

# 新潟アレルギー研究会誌

第 24 回 研 究 会 記 錄

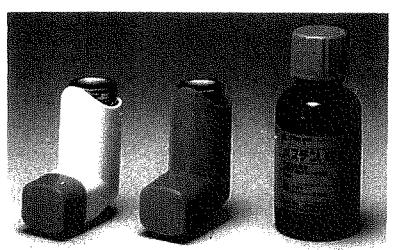
Vol. 10 ( 2 ), 1993

新潟アレルギー研究会



特性

- ①標的臓器である気管支にダイレクトに到達します
- ②強く、持続的な気管支拡張作用を示します
- ③心・循環器系への影響は軽微です
- ④慢性気管支炎、肺気腫にも優れた改善効果を示します



\*用法・用量、使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

製造発売元  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

定量噴霧式気管支拡張剤

〔医薬部外品〕  
**メプチン エアー**  
Meptin Air

〔医薬部外品〕  
**メプチン キッドエアー**  
Meptin Kid Air

気管支拡張剤

〔医薬部外品〕  
**メプチン 吸入液**  
Meptin Inhalation Solution

塩酸プロカテロール製剤

【健保適用】

## 第24回新潟アレルギー研究会

日 時 平成5年11月20日(土) 3:00pm~5:40pm  
場 所 新潟万代シルバーホテル 5F「万代の間」

## 目 次

### ◎一般演題

- (1) 薬剤過敏症のトータルケアとその成績 ..... 1 (32)

水原郷病院 薬剤科 栗原敬子 寺田由香  
八木元広 佐野直美  
宇野勝次

- (2) 各種抗アレルギー薬の作用機構に於けるG-蛋白の関与 ..... 2 (33)

新潟薬科大学 毒物学 高中紘一郎 山崎宏

- (3) テオフィリン血中濃度測定器バイオトラック516の有用性に関する検討 ..... 7 (38)

新潟市民病院 小児科 阿部時也 大河原信人  
今田研生 小林恵子  
岩谷淳 横田孝之  
渡辺徹 佐藤雅久  
小田良彦

- (4) 小児科臨床におけるテオフィリン血中濃度迅速測定の有用性について  
—バイオトラックテオフィリン法とEMIT法の比較検討— ..... 11 (42)

長岡中央総合病院 小児科 郡司哲己 松井俊晴

- (5) アトピー性皮膚炎におけるソフトレーザー療法の効果について ..... 18 (49)

いからし小児科 五十嵐隆夫

### ◎話題提供

- 薬剤肺炎 ..... 21 (52)

国療西新潟病院 呼吸器科 近藤有好  
国保水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

### ◎特別講演

- 薬物性肝障害 ..... 23 (54)

大阪市立大学 第三内科 溝口靖経

## 一般演題

### 1. 薬剤過敏症のトータルケアとその成績

水原郷病院 薬剤科

栗 原 敬 子 寺 田 由 香

八 木 元 広 佐 野 直 美

宇 野 勝 次

著者らは、白血球遊走阻止試験すなわちLMITによる薬剤過敏症患者の原因薬剤検出同定法を確立し、薬剤過敏症の発現機序の解明に取り組んできた。その成果をもとに薬剤過敏症研究班による薬剤過敏症患者のトータルケア並びにその成績について報告する。

トータルケアのシステムは第1に医師による薬剤過敏症患者の診断。第2に医師による過敏症研究班へLMIT依頼カードの提出。第3に過敏症斑の調査表の作成並びに被疑薬剤の決定。更に、LMIT実施日の連絡。第4にLMITの実施。第5にLMITの結果を医師に報告。第6に医師は患者の診断や治療に反映。第7に過敏症班は、患者にアレルギーカードを発行し薬剤による二次的事故の防止に努める。

LMITの方法は反応試験と遊走試験からなるアガロース平板法の間接法を用いた。LMITの判定は、白血球遊走促進因子、白血球遊走阻止因子の検出とし両者とも陽性とした。

当院における平成2年4月から平成5年3月までの3年間のLMITの成績は、薬剤過敏症疑診患者が210例で、被疑薬剤が708剤であった。薬剤過敏症疑診患者は年々増加傾向を示し、年代別では加齢とともに増加傾向を示した。LMITの結果は210例中、陽性160例、陰性50例であった。症状別では発熱、皮膚症状、並びに肝機能障害がアレルギー反応の関与が高く、消化器症状はアレルギー反応の関与が低かった。また、薬剤別では、抗生素、脳代謝改善剤がアレルギー原性が高く、消化器官用剤、呼吸器用剤、キノロン系抗菌剤はアレルギー原性が低い薬剤であると考えられた。LMIT陰性50例を検討した結果、偽薬剤過敏症患者を44%も検出し、LMITの試験状況や被疑薬剤決定の他に、患者の臨床経過、基礎疾患、並びに薬剤の薬理学的作用が重要な要因であると示唆された。

## 2. 各種抗アレルギー薬の作用機構に於けるG—蛋白の関与

新潟薬科大学 毒物学

高 中 純一郎 山 崎 宏

### 【目的】

炎症の過程で、白血球が産生するアラキドン酸代謝産物や活性酸素などは、生体防御として働くばかりでなく、過度に進行すれば、炎症を悪化させる。このことには、肥満細胞から遊離するヒスタミンも一つの原因物質として考えられているが、近年、好中球が炎症やアレルギー反応に対して重要な働きを担っていることが明らかにされてきている。しかし、アラキドン酸遊離や活性酸素の産生開始機構についての詳細は明らかにされていない。これらのメカニズムを明らかにすることにより、白血球の機能及びアレルギー反応、抗アレルギー薬の作用の理解に重要な手掛かりが与えられるものと考えられる。本研究においては、培養細胞であるHL-60細胞を用いて、DMSOにより好中球に分化させ、アラキドン酸遊離の測定を行い、この培養細胞を用いて、各種刺激剤により活性化されたHL-60細胞におけるGTP結合蛋白質の関与を検討することを目的とした。また、各種抗アレルギー薬を用いて、アラキドン酸遊離に対する影響を検討することにより、抗アレルギー薬の作用機構及び好中球の活性化機構の関与について明らかにすることを目的とした。

### 【実験方法】

アラキドン酸遊離は、Hirataらの報告によって、プレラベル法に従って測定した(1)。

#### 1) $^3\text{H}$ -アラキドン酸標識細胞の調製

$\text{CO}_2$ インキュベーターで5日間培養したHL-60細胞は、400xg、3分間遠心分離し、さらに2回、永冷modified Gey's bufferで洗浄した後、同bufferで $5 \times 10^6\text{cells/ml}$ となる様に懸濁した。プラスチック試験管に、 $^3\text{H}$ -アラキドン酸をHL-60細胞1 ml当たり、9.25 KBqとなる様に加えて溶媒のエタノールを窒素ガスで蒸発乾固した。このプラスチック試験管に、modified Gey's bufferに懸濁したHL-60細胞浮遊液( $5 \times 10^6\text{cells/ml}$ )を加え、37°Cでインキュベートした。10分後に、5倍量の永冷modified Gey's bufferを加える事で取り込みを停止させ、400xg 3分間、遠心分離した。得られた沈殿をさらに2回、永冷modified Gey's bufferで洗浄した後、同bufferで $5 \times 10^6\text{cells/ml}$ となる様に懸濁した。こ

の方法により、 $5 \times 10^6$ 個の細胞に22000±3000dpmの $^3\text{H}$ -アラキドン酸を取り込んだ細胞が得られた。

#### 2) HL-60細胞からのアラキドン酸遊離の測定

ラベルした細胞( $5 \times 10^6\text{cells/ml}$ )は、0.5mlずつプラスチック試験管に分注させ、37°C、5分間ブレインキュベートした。FMLP、PMAを用いて反応させる場合は、このブレインキュベート時に、 $80\mu\text{M}$ マーチオレートを添加した。刺激剤として、 $2\mu\text{M}$ FMLP、 $1\mu\text{M}$ PMPA、5 unit/mlSLOを添加することにより反応を開始し、さらに37°Cでインキュベートした。10分後、メタノール：クロロホルム（2：1）を加えることにより反応を停止させ、Bligh & Dyerの方法に従って脂質を抽出した(2)。抽出したクロロホルム層を窒素ガスで蒸発乾固させた後、クロロホルム $50\mu\text{l}$ を加え、TLCプレート(Silicagel F254, Merk)にスポットした。この操作を2回繰り返した後、石油エーテル：ジエチルエーテル：酢酸（80：20：1）(v/v/v)で展開した。ヨウ素蒸気により検出したスポットをかかり取り、10mlのシンチゾール(和光)を加えて、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。FMLP、PMA、SLO刺激の遊離アラキドン酸量は各々、 $5649 \pm 676\text{dpm}$ (n=4)、 $3787 \pm 752\text{dpm}$ (n=4)、 $4479 \pm 396\text{dpm}$ (n=4)であった。刺激剤を加えない際の遊離アラキドン酸は、 $573 \pm 135\text{dpm}$ (n=4)であった。

