

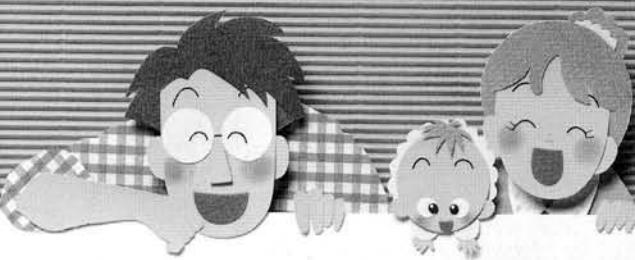
新潟アレルギー研究会誌

第 41 回 研究会記録

Vol. 21, 2003

新潟アレルギー研究会

日研化学の呼吸器・アレルギー疾患治療薬



キサンチン系気管支拡張剤



キサンチン系気管支拡張剤



アレルギー性疾患治療剤



※〈禁忌〉〈効能・効果〉〈用法・用量〉
〈使用上の注意〉等の詳細については、
製品添付文書をご参考ください。

アレルギー性疾患治療剤「アレギサール」と閉塞性気道疾患用剤「ベラチン」
の医療機関への情報提供活動は、三菱ウェルファーマ株式会社が行つて
きましたが、2002年10月1日より日研化学株式会社が行うことになりました。



販売元(資料請求先)

日研化学株式会社
東京都中央区築地1-12-6



製造元

三菱ウェルファーマ株式会社
大阪市中央区平野町2-6-9

第41回新潟アレルギー研究会

日 時 平成14年10月12日(土) 15:00 ~ 18:10

場 所 新潟テルサ 大会議室 新潟市鐘木 185-18 Tel 025(281)1888

目 次

○一般演題

座長 南部郷総合病院 内 科 篠 川 真由美

1. 気管支喘息治療中に発症した好酸球性肺炎の1例 1

新潟県立新発田病院 内 科 林 芳 樹

大 嶋 一 美

中 村 元

松 本 尚 也

藤 森 勝 也

水原郷病院 薬剤科 宇 野 勝 次

2. 乳幼児の気管支喘息とGER(胃食道逆流症)の合併について 5

新潟市民病院 小児科 上 原 由美子

阿 部 裕 樹

阿 部 時 也

同 小児外科 新 田 幸 壽

3. 成人気管支喘息患者における真菌アレルギーの影響についての検討 9

新潟県立吉田病院 内 科 原 勝 人

田 口 澄 人

4. 薬剤アレルギーにおけるLMT-chamber法の応用 10

水原郷病院 薬剤科 宇 野 勝 次

○教育講演

座長 新潟県立吉田病院 小児科 松野正知

アレルギー性鼻炎のガイドラインについて 14

鈴木耳鼻咽喉科医院 鈴木正治

○話題提供

座長 新潟県立吉田病院 小児科 松野正知

テオフィリンの薬理作用 —抗炎症作用を含めて— 15

日研化学株式会社 医薬品第2営業学術部 水谷隆二

【特別講演】

座長 新潟県立新発田病院 内科 藤森勝也

『慢性咳嗽の診断と治療の現況』 16

金沢大学医学部 内科学第三 助教授 藤村政樹先生

気管支喘息治療中に発症した好酸球性肺炎の一例

新潟県立新発田病院 内科 林 芳樹
大嶋 一 美元
中村 尚也
松本 勝也
藤森 勝次
水原郷病院 薬剤科 宇野 勝次

【はじめに】

気管支喘息治療中に発症した好酸球性肺炎の一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】

症例：47歳女性。

主訴：咳、痰、発熱。

既往歴：子宮筋腫にて手術（46歳時）。喫煙歴：なし。職歴：クリーニング店勤務。

現病歴：平成12年8月14日、咳、痰を主訴に当院内科を初診した。末梢血好酸球比率4～7%、血清IgE値120IU/ml、喀痰中好酸球比率10%、Dmin 0.029単位で気管支喘息と診断され、テオドール®、IPD®、フルタيد®で治療した。平成14年7月上旬、頭痛があり、数回市販薬ナロンエース®を頓用で服用した。7月14日より発熱がみられ、ツムラ小青竜湯などを投薬したが解熱せず、7月25日再診した。胸部単純X線、CTで両上肺野に浸潤影がみられ、肺炎を疑い同日入院した。

身体所見：身長：156cm、体重：46.8kg、体温：37.3℃、脈拍：108/分、整、血圧：120/78mmHg

結膜に貧血、黄疸なく、表在リンパ節を触知せず。心雜音なく、呼吸音は両上肺野でcoarse crackleを聴取。腹部異常所見なし。チアノーゼはなく、眼球結膜に貧血、黄疸なし。

臨床経過：入院時検査所見を表1に、入院時、入院第9日目X線写真、胸部CTを図1に示す。

肺炎の原因として薬剤によるもの可能性があったため、テオドール®以外の薬剤は全て中止し、頭痛時に頓用で服用していたナロンエース®のLMIT (Leukocyte migration inhibition test)を行った。ナロンエース®の一成分であるイブプロフェンで陽性であった（表2）。末梢血好酸球比率は、もともと5%前後で推移していたが、入院時24%、治療前

