

新潟アレルギー研究会誌

第 30 回 研 究 会 記 録

Vol.13 (2), 1996

新潟アレルギー研究会

第30回新潟アレルギー研究会

日 時 平成 8 年 11 月 9 日 (土) 3:00pm ~ 5:25pm

場 所 東映ホテル 1 F 「白鳥の間」

目 次

◎一般演題

- (1) テオフィリンのクロノセラピー..... 1

大塚製薬(株) 医薬製品部 ○岡 秀 一

- (2) トシル酸スルタミシン(ユナシン)によると思われる出血性大腸炎の1症例の検討..... 4

水原郷病院 薬剤科 ○斉 藤 幹 央 宇 野 勝 次
内科 若 杉 裕

- (3) 白血球遊走阻止試験による漢方薬アレルギーの検討..... 5

水原郷病院 薬剤科 ○宇 野 勝 次

- (4) イソプロテレノール少量持続吸入療法の臨床的検討..... 7

新潟県立吉田病院 小児科 ○佐 藤 昌 子 鈴 木 博
伊 東 道 夫 松 野 正 知
原 正 則 柳 原 俊 雄

- (5) かぜ症候群後慢性咳嗽の治療..... 12

新潟県立新発田病院 内科 ○藤 森 勝 也 嶋 津 芳 典

◎特別講演

- 「薬物過敏反応に関する最近の知見 一分類・機序・診断を中心に」..... 13

湯河原厚生年金病院 名誉院長 村 中 正 治 先生



Meptin

道をひらく。

気管支拡張剤 塩酸プロカテロール製剤 (薬価基準収載)

メプチン 錠・ミニ錠 顆粒・シロップ

Meptin tablets・mini tablets・granules・syrup

指定医薬品

気管支拡張剤 塩酸プロカテロール製剤 (薬価基準収載)

メプチン エアークィドエアークィド吸入液

Meptin air・kid air・inhalation solution

指定医薬品/要指示医薬品*

禁 忌 (次の患者には投与しないこと)
カテコールアミン製剤(エピネフリン、イソプロテレノール等)を投与中の患者[不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。]

〔効能・効果〕
☆メプチン錠・ミニ錠・顆粒・シロップ
下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
●気管支喘息 ●慢性気管支炎
●肺気腫 ●急性気管支炎
●喘息様気管支炎(メプチン錠を除く)
☆メプチンエアークィドエアークィド吸入液
下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
●気管支喘息 ●慢性気管支炎
●肺気腫

◇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。



UNIPHYLL

午前4時
トラの刻、夢続く。

気管支拡張剤 テオフィリン徐放錠 (薬価基準収載)

ユニフィル錠200

UNIPHYLL tablets (劇薬/指定医薬品)

気管支拡張剤 テオフィリン徐放錠 (薬価基準収載)

ユニフィル錠400

UNIPHYLL tablets (劇薬/指定医薬品)

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

〔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。

◇使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

※注意—医師等の処方せん・指示により使用すること。

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

資料請求先
大塚製薬株式会社 学術部
〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-2 大塚製薬 神田第2ビル

('98.4作成)

一般演題

テオフィリンのクロノセラピー

大塚製薬(株) 医薬製品部 岡 秀 一

生体には概年周期、概月周期、概日周期などのリズムが存在することが知られております。概日周期でみますと各種疾患には好発時間帯があり、気管支喘息では午前4時頃に発作のピークがあると言われております。

図1は気管支喘息患者の各種検査値の経時的変化をみたものです。c-AMP、コルチゾール濃度、エピネフリン濃度は深夜から早朝にかけて著しい低下が見られ、ヒスタミン濃度は同じ時間帯に著しい上昇がみられました。このような検査値の変動が、気管支喘息患者にとって夜間喘息発作の一因になっていると考えられています。

図2は肺機能の概日リズムを示したものです。健常人、喘息患者、いずれにおいても肺機能の日内変動がみられ、午前4時頃に最も低下していました。特に喘息患者においてその変動は大きく、健常人と比較して肺機能は著しく低下していました。

図3は治療を受けていない喘息患者3,129例における発作回数の推移をみたものです。実際に肺機能が最も低下する午前4時頃に発作の回数が最も多くなっていました。一方、昼間の時間帯は発作の回数は少なくなっていました。また、喘息死は夜間に多く発生しており、日内変動が大きい患者やモーニングディップが著名な患者に多くみられています。

このことから午前4時頃を中心とした時間帯に薬物の血中濃度が高くなるように服薬時間を考慮し、徐放システムが検討された薬剤が治療上有効ではないかと考えられています。

1日1回夕食後投与する徐放性テオフィリン製剤・ユニフィル[®]錠は、生体リズムにあわせた新しい治療法、すなわち肺機能が最も低下する夜間から早朝にかけて、テオフィリン濃度を最高にさせるというクロノセラピー（Chronotherapy：時間治療学）の考え方に適した製剤です。図4は血清テオフィリン濃度と1秒量の関連を、ユニフィル[®]錠服薬群と従来の1日2回服薬テオフィリン製剤群と比較したものです。血清テオフィリン濃度は、ユニフィル[®]錠服薬群が夜間から早朝にかけて有意に高くなっており、午前7時の1秒量もユニフィル[®]錠服薬群が有意に優れておりました。

このようにユニフィル[®]錠は、コンチンシステムという徐放システムを採用し、夜間の血清テオフィリン濃度を高いレベルに維持することによって、夜間の肺機能低下を抑制し、モーニングディップを改善する製剤であり、新しい治療法であるクロノセラピーに適した製剤であります。