### 【実験結果】

Fig. 1に、HL-60細胞からの塩基性の抗アレルギー薬であるアゼラスチン、テルフェナジンのアラキドン酸遊離に対する影響を示した。

(a)には、PMAで刺激したHL-60細胞からのアラキドン酸遊離に対する塩基性の抗アレルギー薬として用いられているアゼラスチン、テルフェナジンの抑制効果を示している。アゼラスチン、テルフェナジン共に濃度依存的にアラキドン酸遊離を抑制し、 $20\mu\text{M}$ の濃度でアゼラスチンは60%、テルフェナジンは70%の抑制効果を示した。(b)では、FMLPで刺激したHL-60細胞を用いて実験したところ、アゼラスチン、テルフェナジン共に濃度依存的にアラキドン酸遊離を抑制した。また、 $20\mu\text{M}$ の濃度でアゼラスチンは35%、テルフェナジンは70%の抑制効果を示した。他方、(c)は、SLOで刺激したHL-60細胞を用いて、同様の実験をしたところPMA、FMLP刺激の場合と異なり、アゼラスチンは、アラキドン酸遊離を抑制しなかった。また、テルフェナジンは、PMA、FMLP刺激同様、濃度依存的にアラキドン酸遊離を抑制し、 $20\mu\text{M}$ の濃度で60%の抑制効果を示した。

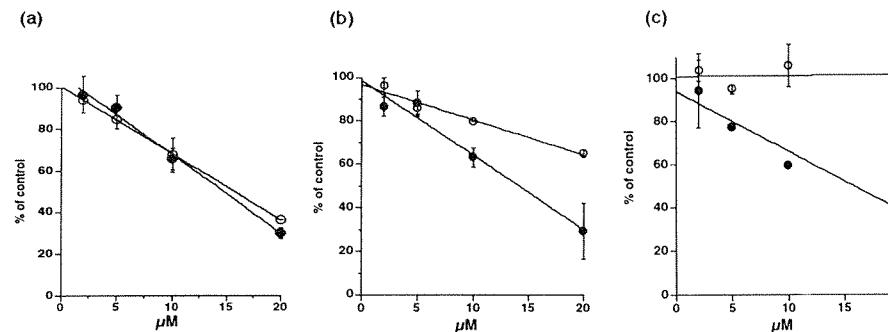


Fig 1  
(a)PMA、(b)FMLP、(c)SLO刺激によるHL-60細胞からのアラキドン酸遊離に及ぼす(○)アゼラスチジン(●)テルフェナジンの作用

SLO、PMA、FMLP刺激のアラキドン酸遊離における抗アレルギー薬の効果を比較検討した結果をTable 1に示す。抗アレルギー薬として抗ヒスタミン作用のあるアゼラスチジン、テルフェナジン、抗ヒスタミン作用のないレピリナスト、タザノラストを用いて実験を行った。アゼラスチジンは、20 μMの濃度で、PMA、FMLP刺激で、60~75%の抑制効果を示したのに対し、SLO刺激では抑制されなかった。テルフェナジンは、刺激剤であるSLO、PMA、FMLPに比較的依存しない抑制効果を示した。一方、レピナリストの20 μM、100 μM、タザノラストの100 μM、500 μMにおいては、アラキドン酸遊離を抑制しなかった。

Fig. 2に示される様に、SLO、PMA共に、GTPγS 1mMを加えることによりアラキドン酸遊離は増加した。抗アレルギー薬であるアゼラスチジン、テルフェナジンは、各20 μMを加えた際の抑制効果を%of controlで示した。SLO、PMA刺激のアラキドン酸遊離における抗アレルギー薬の効果をGTPγS添加時、無添加時において検討した結果をTable 1に示した。アゼラスチジンは、PMA刺激で74%の抑制効果を示したのに対し、SLO刺激では抑制されなかった。テルフェナジンは、SLO、PMA刺激に対し、同程度の抑制効果を示した。ペミロラストによるアラキドン酸遊離は、1 mMの濃度ではFMLP、PMA刺激両方とも抑制されず、10 mMの濃度において、35~40%の抑制を示した。

### 【考察】

DMSO処理により好中球に分化したHL-60細胞は、刺激に応じてアラキドン酸遊離を引き起こすようになった。GDPβS及びGTPγSは、アラキドン酸遊離を、GDPβSが抑制

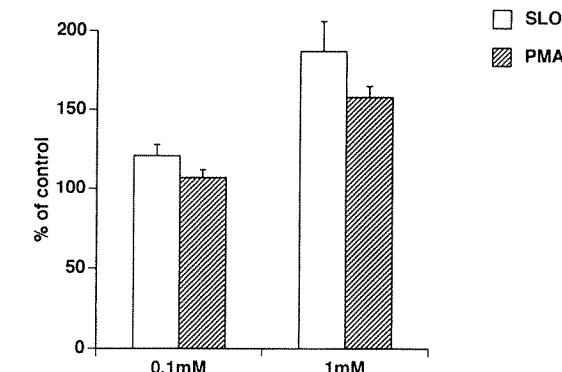


Fig 2  
SLO、PMA刺激によるHL-60細胞からのアラキドン酸遊離に及ぼすGTPγSの作用

	Releases(%)		% of control
	AA-R	Azelastine	Terfenadine
SLO	13.0±2.2%	93±11.3%	45±10.7%
SLO+GTP(S)	28.8±3.9%	78±3.2%	26±6.4%
PMA	13.5±3.2%	26±13.1%	30±8%
PMA+GTP(S)	18.8±3.9%	36±6.0%	30±5.6%

Table 1  
アゼラスチジンとテルフェナジンのGTPγS存在下でのアラキドン酸遊離抑制作用

させ、GTPγSが促進させたことから、HL-60細胞からのアラキドン酸遊離は、アラキドン酸遊離にGTP結合蛋白質が関与していることが明らかとなった(3~6)。これらの結果から、HL-60細胞からのアラキドン酸遊離は、プロテインキナーゼCの活性化と細胞内カルシウムイオン濃度の上昇とそれに伴うPLA<sub>2</sub>の活性化を必要とし、GTP結合蛋白質は、このPLA<sub>2</sub>の活性化に関与している。さらに、未分化細胞でもマーチオレートによる細胞内カルシウムイオン濃度は上昇するが、PMAによるアラキドン酸遊離は、分化された細胞のみ認めたことから、DMSOによるHL-60細胞の分化により、プロテインキナーゼC又は、PLA<sub>2</sub>に共役するGTP結合蛋白質が産生されることを示している。

各種抗アレルギー薬によるHL-60細胞からのアラキドン酸遊離抑制機構は、作用点においてアゼラスチジンとテルフェナジンでは異なる事が考えられた(7)。すなわち、PMA刺激したHL-60細胞は、プロテインキナーゼCを活性化し、その後ある種の蛋白質がリン酸化さ

れ、GTP結合蛋白質が不活性型から活性型に変換され、マチオレート添加により、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇し、PLA<sub>2</sub>を活性化させることにより、アラキドン酸が遊離されると考えられる。また、SLO刺激したHL-60細胞は、細胞膜に穴を開け、膜のパーカバーションを引き起こすことにより、GTP結合蛋白質を活性化し、細胞外からのカルシウムイオン濃度を増加させることにより、PLA<sub>2</sub>が活性化され、アラキドン酸が遊離されると考えられる。SLO刺激した細胞に対して、テルフェナジンは抑制し、アゼラスチンは抑制しないことから、テルフェナジンは、GTP結合蛋白質活性化の過程、アゼラスチンは、PMAによる蛋白リン酸化過程を阻害していることが示唆された。

### 【文 献】

- (1) Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatasubramanian, K., Salomon, D. and Axelrod, J., A Phospholipase A<sub>2</sub> inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77, 2533-2536(1980)
- (2) Bligh, E. G. and Dyer, W. J., A rapid method of total lipid extraction and purification. Can. J. Biophys. Phys., 37, 911-917(1959)
- (3) 村山俊彦 ホスフォリバーゼA<sub>2</sub>とG蛋白質 実験医学 GTP結合蛋白質と情報伝達 Vol. 8 No. 14 (1990)
- (4) Cockcroft, S., Relationship between arachidonate release and exocytosis in permeabilized human neutrophils stimulated with formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(fMetLeuPhe), guanosine 5' [(gthio) triphosphate (GTP[S]) and Ca<sup>2+</sup>: Biochem. J. 275, 127-131(1991)
- (5) Mingzhao Xing and Rafael Mattera, Phosphorylation-dependent Regulation of Phospholipase A<sub>2</sub> by G-proteins and Ca<sup>2+</sup> in HL60 Granulocytes: J. Biol. Chem., 267, 36, 25966-25975(1992)
- (6) Christopher P. Nielson, Stutchfield, J. and Cockcroft, S., Chemotactic peptide stimulation of arachidonic acid release in HL60, an interaction between G protein and phospholipase C-mediated signal transduction: Biochim. Biophys. Acta, 1095, 83-89(1991)
- (7) Taniguchi, K., Masuda, Y. and Takanaka, K.: Action sites of antiallergic drugs on human neutrophils: Japan. J. Pharmacol. 52, 101-108(1990)

