

新潟アレルギー研究会誌

第 28 回 研 究 会 記 録

Vol.12 (2), 1995

新潟アレルギー研究会



ユニフィル錠の特徴

1. ユニフィル錠は1日1回投与で、肺機能を24時間にわたり改善します。
2. Nocturnal Asthmaの改善にも優れています。
3. 生体リズムに合わせた新しい治療法(Chronotherapy)に適しています。
4. 主薬の放出を長時間コントロールできるコンチンシステムを採用しています。
5. 副作用発現率は、10.53%(70/665)で、その主なものは嘔気3.91%、消化不良1.95%、腹痛1.35%等です。

【効能・効果】

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

【用法・用量】

通常、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

【使用上の注意】一抜粋—

1. 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
2. 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[腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。]
4) うっ血性心不全の患者[テオフィリンのクリアランスが低下し、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から投与量を減量すること。]
5) 肝障害のある患者[テオフィリンのクリアランスが低下し、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から投与量を減量すること。]
6) 高齢者[高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。]
7) 小児(小児に対する安全性は確立していない。)
3. 相互作用
併用に注意すること
1) 他のキサンチン系薬剤(アミノフィリン、コリンテオフィリン、ジプロフィリン、カフェイン等)、中枢神経興奮薬[過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。]
2) テオフィリンの血中濃度を上昇させる薬剤
エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リン酸オレアンドマイシン、ロキシシロマイシン、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、ピペミド酸三水合物、チアベンダゾール、シメチジン、塩酸チクロピジン、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、塩酸ペラバミル、塩酸ジルチアゼム、インターフェロン、シクロスポリン、アロプリノール、イブプロフェン
3) テオフィリンの血中濃度を低下させる薬剤
フェニバルブタール、リファンピリン、ランソプラゾール
4) 相互に血中濃度を低下させる薬剤
フェニトイン、カルバマゼピン
5) 交感神経刺激剤(β刺激剤：塩酸イソプレナリン、塩酸クレンブテロール、塩酸ソブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸プロカテロール等)[副作用が増強することがある。]
6) ハロタン[不整脈等の副作用が増強及び連続併用によりテオフィリン血中濃度が上昇することがある。]

4. 副作用(まれに10.1%未満、ときに10.1~5%未満、副詞なし5%以上又は頻度不明)
(1) 重大な副作用
1) 痙攣、意識障害
まれに痙攣又はせん妄、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) 横紋筋融解症：まれに横紋筋融解症があらわれることがあるので、CPK上昇等に注意すること。
3) 外国において、吐血、頻呼吸、高血糖症の報告がある。
4) ショック：類薬(アミノフィリン注射液)でショックがあらわれることが報告されている。
(2) その他の副作用
1) 過敏症：ときに発疹、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、また、ときに不眠、めまい、振戦、耳鳴、手のしびれ等があらわれることがある。
3) 循環器：動悸、顔面潮紅、また、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：嘔気、嘔吐、食欲不振、また、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：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、ALTの上昇等があらわれることがある。
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 テオフィリン徐放性製剤
ユニフィル錠200
ユニフィル錠400
 薬価基準収載



大塚製薬株式会社
 東京都千代田区神田町2-9
 大塚製薬 神田ビル

(96.2作成)

第28回新潟アレルギー研究会

日時 平成7年11月25日(土) 3:00pm~5:30pm

場所 ホテル新潟 3F 「飛翔の間」

目次

◎一般演説

- (1) アトピー性皮膚炎に伴う細菌感染症 1

— 溶連菌感染を中心に —

新潟大学 皮膚科 藤崎 景子 島田 稚
 貝 瀬 明

松村皮膚科(横浜市) 松村 剛一

- (2) アトピー性皮膚炎における低出力レーザー療法 2

— 二重盲検法による抗掻痒効果の検討 —

いからし小児科 五十嵐 隆夫
 新潟県立吉田病院 松野 正知 伊東 道夫
 吉住 昭

- (3) 抗核抗体陽性の蕁麻疹の検討 5

木戸病院 皮膚科 河井 伸江 島垣 和花
 猪股 成美

- (4) 薬剤アレルギーにおけるリンパ球刺激試験と

白血球遊走阻止試験の有効性の比較検討 9

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

- (5) 平成7年のスギ花粉飛散状況とスギ花粉症患者について 14

藤崎医院 藤崎 洋子

◎特別講演

- 「アトピー性皮膚炎」 16

東京医科歯科大学 皮膚科 教授 西岡 清 先生

一般演題

1. アトピー性皮膚炎に伴う細菌感染症

— 溶連菌感染症を中心に —

新潟大学 皮膚科 藤 崎 景 子 島 田 稚
 貝 瀬 明
松村皮膚科 松 村 剛 一

1994年1月から12月までの1年間に、当科アレルギー外来を受診したアトピー性皮膚炎患者（以下ADと略）253例、男性98例、女性155例のうち、湿潤性病変部から皮膚細菌培養を施行した110例、男性44例、女性66例を対象とした。

110例で289回の細菌培養を施行し、585株の細菌が分離された。黄色ブドウ球菌は97.9%の検体から分離され、溶連菌は23.2%で、A群10株、B群17株、G群42株が検出された。常在菌であるコアグラエゼ陰性ブドウ球菌は35.3%、プロピオニバクテリウムは14.9%、コリネバクテリウムは13.8%の検出率であった。他にエンテロコッカス、バシラス、アシネトバクター、シュウドモナスなど、種々の細菌が検出された。