図 1

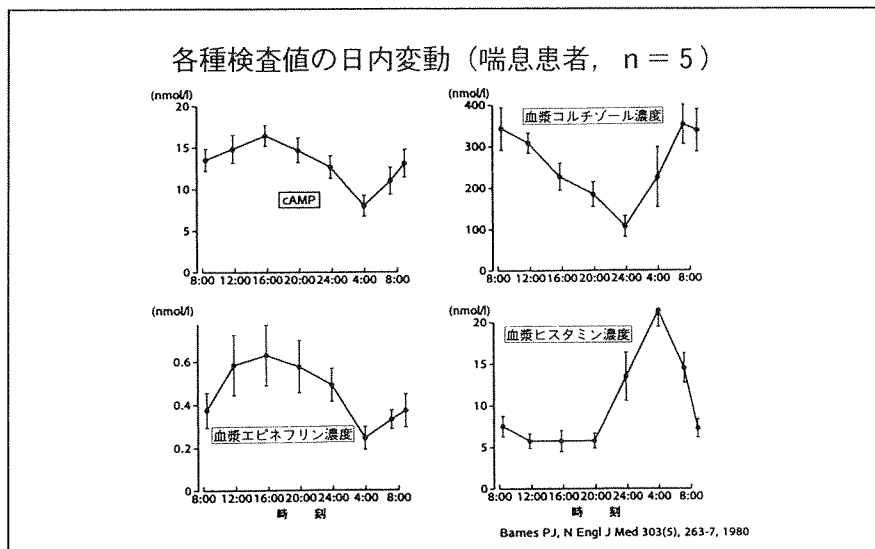


図 2

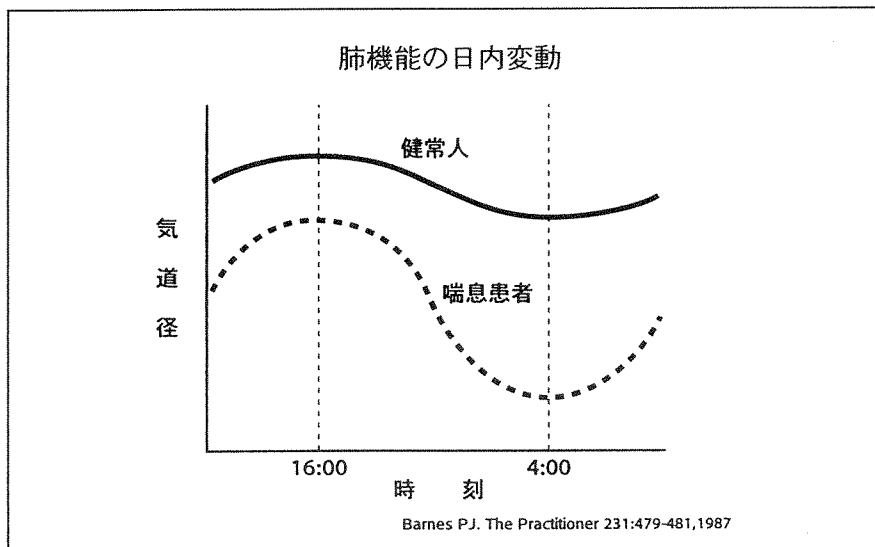


図 3

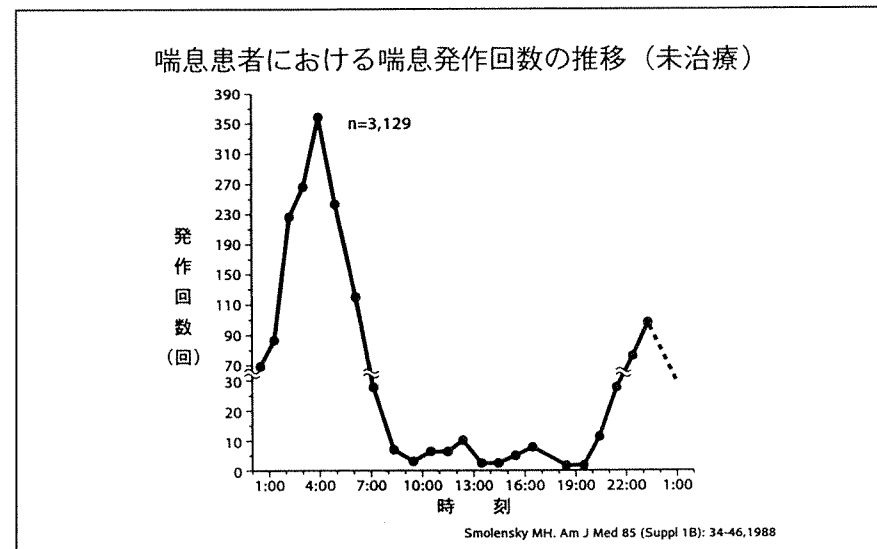
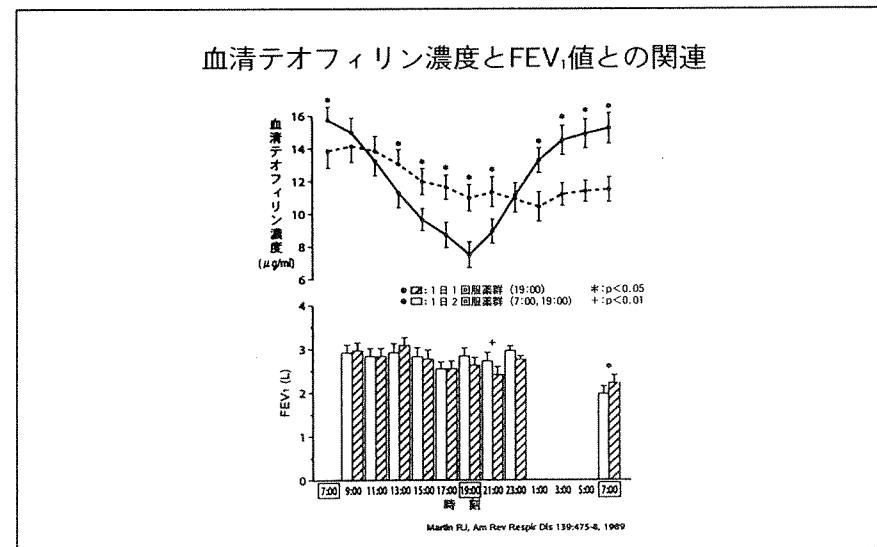


図 4



トシル酸スルタミシリン(ユナシン)によると思われる

出血性大腸炎の1症例の検討

水原郷病院 薬剤科 斎藤 幹 次 宇野 勝 次
内科 若杉 裕 関根 理

本症例は31歳の女性で、咽頭炎のため、ユナシン、トランサミン、エントモールが処方され、服用2日後に下血を伴う激しい腹痛を発症した。臨床検査値は、CRP1.18、白血球数13900と高値を示し、大腸内視鏡所見で横行結腸から上行結腸にかけて浮腫性粘膜、出血、びらん形成を認め、更に生検の結果からも同一の見解を得て、虚血性大腸炎と診断された。白血球遊走阻止試験は、スルタミシリン(SBTPC)に血清添加時及び無添加時において白血球遊走促進因子を検出し、アンピシリン(ABPC)、スルバクタム(SBT)、トシル酸、トラネキサム酸はいずれも陰性を示した。SBTPCは、腸管内(中性からアルカリ領域)でABPCとSBTに加水分解され、体内で抗原性を示すのは分解産物であるABPCもしくはSBTである。しかし、SBTPCは、酸性領域では比較的安定であるため、腸内細菌叢の変化による腸管内のpHの低下、あるいはエステラーゼの欠損によりSBTPCがABPCとSBTに分解されず、SBTPCのまま感作された可能性が示唆される。