### 3. テオフィリン血中濃度測定器バイオトラック

#### 516の有用性に関する検討 ～シバテオチェック法との比較を中心に～

新潟市民病院 小児科

阿 部 時 也	大 河 原 信 人
今 田 研 生	小 林 恵 子
岩 谷 淳	横 田 孝 之
渡 辺 徹	佐 藤 雅 久
小 田 良 彦	

#### 【はじめに】

気管支喘息治療に有用なテオフィリンはその有効血中濃度と中毒域が近い為にTDM (Therapeutic Drug Monitoring) が重要とされている。その為、ベッドサイドでテオフィリン血中濃度が簡便に測定できる機器が種々発売されている。今回、これらの一つである、バイオトラック516について、その有用性について、主に、同じ、簡易測定器であるシバテオチェック法との比較において検討したので報告する。

#### 【測定原理】

まず、バイオトラック516専用カートリッジに滴下された全血が一定量分取され、吸光度測定により、ヘモグロビン量が測定される。続いてサンプルがカートリッジ内試薬中のテオフィリン結合ラテックス及び、抗テオフィリン抗体と混合される。抗テオフィリン抗体はテオフィリンと結合しているラテックスを凝集し、試薬が濁るが、一方サンプル中のテオフィリンも競合的に抗体と結合するために、サンプル中のテオフィリンの多寡に応じて、ラテックスの凝集が阻害される。吸光度測定によって、凝集の程度からテオフィリンの血中濃度を求める。

#### 【対象及びその背景】

1993年8月～10月までに新潟市民病院小児科で気管支喘息のため入院加療を受け、テオフィリン血中濃度をバイオトラック法、シバテオチェック法、蛍光偏光免疫測定法（以下

FPIA法) の3法で同時測定した73名を対象とした。対象児73名の背景は、性別が、男児44名、女児29名であり、年令は6才0ヶ月～13才0ヶ月、中央値5才7ヶ月であった。又、喘息の重症度は、初発1年末満例が6名、軽症13名、中等症26名、重症28名であった。

#### 【検討事項】

(1)バイオトラック法及びシバテオチェック法のFPIA法との相関を検討した。(2)まず、バイオトラック法(或いはシバテオチェック法)とFPIA法による血中濃度の差の絶対値をFPIA法による血中濃度で除した値に100を乗じた値をバイオトラック法(或いはシバテオチェック法)の%誤差と定義して、(①)バイオトラック法とシバテオチェック法の%誤差を比較し、(②)バイオトラック法について、FPIA法による血中濃度レンジ別 (~10、10～20、20～ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の%誤差を比較した。(3)対象児の性別、年令、Hb、Ht、検体中のTP、Alb、TC、TB、GOT、BUN、Crとバイオトラック法の%誤差との関連について検討した。

#### 【結果】

(1)バイオトラック法とFPIA法の相関(図1)。FPIA法による血中濃度をX、バイオトラック法による血中濃度をYとすると、両者の一次回帰直線の式は $y = 1.01X - 0.52$ とな

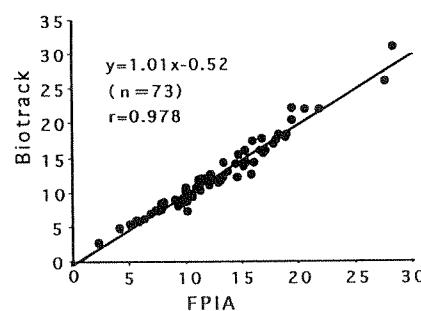


図1 BiotrackとFPIAの相関

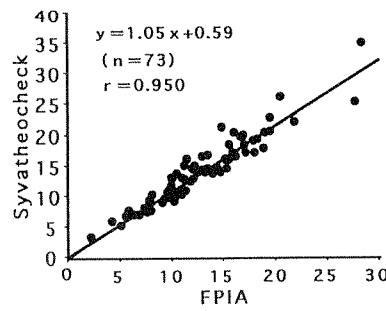


図2 SyvatheocheckとFPIAの相関

り、相関係数は $r = 0.978$ であった。(2)シバテオチェック法とFPIA法との相関(図2)。FPIA法による血中濃度をX、シバテオチェック法による血中濃度をYとすると、両者の一次回帰直線の式は $Y = 1.05X + 0.59$ となり、相関係数は $r = 0.950$ であった。(3)バイオトラック法とシバテオチェック法の%誤差の比較(表1)。%誤差の平均値±標準偏差は前者が $6.98 \pm 4.85\%$ 、後者が $12.85 \pm 11.33\%$ とバイオトラック法の%誤差がWilcoxonの順位和検定にて有意に低かった( $p < 0.0004$ )。(4)血中濃度レンジ別%誤差。FPIA法による血中濃度を $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満( $N = 22$ )、 $10$ 以上 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満( $N = 47$ )、 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上( $N = 4$ )の3つのレンジに分けて、各々のレンジにおけるバイオトラック法の%誤差の平均値±標準偏差を比較すると、各々 $6.51 \pm 4.48$ 、 $7.34 \pm 5.11$ 、 $5.33 \pm 1.93\%$ であり、いずれのレンジ間にも有意な差を認めなかった。(5)性別によるバイオトラック法の%誤差の比較。男女別の%誤差の平均値±標準偏差は男児 $7.18 \pm 5.14\%$ 、女児 $6.67 \pm 4.44\%$ であり、有意差を認めなかった。(6)年令と%誤差との関連。年令とバイオトラック法の%誤差との間には $r = 0.07$ と有意な相関を認めなかった。(7)検体中各種成分と%誤差との関連。73名全例のHb、Ht及び検討事項の所で挙げた検体中各種成分のレンジは以下の如くであった。Hb(11.0～16.1g/dl)、Ht(32.1～46.8%)、TP(4.7～8.0g/dl)、Alb(2.3～5.2g/dl)、TC(98～219mg/dl)、TB(0.1～0.7mg/dl)、GOT(11～54IU/L)、GPT(1～31IU/L)、BUN(2.3～11.6mg/dl)、Cr(0.1～0.6mg/dl)。小なくともこのレンジ内ではこれらと、バイオトラック法の%誤差との間に有意な相関を認めなかった。

表1：バイオトラック法とシバテオチェック法の%誤差の比較

	バイオトラック法	シバテオチェック法
%誤差 (平均値±標準偏差)	$6.98 \pm 4.85$ (%)	$12.85 \pm 11.33$ (%)

$$p=0.0004$$

表2：バイオトラック法とシバテオチェック法の特徴

	バイオトラック法	シバテオチェック法
測定原理	ラテックス凝集阻止法	Emzyme Immuno-chromatography
検体	全血	全血
最少検体量	$4.5 \mu\text{l}$	$1.2 \mu\text{l}$
測定時間	約3分	約20分
コスト	約1600円／検体	約1300円／検体
FPIA法との相関	$r = 0.978$	$r = 0.950$
平均%誤差	6.98%	12.9%

## 【考 案】

テオフィリン血中濃度測定の簡便法であるバイオトラック法とシバテオチェック法についてその特徴を、今回私たちが検討して得たデータも含めて表2に示した。検体はともに全血を用いる。最少検体量は45μlと12μlとやや差があるが、いずれにしても微量であるので実用上殆ど問題にはならない。測定時間が3分と20分とかなりの差がある。実際に使用してみて、特に重積状態の治療時のように多忙の時には3分間で結果の得られるのは魅力であった。コスト面では1検体あたり1600円と1300円とバイオトラック法がやや高い。また、同法においてはこの他に約60万円の機器を必要とする。両法とFPIA法との相関に関しては、両法ともに強い正の相関を認めたが、相関係数で比較するとバイオトラック法の方がやや大であった。平均%誤差は有意にバイオトラック法で小であった。

以上より、バイオトラック法はテオフィリン血中濃度測定に関し、簡便法として臨床上有用な測定法であると考えられた。

## 4. 小児科臨床における

テオフィリン血中濃度迅速測定の有用性について  
—バイオトラックテオフィリン法とEMIT法の比較検討—

長岡中央総合病院 小児科

郡司哲己 松井俊晴

## 【序】

各種気管支喘息治療のガイドラインでは、最近は欧米に習いステロイド剤の吸入の大量頻回投与が脚光を浴びている治療法である。しかし日本的小児科領域では、気管支喘息の急性期のコントロールはなおもテオフィリン剤が中心的役割をはたしている。特に重症発作に対して薬理域と中毒域の近接するテオフィリンをいかにうまく投与するかは、小児を呼吸困難の苦しみから一刻も早く開放してあげられるかの大きな治療の決め手となる。

一般市中病院での小児の気管支喘息への投与法の概説と、このたびバイオトラックテオフィリンのキットを用いてテオフィリン血中濃度を臨床のベッドサイドで測定利用し、従来より当科で日常的に使用しているEMIT法の測定値と比較検討したので報告する。

