スギ花粉症における初期治療の客観的評価

加藤 昌志¹⁾²⁾・服部 琢³⁾・喜多村真弓³⁾
別府 玲子³⁾・柳田 則之¹⁾

Objective Evaluation of Prophylactic Treatment for Pollinosis

Masashi Kato and Noriyuki Yanagita
(Nagoya University)

Mayumi Kitamura, Reiko Beppu and Taku Hattori
(Nagoya University Branch Hospital)

In this objective evaluation of the efficacy of prophylactic treatment for Japanese cedar pollinosis during natural allergen exposure, topical ketotifen (0.3~0.4 mg/day) was administered during the spring of 1992. Ten patients received prophylactic treatment, and others were treated after the onset of symptoms. Subjective symptom scores, blood eosinophil counts and serum MBP values were examined and compared.

The total subjective symptom scores, blood eosinophil counts and serum MBP values in the prophylactic treatment group were significantly lower than in the group treated after the onset of symptoms. Thus, the effect of prophylactic treatment can be evaluated objectively.

Key words: ketotifen, MBP, pollinosis, prophylactic treatment, natural allergen exposure

はじめに

ケトチフェンはケミカルメディエーター遊離抑制作用、抗ヒスタミン作用^{1)~3)}を持つ抗アレルギー剤であり、予防的に経口または局所投与することにより花粉症の自覚症状を軽減できることが認められている^{4)~6)}。しかし、自然飛散の初期治療の効果が客観的データにて考察された研究は少ない。

Major basic protein (MBP) は Gleich ら⁷⁾⁸⁾により好酸球より分離された顆粒蛋白である。MBP は気道上皮細胞に対する上皮の剥離、線毛運動の傷害作用⁹⁾¹⁰⁾、ヒスタミン遊離作用¹¹⁾

など種々の作用を持ち、アレルギー疾患に深く関与していることが明らかにされつつある。さらに、Hisamatsu ら¹²⁾は MBP がヒトの上気道上皮に対して障害性を持つことを、Andrew ら¹³⁾は花粉症患者において粘膜下組織の抗 MBP 抗体が飛散前に比較して飛散期に有意に上昇していることを報告しており、MBP と鼻アレルギーの関係も注目されはじめている。しかし、MBP の鼻アレルギー病態への関与に対する詳細な検討は未だ少ない。

今回我々は、自然飛散状態におけるスギ花粉症患者の血中好酸球数および血清 MBP 値など

1) 名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 名古屋大学医学部免疫学教室

3) 名古屋大学分院耳鼻咽喉科

を測定し、自覚症状との関係を検討した。さらに、これらをパラメーターとして用いて初期治療の効果をより客観的に評価することを目的として研究を施行した。

対象および方法

1. 花粉飛散：愛知県衛生部発表の1992年度名古屋地区のスギ花粉の飛散状況を示した(図1)。これに基づき1992年2月28日より4月

8日までを飛散期とした。

2. 研究計画：スギ花粉症患者のボランティア(10例)に対して1992年1月16日よりケトチフェン点鼻(0.3～0.4 mg/日)のみの初期治療を施行し、これを初期治療群とした。さらに、飛散開始約2週間後である1992年3月12日よりケトチフェン点鼻の治療を開始したスギ花粉症患者のボランティア(10例)を非初期治療群とした。

図1 1992年度名古屋市スギ花粉飛散状況

表1 鼻閉、鼻汁、くしゃみ、嗅覚、日常生活の支障度に関するアンケート結果

種 類	程 度			
	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 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	仕事に手がつかないほど苦しい	(++)と(+)の間	仕事にあまり差し支えない	支障なし

5種類の自覚症状について卅を3点、++を2点、+を1点、—を0点とし、この合計点(15点満点)で総合自覚症状を評価した。

飛散期(3月11日)に自覚症状, 血中好酸球数, 血清 MBP 値が測定され, 投薬の施行されていない非初期治療群において自覚症状, 血中好酸球数および血清 MBP 値のそれぞれに対する相関関係を調べるとともに, 両群間でこれらのパラメーターが比較された。尚, 1992年の名古屋地区の花粉飛散量は平年に比べてかなり少なかったため, 両群とも飛散終了までケトチフェン点鼻以外の薬剤は使用しなかった。