で最高46%に上昇した。臨床所見、気管支肺胞洗浄液所見(図2)より好酸球性肺炎と診断し、8月5日よりプレドニゾロン30mg内服開始した。末梢血好酸球比率はすみやかに低下し解熱した。レントゲン写真でも治療後は両上肺野の浸潤影は1週間以内に改善した。また、ピークフローは治療後約400L/minと正常域に達した。ステロイド薬は比較的すみやかに減量し、プレドニゾロン5mg/日となったところで経過良好のため9月6日退院した。

【考 察】

本例は末梢血好酸球増加、気管支肺胞洗浄液好酸球増加と胸部画像所見から好酸球性肺炎と診断した。

好酸球性肺炎は、中年女性に多く、咳、呼吸困難などの症状があり、気管支喘息を伴う症例は50%、薬剤アレルギーを伴う症例は10%とされている。原因は特定できないことが多いが、薬剤や環境因子などが報告されている。診断は気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率40%以上やTBLBであるが、今回は患者の希望もありTBLBは行わなかった。

本症例は、LMITでイブプロフェンが陽性になったため薬剤による好酸球性肺炎をもっとも考えた。

加えて、好酸球性肺炎の治療薬であるステロイド剤が、気管支喘息の治療薬として既に吸入されていたにもかかわらず、発症したという点で興味深いと考える。

表1 入院時検査所見

[末梢血検査]			[その他の検査]		[喀痰培養]		
WBC	14000	/μl	非特異的 IgE	280 IU/ml	一般菌	(-)	
Neu	66	%	特異的 IgE		抗酸菌	(-)	
Lym	7	%	カンジダ	(-)			
Eo	24	%	アスペルギルス	(-)	[便]		
Mo	3	%	ANA	(-)	寄生虫卵	(-)	
RBC	458×10 ¹²	/μl	P-ANCA	(-)			
Hb	13.6	g/dl	C-ANCA	(-)	[肺機能検査]		
Ht	40.3	%	ADA	10.7 U/l	FVC	2.58	L
Plt	47.8×10 ⁹	/μl	ACE	6.4 U/l	FEV1.0	2.02	L
					FEV1.0%	78.3	%
[生化学検査]			[血液ガス分析] (room air)		%DLCO	121.9	%
TP	7.4	g/dl	pH	7.419			
Alb	52.2	%	PaCO ₂	36	Torr		
α1	5.4	%	PaO ₂	77	Torr	心電図	異常なし
α2	14.0	%	HCO ₃ ⁻	24	mmol/L	心エコー	異常なし
β	11.5	%	A-aDO ₂	28	Torr	腹部エコー	異常なし
γ	16.9	%					
BUN	9.0	mg/dl					
Cre	0.56	mg/dl					
Na	141	mEq/L					
K	4.1	mEq/L					
Cl	104	mEq/L					
AST	11	IU/L					
ALT	11	IU/L					
ALP	373	IU/L					
LDH	172	IU/L					
T-bil	0.21	mg/dl					
ChE	350	IU/L					
CRP	4.4	mg/dl					
ESR	101	mm/h					

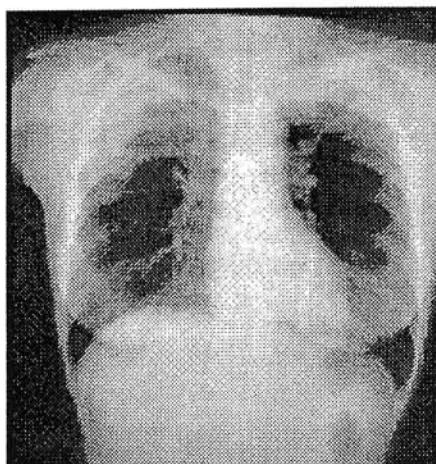
表2

[LMIT]

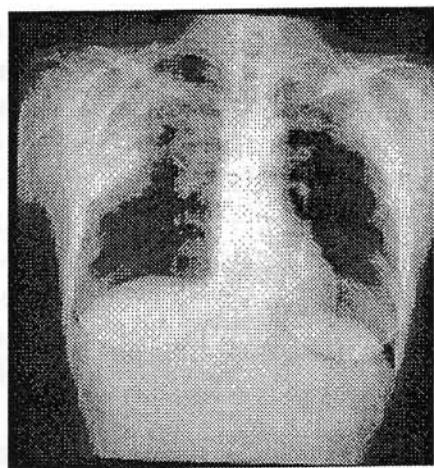
ナロンエース[®]成分

	MI 値	t-test
イブプロフェン(2.5 μg)	193	0.01
エテンザミド(2.5 μg)	117	0.07
プロムワレリル尿素	138	0.91
カフェイン	179	0.41

