was observed in 42% of the patients, and "slight improvement or better" in 79%, and four weeks after, "moderate improvement or better" was observed in 55% of the patients, and "slight improvement or better" in 89%. On the records of diary for allergic rhinitis, sneezing, nasal discharge and nasal obstruction were improved in all patients.

These results indicate that azelastine hydrochloride is highly effective in the treatment of perennial allergic rhinitis.

Key words: azelastine hydrochloride, allergic rhinitis, diary for allergic rhinitis

緒 言

塩酸アゼラスチンは図1に示されるような化学構造を有しており、フタラゾン誘導体の中でも特に強い抗アレルギー活性と持続性を特徴とする化合物である。

今回我々は66例の鼻アレルギー患者に対してこの抗アレルギー剤である塩酸アゼラスチンを投与し、主としてその臨床効果について統計学的な検討を行い若干の知見を得たので報告した。

-
- 1) 岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室
 - 2) 川崎医科大学附属川崎病院耳鼻咽喉科
 - 3) 岡山赤十字病院耳鼻咽喉科
 - 4) 国立岡山病院耳鼻咽喉科
 - 5) 姫路聖マリア病院耳鼻咽喉科
 - 6) 府中総合病院耳鼻咽喉科

対象および方法

1. 対象

昭和62年1月から11月までの11カ月間に、各施設を受診した患者のうち三主徴、局所所見、皮膚テスト、誘発テスト、RAST法その他のアレルギーテストからアレルゲンの確定した通年性鼻アレルギー患者を対象とした。なお年齢は6歳以上、症状が中等症以上のものを対象とした。また以下の項目に該当する患者は対象から除外した。

- 1) 重症の慢性副鼻腔炎、肥厚性鼻炎を併発している患者。
- 2) 妊婦および妊娠している可能性のある患者。
- 3) 現在減感作療法を施行している患者。
- 4) その他、担当医が本調査に不適当とする患者。

2. 投与方法

塩酸アゼラスチン（アゼプチン®）を1錠中に1mg含有する錠剤を用い、1回1錠（1mg）、朝、就寝時の1日2回内服させ、投与期間は原則として4週間とした。

なお、DSCG、トラニラスト、フマル酸ケトチフェンなどの抗アレルギー剤は併用禁止とし、次の薬剤は試験薬剤の効果に影響を与えると考えられることから、なるべく併用を避けることとした。止むを得ず使用する場合は調査表の併用薬の欄に1週間毎の薬剤名と数量を記入

一般名：塩酸アゼラスチン（Azelastine hydrochloride）

化学名：(±)-4-(4-chlorobenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-1*H*-azepin-4-yl)-1(2*H*)-phthalazinone hydrochloride

分子式：C₂₂H₂₄ClN₂O・HCl

分子量：418.37

構造式：

図1

した。

- ・ステロイド剤
- ・γ-グロブリン剤
- ・抗ヒスタミン剤
- ・血管収縮剤
- ・降圧剤
- ・精神安定剤

来院時ネブライザーの適用は可、ステロイド（ベクロメタゾン）の噴霧剤を止むを得ず使用することは可とした。

3. 試験スケジュールと調査項目

1週間の導入期間原則として併用禁止薬の使用を中止し、その後4週間を投薬期間、さらに1～2週間を追跡期間とした。

下記の項目について図2に示すスケジュールに従って実施した。

1) 患者背景：試験開始時に患者の病型、好発期、重症度、主抗原、併発疾患、アトピー性疾患既往歴などについて調査し、調査表に記入した。重症度は原則として、表1に示す奥田の基準¹⁾に従って判定した。

2) 自覚症状および他覚的所見：投与開始直前と投与後2週間目および4週間目に自覚症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、嗅覚異常、日常生活の支障度）、他覚的所見（下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、鼻汁量、鼻汁の性状、可能であれば鼻汁中好酸球数）およびその他の

図2 試験スケジュール

表1 重症度の分類

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻汁			
		+++	++	+	-
鼻閉	+++	重	重	重	重
	++	重	中	中	中
	+	重	中	軽	軽
	-	重	中	軽	無

随伴症状について観察を行い、それぞれの程度を表2、表3に示す奥田の基準¹⁾に従って判定し調査表に記入した。

3) 鼻アレルギー日記、患者アンケート：試験開始時より終了まで患者に所定の鼻アレルギー日記を配布し、くしゃみ（発作回数）、鼻汁（擤鼻回数）、鼻閉（－，＋，＋，＋）について毎日記録させた。鼻閉については、（－）つまりらない、（＋）息がしにくくはないが少し鼻がつまる、（＋）鼻がつまって息がしにくい、（＋）鼻がつまって息ができない、とした。また、投与終了後に患者アンケートを配布し、薬剤の効果に対する印象を記入させた。