細菌が検出されなかったのは1検体だけで、1種のみが検出されたのは102検体、2種は106検体、3種は55検体、4種は19検体、5種は5検体、6種は1検体であった。

溶連菌が検出された臨床像としては、湿潤を伴う湿疹病変からが53例と最も多く検出され、痂皮性膿痂疹が12例、その内4例は集簇し、カボジー水痘様発疹症に似た臨床像を呈する膿痂疹であった。カボジー水痘様発疹症に溶連菌が混合感染したと思われる2症例もあった。全身症状として、38～39℃の光熱を認めたものが、A群は9例中4例、G群は41例中1例にみられ、B群は発熱した症例はなかった。腎炎を来した症例もなかった。

ADに伴う細菌感染症の治療としては、皮膚症状の改善をはかり、溶連菌が検出された症例に対しては、ペニシリン系抗生剤を投与する。内服開始後、2～3日で発赤、浸出液、小丘疹などの皮疹や、発熱は改善するが、2週間は投与している。黄色ブドウ球菌は、ADの場合は常在菌化し、皮膚病変が存在する限り除菌できないため、また、耐性菌に菌交代する可能性が高いため、臨床的に抗生物質の内服が必要と判断された場合に限り、5日以内と、短期間の投与期間としている。

2. アトピー性皮膚炎における低出力レーザー療法 —二重盲検法による抗掻痒効果の検討—

新潟県加茂市 五十嵐 隆 夫
富山日赤 村 上 巧 啓
新潟県立吉田病院 松 野 正 知 伊 東 道 夫
吉 住 昭
岐 阜 市 加 納 芳 郎
富士電機㈱ 井 上 正 之

1. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）は掻痒を主症状とする難治性慢性疾患である。今回、低出力レーザーの抗掻痒効果を明らかにする目的で、二重盲検法を用いて検討した。

2. 対 象

生後3カ月から42歳までのAD患者22名（平均7.4歳）、男子12名、女子10名、軽症7名、中等症14名、重症1名。

3. 方 法

低出力レーザーは、コンピューター制御された半導体レーザー（1mW、780nm、Ga-Al-As）を用いた。

湿疹病巣を囲むように4箇所各々10秒間ずつ照射し、痒みの程度が照射前と比較し照射当日及び翌日まで抑制されたか否かを検討した。後日、コンピューターの記録を解析し、レーザーが照射されていたか、否かを調べた。

4. 抗掻痒効果の判定

痒みの変化は、本人の自覚症状、または本人の掻痒行動、掻傷、湿疹部の出血などを家人が観察し評価した。痒みが全く消失したを著効、軽減したを有効、変わらないを不変と評価した。

5. 結 果

レーザー照射群は22例中11例であった。著効1例、有効8例、不変2例であった。（表1）

レーザー非照射群は22例中11例であった。著効0、有効4例、不変7例であった。（表2）

表1 レーザーが出力していた群

	患者名	年齢	性	皮疹の型	重症度	I g E	ダニ	効果
1	O. K	3	M	乾燥	軽	67	3	著効
2	S. K	3	M	乾燥	中	254	5	有効
3	T. T	0	M	湿潤	中	N. D	N. D	不変
4	I. A	8	F	湿潤	中	2406	6	有効
5	S. A	4	M	湿潤	中	859	6	有効
6	N. T	0	M	乾燥	中	4	0	有効
7	Y. A	1	F	乾燥	中	38	0	有効
8	K. Y	0	F	湿潤	重	21	0	有効
9	M. Y	1	M	乾燥	中	17	0	有効
10	K. Y	12	F	乾燥	中	380	3	不変
11	H. S	5	M	乾燥	軽	129	2	有効

表2 レーザーが出力していなかった群

	患者名	年齢	性	皮疹の型	重症度	I g E	ダニ	効果
1	N. M	3	F	乾燥	中	42	4	有効
2	H. R	15	M	乾燥	中	539	2	不変
3	Y. T	3	M	乾燥	中	7	3	不変
4	S. H	24	F	乾燥	軽	1338	0	有効
5	S. S	0	M	乾燥	軽	N. D	N. D	不変
6	W. Y	7	F	乾燥	中	285	0	有効
7	T. M	42	F	乾燥	軽	545	4	有効
8	S. Y	8	F	湿潤	中	53	2	不変
9	K. Y	12	M	乾燥	中	1222	6	不変
10	H. R	9	F	湿潤	軽	267	5	不変
11	Y. R	3	M	乾燥	軽	7	0	不変

以上の結果から抗搔痒効果は、レーザー照射群で82%、非照射群で36%であり、明らかに低出力レーザーは、アトピー性皮膚炎の搔痒抑制に有効性が認められた。

6. 考 案

低出力レーザーは、関節リュウマチや帯状ヘルペスなどの疼痛を軽減する作用が認められている。疼痛と搔痒の感覚は同一ではないが、両者は共にC-fiberを介し刺激が伝導されている。低出力レーザーは、この伝導路を抑制すると推察されている。

今回我々は、アトピー性皮膚炎の搔痒感が低出力レーザーで抑制されるか否かを二重盲検法を用いて検討した。その結果、明らかに低出力レーザーは搔痒を抑制することが明らかとなった。今後、低出力レーザーはアトピー性皮膚炎の治療法の一つとして臨床応用が期待される。

