

新潟アレルギー研究会誌

第 38 回 研 究 会 記 錄

Vol. 18, 2001

新潟アレルギー研究会



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤又は他の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

キサンチン系気管支拡張剤(テオフィリン徐放性製剤) 〔薬価基準収載〕

テオドール® ドライシロップ 20%

THEODUR® Dry Syrup 20% [薬業、指定医薬品(0.4g分包品を除く)]

【効能・効果】

気管支喘息、喘息性(様)気管支炎

【用法・用量】

通常、小児にテオフィリンとして、1回8mg/kg(本剤40mg/kg)を、1日2回、朝及び就寝前に絶口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

本剤は通常、用時、水に懸滴して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。

体重別の標準投与量は1回量として下記のとおりである。

8～1.4kg未満	ドライシロップ 0.4 g
1.4～2.2kg未満	ドライシロップ 0.7 g
2.2kg以上	ドライシロップ 1 g

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) てんかんの患者
〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕

2) 甲状腺機能亢進症の患者

〔甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。〕

3) 急性腎炎の患者
〔腎臓に対する負担を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。〕

4) うつ血性心不全の患者
〔テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕

- 5) 肝障害のある患者
〔テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦、授乳婦
〔「妊娠、産婦、授乳婦への投与」の項参照〕

6. 小児

(1) 小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお、次の小児にはより慎重に投与すること。

1) てんかん及び痙攣の既往歴のある小児
〔痙攣を誘発することがある。〕

2) 発熱している小児
〔テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。〕

3) 6ヶ月未満の乳児
〔乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6ヶ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。〕

(2) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
〔使用経験がない。〕

2. 重要な基本的注意

1) テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリン血中濃度の上昇に起因する場合が多いことから、血中濃度のモニタリングを適切に行い、患者個々人に適した投与計画を設定することが望ましい。

2) 副作用が発現した場合には減量又は投与を中止し、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。

3. 相互作用(併用注意)(併用に注意すること)

他のキサンチン系薬剤	クラリスロマイシン	フェニトイン
アソブリラン	ヨキシソママイシン	カルバマゼピン
コレントオリソリン	チアベンドゾール	交感神経刺激剤
ジプロフィリン	塩酸チクロビジン	(β刺激剤)
カブファイン等	塩酸ペバミル	塩酸イブレナリル
中枢神經興奮薬	塩酸チアゼム	塩酸クレンファロール
塩酸エフエドリン	マグネイ酸フルボキサミン	塩酸プロカテロール
マガイ等	キラリコナゾール	硫酸カルバタリン
シメチジン	アシクロビル	塩酸プロリル等
塩酸キシレチン	イントーフロロン	ハロダム
塩酸アオドロン	イフリフロボン	タバコ
エノキサン	シクロスピノール	セイヨウウオトギリソウ(S. John's Wort, セントジョーンズワート)含有食品
ビベド酸三水和物	アプロリノール	
塩酸シロフォキサン	リファンビン	
ノルフルキサン	フェノバヒタール	
トリル酸トロキサン	ランソブラゾール	
エリソロマイシン	リトナビル	

4. 副作用

松井田61,135例中、65例(1.06%)に副作用が認められ、主な副作用は悪心、嘔吐25件(0.41%)、嘔吐23件(0.37%)、食欲不振8件(0.13%)であった。(再審査申請時)

本項には、頻度を算出できない自発報告による副作用情報を含み、頻度の記載のないものは頻度不明である。

1) 重大な副作用

(1) 痙攣、意識障害：痙攣(0.1%未満)又はせん妄、昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。

(2) 意識障害：痙攣(0.1%未満)、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることががあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行ふこと。

※※(3) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ふとともに横筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

※※(4) アナフィラキシーショック：アナフィラキシーショック(尋麻疹、蕁麻、発汗、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ふこと。

※※(5) 肝機能障害：肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ふこと。

(6) 吐血、頻呼吸、高血糖症：吐血、頻呼吸、高血糖症があらわれることがある。

その他の使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

中：2000年5月改訂(第3版)

第38回新潟アレルギー研究会

日 時 平成13年6月2日(土) 15:00～18:00
場 所 新潟ユニゾンプラザ4F 新潟市上所2-2-2 Tel 025(281)5511

目 次

○一般演題

座長 県立新発田病院 内科 藤森勝也

1. アトピー性皮膚炎の網膜剥離 1

新潟大学医学部 眼科 山本晋
吉澤豊久
阿部春樹

2. 小柴胡湯のヒトリンパ球に対する免疫薬理作用

— DLSTとLMITにおける小柴胡湯の抗原調製の検討 — 2

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次
阿部学
新潟薬科大学 毒物学 高中紘一郎

座長 いからし小児科アレルギークリニック 五十嵐隆夫

3. 増加する小児花粉症 12

藤崎医院 藤崎洋子

4. 空中花粉測定および花粉情報懇談会(報告) 15

藤崎医院 藤崎洋子

○話題提供

座長 新潟市民病院 小児科 阿部 時也

熱性痙攣とテオフィリンについて

日研化学株式会社 医薬品営業学術部 坂田 鉄 弥

○教育講演

座長 新潟市民病院 小児科 阿部 時也

食物依存性運動誘発アナフィラキシーについて

県立吉田病院 小児科 松野 正知

【特別講演】

座長 白根健生病院 眼科部長 大石 正夫

『眼アレルギーの病態と治療 — 最近の傾向 —』

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター

眼科 助教授 内尾 英一 先生

アトピー性皮膚炎の網膜剥離

新潟大学 眼科 山本 豊久
吉澤 春樹
阿部 春樹

近年、アトピー性皮膚炎は増加傾向にあり、それに伴い眼合併症も増加している。アトピー性皮膚炎の眼合併症には眼瞼炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、網膜剥離などが挙げられるが、特に網膜剥離は治療開始が遅れると不可逆的な視機能障害を残し、最悪の場合、失明という状況に陥る。今回は新潟大学眼科で加療したアトピー網膜剥離について検討した。

【対象】

1995年から2000年に新潟大学付属病院眼科で初回手術を行ったアトピー網膜剥離を対象とした。検討項目は年齢、性別、罹患眼、白内障合併の有無、顔面皮膚病変の有無、術式、初回網膜復位率、最終網膜復位率、合併症である。

【結果】

男性7名7眼、女性13名20眼、平均年齢は21.3(15~29)歳であった。うち両眼性は8/20例(40%)(2例は過去に他眼に発症)で、手術を必要とする白内障を合併していたものは18/27眼(67%)であった。顔面の皮膚病変は17/20例(89%)に認められた。手術方法は強膜内陥術が24/27眼で硝子体手術が1/27眼、両者併用が2/27眼であった。白内障手術を同時期に15眼に施行した。術後成績は初回復位率が81%、最終復位率が96%であり、術後合併症は再剥離5眼、網膜上膜1眼、バッカル露出2眼、術後高眼圧1眼、角膜びらん2眼が認められた。