白血球遊走阻止試験による漢方薬アレルギーの検討

水原郷病院 薬剤科 宇野 勝 次

1. 目的

近年、小柴胡湯による間質性肺炎が話題になり、漢方薬の副作用が問題となっている。漢方薬の副作用の中心である漢方薬過敏症の問題点は、第一に発症機序、第二に他の漢方薬製剤による肺炎誘発の可能性、第三に原因漢方構成生薬である。そこで、著者は抗原刺激による感作リンパ球のリンホカインの産生を指標とする白血球遊走阻止試験(leucocyte migration inhibition test, LMIT)を用いて漢方薬過敏症疑診患者の起因薬剤の同定を試み、漢方薬アレルギーにおけるLMITの有効性、細胞性免疫の関与ならびに原因生薬について検討したので報告する。

2. 対象患者および方法

漢方薬過敏症疑診患者は男性6例、女性12例の計18例で、平均年齢は56.9歳である。過敏症状は肺炎14例(間質性肺炎13例、好酸球性肺炎1例)、皮疹4例(紅斑型皮疹2例、蕁麻疹型皮疹2例)で、被疑漢方製剤は小柴胡湯(7)、柴苓湯(2)、六君子湯(2)、小青竜湯(1)、半夏瀉心湯(1)、白虎加人参湯(1)、黄連解毒湯(1)、桂枝加附湯(1)、柴朴湯(1)、五苓散(1)、葛根湯(1)、芍薬甘草湯(1)、片子廣*(1)、至宝三鞭丸*(1)の14種類である(括弧内は過敏症例数、*は民間薬)。LMITはアガロース平板法の間接法を用い、漢方製剤の抗原濃度は50 μ g/mlとし、患者血清添加群と無添加群の2つの系について実施した。

3. 結果

LMITの結果は、患者血清添加群では18例中17例(94.4%)に陽性を示したが、血清無添加群では18例中2例(11.1%)にしか陽性を示さなかった。特に、肺炎14例では患者血清添加群は13例(92.9%)に陽性を示したのに対し、血清無添加群では全て陰性を示した。また、LMIT陽性の肺炎13例は、白血球遊走促進因子(leucocyte migration activating factor, LMAF)3例に対し、白血球遊走阻止因子(leucocyte migration inhibitory factor, LMIF)を10例に検出した。

LMIT陽性の漢方製剤は、肺炎が小柴胡湯(5)、柴苓湯(1)、六君子湯(1)、柴朴湯(1)、半夏瀉心湯(1)、柴胡桂枝湯(1)、桂枝加朮附湯(1)、片子廣(1)、至宝三鞭丸(1)の9種類で、皮疹が小柴胡湯(1)、柴苓湯(1)、五苓散(1)、葛根湯(1)、芍薬甘草湯(1)の5種類であった(括弧内はLMIT陽性例数)。LMIT陽性の肺炎で民間薬を除く漢方製剤に共通した生薬は、ハンゲ、タイソウ、ニンジン、カンゾウであった。

また、LMIT陽性の肺炎13例は、薬剤投与開始から肺炎発現までの期間すなわち潜伏期間が 115.1 ± 203.5 (M $\pm$ 2SD) 日であった。

4. 考察

以上の結果から、以下の点が示唆される。1. 漢方薬アレルギーの原因薬剤同定にLMITは有効であり、2. その発現に感作リンパ球産生のリンホカインが高く関与し、3. 特に肺炎では患者血清とLMIFの関与が大きい。4. 漢方薬アレルギーの起因薬剤は小柴胡湯とは限らず、多くの漢方製剤の可能性が高く、5. その漢方製剤を構成する原因生薬はハンゲ、タイソウ、ニンジン、カンゾウの何れかの可能性が高い。5. また、漢方製剤起因の肺炎の潜伏期間が余りにも長いことから、その発現にアレルギー反応以外の機序の関与の可能性も考えられる。

イソプロテレノール少量持続吸入療法の臨床的検討

新潟県立吉田病院 小児科 佐藤 昌子 松野 正和
鈴木 博 伊東 道夫
原 正則 柳原 俊雄

イソプロテレノール少量持続吸入療法（以下ISP吸入）は、気管支喘息の重積発作に対して1970年代より施行されてきた安全かつ簡便な治療法である。当科では年間20～30例について本療法を施行してきたが、今回は延べ1992年から1995年までに施行された95例について臨床経過、患者背景、年齢による差異、ISP吸入の導入、中止の時期等について検討した。

【対象】

表1を参照。

【方法】

当科では、入院時に表2に示すようなWoodの臨床喘息スコア（以下Woodスコア）に準じて呼吸状態を評価している。このスコアを参考としたISP吸入の適応基準を表3に示した。

吸入の方法は、イソプロテレノールの ℓ 体であるプロタノールLを生理的食塩水に溶解し、インスピロンネブライザーで酸素とともに噴霧した。酸素濃度は40～80%、流量毎分6～12Lより開始し、症状の改善に伴い漸減した。なお、ISP吸入施行中は心電図モニターを装着し、同時にアミノフィリンの持続点滴を行い、ステロイドの静注も随時施行した。

【結果】 95例でISP吸入が奏功した。Woodスコアは吸入導入1時間後より著明に改善し、SpO₂、心拍数、呼吸数も経時的に改善した。（図1～4）

次に、95例をISP吸入への反応性により、反応良好群（導入後2時間でWoodスコアが1点以下）、反応遅延群（導入後2時間で2.5点以上）として比較検討した。また、反応良好群では不良群と比較して、導入時のWoodスコアが有意に低値で、持続吸入の総施行時間は有意に短く、ISPの総使用量も有意に少量であった。また、無症状または聴診喘鳴が軽度残っている状態でISP吸入を中止したが、中止後再増悪した症例はなかった。

【考案】

ISP吸入の有効性と安全性については繰り返し報告されてきているが、プロタノールの心血管系に与える影響や、施行方法が繁雑であるという意識のために、いまだに広く施行されている治療法とは言い難い。しかし、今回示したように酸素投与とほぼ同様の方法で

