第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

トシル酸スプラタストの有用性の検討

塩谷隆信*¹ 伊藤伸朗*² 渡邊亜紀子*²
 佐野正明*² 進藤勉*² 佐藤一洋*²
 伊藤武史*² 鹿島正行*² 加賀谷学*²
 佐々木昌博*² 三浦 傳*²

はじめに：咳嗽のみ主訴として明らかな気道閉塞症状をきたさない気管支喘息は咳喘息(cough variant asthma; CVA)と定義される。近年、咳喘息はその診断と治療に難渋するために、病態生理が非常に注目されてきている。トシル酸スプラタスト(IPD)はTh2サイトカインを抑制する新しい抗アレルギーとして開発され、気管支喘息においてその有効性が期待されている。われわれはIPDの咳喘息における有用性を喘息日記による咳点数、治療点数、咳過敏性、気道過敏性を指標にして検討した。

目的：対象および方法：呼吸困難と喘鳴がみられず8週間以上持続する咳嗽を主訴とし、1秒率が70%以上であるCVA患者10例（男性3例、女性7例、アトピー型8例、非アトピー型2例、年齢23~64歳、平均43.0歳）を対象とした。本臨床試験に際しては、ヘルシンキ宣言に基づき全例で同意を得た。全例で喘息日記を記入させ、起床時および就寝時にピークフロー(PEF)の測定を行なわせた。治療点数は日本アレルギー学会の基準に従いβ刺激薬1回吸入を0.5点としてβ刺激薬の1日の使用回数を点数化した。咳点数は1日を6時間ごとに4区分し、それぞれの区分内に21回以上の咳嗽が見られた場合4点、11~20回

を3点、6~19回を2点、1~5回を1点、全くなしを0点とし1日の合計点を求めた。呼吸機能諸量はChestac55Vにより、気道過敏性はチェスト社製アストグラフを用い評価した。

2週間の観察期間の後、トシル酸スプラタスト(IPD; 300mg/日)を6週間投与した。咳点数、治療点数、呼吸機能、カプサイシンによるCcap、アストグラフ法によるDminを評価した。また6例において誘発喀痰中のEosinophilic cationic protein(ECP)を測定した。統計学的検討はWilcoxon signed rank test とpaired t-testにより行ないp<0.05を有意とした。

結果：CVA患者においてIPD投与後、咳点数、治療点数を有意に改善した(図1、2)。PEFはIPDの投与前後において有意の変化はみられなかった(図3)。IPD投与後、Ccapは有意に改善したがDminには有為な変化はみられなかった(図4)。喀痰中好酸球数およびECPはIPD投与後に有意に低下した。

考案：今回の研究の結果、CVA患者にIPDを投与したところ、経時的に治療点数および咳点数は改善し、咳閾値は有意に改善したが、気道過敏性には変化はみられなかった。IPDは近年開発された抗アレルギー薬で、その作用機序としては、Th2サイトカインを抑制し、さらに一部IgEをも抑制する事により好酸球性炎症を抑制することが報告されている。また、Iijimaらは感作ホルモットでIPDが気道炎症を抑えることにより遅発型反応を抑制することを明らかにしている。

*¹ 秋田大学医療技術短期大学部
〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

*² 秋田大学医学部第二内科

Fig1. Changes of cough points

Fig 2. Change of medication points

Fig. 3 Changes of PEF in AM and PM

Fig. 4 Changes of Capsaicin Cough Threshold

今回の我々の成績は、IPD投与後、喀痰中好酸球数が減少しさらに喀痰中ECPも有意に低下したことより、IPDはCVA患者において好酸球性炎症を軽減し、結果として咳閾値を改善して咳嗽が減少したことを示唆している。

実際、SanoらはIPDを投与した気管支喘息患者において、気管支生検で得られた気道上皮内の好酸球数が有意に改善したことを観察し、IPDのin vitroの結果がin vivoにおいても発揮されることを報告した。今回のわれわれの成績から、IPDは咳受容体における好酸球性炎症を改善し咳嗽を軽減させる可能性が示唆されたが、その詳細なメカニズムについては今後さらなる研究が必要であり、さらに、臨床的には多数施設における無作為対照試験による臨床試験が必要であると考えられた。

文献

- 1) Shioya, T., Ito N., Watanabe, A., et al. Antitussive effect of azelastine hydrochloride in patients with bronchial asthma. *Arzneim. Forsch.* 48(1)2:149-153, 1998.
- 2) Yanagihara, Y., Kaniwa, M., Ikizawa, K., et al. Suppression of IgE production by IPD-1151T (Suplatast Tosilate), a new dimethylsulfonium agent: (1) Regulation of murine IgE response. *Jap. J. Pharmacol.* 61:23-30, 1993.
- 3) Sano, Y., Miyamoto, T., Makino, S. Anti-inflammatory effect of suplatast tosilate on mild asthma. *Chest* 12:862-863, 1997.
- 4) Iijima, H., Tamura, G., Hsiue, T-R, Liu, Y., Taniguchi, H., Shirato, K. Suplatast tosilate inhibits late response and airway inflammation in sensitized guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 160:331-335, 1999.