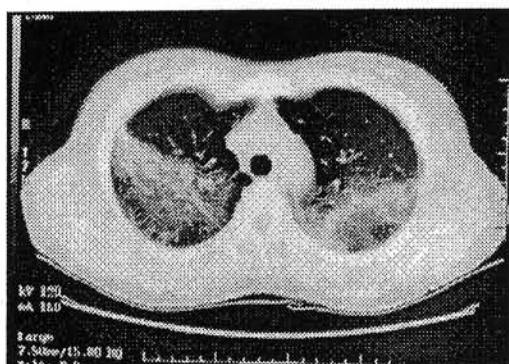
図 1



入院時X線写真



入院第9日目X線写真



入院時胸部CT

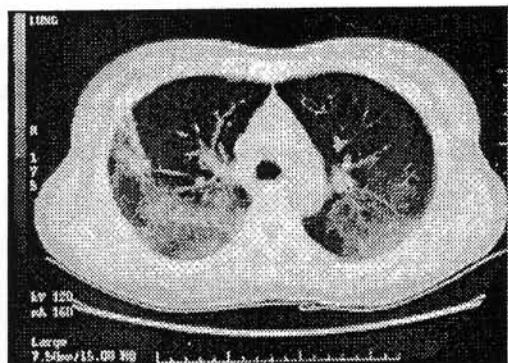
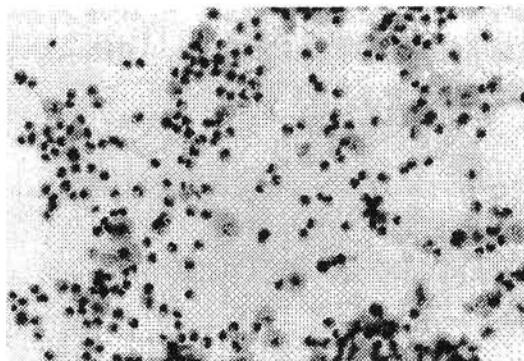


図 2 気管支肺胞洗浄液所見

回収率	70/150	ml
細胞総数	450	/μl
細胞分画		
Eo	78	%
Lym	1	%
Neu	1	%
Ba	1	%
Mo	19	%
結核菌	陰性	
悪性細胞	なし	
CD4/CD8	3.5	
IL-5	197	pg/ml
(正常 8 pg/ml 以下)		



乳幼児の気管支喘息とGER(胃食道逆流症)の合併について

新潟市民病院 小児科 上原由美子
阿部裕樹
阿部時也
同 小児外科 新田幸壽

【はじめに】

胃食道逆流現象は繰り返す咳や喘鳴などの呼吸器症状の原因のひとつだが、噴門機能の未熟な乳幼児では、胃食道逆流現象は日常的に生理的にも多く存在するものと考えられる。今回私達は、気管支喘息の乳幼児において、遷延する喘鳴や咳にともなう頻回の嘔吐、反復性の肺炎などの症状から、胃食道逆流症(以下、GER)の合併を疑って検査し、GERの治療を併用することにより、喘息症状のコントロールを得られた症例をいくつか経験したので報告する。

【対象および方法】

今回のGERの検査の対象は、乳幼児の遷延する喘鳴、ないし反復性の肺炎、咳こみとともに嘔吐しやすい、食後の喘鳴増強など、GERを疑わせる症状を呈する児で、提示する10例は、全例気管支喘息と診断されている(ただし、検査時2ヶ月で、その後喘息と診断している例も含む)。

検査は、喘息、肺炎などで入院時に症状がある程度治療で落ち着いた時期に、小児外科に依頼し、胃食道造影検査と同時に食道pHセンサーを留置し、24時間の食道内のpHをモニタリングした。造影は、透視下で初期の例は、バリウム、最近はガストログラフィンを2倍に希釀し、経鼻カテーテルより胃内に注入、十二指腸への排泄ならびに食道内への逆流の有無を確認後、カテーテルを少し引いて、食道内に造影剤を注入し、胃内への流出を確認し、His角の形成を観察した。

GERの診断は、24時間の食道pHが4未満の時間の割合(以下pHインデックス)が、4%以上の場合とした。また、高度なアルカリ逆流が存在する例も注意が必要であった。

【症例】

症例一覧(表1、2参照)

平成8年から、現在までに喘息でGER検査を行った約30例のうち演者の担当した9例と症例3は共同演者の手術例の計10例の一覧(1)(2)である。

初回の検査を行った年齢は、2ヶ月から1才5ヶ月で、初回の喘鳴は、2ヶ月から11ヶ月と全例乳児期だった。

症例1、4以外はアトピー型の喘息で、造影所見は、殆どの例でHis角が鈍であり、pHインデックスも10～20%以上の高度な例が多かった。症例3以外は、内服治療によりpHインデックス及び症状も改善した。

