

# 新潟アレルギー研究会誌

第 26 回 研 究 会 記 錄

Vol.11 (2), 1994

新潟アレルギー研究会



[使用上の注意] 一括粹一

1. 次の患者には投与しないこと  
本剤又はキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

2. 次の患者には慎重に投与すること

- 1) てんかんの患者
- 2) 甲状腺機能亢進症の患者
- 3) 急性腎炎の患者
- 4) うっ血性心不全の患者
- 5) 肝障害のある患者
- 6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 7) 小児

3. 相互作用

- 1) 他のキサンチン系薬剤又は中枢神経興奮薬との併用により、過度の中枢神経刺激作用があらわれることがあるので、これらの薬剤とは併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には減量など慎重に投与すること。
- 2) エリスロマイシン、クラリスロマイシン、トリアセチルオレアンドロマイシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、ノルフロキサシン、チアベンドゾール、シメチジン、塩酸チクロビジン、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、塩酸ベラバミル、インターフェロン、アロブリノール、イブリフラボンと併用する場合には、テオフィリンの血中濃度を高めることが報告されているので慎重に投与すること。
- 3) フェノバルビタール、フェニトイントリファンビシンと併用する場合には、テオフィリンの血中濃度が低下するとの報告があるので注意すること。
- 4) 交感神経刺激剤(β刺激剤)との併用により副作用が増強するとの報告があるので、併用する場合には慎重に投与すること。

4. 副作用

- 1) 過敏症: ときに発疹、瘙痒感等があらわれることがある。
- 2) 精神神経系: 興奮、不安、頭痛、ときに不眠、めまい、振戻、耳鳴、手のしびれ等があらわれることがある。また、過量投与により痙攣、譫妄、昏睡等があらわれることがある。
- 3) 循環器: 動悸、顔面潮紅、ときに頻脈、顔面蒼白、不整脈等があらわれることがある。
- 4) 消化器: 悪心、嘔吐、食欲不振、ときに下痢、腹痛、腹部膨満感、胸やけ等があらわれることがある。
- 5) 泌尿器: 白蛋白尿があらわれることがある。
- 6) 代謝異常: 血清尿酸値上昇等があらわれることがある。
- 7) 肝臓: ときにGOT、GPT、AI-Pの上昇等があらわされることがある。
- 8) その他: ときにむくみがあらわれることがある。

\* その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

気管支拡張剤

**劇 指 ユニフィル錠200**

**劇 指 ユニフィル錠400**

新発売

テオフィリン徐放性製剤

薬価基準収載

新規承認元  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9  
大塚製薬神田第2ビル

(94.12作成)

## 第26回新潟アレルギー研究会

日 時 平成6年11月19日(土) 3:00pm~6:00pm  
場 所 ニッセイ新潟駅前ビル 地下1F 会議室

## 目 次

### ◎一般演題

- (1) カプセル本体によると考えられる皮疹の1症例..... 1 (28)  
水原郷病院 薬剤科 佐野直美 宇野勝次
- (2) 薬剤アレルギー原因薬剤をc-fos(m-RNA)で検出する試み..... 4 (31)  
新潟薬科大学 毒物学 関愛 高中紘一郎  
水原郷病院 薬剤科 宇野勝次
- (3) アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離..... 10 (37)  
新潟大学医学部眼科 村上健治 田辺朝子  
安藤伸朗 阿部春樹
- (4) 平成5年、6年度のスギ鼻アレルギー患者の発症と重症化の調査..... 12 (39)  
— C A P - R A S T とスギ飛散状態よりの考察 —  
長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 田中久夫  
長岡保健所 土田達巳  
塩野義製薬 玉井敬二
- (5) ベクロメサゾン投与例における副腎皮質機能の検討..... 14 (41)  
新潟市民病院 小児科 山元純子 阿部時也 佐藤雅久 渡辺徹  
今田研生 大石昌典 小田良彦
- (6) アトピー性皮膚炎児の気道過敏性についての検討..... 15 (42)  
新潟県立吉田病院 小児科 松野正知 伊東道夫  
吉住昭  
富山医科薬科大学 小児科 萱原昌子  
富山赤十字病院 小児科 村上巧啓  
いからし小児科医院 五十嵐隆夫
- ◎話題提供  
日本アレルギー学会の“喘息の診断および治療のガイドライン”  
(1993年)についてのアンケート調査結果..... 19 (46)  
国療西新潟病院 内科 月岡一治  
獨協医科大学 アレルギー内科 牧野莊平
- ◎特別講演  
アトピーによる眼症状..... 21 (48)  
杏林大学医学部眼科学教室 教授 藤原隆明

## 一般演題

### 1. カプセル本体によると考えられる皮疹の一例

水原郷病院 薬剤科 佐野直美

#### 【目的】

薬物投与中のアレルギー症状出現の原因として第一に着目するのは、もちろん薬剤成分そのものである。しかし、薬品の製剤化に際して添加物は重要な要素であり、添加物なしに、医薬品を製剤化することは不可能である。近年、食物などに含まれているアゾ色素・黄色4号による喘息、じんましん、鼻炎等のアレルギー症状の発現が報告されており、我々が毎日取り扱っている医薬品の中にも、さまざまな色素が含まれている。これら色素によって起こりうるアレルギーの可能性も否定できない。そこで今回、フェルムカプセル（成分：フマル酸第一鉄）による過敏症疑疹患者について、そのカプセル剤に含まれる色素に着目し、検討したので報告する。