【考按】

アトピー網膜剥離の特徴として若年者の発症が多く、扁平で進行が緩徐な剥離のため自覚症状が乏しい、また原因裂孔が前方に位置することが多く白内障を伴うことが多いので発見しづらいなどが挙げられる。今回の術後成績は最終復位率が96%と比較的良好であったが、なかには手術時期の遅れのため網膜復位が得られても視力の回復が充分でない症例もあった。患者の多くが人生の岐路に立つ若年者であり、早期発見、早期治療が不可欠である。アトピー患者、特に顔面病変が存在し、殴打癖のある患者はたとえ自覚症状がなくても網膜剥離を合併している可能性が高いので眼科検診が必要である。

小柴胡湯のヒトリンパ球に対する免疫薬理作用 — DLSTとLMITにおける小柴胡湯の抗原調製の検討 —

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次
新潟薬科大学 毒物学教室 阿部 学
新潟薬科大学 毒物学教室 高中紘一郎

【諸 言】

近年、小柴胡湯による間質性肺炎が問題となり、その報告例も極めて多い。佐藤¹⁾は、1990年1月から1997年7月までの7年半の間に全国各施設から報告された小柴胡湯の単独関与に起因すると思われる薬剤性肺炎100例の診断の根拠に、臨床経過が63%、薬剤添加リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test, DLST)が32%、チャレンジテストが5%であったと報告している。すなわち、小柴胡湯による間質性肺炎の根拠の3分の1はDLSTに依存していることになる。しかし、築山ら²⁾の報告を最初に小柴胡湯による間質性肺炎の起因薬剤の同定にDLSTが多用されてきた³⁻⁹⁾が、そのほとんどの報告はcontrol studyがなされておらず、反応濃度が記載されていない。したがって、DLSTで小柴胡湯に陽性を示した今迄の報告が小柴胡湯の抗原性を証明しているかは疑問が残る。また、著者ら¹⁰⁻¹⁸⁾はアレルギー起因薬剤同定試験として白血球遊走阻止試験(leukocyte migration inhibition test, LMIT)が有効であることを報告してきたが、小柴胡湯がLMITにおいてもどの程度影響を及ぼすかは不明である。

そこで、小柴胡湯のヒトリンパ球に対する免疫薬理作用とアレルギー起因薬剤同定試験における至適濃度を検討するために、健常人における小柴胡湯のDLSTおよびLMITに及ぼす影響について調べた。さらに、小柴胡湯の7種類の構成生薬、すなわち柴胡、半夏、黃芩、大棗、人参、甘草、生姜の中でどの生薬が高いリンパ球刺激作用を有するのかを解明するために、7種類の構成生薬のDLSTおよびLMIT活性についても検討を加えた。

【方 法】

1. 薬剤調製

小柴胡湯は株式会社ツムラのエキス製剤を用い、薬剤調製は3つの方法を用いた。すなわち、調製法1は小柴胡湯のエキス剤の加熱懸濁液、調製法2加熱懸濁液の遠心上清液、調製法3は遠心上清液のミリポア濾過液を用いた。また、小柴胡湯の構成生薬7種類は調製法2を用いた。

2. 健常人

健常人は小柴胡湯を服用したことがなく、他の薬剤にも過敏症状を発現したことがなく、アレルギー疾患を有していないボランティアを対象とし、DLSTでは27歳から44歳までの男性ボランティア6名(平均年齢；36.5 ± 5.54歳)、LMITでは28歳から48歳までの男性ボランティア6名(平均年齢；35.7 ± 9.05歳)とした。

3. 試験細胞群の調製

単核球群の調製は、健常人のヘパリン加末梢血をフィコールパックによる比重遠心法で単核球層を採取し、HBSSで3回洗浄後、細胞数を 1.25×10^6 cells/mLになるように培養液に浮遊し、単核球浮遊液とした。

T細胞群の調製はヘパリン加末梢血をフィコールパックによる比重遠心法で単核球層を採取し、HBSSで3回洗浄後、ナイロンウールカラムに入れ、37°C、5%CO₂インキュベーターで1時間放置後、HBSSで流出した細胞を培養液で 1.25×10^6 cells/mLの細胞数に調製してT細胞群とした。

4. 各細胞群の細胞構成の測定

LMITを施行したボランティア6名の単核球群とT細胞群について細胞構成を測定した。リンパ球、単球、顆粒球はコールターカウンターで測定し、T細胞、natural killer(NK)細胞、B細胞は細胞浮遊液に標識抗体(抗CD3抗体、抗CD56抗体、抗CD19抗体)を反応させ、フローサイトメトリーによる表面抗原解析で測定した。

5. 薬剤添加リンパ球刺激試験(DSLT)

96穴マイクロプレートの各々3wellに薬剤液と被験者血清を20μL/wellずつ入れ、単核球あるいはT細胞浮遊液160μL/well(2×10^5 cells/well)を加え、37°C、5%CO₂インキュベーターで3日間反応培養し、³H-thymidineを18.5Bq/wellを加え、さらに24時間培養し、cell harvesterでglass filterに回収し、シンチレーションカウンターで³H-thymidineの細胞内取り込み量(cpm)を測定した。

判定は、刺激指数(stimulation index, SI) = (薬剤添加群3wellの³H-thymidineの取り込み値の平均/薬剤無添加群3wellの³H-thymidineの取り込み値の平均) × 100を求め、浪久ら¹⁹⁾のツベルクリン反応と薬剤性肝障害の検討に基づいてSI値が200以上を陽性とした。

6. 白血球遊走阻止試験(LMIT)

反応試験は、薬剤液と被験者血清を0.1mlずつ入れた試験管に単核球あるいはT細胞浮遊液0.8mlを加え混和し、37°C、5%CO₂インキュベーターで4日間反応培養後、4°C、700gで20分間遠心し、上清液を新しい試験管に分離し、-20°Cで凍結保存した。

遊走試験は正常人のヘパリン添加末梢血と1/4容の5%デキストラン生理食塩水を混和し、37℃で1時間放置後上清部分(白血球層)を採取し、フィコールパックによる比重遠心法で沈殿部分(顆粒球層)を採取した後、蒸留水による低張化で混入した赤血球を溶血し、生理食塩水で2回洗浄後、培養液に浮遊し、遊走用白血球とした。この遊走用白血球を細胞数が 2.5×10^5 cells/ μL になるように反応試験で分離保存した上清液に浮遊し、1%アガロース平板添加の培養液で作成した平板の各wellに7 μL ずつ1検体6 wellに分注後、直ちに37℃、5% -CO_2 インキュベーターで12~24時間培養した。培養後、イムノビューワーで電子ノギスを用いて白血球の遊走野の直径を測定し、遊走野の面積を求めた。