GERの治療薬としては、症例1～6で使用した、アセナリン（ベンザシド系消化管運動賦活調整剤）、ガスターなどのH2プロッカーや制酸剤、漢方の六君子湯などがあり、いずれも胃内容排出促進作用、胃粘膜の血流増加などの働きがある。中でも、アセナリンは、下部食道括約部圧の上昇により、食道運動機能の改善、食道から胃への酸のクリアランス改善など、GERの治療に最も適する薬剤で実際に使ってみての切れ味も良好だったが、海外での心室性の不整脈による副作用例が相次ぎ残念ながら、平成12年10月発売中止となり使用出来なくなり、以後はガスターを中心に治療を行った。

症例3は、1才1ヶ月の女児で生後3週頃より咳、嘔吐を繰り返していたが、0才8ヶ月時肺炎および喘息にて入院となった。アトピー型の喘息でその後同年7月にも入院、10月17日再入院となった。咳き込み、嘔吐が頻繁であり、喘息症状が落ち着いても嘔吐が続いたため、GERを疑って、平成9年10月27日1回目の検査を行った。造影上もGERを認め、pHインデックスも26%と高度であり、アセナリン内服開始したが、改善なく11月11日2回目の検査を施行したところ、pHインデックス65.2%であり、いずれ外科的治療必要ということで一旦退院となった。その後も入院あり、上部消化管内視鏡検査を行ったところLES（下部食道括約筋）機能低下、噴門の開大所見が認められ、手術のため、小児外科に転科となった。1才8ヶ月でDor-Nissen逆流防止噴門形成術を行い、術後経過順調で、3回目の食道pHモニターの結果1.2%と正常化していた。

本例の食道pHモニタリングの解析グラフで、左が、1回目の26%の状態で、右が術後の正常化したものである。術後、喘息の治療は継続中であるが、肺炎や発作での入院はなくなり、外来にて経過観察中である。

表2は、平成12年今年にかけて検査した後半の5例で、症例10以外はアトピー型の喘息児で、症例7以降は、ガスター内服にて治療を行っている。

それぞれ、GERの治療前は、入退院を繰り返していたが、内服治療を併用することにより、以後の入院が殆どなくなっている。

一般的なGERの治療は、食後の姿勢体位、排便を促すなどの処置も大切で、腹部の膨満の強い児では、浣腸処置も併用した。

【考 察】

pHインデックス20%以上では、噴門形成術が考慮されるが、今回の9例は内服治療により、喘息、肺炎などの症状の改善が認められたため、上部消化管内視鏡検査を全例に施行しなかった。一般にpHインデックス10%以上のGER例では上部消化管内視鏡検査が必要とされるが、2002年Apr.のJournal of Asthma掲載のイタリアのグループの喘息児77例の食道pHモニタリングの解析では、喘息児のGERは日中で逆流の持続時間は比較的短く、内視鏡でも食道炎を認めず、消化器症状としては、嘔吐が多く、胸焼けなどの成人例に多いいわゆる食道炎の症状は認めにくとの報告だった。今回は、pHインデックスのみを取り上げたが、逆流の回数、持続時間、体位での比較などもあり、同じ文献によると、喘息の重症度によって、GERエピソードの回数が多くなる傾向を認めていた。いわゆる成人のGERと乳幼児のGERの病態には差があるようと思われ、今後比較が必要かと考える。

【ま と め】

乳幼児の気管支喘息児においてGERを認めた10例を報告した。
喘息児においてGERを疑わせる症状は、喘鳴の遷延、繰り返す肺炎、嘔吐であり、10例の治療は、アセナリン、ガスター内服を行い、手術を要した1例以外は、薬物治療は有効と考えられた。20%以上の高度なGER例は手術適応の決定のため、また実際は、喘息児のGERでは逆流性食道炎は少ないとされるが、高度な例では上部消化管内視鏡検査が必要であると考えられた。GERの改善とともに喘息症状も改善する傾向を認めた。

症例一覧 (1)

症例		年齢	主訴	初回喘鳴	造影所見	食道pH → 再検 index	治療経過
1	K.N 男児	0才2月	喘鳴 嘔吐	0才2月	His 角鈍	22.1%→ 4.9% 15.9%→ 2.8%	アセナリン内服 7ヶ月症状軽快 漸減中止
2	K.T 男児	1才3月 ダウン症	肺炎 喘鳴	0才4月	His角鈍 GER+	19.3%→16.3% 4.6%→1.9% pH>8 11.7%	アセナリン内服 漸減自己断薬し、 肺炎2回、軽快
3	E.H 女児	1才1月	肺炎 嘔吐	0才8月	GER+ *噴門開大	26%→65.2% → 1.2%	アセナリン無効 Dor-Nissen逆流防止 手術後改善
4	M.K 女児	1才1月	肺炎 喘鳴	0才10月	His 角鈍	14.3%→ 1.7% 8.6%→ 1.1%	アセナリン内服 軽快漸減、肺炎 内服再開後中止
5	R.Y 女児	1才0月	喘鳴 嘔吐	0才6月	His 角鈍 GER+	18.9%→21.7%→7.8% 6.6%→9.7%→2.8%	アセナリンのちに ガスター内服漸減 中止