#### 【対象患者および方法】

##### 1. 対象患者

年齢62才の男性。基礎疾患は脳出血、胃潰瘍、腎機能障害。発現した過敏症状は、紅斑型皮疹。薬歴は、オメプラール（1錠、1×朝）を、平成5年4月26日から5月24日まで服用。ガスロソN（2mg・2錠、1×朝）を、同じく平成5年4月26日から5月24日まで服用。フェルム（1カプセル、1×寝前）を、平成5年5月10日から5月24日まで服用。アダラートL（20mg・2錠、2×朝・夕）を、平成5年3月8日から服用継続中。5月20日に皮疹を発現。

##### 2. 原因薬剤検出同定法

過敏症原因薬剤検出同定法として、白血球遊走阻止試験（LMIT）を応用した。LMITは、アガロース平板法の間接法を用いた。即ち、患者の末梢血からリンパ球を採取し、薬剤抗原と反応培養して上清液を分離保存し、次に、正常人の末梢血から顆粒球を採取し、反応上清液に浮遊後、アガロース平板で遊走して遊走指数を算出した。判定は、正常人白血球の遊走指数の平均値±2SDを正常範囲とし、患者の遊走指数が正常範囲より高値を白血球遊走促進因子（LMAF）、正常範囲より低値を白血球遊走阻止因子（LMIF）の検出とした。

## 【結果】

L M I T の結果は表 1 に示した。即ち、被疑薬剤であるオメプラール、ガスロンN、アダラートL、フェルムの血清無添加時および添加時のいずれも陰性を示した。したがって、以上の 4 薬剤に対して遅延型過敏反応 (D T H) の成立を認めなかった。しかし、臨床経過から被疑薬剤による皮疹の可能性が高く、オメプラール、ガスロンN、アダラートLは錠剤であり、着色剤を使用していないが、フェルムはカプセル剤であり着色剤を使用していることに着目し、カプセルの添加物である青色一号、ラウリル硫酸ナトリウムが原因となっている可能性も否定できないと考えた。そこで、フェルムのカプセル本体、青色一号およびラウリル硫酸ナトリウムについても L M I T を施行した。その結果を表 2 に示した。フェルムのカプセルの1/50000/mgの濃度で患者血清無添加時では L M I F 、添加時では L M A F を検出した。また、青色一号の血清添加時に疑 L M A F を検出した。

表 1 L M I T 結果

試験薬剤	濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$	結果
オメプラール	0.5	陰性
ガスロンN	0.2	陰性
フェルム	5	陰性
アダラートL	0.1	陰性
オメプラール+血清	0.5	陰性
ガスロンN + 血清	0.2	陰性
フェルム + 血清	5	陰性
アダラートL + 血清	0.1	陰性

表 2 L M I T 結果

試験薬剤	濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$	結果
フェルムカプセル	1 cap/10000	陰性
フェルムカプセル	1 cap/50000	L M I F
青色一号	2	陰性
ラウリル硫酸Na	2	陰性
フェルムカプセル + 血清	1 cap/10000	陰性
フェルムカプセル + 血清	1 cap/50000	L M A F
青色一号 + 血清	2	疑 L M A F
ラウリル硫酸Na + 血清	2	陰性

## 【考察】

フェルムの成分であるフマル酸第一鉄に陰性を示し、またフェルムのカプセル本体に陽性を示したことから、カプセル本体によるアレルギーが考えられる。また、フェルムカプセルの着色剤の一つである青色一号に疑陽性を示したことから、カプセルに含まれる色素による可能性が考えられる。なおフェルムカプセルの1/10000/mlに陰性を示したのは、高濃度により D T H の抑制作用が働いたためと思われる。更に、血清添加時では L M A F 、血清無添加時では L M I F を産生したことから、患者血清中に L M A F 産生促進因子が存在することが示唆される。以上により、医薬品に含まれる色素にもアレルギーの原因となる可能性があり、この青色一号以外の色素にも問題がないとは言えず、薬物アレルギーのひとつの要素として、常に考慮すべきであると考える。

## 2. 薬剤アレルギー原因薬剤をc-fos(m-RNA)で検出する試み

新潟薬科大学 毒物学 関 愛 高 中 純一郎  
水原郷病院 薬剤科 宇野 勝次

### 【目的】

薬剤アレルギー原因薬剤同定法として用いられている試験法には、白血球遊走試験（L M I T、マイクロタイトレーター法）、リンパ球幼若化試験などがある。L L M I T、マイクロタイトレーター法は、白血球の走化性を指標とした試験法である。L M I Tは、アガロース平板を用いた白血球遊走阻止試験であり、他の 試験法に比べて比較的陽性率の高い試験法である。<sup>1)</sup> マイクロタイトレーター法は原理はL M I Tと同じであるが、マイクロフィルターを用いた白血球遊走試験である。リンパ球幼若化試験は広く用いられている試験法で、リンパ球が抗原により活性化され増殖する際にDNAに取り込まれる<sup>3</sup>H-チミジン量を測定する試験法である。<sup>2)</sup> L M I T、マイクロタイトレーター法、リンパ球幼若化試験は、薬剤アレルギーでの遅延型過敏反応において、Tリンパ球が活性化した後の現象を指標とした試験法である。これに対して、前がん遺伝子あるいは即初期遺伝子と呼ばれるc-fosはTリンパ球活性の初動反応として核内で発現される遺伝子である。c-fosのm-RNAの検出による原因薬剤同定は、これまでとは視点を変えた全く新しい方法である。<sup>3)</sup> 我々は、薬剤アレルギー原因薬剤同定法として、更に薬剤アレルギーの機構を解明する目的で薬剤アレルギー疑診患者リンパ球からのc-fosのm-RNAの検出について検討した。