判定は、遊走指数(migration index, MI)=(薬剤添加群6 wellの遊走面積の平均/薬剤無添加群6 wellの遊走面積の平均)×100を求め、著者ら¹¹⁾の β -ラクタム剤過敏症疑診患者と β -ラクタム剤非過敏症患者の患者の検討に基づいて、MI値が84以下および116以上を陽性とした。

【結果】

1. 小柴胡湯のDLST活性

健常人6例における小柴胡湯のDLSTの結果は、Table 1に示した。調製法1の1mg/mL濃度を除いて陽性率およびSI値は濃度依存的に上昇した。特に、調製法1(加熱懸濁液)の0.1mg/mL濃度と調製法2(遠心上清液)の1mg/mL濃度ではSIの平均値が500以上で6例全例に陽性を示した。また、各調製方法における0.1mg/mL濃度のDLSTの陽性率およびSI値を比較すると、DLSTの陽性率は調製法1>調製法2>調製法3の順で、調製法1は調製法2と調製法3に比べ有意($p<0.05$, t-test)に高いSI値を示した。

Table 1 Drug-induced lymphocyte stimulation tests at four concentrations for three kinds of preparations of Shosaiko-to to on the mononuclear cells of healthy volunteers

Conc. (mg/mL) of Shosaiko-to	Heated suspension		Centrifuged supernatant		Membrane-filtrate	
	SI	Positive rate	SI	Positive rate	SI	Positive rate
0.001	121± 38	0/6	106± 48	0/6	N.D.	
0.01	167± 77	2/6	157± 54	0/6	84± 36	0/6
0.1	588± 325	6/6	198± 85	2/6	124± 136	1/6
1	323± 219	3/6	610± 219	6/6	264± 129	3/6

SI: stimulation index: mean±SD of 6 volunteers

2. 小柴胡湯のLMIT活性

健常人6例における小柴胡湯のLMITの結果は、Table 2に示した。各調製法ともLMITの陽性率は濃度依存的に上昇し、MI値は濃度依存的に低下した。特に、調製法1の0.1mg/mL濃度以上と調製法2の1mg/mL濃度ではMI値が80未満で6例全例に陽性を示した。また、各調製方法における0.1mg/mL濃度のLMITの陽性率およびMI値を比較すると、LMITの陽性率は調製法1>調製法2>調製法3の順で、調製法1は調製法2($p<0.001$, t-test)と調製法3($p<0.0001$, t-test)に比べ、調製法2は調製法3($p<0.05$, t-test)に比べ有意に低いMI値を示した。

Table 2 Leukocyte migration inhibition tests at four concentrations for three kinds of preparations of Shosaiko-to on the mononuclear cells of healthy volunteers

Conc. (mg/mL) of shosaiko-to	Heated suspension		Centrifuged supernatant		Membrane-filtrate	
	MI	Positive rate	MI	Positive rate	MI	Positive rate
0.001	100.6± 2.0	0/6	99.3± 3.6	0/6	N.D.	
0.01	96.8± 6.3	0/6	95.6± 4.6	0/6	98.5± 4.5	0/6
0.1	78.2± 5.0	6/6	88.6± 5.7	2/6	97.9± 7.1	1/6
1	66.9± 7.1	6/6	79.7± 7.1	6/6	95.2± 15.3	3/6

MI: migration index: mean±SD of 6 volunteers

3. T細胞群における小柴胡湯の免疫薬理活性

単核球群の細胞組成(平均値±SD)は、リンパ球が95.1±1.8%、单球が4.1±1.6%、顆粒球が0.8±0.4%で、リンパ球の中ではT細胞が49.2±13.7%、NK細胞が26.5±6.3%、B細胞が6.5±1.0%であった。一方、T細胞群の細胞組成はリンパ球が98.9±0.8%、单球が0.9±0.5%、顆粒球が0.2±0.3%で、リンパ球の中ではT細胞が77.3±5.1%、NK細胞が20.6±7.6%、B細胞が0.4±0.2%であった。

小柴胡湯のT細胞群に対するDLSTは0.01mg/mL濃度では6例全例に陰性を示したが、0.1mg/mL濃度では6例中5例に陽性、1mg/mL濃度では6例全例に陽性を示し、0.1mg/mL濃度で单核球群のSI値を比較すると、T細胞群のSI値が有意($p<0.05$, t-test)に高い値を示した。LMIT結果は、0.01mg/mL濃度では6例中2例に陽性、0.1mg/mL濃度では6例中5例に陽性、1mg/mL濃度では6例全例に陽性を示し、0.1mg/mL濃度で单核球群とMI値を比較すると、T細胞群が有意($p<0.05$, t-test)に低いMI値を示した。したがって、T細胞群は单核球群よりもDLSTおよびLMITの反応性が高いことが示された。

4. 構成生薬7種類の免疫薬理活性

1) DLST活性

DLSTにおける小柴胡湯の構成生薬の免疫活性では、Table 3に示すように対照群(薬剤無添加群)に対して有意に高いSI値を示した生薬は甘草、柴胡、人参、黄芩、半夏の5種類であったが、6例のSIの平均値は甘草>柴胡>人参>黄芩>大棗>半夏>生姜の順で、半夏のSI値は余り高くなかった。各生薬のSI値を比較すると、甘草、人参および黄芩は生姜に比べ有意($p < 0.05$, t-test)に高いSI値を示した。なお、PHAは6例全例陽性で、SIの平均値が2144と極めて高い値を示した。

Table 3 Drug-induced lymphocyte stimulation tests at a concentration of 0.1mg/mL for the centrifuged supernatants of 7 constituent herbs of Shosaiko-to on the mononuclear cells of healthy volunteers

Constituent herbs	SI	t-test	Positive rate
Glycyrrhiza Radix (Kanzo)	491± 290	$p < 0.005$	5/6
Bupleuri Radix (Saiko)	442± 324	$p < 0.05$	5/6
Ginseng Radix (Ninjin)	376± 209	$p < 0.01$	5/6
Scutellariae Radix (Ohogon)	346± 121	$p < 0.005$	5/6
Zizyphi Fructus (Taiso)	261± 216	N.S.	3/6
Pinelliae Tuber (Hange)	222± 123	$p < 0.05$	3/6
Zingiberis Rhizoma (Shokyo)	172± 71	N.S.	2/6
Phytohemagglutinin-P	2149± 1444	$p < 0.0001$	6/6

t-test: significant difference from the control
(): Japanese name, SI: stimulation index: mean±SD of 6 volunteers
Phytohemagglutinin-P: 0.001 mg/mL