3. 抗核抗体陽性の蕁麻疹の検討

木戸病院 皮膚科 河井伸江 島垣和花
猪股成美

1992年から1994年の3年間に抗核抗体の検査をした蕁麻疹患者は42例でした。蕁麻疹が長期間難治であったもの、経過中顔面の浮腫性紅斑、手指の浮腫、筋肉痛、白血球減少等膠原病の合併を疑わせる症状を伴ったものなどが検査の対象となっているようです。

42例中抗核抗体陰性群は16例、抗核抗体陽性群は26例でした。男女比は陰性群では1:1でしたが陽性群では約1:3と女性が優位で、年齢は陽性群で若年のものが多い傾向を認めました(表1)。陽性群26例中7例に膠原病の合併を認めました。表2の症例4と7

表1 性・年齢別症例数

年齢	ANA陰性群			ANA陽性群		
	男性	女性	計	男性	女性	計
10~19歳	2	0	2	1	2	3
20~29	0	0	0	0	7	7
30~39	2	1	3	2	4	6
40~49	2	4	6	0	1	1
50~59	2	1	3	2	3	5
60~69	0	1	1	1	1	2
70~	0	1	1	1	1	2
計	8	8	16例	7	19	26例
平均年齢	36	49	42	47	37	39

は膠原病の経過中に蕁麻疹を合併したのですが、他の5例は蕁麻疹を主訴として受診し、膠原病が発見されたものです。その内訳は表2に示すようにPSSが5例、SLEにSjsが合併した1例、RAとSLEにSjsの合併を認めた症例が1例でした。症例7でみられ

た皮疹は組織学的にleukocyte clastic vasculitisを示し蕁麻疹様血管炎でした。今回の集計では表2に示す以外の自己免疫疾患の合併は認められませんでした(表2)。表3は

表2 膠原病の合併を認めたANA陽性蕁麻疹7例

症例	合併症	ANA染色型と抗体価	
1	PSS	Speckled x40	抗Scl-70抗体(+)
2	PSS	Centromere x1280	
3	PSS	Homogeneous x160	抗セントロメア抗体(+)
4	PSS	Homogeneous x320 Speckled x1280	
5	PSS	Nucleolar x2560 Speckled x80	
6	SLE+SjS	Homogeneous x320 Speckled x2560	抗SS-A抗体(+), 抗SS-B抗体(+), 抗DNA抗体(+)
7	RA+SLE+SjS	Speckled x640	RF(+), 抗DNA抗体(+), 抗SS-A抗体(+), 抗SS-B抗体(+)

抗核抗体陽性群の抗核抗体染色型を示します。膠原病の合併を認めない患者では、Homogeneous型とSpeckled型の頻度が高く、これは健常人においてHomogeneous型とSpeckled型両者が多いという報告に一致すると思われます。抗体価は膠原病合併のない患者では、160倍以下のものが多く、320倍以上を示した症例ではSpeckled型320倍プラスHomogeneous型80倍であった1例を除き、4例は全て、Homogeneous型でした(表3)。

治療に対する反応ですが、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤に反応し薬剤中止後も皮疹が出現しないものを治癒・内服でコントロールされているものを良、内服しても皮疹のコントロールがつかめないものを不良としました。表3に示すようにSLEの合併のためステロイドの投与を受けている例を除いても抗核抗体陽性群でむしろ反応がやや良好でした(表4)。皮疹の持続時間については、先に述べた蕁麻疹様血管炎の1例を除くと、1日以

表3 ANAの染色型

染色型	症例数
Centromere (C)	1 (PSS 1)
Homogeneous (H)	13
Nucleolar (N)	0
Speckled (S)	6 (PSS 2, RA+SLE+SjS 1)
H+S	5 (PSS 1, SLE+SjS 1)
N+S	1 (PSS 1)
計	26例

表4 抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤に対する反応

	ANA陰性群	ANA陽性群
治癒	8 50.0%	14 58.3%
良	5 31.2%	7 29.1%
不良	3 18.8%	3 12.8%
計	16例	24例

上持続するという記載があった例は、抗核抗体陽性群、陰性群ともありませんでした。しかし通常の慢性蕁麻疹とされている症例を組織学的に検討すると5~10%にleukocytoclastic vasculitisが認められ、さらに約半数で低補体血症が存在するという報告があります。

免疫グロブリンと補体価の検査を行っている症例のまとめを表5に示します(表5)。抗核抗体陰性群では2例に高免疫グロブリンのみ認めましたが、いずれも通常の抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤に反応しています。また抗核抗体陽性群では2例に高免疫グロブリンと低補体値の両方を認めましたが、うち1例は、先に述べたRA+SLE+Sjsに伴

表5 免疫グロブリンと補体価

	ANA陰性群	ANA陽性群
高免疫グロブリン	2/8	2/14
低補体	0/6	2/17

う蕁麻疹様血管炎です。もう1例はPSSに伴う寒冷蕁麻疹であり、持続時間は24時間以内ですが、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤への反応が悪く、今後生検を含めた検索が必要と思われます。

今回の検討では抗核抗体陽性蕁麻疹と陰性蕁麻疹の間に明らかな差は認められませんが、抗核抗体陽性蕁麻疹の一部で、蕁麻疹の発症をけいきとして膠原病が発見されており、またその1例に蕁麻疹様血管炎の合併を認めていることから、抗核抗体陽性蕁麻疹では、合併症の検索、皮膚生検を含めた注意深い経過観察が必要と思われます。

