アレルギー性鼻炎の鼻閉に対するフマル酸エメダスチンの有効性

宮崎総一郎¹⁾・横溝 道範¹⁾・石川 和夫¹⁾
 戸川 清¹⁾・山田 昌次²⁾・飯田 浩²⁾
 真崎 雅和³⁾・工藤 和夫³⁾・松本 敏江⁴⁾

Effect of Emedastin Difumarate on Nasal Obstruction in Nasal Allergy

Soichiro Miyazaki, Michinori Yokomizo, Kazuo Ishikawa and Kiyoshi Togawa

(Akita University School of Medicine)

Shoji Yamada and Hiroshi Iida

(Yuri Kumiai Hospital)

Masakazu Masaki and Kazuo Kudo

(Akita Municipal Hospital)

Toshie Matsumoto

(Koto Hospital)

The effect of emedastine difumarate on nasal obstruction was examined in 21 patients (8 males and 13 females, average age : 26.3 years) with perennial nasal allergy. The patients received 2 mg of emedastine difumarate twice a day for one or two weeks. Objective measurement of nasal obstruction was performed by active anterior rhinomanometry using nozzle before and after treatment. Nasal resistance at the point of $\Delta P100$ Pa in inspiration was calculated for the analysis. For the statistical analysis the paired t test was applied.

The decrease in the subjective symptom score was significant. However, there was a small but not statistically significant decrease [$0.416 \text{ Pa/(ml/sec)} \rightarrow 0.360 \text{ Pa/(ml/sec)}$] in nasal resistance in all cases. A significant decrease [$0.500 \text{ Pa/(ml/sec)} \rightarrow 0.307 \text{ Pa/(ml/sec)}$, $p < 0.05$] in nasal resistance was noted in patients who had complained of slight nasal obstruction.

Our findings confirm the efficacy of emedastine difumarate in the treatment of nasal obstruction in allergic rhinitis.

Key words : emedastine difumarate, nasal allergy, rhinomanometry, nasal resistance

はじめに

アレルギー性鼻炎の主要症状の1つである鼻閉は、ヒスタミンの関与した即時型反応のみならず、ロイコトリエン、血小板活性化因子、トロンボキサン A2 等の関与した遅発型アレルギー反応による鼻粘膜間質の浮腫によ

り形成される。フマル酸エメダスチン(商品名：レミカット®)は抗アレルギー作用¹⁾、抗ヒスタミン作用²⁾、ヒスタミン遊離抑制作用³⁾、好酸球遊走・浸潤抑制作用⁴⁾の薬理作用を有し、即時型反応抑制に加えて、遅発型アレルギー反応も抑制する⁵⁾ことが報告されている。今回、

1) 秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) 秋田市立総合病院耳鼻咽喉科

2) 由利組合総合病院耳鼻咽喉科

4) 湖東総合病院耳鼻咽喉科

われわれは通年性アレルギー性鼻炎の鼻閉に対するフマル酸エメダスチンの効果について、鼻腔通気度計を用いた客観的評価を加えて臨床評価を行ったので報告する。

対象と方法

対 象

対象は1995年5月から1996年2月の間に、秋田大学耳鼻咽喉科の関連病院4施設を受診した通年性アレルギー性鼻炎症例である。研究対象として27例(男11名、女16名、平均年齢27.4歳)が登録されたが、6例が除外・脱落症例となり解析対象は21例(男8名、女13名、平均年齢26.3歳)である。除外・脱落症例は初診後または1週間後より来院しなくなったものである。アレルギー性鼻炎の診断にあたっては、鼻汁中好酸球検査、血清IgE抗体検査、皮内テストのいずれか2つ以上が陽性を示した症例を対象とした。これらの患者の主要抗原はハウスダスト、ダニであった。奥田⁶⁾の重症度分類では、軽度が4例、中等度が8例、重度が9例であった。