### 【小児の喘息重症発作の治療にテオフィリンは大きな役割をはたす】

わたくしどもの重症発作に対する入院での治療方針を(図1)に示す。重症発作に対しては「すみやかにその患者の耐えられるだけ高い血中濃度にする。なおかつ発作の軽減とともにただちに減量する。」というのが、わたしの気管支喘息発作に対するテオフィリン剤を用いた治療戦略の要約である。

図1 気管支喘息重症発作の治療方針

I、アミノフィリンの至適濃度投与 維持レベル15mcg/ml前後(10-20)	IV、 $\beta$ 刺激剤の内服 フェノテロール、クレンブテロール、プロカテロール
II、プロカテロール+DSCG吸入 反応不良ではイソプロテロノール吸入	V、酸素の投与 パルスオキシメーターで SpO <sub>2</sub> > 95%
III、メチルプレドニゾロンの静注 1-2 mg/kg/回を4-6時間毎	(長岡中央総合病院小児科)

そのためには患児の「発作の重症度」と「副作用」に対する2方面からの連続した注意深い観察が必要で、またそれぞれに対応した客観的データとなる「パルスオキシメーターによる酸素飽和度」および「テオフィリン血中濃度の迅速測定」を日常臨床の場で実践している。

蛇足であるが、いずれの検査も保険医療行為としてコストは取れず、赤字の検査だが頻回に多数例で実施している。つまり入院短期加療する気管支喘息の患児には病状安定まで常に「ルチンワーク」として施行している。

なお各種治療中にもかかわらず起きた発作は、無治療のものとは差別化し同程度の呼吸困難であっても、(図2)のごとく一段階重症に判定するのが妥当と考えて対処している。この点に学会の注釈がないため、マニュアルで治療する経験の少ない医師とその患児を「アンダートリートメント地獄」へ導く恐れがあり、注意を喚起しておきたい。

原則的な有効血中濃度は10～20mcg/mlであるが、効果と副作用の出現には大きな個人差があり、また薬剤のクリアランスにも大きな個人差がある。

#### 図2 気管支喘息発作の重症度の判定

I、未治療の患児	小児アレルギー学会の基準に準ずる
II、すでにRCT and/or 家庭定期吸入施行中 (M&I)	
小発作 = 中発作	
中発作 = 大発作	
一段階重症に判定する	

(長岡中央総合病院小児科)

#### 図3 喘息発作の患児のテオフィリン血中濃度の結果を治療にいかに反映させるか？

[T] >20	原則は追加しない ステロイド静注開始
15 < [T] < 20	1歳～9歳 なおも追加 1歳以下または10歳以上 原則は追加しない ステロイド静注開始
[T] <15	初期負荷に準じて追加

とくに呼吸困難がつよいときに、迅速測定できた血中濃度の結果をいかに臨床利用するかを(図3)に示した。

血中濃度20以上では、それ以上テオフィリンを追加せずステロイドの静注投与に踏み切る。

15以下では、いわば「なおるか、しからずんば吐くか」というところまで初期負荷に準じて追加投与してゆく。15以上も原則は追加投与とする。

当科でのテオフィリンの初期負荷方法を(図4)に示した。

薬理動態からおおざっぱに、アミノフィリン1mg/kgの静注でテオフィリン血中濃度は2mcg/ml上昇する。

「5～6mg/kgを20分以上かけて静注」と記載されるマニュアルの半量をすばやく入れ、まず必発の脱水症への対処をかねて初期急速輸液に混じて、血中濃度のゆるやかな上昇をはかると副作用は減少できる。

#### 図4 テオフィリンの初期負荷方法

[標準] 1～9歳  
3mg/kgを静注  
3mg/kgを60～120分で点滴注  
輸液は初期輸液 10ml/kg/h

[慎重] 1歳以下または10歳以上  
2mg/kgを静注  
30分後に1mg/kgを追加静注  
3mg/kgを120～180分で点滴注  
輸液は準初期輸液 5～8ml/kg/h

(長岡中央総合病院小児科)

#### 【バイオトラック法は迅速に誰でも血中濃度が測定できる】

今回検討したバイオトラックテオフィリンのキットはラテックス凝集阻止法が原理で、血清分離なしにベッドサイドで採血5分後にはだれにでも結果がだせる。<sup>11,12)</sup> 血清分離の必要な従来のEMIT法が最低40～50分測定に要するのに比べ、確実かつ迅速である。

同一検体につき両方法で測定し、従来の当院での測定法EMIT法の測定値と本法の測定結果につき比較検討した。

約1カ月間の検討対象50例を(図5)に示すが、どんな理由、状況で測定したかで区分した。この期間のテオフィリン測定の総検体数のわずか数分の一をアランダムに同時測定して比較検討した。

このうち「発作が重症」な26例と「副作用の疑い」の2例が最も緊急性が高いケースである。

図5 入院患児のテオフィリン血中濃度の測定

	計50例 【夜間緊急】
I 発作が重症で入院しすでに テオフィリン投与中 【緊急】	(51検体)
II 副作用の疑い (嘔吐の出現)	【緊急】 2例 (4 %)
III 入院でテオフィリン点滴中 発作が軽快しない	17例 (34 %)
IV 退院前にRTC開始して	5例 (10%) (1993年9-10月, 長岡中央総合病院小児科)

#### 【バイオトラック法の測定値は低～中濃度ではよく一致する】

両方法による測定値の比較検討の結果を(図6)に示した。全体に相関係数0.97と良好な相関だが、検討すると高い濃度ではばらつきが多いため、ついでバイオトラック法の血中濃度で15未満と15以上に区分して相関係数と回帰式について検討を加えた。

結果のまとめは(図7)のようで、15未満では両方法の相関係数は0.98と強い相関があるが、15以上では相関係数0.83と有意な低さでやや弱い相関であった。また15未満では回帰式より両者はほとんど一致するといえる。ただし15以上の高濃度域では、今回17検体とやや少數の検討からではあるが、両者の回帰式は係数、切片とも有意に異なっていた。

これはまだ国内では少數の検討しかないが<sup>1) 2) 3)</sup>、既存の報告と異なる点であり、ある程度の高濃度域ではこのキットによる測定値を補正換算して判断する必要性があることが示唆された。

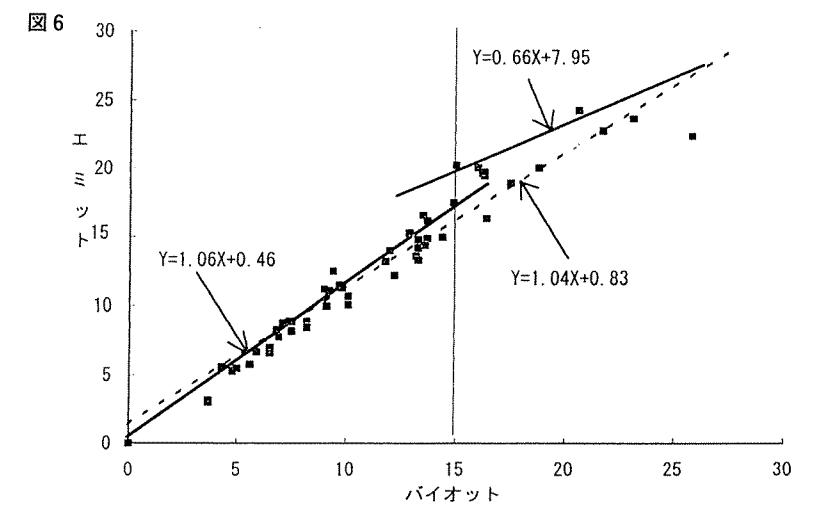


図7 バイオトラック法の検討結果のまとめ

1：バイオトラック法で測定したテオフィリン血中濃度はEMIT法とよい相関があった。(相関係数0.97)

2：テオフィリンの低濃度域(15以下) 相関係数 0.98  
と強い相関があり、高濃度域(15以上) 相関係数 0.83  
とやや弱い相関であった。

3：また全体の回帰式は  $Y = 1.04X + 0.83$  であり、  
低濃度域の回帰式  $Y = 1.06X + 0.46$   
高濃度域の回帰式  $Y = 0.66X + 7.95$   
は異なっているため、  
臨床使用上は高濃度域では測定値の補正を考慮すべき可能性  
が示された。

#### 【バイオトラック法の時間外緊急検査としての経済効果はよい】

本法を医療経済効果の面から検討した。(図8)に示したように、一検体あたり1,650円とEMIT法の300円と比較して一見高価のようだが、採血にあたった看護婦にも再現性よく数分で簡便に測定できる利点は大きいのである。従来のように、検査技師を夜間時間外に呼び出して測定する場合は、人件費が交通費は別としてなお加算され、加えて夜中にこの測定のためにのみ出勤する技師の精神身体の疲労などの金銭換算等は不可能なことであ

る。

今回(図5)に示した50検体では、夜間でも緊急にぜひテオフィリン血中濃度を必要としたのは、12%にあたる6回で、内訳は4回は大発作による入院で、2回は救急外来でのテオフィリン追加投与の対処後の嘔吐で入院という副作用の疑いで測定であった。

