

MS アンチゲンのエアロゾル療法に関する検討

大阪市立大学医学部 耳鼻科

武市直範, 中井義明, 大橋淑宏
箕輪靖弘, 原田博之, 池岡博之
丸岡健一, 木原匠子, 植村善則
加藤元章, 江崎裕介, 八川公爾

緒言

鼻アレルギー治療の根本は抗原の除去と特異的減感作療法であるが、これらを補なう意味で抗アレルギー剤による薬物療法の必要な場合も多い。また、DSCG点鼻液が臨床応用され良好な成績が認められて以来、最近では抗アレルギー剤のエアロゾル療法が注目されつつある。ところで、抗アレルギー剤をエアロゾルとして用いる場合には全身的な影響が少ない反面で、使用する薬剤の鼻・副鼻腔粘膜に及ぼす影響についても考慮する必要性が最近では重視されつつある。¹⁾

そこで、本研究においては、抗アレルギー剤のひとつであるMS-アンチゲンの鼻・副鼻腔粘膜に及ぼす影響について基礎的に検討するとともに、エアロゾル化したMS-アンチゲンの1回投与によりどの程度の抗アレルギー作用が認められるかについて臨床的に検討した。これらの研究成績より、鼻アレルギー治療において、MS-アンチゲンのエアロゾル療法の有用性について考慮した。

研究材料および方法

1. MS-アンチゲンの鼻粘膜に及ぼす影響

成熟家兎より摘出した鼻粘膜を生食中でローズチェンバーに封入し、環境温度30°Cで線毛運動数(打/分)を大橋・中井の photoelectric

method²⁾を用いて測定した後に、ローズチェンバー内の生理食塩水を40mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水または120mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水に置換し、その後の線毛運動数(打/分)の変動を経時的に観察した。

また、40mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水または120mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水を1日1回で、7日間連続して鼻腔内注入により成熟家兎に投与し、最終投与24時間後に鼻粘膜を採取し、呼吸部鼻粘膜の線毛運動数(打/分)と粘膜上皮形態を観察した。なお、粘膜上皮形態の観察は光学顕微鏡、走査電子顕微鏡ならびに透過電子顕微鏡を用いて施行した。

2. MS-アンチゲンの抗アレルギー作用の検討

*Dermatophagoides farinae*を抗原とする鼻アレルギー患者で、同抗原ディスクによる鼻誘発反応が ≥ 2 以上の患者38名を対象とした。これらの患者に鼻誘発試験直後に、40mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水または80mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水をジェット式ネビュライザーで鼻腔内に投与し、約1時間後に鼻誘発試験を施行した。

成績

1. MS-アンチゲンの鼻粘膜に及ぼす影響

120 mg MS-アンチゲン / 2 ml 蒸留水に満たされたローズチェンバー内では、鼻粘膜の線毛運動は低下し、1分程度で線毛運動の停止が観察された(図1)が、生理食塩水で洗浄すると比較的短時間で線毛運動が生理的なレベルまで回復することが認められた(図1)。

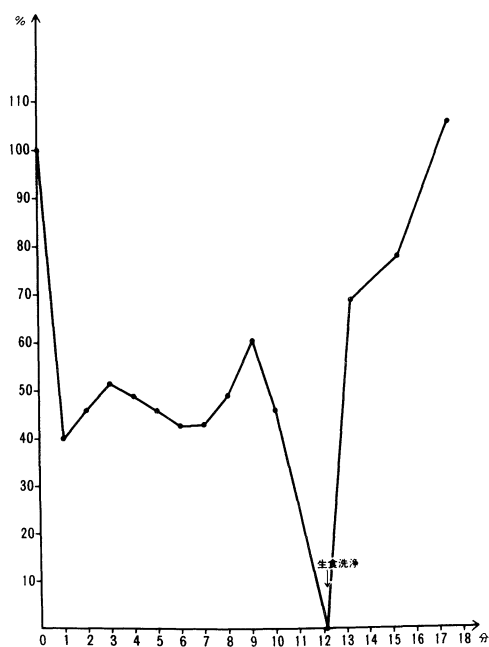


図1 120 mg MS-アンチゲン / 2 ml 蒸留水の線毛運動に及ぼす影響

40 mg MS-アンチゲン / 2 ml 蒸留水では、鼻粘膜の線毛運動は低下せず、むしろ軽度亢進することが観察された(図2)。

また、40 mg または 120 mg の MS-アンチゲンを 2 ml の蒸留水で溶解した溶液の 7 日間鼻腔内注入後の鼻粘膜では、線毛運動数は健常範囲内にあり、また形態学的にも何らの変化も観察されなかった(図3)。

