Ketotifen の鼻粘膜過敏性改善効果

久松 建一・中澤 勉・中澤 真理
岸保 鉄也・村上 嘉彦

Effect of Ketotifen on Rhinitis with Nasal Hyperresponsiveness

Ken-ichi Hisamatsu, Tsutomu Nakazawa, Mari Nakazawa
Tetsuya Ganbo and Yoshihiko Murakami
(Yamanashi College of Medicine)

Eleven patients with perennial allergic rhinitis were treated with 2mg of ketotifen, an anti-allergic drug, for 8 weeks, and the clinical effect and improvement on hyperresponsiveness of the nasal mucosal glands to acetylcholine chloride were studied. Acetylcholine chloride was employed at low concentrations of 1 μ g/ml and 10 μ g/ml to provoke nasal secretion without sneezing. The provoked nasal secretions were measured by a fluorestin-stained thread method.

Overall improvement of the nasal symptoms was 81.8% with no side effects. Acetylcholine provoked nasal secretion was significantly inhibited with 1 μ g/ml ($p < 0.01$) and 10 μ g/ml ($p < 0.05$).

Key words: ketotifen, hyperresponsiveness, fluorestin-stained thread method

はじめに

鼻粘膜の非特異的過敏性は鼻アレルギーの重要な臨床的特徴の一つである。最近の研究はアレルギー暴露によって、即時反応の後に、遅発反応とともに局所に非特異的過敏性の発現することを明らかにしている。

鼻粘膜の非特異的過敏性は鼻アレルギー患者の長期的治療の観点から極めて重要な問題である。今回、抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬 ketotifen(商品名: ザジテン®)を鼻アレルギー患者に投与して鼻粘膜の非特異的過敏性に対する改善効果を検討するために低濃度の acetylcholine による鼻粘膜感受性テストを投与前後に行った。acetylcholine は、低濃度で

は知覚神経を刺激せずに分泌腺のみを刺激する。即ち、低濃度ではくしゃみを誘発せずに鼻汁の分泌のみを誘発することが知られる。従って、鼻粘膜の分泌腺の感受性について鼻汁を指標に検討が可能である。低濃度の acetylcholine 刺激が最適と考え、フルオレスチン染色糸を用いて検討したので報告する。

対 象

昭和62年11月から昭和63年7月までに山梨医科大学耳鼻咽喉科外来を受診し通年性鼻アレルギーと診断された11例を対象とした。鼻症状の重症度は中等症から重症でアレルギー皮内反応又はIgE RAST 陽性、鼻誘発反応および鼻汁中好酸球数増多のいずれか2つ以上陽性を示す

患者とした。

なお、花粉症患者、薬効判定を著しく防げる鼻疾患の合併症を有する患者および抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、副腎皮質ステロイド剤、血管収縮点鼻剤、降圧剤等の併用が避けられない患者、抗ヒスタミン剤投与により眠気を経験した患者は除外した。

試験方法

試験薬剤投与前1週間の観察期間をおき、その後 ketotifen を朝食後と就寝前の1日2回1カプセル(1mg)ずつ1日2カプセルを8週間投与した。

観察項目および方法

アレルギー検査としてアレルゲン皮膚試験、鼻粘膜誘発試験、IgE RAST を施行し、鼻アレルギー日記によって鼻症状を観察した。鼻症状の重症度、鼻症状の程度、鼻粘膜所見の程度の判定は奥田の基準¹⁾に従った。副作用、臨床検査、ketotifen の服用状況を検討し、さらに観察期間と ketotifen 投与後にアセチルコリン刺激による鼻粘膜過敏性試験を実施した。1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 又は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ アセチルコリン生理食塩水をマイクロシリンジにて両側下鼻甲粘膜に各々 10 μl 滴下し、1分間に分泌される鼻汁量をフルオレスチン染色糸を用いて測定した。

効果判定

観察期間と ketotifen 投与終了時に各症状および副作用を比較して症状別効果判定、全般改善度、安全度、有用度、患者の印象をそれぞれ判定した。

また、統計学的解析は paired t 検定を行い検討した。

結 果

対象とした患者一覧表を表1にした。年齢は7歳から43歳で平均17.3歳、性別は男性5例、女性6例とほぼ半数ずつであった。

体重は平均41.7kg、重症度は重症5例、中等度6例、病型は、くしゃみ鼻汁型4例、くしゃみ鼻閉型6例、鼻閉型1例で、鼻閉を伴ったものが多かった。主抗原は全てHDであった