4. 薬剤アレルギーにおけるリンパ球刺激試験と白血球遊走阻止試験の有効性の比較検討

新潟薬科大学 毒物学 関 愛 田 中 紘一郎
水原郷病院 薬剤科 宇 野 勝 次

【目 的】

薬剤アレルギーは、医薬品による副作用の中でも注目されるべきものであり、その原因薬剤の同定は適切な薬物治療を行う上で重要であると考えられる。現在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、リンパ球刺激試験(LST)、白血球遊走阻止試験(LMIT)などがある。LSTは、感作リンパ球が抗原刺激により活性化し、増殖する際にDNAに取り込まれる³H-チミジン量を測定する試験法である。LMITは、感作リンパ球が抗原刺激により産生するリンホカインの一部で顆粒球の遊走能に与える影響を指標とした試験法である。LST、LMITは、一般的に用いられているが、同一のアレルギー患者について比較検討した報告は見当たらない。著者らは、薬剤過敏症疑診患者を対象に、両試験を実施し両試験の有用性を比較検討した。

【対象患者】

対象は、薬剤過敏症疑診患者83例(女性47例、男性36例)で、平均年齢は44.2歳、65歳以上の老年者は27例であった。過敏症状は、皮疹が63例(66.3%)、肝機能障害が12例(12.6%)、発熱、血液障害がともに5例(5.3%)、肺臓炎、アナフィラキシーショックがともに3例(3.2%)、その他の症状が4例(4.2%)であった(ただし、各過敏症状は重複する)。被疑薬剤は、269剤であった。

【方 法】

1) 抗原調製

薬剤抗原液の調製は、被疑薬剤を1mg秤量し、Hank's balanced salt solution(HBSS)で溶解し(難溶性の場合はエタノールあるいは0.1N水酸化ナトリウム溶液で溶解)、HBSSで希釈して最終反応濃度を各薬剤の1回投与の最高血中濃度とし、この薬剤溶液と患者の自己血清の等量混合液(血清添加群)、薬剤溶液と培養液(10%馬

血清と10mM HEPES buffer添加のTC-199 (Gibco) の等量混合液 (血清非添加群) を抗原液とした。対照液はHBSSと患者血清、HBSSと培養液の等量混合液とした。

2) リンパ球浮遊液の調製

リンパ球浮遊液の調製は、患者の末梢血から、Ficoll-Paque (Pharmacia) を用いた比重遠心法で単核球を採取し、HBSSで3回洗浄し、細胞 (リンパ球90%以上、単球5~10%、顆粒球5%以下) 数を 1.25×10^6 cells/mlに調製して培養液に浮遊し、リンパ球浮遊液を作成した。

3) リンパ球刺激試験 (Lymphocyte Stimulation Test; LST)

LSTは、リンパ球浮遊液をマイクロチューブに $160 \mu\text{l}$ 取り、薬剤抗原液 $40 \mu\text{l}$ を加え5% CO_2 インキュベーターで 37°C 、48時間培養後、 ^3H -チミジン $20 \mu\text{l}$ (15 KBq) 加え、同条件下でさらに24時間培養後、遠心分離により細胞を分離し、HBSSで2回洗浄後、0.1N水酸化ナトリウム溶液 $100 \mu\text{l}$ を加えボルテックスミキサーで充分攪拌した後、 60°C の水浴中に30分間放置し細胞を溶解、シンチゾール1.25mlを加え、 4°C に60分間放置後NaIシンチレーションカウンターで細胞内に取り込まれた ^3H -チミジン量を測定し、各抗原液の ^3H -チミジンの細胞内取り込み率=抗原液のdpm値/対照液のdpm値 $\times 100$ とした。判定は、抗原液が対照液に比べt-検定で5%未満の危険率で有為差を認めた場合を陽性とした。

4) 白血球遊走阻止試験 (Leukocyte Migration Inhibition Test; LMIT)

抗原液 $200 \mu\text{l}$ を入れた試験管にリンパ球浮遊液 $800 \mu\text{l}$ を加え、5% CO_2 インキュベーターで 37°C 、72時間培養後、遠心分離により上清液を採取し、 -20°C に凍結保存した。LMITは、正常人の末梢血を1/4容の5%デキストラン生理食塩水と混合し、 37°C で45~60分間放置後、白血球層 (上層) を採取し、さらにフィコールパックによる比重遠心法で顆粒球 (沈殿部) を採取し、shock lysing法で混入赤血球を溶血し、HBSSで2回洗浄し、細胞数を 2.5×10^6 cells/mlになるように上清液 (抗原液とリンパ球浮遊液の反応液) に浮遊し、1%アガロース平板のウェルに $7 \mu\text{l}$ ずつ分注し (1検体につき6ウェル)、5% CO_2 インキュベーターで 37°C 、24~48時間培養後、イムノビューワーで顆粒球の遊走野の面積を測定し、遊走指数 (MI) = 抗原液における顆粒球の遊走野面積の平均/薬剤無添加群の遊走野面積の平均 $\times 100$ を求めた。判定は、抗原液が対照液に比べt-検定で5%未満の危険率で有為差を認めた場合を陽性とした。