4. 判 定

1) 自覚症状および他覚的所見の改善度：調査表に記入された各症状、所見の程度に基づいて投与後2週間目、4週間目に投与前の状態と比較し総括的に判定した。

2) 全般改善度：投与後2週間目、4週間目

に、自覚症状および他覚的所見の改善、鼻アレルギー日記、患者アンケートを総括して全般的な改善について判定した。

3) 副作用：試験期間中の随伴症状および諸検査により副作用の有無を判定した。

4) 有用度：全般改善度に副作用等を考慮して判定した。

5) 鼻アレルギー日記における自覚症状の点数化による改善度：鼻アレルギー日記に記録された各症状について、くしゃみ（発作回数）と鼻汁（擤鼻回数）は実際の回数、鼻閉は（＋）につき1点の点数を与え1週間毎に集計し、1日の平均値を算出し、投与前および投与期間中の推移を比較検討した。

結 果

1. 患者背景

対象は 通年性鼻アレルギーの 外来患者66例で、その背景を表4に示した。平均年齢31.5歳、男28例（平均年齢26.6歳）、女38例（平均年齢

表2 自覚症状の程度

種 類 \ 程 度	＋＋	＋	＋	－
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 の 異 常	嗅覚脱失	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	(＋＋)と(＋)の中間	仕事にあまり支障が ない	な し

表3 他覚的所見の程度

種 類 \ 程 度	＋＋	＋	＋	－
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
鼻 汁 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
鼻汁中好酸球数	群 在	(＋＋)と(＋)の中間	弱拡ためだつ程度	0

35.2歳)であった。病型は鼻汁型が38例(57.6%)で最も多かった。重症度は重症25例(37.9%), 中等症36例(54.5%)であった。主抗原の大半はハウスダストとダニであった。

2. 自覚症状および他覚的所見の改善度

自覚症状および他覚的所見の総括判定を表5に示した。自覚症状では、投与後2週間で、良い以上40.9%, やや良い以上75.8%, 投与後4週間で、良い以上59.1%, やや良い以上87.9%であった。他覚的所見では、投与後2週間で、良い以上36.4%, やや良い以上59.1%, 投与後4週間で、良い以上51.5%, やや良い以上74.2%であった。

3. 全般改善度

表5に示すように、投与後2週間で、中等度改善以上42.2%, 軽度改善以上78.8%, 投与後4週間で、中等度改善以上54.5%, 軽度改

善以上89.4%であった。

4. 副作用

全症例において自覚的あるいは他覚的副作用は全く認められなかった。

5. 有用度

投与後2週間で、有用以上37.9%, やや有用以上78.8%, 投与後4週間で、有用以上37.6%, やや有用以上90.9%であった(表5)。

6. 鼻アレルギー日記における自覚症状の改善

図3に鼻アレルギー日記から集計した、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の1日平均値の推移を1週間毎に示した。投与前と投与後各週の効果に関してt検定を行った。くしゃみ発作回数は投与後1週間目より減少し投与後2週間目と3週間目では投与前との間に有意差($p < 0.05$)が認められた。擤鼻回数は投与後1週間目より減少し投

表4 患者背景

背景因子		例数	比率(%)
総症例数		66	
性	男	28	42.4
	女	38	57.6
年 齢	～19	16	24.2
	20～39	33	50.0
	40～59	13	19.7
	60～	4	6.1
病 型	くしゃみ型	15	22.7
	鼻汁型	38	57.6
	鼻閉型	20	30.3
	くしゃみ・鼻閉型	19	28.8
好 発 期	有	28	42.4
	無	37	56.1
	記載なし	1	1.5
	春	21	31.8
	夏	8	12.1
	秋	18	27.3
	冬	2	3.0
重症度	重症	25	37.9
	中等	36	54.5
	記載なし	5	7.6

背景因子		例数	比率(%)
主 抗 原	ハウスダスト	23	34.9
	ダニ	19	28.8
	スギ	5	7.6
	カモガヤ	4	6.1
	その他の	8	12.1
併 発 疾 患	有	26	39.4
	無	38	57.6
	記載なし	2	3.0
	ぜんそく	10	15.2
	皮膚炎	2	3.0
	副鼻腔炎	8	12.1
	肥厚性鼻炎	1	1.5
	鼻中隔弯曲症	6	9.1
	その他の	9	13.6
アトピー性疾患既往歴	有	17	25.7
	無	45	68.2
	記載なし	4	6.1
	ぜんそく	10	15.2
	皮膚炎	5	7.6
	湿疹	1	1.5
	薬物の他	3	4.5
	その他の	2	3.0