*食道pHインデックスは、症例3以外は、チャンネル1、2、2つの値を記載

症例一覧 (2)

症例		年齢	主訴	初回喘鳴	造影所見	食道pH → 再検 index	治療経過
6	T.K 男児	0才2月	肺炎 嘔吐	0才2月	GER+	6.3% 1.9%	アセナリン内服 症状軽快 漸減中止
7	Y.S 男児	0才8月	肺炎 喘鳴	0才2月	His角鈍 GER+	23.1%→13.2% 22.6%→11.4%	ガスター内服 症状改善
8	H.Y 男児	1才5月	肺炎 喘鳴	0才11月	His角鈍	31.6% 22.1%	ガスター内服 症状改善
9	A.S 男児	0才5月	喘鳴	0才5月	His 角鈍 GER+	8.0%→ 1%前後 3.7%→ 1%前後	ガスター内服 漸減中止
10	Y.A 男児	1才0月	喘鳴	0才11月	His 角鈍 GER+	16.2% 11.2%	ガスター内服中

*食道pHインデックスは、チャンネル1、2、2つの値を記載

成人気管支喘息患者における 真菌アレルギーの影響についての検討

新潟県立吉田病院 内科 原勝人
田口澄人

【目的】

成人気管支喘息患者において、患者のアレルギー素因を調べ、総IgE値や臨床症状との関係を検討した。

【対象】

当院内科を受診している成人気管支喘息患者を対象とし、説明を行い同意が得られた112名に行った。

【方法】

血清総IgE値、RASTダニ、マルチアレルゲン動物、マルチアレルゲンカビの検査を行い、マルチアレルゲン陽性者には個別のRASTについても検索を行った。これらのスコアと総IgE値や臨床症状との関連を検討した。

【結果】

112名のうちRASTダニ陽性が42名、マルチアレルゲン動物陽性が27名、マルチアレルゲンカビ陽性が26名であった。112名のうち少なくとも3名はseropositive ABPA（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症）であることが判った。112名の血清総IgE値の分布は正規分布には従わず、logIgEの値が正規分布をとることが判った。logIgEとダニ、動物、カビの3つのスコアで多変量解析したところ、logIgEに対する寄与度はマルチアレルゲンカビが最も高かった。logIgEに対する回帰グラフの傾きはマルチアレルゲンカビが最も急で、スコアが2.5増加するとIgE値が約10倍になることを示した。

【まとめ】

seropositive ABPMは成人気管支喘息患者の中で最大20%程存在すると報告されていて、見過ごさないように検索をすすめることが必要と思われた。真菌アレルギーは成人気管支喘息患者における通年性アレルギーとして重要で、総IgE値の高い症例では、真菌アレルギーの検索が必要と思われた。

薬剤アレルギーにおけるLMT-chamberの応用

国保水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

【序 文】

アレルギー起因薬剤同定試験として用いられるリンパ球培養試験には、リンパ球刺激試験 (lymphocyte stimulation test, LST) と白血球遊走試験 (leukocyte migration test, LMT) があり、LSTは起因薬剤(抗原)刺激により患者リンパ球(感作リンパ球)の分裂・増殖を測定し、LMTは抗原刺激により感作リンパ球から產生される白血球の遊走に影響を与えるサイトカンやケモカインを測定する試験で、両試験ともバイオアッセイである。表1に示すように、薬剤過敏症疑診患者100に対してLSTは20~39%、LMTは61~81%の陽性率を示し、LMTの陽性率が有意に優っている。しかし、LMTの従来のアガロース平板(LMT-Plate)法は遊走用白血球に多量の血液が必要で、手技が難しい欠点があり、限られた施設だけで実施されており、多施設の普及を見ない。

そこで、比較的手技が容易で遊走用白血球量が少ないケモタキスチャンバーを用いたLMT-chamber法を考案し、薬剤過敏症疑診患者を対象にマイトイジンのPHAと被疑薬剤についてLMT-Plate法とLMT-chamber法を実施し、両試験の比較検討を試みた。さらに多くの薬剤過敏症疑診患者を対象にLMT-chamber法を実施して過敏症状別のLMT-chamber法の有用性を検討した。

表1 薬剤過敏症疑診患者100例におけるLSTとLMT

薬剤過敏症疑診患者	陽性(判定1)		陽性(判定2)	
	LST	LMT	LST	LMT
100	39 ^a	81 ^a	20 ^b	61 ^b

a: p<0.00005, b: p<0.00001; χ^2 -test

LST: lymphocyte stimulation test, LMT: leukocyte migration test

判定1: 両試験とも対照群に対してt-testでp<0.05で有意差を認めた場合

判定2: LSTは刺激指数が200以上、LMTは遊走指数が84以下、あるいは116以上の場合

【方 法】

1. 試験方法

LMT-PlateとLMT-chamberの反応試験は全く同じで、患者のヘパリン加末梢血から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、細胞数を 1.25×10^6 cells/ml

