

# 小児鼻アレルギーに対するヒスタグロビンネビュライザー療法の治療効果

大分医科大学 耳鼻科

友 永 和 宏, 黒 野 祐 一, 茂 木 五 郎

## はじめに

ヒスタグロビンは鼻アレルギー治療薬として、従来より皮下注射法により広く使用されているが、最近では本剤をネビュライザーで投与する試みがなされている。その理由は皮下注射に劣らない優れた効果が得られること、鼻粘膜への直接効果が期待されること、幼少児への使用も可能であることなどである。

今回幼少児の通年性鼻アレルギー症例を対象として、ヒスタグロビンのネビュライザーによる鼻内投与を行ない、良好な成績が得られたので報告する。

## 治療対象

昭和60年6月以降、佐賀関町立病院を受診し、問診、鼻鏡所見、鼻汁好酸球検査、アレルギーン皮内反応、鼻誘発反応等により、ハウスダスト(HD)を主抗原とする、通年性鼻アレルギーと診断された男7例、女10例、年齢は5歳～9歳までの低学年児15例、10歳～14歳までの高学年児2例、中間年齢7歳であった(図1)。

## 方 法

### 1) 投与方法

投与量はヒスタグロビン1 vial を溶解液(蒸留水)3 mlに溶解したものを、1 ml/回使用し2日～3日毎に3回/週で8週間投与した。本療法施行中は特異的減感作療法、ステロイド点鼻薬、DSCGの併用は行わなかった。

### 2) 評価方法および効果判定

自覚症状の程度は、奥田ら<sup>1)</sup>の判定基準に準じアレルギー日誌ならびに問診により、鼻閉、くしゃみ、水性鼻汁について、卍, 卍, +, -の4段階に分類した。他覚的所見も同様に、下甲介粘膜の腫脹および色調、水性鼻汁の量について4段階に分類した。これらの改善度は投与開始前(投与開始1週間前)、投与4週終了時、投与8週終了時の各々の症状の段階的な差により、消失、著明改善、改善、不変の4段階に分類した。症状の推移は、卍を3、卍を2、+を1、-を0とスコア化し、これらの平均値を求めて図表化するとともに、統計的観察を行った。重症度はくしゃみ発作と鼻閉により、重症、中等症、軽症、無症状の4段階に分類し、これら自覚症状、他覚的所見の改善をもとに全般的改善度を消失、著明改善、改善、不変、悪化の5段階で判定した。また鼻汁好酸球検査、血中好酸球検査、鼻誘発反応、皮内反応、血清IgE値を投与前後で比較し統計処理を行った。

## 結 果

### 1) 患者背景

重症度は軽症例、中等症例ともに8例、重症例は1例であった。病型ではくしゃみ、鼻汁型が大半を占めた(図1)。合併症はアデノイドが1例に認められただけであった。またアトピー性疾患の既往は気管支喘息、アトピー性皮膚炎ともに7例41.2%に認められた。発症抗原は全例HDで、特に好発時期は認められなかった。鼻アレルギー治療の既往は全例に認められなかった。

| 背景因子 |          | 例数 |
|------|----------|----|
| 性別   | 男        | 7  |
|      | 女        | 10 |
| 年齢   | 5～9      | 15 |
|      | 10～14    | 2  |
| 重症度  | 軽症       | 8  |
|      | 中等症      | 8  |
|      | 重症       | 1  |
| 病型   | くしゃみ・鼻汁型 | 13 |
|      | 鼻閉型      | 3  |
|      | くしゃみ・鼻閉型 | 1  |

観察期間 昭和60年6月15日～9月30日

図1 対象症例の背景

## 2) 自覚症状別の改善度

自覚症状別の8週投与後の改善度では、改善以上の改善率はくしゃみ発作47%、鼻汁77%、鼻閉59%と鼻汁の改善率が最も高く、さらに鼻汁、鼻閉はともに消失例が59%ときわめて有効な成績が得られた(図2)。

