

# アレルギーによる即時型皮内反応 に及ぼすβ刺激剤と抗アレルギー 剤の影響

山田 幸寛\* 河合 健\*\* 尾仲 章男\*\*

## はじめに

β刺激剤は気管支平滑筋のβ受容体に作用して、アデニールサイクเลสを活性化し、ATPからcAMPの生成を促進させることにより平滑筋を弛緩させ、気管支拡張作用を発揮するとする説が一般的である<sup>1,2)</sup>。β受容体は平滑筋のみならずアレルギー反応の標的細胞である肥満細胞や好塩基球の上にも存在し、これらの細胞からの即時型アレルギー反応におけるヒスタミン遊離を調節する機能を果たしているとされている<sup>3)</sup>。したがってβ刺激剤は抗アレルギー作用を有すると考えられている。一方 Disodium Cromoglycate (DSCG)は、肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離を直接に阻害するとされ、気管支喘息の根本的治療薬として世界中で汎用されている。しかしこの薬剤は経口投与では全く無効と云う欠点を有している。トラニラストや KP 136 はかかる欠点を改良するために開発され同様の機序で抗アレルギー作用を

発揮するとされている薬剤である。

in vivo で薬剤の抗アレルギー作用の程度を検討する際の指標として、アレルギーによる即時型皮内反応の抑制効果を測定することは実施も容易で、評価も容易である上に定量的であり極めてすぐれた方法であると云える。

今回著者等は、β刺激剤のマブテロール、プロカテロール及びサルブタモールと経口抗アレルギー剤の KP 136 及びトラニラストについて即時型皮内反応の抑制効果を検討したので報告する。

## 対象ならびに方法

慶應大学病院内科アレルギー外来通院中の気管支喘息患者のうち皮内反応および RAST によってアレルギーが既に明らかとなっている症例を対象とした。β刺激剤については表 1 に示す 10 例について検討を行った。平均年齢 39.2 歳、平均 IgE 濃度 666.5 IU/ml であった。用いたアレルギーは、ハウスダスト 10 例、スギ花粉 4 例、ブタクサ花粉 3 例の 3 種類で、のべ 17 アレルギーについて測定を行

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 同大学医学部内科

表1 症例一覽表

症 例	性	年 齢	IgE(IU/ml)	RAST			FVC %	FEV <sub>1.0</sub> %
				HD*	D.p.**	JC***		
A.N.	♂	43	1500	(+)	(#)	(+)	98.4	84.3
M.S.	♂	37	680	(#)	(#)	—	101.6	60.7
K.S.	♂	45	290	—	(±)	(+)	119.0	75.0
S.S.	♂	49	190	(+)	(#)	—	73.4	50.7
M.C.	♂	52	760	(#)	(#)	(#)	87.0	75.0
S.R.	♂	31	590	(+)	(#)	(+)	89.4	49.6
O.T.	♂	44	720	(#)	(#)	—	92.0	74.0
T.K.	♀	43	480	(+)	(#)	—	88.7	60.8
T.H.	♂	28	720	(+)	(#)	—	74.0	89.6
S.K.	♂	20	735	(#)	(#)	—	94.0	65.0
M±S.D.		39.2±10.1	666.5±353.3				91.8±13.2	68.5±13.4

\* HD: ハウスダスト \*\* D.p.: Dermatophagoides pteronyssinus

\*\*\* JC: Japanese cedar pollen FVC:forced vital capacity

FEV<sub>1.0</sub> %: %forced expiratory volume:in one second

表2 症 例

No	症例	年 齢	血中 IgE	RAST score			
				H. D.	D. P.	ス ギ	ブタクサ
1	S.Ko	22	780	#	#	—	—
2	M.S	39	1200	#	#	—	—
3	S.Y	18	3400	#	#	—	—
4	S.Ke	21	160	—	—	—	—
5	S.Kn	20	620	#	#	+	—
6	I.M	21	1800	#	#	—	—
7	K.K	36	2000	++	#	++	—
8	N.S	28	1800	#	#	—	—
9	M.C	53	740	#	#	#	+
10	T.T	21	3700	++	#	—	—
11	Y.A	21	860	++	#	—	—
12	S.R	33	310	#	—	—	—
平均±SE		27.8±3.1	1447.5±330.6				

った。抗アレルギー剤については、表2の12例について検討を行った。平均年齢27.8歳、平均IgE濃度1447.5IU/mlであった。用いたアレルギーは、ハウスダスト12例、スギ花粉4例、ブタクサ花粉4例、タタミ1例の4種類、のべ21アレルギーについて測定を行っ