図8 「バイオトラックテオフィリン」の測定キットとしての医療経済効果の検討

測定機器の原価消却費は対象外 (比較的低価格)	★検査技師をこの測定のために夜間呼び出しをすると拘束番が病院到着して測定機器をONして血清分離を並行して施行する。機器の立ち上がりに10分、血清を測定開始してデータ打ち出しまでに20分かかる。 ロス時間含めて45分測定に必要。
15キット=24750円 <u>1検体あたり 1650円</u>	
比較対象として 「エミット」キットでは★ 100検体=59800円 効率よく使用すると 200検体=59800円 <u>1検体あたり 300円</u>	検査技師の平均時間給は1600円 夜間は1.3倍 1560円 深夜は1.6倍 1920円 (交通費は別)
	(1993年長岡中央総合病院)

#### 【考 按】

このバイオトラック法のキットそのものが小児専用でなく開発されているために15~20mcg/ml以上という比較的高濃度域の定量性に問題があると考えられる。というのは成人領域ではテオフィリンの副作用が小児に比較して出現しやすく、そのような高濃度に治療域を通常設定しがたいためである。一方小児の重症発作例では20前後のこのあたりまで、治療域としてゆくことも頻回にあるため、この点の改良が望まれる。

また今回はキットの制約があり1検体のみの検討だが、20以上の高値で同一検体を再検した際の測定値が2.7(12%)異なり、同時再現性は約5%とされる基礎的検討<sup>11)</sup>があるが、疑問が残った。

もっともこれはこの高値域では測定値そのものの誤差がすでに大きい(今回の検討の最大誤差は20以上で5.0)こと自体に起因するかも知れない。

従来の報告<sup>11) 21) 31)</sup>では以上の点の指摘がまったくなく、誤差は少なく、再現性もよいとされているのみなので、さらに高濃度域での例数を重ねての検討が必要である。

#### 【結 論】

バイオトラック法は「ある程度あてになる簡便なキット」である。

その経済効果のよい利用法は、医療施設内で他のより安価だがやや時間と手間のかかる測定法を施行している場合は、平常勤務時間内は従来通りに大多数の検体を処理し、夜間または超緊急時に限定してこのキットを使用することであろう。また現在は自前での測定を施行していない施設では画期的に役立つことが期待されよう。

テオフィリン治療濃度が15以上ではある程度誤差がある欠点にかかわらず、臨床使用に有用と考えられた。

#### 【参考文献】

- 1) 石沢修二ほか:臨床検査機器試薬 16:4, 1993
- 2) 清水俊男ほか:医学と薬学 29:741, 1993
- 3) 村山史秀ほか:アレルギーの臨床 12:922, 1992

## 5. アトピー性皮膚炎における

### ソフトレーザー療法の効果について

いからし小児科

五十嵐 隆 夫

#### 【はじめに】

ソフト・レーザー療法は、疼痛を主体とした疾患に多く用いられているが、アトピー性皮膚炎にも有効であるとの報告がある。

今回、各種薬物療法を行なっても改善がみられなかつた重症例を対象に、ソフト・レーザー療法を行なつたので、その臨床経過について報告する。また、ソフト・レーザーの作用機序について若干の検討を行なつたのであわせて報告する。

#### 【方 法】

レーザー治療器 (FLAT10、富士電機株式会社) の波長は、780nm、出力10mWである。湿疹病巣一箇所の周囲を対角線上に4点、10秒間ずつ計40秒間照射した。一日の総照射量は10分間以内とした。照射は、痛みや熱感とともにわざ、乳幼児でも容易に行なうことができる。

#### 【対 象】

4才、2才、3才の男児で、いずれも気管支喘息の合併を認める。湿疹は、湿潤型で、四肢・顔面に分布していた。RAST検査では、ダニに陽性で、卵白・大豆にも陽性、または以前陽性であった。治療は、卵と植物油を除去し、DSCGの内服、抗ヒスタミン剤内服、mild-strongのステロイド剤外用を行い、ソフトレーザー治療中もこれらの治療は継続した。

#### 【臨床経過】

##### 症例1 4才 男児 湿潤型 (四肢・顔面)

照射4回目で痒みが軽減、6回で湿疹の発赤が軽減、湿潤が乾燥した。16回照射後15日間中断し少し悪化したが、再開3回で湿疹は軽快した。以後時々少し悪化することもある

が、ほぼ良好に経過している。

##### 症例2 2才 男児 湿潤型 (四肢・臀部)

痒みのため睡眠がしばしば中断していたが、照射1回で痒みが軽快し、3回で湿潤が乾燥し、シーツに血が付着しなくなった。照射10-20回の間上気道炎による発熱があり、湿疹は悪化したが、その後は軽快した。油で揚げたスナック菓子を食べると痒み・皮疹が悪化する。増悪軽快を繰り返すため、綿の靴下を履かせて両足への刺激を少なくしてから、増悪しなくなつた。

##### 症例3 5才 男児 湿潤型 (四肢・顔面)

照射3回で湿潤が乾燥してきましたが、入眠時の痒みは持続していました。5回目ころから少し痒みが少なくなってきたが、湿疹は悪化した状態が続いた。2日に1回のペースで2ヶ月間照射を行つたが、あまり効果があったという印象はなかった。

#### 【ソフトレーザーの抗搔痒効果】

以上の臨床経験から、ソフトレーザーはアトピー性皮膚炎の痒みをすみやかに軽減するという印象をもつたので、抗搔痒効果について検討した。アトピー性皮膚炎患者61例を対象に、ソフトレーザーを湿疹部位に1回照射し、同日夜から翌朝まで痒みが抑制されたか否かを検討した。痒みの評価は、本人または家族の印象で答えてもらった。全く痒みが消失した場合を著効、やや軽快した場合を有効、全く変わらない場合を無効とした。

著効は61例中12例 (19.7%)、有効は39例 (63.9%) であわせて83.6%に抗搔痒効果を認めた。効果に男女差、年令差は認めなかつた。軽症例14例中13例 (92.9%) が有効以上であったが、重症例9例中7例 (77.8%) も有効以上だった。痒みの再発は39例中13例 (33%) が2日以内であったが、6日間以上も再発しない例も22例 (56.4%) 認められた。

表1：抗搔痒効果

ソフト・レーザーを湿疹部位に1回照射し、同日の夜間から翌朝まで痒みが抑制されたか否かを検討した。

例 数	性 別	年 令	重 症 度			再発期間 (日)						
			男	女	≤ 5	6 ≤	輕	中	重	≤ 2	≤ 5	6 ≤
著 効 群	1 2	5 7	6	6	6	6	5	6	1	2	0	10
有 効 群	3 9	17 22	19	20	13	20	6	11	5	12		
無 効 群	1 0	7 3	6	4	1	7	2					

#### 【遅発型反応抑制効果】

パッチテストの反応をソフトレーザーが抑制するか否かを検討した。あらかじめソフトレーザーを5回照射した部位に、ダニを48時間反応させると、照射した部位としない部位の反応は全く同じであった。しかし17日後照射しない部位は小丘疹を伴った湿疹性変化があったが、照射したところは、湿疹性変化を認めなかった。レーザー照射が痒みを抑制したため、搔破による湿疹性変化が起らなかった可能性を示唆している。

#### 【抗ヒスタミン効果と抗即時型アレルギー効果】

ソフトレーザーを1回照射した後、ヒスタミンでプリックテストを行なったが、腫瘍、発赤の抑制は全く認めなかった。痒みの程度も変わらなかった。同様に、ダニ抗原でプリックテストを行なったが、腫瘍、発赤に変化は認められなかった。

#### 【おわりに】

ソフトレーザーは、アトピー性皮膚炎の痒みには、かなり有効な治療手段であることがわかった。痒みを抑えることにより、ステロイド外用剤を減量中止したり、抗ヒスタミン薬を減量中止できた症例も経験している。12ヵ月間の使用経験では、全く副作用は認めなかった。今後、照射時間や照射間隔などの検討も行ないたい。

#### 話題提供

#### 「薬剤肺炎」

国立療養所西新潟病院 呼吸器科

近藤 有好

国保水原郷病院 薬剤科

宇野 勝次

#### 【要旨】

薬剤肺炎の原因は時代とともに変遷し、抗癌・免疫抑制剤などcytotoxic drugsによる肺炎が減少し、代わって抗生素・化学療法剤、漢方薬、金製剤、その他新しく登場したnoncytotoxic drugsによる薬剤肺炎が増加しつつあるように思われる。そこで、これらの変遷と疫学、各薬剤による臨床病理像の解明、ならびに原因薬剤の同定に重要な白血球遊走阻止試験(LMIT)の基礎的検討を行った。