2) LMIT活性

LMITにおける小柴胡湯の構成生薬の免疫活性では、Table 4に示すように0.01 mg/mL濃度では7生薬全て全例陰性を示し、0.1 mg/mL濃度ではいずれの生薬もMIの平均値は85以上で低値ではなかったが、1 mg/mL濃度では甘草、柴胡および黄芩が6例全例に陽性を示し、MI値も黄芩>柴胡>甘草の順で有意差($p < 0.05$, t-test)を認めた。なお、PHAは6例全例陽性で、MIの平均値が55.2と極めて低い値を示した。

Table 4 Leukocyte migration inhibition tests for the centrifuged supernatants of 7 constituent herbs of Shosaiko-to on the mononuclear cells of healthy volunteers

Constituent herbs	Conc. (/mL)	MI	t-test	Positive rate
Glycyrrhiza Radix (Kanzo)	0.01	100.2± 5.8	N.S.	0/6
	0.1	88.9± 5.4	$p < 0.05$	2/6
	1	72.8± 4.6	$p < 0.0001$	6/6
Bupleuri Radix (Saiko)	0.01	100.3± 4.4	N.S.	0/6
	0.1	89.9± 9.1	N.S.	2/6
	1	67.5± 2.6	$p < 0.0001$	6/6
Ginseng Radix (Ninjin)	0.01	97.4± 3.6	N.S.	0/6
	0.1	88.1± 3.0	$p < 0.01$	1/6
	1	83.8± 5.5	$p < 0.005$	3/6
Scutellariae Radix (Ohogon)	0.01	97.1± 6.3	N.S.	0/6
	0.1	89.2± 7.7	$p < 0.05$	2/6
	1	61.0± 9.8	$p < 0.0001$	6/6
Zizyphi Fructus (Taiso)	0.01	101.5± 4.0	N.S.	0/6
	0.1	97.1± 4.1	N.S.	0/6
	1	89.1± 6.2	$p < 0.05$	2/6
Pinelliae Tuber (Hange)	0.01	101.3± 3.4	N.S.	0/6
	0.1	94.0± 5.1	N.S.	0/6
	1	83.1± 4.6	$p < 0.001$	4/6
Zingiberis Rhizoma (Shokyo)	0.01	98.1± 3.7	N.S.	0/6
	0.1	91.2± 5.2	N.S.	1/6
	1	86.6± 6.7	$p < 0.01$	2/6
Phytohemagglutinin-P	0.001	52.2± 7.9	$p < 0.0001$	6/6

t-test: significant difference from the control
(): Japanese name, MI: migrationindex: mean±SD of 6 volunteers

【考 察】

1. DLSTにおける小柴胡湯の免疫活性

DLSTは薬剤の抗原刺激により単核球の幼若化反応、すなわち増殖・分化を証明し、アレルギー起因薬剤を同定する試験である。しかし、薬剤がマイトジエン活性を有している場合は、DLSTが陽性であっても薬剤の抗原性ではなく、リンパ球に対するマイトジエン活性を示していることになる。小柴胡湯は調製法1の1 mg/mL濃度を除けば3種類何れの調製法でも濃度依存的にDLST陽性率およびSI値が上昇している。池本ら²⁰⁾はヒト末梢血単核球で小柴胡湯や大柴胡湯がDLST活性を有し、両薬剤とも0.4 mg/mL濃度で最も強い活性を示し、それ以上の濃度では逆にDLST活性が低下することを報告している。したがって、調製法1の1 mg/mL濃度では小柴胡湯が高濃度すぎて逆に単核球の増殖反応に抑制効果を示したと考えられる。以上の点から、小柴胡湯自体が単核球の増殖作用を有しており、小柴胡湯の反応濃度が0.1 mg/mL以上ではDLSTが陽性でも抗原に対するアレルギー患者の免疫反応を示しているのではなく、小柴胡湯自体のマイトジエン活性を示している可能性が高いと考えられる。

2. LMITにおける小柴胡湯の免疫活性

既に、著者らがアレルギー起因薬剤同定試験としての有効性を報告しているLMITは、薬剤の抗原刺激により単核球が産生するサイトカインの一種である白血球遊走阻止因子あるいは促進因子を検出し、アレルギー起因薬剤を同定する試験である。しかし、薬剤がサイトカイン産生作用を有している場合は、LMITが陽性であっても薬剤の抗原性ではなく、サイトカイン産生作用を示していることになる。小柴胡湯は3種類何れの調製法でも濃度依存的にLMIT陽性率の上昇とMI値の低下を認めている。したがって、小柴胡湯自体が単核球を刺激し、白血球遊走阻止因子を産生する作用を有していると考えられる。

三木ら²¹⁾は小柴胡湯によりヒト末梢血単核球から好中球の走化作用を有するケモカインであるIL-8を産生することを明らかにし、小柴胡湯の0.025mg/mL濃度以上から有意にIL-8の産生を認めたと報告している。今回の結果からも小柴胡湯は0.1mg/mL濃度以上ではサイトカイン産生作用を有すると考えられる。

3. 小柴胡湯が免疫薬理活性を示す標的細胞

小柴胡湯の遠心上清液の3濃度におけるDLSTおよびLMIT陽性率は単核球群よりもT細胞群の方が高い。また、小柴胡湯の遠心上清液の0.1mg/mL濃度のSI値は単核球群よりもT細胞群が高く、MI値は単核球群よりもT細胞群が低い。すなわち、T細胞群が単核球群よりも小柴胡湯のDLSTおよびLMIT活性の反応性が高いことが示される。T細胞群は単球やB細胞が1%以下、T細胞が75%以上で、T細胞が単核球群よりも1.5倍以上多く存在している。以上の結果は、小柴胡湯のDLSTおよびLMIT活性がT細胞に作用していることを示唆する。

4. 免疫薬理活性を示す小柴胡湯の構成生薬

Tachibanaら²²⁾は柴胡、半夏、苦参、莪术の硫酸アンモニウム沈殿による蛋白分画がマイトジエン活性を有し、Yamadaら²³⁾は十全大補湯の構成生薬の中で甘草、黄耆、蒼朮の温水抽出液がマイトジエン活性を有することを報告している。今回のDLSTの0.1mg/mL濃度では小柴胡湯の構成生薬のうち甘草、柴胡、人参および黄芩が高い活性を示し、柴胡と甘草が高いマイトジエン活性を示す点で一致している。一方、Matsumuraら²⁴⁾は小柴胡湯の構成生薬の中で甘草、柴胡、半夏、黄芩のエタノール分画がIFNを産生すると報告している。LMITの1mg/mL濃度で黄芩>柴胡>甘草の順で高い活性を示し、黄芩、柴胡および甘草が高いサイトカイン産生作用を示す点で一致する。したがって、各生薬のリンパ球刺激作用は処理方法や濃度によって多少異なってくると考えられるが、小柴胡湯の構成生薬の中で甘草、柴胡および黄芩の3種