た。

被検者には検査の24時間前から一切の服薬を中止させた。来院時に石崎<sup>3)</sup>の基準にしたがい既知アレルギーを背部皮内に注射し、15分後に発赤と膨疹の直径を2方向から測定し短径×長径をそれぞれの面積として服薬前値

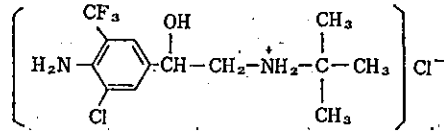
とした。服薬前値測定後直ちに薬剤を内服させ、服用後1時間目と2時間目に同様に皮内反応を施行した。第一の薬剤について測定を行ってから2ないし4週の間隔をおいて、第2又は第3の薬剤について同様な検査を行った。薬剤投与量はマブテロール50 $\mu$ g, プロカテロール50 $\mu$ g, サルブタモール4mg, KP13680mg, トラニラスト40mgである。使用したアレルゲンはいずれも鳥居薬品より市販されている診断用アレルゲンエキスで、投与量は0.02ml, 濃度はいずれも10<sup>-3</sup>w/vである。 $\beta$ 刺激剤3剤については全て同一ロットのアレルゲンを用い、KP136とトラニラストについても同一ロットのアレルゲンを用いた。

成績

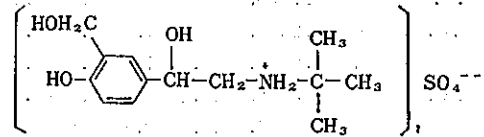
1)  $\beta$ 刺激剤について

皮内反応における発赤と膨疹の短径 $\times$ 長径をその面積として、薬剤投与後の値の投与前の値に対する百分率を算出し、抑制係数とした。これは薬剤投与前の皮内反応の大きさが同一症例、同一アレルゲンであっても施行する日が異なると、測定するたびに異なること

塩酸マブテロール



硫酸サルブタモール



塩酸プロカテロール

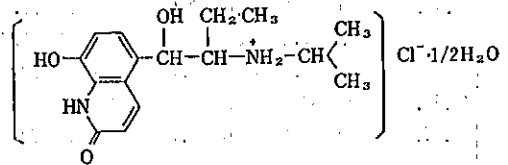
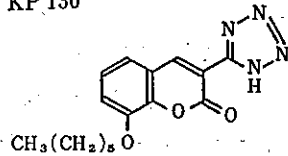


図1 被験薬の構造式

が観察され、症例内の変動係数で検討すると発赤で13.5%, 膨疹では34.7%と非常に高い事が判明したためである。

発赤について見ると投与1時間後の値は、マブテロールで37.3~98.1平均67.2, プロカテロールでは37.3~123.9平均82.1, サルブタモールは41.2~103.7平均76.4であった。

KP 136



D 059

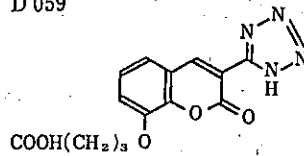


図2

アレルギーによる即時型皮内反応に及ぼすβ刺激剤と抗アレルギー剤の影響

表 3 発赤抑制係数

前値100

症例	アレルギー	マブテロール		サルブタモール		プロカテロール	
		1時間	2時間	1時間	2時間	1時間	2時間
A.N.	H D	39.7	23.8	66.5	60.8	37.3	26.9
M.S.	H D	81.5	72.6	74.1	75.6	115.3	57.2
K.S.	H D	98.1	55.7	64.5	43.8	89.7	41.7
	スギ	95.4	70.6	41.2	45.7	106.9	61.8
S.S.	H D	60.7	66.5	61.2	52.9	51.3	40.7
M.C.	H D	89.2	106.4	82.0	97.2	98.3	50.3
	スギ	96.0	84.4	85.8	57.0	61.8	63.6
S.R.	H D	39.3	49.0	76.4	73.3	67.6	68.1
	スギ	50.3	11.4	77.4	83.3	123.9	18.9
	ブタクサ	37.3	49.7	64.0	58.2	89.7	70.3
O.T.	H D	67.9	94.3	93.3	100.3	92.9	52.8
	ブタクサ	69.4	78.7	56.0	77.7	104.0	77.7
T.K.	H D	59.3	58.6	98.9	54.5	76.5	77.1
	スギ	37.7	70.9	103.7	70.9	95.7	65.7
	ブタクサ	92.1	57.0	61.0	32.4	63.3	73.9
T.H.	H D	84.8	90.5	95.0	100.3	64.2	100.3
S.K.	H D	44.2	56.6	98.0	100.3	56.8	73.7
平均		67.2	64.5	76.4	69.7	82.1	60.0
S	E	5.6	5.8	4.3	5.2	5.9	4.9
投与前値に対する有意差		**	**	**	**	*	**