#### 1) 薬剤肺炎の疫学

薬剤肺炎の実態の把握は困難であるが、報告例の調査によれば、1979年までは抗癌・免疫抑制剤が圧倒的に多く、次いで金製剤・抗生物質・化学療法剤であった。ところが、1980—1989年の10年間では抗癌・免疫抑制剤は約半数に減少し、抗生物質・化学療法剤が約1/4、金製剤が1/5を占めるに至った。1990年以降の3年間では抗生物質・化学療法剤が29%、漢方薬22.6%、金製剤12.9%、抗癌・免疫抑制剤10.8%で、抗生物質・化学療法剤が一層増加し、漢方薬と金製剤、その他の新しく登場した薬剤による肺炎が増加した。また、薬剤肺炎を起こし得る薬剤の種類も、1979年までは61種類であったが、1980—1989年では105種類、1993年の調査では少なくとも128種類の薬剤が原因として挙げられた。薬剤肺炎がどの程度に起るかは明らかでないが、厚生省特定疾患「間質性肺疾患」調査研究班(原沢班)が1985年に、びまん性間質性疾患の調査を行ったときには、1106例中薬剤肺炎は1.4%であった。同様に、1989年国療共同研究班での調査では211例中1.9%であった。

#### 2) 薬剤肺炎の臨床像

最近増加の著しい抗生物質・化学療法剤、漢方薬、金製剤の臨床像についてのみ述べる。抗生物質による薬剤肺炎は使用開始より20日以内、多くは2週間以内に発症し、発熱、皮疹、時に胸水を伴い、好酸球やIgEの増加がみられる。リンパ球刺激試験は約6割で陽性を示し、半数は薬剤の中止のみで改善、予後は良好である。BALでは総細胞数と好酸

球%の増加が特徴であり、組織学的には約70%で好酸球性肺炎の像を呈する。

漢方薬による肺炎はいろいろな時期に起こるが、多くは4ヶ月以内で、発熱、咳嗽、息切れがみられるが、皮疹は少なく、好酸球やIgEの上昇も少ない。これに対してGOT, GPT, LDHの増加の見られることがあり、リンパ球刺激試験(DLST)は約70%で陽性である。多くはスル剤が使用され、予後は良好である。BALでは好中球とリンパ球の増加がみられるが好酸球は増加しない。組織学的には、好酸球性肺炎よりも肺胞内器質化を伴う間質性肺炎の像が多い。最近、インターフェロンとの併用による薬剤肺炎の発生が話題になっている

金製剤による間質性肺炎は発症までの期間がより長く、平均9ヶ月である。発熱は比較的小ないが、息切れが多く、しばしば皮疹を伴う。しかし、好酸球やIgEの増加は少ない。DLSTは高率に陽性となる。殆どの症例にスル剤が使用されるが、綿維化を残すものや死亡する場合がみられる。BALでは総細胞数やリンパ球の増加を示すことが多い。組織学的には好酸球性肺炎は少なく、肺胞腔内器質化を伴う間質性肺炎が多い。

### 3) 白血球遊走阻止試験(LMIT)

薬剤肺炎の原因診断のために、DLSTと共に重要である。薬剤に感作されたリンパ球からは、白血球の遊走を阻止するサイトカイン (leukocyte migration inhibitory factor, LMIF) と、逆に遊走を活性化するサイトカイン (leukocyte migration activating factor, LMAF) が遊離される。両者の意義については不明の点も多いが、一般的には、抗生素など比較的短期間で薬剤肺炎の発症する場合にはLMAFが検出されることが多い。薬剤による皮疹や発熱でも同様で、発症までの潜伏期間の短いものにはLMIFが、比較的長い場合にはLMIFの検出が多くみられる。更に、LMAFの産生とIL-2の産生との間には正の相関がみられる。薬剤肺炎の形成には、リンパ球や好中球、好酸球、肺胞マクロファージ、線維芽細胞など多くの細胞が関与し、これらを結ぶサイトカイン・ネットワークを通して病像が形成されると考えられるが、LMAFやLMIFがこれらの既知のサイトカインとどのように関連するのかは解明されていないし、病像形成への関与も予測の域を出ない。薬剤肺炎の病像形成に最もessentialな要素があるとすれば、将来それが最も優れた検査法になる可能性もある。

## 特別講演

### 薬物性肝障害

大阪市立大学 第3内科

非常勤講師

溝口 靖絢

#### 【はじめに】

肝毒性因子 (hepatotoxin) としての作用をもつ化学物質、毒物、あるいは医薬品に起因した肝障害を薬物性肝障害 (drug-induced liver injury) という。この薬物性肝障害には薬物の直接作用、あるいは薬物代謝異常による中毒性肝障害 (toxic liver injury) と、薬物過敏・アレルギー性機序にもとづく薬物アレルギー性肝炎がある。投与量に比例して肝障害がおこる中毒性肝障害の発症を予測できるもの (predictable drug reactions)，過敏反応に基づくため肝障害の予知が困難のもの (non-predictable drug reaction) として分分類する場合もある。実際の臨床面では症状が薬物投与後一定の感作期間を経て発現し、薬物投与量よりもむしろ生体の感作状態に左右される薬物アレルギーに起因する肝障害の方がはるかに重要である。一方、中毒性肝障害はわが国における医薬品管理行政により迅速に減少しつつある。

#### 1. 臨床的分類

急性期においては肝機能検査所見より、

- ① 肝細胞障害を主とするもの
- ② 胆汁うっ滯を主とするもの
- ③ 前二者の混合型

の3型に分類される。実際の臨床面における薬物性肝障害は混合型が殆どを占める。

#### 2. 成因

##### ① ハプテンとしての薬物の抗原性獲得

一般に薬物のような分子量の小さなものは免疫学的にはハプテンと呼ばれ、ハプテンだけでは抗原性を持たない。そのためハプテンは適当な高分子キャリアーと結合して、はじめて免疫原性を獲得する。特に薬物アレルギー性肝炎の発症機序には、まず薬物は自己生体内成分とともに肝細胞成分と結合し、免疫学的なハプテン・キャリアーが肝組織内で成立する事が最初のステップである。すなわち、薬物アレルギー性肝炎が肝ミクロ

ゾームで代謝を受ける課程で、薬物あるいはその代謝中間体が肝細胞成分と強い結合（共有結合）することが認められており、このことは薬物と肝ミクロゾーム蛋白によるハプテン・キャリアーの形成を意味している。著者は薬物アレルギー性肝炎の発症にはまず薬物代謝による直接的な中毒性肝障害が先行し、ついで薬物と結合することによって、非自己と認識されるようになった肝組織蛋白キャリアー抗原の誕生が必要と考えている。

### ② 薬物アレルギーの臓器特異性

多くの薬物は肝において代謝され、チトクロームP450を中心とする小胞体の役割が注目されている。従って、薬物と結合する細胞成分が肝細胞に多く含まれていると推測される。もし、このような肝臓の組織成分が薬物と結合し、それが抗原として働くならば肝臓においてアレルギー性肝炎がおこることは容易に理解されよう。

著者は薬物アレルギー性肝炎の患者末梢血リンパ球が、薬物と肝ミクリゾーム分画、または薬物と肝特異抗原分画で刺激されることによって著明にリンパ球幼若化反応が惹起される事を観察し、薬物アレルギーにおける肝特異性病変の発現をこのcarrier specificityから説明できることを報告した<sup>11</sup>。以上を要約すると、肝ミクロゾームに存在する薬物代謝酵素系により代謝される課程において、薬物またはその代謝中間体がミクロゾーム分画または肝特異抗原分画と強く結合し、subclinical または clinicalな肝障害の発症が先行する。この際生じたハプテン・キャリアーが血中に遊離し、生体を感作する。ついで免疫学的に素因のある特定の個体では薬物アレルギー性肝炎が成立する。

### ③ 免疫学的肝細胞障害

薬物は肝臓で代謝されて肝の代謝能、人種差などの遺伝因子が関与して、反応性にとんだ中間体謝体が生じる。この中間体謝体は肝組織成分と結合して、その結果ハプテン・キャリアーが成立して抗原性を獲得する。この場合、遺伝的に規制されている個体免疫能により中毒性肝障害にとどまる一方、ある特定のヒトは薬物アレルギー反応が惹きされ、免疫性肝障害が起こると推定される（図1）。続いて、免疫応答が成立すると、アレルギー反応が引き起こされる。

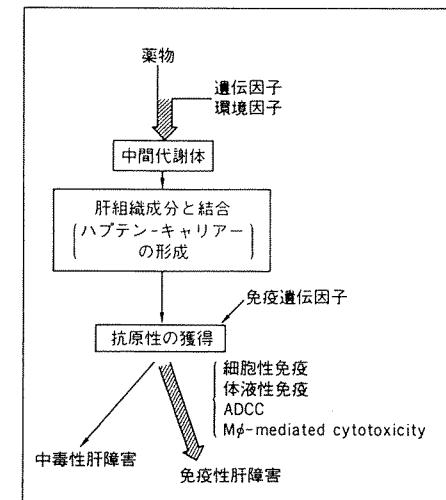


図1 薬物性肝障害の発生機序

#### 1) 特異抗体

薬物アレルギー性肝炎では起因薬物に対する特異的な血中抗体を証明した報告は少ない。一方、薬物アレルギー性肝炎例では、通常投薬を中止すると自然に寛解し治癒ものであり、遷延する経過をとる例は、頻度から言えば非常に少ない。しかし、投薬中止後も肝障害が6ヶ月以上持続する患者の血清中には肝特異抗原抗体が存在する。このような症例ではADCC反応が起こっているのである。