簡単に施行でき、副作用もほとんどみられず、安全な治療法といえる。今回の検討で、ISP吸入に早期に反応した反応良好群では導入時のWoodスコアが有意に低値で、施行時間も短いという結果が得られ、従来の治療法のみにとどまらず、より早期に導入することが臨床症状の早期改善につながることを示唆された。年少児に対しても簡便かつ安全に施行でき、今後小児科領域においては気管支喘息の重症発作に対して広く施行されていくべき治療であると考えられた。

表 1 対 象

1992年1月～1995年12月の4年間に当科で
気管支喘息の重症発作に対してイソプロテ
レノール少量持続吸入療法を施行された
症例68名（男子46，女子22），延べ95例

年 齢：7.4±5.31才（1～21才）
導入時のWoodスコア：5.4±1.88（1～9）
導入時のSpO₂：88.3±7.61%（34～96%）
持続吸入時間：80.2±35.8時間
（28～172時間）

表 2 Woodの臨床喘息判断スコア

	0	0.5	1	2
チアノーゼ SpO ₂	なし 90以上		酸素なし あり 89以下	酸素あり あり 89以下
吸気音	正常	換気やや不良	左右差あり	減弱あるいは消失
陥没呼吸	なし	鎖骨下の陥没	肋間の陥没 多呼吸	肩呼吸 起座呼吸
呼気喘鳴	なし	聴診喘鳴	著明な聴診喘鳴 軽い喘鳴	著明な喘鳴 あるいは消失
意識	正常	活気なし	減弱あるいは興奮	昏睡

表 3

ISP少量持続吸入療法の適応

1. Woodの臨床スコア 5 点以上

2. Woodの臨床スコア 5 点未満

- 1) アミノフィリンの持続点滴，β刺激剤の吸入，ステロイドの投与などの治療に反応せず，症状が進行するもの
- 2) 呼吸停止，意識消失を伴うような重症発作の既往のあるもの
- 3) 呼吸不全で持続吸入療法を受けた経験のあるもの

表 4

ISP持続吸入への反応良好群遅延群での比較

全年齢を対象とした場合

	良好群 (38例)	遅延群 (28例)	
ISP導入時のWoodスコア	5.0±2.02	6.2±1.31	p<0.01
ISP導入時のSpO ₂ (%)	88.4±9.85	87.4±6.76	N.S.
発作出現～点滴開始 (hr)	13.0±6.13	17.1±12.23	N.S.
点滴開始～ISP導入 (hr)	6.1±5.48	5.9±7.33	N.S.
発作出現～ISP導入 (hr)	19.1±7.30	23.2±14.16	N.S.
使用ISP量 (mg/kg)	0.32±0.11	0.34±0.13	N.S.
使用総ステロイド量 (mg)	52.9±32.80	73.3±71.06	N.S.
ISP施行時間 (hr)	71.8±26.75	93.2±42.31	p<0.05
感染の合併	有:7 無:31	有:7 無:21	N.S.
外来定期通院による治療	有:35 無:3	有:21 無:7	N.S.
IgE (対数値)	2.5±0.62	2.6±0.45	N.S.
好酸球 (%)	6.0±5.30	2.9±4.00	p<0.05