### 【実験方法】

#### 1 : c-fosのm-RNAの検出方法

##### ● リンパ球液の調整

薬剤アレルギー疑診患者のヘパリン加末梢血からMONO-POLY RESOLVING MEDIUM (ICN Biomedicals Inc.)を用いた比重遠心法、あるいは3%デキストランとFicoll-Paque液 (Pharmacia)を用いた沈降法によりリンパ球を採取し  $2 \times 10^6$ cells/mlとなるように培養液 (RPMI1640 (ニッスイ) 10% F B S含有)に懸濁した。

##### ● 薬剤との反応

プレインキュベート (5%CO<sub>2</sub>培養器、37°C、1 hr)を行った後  $1 \times 10^6$ cells/wellとなる

よう滅菌マイクロチューブに分注し薬剤溶液を添加、更に15分インキュベートしHank's液 (ニッスイ) (4°C)を加えることで反応を停止した。

##### ●細胞溶解

細胞をHznk's液 (4°C)で洗浄 (400×g, 5分、2回)後、Lysis buffer (NONIDET-P40(SIGMA)、Tris,EDTA,NaCl)を加えVortexで細胞を溶解、上清をVanadyl ribonucleoside complex (GIBCO)と混合した。

##### ●ハイブリダイゼーション

細胞溶解液を、各wellにオリゴd(T)の固定されたマイクロプレート (日立化成、医薬品研究所)にいれ1時間、室温で放置後細胞溶解液を除去し、RNAbuffer(Tris,EDTA,NaCl)でwellを洗浄した。

##### ● 1st strand cDNA合成

RT reaction mix(DTT,dNTP,reverse transcriptase)を1 well当たり50μl分注し37°C、1時間放置後溶液を除きRNAbufferでwellを洗浄した。

##### ● 2nd strand cDNA合成

プレートを氷冷後、cDNA reaction mix(RNase H,DNA Ligase,DNA polymerase)を1 well当たり50μl分注し16°Cの水浴中に3時間放置した。溶液を除きRNAbufferでwellを洗浄した。

##### ●single strand sense cDNAのプレートからの単離

RNA bufferを除いたwellに滅菌水50μlを分注し、プレートを80°Cの水浴で10分間加熱後氷冷、well内に残った溶液をcDNA溶液とし、PCRに用いた。

##### ●Polymerase Chain Reaction

cDNA溶液30μlとPCR reaction mix(MgCl<sub>2</sub>,dNTP,primer,Taqpolymerase)20μlを混合し、ワックスで表面をカバーした。条件は、94°Cで5分間denature後60°Cのannealingを45秒、72°Cのextensionを2分、94°Cのdenatureを45秒実施、このリサイクルを30回繰り返した。

##### ●電気泳動

Mupidミニゲル泳動槽で1.5%アガロースゲルを用い100V、約30分泳動した。泳動後、エチジウムプロマイドで染色しUV照射しながらポラロイド撮影を行った。

#### 2 : L M I T

##### ● リンパ球と薬剤の反応

患者リンパ球と被疑薬剤の反応では、患者のヘパリン加末梢血からFicoll-Paque液を用いた比重遠心法によりリンパ球（中間層）を採取し、H B S S (Hank's balanced salt solution)で洗浄後、培養液（10%ウマ血清と10mMHepes緩衝液添加のTC-199medium, Gibco）に浮遊した。このリンパ球800 $\mu$ lをあらかじめ調整した薬剤抗原液200 $\mu$ lに加え、5%CO<sub>2</sub>培養器で37℃、72時間反応培養し、上清液を分離保存（-20℃）した。

#### ● L M I T

L M I Tは、正常人のヘパリン加末梢血を1/4容の5%デキストラン生理食塩水と混合し、37℃、40~60分間放置後、上清液（白血球層）を採取し、この上清液からFicoll-Paque液により顆粒球（沈殿層）を採取し、赤血球の溶血および洗浄後、遊走用白血球とした。この遊走用白血球を検体（先に分離保存した反応上清液）に細胞数が2.5×10<sup>8</sup>cells/mlになるように浮遊し、1%アガロース添加の培養液で作成した平板の各ウェル（直径3mm）に7 $\mu$ lずつ分注し、5%CO<sub>2</sub>培養器で37℃、24時間遊走後、イミノビューワーで白血球の遊走野の面積を測定した。<sup>1)</sup>

#### 【症 例】

患者 K.N 男性

服用薬剤 抗がん剤治験薬タキソール (BMS181339)

過敏症状 好酸球性肺炎

上記の患者リンパ球を用いて、L M I T法による結果と、c-fosのm-RNA発現結果との比較を行った。

#### 【結 果】

##### 1 : L M I T結果（表1）

L M I Tの結果は患者血清無添加時、添加時ともに各濃度でL M I Fが検出され、特に5 $\mu$ g/ml、10 $\mu$ g/mlで強い白血球遊走阻害が認められた。従ってタキソールによる遲延型過敏反応が成立していると考えられた。

(表 1)

薬 剤	血清	濃度 ( $\mu$ g/ml)	遊走指數 (%)	判定
タキソール	-	1	72.22	L M I F
タキソール	-	5	45.66	L M I F
タキソール	-	10	43.79	L M I F
タキソール	+	1	68.76	L M I F
タキソール	+	5	45.19	L M I F
タキソール	+	10	40.84	L M I F