\* P<0.05 \*\* P<0.01

投与前値と比較するとマブテロールとサルブタモールは1%以下、プロカテロールは5%以下の危険率(t検定)で有意に低値を示し、これらのβ刺激剤が皮内反応を抑制する効果のある事が明らかとなった。しかしこの3種類の薬剤間には有意差は認められなかった(表3, 図3)。投与2時間後の値は、マブテロールは11.4~106.4平均64.5、プロカテロールは18.9~100.3平均60.0、サルブタモールは32.4~100.3平均69.7であった。3薬剤共に投与前値に比し有意な(P<0.01)抑制効果を示したが各薬剤間には有意差を認めなかった。

次に膨疹について同様な検討を行った成績

表 4 膨疹抑制係数

前値100

症例	アレルギー	マブテロール		サルブタモール		プロカテロール	
		1時間	2時間	1時間	2時間	1時間	2時間
A.N.	H D	76.5	49.8	126.7	62.2	88.2	65.9
M.S.	H D	34.9	51.9	65.1	37.3	100.8	53.1
K.S.	H D	61.1	48.0	49.3	37.3	91.9	37.5
	スギ	109.8	34.3	28.8	43.8	92.6	73.4
S.S.	H D	84.8	116.4	80.3	54.4	54.9	47.1
M.C.	H D	63.0	63.0	87.5	140.6	66.7	71.1
	スギ	90.9	96.0	100.3	90.2	48.1	58.4
S.R.	H D	45.2	67.1	91.4	109.7	89.1	94.0
	スギ	56.1	32.7	80.9	75.1	93.8	87.5
	ブタクサ	57.8	57.8	74.3	79.3	91.8	73.1
O.T.	H D	56.1	86.2	113.3	70.4	73.8	56.4
	ブタクサ	66.7	66.7	58.9	81.3	48.9	53.8
T.K.	H D	35.2	54.9	79.2	47.6	70.0	70.5
	スギ	26.0	46.8	104.5	49.6	57.0	42.5
	ブタクサ	94.1	57.4	76.9	61.2	56.2	44.4
T.H.	H D	58.9	72.0	93.3	100.0	75.0	87.1
S.K.	H D	36.7	60.4	84.0	104.3	48.8	68.6
平均		62.0	62.4	82.0	73.2	73.4	63.8
S	E	5.6	5.2	5.7	7.0	4.5	4.0
投与前値に対する有意差		**	**	**	**	**	**

\*\* P<0.01

を表4, 図4に示した。投与1時間後の値についてみるとマブテロールは26.0~109.8平均62.0、プロカテロールは48.1~100.8平均73.4、サルブタモールは28.8~126.7平均82.0で、いずれの薬剤も投与前に比べて有意な抑制効果を示した。さらに3薬剤間で比較するとマブテロールはプロカテロール、サルブタモールに比べて有意(P<0.05)にその抑制効果の強い事が認められた。投与2時間後の値は、マブテロールは32.7~116.4平均62.4、プロカテロールは37.5~94.0平均63.8、サルブタモールは37.3~140.6平均73.2で投与前に比べて3薬剤とも有意な抑制効果が認められたが、薬剤間の差は認められなかった。