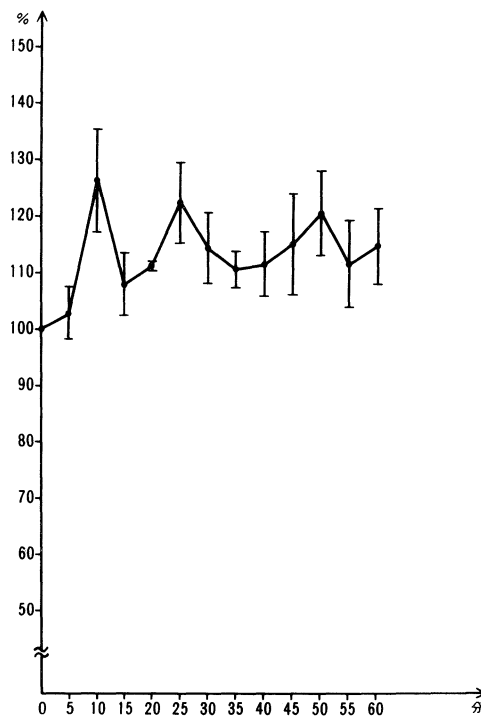


図2 40 mg MS-アンチゲン / 2 ml 蒸留水の線毛運動に及ぼす影響

2. MS-アンチゲンの抗アレルギー作用の検討

1) 40 mg の MS-アンチゲン投与群

21名の患者背景およびMS-アンチゲンのネビュライザー前後の誘発試験の成績を表1に示した。21名中10名で誘発反応の程度で2段階以上の改善(著効)が認められ、5名で1段階の改善(有効)が認められ、また6名では誘発反応に改善は認められなかった。すなわち、47.6%に著効、23.8%に有効、28.6%に無効であった(図4)。

2) 80 mg の MS-アンチゲン投与群

80 mg の MS-アンチゲン投与群の17名の患者背景およびネビュライザー前後の誘発試験成績は表2に示した。12症例で2段階以上の改善(著効)が認められ、2症例で1段階の改善(有効)が認められ、3症例では改善は認められな