##### 2 : タキソール過敏症患者のc-fos電気泳動結果（図1）

c-fosのm-RNA検出実験は、タキソール1 $\mu$ g/ml、10 $\mu$ g/mlを用い、反応温度32度、インキュベート時間15分と30分で行った。

図1に示されるように、c-fosのm-RNAはタキソールの上記濃度のいずれにおいてもインキュベート時間30分で、強く発現していた。このことから、患者におけるTリンパ球の活性化がタキソールにより強く引き起こされたことが示された。

L M I T結果とc-fosのm-RNA検出結果にはよい相関性が認められることから、c-fosのm-RNA検出は薬剤アレルギー原因薬剤同定に有効であると考えられた。

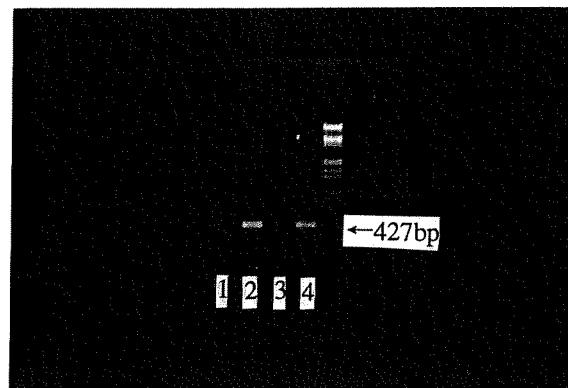
##### 3 : 健常人リンパ球を用いた場合のc-fos電気泳動結果（図2）

更に詳細な実験条件を検討する過程で健常人の新鮮なリンパ球を用いた際には、c-fosのm-RNAが非刺激時にも発現される場合があることが認められた。我々はその原因解明の目的で以下の実験を行った。

健常人の新鮮なリンパ球に、プレインキュベーションを0~60分間行った後P H A (リンパ球刺激物質、2 $\mu$ g/ml)を添加し、更に45分間インキュベートした。

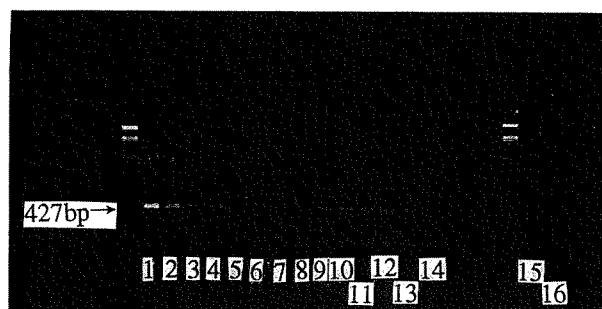
図2に示されるように、プレインキュベーションに伴って時間と共にc-fosのm-RNAの濃度が徐々に薄くなっていることから、プレインキュベーションの過程で非刺激時のc-fosの発現が減少していることが認められた。Hank'sで更にインキュベートを行ってもc-fosは発現せず、P H Aで刺激した場合にのみc-fosが発現する事が認められた。しかし、非刺激時になぜc-fosが発現しているかは不明である。

(図 1)



- 1 : タキソール 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  インキュベート 15分  
2 : 30分  
1 : タキソール 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  インキュベート 15分  
1 :

(図 2)



- 1 : プレインキュベート 0分  
2 : 20分  
3 : 40分  
4 : 60分  
5 : Hank's添加 インキュベート 5分  
6 : 15分  
7 : 30分  
8 : 45分  
9 : 10, 11 : PHA 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加 インキュベート 5分  
12, 13, 14 : 15分  
15 : 30分  
16 : 45分

### 【考 察】

今回の症例で、c-fosのm-RNAの発現結果はLMITの結果と良い相関を示したことから、薬剤アレルギー原因薬剤同定法として有用性があると考えられる。非刺激時のリンパ球からもc-fosのm-RNAが検出される場合があること、同一サンプルからの実験結果が必ずしも一定とならない場合があること等、問題点は残されているが、今後詳細な実験条件を検討することにより解決できると考えている。c-fosの発現はTリンパ球活性の初動反応であることから、c-fosのm-RNA検出は、薬剤アレルギー原因薬剤同定法としてのみならず、薬剤アレルギーのメカニズム解明にも役立つものと思われ、今後さらに症例を重ねていくことを考えている。

### 文 献

- 1) 宇野 勝次; 抗菌剤過敏症の発現機構の検討—白血球遊走促進および阻止因子とIL-2 およびIFN- $\gamma$ の相関性— アレルギー42、656-664、1993
- 2) 三浦 一二; 感染と免疫-過敏症反応—過敏症反応— 微生物学 91-92
- 3) T. Nakagawa, M. Mitsuhashi, N. Wakiyama, H. Itaya, T. Hosokawa, M. Yamaki, T. Akitaya ; RAPID AND SIMPLE mRNA ANALYSIS OF LYMPHOCYTE REACTIVITY INDUCED BY ALLERGEN CHALLENGE. XV International Congress of Allergology and Clinical Immunology 1994

### 3. アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離

新潟大学医学部 眼科 村上 健治 田辺 朝子  
安藤 伸朗 阿部 春樹

アトピー性皮膚炎の増加に伴い、その眼合併症も注目されている。アトピー性皮膚炎の眼合併症として白内障、網膜剥離、角結膜炎、円錐角膜、虹彩炎が知られているが、なかでも網膜剥離は難治性で直接失明につながる予後不良の合併症である。今回私達は1982年から1994年まで当科でアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離に対して加療した症例から、その臨床的特徴、代表的症例を紹介する。