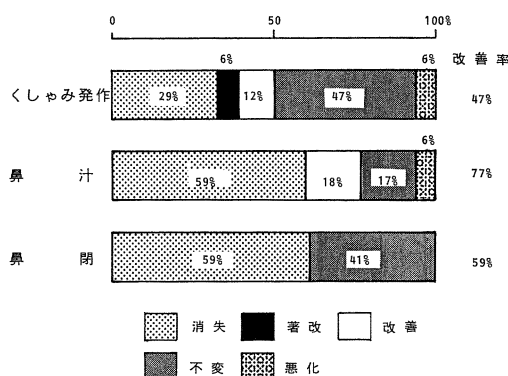


図2 自覚症状別の改善度

## 3) 自覚症状の推移

自覚症状の推移では、4週投与後、8週投与後と経過を追うごとにスコアが低値となり、投与期間と比例した効果が認められた。特に鼻閉は4週投与後ですでに著明な効果を認め、4

週投与後、8週投与後ともに有意の改善が認められた(Wilcoxon検定 $P < 0.01$ )。鼻汁も同様の結果が得られ、くしゃみ発作では8週投与後に有意の改善が認められた(Wilcoxon検定 $P < 0.05$ )(図3)。

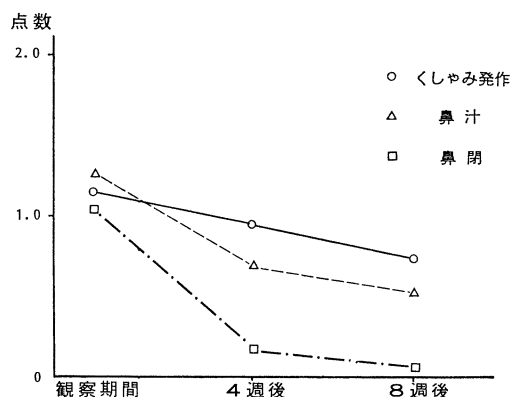


図3 自覚症状の推移

## 4) 重症度の推移

自覚症状の推移をもとに、重症度の変化を見ると、軽症例で著明な症状の消失と、中等症例の症状の軽快を認めた。しかし重症例での比率は全く変化なく、重症例での効果はあまり期待できないと思われた(図4)。

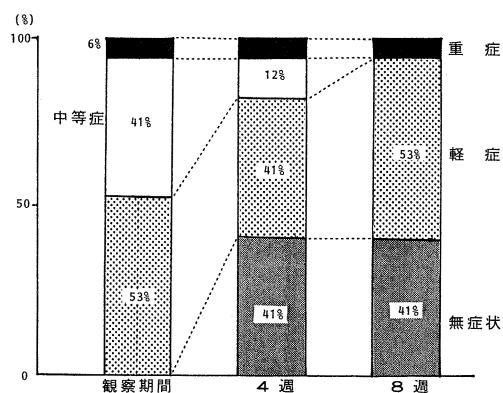


図4 重症度の推移

### 5) 他覚的所見別の改善度

改善以上の改善率は、水性鼻漏で最も高く、自覚症状で鼻汁の改善率が最も高かったことと良く相関し、以下色調、下甲介の腫脹の順で良好な成績が得られた(図5)。

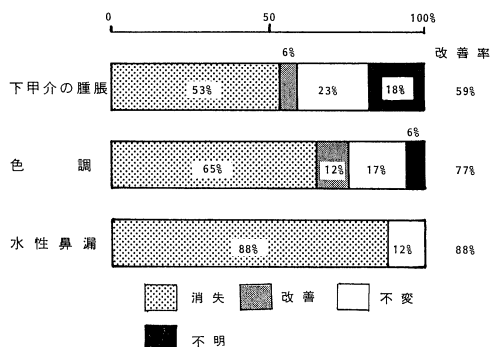


図5 他覚的所見別の改善度

### 6) 他覚的所見の推移

下甲介の腫脹、色調、水性鼻汁ともに4週投与後、8週投与後と直線的に症状の改善を認め、8週投与後では有意の症状の改善が認められた(Wilcoxon 検定  $P < 0.01$ )(図6)。