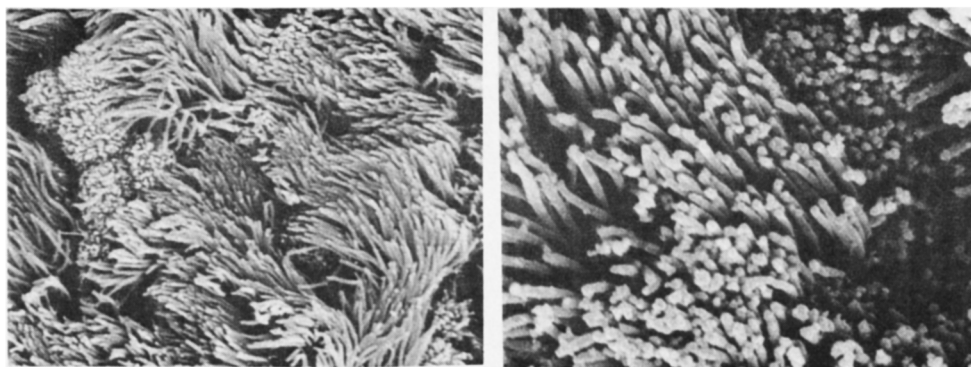


図3 a 40 mgMS-アンチゲン/ 2 ml 蒸留水の7日間鼻腔注入後の鼻粘膜

b 120 mgMS-アンチゲン/ 2 ml 蒸留水の7日間鼻腔注入後の鼻粘膜

表 1

No.	年齢	性	罹病年数	自覚症状					他覚所見			皮内反応	RAST score	鼻汁好酸球	誘発試験	
				くしゃみ	鼻汁	鼻閉	嗅覚異常	日常生活の支障度	腫脹	色調	分泌量				前	後
1	11	♂	3	+	+	++	-	++	+++	+	+	++	4	++	+++	±
2	10	♀	1	++	++	+++	-	++	+	+	-	+++	4	++	++	++
3	10	♂	5	+	+	+++	++	-	+++	++	+++	+++	4	+	+++	+
4	24	♂	10	+++	+++	++	-	+	+	++	+	+++	4	++	++	++
5	10	♂	5	++	++	-	-	-	-	-	-	+++	4	++	++	++
6	8	♂	3	+	-	++	-	-	+++	+++	+	++	4	++	+++	-
7	11	♀	3	+	+	-	-	++	++	+	++	++	4	++	++	+
8	20	♂	14	+	+	++	-	-	++	++	+	+	0	+	++	±
9	7	♂	2	+	++	+++	-	+	++	+	+	+++	4	+++	++	±
10	33	♀	5	+	+	+	-	+	+++	++	++	+++	2	++	++	±
11	41	♂	2	+++	+++	+	+	++	++	+	++	+++	1	+	++	++
12	6	♂	2	+	+	+	-	-	+	-	-	++	4	++	++	±
13	13	♂	9	+	+	+	-	+	+	+	-	+++	4	+++	++	++
14	11	♀	3	++	++	++	-	+	++	++	++	+++	4	+++	+++	+
15	15	♂	10	++	++	+++	++	++	+	+	+++	++	4	+	+++	±
16	19	♀	5	+	+	++	-	++	++	++	++	+++	4	+++	++	-
17	11	♀	5	++	+	+	-	+	+	+	+	++	4	+	+++	++
18	32	♂	7	++	++	+	-	+	+	+	+	+++	4	+++	++	+
19	24	♀	7	++	++	+	-	+	+	+	+	++	4	++	+++	+++
20	13	♂	6	+++	+++	++	+	++	++	+	+++	+++	2	+++	+++	++
21	13	♀	5	++	++	+	-	+	++	+	+	+++	1	+	+++	++

表 2

No.	年齢	性	罹病年数	自覚症状					他覚所見			皮内反応	RAST score	鼻汁好酸球	誘発試験	
				くしゃみ	鼻汁	鼻閉	嗅覚異常	日常生活の支障度	腫脹	色調	分泌量				前	後
1	21	♂	10	++	++	+	-	+	+	+	+	++	4	++	+++	±
2	16	♀	5	++	++	++	-	+	++	++	++	+++	4	+++	++	+
3	16	♀	5	++	++	+++	++	++	+	+	+++	+++	4	+++	+++	+
4	21	♀	7	++	++	++	-	+	+	+	++	+++	2	+	++	±
5	12	♂	7	+++	+++	++	+	++	+	+	++	+++	4	+++	+++	+++
6	29	♂	10	++	++	+	-	+	+	+	+	+++	4	++	++	++
7	12	♀	4	++	++	++	+	++	+	-	+++	+++	4	+	+++	+
8	12	♂	6	++	++	+	-	+	+	+	++	++	4	+++	++	++
9	14	♀	8	+	+	++	-	-	+	+	+	+++	4	++	++	-
10	13	♀	5	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	4	+	+++	+
11	22	♂	10	++	++	+	-	+	+	+	-	+++	2	+++	++	±
12	13	♂	6	++	++	++	-	+	++	++	+	++	1	++	+++	-
13	31	♀	15	++	++	+++	+	-	++	+	+++	+++	4	+	++	±
14	35	♀	7	+	+	++	-	+	++	++	+	+++	4	++	+++	+
15	15	♂	9	+	+	+	-	-	-	-	++	++	0	++	+++	±
16	29	♂	7	++	+	++	-	+	+	+	++	++	4	+++	++	-
17	9	♂	4	+++	+++	++	-	++	++	++	+++	+++	1	+	+++	++