近年、新潟大学皮膚科アトピー外来を受診したアトピー性皮膚炎患者における網膜剥離の発生率は増加傾向にある。1987,88年は0.63%であったのに対して1993,94年度は4.3%と増加している。アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離の報告は1937年 Balyeat が報告したのが最初であり、以後外国での報告が散見されるのみであったが、1960年代より本邦からの報告が圧倒的に多い。アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離は若年性、両眼性、白内障合併、前房混濁、多発裂孔、硝子体基底部裂孔、非定型裂孔といった特徴がある。

次に実際の症例を紹介する。症例1は21歳男性で右眼の硝子体基底部の多発性非定型的網膜剥離があった。segmental buckling のみで治癒した。症例2は16歳の男性で右眼鼻下側の鋸状縁断裂があった。segmental buckling, encircling を施行した。術後、耳側の鋸状縁断裂が発見されたが再手術には至らず治癒した。症例3は22歳の女性で、右眼の白内障手術の目的で当科に入院した。手術1週間後に鼻下側に網膜剥離が出現した。segmental buckling, encircling にて一時網膜は復位したが後嚢の収縮による毛様体扁体部裂孔の発生のため再剥離を來した。その後、2回の硝子体切除術を施行され治癒した。症例4は20歳の男性で症例3と同様に白内障手術後の網膜剥離の症例であった。右眼はsegmental buckling, encircling で網膜の復位が得られたが、左眼は数回の硝子体切除術後も網膜は復位せず、最終的にシリコンオイルタンポンナーデを試みたが網膜の復位は得られなかった。

1993年、当教室の齊藤らが報告した若年者の特発性網膜剥離の復位率が100%であるのに対して、アトピー性皮膚炎の場合は83%と低い。その原因として次のようなことが考えられる。

1. 白内障のため網膜剥離の発見が遅れる。
2. 網膜剥離孔が多発性である。
3. 網膜剥離孔が非定型的である。
4. 新裂孔が形成されやすい。
5. 水晶体後嚢の癒着が生じやすい。

結語：

1. アトピー性皮膚炎に伴う眼合併症の中で、網膜剥離は失明につながる重篤な合併症である。
2. アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離は若年性、両眼性、白内障の合併、前房混濁、多発裂孔、硝子体基底部裂孔、非定型的裂孔が特徴的である。
3. アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離は若年者の特発性網膜剥離と比べて難治性である。

#### 4. 平成5年、6年度のスギ鼻アレルギー患者の発症と重症化の調査 —C A P-R A S Tとスギ飛散状態よりの考察—

長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 田中久夫  
長岡保健所 土田達巳  
塩野義製薬 玉井敬二

##### 【はじめに】

スギ花粉による鼻アレルギー（いわゆる花粉症）患者に、どの時点で予防的に経口抗アレルギー剤や局所点鼻ステロイド剤を投与するか臨床的には重要な問題となっているが、一致した意見がなかなかでてこない。これは、まずスギに飛散開始時期と飛散パターンの予測が正確にできないことが前提としてあるが、それにも増して個々の患者の臨床的指標（スギR A S T scoreなど）を用いても発症日や重症化日の予測が難しいとの報告が多いため、そこで今回の検討は極めて限定し条件を厳しくして対象を設定した。そのため全体のスギ花粉症患者の趨勢を正確に示していないが、本来のスギ花粉による影響がわかりやすくした。

##### 【対象と方法】

平成5年と平成6年に厚生連長岡中央病院耳鼻咽喉科にて治療したスギ花粉症症例で、スギのR A S T score（C A P—R A S T法）が、2以上を示した男22例、女15例の37例である。これらの症例はすべて、①ハウスダストのR A S T scoreが1以下②長岡市在住のみ③臨床症状が明らかにスギ花粉症で風邪と区別できるもの④当院受診まで投薬を受けていないもの、以上の条件を満たしたものに限定した。症例は、性や年齢に偏りがなく設定できた。また、臨床症状の評価は問診表を中心に行い、発症日と重症化日を指標とした。

スギ花粉は、当院より約1km離れた長岡保健所で測定しダーラム法を用いたデーターで、指標としては初飛散日、飛散開始日、大量飛散開始日を用いた。

##### 【結果】

R A S T scoreが4～6を示した重症な患者では、飛散開始日以前に発症しているものがかなり存在し、ほとんどの症例が飛散開始日前後に発症している。これらの症例では

初飛散日かそれ以前の治療開始が望まれる。つまり予防投与の対象と考えてよい。

scoreが2、3では、ほとんどが飛散開始日以後に大量飛散開始日前後が圧倒的に多い。これらの症例では、飛散開始日から治療して不備なことはなく、症状の軽い患者では発症してからで十分である。

また前年に発症日が早い患者は、早く発症する傾向が認められた。この点からも予防投与が必要であるかどうか推測できる。

## 5. ベクロメサゾン投与例における副腎皮質機能の検討

新潟市民病院 小児科 山元純子 阿部時也  
佐藤雅久 渡辺徹  
今田研生 大石昌典  
小田良彦

抄録未着

## 6. アトピー性皮膚炎児の気動過敏性についての検討

新潟県立吉田病院 小児科 松野正知 伊東道夫 吉住昭  
富山医科薬科大学 小児科 萱原昌子  
富山赤十字病院 小児科 村上巧啓  
いからし小児科医院 五十嵐隆夫