【結 果】

- 1) PHA刺激によるLSTとLMITの検討では、表1に示すようにLSTは $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度より、有意に高い取り込み率を認めた。LMITでは、 $0.125 \mu\text{g/ml}$ の低濃度では遊走能の促進作用を認め、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度では有意な阻止作用を認めた。したがって、両試験ともPHAの反応性は良好であった。
- 2) 薬剤過敏症疑診患者におけるLSTとLMITの陽性率は、表2に示すようにLSTが43.4% (36/83)、LMITが83.1% (69/83) で、LMITがLSTより有意 ($P < 10^{-5}$) に高い陽性率を示した。
- 3) 65歳未満の若年者と65歳以上の老年者についてのLSTとLMITの結果を、表3に示した。LSTは、若年者が53.6%の陽性率を示したのに対し、老年者では22.2%と、有意に低い陽性率を示した。一方、LMITは若年者が87.5%、老年者が74.1%の陽性率を示し、両者の間に有意差は認めなかった。
- 4) 各過敏症状における両試験の陽性率は、表4に示すように皮膚症状や肝機能障害ではLMITがLSTより有意に高い陽性率を示し、アナフィラキシーショックを除くその他の症状においてもLMITはLSTに比べ同等以上の陽性率を示した。
- 5) LSTもしくはLMITで陽性を示した薬剤は95剤で、そのうち抗生物質製剤が35剤 (36.8%)、解熱鎮痛剤が19剤 (20%) であった。薬剤別による両試験の陽性率は、表5に示すとおりで、抗生物質製剤ではLMITはLSTに比べ特に高い陽性率を示した。

表1; PHA刺激によるLSTとLMITの反応性 SI; Stimulation Index MI; Migration Index

PHA ($\mu\text{g/ml}$)	LST(SI) mean $\pm$ SD	t-test	LMIT(MI) mean $\pm$ SD	t-test
0.125	111.5 $\pm$ 1.6	0.05 < P	106.3 $\pm$ 3.9	0.01 < P < 0.03
0.25	133.9 $\pm$ 1.2	0.05 < P	95.0 $\pm$ 5.1	0.04 < P < 0.05
0.5	165.4 $\pm$ 4.0	0.01 < P < 0.02	90.5 $\pm$ 6.1	0.04 < P < 0.05
1.0	173.7 $\pm$ 65.7	0.02 < P < 0.03	87.2 $\pm$ 4.0	0.001 < P < 0.002
2.0	199.5 $\pm$ 58.1	0.004 < P < 0.005	77.0 $\pm$ 6.3	P < 0.001
4.0	218.3 $\pm$ 44.0	P < 0.001	66.0 $\pm$ 4.0	P < 10^{-6}

表2; 薬剤過敏症疑診患者におけるLSTとLMITの陽性率

試験例数	LST		LMIT		
	陽性	%	陽性	%	
83	36	43.4	69	83.1	*比率検定

p < 0.000001*

表3；若年者と老年者におけるLSTとLMITの陽性率

年齢	試験数	LST		LMIT	
		陽性	%	陽性	%
1～64	56	30	53.6	49	87.5
65～	27	6	22.2	20	74.1
全体	83	36	43.4	69	83.1

*比率検定

表4；LSTとLMITの過敏症状別陽性率

過敏症状	試験数	LST		LMIT	
		陽性数	%	陽性数	%
皮膚症状	63	30	47.6	53	84.1
紅斑型	46	19	41.3	39	84.8
蕁麻疹型	11	7	63.6	8	72.7
湿疹型	3	2	66.7	3	100.0
紫斑型	2	1	50.0	2	100.0
固定疹型	1	1	100.0	1	100.0
肝機能障害	12	5	41.7	11	91.7
発熱	5	3	60.0	3	60.0
肺臓炎	3	2	66.7	2	66.7
アナフィラキシー	3	1	33.3	0	0
血液障害	5	0	0	5	100.0
顆粒球減少	3	0	0	3	100.0
血小板減少	2	0	0	2	100.0
その他	4	0	0	4	100.0
全体	95	41	43.2	78	82.1

*比率検定

表5；LSTとLMITの薬剤別陽性率

被疑薬剤	試験数	LST		LMIT	
		陽性数	%	陽性数	%
抗生物質製剤	35	12	34.3	32	91.4
解熱鎮痛剤	19	8	42.1	14	73.7
その他	41	19	46.3	32	78.0
全体	95	39	41.1	78	82.1

*比率検定

【考 察】

薬剤過敏症疑症患者83例における原因薬剤同定の陽性率は、LSTが43.4%、LMITが83.1%で、LMITがLSTに比べ有意に高い陽性率を示した。また、各過敏症状における両試験の比較においても皮膚症状や肝障害でLMITがLSTに比べ有意に高い陽性率を示し、アナフィラキシーショックをのぞくその他の症状においてもLMITはLSTと同等以上の陽性率を示した。したがって、LMITがLSTより薬剤過敏症原因薬剤同定法としての有用性が高いと考えられる。

若年者と老年者における両試験の比較では、LSTが若年者では53.6%であったのに対し、老年者では22.2%と有意に低い陽性率を示した。一方、LMITは若年者87.5%、老年者でも74.1%で両者の間に有意差は認められなかった。これは、LSTが加齢による影響を受けやすいことを示唆しており、その理由はリンパ球の幼若化能が加齢と共に低下するためと考えられる。

薬剤別による両試験の陽性率は、抗生物質製剤が、LST34.3%、LMIT91.4%で、解熱鎮痛剤が、LST42.1%、LMIT73.7%で、その他の薬剤が、LST46.3%、LMIT78%を示した。LMITが抗生物質製剤によるアレルギーに特に高い陽性率を示したことから、抗生物質製剤によるアレルギーの発現に、感作リンパ球から産生されるリンホカインが重要な役割を演じていると考えられる。