図 1 Woodスコアの経時的推移

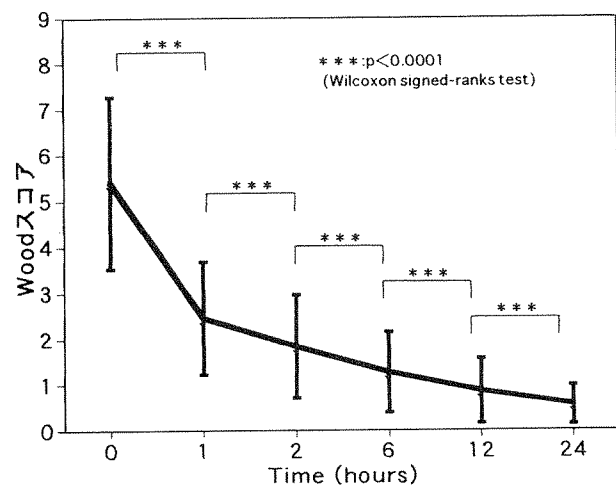


図 3 心拍数の経時的推移

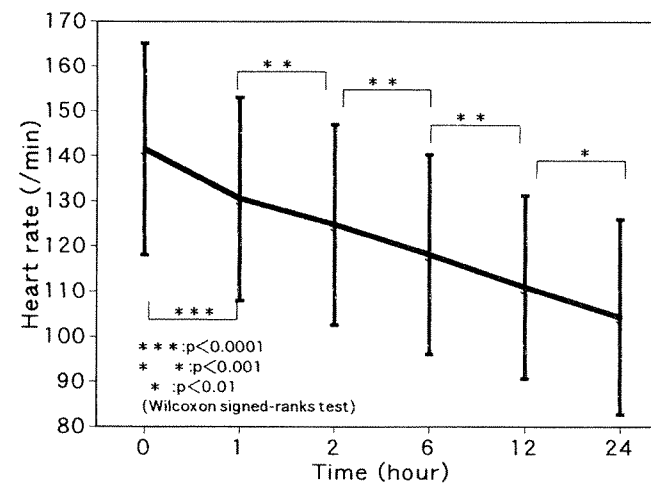


図 2 SpO₂の経時的推移

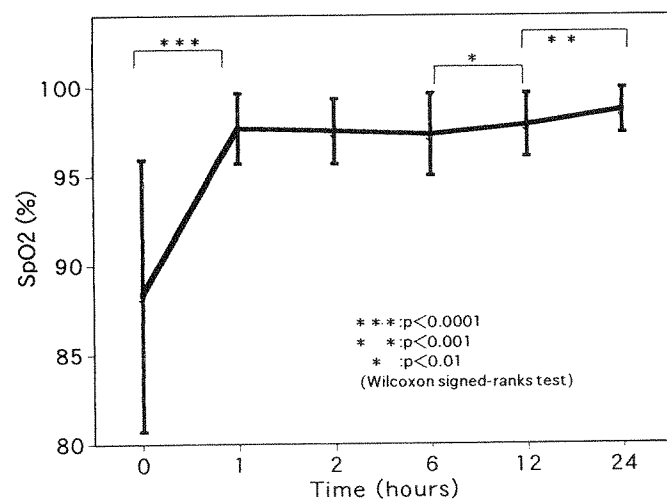
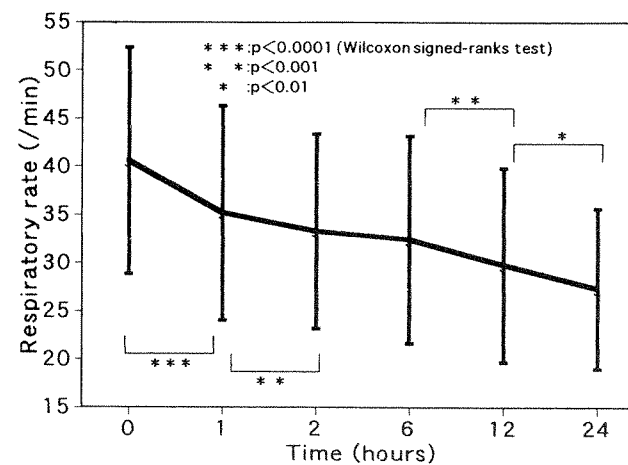


図 4 呼吸数の経時的推移



かぜ症候群後慢性咳嗽（PICC）の治療 麦門冬湯を含めた多剤併用療法

新潟県立新発田病院 藤 森 勝 也 嶋 津 芳 典
新潟大学 第二内科 荒 川 正 昭

【背景】

1) 風邪様症状のあとから続く咳嗽、2) この咳嗽が3週間以上持続、3) 咳嗽の原因となる慢性呼吸器疾患の既往がない、4) アレルギー性鼻炎、気管支喘息、慢性副鼻腔炎、慢性閉塞性肺疾患、肺炎は除外、5) 胸部単純X線写真に異常所見なし、6) CRP、末梢血好酸球数、血清IgE値、寒冷凝集素価、肺炎マイコプラズマ抗体価は正常、を満たす慢性咳嗽（狭義のPICC）に対して、麦門冬湯（B）、中枢性鎮咳薬デキストロメトर्फァン（D）、H1受容体拮抗薬オキサトミド（O）が有効であることを報告してきた（アレルギー1995;44:1418-21）。

【目的】

上記の定義に合致する症例に対して、B＋D＋Oの治療が有効か否か検討した。

【方法】

ACE阻害薬を内服しておらず、定義1), 2), 3), 5)を満たし、%VCとFEV_{1.0}%に異常を認めなかった症例に、B（ツムラエキス剤）＋D＋Oで治療を開始し、さらに当日（day 1）に、6)を満足するか採血を行い、連日咳日記で評価した。

【結果】

day 1に登録した症例は、21例で、1)－6)を満足した症例は、13例であった。B＋D＋Oの1週間の治療で、6例で消失、6例で咳嗽がほぼ消失した（咳嗽軽快率92%）。定義6)を満足しなかった7例（内訳；咳喘息2例、気管支結核1例、6)を満足しない4例）では、2例で咳嗽がほぼ消失した。1例は咳日記を記載していなかった。

【考案】

9例を対象にしたDの1週間の治療で、咳嗽がほぼ消失1／9で、咳嗽軽快率11%、11例を対象にしたD＋Oの1週間の治療で、咳嗽消失2／11、咳嗽がほぼ消失5／11で、咳嗽軽快率は64%であることを報告してきた（アレルギー1996;45:887）。かぜ症候群後慢性咳嗽に対して、c-fibersに関与する麦門冬湯を含めた多剤併用療法（B＋D＋O）は有用であると考えられた。かぜ症候群後慢性咳嗽は、3週間以上続く慢性咳嗽の主要な原因疾患である（アレルギーの臨床1996;16:781-4）。麦門冬湯の有無による比較試験により、この咳嗽に対する標準的治療方法の確立が望まれる。

特 別 講 演

薬物過敏反応に関する最近の知見 ― 分類・機序・診断を中心に ―

湯河原厚生年金病院 村 中 正 治

1. はじめに

薬物アレルギーの研究を歴史的にみると、アレルギー機序に基づくと推察される薬物反応についての知見を、ヒトにおけるハプテン免疫現象として説明しようとした時代をへて、その多様な過敏症状の発生の根底には、免疫学的にみた薬物の多様な体内代謝過程と、個々の薬物がそれぞれ保有する独自の生物活性、および投与された薬物に対する生体の多様な反応性とながそれぞれ関与していることが逐次明らかになりつつある時代に入ったとの印象が強い。

薬物による過敏反応の分類、機序、診断のそれぞれの分野から最近の進歩といえるものを一つづつとりあげ簡単な解説を加える。

2. 薬物による過敏反応の分類

薬物反応drug reactionは大きく分けて中毒反応と異常薬物反応adverse drug reactions (ADRs)に分類される。ADRsは医薬品の常用量が適正な方法で生体に投与されたのににかかわらず稀に発生する有害な薬物反応をさす。ADRsには、投与された医薬品の薬理作用からその発現および症状の予測が可能な場合(predictable ADRs)と予測ができない場合(unpredictable ADRs)がある。アレルギー性薬物反応は後者の主要な部分を占める。