初診時に喘鳴のみられなかったアトピー性皮膚炎児の気動過敏性を経時的に測定し、アトピー性皮膚炎から気管支喘息発症に進展する要因について、気動過敏性、家族歴、アレルギー学的検査所見、治療等の面から検討した。

### 【対象および方法】

対象は初診時に喘鳴のみられなかったアトピー性皮膚炎児で、6才まで喘息症状の有無を追跡し得た49例（男児34例、女児15例）で、観察開始年齢は4ヵ月～4才（平均1才9ヵ月）である。対象を喘息発症群、非喘息発症群、喘鳴のみで呼吸困難を伴わない喘鳴群の3群に分け、喘鳴群を除く43例を対象に、喘息発症に関与する要因について検討した。2親等以内のアレルギー患者の有無は問診にて検討し、アレルギー学的検査は末梢血好酸球（%）、血清総IgE値、D.p.、卵白、牛乳、大豆に対する特異的IgE抗体値を測定した。気動過敏性はヒスタミン吸入閾値（RT-Hist）をもって測定し、経皮酸素分圧値を指標とした五十嵐らの方法で、延べ80回行った。経時的な気動過敏性の測定は、可能な限り各症例毎に同一季節で行った。なお、経口抗アレルギー薬や抗ヒスタミン剤は検査前72時間以上断薬して行った。

### 【結果】

経過中に喘息を発症したものが24例（49.0%）、喘鳴を呈したもののが6例（12.2%）認められた。アトピー性皮膚炎児の観察開始時のRT-Histは156～10000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上まで幅広く分布しており（図1）、従来の報告と合致する結果であった。気動過敏性の年齢による変動では、喘息発症群ではRT-Histは1、2歳に比し3、4歳で有意に低下していたが、非喘息発症群では1～5歳で有意の低下は認められなかった（一元配置分散分析、図2）。また、喘息発症例では、2～6才で発症前にすでにRT-Histが625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と低下して

いる場合が有意に多く認められた (Fisherの直接確率計算法、表 1)。喘息発症と 2 親等以内の喘息の家族歴の有無との間には有意の関連性は認められなかった (Fisherの直接確率計算法、表 2)。アレルギー学的検査所見では、初診時の末梢血好酸球 (%) が 5 % 以上の場合、血清総 Ig E 値が各年齢の平均 + 1 SD を越える場合に、いずれも喘息発症が有意に多く認められた (Fisherの直接確率計算法、表 3 および 4)。また、喘息発症群では非喘息発症群に比してより早期から D.p.RAST が陽性化する傾向がみられ、2 才未満ですでに D.p.RAST score が 2 以上を呈した症例で喘息発症が有意に多く認められた (Fisherの直接確率計算法、表 5)。

### 【結論】

アトピー性皮膚炎からの気管支喘息発症には、気動過敏性亢進、末梢血好酸球增多、血清総 Ig E の高値および早期のダニ感作が関与すると考えられた。アトピー性皮膚炎児の気動過敏性測定は、気管支喘息の発症を予測する上で有用と考えられた。

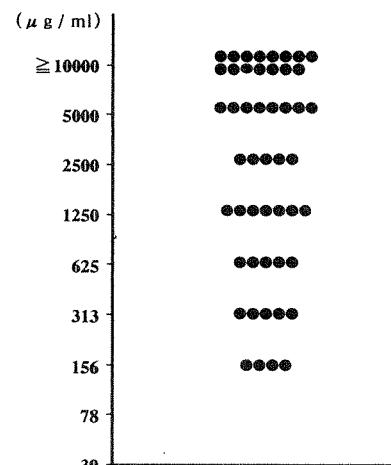


図 1 検討開始時の気動過敏性

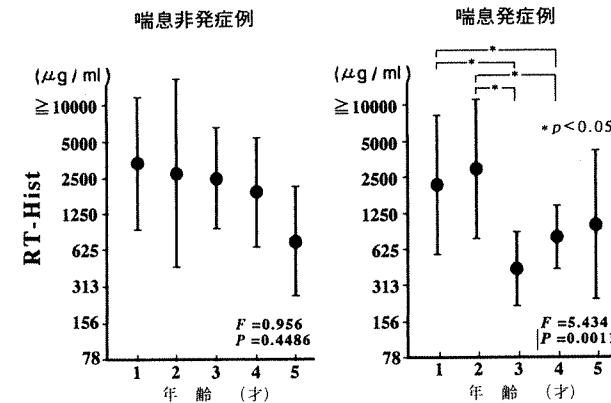


図 2 気道過敏性の加齢による推移

RT-Hist ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
	$\geq 1250$	$\leq 625$
喘息非発症例	16	5
喘息発症例 (発症前)	5	9

( $p < 0.05$ , Fisher's exact probability test)

表 1 喘息発症と発症前の気道過敏性との関連性 (2 ~ 6 歳)

	喘息家族歴 (2 親等以内)	
	-	+
喘息非発症例	13	6
喘息発症例 (発症前)	15	9

(not significant, Fisher's exact probability test)

表 2 喘息家族歴と喘息発症との関連性

	末梢血好酸球数 (%)	
	< 5	≥ 5
喘息非発症例	11	5
喘息発症例 (発症前)	7	16

( $p < 0.05$ , Fisher's exact probability test)

表3 末梢血好酸球数と喘息発症との関連性

	血清総IgE値	
	≤Mean+SD	>Mean+SD
喘息非発症例	15	2
喘息発症例 (発症前)	12	12

( $p < 0.05$ , Fisher's exact probability test)