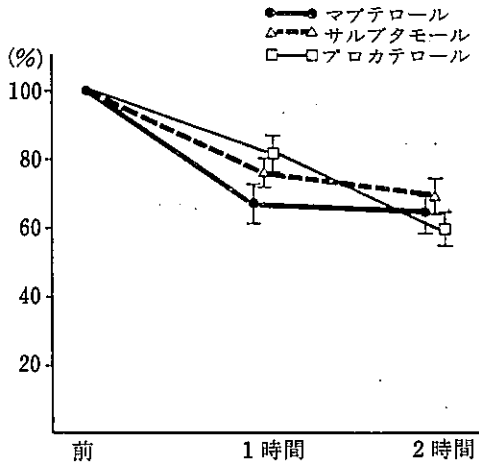


図3 発赤抑制係数

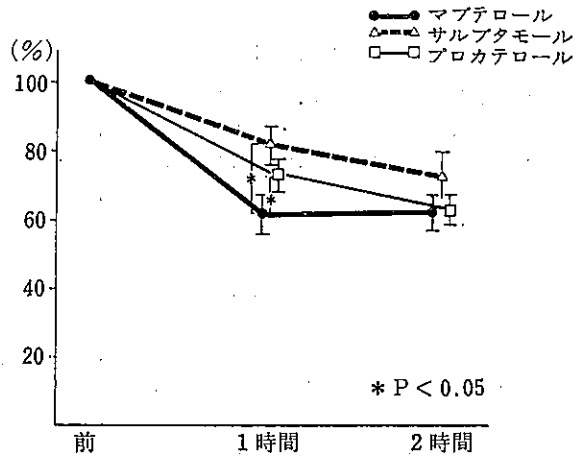


図4 膨疹抑制係数

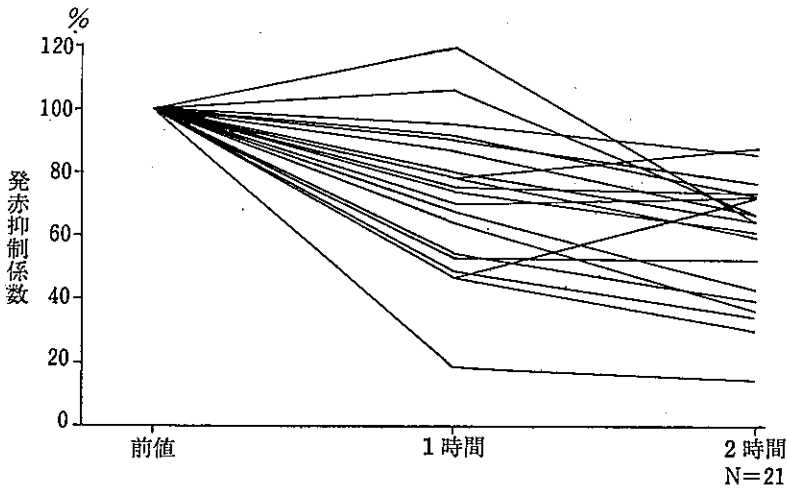


図5 KP136の発赤抑制係数

2) 抗アレルギー剤について

KP136投与後の発赤について検討を行った。成績を表5, 図5に示す。投与1時間後の値は18.4~119.6平均72.8, 2時間後の値は14.5~88.4平均59.7といずれも投与前と比較して有意に ( $P < 0.01$ ) 低値を示し, KP136が皮内反応を抑制する効果のある事が明らかとなった。膨疹についての成績を表5,

図6に示したが, 投与1時間後で20.2~119.3平均70.5, 2時間後で24.1~115.3平均61.1とやはり投与前に比べて有意に低値を示した。症例10, 11, 12の3例に対して2ないし4週後に施行したトラニラスト投与後の成績を表6に示した。のべ5アレルギーに対する皮内反応のうち発赤については投与1時間後の値は14.9~80.0平均63.6, 2時間後の値は

表 5 KP136 抑制係数

症 例	アレルギー	発 赤		膨 疹		
		1時間	2時間	1時間	2時間	
1	S. Ko	H D	87.1	67.7	67.6	45.5
2	M. S.	H D	47.2	72.3	68.2	68.2
3	S. Y.	H D	79.2	88.4	98.7	106.3
		タタミ	70.5	72.9	65.5	54.8
4	S. Ke	H D	106.0	67.9	107.1	85.0
		ブタクサ	95.6	86.3	88.8	65.1
5	S. Ku	H D	92.1	73.3	87.7	65.5
		スギ	119.6	64.8	119.3	42.1
6	I. M.	H D	47.2	30.6	55.9	61.9
7	K. K.	H D	74.4	61.4	60.7	60.0
		スギ	78.8	60.0	83.9	89.8
8	N. S.	H D	80.6	65.1	39.1	49.3
		ブタクサ	64.5	36.6	73.3	44.4
9	M. C.	H D	91.0	77.3	72.0	44.0
		スギ	49.0	34.6	91.8	115.3
		ブタクサ	54.9	40.0	20.2	24.1
10	T. T.	H D	76.1	69.6	54.2	54.2
11	Y. A.	H D	53.8	52.8	58.9	53.6
12	S. R.	H D	75.7	74.0	52.5	37.3
		スギ	68.1	43.5	59.1	72.7
		ブタクサ	18.4	14.5	56.3	44.4
平 均	S E		72.8	59.7	70.5	61.1
			5.0	4.3	5.1	4.9

表 6 トラニラストの抑制係数

症 例	アレルギー	発 赤		膨 疹		
		1時間	2時間	1時間	2時間	
10	T. T.	H D	78.5	50.6	63.6	43.6
11	Y. A.	H D	78.7	70.6	51.8	87.8
12	S. R.	H D	66.2	80.6	67.1	74.1
		スギ	80.0	82.0	103.8	66.4
		ブタクサ	14.9	14.9	59.5	59.5
平 均	S E		63.6	59.8	69.2	66.3
			12.4	12.5	9.0	7.4