方 法

フマル酸エメダスチンを1回1~2mgを1日2回、朝食後および就寝前に原則として2週間以上経口投与した。21例中、4mg投与は13例、2mg投与は7例、4mgから2mgに減量したもの1例であった。投与開始前には3日以上、他の抗アレルギー薬を服用しないこと、調査期間中は点鼻薬等は可能な限り使用しないこととしたが、7例で併用薬が投与された(内訳：ステロイド点鼻薬6例、抗生物質2例)。投与前と投与1~2週間後に、自覚症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)、鼻内所見(下鼻甲介粘膜の腫脹、色調、鼻汁量、鼻汁の性状)、鼻腔抵抗値を評価した。自覚症状、鼻腔所見の解析にあたっては、奥田の重症度をⅢ→3、Ⅱ→2、Ⅰ→1、0→0のようにスコア化して用いた。さらに自覚症状および鼻腔抵抗値を含めた他覚所見の改善度を以下の5段階で評価した。1：著明改善，2：改善，3：やや改善，4：不変，5：悪化。また自覚症状、他覚所見改善度を総合し、最終全般改善度を同様に5段階で評価した。

鼻腔抵抗値の測定は鼻腔通気度計(MPR-2100、日本光電社製)を用い、ノズルを利用したアンテリア法で実施した。鼻腔抵抗値の比較検討にあたっては吸気時100 Pa/(ml/秒)の値を用いた。

統計解析にはt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1) 自覚症状、他覚所見重症度の推移および改善度
フマル酸エメダスチン投与前後での、自覚症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)の推移を図1に示す。すべての自覚症状スコアは1週間後、2週間後および終了時で投与前に比し有意に低下した。他覚所見については、下鼻甲介粘膜の腫脹、鼻汁量ともに(図2)フマル酸エメダスチン投与により有意に減少した。自覚症状の総合改善度は著明改善38.1%、改善以上76.2%、やや改善以上81.0%であった。他覚所見の総合改善度は著明改善15.0%、改善以上55.0%、やや改善以上75.0%であった。

2) 鼻腔抵抗値の推移

投与前後で通気度測定が可能であった18症例の鼻腔抵抗値の平均は投与前 0.416 ± 0.240 Pa/(ml/秒)から投与後 0.360 ± 0.194 Pa/(ml/秒)となったが、有意差は認めなかった。鼻腔抵抗値の正常上限である 0.350 Pa/(ml/秒)を境界として18症例を2群にわけて鼻腔抵抗値の推移を見た結果を図3に示すが、低下傾向はあるものの有意の減少ではなかった。しかし、自覚的な鼻閉が軽度であった8症例で同様の検討をしたところ、図4のように投与前鼻腔抵抗値 0.350 Pa/(ml/秒)以上の群でフマル酸エメダスチン投与後に鼻腔抵抗値は有意の減少を示した。

図5にフマル酸エメダスチン投与前の自覚的鼻閉感と鼻腔抵抗値の関係について示したが、両者間には相関は認められなかった。

3) 最終全般改善度

自覚症状、鼻腔所見、鼻腔抵抗値を総合したフマル酸エメダスチンの最終全般改善度は著明改善28.6%、改善以上61.9%、やや改善以上81.0%であった。

考 察

フマル酸エメダスチンのアレルギー性鼻炎に対するこれまでの報告⁷⁾では自覚症状としてのくしゃみ、鼻汁、鼻閉のいずれに対しても即効性があり、特に難渋することが多い鼻閉に対して高い改善度が得られている。今回の検討で、フマル酸エメダスチンは最終全般改善度で著明改善30%と良好な成績が得られ、特に自覚症状では著明改善40%と高値で、鼻閉スコアも有意の減少を示した。しかし本研究の目的であるフマル酸エメダスチンの鼻閉に対する有効性の客観的な評価の点では症例数が少ない関係もあるが、鼻腔抵抗値の有意な低下を全体では認め

図1 フマル酸エメダスチン投与前後での、自覚症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)の推移

自覚症状の解析にあたって, 奥田の重症度を $\equiv \rightarrow 3$, $\equiv \rightarrow 2$, $\equiv \rightarrow 1$, $\equiv \rightarrow 0$ のようにスコア化して用いた. すべての自覚症状スコアは1週間後, 2週間後および終了時で投与前に比し有意に低下した.