類の生薬が特に高いリンパ球刺激作用を示すと考えられる。この結果は、DLSTで黄芩^{2,4,6,8,9)}や柴胡^{5,9)}に陽性例を示した報告が生薬の抗原性的証明ではなく、マイトジエン活性を示している可能性を示唆する。

5. 小柴胡湯の免疫活性物質

小柴胡湯の0.1mg/mL濃度のDLSTおよびLMIT活性は、調製法1(加熱懸濁液)>調製法2(遠心上清液)>調製法3(ミクロン膜濾過液)の順で、小柴胡湯の水溶液の透明度が増すにつれてDLSTおよびLMIT活性が低下している。すなわち、小柴胡湯の不溶成分の除去により小柴胡湯のリンパ球刺激作用が低下すると考えられる。Izumiら²⁵⁾は柴胡の温水抽出液のマイトジエン活性が分子量の大きい分画ほど強く現れ、柴胡の免疫薬理活性にとって重合の程度が重要であると報告し、Okaら²⁶⁾は柴胡のマイトジエン活性物質が高分子量のポリフェノール化合物や多糖類であると報告しており、著者らの示す小柴胡湯のリンパ球刺激作用が不溶性の高分子成分に強い活性を示す点で一致している。したがって、小柴胡湯のリンパ球刺激作用は不溶性の高分子成分にあることが示唆される。

田代²⁷⁾は植物由来の漢方薬の場合はレクチンなどの植物凝集素を含んでいる可能性があり、健常人のリンパ球を分裂する可能性があると報告している。今回の結果もインゲンマメのエキスを濾過したマメ科由来凝集素のレクチンであるPHAが極めて高いDLSTおよびLMIT活性を有することを示している。甘草はマメ科植物、柴胡はセリ科植物、黄芩はシソ科植物の根であり、これらの生薬がPHA様のマイトジエンを含んでいる可能性は十分あり、今後検討が必要である。また、マイトジエン様物質は甘草、柴胡および黄芩以外にも苦参、莪术、黄耆および蒼朮のような生薬にも含まれている可能性がある^{22,23)}ため、漢方製剤の中には免疫薬理活性を有する薬剤が小柴胡湯以外にも多く存在すると思われる。したがって、今後小柴胡湯以外の漢方製剤についてもDLSTおよびLMIT活性を調べ、アレルギー起因薬剤同定試験を行う上で適正濃度を検討する必要があると考える。

以上の報告は、日本医療薬学会に発表した論文の一部を抜粋したものである。

【文 献】

- 1) 佐藤篤彦：小柴胡湯による薬剤性肺炎，*Prog. Med.*, 18, 2323-2326 (1998)
- 2) 築山邦規，他：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例，*日胸疾会誌*, 27, 1556-1561 (1989)
- 3) 久保田勝，他：漢方薬による薬剤誘起性肺炎の3例，*呼吸*, 10, 475-479 (1991)

- 4) 木下恒雄：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎について，日本医事新報，35₁₂，62-64 (1991)
- 5) 大坊中，他：小柴胡湯により肺臓炎と肝障害を惹起した1例，日胸疾会誌，30，1583-1588 (1992)
- 6) 妹川史朗，他：小柴胡湯による薬剤性肺炎の1例と，文献報告例の検討，日胸，51，53-58 (1992)
- 7) 富岡洋海：漢方薬による肺病変，最新医学，47，1342-1348 (1992)
- 8) 加藤健一，他：小柴胡湯による薬剤性肺炎を発症した自己免疫性肺炎の1例，日呼吸会誌，37，641-645 (1999)
- 9) 岡田裕美，他：半夏瀉心，湯小柴胡湯により薬剤性肝障害ならびに間質性肺炎を来た一例，日本東洋医学雑誌，50，57-65 (1999)
- 10) 宇野勝次，他：抗菌剤アレルギーにおけるLMITの臨床的応用，Chemotherapy，36，522-529 (1986)
- 11) K. Uno, et al : Application of leucocyte migration tests to detection of allergenic drugs in patients with hypersensitivity of β -lactam antibiotics, *J. Antimicrob. Chemother.*, 24, 241-250 (1989)
- 12) 宇野勝次：白血球遊走促進および阻止因子からみた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討，アレルギー，39，1601-1611 (1990)
- 13) 宇野勝次，他：白血球遊走阻止試験による抗結核剤過敏症の検討，Chemotherapy，39，1040-1045 (1991)
- 14) 宇野勝次：薬剤過敏性障害，医薬品相互作用研究，19，25-32 (1993)
- 15) 宇野勝次，他：白血球遊走阻止試験による薬剤過敏性肺炎の検討，アレルギー，44，1401-1408 (1995)
- 16) 宇野勝次：アレルギー性副作用，新潟医学雑誌，111，416-427 (1997)
- 17) 阿部学，宇野勝次：白血球遊走阻止試験による薬疹の検討，アレルギー，47，1264-1272 (1998)
- 18) 宇野勝次：“アレルギー性副作用 実用編”，薬業時報社，東京，1999, pp. 52-56
- 19) 浪久利彦，他：Lymphocyte stimulation test が陽性を示した薬剤性肝障害30症例の臨床的観察，日消誌，71，256-270 (1975)
- 20) 池本吉博，他：小柴胡湯および大柴胡湯の *in vitro* における抗体産生に及ぼす影響，和漢医薬学会誌，1，235-242 (1984)
- 22) Y. Tachibana, et al : Miotgenic activities in the protein fractions of crude drugs, *Planta. Med.*, 58, 25-254 (1992)
- 23) H. Yamada, et al : Mitogenic and complement activating Activities of the herbal components of Juzen-taiho-to, *Planta. Med.*, 58, 166-170 (1992)
- 24) K. Matsumura, et al : Role of B-lymphocyte in the immunopharmacological effects of a traditional Chinese medicine, Xiao-Chai-hu-tang (shosaiko-to), *Int. J. Immunopharmac.*, 15, 237-243 (1993)
- 25) S. Izumi, et al : Wide range of molecular weight distribution of mitogenic substances(s) in the hot water extract of a Chinese herbal medicine, Bupleurum Chinese, *Boil. Pharm. Bull.*, 20, 759-764 (1997)
- 26) H. Oka, et al : Characterization of mitogenic substances in the hot water extracts of *Bupleuri Radix*, *Boil. Pharm. Bull.*, 18, 757-765 (1995)
- 27) 田代真一：“小柴胡湯間質性肺炎”を，メディカル朝日，27，70-75 (1998)