5. 平成7年のスギ花粉飛散状況とスギ花粉症患者について

藤崎病院 藤 崎 洋 子

当院では昭和47年以来、花粉飛散数の測定を行ってきたが、平成7年春のスギ花粉飛散数は観測史上最高であり、昨年夏の気象条件からの飛散数の予想をはるかに上まわるものであった。今回は、スギ花粉大量飛散とこれに伴い増加したスギ花粉症患者の実態をまとめ、検討を加えたので報告する。

平成7年のスギ花粉飛散は、過去最高であった昭和57年の1,957個/cm²を越す7,230個という超大量飛散年となった。本年のスギ花粉初飛散観測日は1月3日と極めて早かった。初飛散開始日は3月6日、最高飛散日は3月21日(1,225個/cm²)、飛散終了日は5月25日であった。また、スギ花粉はすでに昨年10月25日から観測されており、今年の異例に多い花粉飛散の前ぶれ現象と考えられた。スギ花粉の季節前飛散数を各年次毎に検討したが、早期飛散数とシーズン飛散数に関連性は認められなかった。

新潟県内(9市町、12施設)のスギ花粉飛散状況をみると、飛散数では加茂、上越で10,000個を越し、新潟は比較的多く、長岡、佐渡は比較的少なかった。最高飛散日は、3月16日から3月29日の間にあり、日最高飛散数は、長岡以外1,000個以上を記録した。各地での飛散開始日は、2月下旬から3月上旬にあった。

平成7年1月から6月にかけて当院に来院した花粉症新患者は141名で、内スギ花粉症患者は132名であった。患者は男70名、女62名、また小児13名、成人119名で、20~40才台で75%を占めた。また、従来非スギ花粉症患者であり、本年スギ花粉症も発症した患者は19名におよんだ。

スギ花粉症患者の初発発症時期は、昨年秋既に発症した者4名を含め、初飛散日前の発症者は14名(4.3%)であり、3月上旬までの早期発症者は74名(58%)であった。従って、初観測日(当院では1月3日)や前年秋の花粉調査も重要であると思われた。

スギ花粉症患者で今春発病した者は18名(14%)で、10年以上前から罹患している患者も多かった。

本年来院したスギ花粉症新患者132名中スギ単独感作患者は26名(19.7%)であり、重複感作を受けている花粉は、ヒノキ(58%)、イネ科(38%)が多く、キク科との重複もかなり多くみられた。HD・ダニとの重複は55%にみられた。スギとヒノキ花粉の両者

をIgE RASTで検索した102名について、RAST SCOREで共通性をみた。スギ・ヒノキ重複感作例は59名(58%)であり、スギ花粉症はS6、ヒノキ花粉症はS4が最高であった。ヒノキ花粉症の単独感作例はなかった。当院で調査したヒノキ花粉飛散数は230個/cm²で、3月28日から5月20日が飛散期、日最高飛散日は4月28日(24個/cm²)であり、ヒノキ花粉の飛散も本年は最高に多かった。ヒノキ花粉症は5月まで症状が持続するので、ヒノキ花粉抗体の検索は実地臨床上重要かつ有用であると思われる。

スギ花粉症の中で比較的少ないとみられている呼吸器症状一咳、喀痰、喘鳴の発症は34名(26%)にみられ、特に4、5、6月の来院者に発症が多く認められた。このうち15名(全体の11%)に気管支喘息が発病している。皮膚症状の発症患者は44名(33%)にみられた。顔面皮膚の痒痒、乾燥、過敏感の発症者が多く、小発疹、じんま疹が各1例に認められた。また、全身乾燥1例、全身じんま疹2例もみられた。

患者サイドからみた治療について89名に問診を行った結果、①特に治療せず、②市販薬の使用、③医療機関受診患者がほぼ同数であった。治療せず我慢している患者が29%と多かった。

ア ト ピ ー 性 皮 膚 炎

東京医科歯科大学医学部皮膚科 西 岡 清

はじめに

アトピー性皮膚炎に相当する疾患は、すでにローマ時代に記載が残されている。以後種々の名称のもとに取り扱われていたが、1930年代に到り、アトピー性皮膚炎の名称が付され、今日に到っている。アトピー性皮膚炎は今日のように大きな問題として論議されることはなく、細々と研究者によって検討が重ねられていた。この十数年来、治療に抵抗する難治性アトピー性皮膚炎患者、とくに成人型アトピー性皮膚炎患者が増加したことにより、大きな社会問題として取り上げられるようになった。アトピー性皮膚炎は、本来子供の病気であり、大部分は自然治癒するものが、成人期に到っても治癒にむかないところで、このような大騒ぎをひきおこしたものと考えられる。

アトピー性皮膚炎の診断

アトピー性皮膚炎の診断は皮膚症状によってなされる。古くはSulzburgerの診断基準があり、現在国際的にはHanifin and Rajikaのそれが用いられているが、日常臨床ではそれら診断基準を適応することが頻雑であることから、皮膚症状のパターン認識によって行われている。そのため、アトピー性皮膚炎の過剰診断がおり、その結果として社会混乱を導いた原因の1つともなっている。そこで日本皮膚科学会による簡便な診断基準が提唱されている。基本的には、Hanifinらの診断基準と同じであるが、皮膚症状の十分な認識を強調した形となっている。