3. 対象: 患者はすべて毎春鼻閉, くしゃみ, 鼻汁などの鼻アレルギー症状が出現し, RAST がスギのみ $\pm$ 以上陽性で, 他に鼻疾患を有しない者とした。初期治療群は10名(平均年齢34歳), 非初期治療群は10名(平均年齢33歳)である。両群間において臨床症状の既往歴および RAST スコアに有意差は認めなかった。

4. 自覚症状の評価: 両群とも3月11日に鼻閉, 鼻汁, くしゃみ, 嗅覚, 日常生活の支障度に関するアンケート(表1)を施行し¹⁴⁾, Svensson ら¹⁵⁾の方法を参考にして5項目の合計点にて総合自覚症状(15点満点)を評価した。

5. MBP の分析: 血液は午前10:00から2時間の間に採取され, ただちに血清を分離後 -80°C にて保存された。MBP 値は二抗体競合法^{16)~18)}により radioimmunoassay で測定された。(測定は Mayo Medical Laboratory に依頼した。)

6. 統計学的解析: Wilcoxon 検定, Spearman の順位相関係数を用いて統計学的解析を施行した。危険率5%未満($p<0.05$)を統計学的有意差とした。

結 果

1. 自覚症状, 血中好酸球数および血清 MBP 値の各相関関係

飛散期(3月11日)での非初期治療群(10例)における総合自覚症状スコアと血中好酸球数または血清 MBP 値の相関関係および血中好酸球数と血清 MBP 値の相関関係を表2に示した。未治療の状態で総合自覚症状スコアと血清好酸球数, 総合自覚症状スコアと血清 MBP 値, 血清

好酸球数と血清 MBP 値の相関関係を調べたが, いずれも有意な相関を示すには至らなかった。

2. 初期治療群と非初期治療群での各パラメーターの比較

飛散中(3月11日)での初期治療群(10例)及び非初期治療群(10例)における総合自覚症状スコア, 血中好酸球数, 血清 MBP 値の比較を表3に示した。総合自覚症状スコアと血清 MBP 値に関しては危険率1%以下で, 血清好酸球数に関しては初期治療群は危険率5%以下で, 初期治療群は非初期治療群に比べて有意に抑制された。

考 察

スギ花粉症において血中好酸球は飛散期に有意に増加することが知られ, 血液からもアレルギーの病態を知ることができる¹⁶⁾。我々は, 花粉飛散期における未治療のスギ花粉症患者の自覚症状, 血中好酸球数および血清 MBP 値の各相関関係を検討するとともに, これらをパラメーターとして用いて初期治療の効果をより客観的データで評価した。

最近の研究により, 好酸球および顆粒蛋白が鼻アレルギーの病態に深くかかわっていることが認められるようになってきた^{7)~13)}。本研究

表2 飛散期での非初期治療群(10例)における総合自覚症状スコアと血中好酸球数または血清 MBP 値の相関関係および血中好酸球数と血清 MBP 値の相関関係(R=相関係数)

	血中好酸球数	血清 MBP 値
総合自覚症状スコア	R=0.48 N.S.	R=0.41 N.S.
血清 MBP 値	R=0.46 N.S.	—

表3 飛散期での総合自覚症状スコア, 血中好酸球数および血清 MBP 値における初期治療群と非初期治療群の比較

	初期治療群 (10例)	非初期治療群 (10例)
総合自覚症状スコア	3.6 $\pm$ 3.5	8.5 $\pm$ 2.6**
血中好酸球数(/ μ l)	201 $\pm$ 185	364 $\pm$ 162*
血清 MBP 値(ng/ml)	483 $\pm$ 111	658 $\pm$ 164**

においては症例数が少ないため、血中好酸球数と自覚症状、血清 MBP 値と自覚症状、血中好酸球数と血清 MBP 値のいずれも統計学的に有意の相関関係を得るには至らなかった。しかし、これらの各相関係数は決して低値を示しているわけではなく、症例数の増加とともにこれらが有意になる可能性が示唆された。