増加する小児花粉症

藤崎医院 藤崎洋子

現在、日本各地で行われている空中花粉調査は、諸種花粉症の基礎的資料として重要視されている。当院では1972年から空中花粉調査を行っており、その結果と花粉症患者、特に小児花粉症患者の推移を報告した。

I. 空中花粉調査は、新潟市において約30年間、ほぼ同一条件下(ダーラム型花粉採集器を地上2.6m高に設置し、GVグリセリンゼリーで染色・鏡検)で行っている。その結果、主な花粉飛散の年次推移では総花粉、ハンノキ属以外の木本類、ブタクサ属、タデ科花粉の増加とハンノキ属、ヨモギ属花粉の減少傾向がみられた。

II. 花粉症患者は、1977年4月から2000年6月までに来院した新患患者1769名(うち小児249名)について検討した。

総花粉飛散と花粉症新患患者数の推移に関しては図に示したように、1977年から1995年までは増加傾向がみられたが、1996年からは減少傾向であった。総患者中、小児患者が占める割合は、約14%であるが、1992、1994、1997年度でそれぞれ20%を越えている。スギ、イネ科、ヨモギ、ブタクサの主要花粉症について6患者数の推移を示した。

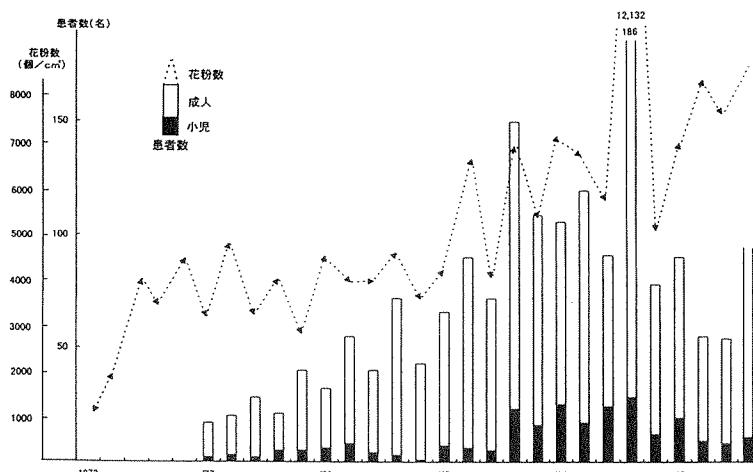


図 総花粉飛散数と花粉症新患患者数

表 花粉症患者の増加率

1. 調査期間

1977年4月～2000年6月
 前期：1977.4～1989.12
 後期：1990.1～2000.6

2. 対象

花粉症新患々者 1,769名
 成人 1,520名
 小児 249名

3. 結果

成人

	前期(名)	後期(名)	増加率(倍)
スギ	237	773	3.3
イネ科	148	399	2.7
ブタクサ	181	229	1.3
ヨモギ	300	315	1.1
総数(名)	563	957	1.7

小児

	前期(名)	後期(名)	増加率(倍)
スギ	23	132	5.7
イネ科	22	111	5.0
ブタクサ	19	38	2.0
ヨモギ	22	68	3.1
総数(名)	57	192	3.4

1997年から2000年にかけ来院した小児花粉症新患患者を、表のように前期(1977年4月～1989年12月)と後期(1990年1月～2000年6月)に区分し来院者数をみると、後期は前期の3.4倍と増加しており、特にスギ花粉症は5.7倍、イネ科花粉症は5.0倍に急増している。成人ではほぼ横ばいであったブタクサ、ヨモギ花粉症も、小児ではそれぞれ2.0倍、3.1倍と増加している。

III. 小児花粉症の背景や検査結果を成人患者のそれと対比して特徴をまとめた。

1. 対象：1990年から2000年6月までに来院した1才から15才の小児患者192名。
1997年から2000年6月までに来院した16才から78才の成人患者251名。
2. 年令・性：小児は13才が最多で、男児56%、女児44%。成人は30才代が最多で、男性42%、女性58%。
3. アレルギー疾患合併率：小児は62%、成人は15%で、小児は気管支喘息(37%)、アトピー性皮膚炎(28%)の合併が多い。
4. 花粉症例を、花粉単独感作群(A群)、花粉重複感作群(B群)、花粉および通年性抗原感作群+合併症(C群)の3群にわけ検討すると、小児はA群17名、B群8名、C群167名で、A、B群は25名(13%)と少ない。成人はA群78名、B群64名、C群109名で、A、B群が57%を占めていた。
5. 末梢血好酸球：6%以上を高値として、小児ではA群が29%、B群が50%、C群が64%と高く、成人はそれぞれ26%、14%、39%であった。
6. 血清総IgE(RIST)値：小児の各群の平均値は122、236、1,420 u/mlであり、成人の平均値は、83、134、1,033 u/mlであった。
7. 原因抗原(CAP RAST)感作率：スギの感作率は、小児80%、成人93%であり、小児のイネ科(63%)、ヨモギ(52%)、ブタクサ(38%)の3種は成人より高かった。HD・ダニの感作率は、成人の42%と比べて小児は83%と高かった。カビやペット抗原との重複も多かった。
8. 小児花粉症のまとめ：1990年以降、小児花粉症患者は増加しており、患児自身に鼻や眼の自覚症状が少なく、他のアレルギー性疾患の合併症を伴う重複感作例が多く、花粉飛散期や飛散終了後に合併症の出現、増悪をみることもあるので注意が必要である。小児は、自然治癒が少なく、治療困難例も多いので、年令、重症度、合併症に適した治療を行っていく必要を感じている。

空中花粉測定および花粉情報懇談会一報告

藤崎医院 藤崎洋子

- 1) 1995年第1回委員会が開催され、第4回までに[申し合わせ事項]として次の項目が検討され、結論を得た。

標準花粉補集器：ダーラム型。体積法(バーカード型)は推奨。

染色法：GVグリセリンゼリー、カルベラ液。

情報標準化：ランク4段階。

花粉観測：初観測日、飛散開始日、飛散終了日。

スギ雄花芽観察法：目視法で4段階。

花粉調査を学会、研究会などで報告、発表する場合、補集器の種類、設置高、染色法などを明記してほしい。

2) 第5回懇談会(2000年11月)議題

NPO(特定非営利活動法人)花粉情報協会の設立。賛成多数のため、佐橋紀男理事長以下副理事長、監事、委員を選出、事務局を東邦大薬学部と芦屋病院におくことに決定。
リアルタイム花粉自動測定器の説明。

3) NPO花粉情報協会役員会(2001年5月)

NPO花粉情報協会の定款、組織計画(関係省庁4)、運営計画(収入、支出など)、花粉自動計測器の必要数などの概略説明があり、各地の研究会、講習会などのNPOとしての活動協力を依頼された。