近年、大きな問題として論議されている成人型アトピー性皮膚炎では、古典的に記載されたアトピー性皮膚炎の皮膚症状に加えて、新しい3つの特異な症状が随伴している。1つは「赤ら顔」と呼ばれる、びまん性の顔面の紅斑で、頻繁に湿潤化への発作をくりかえす症状である。2つ目の症状は、頸部の汚い暗褐色の色素沈着で、さざ波様色素沈着、dirty neck、ポイキロデルマ様皮膚変化などと称されるものである。顔と頸部の症状の形成にはステロイド外用薬の乱用が大きく関与しており、これに種々の外来刺激物による皮膚反応が加わったものと考えられる。3つ目の症状は、体幹四肢に蕁麻疹様紅斑が出現し、1～2日のうちに湿疹性の病変に移行する反応で、紅皮症様の変化を示すものである。

この症状の機序としてIgE抗体を介する湿疹反応と潜伏感染による皮膚症状の増強が考えられている。これら3つの特異な皮膚症状は、本邦での成人型アトピー性皮膚炎患者に認められる特徴で、海外で同様の症例を見る機会は極めて少ない。

アトピー性皮膚炎の病因

アトピー性皮膚炎の病因についての研究は大きく二つの方向がみられる。一つは皮膚生理機能異常の観点からの研究で、他はアトピーアレルギーの観点からの研究である。前者の研究は研究手段も少なかったために余り進展しなかったため、アトピー性皮膚炎の病因として無視される傾向にあったが、近年の新しい進展とともに、病因として大きく位置付けられている。一方、アトピーアレルギーに関する研究は、現代免疫学の進展のおかげで検査手技も種々開発され、アトピー性皮膚炎といえば全てがアトピーアレルギーであるかの印象を与えてしまい、これが患者ならびに患者家族に社会不安を植えつけた一因ともなっている。

湿疹反応の形成

アトピー性皮膚炎の主要病理変化は湿疹反応である。湿疹反応は、生体外から直接皮膚に作用する物質、あるいは生体内に入り皮膚に到達した物質を、皮膚から炎症反応をおこして排除しようとする生体防御反応である。そのため、いろいろな機序を介して湿疹反応が起こってくる。そのうちもっとも明らかにされている機序がアレルギー性接触皮膚炎での湿疹反応である。ここでは、皮膚表面に付着した化学物質が皮膚内に浸透し、ランゲルハンス細胞に捕獲され、感作Tリンパ球(Th1型)と反応してサイトカインを産生し、サイトカインの作用によって湿疹反応(表皮海面状態と真皮上層の炎症細胞湿潤)を形成する。

アトピー性皮膚炎患者では、皮膚生理機能異常として皮膚の乾燥化傾向が指摘されている。皮膚の乾燥が起こると、外来物の皮膚表面から皮膚内への浸透が容易となり、より多くの刺激を受けることとなる。その結果として刺激性皮膚炎による湿疹反応が成立する。皮膚表面から大量に侵入した化学物質をはじめとする刺激物は、表皮細胞を刺激して表皮細胞からのサイトカインの放出を行わせる。このサイトカインは真皮内に炎症細胞を呼び寄せ、真皮内の肥満細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞などに影響を与えると同時に、それら細胞からのサイトカイン産生をおこさせ、皮膚に湿疹反応を形成する。

アトピー性皮膚炎での皮膚の乾燥化の原因として、表皮角層内の角層間脂質のセラミド

の減少が指摘されている。セラミドはスフィンゴミエリンからスフィンゴミエリナーゼによって作られるが、アトピー性皮膚炎患者皮膚では、スフィンゴミエリンアシラーゼの活性が上昇し、水分を余り含まないスフィンゴシルホスホリコリンが多く作られるようになる。そのため皮膚表面の乾燥化がおこると考えられている。このように乾燥した皮膚では、皮膚のバリア機能が低下し、種々の刺激物、アレルゲンが経皮的に侵入する素地を作り、刺激性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎による湿疹反応を形成しやすい母地を作っている。

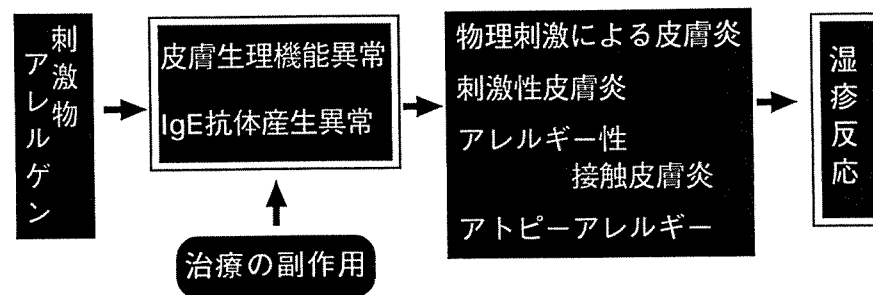
一方、アトピー性皮膚炎で血中のIgE抗体の増量が起こることが知られている。このIgE抗体が果たして湿疹反応をひきおこしうかが長く論議されてきた。ダニ抗体でパッチテストを行うと、50～60%の患者に湿疹反応をひきおこすことができる。この湿疹反応の病理反応を経時的に観察すると、ダニ抗原を皮膚に貼布して24時間後では、真皮内の浮腫、血管拡張と少量の炎症細胞湿潤が認められ、むしろ蕁麻疹と同様の反応が見られる。さらに24時間経過すると、多数のリンパ球（CD4⁺細胞）と好酸球の湿潤が出現し、それら細胞が表皮に侵入する像が認められ、一部に表皮海面状態が形成される。さらに時間が経過すると、表皮海面状態は著明となり、湿疹反応が完成される。この反応はIgE抗体を介する遅発型反応に類似している。この反応をアトピー性皮膚炎の臨床像と比較すると、成人型アトピー性皮膚炎の体幹四肢に出現する紅皮症様変化に類似している。この反応はマウスに再現することができる。マウスに抗DNP-IgE抗体を静脈注射し、ついでマウス耳介にDNCBを塗布すると、塗布後1時間と24時間にピークを示す耳介の腫張が認められている。塗布1時間後の反応は蕁麻疹反応であり、24時間後の反応は、真皮にリンパ球と好酸球の湿潤を示す反応であり、表皮に海面状態を伴う湿疹反応である。このマウスの反応を肥満細胞欠損マウスを用いて行くと、これらの耳介腫張反応が消失するので、アレルゲン、IgE抗体、肥満細胞を必須とする反応であることが明かとなり、IgE抗体を介しても湿疹反応を作りうるということが明かとなっている。