与後3週間目と4週間目では投与前との間に有意差 ($p < 0.05, 0.01$) が認められた。鼻閉スコアは投与後しだいに減少し、投与後4週間目では投与前との間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。すなわち、「くしゃみ」、「鼻汁」、「鼻閉」すべての症状について統計学的に有意な改善が認められた。

表 5 総括判定結果

		判 定 時 期	
		2 週間目	4 週間目
総 症 例 数		66	66
自覚症状改善度	著しく良い	9	16
	良　　い	18	23
	やや良い	23	19
	不　　変	14	7
	記　載　なし	2	1
	良　い　以　上	40.9%	59.1%
他覚的所見改善度	やや良い以上	75.8%	87.9%
	著しく良い	4	11
	良　　い	20	23
	やや良い	15	15
	不　　変	23	16
	記　載　なし	2	1
全 般 改 善 度	良　い　以　上	36.4%	51.5%
	やや良い以上	59.1%	74.2%
	著 明 改 善	11	20
	中 等 度 改 善	17	16
	軽 度 改 善	24	23
	無 効	12	5
有 用 度	記　載　なし	2	2
	中等度改善以上	42.4%	54.5%
	軽度改善以上	78.8%	89.4%
	きわめて有用	11	17
	有　　用	14	21
	やや有用	27	22
有 用 度	無　　用	11	5
	記　載　なし	3	1
	有 用 以 上	37.9%	37.6%
	やや有用以上	78.8%	90.9%

図 3 鼻アレルギー日記における自覚症状の推移

考 察

鼻アレルギーに対する治療薬剤の主たる作用機序としては、IgE 抗体産生の抑制、抗原・抗体反応によって起こるケミカルメディエーター遊離の抑制、あるいはそれらによる種々の組織反応の抑制の三つの作用点が想定されている²⁾。一方、特異的 IgE 抗体産生を抑制することは現在非常に困難であるとされ従来から開発されて来た鼻アレルギー治療薬剤のほとんどは、それ以外の作用機序のうちいずれか、あるいは両者の作用機序を併有しているといわれる。今回我々が主としてその効果について調査検討した塩酸アゼラスチンも、これらの作用機序を有し比較的広範な薬理作用をもつ鼻アレルギー治療薬剤であることが知られている。

アレルギー反応の場における塩酸アゼラスチンの薬理作用は、大別すると次に述べるようなものを挙げることができる。すなわち好塩基性細胞からのヒスタミン遊離抑制および拮抗作用^{3)~7)}、ロイコトリエンの産生・遊離抑制作用および拮抗作用⁸⁾⁹⁾、抗血小板活性化因子(PAF)作用^{9)~11)}、さらにこれらの作用の発現機序に関連して、カルシウムの細胞内流入阻害作用³⁾¹²⁾¹³⁾や、5-リポキシゲナーゼ阻害作用⁸⁾、細胞内c-AMPの上昇作用¹⁴⁾、および細胞膜安定化作用¹⁴⁾¹⁵⁾など現在までに多数の抗アレルギー作用が報告されて来た。従って塩酸アゼラスチンの臨床応用における抗アレルギー作用は以上のような多彩な効果が互いに相乗して発揮されているものと推定される。

本調査における2週間後、4週間後の臨床効果は表5に示すような結果となった。奥田など^{16)~22)}の報告によると、全般改善度70~90%、有用度69~90%、自覚症状改善度66~90%、他覚的所見改善度51~80%という結果であり、これは対象、実験方法などが異なるため同列に論じることにはできないが、我々の結果と近似する値であり極めて高い臨床効果が認められた。また、担当医による総括判定から得た結果の集計からも他覚的所見の改善に比べ自覚症状の改

善が特に優れている。一方、その他の抗アレルギー剤、例えばフマル酸ケトチフェン²³⁾、オキサトミド²⁴⁾、トラニラスト²⁵⁾、アンレキサノクス²⁶⁾などの効果と比較しても我々の得た調査結果は優るとも劣らない有効率を示した。

本調査では使用薬剤に対するプラセボ薬剤を使用していないが、奥田ら¹⁸⁾の報告による塩酸アゼラスチンとプラセボとの二重盲検試験における内服プラセボの有効率41.3%からプラセボ効果を推定すると、十分にプラセボとは有意に優れた有効性が得られていると推定された。