調製し、PHA ($1\mu\text{g}/\text{ml}$) や被疑薬剤 ($\text{Cmax}/4 \sim \text{Cmax}$) を加え、48～96時間反応培養し、反応上清液を分離保存 (-20°C) した。LMT-Plate の遊走試験は、正常人のヘパリン加末梢血から 5% デキストラン生理食塩水による比重分離とフィコールパックによる比重遠心法顆粒球を採取し、蒸留水による低張化で混入した赤血球を溶血後、遊走用白血球とした。遊走用白血球を細胞数 $2.5 \times 10^5 \text{ cells}/\mu\text{l}$ に調製して分離保存した反応上清液に浮遊し、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 $7\mu\text{l}$ ずつ 1 検体 6 well に分注後、 37°C 、5% -CO₂ インキュベーターで 12～24 時間遊走後、イムノビューウ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、遊走指數 (migration index, MI) = (薬剤添加群の遊走面積の平均 / 薬剤無添加群の遊走面積の平均) × 100 を求め、MI 値が 84 以下および 116 以上で、対照群に対して t-test で $p < 0.05$ の有意差を認めた場合を陽性とした。一方、LMT-chamber の遊走試験は、遊走用白血球を細胞数 $1 \times 10^4 \text{ cells}/\mu\text{l}$ に調製して反応上清液に浮遊し、装着したケモタキシスチャンバー (下層に培養液) の上層に $50\mu\text{l}$ ずつ 1 検体 4 well に分注後、 37°C 、5% -CO₂ インキュベーターで 90 分間培養後、メンブランフィルターを染色し、付着した白血球をイムノリーダーで測定した。判定は、MI = (薬剤添加群の吸光度の平均 / 薬剤無添加群の吸光度の平均) × 100 を求め、MI 値が 60 以下および 150 以上で、対照群に対して t-test で $p < 0.05$ の有意差を認めた場合を陽性とした。

2. 対象患者

LMT-Plate 法と LMT-chamber 法の比較試験の対象患者は 43 例の薬剤過敏症疑診患者で、過敏症状は皮疹 24 例、肝障害 8 例、ショック 6 例、肺炎 3 例、顆粒球減少 2 例、出血性大腸炎 1 例 (症状は重複) である。この内、単核球の採取量が少なかった 3 例を除いた 40 例に対して PHA についても試験を行い、さらに無作為に選んだ 5 例に対して LMT-chamber 法で反応上清液を上層と下層に入れた場合の相違についても検討した。

LMT-chamber 単独試験の対象患者は 76 例の薬剤過敏症疑診患者で、過敏症状は皮疹 40 例、肝障害 30 例、ショック 6 例、顆粒球減少 6 例、発熱 5 例、肺炎 3 例、出血性大腸炎 1 例 (症状は重複) である。

【結果】

薬剤過敏症疑診患者 40 例に対する LMT-Plate と LMT-chamber の PHA 反応性の比較試験では、表 2 に示すように LMT-Plate は MI ($M \pm SD$) 値が 62.2 ± 15.3 、LMT-chamber は MI 値が 553.0 ± 281.2 を示し、LMT-Plate では強い阻止因子、LMT-chamber では強い促進因子として検出された。

表2 LMT-plateとLMT-chamberにおけるPHA(1 μg/ml)のMI値

薬剤過敏症疑診患者	遊走指數(MI, M±SD)	
	LMT-plate	LMT-chamber
40	62.2±15.3	553.0±281.2

また、LMT-chamberでPHA反応液を上層と下層に入れた比較試験では、表3に示すように上層のMI値が429.7±83.0、下層のMI値が211.6±34.7を示し、上層のMI値が有意($p < 0.01$ 、Paired t-test)に高い値を示した。

表3 LMT-chamberにおけるPHA(1 μg/ml)の上層と下層のMI値

薬剤過敏症疑診患者	遊走指數(MI, M±SD)	
	上層	下層
5	429.7±83.0 ^a	211.6±34.7 ^a

a: $p < 0.01$, paired t-test

薬剤過敏症疑診患者40例に対するLMT-PlateとLMT-chamberの被疑薬剤の比較試験では、表4に示すようにLMT-Plateが60.5%、LMT-chamberが74.4%の陽性率を示し、LMT-chamberの陽性率が優った。

表4 薬剤過敏症疑診患者43例におけるLMT-plateとLMT-chamber

薬剤過敏症疑診患者	LMT-plate		LMT-chamber	
	陽性	%	陽性	%
43	26	60.5	32	74.4

また、薬剤過敏症疑診患者73例に対するLMT-chamber単独試験では、表5に示すように80.3%と高い陽性率を示し、過敏症状別でも皮疹88%、肝障害80%、ショック83%、顆粒球減少100%、発熱100%、肺炎67%、出血性大腸炎100%と肺炎を除く全ての症状で80%以上の陽性率を示した。