図2 フマル酸エメダスチン投与前後での、鼻腔所見の推移

解析にあたって, 奥田の重症度を $\equiv \rightarrow 3$, $\equiv \rightarrow 2$, $\equiv \rightarrow 1$, $\equiv \rightarrow 0$ のようにスコア化して用いた. 下鼻甲介粘膜腫脹, 鼻汁量のスコアはともに1週間後, 2週間後および終了時で投与前に比し有意に低下した.

図3 フマル酸エメダスチン投与による鼻腔抵抗値の推移

鼻腔抵抗値の正常上限である0.350 Pa/(ml/秒)を境界として18症例を2群にわけて鼻腔抵抗値の推移を見たが、低下傾向はあるものの有意の減少ではなかった。

図4 自覚的鼻閉軽度症例における鼻腔抵抗値の推移

自覚的鼻閉が軽度であった8症例で0.350 Pa/(ml/秒)を境界として2群にわけ、鼻腔抵抗値の推移を見た。投与前鼻腔抵抗値0.350 Pa/(ml/秒)以上の群でフマル酸エメダスチン投与後に鼻腔抵抗値は有意の減少を示した。

ることができなかった。ただし、自覚的鼻閉感の軽度症例群では、鼻腔抵抗値の高値例で抵抗値の有意な低下を認めた。少数例ではあるが、その一部で鼻閉に対する有

効性を見出せたことは、フマル酸エメダスチンのI型アレルギー遅発反応に対する抑制効果という基礎的な検討結果⁵⁾を支持すると考える。今後さらに症例を増やして

図5 自覚的鼻閉感と鼻腔抵抗値の関係

フマル酸エメダスチン投与前の自覚的鼻閉感と鼻腔抵抗値の両者間には、相関は認められなかった (N=16).

再検討する必要がある。

一般的に、抗アレルギー剤の鼻閉に対する有効性検討にあたって利用されるパラメータは、アレルギー日誌による自覚的鼻閉感の変動と鼻腔所見の変化のみであることが多い。しかし自覚的鼻閉感は客観的とはいえず、また鼻腔所見を定量的に評価することは非常に困難である。鼻閉の客観的評価法として代表的な方法の1つに鼻腔通気度測定⁸⁾がある。鼻腔通気状況を客観的に把握することで、正常鼻腔通気状態とその生理的変動状況、鼻呼吸障害の程度、治療の要否、治療効果を知ることができる。しかし鼻腔抵抗値が患者の鼻閉感と必ずしも一致するものではないとする報告⁹⁾¹⁰⁾も多い。本研究でも図5に示したように鼻腔抵抗値と自覚的な鼻閉感との間に相関はみられず、軽度の鼻閉感しか訴えない症例で鼻腔抵抗が高値であったり、高度鼻閉を訴えても鼻腔抵抗値の低い例が存在していた。しかし、鼻閉感と鼻腔抵抗値が相関しなくても、他覚的な鼻内所見と鼻腔抵抗値はよく相関することは忘れてはならない。薬剤の鼻閉に対する客観的評価法には、鼻腔通気度測定以外に、新しい評価法として音パルス反射を利用した acoustic rhinometry¹¹⁾がある。この方法ではノーズピースを介して音波を鼻腔内に導き、その反射波を解析して鼻腔断面積を測定する。鼻腔内の断面積から鼻腔閉存性を評価できるとされている。acoustic rhinometry は検査手技が容易で、被検者

に対してほとんど無侵襲であり、測定時間が短く、被検者の協力を必要としないといった利点の多い検査である。山際ら¹²⁾は acoustic rhinometry を用いて、フマル酸エメダスチン投与前後で鼻腔断面積、鼻腔容積を求めた。その結果、フマル酸エメダスチン投与により鼻腔断面積および鼻腔容積は投与前に比し有意に増大し、投与中止1週間後においては有意ではなかったと報告している。また、山際ら¹³⁾はプロピオン酸フルチカゾンの抗アレルギー性鼻閉効果についても acoustic rhinometry を用いて検討し、自覚的な鼻閉感と客観的な鼻閉感に対して確かな効果があったと報告している。その考察で、山際はより精度の高い他覚的評価法として、鼻腔通気度検査に対する期待は大きい、鼻腔通気度検査は比較的時間を要し、検者と被検者双方の十分な訓練が必要であり、日常臨床レベルでは繁用しがたいと述べている。確かに、鼻腔通気度測定を上咽頭圧導出がときに困難であるポステリア法や、マスクを用いたアンテリア法で実施すると比較的時間を要することが多い。しかし今回我々が採用したノズルアンテリア法では、通気度計を診察台の横に設置しておけば、臨床医自身の手で簡便にごく短時間で通気度測定が可能である。ノズル法は西欧人のように外鼻孔が細く聳立している場合には測定上問題となることがあるが、外鼻孔が丸い日本人では実地診療レベルなら問題ないと考える。ただしアンテリア法では一側ずつの