一方、近年花粉症に対する初期治療の有用性が認められつつある^{4)~6)}。しかし、自然飛散の花粉症に対する初期治療の効果の評価は、ほとんどが自覚症状のみで行なわれている。本研究では、自覚症状に加え血中好酸球数と血清 MBP 値を用いてより客観性の高い評価を試みた。花粉飛散中において初期治療群は総合自覚症状のみならず血中好酸球数、血清 MBP 値も非初期治療群に比較して有意に低値を示した。これは、ケトチフェンが好酸球、MBP の上昇を抑制する作用を持つ可能性を示している。さらに、点鼻薬により血清 MBP 値が抑制されることは、血清中の MBP の上昇は大部分が鼻粘膜からの再吸収によるものである可能性を示していると考えられる。

まとめ

自然飛散状態における未治療のスギ花粉症患者の自覚症状、血中好酸球数および血清 MBP 値の各相関関係を検討した。さらに、これらをパラメーターとして用いて初期治療の効果をより客観的に評価することを目的として研究を施行した。

血中好酸球数と自覚症状、血清 MBP 値と自覚症状、血中好酸球数と血清 MBP 値のいずれも有意の相関関係を得るには至らなかった。しかし、各相関係数は低値ではなく、症例数の増加とともに有意になる可能性が示唆された。さらに、ケトチフェン初期治療群は非初期治療群と比較して有意に飛散中の血中好酸球数、血清 MBP 値の上昇が抑制されることを提示し、これにより自覚症状が緩和される可能性を示すとともに初期治療の効果をより客観的に評価した。

参考文献

- 1) Martin U and Romer D : The pharmacological properties of a new orally active antianaphylactic compound ; ketotifen a benzocycloheptathiophen. *Arzeim-Forsch* **28** : 770~782, 1978.
- 2) Ney UM, Bretz U, Martin U et al : Pharmacology of ketotifen. *Res Clin Forumus* **4** : 9~16, 1982.
- 3) Kumagai A and Tomioka H : Pharmacological models for characterizing new antiasthmatics. *Triangle* **17** : 135~140, 1978.
- 4) Businco L, Bellinoi P, Benincori N, et al : Oral ketotifen versus disodiumcromoglycate nasal spray for the prophylactic treatment of pollen-induced allergic manifestations. *Current Therapeutic Research* **35** : 239~246, 1984.
- 5) Mellillo G, D'amato G, Cocco G, et al : Double-blind placebo-controlled study on ketotifen in seasonal allergic rhinitis. *Current Therapeutic Research* **34** : 350~356, 1983.
- 6) Konno A, Yamakoshi T, Katagiri J, et al : The effect of topical use of antiallergic drugs on reactivity of the nasal mucosa to histamine. *Otologia Fukuoka* **36** : 252~257, 1990.
- 7) Gleich GJ, Loegering DA and Maldonado JE : Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules. *J Exp Med* **137** : 177~253, 1986.
- 8) Gleich GJ, Loegering DA, Mann KG, et al : Comparative properties of the Charcot-Leyden crystal protein and the major basic protein from human eosinophils. *J Clin Invest* **57** : 633~640, 1976.
- 9) Motojima S, Frigas E, Loegering DA, et al : Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis* **139** : 801~805, 1989.
- 10) Frigas E, Loegering DA and Gleich GJ : Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* **42** : 35~43, 1980.
- 11) O'Donnel MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, et al : Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic pro-

- tein. *J Exp Med* **157** : 1981~1991, 1983.
- 12) Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, et al : Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal mucosa in vitro. *J Allergy Clin Immunol* **1** : 52~63, 1990.
- 13) Andrew MB, Mikila RB, Vincent C, et al : Immunohistology of nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis ; increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* **4** : 877~883, 1992.
- 14) Okuda M : Classification of severity of nasal symptom in allergic rhinitis. *Otolaryngology* **55** : 939~945, 1983.
- 15) Svensson C, Andersson M, Persson CGA, et al : Albumin, bradykinins, and eosinophil cationic protein on the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* **5** : 828~833, 1990.
- 16) Wassom DL, Loegering DA, Solley GO, et al : Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia. *J Clin Invest* **67** : 651~661, 1981.
- 17) Wassom DL, Loegering DA and Gleich GJ : Measurement of guinea pig eosinophil granule major basic protein by radioimmunoassay. *Mol Immunol* **16** : 711~719, 1979.
- 18) Frigas E, Loegering DA, Solley GO, et al : Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin Proc* **56** : 345~353, 1981.

原稿受付：平成5年7月6日
原稿採択：平成5年10月25日
別刷請求先：加藤昌志
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室