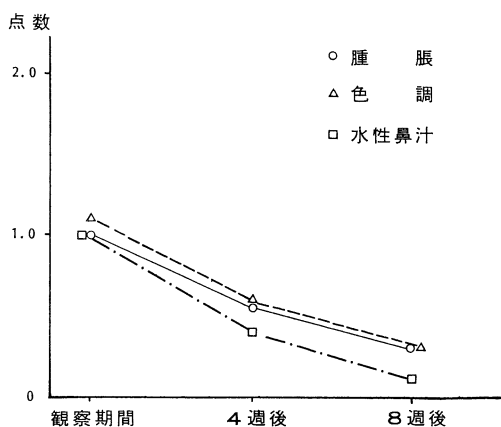


図6 他覚的所見の推移

### 7) 全般的改善度

以上諸結果をもとにした全般的改善度の改善率では、改善以上の改善率が4週投与後64%、8週投与後82%と非常に高い改善率を認めた(図7)。

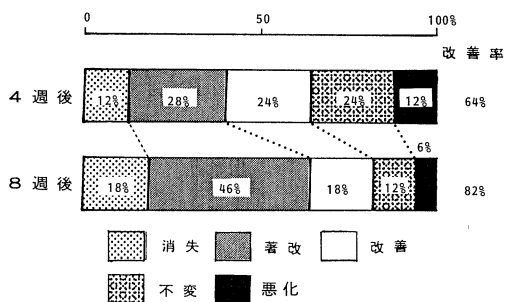


図7 全般的改善度

### 8) 各種検査

#### i) 鼻汁中好酸球検査

程度を自覚症状同様スコア化すると投与前は  $1.23 \pm 1.48$ 、8週投与後は  $1.31 \pm 1.60$  と有意な改善は認められなかった(対応のある Wilcoxon 検定)。

#### ii) 鼻誘発反応

同様にスコア化すると、投与前は  $2.14 \pm 0.95$ 、8週投与後は  $1.43 \pm 1.22$  と有意な改善は認められなかった(対応のある Wilcoxon 検定)。

#### iii) 皮内反応

全例投与前後で改善は認められなかった。

#### iv) 血中好酸球検査

投与前  $8.41 \pm 4.78\%$ 、8週投与後は  $6.67 \pm 3.98\%$  と、有意な改善は認められなかった(対応のある T 検定)。

#### v) 血清 IgE 値

投与前は  $1051.43 \pm 1024.10$ 、8週投与後は  $1128.21 \pm 1131.28$  で有意な改善は認められなかった(対応のある T 検定)。

## 9) 副作用

全例に急性刺激症状等の副作用は認められなかった。

## 考 按

ヒスタグロビンは、Parrot<sup>2)</sup>により開発された薬剤であり、好塩基性細胞からの脱顆粒抑制<sup>3)~5)</sup>、ヒスタミン固定能の上昇<sup>2)</sup>、shock organ receptor 遮断作用<sup>6)</sup>、などの抗アレルギー作用を有する抗アレルギー剤である。ヒスタグロビンの気道粘膜からの吸収については、坂倉<sup>7)</sup>らが確認しているが、鼻粘膜からの吸収については、巖<sup>8)</sup>をはじめとして否定的な報告が多い。しかし奥田<sup>9)</sup>らの報告にあるように鼻アレルギー発症には、鼻粘膜表層(粘液層、上皮層)の好塩基性細胞が大きく関与するとすれば、鼻粘膜深部に吸収されなくても、十分な量が鼻粘膜表層に浸透すれば、前述の作用機序で脱顆粒を阻止できると考えられる。

小児に対するヒスタグロビンネビュライザー療法の治療成績として、横山<sup>10)</sup>らはやや有効向上が1/2 vial 2/週投与方法で82.6%、1/4 vial 3/週投与方法で58.3%、有効以上では1/2 vial 2/週投与方法で30.4%、1/4 vial 3/週投与方法で12.5%と報告している。

今回、我々は第5回医用エアロゾル研究会(昭56.11.7)で用法・用量について、1/3 vial 3/週投与方法が適量であると結論されたことを参考にし投与を行った結果、著明改善以上64%ときわめて良好な成績が得られた。ことにネビュライザー療法では鼻閉に対する卓越した効果が斎藤<sup>11)</sup>(有効率80%)らを始めとして報告されているが、小児においても横山<sup>10)</sup>らは症状別改善度では最も改善率の高い34.1%、投与後のアンケートでは改善したと答えたのは64.9%と報告している。当科の結果では59%と高い改善率を示しているが、その理由として今回の対象症