抵抗値しか得られないので、総合鼻腔抵抗値は、鼻腔通気度計に内蔵された計算機により算出される。またアンテリア法では、一側の完全鼻閉例では測定できない欠点がある。鼻腔は自律神経の作用により、時々刻々呼吸動態が変化しているが、鼻腔通気度検査はその客観的評価法として有用性が認められており、日常臨床での積極的な利用が望まれる。

まとめ

通年性鼻アレルギーの鼻閉に対するフマル酸エメダスチンの効果について、鼻腔通気度計を用いた客観的評価を加えて臨床評価を行った。

通年性アレルギー性鼻炎に対するフマル酸エメダスチンの最終全般改善度は著明改善28.6%、改善以上61.9%であった。自覚症状と他覚所見の改善度を比較すると自覚症状改善度の方が高い改善率であった。

鼻腔通気度計により測定した鼻腔抵抗値は投与前0.416 Pa/(ml/秒)から投与後0.360 Pa/(ml/秒)と低下傾向を認めたが、有意な変化ではなかった。しかし、自覚的鼻閉が軽度で鼻腔抵抗値0.350以上の症例では、鼻腔抵抗値は投与後に有意な低下を示した。

参考文献

- 1) 斎藤忠之, 西村宣泰, 田島 滋, 他: 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole difumarate (KB-2413) の抗アレルギー作用. 日薬理誌 **89**: 55~62, 1987.
- 2) Fukuda T, Morimoto Y, Iemura R, et al: Effects of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on chemical mediators. Arzneimittel-Forschung **34**: 811~815, 1984.
- 3) Saito T, Hagihara A, Igarashi N, et al: Inhibitory effects of emedastine difumarate on histamine release. Jpn J Pharmacol **62**: 137~143, 1993.
- 4) 松田直美, 斎藤忠之, 山下 明: Platelet activating factorによるモルモット好酸球遊走に対するフマル酸エメダスチンの作用. 薬理と治療 **21**: 1475~1478, 1993.
- 5) 成田慎一郎, 朝倉光司, 白崎英明, 他: 鼻アレルギーモデルへのエメダスチンの効果. 耳鼻臨床 **89**: 645~649, 1996.
- 6) 奥田 稔: 鼻アレルギーの重症度分類. 耳喉 **55**: 939~945, 1983.
- 7) 奥田 稔, 形浦昭克, 朝倉光司, 他: 通年性アレルギー性鼻炎に対するフマル酸エメダスチン (KG-2413) の臨床評価—二重盲検群間比較試験—. 耳展 **33** 補4: 543~565, 1990.
- 8) 宮崎総一郎, 戸川 清: 鼻呼吸の機能と評価法. JOHNS **12**: 655~658, 1996.
- 9) Naito K, Cole P, Chaban R, et al: Nasal resistance, sensation of obstruction, and rhinoscopic findings compared. Am J Rhinol **2**: 65~69, 1988.
- 10) Eccles R and Jones AS: The effect of mentol on nasal resistance to airflow. J Laryngol Otol **97**: 705~709, 1983.
- 11) Hilberg O, Jackson A, Swift D, et al: Acoustic rhinometry; evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflections. J Appl Physiol **66**: 295~303, 1989.
- 12) 山際幹和, 藤田健一郎: レミカット®の鼻アレルギー鼻閉に対する効果. 耳鼻臨床 **88**: 381~388, 1995.
- 13) 山際幹和, 徳力俊次: フルナーゼ®点鼻液の抗アレルギー性鼻閉効果. 耳鼻臨床 **89**: 1283~1291, 1996.

(別刷請求先: 宮崎総一郎
〒010 秋田市本道1-1-1
秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室)