本調査における鼻アレルギー日記から算定した結果から、塩酸アゼラスチンは「くしゃみ」、「鼻汁」、「鼻閉」すべての症状に対し奏効し改善していることが認められた。従来の報告では、「くしゃみ」、「鼻汁」の改善には優れているが、「鼻閉」の改善は劣るとしたものが多いが^{16)~18)21)}、この理由として非発作時における持続的な鼻閉は鼻粘膜とくに甲介粘膜の不可逆的な結合組織の変性増殖や、局所自律神経の長期的異常などによる肥厚により生じたものであり、抗アレルギー剤はこの点に関しては奏功しないのではないかと考えられて来た¹⁶⁾。しかしながら、我々の調査では長期使用において「鼻閉」にも同様に改善が認められたことは特記すべきことと考えられる。

塩酸アゼラスチンはアレルギー反応に対し広範な薬理作用を有することが知られている。すなわちヒスタミンのみならずロイコトリエン、血小板活性化因子(PAF)などにも関与する。ヒスタミンは粘膜固有層の血管壁を直接刺激して循環障害をひきおこし、これが鼻閉の原因となり²⁷⁾、ロイコトリエン D₄ および血小板活性化因子(PAF)も鼻粘膜に直接作用することにより鼻粘膜腫脹をおこすことが知られている²⁸⁾²⁹⁾。また、鼻粘膜の腫脹を来す作用効果について比較すると、ロイコトリエン D₄、血小板活性化因子(PAF)、ヒスタミンの順に強いといわれている²⁹⁾³⁰⁾。塩酸アゼラスチンは、このように鼻閉の原因となるロイコトリエン、血小板活

性化因子 (PAF), ヒスタミンに対して直接拮抗作用を持ち, ロイコトリエンについては産生遊離抑制作用, ヒスタミンについては遊離抑制作用を持っているので, このような多彩な作用機序を有するために「鼻閉」を軽減したものともしよう。

以上, 我々の今回の調査結果から塩酸アゼラスチンは問題となるような副作用を特に有さず, 鼻アレルギーの三主徴である「くしゃみ」, 「鼻汁」, 「鼻閉」のいずれにおいても効果を示す有用な薬剤であることがわかった。

結 語

66例の通年性鼻アレルギー患者に対して塩酸アゼラスチンを投与し以下の結果を得た。

1) 全般改善度は, 投与後2週間目で, 中等度改善以上42.4%, 軽度改善以上78.8%, 投与後4週間目で, 中等度改善以上54.5%, 軽度改善以上89.4%であった。

2) 有用度は, 投与後2週間目で, 有用以上37.9%, やや有用以上78.8%, 投与後4週間目で, 有用以上37.6%, やや有用以上90.9%であった。

3) 鼻アレルギー日記における自覚症状の推移では, 「くしゃみ」, 「鼻汁」, 「鼻閉」すべてに統計学的に有意な改善が認められた。

4) 全症例中, 副作用を認めたものはなかった。

以上の結果から塩酸アゼラスチンは通年性鼻アレルギーに対し優れた臨床効果が期待できる有用な薬剤であると考えられた。

本論文の要旨は第14回日耳鼻中国地方部会連合講演会にて口演発表した。

参考文献

- 1) 奥田 稔: 治療方針のたて方. 鼻アレルギー診療の実際 (奥田 稔編). 179~188頁, 金原出版, 東京, 1979.
- 2) 江田昭英, 永井博式: 抗アレルギー剤. 薬局 30: 281~287, 1979.
- 3) Chand N, Pillar J, Diamantis W, et al: Inhibition

of calcium ionophore (A23187)-stimulated histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine; implications for its mode of action. *Europ J Pharmacol* 96: 227~233, 1983.