#### 2) 細胞性免疫

薬物またはその代謝産物によって修飾された肝細胞膜が薬物、またはその代謝産物と結合することによって抗原性を獲得し、それに対するkiller T細胞が誘導されて肝細胞障害が起こる。また、細胞性免疫が誘導されるとマクロファジが活性化され、肝細胞障害因子を產生すると同時に直接的に肝細胞を障害する。

#### 3) リンホカイン

薬物性肝障害の組織像は大きく分けて肝細胞障害型、肝内胆汁うつ滞型、混合型の3つの型に分類できるが、私達はこの中に肝内胆汁うつ滞型は免疫学的機序によって誘導されることを示唆し、この活性化因子を催胆汁うつ滞因子と命名した。この因子については次の項で詳細に述べる。なお、図2は今まで判明している薬物アレルギー性肝炎の発症機序を模式図に示した物である。

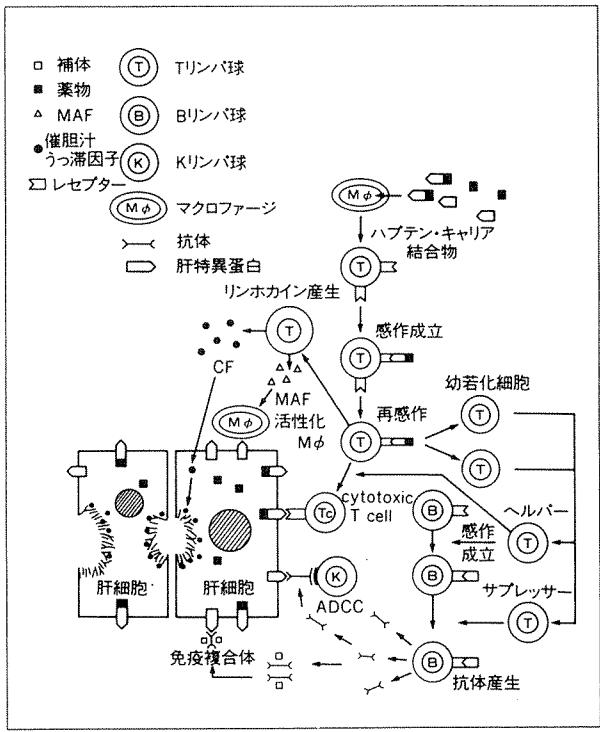


図2 薬物アレルギー性肝炎における発生機序の模式図

#### ④ 催胆汁うっ滯因子

急性肝内胆汁うっ滯とは、種々の原因により肝細胞の胆汁分泌機構が障害されるため、胆汁成分の肝組織内沈着と、胆汁成分の血中停滞をきたす状態をいう。また、胆汁うっ滯を惹起する一次的障害部位は毛細管側の肝細胞膜を含めた肝細胞レベルにあると考えられ、肝臓の内外の主要胆管には機械的閉塞や狭窄はないものとされている。

さて、薬物アレルギー性肝炎において、しばしば観察される急性肝内胆汁はなぜおこるかについては不明であったが、抗原特異的に刺激された患者末梢血単核細胞から産生される一種のリンホカインで誘導されることが判明した。そして、このリンホカインは催胆汁うっ滯因子 (cholestatic factor) と命名され、現在では薬物アレルギー性肝炎以外にもウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎における肝内胆汁うっ滯の誘導にも関与する可能性があることが示唆されている。<sup>2-5)</sup>

この催胆汁うっ滯因子の存在は、最初、肝細胞障害が軽度であるにもかかわらず、肝

内胆汁うっ滯が著明である薬物アレルギー性肝炎患者において認められた。しかし、患者の末梢血単核細胞を使用する実験には多くの制限があり、催胆汁うっ滯因子の産生量もきわめて少量であるため、このリンホカインの精製や性状および作用機構の検討は非常に困難であった。そのため、催胆汁うっ滯因子の研究はしばらく中断されていたが、結核死菌感作モルモットのリンパ節細胞を、精製ツベルクリン (PPD) で刺激すると、本因子が形成されることが見いだされ、その精製、活性因子の性状およびその作用機序についての研究は飛躍的に進歩をとげた<sup>6)</sup>。

さらに、精製催胆汁うっ滯因子に対するモノクローナル抗体の成功により、このモノクローナル抗体を用いる蛍光抗体染色法および酵素抗体染色法によって、肝内胆汁うっ滯患者の肝生検組織中や催胆汁うっ滯因子の局在や、モノクローナル抗体を用いるELISA法によって血清中の催胆汁うっ滯因子の存在が確認できるようになった<sup>7)</sup>。

#### 1) 催胆汁うっ滯因子を産生するT-cell cloneの確立とその性状

肝内胆汁うっ滯を伴う薬物アレルギー性肝炎患者の末梢血単核細胞を *in vitro* で起因薬物およびキャリアー蛋白で刺激すると、その培養上清中には催胆汁うっ滯因子が認められる。その後、ツベルクリン反応強陽性のヒト末梢血単核細胞を PPD で刺激することによっても産生されることがわかった<sup>6)</sup>。その結果、大量の末梢血単核細胞の採取が可能となり、催胆うっ滯因子を産生する T-cell clone も確立できるようになった。現在、5種類の催胆うっ滯因子を産生する T-cell clone (2A5、2A7、2H9、6C9、7F9) が得られ、この T-cell clone を PPD と抗原提示細胞で刺激した細胞培養上清をラットの腸間膜静脈に注入すると胆汁流量は著明に減少する。この5種類の T-cell clone の表面マーカーはいずれも CD<sup>2+</sup>、CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8-</sup>、CD<sup>25+</sup> である。従って催胆汁うっ滯因子を産生する細胞は IL-2 レセプターを有する helper/inducer type の T-cell と言える。また、これらの T-cell clone は催胆汁うっ滯因子以外にも IL-2 および IFN-γ を産生する。しかし、著者の検討では IL-4 および IL-6 は産生しなかった。

なお、既知のサイトカインである IL-1、IL-2、IL-6、TNF および IFN-γ には催胆汁うっ滯因子様の活性は認められないため、催胆汁うっ滯因子は既知のサイトカインとは異なる新しいサイトカインであると考えられる。

#### 2) 各種肝疾病患者の肝組織内催胆汁うっ滯因子

催胆汁うっ滯因子は生体内では、肝に浸潤した単核細胞が産生して肝細胞に作用する場合と、局所のリンパ節または全身のリンパ系組織において産生されて血行性またはリンパ行性に肝細胞に達し、その作用を発現する場合があると考えられる。事実、催胆汁うっ滯



表1 薬効別分類による薬物アレルギー性肝炎の起因薬物

抗生素	141	内分泌系作用薬	17
セファロスボリン系	50	甲状腺疾患用剤	15
ベニシリン系	35	糖尿病剤	2
アミノグリコシド系	18	ホルモン剤	11
マクロライド系	15	卵胞ホルモンおよび 黄体ホルモン剤	8
テトラサイクリン系	14	副腎皮質ホルモン剤	3
リンコマイシン系	5	抗種癌剤	10
クロラムフェニコール系	4		
中枢神経作用薬	107	総合感冒剤	10
全身麻酔薬	34	血液用剤	6
解熱・鎮痛剤	29	抗血小板剤	4
精神神経用剤	19	止血剤	1
消炎剤	17	凝固阻止剤	1
抗てんかん剤	7	アレルギー用剤	6
その他	1	粘膜正常化剤	1
化学療法剤	60	細胞賦活用剤	1
抗結核剤	42	酵素製剤	1
サルファ剤	10	痛風治療剤	1
その他	8	造影剤	1
循環器作用薬	56	点眼剤	1
抗不整脈剤	22	高脂血症用剤	1
降圧剤	22	有機金属剤	1
抗動脈硬化剤	4	有機溶媒	1
血管拡張剤	4	利尿剤	1
その他	4	合計	458
消化器作用薬	24	(大阪市立大学第3内科, 1991.2)	
肝疾患用剤	21		
下剤	2		
胃疾患用剤	1		

#### ④ 治癒期間

発症後8—10週に治癒する症例が最も多く、ほとんどの症例は12週以内に治癒する。

#### 4. 診 断

薬物性肝障害の診断では、薬物の服用にひきつづいて肝障害がおこったことを確かめることがまず必要である。薬物の投与にひきつづいて、

①血清トランスアミナーゼ値が正常上限から2倍以上の上昇を示す。

②血清総ビリルビン値が正常上限の50%以上の上昇を示す。

③血清Alk-P値が正常上限値の25%以上の上昇を示す。

もし、3つの肝機能検査項目のうち、1つでも異常値を示した場合は薬物による肝障害を疑い薬物を中止し、さらに精密検査を施行し、また経過を追って検査を繰り返す。そこで、異常値を示した場合は、12時間以内もしくは1週間をこえない間に再検査を行い、異