(6月2日現在、協会の認可はおりていない。)

熱性痙攣とテオフィリンについて

日研化学株式会社 医薬品営業学術部
呼吸器免疫アレルギーグループ 坂田 鉄 弥

20世紀のはじめにテオフィリンの気管支喘息に対する有用性が発見されて以来、テオフィリンは気管支喘息の治療薬として使用されてきました。しかし、テオフィリンは臨床において有効とされる血中濃度域が狭く、かつ中毒症状が発現する血中濃度が隣接しているため、血中濃度に対しての注意が必要となっています。

近年、気管支喘息の世界的ガイドラインが発表され、その中でテオフィリンの有効濃度は5~15 µg/mLとされ、従来の10~20 µg/mLより低い範囲となりました。この背景には、テオフィリンが10 µg/mL以下でも抗炎症作用を有することや低濃度にすることにより副作用の発現を予防しようとすることがあります。

一方、血中濃度が低いときでもテオフィリンの重篤な副作用が発現している等の報告がなされています。逆にテオフィリンを投与している患者での痙攣発現は、一般の痙攣発現率より低いとの報告もあります。

◆ テオフィリン誘発痙攣の危険因子¹⁾

テオフィリン誘発痙攣の危険因子としては、脳内にテオフィリンが大量に移行する薬理学的因素と個体の痙攣閾値が低下する神経学的因素があります。

神経学的因素には、○年齢、○中枢神経疾患の家族歴、既往、合併、○代謝異常（低Na血症）、○発熱、○一部のウイルス感染症、○低酸素血症、○抗ヒスタミン剤または中枢性H1拮抗作用をもつ抗アレルギー剤の併用等があげられます。

◆ 热性痙攣^{1, 2)}

热性痙攣は、一般に1~2歳、遅くとも4歳までに発症しています。再発も多くは2回までで、左右対称性の全身痙攣が5~10分以内に終了します。テオフィリンにより热性痙攣がどの程度誘発されうるかは明らかではありませんが、とくにてんかんの既往がある患者で、発熱時に注意が必要となります。

◆ 企業に収集されたテオフィリンの副作用³⁾

テオドール、テオロングは昭和59年から、ネオフィリンは昭和55年から平成9年6月までに三菱化学株式会社（現三菱東京製薬株式会社）及びエーザイ株式会社に収集され

た副作用は、テオフィリン徐放性剤450例576件、アミノフィリン注射剤109例224件の合計559例800件でした。発現部位別に分類した結果、精神神経系障害が333例41.6%で最も多く、その主な副作用は、痙攣、頭痛、意識障害、振戦および昏睡でした。次に消化器系障害で176例22.0%、過敏症は72例9.0%、循環器系障害は68例8.5%でした。

テオドールシロップおよびドライシロップでは副作用発現頻度調査（使用成績調査）が平成6年から平成9年にかけて行われており、小児科領域におけるテオドールシロップおよびドライシロップによる痙攣発現頻度は0.02%と報告されています。

◆ 2000年11月日本小児アレルギー学会（於：前橋）において国立療養所の小田嶋先生が「小児喘息におけるテオフィリン使用法－痙攣頻度調査成績を含めて－」という演題で痙攣について発表されました⁴⁾。その内容は、痙攣を起こした症例の追跡調査をしたもので、他の因子を含め検討しています。その結果、热性痙攣に関しては、テオフィリンの再投与による再発は見られなかったとしています。

【ま と め】

热性痙攣とテオフィリンの関係はいまだ明らかにされておらず、種々の要因が複雑に絡んでいるものと考えます。今後の検討により、明らかにされるものと思われますが、発熱時にはテオフィリンを慎重に投与することが必要と考えます。

【参考論文】

- 1) 平野幸子 ほか：ASTHMA, 10, 1, 55-59, 1997
- 2) 林隆 ほか：医学のあゆみ, 172, 7, 442-443, 1995
- 3) 高橋美枝ほか：日本小児臨床薬理学会雑誌, 11, 1, 2-6, 1998
- 4) 日本小児アレルギー学会誌, 14, 3, 317, 2000
- 5) Mountain Richard D. et al : Arch. Intern. Med., 144, 724-727, 1984

食物依存性運動誘発性アナフィラキシー

新潟県立吉田病院 小児科 松野正知

食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis : 以下FEAと略) は、特定の食物を摂取した後に行った運動に関連して、全身性の痺麻疹、血管浮腫、閉塞性呼吸困難、腹部症状、血圧低下、意識障害などのアナフィラキシー症状を引き起こす疾患である。FEAは、1979年にMaulitzら¹⁾が初めて報告し、1980年代以降本邦でも症例報告が散見され、我々もこれまでに4例を報告している²⁾。今回、FEAの疫学、原因・病態、検査所見、治療・対策等について簡単に述べる。

【疫学・原因・病態】

本邦の報告では、男性に多く、発症年齢は10代が過半数を占めていた³⁾(図1)。幼児期・学童期での有病率は、幼稚園児0.0%、小学生0.06%、中学生0.21%⁴⁾であり、学童期ではそれほど稀な疾患ではないと考えられる。また、38.5%の症例で、何らかのアレルギー疾患の合併がみられた³⁾。

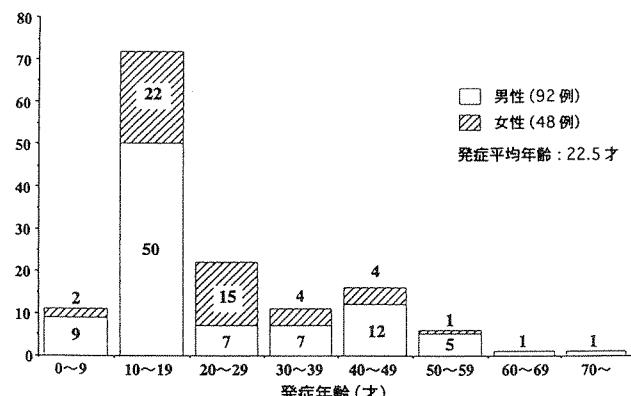


図1 FEAの性別、発症年齢³⁾

誘因となる食物は、小麦、エビ、イカ、カニの順で多く、若年層では特にこれらの食物の頻度が高かった³⁾。また、特定の食物が断定できない例や複数の抗原が関与している例も認められる。運動内容では、ランニング、歩行、サッカー、テニス、自転車、野球、

バスケットボール等多岐にわたっていた⁵⁾。FEAの発症機序としては、運動により、①食物抗原の吸収の促進、②肥満細胞、好塩基球からの脱颗粒の促進、③皮膚／血管系の化学伝達物質に対する感受性の亢進等がいわれているが、いずれも堆積の域を出ない。また、疲労、アスピリン等の薬物、精神的緊張、感冒や自律神経系の関与も考えられているが、その機序は不明である。