表4 血清総IgE値と喘息発症との関連性

	D.p. RAST (2才未満)	
	≤ score 1	≥ score 2
喘息非発症例	6	2
喘息発症例 (発症前)	3	10

( $p < 0.05$ , Fisher's exact probability test)

表5 早期のダニ感作と喘息発症との関連性

#### 話題提供

#### 日本アレルギー学会の“喘息の診断および治療のガイドライン” (1993年)についてのアンケート調査結果

国療西新潟病院 内科 月岡一治  
獨協医科大学 アレルギー内科 牧野莊平

日本アレルギー学会認定専門医あるいは評議員で、気管支喘息の診療をしている医師586名を対象に調査票を郵送し、日本アレルギー学会の“喘息の診断および治療のガイドライン”(1993年)についてアンケート調査を実施した。回答者は306名(52%)で、成人喘息について229名、小児喘息について177名の回答が得られた(重複回答を含む)。慢性喘息の薬物療法では成人・小児とも経口抗アレルギー剤、経口ステロイド剤、吸入 $\beta$ 刺激剤の使用過剰、DSCG、吸入ステロイド剤と徐放性テオフィリン剤の使用不足がやや多く指摘された。急性増悪時の管理について、成人では $\beta$ 刺激剤(吸入、内服、注射)の使用過剰とステロイド剤の注射と酸素療法の不足が、小児では酸素療法の不足がやや多く指摘された。

しかし本ガイドラインについての全体としての評価は高く、成人(小児)で「大変よい」6.1(6.8)%、「適切である」38.0(33.3)%、「大体適切である」52.0(52.1)%、「不適切である」3.9(3.4)%であった。

次に、大発作時および非発作時(つまり寛解時)における喘息治療の内容とその優先順位をしらべた。その結果は表1のようであった。

#### 参考文献:

- 1) 月岡一治、牧野莊平:特集・気管支喘息、トピックス、日本アレルギー学会ガイドラインはどのように受け取られているか?(アンケート調査より)。CURRENT THERAPY 13, 137-142, 1995.
- 2) 月岡一治、牧野莊平、宮本昭正ほか:日本アレルギー学会の“喘息の診断および治療のガイドライン”(1993年)についてのアンケート調査結果。アレルギー、44, 513-519, 1995.

表1 発作時および非発作時における喘息治療薬の優先順位

I. 急性増悪の治療			
	成 人	年 長 児	乳 幼 児
choice 1.	アミノフィリン注射	アミノフィリン注射	$\beta$ 刺激剤吸入
choice 2.	酸素吸入	$\beta$ 刺激剤吸入	アミノフィリン注射
choice 3.	ステロイド剤注射	酸素吸入	酸素吸入
choice 4.	アドレナリン注射	$\beta$ 刺激剤+DSCG吸入	$\beta$ 刺激剤+DSCG吸入
choice 5.	$\beta$ 刺激剤吸入	ステロイド剤注射	ステロイド剤注射

II. 維持療法			
	成 人	年 長 児	乳 幼 児
choice 1.	テオフィリン経口薬*	DSCG吸入	経口抗アレルギー剤
choice 2.	ステロイド剤吸入	テオフィリン経口薬*	DSCG吸入
choice 3.	$\beta$ 刺激剤吸入	経口抗アレルギー剤	テオフィリン経口薬*
choice 4.	DSCG吸入	$\beta$ 刺激剤+DSCG吸入	$\beta$ 刺激剤+DSCG吸入
choice 5.	$\beta$ 刺激剤経口	$\beta$ 刺激剤経口、吸入	$\beta$ 刺激剤経口

## 特別講演

## アトピーによる眼症状

杏林大学医学部眼科学教室 教授

藤原 隆明

アレルギー性疾患の代表としてスギ花粉症とともにアトピー性皮膚炎が近年は非常な増加傾向にあるとのことである。本症は早く乳幼児期に発症するが、成長とともに漸次軽快していくものと従来は考えられてきたが、最近は必ずしもそうではなく、思春期以降にまで遷延したり、ときには成人期にも発症し、しかも重症な傾向をとる例も稀ではないと理解されるようになっている。

ところで、本症とは眼科領域の幾つかの疾患が非常に関係の深いことが知られている。そして例えばHanifin&Rajkaの本症に関する診断基準をみると、その23にわたる小項目の中には、再発性結膜炎・Dennie-Morgan眼瞼皺・円錐角膜・前嚢下白内障・眼瞼黒化の5つの項目が含まれている。ここではこれらを含めて表1のように代表的な7つの眼合併症を示す。それぞれの疾患につきその典型症例をスライドで示す（省略）。

表1 アトピー性皮膚炎の眼合併症

1. 眼瞼（縁）皮膚炎
2. 慢性結膜炎
3. びまん性表層角膜炎
4. 円錐角膜
5. 慢性再発性ぶどう膜炎
6. 白内障（前嚢下および後嚢下皮質に初発）
7. 網膜剥離（裂孔原性）

これらのうちでは特に白内障と網膜剥離がその頻度が高く、しかも視力予後という点で最も重要な問題となる合併症である。原病のアトピー性皮膚炎とともに頻度の高いこの両眼合併症を合わせてtriasとしてAndogsky症候群と称することがあるほどである。