が、重複抗原はカモガヤ5例、スギ5例、timothy 2例、ヨモギ1例に認められた。重複抗原の無いものは1例であった。

図1にアセチルコリン誘発試験の鼻汁量の推移を示した。アセチルコリン濃度 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ではくしゃみを誘発するため、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で誘発(I法)を行なった群では ketotifen 投与前平均 $25.2 \pm 12.2 \text{ mm}$ であったが投与後は $10.0 \pm 12.1 \text{ mm}$ と有意に減少した ($p < 0.01$)。

アセチルコリン濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にして誘発(II法)を行なった群では投与前 $84.4 \pm 18.7 \text{ mm}$ が投与後 $71.0 \pm 24.1 \text{ mm}$ と有意に減少した ($p < 0.05$)。

鼻症状および鼻粘膜所見の程度の推移を図2、図3に示した。

くしゃみ発作の程度は投与前、 1.64 ± 0.92 が投与後 0.73 ± 0.65 と有意に改善した ($p < 0.01$)。鼻汁も 2.09 ± 0.83 が 1.18 ± 0.75 と有意に改善した ($p < 0.01$)。鼻閉では、 1.45 ± 0.69 が 0.91 ± 0.70 と有意ではないが減少傾向が見られた

図1 鼻汁量(アセチルコリン誘発)

表 1 患者一覧表

症例番号	患者名	年齢	性別	体重 (kg)	重症度	症 型	主抗原名	重複抗原名	全般改善度	安全度	有用度
1		7	女	21	重症	くしゃみ発作・鼻汁型	H. D	timothy、カモガヤ	改 善	副作用なし	有 用
2		7	男	22	中等症	くしゃみ・鼻閉型	H. D	timothy	改 善	〃	極めて有用
3		10	女	30	中等症	くしゃみ・鼻閉型	H. D	ヨモギ	軽度改善	〃	やや有用
4		12	女	20	中等症	鼻閉型	H. D	カモガヤ	改 善	〃	有 用
5		14	男	19	中等症	くしゃみ発作・鼻汁型	H. D	—	著明改善	〃	極めて有用
6		15	男	67	重症	くしゃみ発作・鼻汁型	H. D	カモガヤ	改 善	〃	有 用
7		16	男	62	中等症	くしゃみ・鼻閉型	H. D	カモガヤ、スギ	改 善	〃	有 用
8		18	女	40	重症	くしゃみ・鼻閉型	H. D	スギ	改 善	〃	有 用
9		31	女	58	重症	くしゃみ・鼻閉型	H. D	スギ	改 善	〃	やや有用
10		43	女	65	重症	くしゃみ発作・鼻汁型	H. D	スギ	軽度改善	〃	有 用
11		17	男	55	中等症	くしゃみ・鼻閉型	H. D	スギ、カモガヤ	改 善	〃	有 用

表 2 評 価

全般改善度									
著明改善	改 善	軽度改善	不 変	悪 化	計				
1 (9.1)	8 (72.7)	2 (18.2)	0	0	11				
9 (81.8)									
11 (100.0)									
安 全 度									
副作用なし	軽度の副作用あり	中等度の副作用あり	高度の副作用あり	計					
11 (100.0)	0	0	0	11					
有 用 度									
極めて有用	有 用	やや有用	無 用	有 害	計				
2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	0	0	11				
9 (81.8)									
11 (100.0)									

知覚神経を刺激せずに鼻汁を誘発する点にある。われわれはこれまでの検討で、鼻アレルギー患者の鼻粘膜の非特異的過敏性を低濃度 acetylcholine 鼻粘膜感受性テストによって証明している。すなわち、鼻アレルギー患者の鼻粘膜は正常者のそれよりも有意に鼻汁量が多く誘発された⁸⁾。

従って、フルオレスチン染色系による鼻汁測定法は鼻アレルギー患者の鼻粘膜とくに鼻汁の分泌腺の過敏性を定量的に表わす適切で敏感な方法であると考えられる。

抗アレルギー剤 ketotifen は H_1 -receptor を介する抗ヒスタミン作用と、肥満細胞よりの SRS-A, histamine, PAF 等の chemical mediator の遊離抑制⁹⁾¹⁰⁾、喘息患者の肺への好酸球の集積抑制¹¹⁾、アトピー性皮膚炎患者における低比重好酸球発現の抑制¹²⁾に加え好酸球よりの ECP, MBP, EPO 等の組織障害性蛋白の脱顆粒をも抑制すると考えられている。従って、ketotifen は即時型反応および遅発型反応を含めた広範な抗アレルギー作用を有し、奥田ら¹³⁾¹⁴⁾によって通年性鼻アレルギーおよびスギ花粉症に対する臨床的効果が証明されている。

ketotifen のアセチルコリン刺激に対する効果は $1 \mu\text{g/ml}$ の濃度と $10 \mu\text{g/ml}$ では鼻汁分泌量に差が見られたがその抑制量は同様で有意の差を示した ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。また、鼻症状のくしゃみ、鼻汁、鼻閉、また鼻粘膜所見では色調、水性分泌量、および鼻汁の性状の程度は有意に改善した。総合的評価では改善以上81.8%であり全例に何らかの改善効果を示した。