表 1 Adverse drug reactions (ADRs) およびそれに関連する異常薬物反応名とその解説

薬 物 反 応	解 説	備 考
Adverse drug reactions (ADRs)	治療、診断、予防を目的として、適切な医薬品の適正量が適切な方法で生体に投与されたにもかかわらず、稀に発生する有害で目的としない異常薬物反応、predictable ADRsとunpredictable ADRsに分類される	過量の薬物の投与により発生した中毒反応は含めない
Allergic reactions to drugs アレルギー性薬物反応	免疫・アレルギー反応がその主要な発生機序となり発生したunpredictable ADRs	
Drug allergy 薬物アレルギー	薬物もしくはその体内代謝物が抗原となりそれに対応する抗体あるいは感作リンパ球との間の免疫反応	分類上はアレルギー性薬物反応に含まれる
Drug intolerance 薬物不耐性	常用量もしくはそれ以下の量の薬物が投与されたのににかかわらず発生する。その薬物の薬理作用に基づく中毒反応	
Idiosyncratic drug reaction	常用量もしくはそれ以下の量の薬物が投与されたのににかかわらず発生する。その薬物の主な薬理作用からは予測ができずまたアレルギー機序の関与も想定できない ADRs を指す	生体側の先天的な代謝系異常に基づく場合が多い
Pseudoallergic reactions to drugs (PAR)	初期症状がⅠ型アレルギー反応に基づく症状に近似しているが、投与薬物とそれに対応する抗体または感作リンパ球との間の免疫反応以外の機序で発生する薬物反応	症状発生に至る機序の過程が一部薬物アレルギーのそれと共通している場合がある
Drug interaction 有害薬物相互作用	薬理作用が異なる複数の薬物が生体内で影響しあって、いずれかの薬物の薬理効果が有害に作用する場合(pharmacokinetic interaction)、あるいは複数の薬物が相乗的に働き生体に有害に作用する場合(pharmacodynamic interaction)	predictable ADRs に分類される
Anaphylactoid drug reaction アナフィラキシー様薬物反応	IgE 型抗体に仲介されたⅠ型アレルギー反応以外の機序により発生する。アナフィラキシー反応と同一もしくはそれに近似した症状の急性薬物反応	代表的な反応としてコード造影剤による急性全身性アナフィラキシー様反応がある
薬物過敏症	1960年代の日本で、それまで薬物アレルギーの名で包括されていた薬物反応に対して、その中にアレルギー機序に起因しない反応も含まれていたことから、薬物過敏症と呼ぶことが提唱され、それが機縁となって用いられるようになった日本独自の医学用語	

表1にADRsの中に分類されている薬物反応をとりあげそれぞれ説明を加えた。従来薬物アレルギーの名で抱括されていた薬物反応は、その実態からアレルギー性薬物反応と呼ばれるようになり、薬物アレルギーはより厳密に、薬物もしくはその体内代謝物が抗原となりそれに対応する抗体あるいは感作リンパ球との間の免疫反応であることの証拠があげられている薬物反応を指そうというのが国際的な解釈になりつつある。一方、pseudoallergic drug reaction (PAR) の用語も定着した。その症状はI型アレルギーに近似しているがIgE抗体には媒介されない薬物反応を指す。アナフィラキシー様薬物反応は代表的なPARで、ともに厳密な意味ではアレルギー性薬物反応とは区別すべきである。しかし症状が近似していることと、薬物によってはI型薬物アレルギーの原因薬になるとともに時にはPARを惹起させる場合もあり、現在のところunpredictable ADRsの中でアレルギー性薬物反応と並べ位置づけられている。薬物過敏症は日本独自の医学用語で内容的にはPARも含めたアレルギー性薬物反応に近い。

薬物アレルギーには従来から症状別(臓器別)の臨床的分類あるいは免疫反応の4つの型に基づく分類などがある。それぞれ特徴を有するが問題点も少なくなかった。それらと比較して、薬物反応を過量投与に基づく中毒反応と、常用量の投与で発生するADRsにまず大別し、後者のunpredictable ADRsの主要な部分としてアレルギー性薬物反応を位置づけ、さらにそれらを臨床面あるいは免疫反応の面から分類しようとする手順は無理の少ない分類法である。この分類法が薬物アレルギーの診断法の評価に与えた影響は大きい。

3. アレルギー性薬物反応の機序

すべての単純化学物質は免疫学的にはハプテンの前駆物質(プロハプテン)としての性格をもつ。それ自身には免疫原性はないが蛋白などの高分子化合物と共有結合させると免疫原性を獲得する。化学薬物も例外でない。

薬物がヒトの免疫状態成立に関与するには二つの過程がある。一つは薬物自身のもつ生物作用がヒトの免疫系に変調を与え、その結果自己の成分に対する抗体が産生される場合で、薬物起因性自己免疫現象がそれにあたる。他の一つは薬物もしくはその体内代謝物が体内で高分子自己構成成分と共有結合してハプテン・自己成分結合物(hapten-adducts)を形成する場合である。この結合物の抗原決定基(エピトープ)として、ハプテン部分、ハプテンと担体との結合部に新しく出現したエピトープ(new antigenic determinant, NAD)、および担体蛋白内に新しく生じた自己抗原部分が想定されている。

薬物の免疫原性の解析はベンジルペニシリン(PCG)を中心にすすめられ、1, 2の点を除いてPCGの免疫原性の実体はほぼ明らかとなった。しかしPCGは生理的条件下でも蛋白と共有結合する稀な医薬品である。その免疫原性をそのまま他の化学薬物のそれにあてはめることには問題がある。

多くの化学薬物は生理的環境下では蛋白と共有結合しない。しかし脂溶性であり、細胞膜を通過して細胞内に入る。その薬物に作用する代謝酵素を保有している特定の細胞内において、薬物は代謝される過程で活性化され、体内の高分子化合物との結合性をもつ代謝物が産生される可能性が生じる。この場合、産生されたハプテン-adducts結合物のハプテンの中のエピトープ部分と同一の化学構造をもとの薬物が保有しているとは限らない。その点にもアレルギー性薬物反応における抗原構造の複雑さが推察される。

一方、薬物は他の多くのアレルゲンと異なり、それぞれが生体に対して独自の薬理・化学作用を保有している。それぞれの薬物に対する生体の反応性も一様でない。生体は、常用量の医薬品を投与された場合でも、稀にはその薬理効果に基づく異常な反応を示す場合がある。その中にはアレルギー反応と近似した症状を発生させる場合もある。

これらの点はアレルギー性薬物反応の機序を解析するうえでの問題点となるもので、その上にたつて動物実験あるいは臨床面から個々の薬物ごとにその機序の解明に向けての検討がすすめられなければならない。

以下に新しい知見が相次いで報告されている吸入性麻酔薬ハロタンによる劇症肝炎の発生機序についての検討成績を紹介する。

ハロタンは吸入後その12~20%が体内で代謝される。代謝に関与する主要な酵素群はチトクロムP450(以下P-450)で肝細胞にもっとも多く分布する。好氣的条件下でP-450の触媒下ハロタンからTrifluoroacetyl halide (TFA-halide)が活性中間体として生成される。動物実験的にはハロタンを投与されたラットの肝ミクロソームからTFA化されたmacromolecular成分が検出されている(図1)。その担体成分の一つとしてP-450がSatoh, H.らにより同定された。