- 4) Tasaka K and Akagi M: Anti-allergic properties of a new histamine antagonist, 4-(p-chlorobenzyl)-2-[N-methyl-perhydroxyazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinone hydrochloride. *Arzneim Forsh/Drug Res* 29 (I): 3; 488~493, 1979.
- 5) Zechel HJ, Brock N, Lenke D, et al: Pharmacological and toxicological properties of azelastine, a novel antiallergic agent. *Arzneim Forsh/Drug Res* 31(II): 8; 1184~1193, 1981.
- 6) Katayama S, Akimoto N, Shionoya H, et al: Anti-allergic effect of azelastine hydrochloride on immediate type hypersensitivity reactions in vivo and in vitro. *Arzneim Forsh/Drug Res* 31(II): 8; 1196~1203, 1981.
- 7) Yamanaka T, Shoji T, Murakami M, et al: Effects of azelastine hydrochloride, a new anti-allergic drug, on the gastrointestinal tract. *Arzneim Forsh/Drug Res* 31(II): 8; 1203~1206, 1981.
- 8) 片山 敏, 角田 創, 佐久間義範, 他: Azelastine のロイコトリエン産生・遊離抑制作用およびロイコトリエン拮抗作用. *Prog Med* 6: 1173~1178, 1986.
- 9) 折笠悦子, 加藤義則, 田島鉄弥: Azelastine のロイコトリエン拮抗作用および PAF 誘発気道収縮抑制作用. *Prog Med* 7: 2031~2036, 1987.
- 10) 小杉忠誠, 中村真理子, 仲吉博彦, 他: 鼻アレルギーにおける血小板機能の意義 1. アレルギー性鼻炎患者における Azeptin 投与前後の血液凝固線溶血小板機能の推移. 耳鼻 33: 852~858, 1987.
- 11) 藤森 徹, 原田耕吉: Azelastine のヒト血小板における抗 Platelet activating factor (PAF) 作用. 診と薬 23: 2251~2253, 1986.
- 12) 高中紘一郎: アゼラスチンの多形核白血球に及ぼす影響—アラキドン酸カスケード阻害機構—. *Prog Med* 7: 275~278, 1987.
- 13) 洲崎悦子, 昇 公一, 小林純郎, 他: モルモット多形核白血球の刺激応答反応に対する Azelastine の阻害作用. 診断と治療 75: 2551~2556, 1987.

- 14) 赤木正明, 見尾光庸, 田坂賢二, 他: Azelastine のHistamine 遊離抑制機序. 応用薬理 26: 191~198, 1983.
- 15) 洲崎悦子, 洲崎敏伸, 昇 公一, 他: 赤血球の構造と機能に対する Azelastine の作用. Prog Med 7: 1325~1330, 1987.
- 16) 奥田 稔, 馬場俊吉, 堤 昌巳, 他: 鼻アレルギーに対する E-0659 の臨床成績. 耳展 23 補 6: 441~461, 1980.
- 17) 奥田 稔, 古内一郎, 堤 昌巳, 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 補 6: 563~604, 1983.
- 18) 奥田 稔, 石井哲夫, 古内一郎, 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—placebo との二重盲検群間比較試験—. 耳展 26 補 6: 606~645, 1983.
- 19) 高坂知節, 郭 安雄, 河本和友, 他: 鼻アレルギーに対する E-0659 (Azelastine) の長期投与における臨床的検討. 耳鼻 29: 634~650, 1983.
- 20) 榎本和子, 荒ひろみ, 砂金秀充, 他: 鼻アレルギーに対する E-0659 の使用経験. 臨床と研究 60: 3114~3122, 1983.
- 21) 奥出芳博, 矢島 洋, 海野徳二: 小児の通年性鼻アレルギーに対する E-0659(azelastine hydrochloride) 顆粒の臨床成績の検討. 臨床と研究 61: 1341~1346, 1984.
- 22) 大迫 茂人: 鼻アレルギーに対する E-0659 (Azeptin®) の高用量での臨床使用成績. 診と薬 20: 1005~1014, 1983.
- 23) 奥田 稔, 大塚博邦, 福田 諭, 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 補 4: 347~384, 1983.
- 24) 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 補 3: 386~405, 1984.
- 25) 奥田 稔, 石川 喙, 斎藤洋三, 他: 通年性鼻アレルギーに対する N-5' の臨床評価—多施設群間比較二重盲検法による検討—. 耳展 26 補 3: 211~250, 1983.
- 26) 奥田 稔, 海野徳二, 川堀真一, 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.
- 27) 奥田 稔, 坂口幸作, 大塚博邦: 鼻のアレルギー. 臨床医 9: 567~570, 1983.
- 28) 寺田修久, 今野昭義, 安藤英樹, 他: 鼻アレルギーとロイコトリエン(第1報) 誘発鼻汁中からのロイコトリエンの抽出, 測定および鼻粘膜に対するロイコトリエン C₄, D₄ の作用について. 日耳鼻 90: 1196~1207, 1987.
- 29) 今野昭義, 寺田修久, 安藤英樹, 他: 鼻粘膜腫脹, 鼻粘膜過敏性を与える血小板活性化因子(PAF) の影響について. 耳鼻免疫アレルギー 5: 2: 24~25, 1987.
- 30) 今野昭義: 微小循環における血管と白血球の反応 part 2 鼻アレルギーにおける鼻過敏症状の発症機序. 炎症 8: 2: 103~114, 1988.

(原稿採択: 平成元年 2 月 3 日 急載)
別刷請求先: 前田 学
〒700 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室