【検査所見・診断】

血清総IgE値は400IU/ml以下の症例が過半数を占めていた。原因抗原に対する陽性率は、皮膚試験では92.8%と高かったが、IgE RASTでは70.0%であり(図2)、小麦に偽陰性の症例がやや多かった³⁾。血漿ヒスタミン値は、発症時には著明に上昇し、誘因となる食物摂取後の運動負荷によっても有意に上昇するとされているが、発作時に血漿ヒスタミン値が上昇しない症例も報告されている⁷⁾。診断は発症・経過や皮膚試験・IgE RASTなどによる原因食物の同定により行われているが、食物抗原が特定できない症例も少なくない。食物負荷後の運動誘発試験は、再現性や症状誘発時のriskなどから積極的には行われていないのが現状である。

血清総IgE値(IU/ml)	
<400	60/109
400≤<1000	33/109
≥1000	16/109

原因食物に対する検査

IgE RAST	皮膚試験
Class 5	1
Class 4	18
Class 3	12
Class 2	32
Class 1	10
Class 0	17

図2 FEAの検査所見³⁾

【治療・予後】

アナフィラキシーショック時の治療は、①気道確保および酸素投与、②エピネフリン皮下注、静注、③アミノフィリン静注、④輸液、⑤抗ヒスタミン薬の静注、⑥ステロイド薬投与等を必要に応じて的確に行う。

日常管理では、原因となる食物の除去が最も重要である。それが困難な場合は食後2時間以内の運動を制限する。抗アレルギー薬／抗ヒスタミン薬の服用により、症状の軽減が可能との報告もあるが、その効果は必ずしも十分とはいえないようである。また、運動・食餌以外の誘因の回避、保護者・学校関係者・地域のスポーツ組織への啓蒙や、それらと連携をとった上の患児の生活スタイルの確立も発症予防の面で重要なポイントである。

経過・予後をみると、2～10年の経過観察では症状は概ね軽快していくとの報告もあるが⁸⁾、誘因食物除去が困難な症例では症状のコントロールは不良との報告もある⁵⁾。

すなわち、治療効果を判定する確実な検査方法がなく、予後も不明というのが現状である。

【ま と め】

FEAは、①発症機序に不明な点が多い、②誘因となる食物が不明あるいは多品目に及ぶため、除去が困難な症例が多くみられる、③有効な治療薬がない、④予後を判定する指標がないなど、多くの問題点を抱えている。病態解明や診断・治療法の確立が急務である。

【参考文献】

- 1) Maulitz,R.M. et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 63, 433-444, 1979.
- 2) 足立雄一・他:日本小児アレルギー学会誌 5, 1991.
- 3) 原田 晋・他:アレルギー 49, 1066-1073, 2000.
- 4) 田中 諭・他:学校保健研究 35, 304-309, 1993.
- 5) 女川裕司:日本小児アレルギー学会誌 13, 22-31, 1999.
- 6) 須甲松伸・他:日本医事新報 3563, 18-23, 1992.
- 7) Sheffer,A.L. et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 73, 699-703, 1984.
- 8) 犬野博嗣・他:アレルギー 49, 472-478, 2000.

眼アレルギーの病態と薬物療法

横浜市大 眼科 内尾英一

【1. はじめに】

アレルギー性結膜疾患はアレルギー性結膜炎、アトピー性角結膜炎、春季カタルおよび巨大乳頭性結膜炎に分類され、その重症度の違いや全身疾患の背景の相違がある。薬物治療もそれぞれの疾患の臨床像とともにそれぞれの免疫学的背景に応じた対応が必要である。

【2. 抗アレルギー薬】

抗アレルギー点眼薬は化学伝達物質遊離抑制剤単独（クロモグリク酸ナトリウム、アレキサノクス、ペミロラストカリウム、トラニラストなど）のものと抗ヒスタミン作用を併せ持つ薬剤（フル酸ケトチフェン）とが臨床で使用可能である。

一般的には、化学伝達物質抑制作用による抗アレルギー薬はすでに起こっているアレルギー反応には無効とされている。しかし、アレルギー性結膜疾患ではI型アレルギー反応を反復していると考えられ、一定の有効性はあると考えられる。抗アレルギー点眼薬は効果発現までに期間を要し、現在用いられている抗アレルギー点眼薬にはステロイド点眼薬を上回る抗アレルギー作用を有する薬物はまだない。抗アレルギー薬はしばしば長期間連用されることがあり、接触性眼瞼皮膚炎を生じることがあるので注意を要する。

【3. ステロイド薬】

ステロイド点眼薬は症状に応じてできるだけ作用の弱いものを用いるのが原則である。ただし眼圧上昇をきたす、いわゆるステロイドリスピンドーは何らかの遺伝的な因子に規定されていると考えられている。眼軟膏についての問題は、眼瞼は手指に比してステロイド薬を約3～5倍吸収されやすいとされている点である。ステロイド外用薬は種々の強度に段階分けされており、眼軟膏剤はいずれもmildに属する副作用の弱いものである。しかし、アトピー性皮膚炎の顔面病変に対して皮膚科ないし小児科側からステロイド軟膏が用いられることがあり、眼瞼に塗布することについては十分注意が必要である。

【4. 免疫学的背景とこれからの抗アレルギー点眼薬】

アレルギー性結膜炎では好酸球やマスト細胞を中心とするI型免疫反応も重要であるが、増殖性病変を伴う重症型疾患では遅延型免疫反応やTリンパ球、とりわけヘルパーT細胞(Th)の関与も指摘されている。アレルギー性結膜疾患涙液中のインターロイキン(IL)-4およびIL-5などが上昇しており、これらのうちIL-4はアトピー性皮膚炎合併に伴い上昇し、IL-5は最も重症なアレルギー性結膜疾患である春季カタルで特異的に上昇することが示されている。したがって、IL-4、IL-5などを特異的に抑制する薬剤が有用な可能性は高い。また、春季カタルなど重症型病変の気管支喘息との免疫学的類似性から、リモデリングによる好酸球性の線維性増殖性病変の形成を抑制することにより石垣状乳頭増殖への進行防止も今後重要な治療主体になっていくものと考えられる。

新潟アレルギー研究会

世話人 阿部時也、藤森勝也、五十嵐隆夫、猪股成美、
丸山友裕、松野正知、中俣正美、大石正夫、
鈴木正治、月岡一治、宇野勝次（ABC順）

発行人 新潟アレルギー研究会事務局
西蒲原郡吉田町大字吉田1001
新潟県立吉田病院小児科内
〒959-0264 TEL 0256(92)5111

編集
共 催 中俣正美
日本アレルギー協会北関東支部
新潟アレルギー研究会
日研化学株式会社
住友製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社