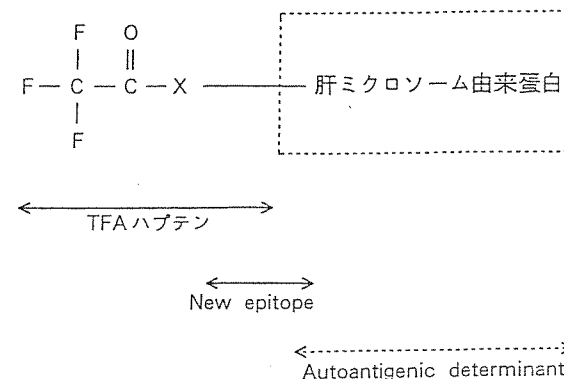


図1 ハロタン誘発性肝炎における抗原決定基(想定)

このTFA-adductsとhalothane hepatitis発生との関係についての最近の臨床検討成績を筆者の判断でとりあげると：

- ① BirdらはTFA化されたウサギアルブミン（TFA-RSA）を用いて脳症を伴ったhalothane hepatitis症例の血清中から高率に抗TFA-RSA抗体を検出した。
- ② Kitteringhamらはhalothane hepatitis症例の血清中からハロタンの投与を受けていないヒトの肝小胞体分画と反応するIgG型抗体を検出した。正常ヒト血清から同抗体は検出されなかった。
- ③ Eliasson, E.らによりhalothane hepatitis20症例中の17例の血清中からP-4502E1（CYP2E1）に対する自己抗体が検出された。この自己抗体と反応するP-4502E1はラットヘパトーム細胞（FGC4）の細胞膜上にも証明された。正常人、肝炎以外の症例あるいはハロタンの投与を受け肝炎発生のなかった症例の血清については同抗体はきわめて低力価のものが検出されるのみであった。
- ④ Gut, J.らは抗TFA-RSAウサギ抗体と反応する蛋白成分を正常ヒト肝臓のsubcellular fractionでみとめた。しかもhalothane hepatitis7症例中5例で同成分がみとめられなかったことから、これらの症例では体内でTFA-adductsが形成された場合そのエピトープに対して免疫トレランス状態になっていないため免疫機序に基づく肝障害が発生する可能性があるとの仮説を提唱している。

以上の報告から推察されることは、気道を通じて体内に吸入されたハロタンが肝臓内でP-450の触媒下代謝され、その活性中間体と近傍の組織（肝臓）成分との結合物（hapten-adducts）が形成されるに伴ってハプテンとadductsとの結合部位に生じたNADあるいはadducts中に生じた自己抗原部分に対する免疫反応がhalothane hepatitisの本態である可能性が示唆されるということであろう。動物モデルを用いたその裏付けが望まれる。

4. アレルギー性薬物反応の診断

「薬物アレルギーの診断は、個々の症例について問診、視診により症状の病型を把握するとともに、可能な限り正確な病歴、既往を聴取し、それらをもとに疑わしい原因薬を推定し、文献調査による裏付けと、そのアレルギー症状に適当なin vivo, in vitroの検査の実施によりそれを確認する手順を経て行われる」といわれる。

その原則に変わりはない。しかし原因薬の推定を困難にさせる因子として臨床面から指摘されてきたのは、①収集できる情報が不十分である場合が多い、②例外を除いて薬物アレルギーで発現する症状は他の原因によってもおこることがある、③同時期に複数あるいは多数の医薬品が投与されている場合が多い、④個々のin vivo, in vitroの診断法についてその臨床的意義の評価が報告者によりまちまちであるなどの点である。

薬物アレルギーの診断の分野での最近の進歩として注目されるのは、薬物アレルギー、

アレルギー性薬物反応も含めて異常薬物反応adverse drug reactionが発生した症例の評価に当り、その過敏反応の実態の把握と原因薬の同定を困難にさせている上記の問題点に起因する不確かさを減らし改善しようとするところみが逐次実りつつあることであろう。

表2 アレルギー性薬物反応が疑われた既往の保有者についての評価法とその有用性（Overview）

Detailed history*: basis for diagnosis in most cases

Consider the possibility

Complete history of all drugs taken and any prior reactions

Compatible clinical manifestations

Temporal eligibility

In vivo testing: Clinically indicated in some cases

Cutaneous tests for IgE-mediated reactions*

Patch tests

Incremental provocative test dosing*

In vitro testing: Rarely helpful clinically

Drug-specific IgE antibodies (radioallergosorbent test)

Drug-specific IgG and IgM antibodies

Lymphocyte blast transformation

Others, including mediator release, complement activation, immune complex detection

Withdrawal of the suspected drug*: Presumptive evidence if symptoms clear

Eliminate any drug not clearly indicated

Use alternate agents if possible

*These methods are the most available and useful in evaluating allergic drug reactions.

—Allergic Diseases (Patterson, R. 編集) 第5版, 1997. P. 353から引用—

表2にアレルギー性薬物反応の既往を保有する症例の診断、評価およびmanagementに關して、1984年以降臨床的にも納得性のある解説を發展させつつあるDeSwarteの論文の中から、その診断、評価のための方法、手技のoverviewをまとめたものを引用した。また表3はDeSwarteらの解説をもとに筆者の経験を加えて作成したアレルギー性薬物反応の診断実施手順である。病歴の聴取を行う担当医のADRsに関する臨床的熟練度と解析能力が原因薬推定の妥当さを左右する重要な因子であることを強調したい。

表3 アレルギー性薬物反応の診断手順とその評価

1. 可及的に早く、発生したアレルギー症状もしくはアレルギー類似症状の病型と、症状発生直前の2週間内に投与されたすべての医薬品および関連化学物質（食品、化粧品など）の把握につとめる。
2. 症例のアレルギー歴（既往歴）および投薬歴を調査する。
3. 症状発生と医薬品投与との時間的整合性、医薬品投与中止後の症状の消退状況、および医薬品再投与時の反応状況などの状況証拠（circumstantial evidence）と、同種の薬物反応の文献的調査などをもとに疑わしい医薬品を選びそれぞれについて“疑わしさ”の評価（remote, possible, probable, highly probable）を行う*。
4. in vivo testの中でもっとも確実な原因薬同定法は直接誘発テストであるが危険を伴う。小量投与から開始して逐次増量するincremental provocation test dosingを行う。Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症型薬疹、剥脱性皮膚炎型薬疹、薬物起因性血球減少症、薬物起因性肝障害（重症型）などには実施しない。
5. 薬物アレルギーについて皮膚テスト、in vitro testが臨床診断上有用である場合
 - 1) 皮膚テスト
 - ①皮内テスト：蛋白製剤によるアレルギー
IgEに仲介されたペニシリンアレルギー、およびアナフィラキシー症状惹起に関与した原因薬物由来エピトープを保有するテスト抗原を用いた皮内テスト**
 - ②貼布テスト：Contact dermatitis、photoallergic dermatitis、ときに薬物起因性のpurpura、morbilliform eruption、fixed eruption
 - 2) In vitro test
 - ①RAST：その薬物アレルギーの発生に関与した薬物由来エピトープがRAST Testに用いられる固相に結合させてある場合
 - ②Coombs, Complement-fixation, Agglutination：薬物起因性血球減少症
 - ③Lymphocyte reactivity in tissue culture
 - ④Histamine release test
 - ⑤Cellular allergen stimulation test(CAST)