アトピー性皮膚炎での湿疹反応

湿疹反応を形成する機序として、上記のごとく少なくとも3つの機序が挙げられる。さらに、これ以外の機序も存在することが考えられる。たとえば、掻破行為をはじめとする物理的刺激である。アトピー性皮膚炎患者の健常に見える皮膚を掻破すると、真皮上層にリンパ球浸潤がおこると同時に、表皮細胞に細胞接着分子の発現がおこることが示されている。そのため、アトピー性皮膚炎の湿疹反応には、皮膚の乾燥化をはじめとする皮膚生

理機能異常とIgE抗体を産生しやすい遺伝的背景があり、これに対して種々の刺激物、アレルゲンが作用し、刺激性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、IgE抗体を介する湿疹反応、物理刺激による湿疹反応が入り混じって表現され、さらに、薬物の乱用、誤用による治療の副作用症状が種々の程度に加わって形成されているものと考えられる(図1)。

図1 アトピー性皮膚炎の背景因子



アトピー性皮膚炎の治療

アトピー性皮膚炎の症状が多種の機序を介して出現していることから、アトピー性皮膚炎の治療に当たっては、それらの側面を整理しながら治療方針を立てる必要がある。その為には、皮膚症状の詳細な観察による皮膚症状の整理とそれに基づく詳細な問診による原因的因子の検索が必要となる。

アトピー性皮膚炎での基本的治療法は、原因的因子（増悪因子）の除去と皮膚を正常化させるためのスキンケア、それに加えて炎症反応として表現されている湿疹反応の鎮圧である。増悪因子には家屋塵、シャンプー、石鹸、空中真菌、建材など多数のものがあるが、個々の症例によって異なりと同時に、1人の症例に多種類の増悪因子が作用しているので、くりかえし診察を行いながら増悪因子を決定し、除去する努力が必要である。

スキンケアは皮膚を清潔に保つことと間違っているとらえられている傾向にあるが、スキンケアとは健康な皮膚を保つことであるので、患者の日常生活全般のチェックが必要となる。

湿疹反応の鎮圧には薬物療法が行われる。薬物としてステロイド外用薬、保湿剤が用いられ、自覚症状として大きな問題となる痒みに対して、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の投与が必要となる。この基本的な治療法によってほとんどの症例に改善がみられるものであるが、それでも治療効果が認められない場合に特殊療法が試みられている。基本的な

治療法を十分に行わず、また、誤った治療が基本的治療法であったかのごとき錯覚のもとに、はじめから特殊療法に飛びつく風潮もみられるが、これは誤りで、慎むべきであろう。筆者らの施設では、今問題となっている重症の成人型アトピー性皮膚炎患者に対して調査した結果、80%以上の症例が基本的治療法で改善を示し、50%の症例が何ら症状を再燃せず2年以上の経過を示していることが明らかとなっている。

おわりに

アトピー性皮膚炎のとらえ方について概説した。アトピー性皮膚炎は多種類の要因が錯綜して形成されている湿疹反応の複合物としてとらえられる。一側面のみをとらえて病因ならびに治療法を語ることは危険であり、患者に混乱を植えつけることになる。アトピー性皮膚炎の治療に当たっては、十分な皮膚科学的修練を基盤とした患者の診療技術を修練し、患者の症状の詳細な分析が必要となる。

編集後記

第28回新潟アレルギー研究会の記録をお届けいたします。

このたびは、東京医科歯科大学医学部皮膚科 西岡 清教授からアトピー性皮膚炎について特別講演をしていただきました。アトピー性皮膚炎は多種類の要因が錯綜して形成されている湿疹反応の複合物としてとらえられること、一側面のみをとらえて病因ならびに治療法を語ることは危険であり、患者さんを混乱させるだけであることを学びました。アトピー性皮膚炎の治療には、皮膚科学的修練を十分につんだ医師が当たるべきで、内科医、小児科医が貧弱な知識と経験でするべきではないことを再確認いたしました。

戦後50年、特に最近30年間で、わが国では気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎などのアレルギー性疾患が急激に増えています。平成7年度の厚生省アレルギー総合研究事業疫学班の全国調査によれば、いずれかのアレルギー疾患に悩まされている患者数は3ヵ月検診の乳児で29%、幼児で39%、小児で35%、成人で21%と高率です。全人口の30%以上が何らかのアレルギー性疾患で苦しんでいることになります。本研究会はこれからもすぐれた講師をお招きし、最新の知識を身につける場であり続けたいと思います。

新潟アレルギー研究会

世話人 五十嵐隆夫、猪股成美、近藤有好、中俣正美
中村英生、大石正夫、富樫きょう子、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
国立療養所西新潟中央病院呼吸器科内
〒950-21 TEL 025(265)3171 (内線1067)
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