即ち、ketotifen は鼻粘膜過敏性の亢進を抑制し、さらに鼻粘膜所見をも改善して鼻アレルギーの改善に有効であり、これは広範な抗アレルギー作用を有する為と考えられた。

結 語

鼻アレルギー患者11例に常用量の ketotifen を8週間投与して鼻粘膜過敏性、鼻症状、および鼻粘膜所見に対する効果、末梢血好酸球動態を検討し以下の結果を得た。

1. ketotifen はアセチルコリン刺激による誘発鼻汁量を有意に抑制し、鼻粘膜の過敏性を改善した ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

2. くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻粘膜の色調、水性分泌量、および鼻汁の性状を有意に改善した ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

3. 末梢血好酸球は8.71%から7.14%へ減少したが有意ではなかった。

4. 全般改善度では改善以上81.8%であり、やや改善以上は100%であった。

5. 副作用は認められなかった。

6. 有用度では有用以上81.8%、やや有用以上は100%であった。

以上より、ketotifen は鼻粘膜過敏性を抑制し、鼻アレルギーに有効で安全な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 奥田 稔：鼻アレルギー診療の実際。186～188頁，金原出版，東京，1979。
- 2) Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, et al : Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa in vitro. *J Allergy Clin Immunol* **86** : 52～63, 1990.
- 3) Pelikan Z and Pelikan-Filipek M : Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response. *J Allergy Clin Immunol* **83** : 1068～1079, 1989.
- 4) 久松建一，岸保鉄也，村上嘉彦，他：鼻アレルギーにおける鼻粘膜非特異的過敏性発現機序に関する一考察。耳鼻免疫アレルギー **6** : 1 ; 56～64, 1988.
- 5) Ganbo T and Hisamatsu K : Mucosal dysfunction and damage induced by platelet activating factor (PAF). *Acta Otolaryngol (Stockh)* **110** : 427～438, 1990.
- 6) Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, et al : Platelet activating factor induced respiratory mucosal damage. *Lipids* (in press)
- 7) Ganbo T, Hisamatsu K, Nakazawa T, et al : Platelet activating factor (PAF) effects on ciliary activity of human paranasal sinus

- mucosa in vitro. Rhinology (in press)
- 8) Makiyama K, Kikuchi K and Hisamatsu K : A study of nasal secretion provoked by acetylcholine. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Vol. II (ed by Sacristén T, Alvarez-Vicent JJ, Bartual J, et al). pp 1735~1738, Kugler & Ghedini Publications, Amsterdam, 1991.
- 9) Martin U and Römer D : The pharmacological properties of a new orally active antianaphylactic compound ; ketotifen, a benzocycloheptathiophene. *Arzneim-Forsch* 28 : 770~782, 1978.
- 10) Tomioka H, Yoshida S, Tanaka M, et al : Inhibition of chemical mediator release from human leukocytes by a new anti-asthma drug, HC20-511 (ketotifen). *Monogr Allergy* 14 : 313~317, 1979.
- 11) 湯川龍雄, 福田 健, 天下井正弘, 他 : 実験的気道アレルギーにおける late phase response の組織像. 第3回免疫薬理シンポジウム議事録 (富岡玖夫編). 117~137頁, (株) デー・エム・ペー・ジャパン, 東京, 1985.
- 12) 宮里 稔, 津田真吾, 笠田 守, 他 : アトピー性皮膚炎患者の好酸球比重分布に及ぼす Ketotifen の影響. *炎症* 8 : 3 ; 260~262, 1988.
- 13) 奥田 稔, 大塚博邦, 福田 諭, 他 : 通年性鼻アレルギーに対する HC20-511 (ketotifen) と clemastinefumarate 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.
- 14) 奥田 稔, 古内一郎, 佐々木好久, 他 : スギ花粉症に対するケトチフェン季節前投与の予防効果. *耳展* 29 補3 : 277~293, 1986.
- (原稿受付 : 平成3年5月29日
原稿採択 : 平成3年6月7日 急載
別刷請求先 : 久松建一
〒409-38 山梨県中巨摩郡王穂町下河東1110
山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室)