*原因薬の同定は、状況証拠の確認と、担当医のadverse drug reactionに関する臨床的熟練度および解析能力に負うところが大きい

**危険防止のためプリックテストを併用する

一方、adverse drug reactionにおける原因薬の推定・検索にアルゴリズム、統計的手法、およびモニターによる方法などの応用がすすめられつつある。アレルギー性薬物反応の診断の分野への導入が検討される日も近いと考える。図2にFDA方式によるADRsの

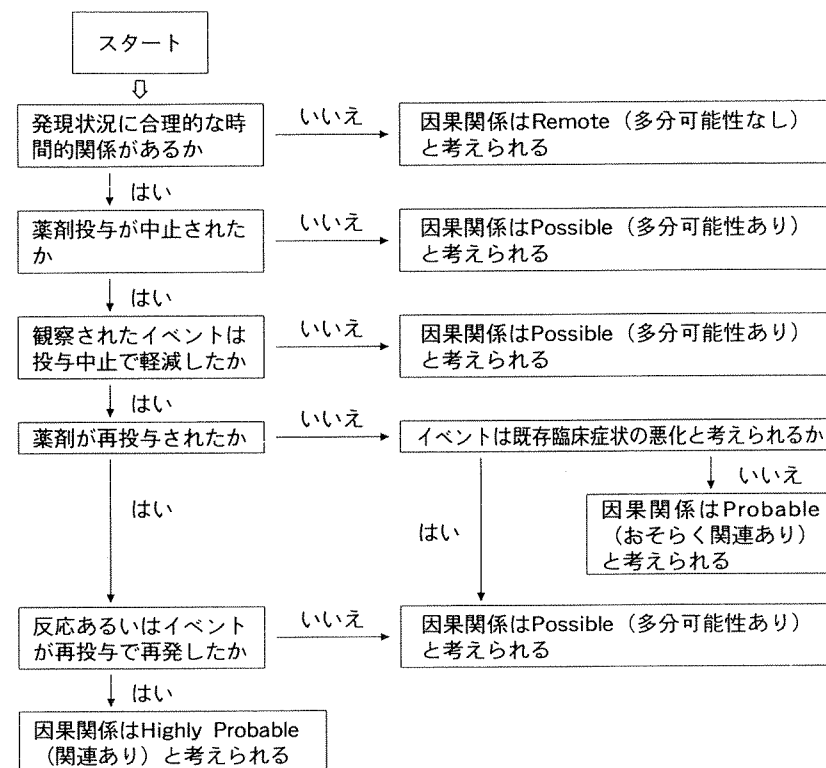


図2 FDA方式によるAdverse drug reactionの原因薬検索のアルゴリズム

原因薬検索のためのflowchart（アルゴリズム）を示した。疑わしい原因薬を評価する基準としては「薬物投与と症状発生との時間的関連性」、「薬物投与中止の影響」、および「薬物再投与の影響」が定着した。統計的方法の一つとしてカナダのNaranjo, CA. らを中心にするめられている原因薬検索手法は確率論におけるBayesの定理に基づいて統計的、定量的に原因薬の範囲を絞り込む方法である。いずれの方法にとっても薬物間のinteractionによる影響をどう克服するかが問題である。またモニターによる方法はADRsを発生した症例については長期的なfollow-upを通して疫学的にその実態を明らかにしようとする方法ですすでに医薬品のpost marketing surveillanceの分野で応用されている。

【参考文献】

1. 村中正治, 上野逸夫ほか: 薬物過敏反応—その分類と発症機序を中心に—, アレルギー, 45: 1219—1230, 1996.
2. 村中正治: 薬物アレルギー, 臨床アレルギー学 (宮本昭正監修), 改訂第2版, 南江堂, 1998, PP.402—414
3. DeSwarte, RD., and Patterson, R.: Drug allergy, in Patterson, R., et al. ed. Allergic Diseases, 5th edition, 1997, Lippincott-Raven, pp.317—412.
4. Elliasson, E., and Kenna, JG.: Cytochrome P450 2E1 is a cell surface autoantigen in halothane hepatitis, Mol. Pharmacol., 50: 573—582, 1996.
5. Kramer, MS.: A Bayesian approach to assessment of adverse drug reactions: Evaluation of a case of fatal anaphylaxis, Drug Inform. J., 20: 505—517, 1986.

編集後記

新潟アレルギー研究会も今回で30回を数えることとなりました。本研究会は内科・小児科・耳鼻咽喉科・眼科・皮膚科・薬剤科と多数の診療科が参加して、アレルギー疾患の基礎と臨床を学びあえる会であり、アレルギーの診療における最新の知識のみならず、これまで疑問に思いながら、なかなか質問できなかった素朴な疑問についても質疑応答できるようなopenな雰囲気を持った研究会だと思います。日常のアレルギー診療においては、多くのアレルギー疾患に対する幅広い知識が要求されており、これらの習得研鑽の場として、本研究会をさらに高めていかねばならないと思います。

第30回研究会の特別講演は、本邦の薬物アレルギー研究の第1人者である湯河原年金病院の村中正治先生においでいただき、薬物アレルギーの歴史・分類から機序・診断に至るまで、最新の知見を含め、詳細かつわかりやすくご講演いただきました。その中で、『病歴の聴取を行う担当医のadverse drug reactionsに関する臨床的熟練度と解析能力が原因薬剤推定の重要な因子である』と強調されており、今後の日常診療において、さらなる知識の集積と研鑽が重要であると感じました。

本研究会も30回を一区切りとして、第31回より日本グラクソ(株)と共催で再スタートを切りました。研究会誌も今回にて一旦終了と致します。今後とも、本研究会に御出席いただき、忌憚なき御意見をいただければ幸いと存じます。

最後に、これまで長年にわたり本研究会の発展に御協力いただきました大塚製薬(株)に深謝致します。

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, 松野正知
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 松野正知
共催 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