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

宮里 稔・津田眞五・笠田 守・井料香代子・
笹井陽一郎*

rapid communication

The effect of ketotifen on density distribution of eosinophils in patients with atopic dermatitis Density analysis and ultrastructural observation were performed on eosinophils from patients with atopic dermatitis (AD). Before treatment, density analysis displayed lower peak density and greater number of hypodense eosinophils compared with normal subjects. After treatment with ketotifen, profiles demonstrated similar peak density to normal subjects following decreased number of hypodense eosinophils which was directly proportional to remission of clinical symptoms. Hypodense eosinophils were morphologically characterized by partial or complete degranulation. It is suggested that hypodense eosinophils may contribute clinical manifestation of AD and that ketotifen may give clinical remission for patients with AD by decreasing such cells.

Minoru Miyasato・Shingo Tsuda・Mamoru Kasada・
Kayoko Iryo・Yoichiro Sasai*

key words: atopic dermatitis, hypodense
eosinophils, ketotifen

アトピー性皮膚炎(AD)患者では臨床症状の悪化に伴い好酸球増多が認められることはよく知られている¹⁾が、本疾患における好酸球増多の意義について検討した報告は少ない。筆者らは抗アレルギー剤である ketotifen (KF) が末梢血好酸球減少効果を有し、その効果がアレルギー性疾患の臨床症状改善と相関する²⁾という報告に注目し、AD 患者の KF 投与前後における末梢血好酸球の数的動態変化、好酸球比重分布測定および形態学的検索によって好酸球増多の意義の究明を試みた。

材料と方法

Hanifin の criteria³⁾ に従って診断した13歳から22歳までの成人型 AD 患者で、すくなくとも1カ月以上治療歴のない12人と健常者10人を対象とした。KF 1 mg, b.i.d. 投与群6人, clemastine fumarate (CF) 1 mg, b.i.d. 投与群6人とし、おのおの2週間服用させ、投与前後に静脈血 20 ml を採血し、白血球数, IgE, IgG,

IgM, IgA および好酸球比重分布測定を行った。比重分布は既報の比重勾配法にて測定した⁴⁾。また各比重ごとに分画した好酸球の電顕標本は常法に従って作成した。

結 果

KF 投与後、臨床症状の改善と末梢血好酸球数のみの有意の減少を認めた。CF ではいずれの改善も認めなかった(図1)。図2は健常人, AD 治療前後の好酸球比重分布曲線を示す。健常人の比重分布曲線より peak density は 1.090 ± 0.006 g/ml, 1.080 g/ml を変曲点として、それより以下の好酸球はきわめて少なかったことから、ヒト末梢血好酸球を低比重好酸球(≤ 1.080 g/ml)および正比重好酸球(> 1.080 g/ml)の2種に分類した。KF 投与前は好酸球増多症があり、peak density 1.080 ± 0.005 g/ml と明らかに低比重方向に移動し、低比重好酸球の割合は $52 \pm 8\%$ であった。KF 投与後は好酸球増多が存在するにもかかわらず分布曲線は健常人のそれに類似し、低比重好酸球数は有意に減少していた。各比重ごとの好酸球数増減率でみると、比重 $1.076 \sim 1.080$ g/ml の低比重好酸球の減少率が特に著しかった(図3)。電顕的に、正比重好酸球の顆粒は長楕円形で crystalloid core が明瞭であるのに対し、比重 $1.076 \sim 1.080$ g/ml の低比重好酸球の顆粒は類円形に膨化し、crystalloid core の不明瞭化と一部 matrix の脱顆粒現象および細胞質内 lipid body の増加を認めた。比重 1.076 g/ml 以下の低比重好酸球は脱顆粒し、空胞変性の著しい細胞であった(図4)。

考 察

好酸球増多患者では血清の major basic protein (MBP) 濃度が有意に高いこと⁵⁾、AD の皮疹部に MBP が沈着し⁶⁾、AD の病態に寄与しているという報告がある。筆者らの実験では、臨床症状軽快に伴い低比重好酸球が有意に減少していた。これらの細胞は形態学的に脱顆粒直前か、すでに脱顆粒した好酸球であったことから、低比重好酸球が末梢血中に MBP などの組織障害性蛋白を脱顆粒することによって AD の臨床症状発現に重要な役割を果たすことが推察され、KF は末梢血好酸球、なかでも低比重好酸球を減少させることを通じてその臨床効果を発揮していることが示唆された。

文 献

- 1) Rajka, G.: Atopic dermatitis. Major Problems in Dermatology (ed. Rock, A.), Saunders Co. Ltd., London, 1975, p 42-45.
- 2) 笹本明義, 小屋二六, 小幡俊彦, 奥間 稔, 岸田勝, 植草 忠, 永倉俊和, 飯倉洋治: Ketotifen シロップの二重盲検成績. 小児科臨床 39: 3275-3281, 1986.
- 3) Hanifin, J.M., Lobitz, W.C.: Newer concepts of

* Department of Dermatology, Kurume University
School of Medicine 久留米大学医学部皮膚科学教室

图1 比较实验室数据来自AD患者治疗前(闭条), 和经KF(开条)和CF(条状)治疗后

Blood eosinophil counts are significantly lower ($P < 0.005$ by student t-test) only when treated with KF. The other leukocyte counts and γ globulins concentration are stable.

图2 嗜酸性粒细胞密度分布轮廓

(a) 正常受试者嗜酸性粒细胞轮廓, 显示峰值密度在 1.090 ± 0.006 g/ml 和拐点在 1.080 g/ml 以下, 在此以下嗜酸性粒细胞很少。

(b) 治疗前AD患者嗜酸性粒细胞轮廓。峰值密度向左偏移。

(c) 经KF治疗后AD患者嗜酸性粒细胞轮廓。峰值密度返回到 1.090 g/ml。

(d) 经CF治疗后AD患者嗜酸性粒细胞轮廓, 与治疗前患者相似。

箭头指示平均峰值密度。

図3 percentage reduction of eosinophils in each fraction after treatment with KF

The most reduced cells are hypodense eosinophils with density between 1.076 and 1.080 g/ml.

図4 (a) transmission electron micrograph of a hypodense eosinophil with density between 1.076 and 1.080 g/ml, and (b) a normodense eosinophils with density more than 1.080 g/ml

A hypodense eosinophils contains round-shaped specific granules (SG) with an obscure crystalloid core, or evidence of partial degranulation. Other cytoplasmic organelles such as Golgi apparatus, mitochondria and lipid body (L) increase. A normodense eosinophil exhibits the specific granules with an electron-dense crystalloid core and surrounding matrix (original magnification, $\times 5000$).

atopic dermatitis. Arch. Dermatol. 113: 663-670, 1977.

- 4) Tsuda, S., Miyasato, M., Iryo, K., Ichiki, M., Kiyonaga, Y., Sasai, Y.: Isolation of peritoneal eosinophils from polymyxin B-treated guinea pigs on density gradients of Nycodenz, a new non-ionic iodinated gradient medium. Biomedical Res. 7: 389-397, 1986.
- 5) Wassom, D.L., Loegering, D.A., Solley, G.O.,

Moore, S.B., Schooley, R.T., Fauci, A.S., Gleich, G.J.: Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia. J. Clin. Invest. 67: 651-661, 1981.

- 6) Leiferman, K.M., Ackerman, S.J., Sampson, H.A., Haugen, H.S., Venencie, P.Y., Gleich, G.J.: Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. N. Engl. J. Med. 313: 282-285, 1985.