表5 過敏症状別LMT-chamberの陽性率

過敏症状	例数	陽性率(%)
皮疹	40	88
肝障害	30	80
ショック	6	83
顆粒球減少	6	100
発熱	5	100
肺炎	3	67
出血性大腸炎	1	100
計	76	80

【考 察】

LMT-chamber法は、LMT-Plate法に比べ遊走試験の所要時間が1/3（約5時間）、遊走用血液量が1/5で実施でき、利便性や処理能力で優っている。また、LMT-chamberは薬剤過敏症疑診患者のアレルギー起因薬剤検出で、LMT-Plateより陽性率が高く、各過敏症状で高い陽性率を示し、その有用性が高いと考えられる。したがって、LMT-chamber法は、今後アレルギー起因薬剤同定試験として推奨される試験と考える。

PHA反応で、LMT-Plateでは阻止因子となるが、LMT-chamberでは促進因子となることは以下のように考えられる。PHA刺激により産生された反応液（サイトカイン・ケモカイン）はchemotaxis（走化性）を示すが、LMT-Plateではwellの中に反応上清と遊走用白血球を入れた場合、wellの中（反応液）に引き付けられるため白血球の遊走はwellの外側に広がらず、阻止因子として検出される。一方、LMT-chamberでは反応液と白血球を上層に入れた場合、サイトカイン・ケモカインが下層に移行するのに伴って白血球も引き付けられるため、白血球の遊走量が多くなり促進因子として検出される。また、LMT-chamberでPHA反応液を上層に入れた場合が下層に入れた場合より白血球の遊走量が有意に多いのは以下のように考えられる。白血球の遊走にはある物質に向って移動するchemotaxisの他に、白血球のランダムな運動性を亢進するchemokinesis（化学運動性）がある。PHA反応液にはchemotaxis作用を有するサイトカイン・ケモカインとchemokinesis作用を有するサイトカイン・ケモカインが存在すると考えられる。著者らの検討では、TNF（腫瘍壞死因子） α と β はchemotaxisとchemokinesisを有し、IL（インターロイキン）-1 α と β 、IFN（インターフェロン） γ 、IL-8はchemotaxisのみを有することを認めている。白血球と一緒にPHA反応液を上層に入れた場合は、chemotaxis作用の他にchemokinesis作用を示し、白血球を上層、PHA反応液を下層に入れた場合はchemotaxis作用のみを示すと考えられる。したがって、同じPHA反応液を上層に入れた場合は下層に入れた場合よりもchemotaxis作用の他にchemokinesis作用が加わり遊走量が亢進すると考えられる。

アレルギー性鼻炎のガイドラインについて

鈴木耳鼻咽喉科医院 鈴木正治

アレルギー性鼻炎のガイドラインは、最初に第5回アレルギー学会春季臨床大会特別シンポジウム「アレルギー疾患治療ガイドライン」の一部として作成されました。その後、1993年に「鼻アレルギー（含花粉症）の診断と治療」として初版が発刊され、1995年の改定を経て、1999年の改定第3版は「鼻アレルギー診断ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」に改題されました。そして今回、2002年9月に改訂第4版が“科学的根拠に基づく医療（EBM）”の観点より最小限の修正と最新のデータを加えて発刊されました。なお、EBM資料・文献等の膨大な資料は付録のCD-ROMにまとめられています。

本ガイドラインの対象は、アレルギーの診療経験はあってもアレルギー性鼻炎については十分でない耳鼻咽喉科以外のアレルギー専門医や一般医師、または耳鼻咽喉科医であってもアレルギー性鼻炎の診療に熟達していない方々、さらにアレルギー性鼻炎の専門家とされています。すなわち、ほぼ全ての医師を対象にしている事になります。また、本ガイドラインは診療上の参考になることを目的に作られたもので、治療法を規制するものではありません。

本文は、

- 第1章 定義・診断・分類
- 第2章 痘学
- 第3章 アレルギー性鼻炎発症のメカニズム
- 第4車 検査・診断法
- 第5章 治療
- 第6章 その他

アレルギー性鼻炎の主な治療薬剤一覧表

という内容で構成されています。具体的な内容は、実際にガイドラインに目を通して確認して下さい。

テオフィリンの薬理作用 — 抗炎症作用を含めて —

日研化学株式会社 第2営業学術部 水谷 隆二

テオフィリンの薬理作用については古くから知られている気管支拡張作用のほか、横隔膜に対する作用、粘液線毛クリアランスの改善作用などが喘息治療に有用と思われる幾つかの作用が報告されている。また近年ではテオフィリンの抗炎症作用について多くの報告があり、テオフィリン投与患者における気道中好酸球数の減少などが示されている。一方で、吸入ステロイド薬とテオフィリンの併用効果が臨床的に報告されているが、その機序としてテオフィリンがステロイドの抗炎症作用を増強する可能性が最近報告されている。これは、ステロイドの作用機序としてDNA部位におけるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)のリクルートメントを行うことによる炎症性遺伝子の転写抑制が考えられているが、テオフィリンがHDACの活性化を促す作用が有るために両者の併用によってステロイドの作用を強めるという説である。これについてはまだ検討が十分とはいえないが、GINAガイドラインでも吸入ステロイド薬と他のコントローラーの併用が取り上げられている中で、テオフィリンと吸入ステロイド薬との併用を支持するバックグラウンドとなるメカニズムとして、今後の検討が期待される。