例では軽症例が多かったこと、全例未治療症例であったことが挙げられる。自覚症状、他覚的所見とも個々の症状については、きわめて有効な成績が得られたにもかかわらず、重症度の推移で重症例の比率が全く変らなかったことから、今後本治療法の中等症ならびに重症例での検討が必要と考えられた。

## まとめ

- 1) 佐賀関町立病院耳鼻咽喉科を受診した鼻アレルギー患者17例(HDを主抗原とする鼻アレルギー患者、男7例、女10例、5~11歳中間年齢7歳)にヒスタグロビンネビュライザーを1/3 vial 3/週、8週間投与し、消失3例、著明改善8例、改善3例、不変2例、悪化1例の成績を得、改善率は82%であった。
- 2) 自覚症状別の改善率では、鼻汁77%と最も高く、鼻閉59%、くしゃみ発作47%であった。
- 3) 自覚症状の推移では、鼻閉が投与4週後に、他の症状より早期に著明な改善が認められた。
- 4) 他覚的所見別の改善率では、下甲介の腫脹で59%、水性鼻漏で88%、色調で77%と、自覚症状の改善と相関して改善が認められた。
- 5) 投与前後で鼻汁中好酸球、血中好酸球検査、鼻誘発反応、皮内反応、血清IgE値の有意の改善は認められなかった。

## 文 献

- 1) 奥田 稔：鼻アレルギー診療の実際、金原出版、東京、1979。
- 2) Parrot, J. L. et Laborde C. : Variations in the histamine fixing power of the serum induced in the allergic man in the guinea pig by the injection of normal human serum. C. R. Soc. Biol. 147 ; 1203~1206, 1953.
- 3) Lichtenstein L. M. et al. : Inhibition of

- histamine release by histamine is controlled by an H receptor, Nature (Lond.) 244 ; 287 ~ 291, 1973.
- 4) Ishikawa T. et al. : Inhibition of rat mast cell degranulation and histamine release by histamin-rat gammaglobulin conjugate, Int. Archs. Allergy appl. Immun. 59 ; 403 ~ 407, 1979.
  - 5) 中川武正他：ヒスタグロビンによるヒト白血球よりのヒスタミン遊離抑制. 社内資料第32回日本アレルギー学会発表, 1982.
  - 6) Scheiffarth, F. et al : Mechanism of action of a histamine-globuline complex in guinea pigs. Arzneimittel-Forsch. 11 ; 595 ~ 598, 1961.
  - 7) SaKakura Y. et al. : Absorption of various drugs through the rabbit's respiratory mucosa in vitro, Archives of O. R. L. 238 ; 87 ~ 96, 1983.
  - 8) 巖 文雄他：鼻アレルギーに対するヒスタミン加ヒトガンマグロブリン（ヒスタグロビン）ネビュライザー療法に関する研究. 耳鼻臨床 77 : 5 ; 1255 ~ 1264, 1984.
  - 9) 奥田 稔：鼻アレルギー治療法の効果機序 Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery vol. 1. No. 7 695 ~ 698, 1985.
  - 10) 横山俊彦・磯野 節：小児鼻アレルギーに対するヒスタグロビン・ネビュライザー療法の臨床的検討. 耳鼻臨床 76 : 9 ; 2187 ~ 2195, 1983.
  - 11) 斎藤 等他：鼻アレルギーに対するヒスタグロビンエアゾル療法の基礎と臨床. 耳鼻臨床 76 : 9 ; 2197 ~ 2208, 1983.

質問；入船（阪大耳鼻科）

1. 抗原の種類あるいは数によって有効性に差があったか。
2. 治療前後のアレルギー検査で変動を示したものがあったか。

応答；友永（大分医大耳鼻科）

抗原別のネビュライザー療法による差はあるのか？ 今回は全症例通年性のHDを抗原とするものを対象と致しましたので、この点に関しては検討しておりません。

鼻アレルギー検査では投与前後で相違はあったか？ 皮内反応，鼻誘発反応，鼻汁好酸球検査，血清IgE値測定を投与前後で行い，統計処理を行ったが有意差はなかった。

（T検定 Wilcoxon）