常がなければ投与を続ける。しかし異常値を示す場合は薬物性肝障害と診断する。

なお、薬物アレルギー性肝炎の場合には表2に示すような診断基準を用いる<sup>10)</sup>。

この診断基準は、

(1)薬物投与に引き続く肝障害の発現

(2)全身アレルギー症状

(3)薬物過敏症の証明

の3点を診断の骨子としている。

発熱、発疹、皮膚搔痒感、好酸球增多が本症の診断に補助として有用なことを示しているが、逆に最も客觀性に富み、しかもアレルギー症状を示す重要なポイントである発熱、発疹、好酸球增多は約半数にみられるに過ぎない。この事実は前述したように薬物の服用にひきつき出現する肝機能障害の診断を、客觀性のあるアレルギー症状を目安にして診断すると、多数の脱落症例ができる事を示している。

従って、薬物アレルギー性肝炎の確定診断をするにはリンパ球幼若化試験が必要である。なお、起因薬物を同定する場合には、薬物単独を用いるリンパ球培養試験では薬物に対するアレルギーの有無は検討できても、薬物アレルギー性肝障害の有無は検討できない。ここに、リンパ球培養試験時に薬物と同時にキャリア蛋白として肝組織成分を用いる意義がある。なぜなら、薬物アレルギーが免疫学的に成立する場合、一般にハプテンである薬物は適當なキャリア蛋白と結合する必要があり、薬物アレルギー性肝炎の場合はハプテンである薬物は肝細胞成分であるミクロゾーム分画または肝特異抗原を含む可溶性分画と結合して、ハプテン—キャリアの形で抗原性を獲得しているからである。

いずれにしても、本症の確定診断をするには必ず肝組織成分をキャリア蛋白として用いるリンパ球培養の実施が必要である。

また、偶然の再投与により肝障害の再現が認められ、同時に診断が確定される場合がある。しかしながら *in vitro* で起因薬物が同定できるリンパ球培養試験があるので、原則的にはchallenge testは禁止されている。

判定は表1の1—5)の5項目によって行なう。

表2 薬物アレルギー性肝炎の判定基準

- 1) 薬物の服用開始後(1～4週)\*に肝機能障害の出現を認める。
- 2) 初発症状として発熱・発疹・皮膚瘙痒・黄疸などを認める(2項目以上を陽性とする)。
- 3) 末梢血液像に好酸球増加(6%以上)、または白血球増加を認める\*。
- 4) 薬物感受性試験(リンパ球培養試験・皮膚試験)が陽性である。
- 5) 偶然の再投与により、肝障害の発現を認める。

\* 1) の期間についてはとくに限定しない。

3) の末梢血液像については、初期における検索が望ましい。

確診：1), 4) または1), 5) をみたすもの。

疑診：1), 2) または1), 3) をみたすもの。

(薬剤性肝障害の判定基準案、薬物と肝、96頁、社陵印刷より引用)

確診は1、4) または1、5) をみたすものである。すなわち、診断確定とは薬物の服用に引き続いて肝障害があり、さらにリンパ球培養試験により患者の服用薬物に対する過敏症が客観的に証明されたもの、あるいは再投与で陽性を示したものである。

なお、皮膚試験は現在ほとんど施行されていない。

疑診は1、2) または1、3) とする。すなわち、薬物の服用に引き続いて肝障害が出現し、臨床的に全身アレルギー症状が認められるものを疑診としている。

#### 4. 病理

臨床的に最も高頻度に経験されるのは肝細胞障害型(肝炎型)、胆汁うっ滯型、混合型の3型である。これらの病変はアレルギー性機序により発生するものが多いと考えられる。病理組織学的には急性ウイルス性肝炎と区別しにくいことが多いが、薬物アレルギー性肝炎では胆汁うっ滯が多く、肝内胆汁うっ滯が本症の一つの臨床的特徴像と考えられる。

#### 5. 経過・予後

起因薬物の投薬を中止すれば、一般に予後は良好である。薬物性の慢性肝障害は約10%である。慢性肝細胞障害を示す薬物として下剤(oxyphenisatin)、降圧剤(methyldopa)、長期肝内胆汁うっ滯を示す薬物としてサルファ剤、抗生物質(cefalexin)、肝臓用剤(tiopronin)等が報告されている。また、劇症肝炎の約8%が薬物起因であり、halothane、acetaminophen、抗結核薬(INAH、ethionamide)、サルファ剤等が挙げられている。

#### 6. 予防・治療

肝障害発生の頻度の高い薬物の投与には、とくに注意を払う事が予防や治療に関連して重要なである。しかし、すべての薬物が肝障害を惹起する可能性があることを念頭において

投薬すべきであろう。とくに、原疾患の治療にのみ目を向けていたり、治療薬物により肝障害が発生していることに気がつかず、さらに投薬を続けることがないように注意すべきである。肝障害患者の診察時には薬物起因を常に疑う習慣を身につけ、薬物の服用歴について十分に問い合わせることが必要である。

#### 【おわりに】

本邦における肝障害の約8割はウイルス性肝炎であるが、最近、薬物性肝障害も増加の一途をたどっている。この理由として、日本人が非常に薬好きである事、薬物を服用すると約0.01～0.03%の割合で肝障害が起こることなどが挙げられる。しかし、本疾患の診断は容易ではない。何故なら、服用から肝障害が起こるまでかなりの期間がかかるため、肝障害の原因が薬物であることが分かりにくい事、例え薬物による肝障害を疑がっても的確な診断法がないためである。従って、肝障害患者の診察時には薬物起因を常に疑う習慣を身につけ、薬物の服用歴について充分に問い合わせることが必要である。このことが早期診断につながると考える。

#### 【文 献】

1. 溝口靖絃、ほか：薬剤アレルギー性肝炎の研究—薬剤carrierに関する研究。日消誌、72：1419, 1975.
2. 溝口靖絃、ほか：薬剤アレルギー性肝内胆汁うっ滯因子(lymphokine)について。日消会誌、74：548, 1977.
3. 溝口靖絃、ほか：薬物アレルギー性肝内胆汁うっ滯の発生機構に関する研究。肝臓、20：673, 1979.
4. Mizoguchi, Y., et al : Studies on intrahepatic cholestasis in drug-induced allergic hepatitis : Intrahepatic cholestasis induced in the rat by the culture supernatant of activated lymphocytes. Hepato-gastroenterol., 28: 147, 1981.
5. Mizoguchi, Y., et al : Detection of the cholestatic factor in the liver tissue of patients with acute intrahepatic cholestasis. Annals of Allergy, 56: 304, 1986.
6. Mizoguchi, Y., et al : Studies on intrahepatic cholestasis : Intrahepatic cholestasis induced in rats by the culture supernatant of activated lymphocytes. Hepato-gastroenterol., 28: 292, 1981.
7. Kioka, K., et al : Determination of serum cholestatic factor level by ELISA in

- drug-induced allergic hepatitis. Gasrtoenterol. Jpn., 23:624, 1988.
8. 織田正也、ほか：リンフォカインによる実験的急性肝内胆汁うっ滞—ヒト急性肝内胆汁うっ滞の発生機構に関連して、肝と免疫（長島秀夫、浪久利彦、山本祐夫編）、医歯薬出版、東京、pp.120、1984。
9. Marbet, U. S., et al: Studies of influence of immunological and serological factors from patients with cholestasis due to alcoholic or viral hepatitis on biliary function in the rat. Eur. J. Clin. Invest., 14:346, 1984.
10. 薬剤性肝障害の判定基準案。薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）、杜陵印刷、東京、pp.96、1978。

### 編集後記

新潟アレルギー研究会が24回目を数えて、無事に終了いたしました。これまで御参加下さり、御協力をいただきました皆様に、厚く御礼申し上げます。

12年が過ぎて、干支（えと）ならばひと回り。反省の上に立って、これから更に有意義な研究会にしなければと思います。

すでに御指摘がある眼科、耳鼻科、内科領域の話題不足を解消させなければなりませんが、この分野の先生方の御助力なしではできません。どうかよろしくお願い申し上げます。

このたびの特別講演は薬物性肝障害についてでした。溝口靖絃先生が、奥深い御研究の成果と御自身の臨床経験をお話し下さいました。薬剤は各科が使うもの。先生のお話が、拝聴した私たちにどれほど役立ったことでしょう。溝口先生には心から御礼申し上げます。

(つ)

### 新潟アレルギー研究会

世話人 五十嵐隆夫、猪股成美、石川和光、近藤有好  
 中俣正美、大石正夫、月岡一治、宇野勝次  
 吉住 昭 (A B C 順)

発行 新潟アレルギー研究会事務局  
 新潟市真砂1丁目14番1号  
 国立療養所西新潟病院呼吸器科内  
 〒950-21 TEL 025(265)3171 (内線 228)

編集 月岡一治、中俣正美  
 主催 日本アレルギー協会北関東支部  
 新潟アレルギー研究会  
 後援 大塚製薬株式会社