慢性咳嗽の診断と治療の現況

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科助教授 藤村政樹

8週間以上持続する咳嗽を慢性咳嗽、3週間以上持続する咳嗽を遷延性咳嗽と定義する。慢性咳嗽では、大部分の患者で原因疾患を診断・治療することができる。また咳嗽は、気道分泌物(喀痰)を排出するための生理的咳嗽(湿性咳嗽)と、咳嗽だけが苦痛となる病的咳嗽(乾性咳嗽)の二つに大別される。湿性咳嗽では気道の過分泌が診断と治療の標的であり、乾性咳嗽では咳嗽そのものが診断と治療の標的となる。

慢性咳嗽の原因とその頻度には、欧米と本邦の間に大きな相違がある。欧米では、胃食道逆流、後鼻漏、慢性気管支炎(たばこ気管支炎)、気管支喘息が4大原因である。本邦では、アトピー咳嗽(atopic cough)、咳喘息(cough variant asthma)、副鼻腔気管支症候群(sinobronchial syndrome, SBS)が3大疾患であり、胃食道逆流は1%以下と少なく、慢性気管支炎と後鼻漏の症例は報告をみない。しかしながら、近年、欧米においても喘息ではない好酸球性気道疾患群の重要性が一部の研究者から報告されるようになった。

湿性咳嗽の原因の大部分はSBS(びまん性汎細気管支炎も含まれる)であり、14員環マクロライド療法が奏功するので、この疾患の認識はわめて重要である。

乾性咳嗽はQOLを低下させ、ときに咳失神、肋骨骨折、呼吸筋損傷をきたす程頑因な咳発作を伴うこともある。乾性咳嗽の二大疾患は咳喘息とアトピー咳嗽である。咳喘息は β 2-刺激薬などの気管支拡張薬が有効であり、他の原因による咳嗽と異なるため、その認識は重要である。治療は、気管支拡張薬とステロイド(経口、吸入)が基礎となる。また、咳喘息は喘息の前段階と考えられ、気管支拡張薬のみで治療を継続すると約30%の患者が典型的な喘息を発症する。長期吸入ステロイド療法は、この咳喘

息から典型的喘息への移行を予防するので、咳喘息と診断した場合には長期吸入ステロイド療法を実施することが望まれる。一方アトピー咳嗽は、症状は咳喘息と全く同じであるが、気管支拡張薬が全く無効で、咳感受性が亢進しており、ヒスタミンH1-拮抗薬が約60%の患者に奏効し、奏効しない患者にはステロイド（経口、吸入）を併用すると軽快する。アトピー咳嗽は喘息へ移行しないため長期的治療は不要であり、咳嗽が軽快すれば治療を終了できる点が咳喘息とは異なる。

表に示したように、他にも慢性咳嗽の原因はあるが、いづれも頻度は少ない。見落としてはならない原因として、胃食道逆流による咳嗽がある。これを疑った場合にはプロトンポンプ阻害薬を投与する。この際、胃酸の逆流による消化器症状は数日で軽快するが、咳嗽の軽快には4週間以上を要することに注意が必要である。

最後に、慢性咳嗽の大部分は診断と治療に成功するが、咳嗽が軽快しない場合には気管支結核、中心型肺癌、気道内異物などの場合があり、気管支鏡検査の絶対適応となる。

慢性咳嗽の原因（主な治療法）

湿性咳嗽

- 1) 副鼻腔気管支症候群（去痰薬、マクロライド）
- 2) 後鼻漏（ヒスタミンH1-拮抗薬、ステロイド、抗菌薬の局所投与）*
- 3) 慢性気管支炎（禁煙）
- 4) 限局性気管支拡張症（抗菌薬、切除）
- 5) 気管支喘息による気管支漏（ステロイド）
- 6) 非喘息性好酸球性気管支炎（ステロイド）**
- 7) 肺癌、とくに肺胞上皮癌（？）
- 8) 気管支食道瘻、気管支胆管瘻（瘻孔の閉鎖）

乾性咳嗽

- 1) アトピー咳嗽（ヒスタミンH1-拮抗薬、ステロイド）
- 2) 咳喘息（気管支拡張薬、ステロイド）
- 3) アンギオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽（薬剤の中止）
- 4) 胃食道逆流（H2-拮抗薬、プロトンポンプ・インヒビター）
- 5) 間質性肺炎、肺線維症（？）
- 6) 心因性（心療内科的治療）
- 7) 気管支結核（抗結核薬）

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
新潟県西蒲原郡吉田町大保町32-14
県立吉田病院小児科 松野正知
〒959-0242 TEL 0256(92)5111

編集 中俣正美

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
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