本症における白内障は、アトピー性皮膚炎の発症する乳幼児期から存在するのではなく、

いかに早期であっても10歳代に至ってからほぼ両眼性に時期を同じくして発症してくる。水晶体混濁は前極部の前囊下皮質にあって丁度ヒトデのような形態を呈して発症して来ることが多いが、極く初発期の診断はなかなか困難である。ときに後囊下皮質白内障として発症してくることがあり、原疾患のアトピー性皮膚炎の治療とも関連してステロイド剤の内服使用歴のある場合にはステロイド白内障と鑑別を要することも稀に生ずる。混濁の存在部位（水晶体中央部）との関係から、比較的早期から明るい場所でのコントラスト感度の低下（これをグレア難視またはグレア障害という）が発生し、比較的早期に手術適応とせざるを得ないことが多い。この白内障は特に若年性であるから患者は入進学・卒業さらには就職を目前に控えていることが多く、手術時期の選択にもそれなりの配慮が必要である。また後述の網膜剥離とも関連して眼底周辺部の観察が困難となればこれも直ちに手術の適応とする。

白内障の手術方法そのものについても、この網膜剥離発症のリスクとの関連や、比較的若年者であるために眼内レンズ（IOL）挿入の是非についても議論の多いところである。演者のところでは、3mm前後の小なる角膜線状切開創から眼内に入り、円形の前囊切除の後、吸引針による皮質・核の吸引術を行なって、手術による眼内への侵襲を最小限にするように心掛けている。白内障術後の視力矯正法についてはさらにいくつかの問題がある。角膜コンタクトレンズが最も無難なのであるが、やはり高い頻度に合併することがある角膜上皮障害（表層角膜炎）のために実際には用い難いことが少なくない。しかしかといってIOL挿入の是非も若年者に対してのことであるので将来への安全性という点でなかなか難しい問題である。演者のところでは一応年齢30歳以上をIOL挿入の原則としている。術式は、将来の網膜剥離の発症に備えて、周辺部眼底の可視性をいつまでもなるべく高めるべく可能なかぎりの大きな前囊切除と可及的大きな光学径（7mm以上）のIOLを用いて、通常の水晶体吸引を行なったり、あるいは後囊切除を併用する前部硝子体切除術を行なってからIOLを挿入する術式をとっている。これら術式間の成績の比較を行なっているが、一体どちらがより優れているだろうかということの結論はいまだ得られていない。これらのいくつかの手術法をビデオで供覧する。（省略）

次に網膜剥離は、この白内障手術の術後あるいは白内障手術とは全く関係なく突発的に発症してくる。裂孔原性網膜剥離で、原因裂孔は網膜の最も前方の網膜鋸状縁・毛様体扁平部さらには最前部の毛様体皺壁部にも存在することがある。網膜剥離の様態はあたかも網膜の断裂の様相を呈することが多く発症すると進行は速い。治療としては大きな裂孔に対する大きなパックルの強膜への縫着や、白内障手術後の発症では計画的に留めた残存囊

の収縮牽引が原因で網膜剥離が生じた可能性（非常に高い）も考えて、前部硝子体切除による牽引解除のための術式を併用することが多い。これらの手術法の実例をビデオで供覧する（省略）。

これらの眼合併症の発症してくる機序については、外胚葉起源説（皮膚・網膜・水晶体のすべてが外胚葉より発生しているにも脆弱性があるとする）・ショック臓器説・ビタミンAミノ酸欠乏説・内分泌一代謝障害説・水晶体免疫説、そして自律神経異常・精神的因子の関与などの諸説があり、いまだ結論が得られていない。近年はこれらに加えて、外傷説がある。これはアトピー性眼瞼炎に伴う強い搔痒感のために自ら眼のまわりを強く搔いたり、叩いたりする習慣が直接または間接の原因となって網膜剥離やさらには白内障を発症してくるとするものである。本疾患に対して挿入されたIOLが、このような自己による眼部の叩打の習慣により両眼ともに硝子体中に落下して摘出のやむなきに至った38歳女性の例を紹介する（省略）。

いずれにせよ、アトピー性皮膚炎に伴うこれらの眼合併症には視機能を著しく脅かす重症なものが少なくないので、思春期以後にまでまたがるものや成人期のアトピー性皮膚炎のケースでは皮膚科医と眼科医のより密接な連係のもとに本症の治療がなされていく必要がある。何故ならばアトピー性皮膚炎の重症度・またその治療・予後こそがこれら眼合併症の発症と密接に関連していることが次第に明らかとなってきたからである。

## 編集後記

第26回新潟アレルギー研究会の記録をお届けいたします。

このたびの演題の中で最も関心をもったのは、何といってもアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離とそれが難治性であることについてでした。白内障の合併については以前の本研究会でも報告され、やはり強い関心をもつものでしたが、これらアトピーによる眼症状の原因が、アトピー性眼瞼炎に伴う強い搔痒感のため自分で目のまわりを強く搔いたりたいたりする習慣と関係があるのではないかという説には、説得力があるように思いました。

特別講演をして下さいました藤原隆明教授は、アトピー性皮膚炎に伴う眼合併症には視機能を著しく脅かす重症なものが少なくないので、思春期以後まで続く例や成人のアトピー性皮膚炎の例では皮膚科医と眼科医の密接な連携治療が必要であると申されました。これは内科医も胆に命じなければならないことだと思います。

こうした各診療科にまたがるアトピーとその合併症については、これからも積極的に御発表願いたいと思います。

### 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  
松村剛一、中俣正美、大石正夫、月岡一治

宇野勝次、吉住 昭 (ABC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

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

大塚製薬株式会社