かった。すなわち、70.6%に著効が認められ、有効は11.8%、無効は17.6%であった(図4)。

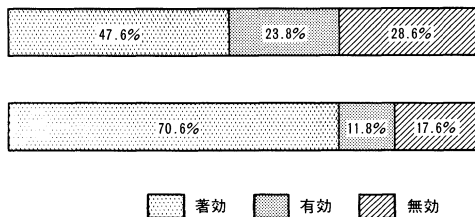


図 4

MS-アンチゲン・ネブライザーの鼻誘発反応に及ぼす効果

上段：40 mgMS-アンチゲン/2 ml蒸留水群

下段：80 mgMS-アンチゲン/2 ml蒸留水群

考 察

鼻アレルギーは鼻粘膜内に多量に存在するIgE抗体³⁾⁴⁾とアレルゲンが結合することに端を発する疾患であり、鼻腔内に抗アレルギー剤をエアロゾルとして使用することは理にかなったものと考えられる。MS-アンチゲンも注射により抗アレルギー作用を発現することが臨床的に知られているが、注射の場合には幼小児に使用する際に問題の生ずる可能性もある。そこで、MS-アンチゲンのエアロゾル療法が最近では多くの施設で施行されている。

しかし、抗アレルギー剤をエアロゾルとして臨床応用する際には、使用する薬剤の鼻粘膜へ

の影響を考慮する必要がある。特に経過の長い鼻アレルギー症例では、鼻粘膜の線毛運動に障害が認められ⁵⁾、また形態学的にも種々の非特異的な病態が認められるので⁶⁾、鼻粘膜の線毛運動機能や上皮細胞に障害を有する薬物をエアロゾルとして投与することには多くの問題があると考えられる。

そこで本研究では、MS-アンチゲンの鼻粘膜に及ぼす影響を動物実験より検討した。

120mg MS-アンチゲン/2ml蒸留水は鼻粘膜の線毛運動を低下することが認められたが、生理食塩水による洗浄で速やかに線毛運動の回復が認められた。また、7日間の鼻腔内注入によっても鼻粘膜に障害は認められなかった点より、臨床使用が充分可能と考えられた。一方、40mg MSアンチゲン/2ml蒸留水は鼻粘膜の線毛運動を賦活化する作用を有することが認められ、臨床的に使用すれば非特異的な鼻粘膜病態を改善しうる可能性も示唆された。

次にMS-アンチゲンのエアロゾル療法の抗アレルギー作用を誘発反応の変動より検討し、その有効性が示唆された。今後は長期連用により有効性を検討する必要があると考えられる。

文 献

1. Ohashi Y, Nakai Y, Zushi K, Muraoka M, Minowa Y, Harada H, Masutani H: Functional and morphological studies on chronic sinusitis mucous membrane. 3. Enhancement of ciliary action by a β -adrenergic stimulant. Acta Otolaryngol. (Stockh) Suppl. 397: 50-59, 1983
2. Ohashi Y, Nakai Y: Mucociliary activities in fetal rabbits. Acta Otolaryngol. (Stockh) 97: 351-358, 1984
3. Ohashi Y, Nakai Y, Kuroki K, Nakata J, Ikeoka H, Takeichi N, Kihara S: Topical immunology and mucosal IgE antibodies. Arch. Otorhinolaryngol. 241: 169-174, 1985
4. Ohashi Y, Nakai Y, Nakata J, Kihara S, Ikeoka H: Nasal allergy and nasal polyp with special reference to the mucosal IgE antibodies. ORL (in press)
5. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Imoto T, Takano H: Ciliary activity in patients with nasal allergies. Arch. Otorhinolaryngol. 242: 141-147, 1985
6. Ohashi Y, Nakai Y, Nakata J, Ikeoka H, Maruoka K, Koshimo H: The pathology of nasal allergy with special reference to its surgical treatment. J. Clin. Electron Microscopy 17: 654-655, 1984