14.9~82.0平均59.8と投与前に比し有意に低値を示した。膨疹についても同様に投与1時間後の値は51.8~103.8平均69.2、2時間後の値は43.6~87.8平均66.3といずれも投与前に比し有意な低値を認めた。KP136とトラニラストとの間には推計学的な有意差を認めなかった。

KP136 80 mg 経口投与2時間後の血中濃度およびその活性代謝物であるD059の血中濃度を表7に示した。血中濃度は個人差が大きくKP136は11.4~1774ng/ml、平均420ng/ml、D059は130~6230ng/ml平均3517.5ng/ml

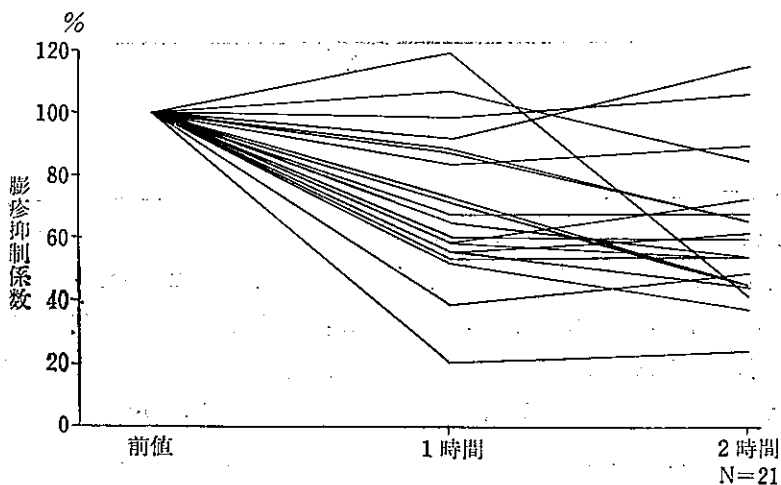


図 6 KP136の膨疹抑制係数

表7 KP136 および D059 血漿中濃度  
(投与2時間後)

症例No	KP136 (ng/ml)	D059(ng/ml)
1	217.1	3540.0
2	348.5	1080.0
3	92.0	3700.0
4	83.5	6000.0
5	385.3	4090.0
6	141.7	2000.0
7	170.4	4540.0
8	11.4	130.0
9	846.0	6230.0
10	1774.0	4250.0
11	852.0	4800.0
12	118.0	1850.0
平均 ±SE	420.0 ±147.4	3517.5 ±547.8

mlであった。この血中濃度と皮内反応抑制率の相関について検討を行ったが、発赤、膨疹のいずれとも有意な相関関係は認められなかった。

### 考 案

in vivo におけるβ刺激剤の抗アレルギー作用の指標として、アレルギーの吸入誘発反応の抑制効果を検討することは、この薬剤の気管支拡張作用のため適切ではない。β刺激剤はアレルギーによる即時型反応を抑制すると共に平滑筋のβ<sub>2</sub>受容体に作用してその拡張作用を発揮するので両者を分けて検討することが不可能と考えられるからである。これに反してアレルギーによる即時型皮内反応に対する抑制効果は、実施も容易で評価も容易な上、定量的でありきわめて有効な手段である。この様な観点から著者等はβ刺激剤3種類の抗アレルギー作用の比較検討を行った。皮内反応の抑制効果の強さは全体としてマブ

テロール>プロカテロール>サルブタモールの順となる成績が得られたが、この3薬剤間で有意差の認められたものは、投与1時間後の膨疹の大きさのみであった。β刺激剤の皮内反応抑制効果については伊藤等<sup>4)</sup>のプロカテロールについての報告がみられ、著者等の成績と同様な傾向をみとめている。ただし皮内反応抑制効果が伊藤等の39.0%に対し著者等のそれは73.4%とやや弱い様である。この差は投与したアレルギーの濃度が伊藤等の $10^{-4} \sim 10^{-6}$ w/v に対し著者等の使用したものが全て $10^{-8}$ w/vであることが原因であろうと考えられる。

また経口抗アレルギー剤として新たに開発されたKP136は、基礎的実験において、ラットにおける同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対して、経口投与でありながら静脈内に投与されたDSCGよりすぐれた効果を示し、さらにレアギン抗体で感作されたヒト肺切片からのアレルギー性ヒスタミン及びSRS-Aの遊離をDSCGの100倍の効力で抑制するなど極めてすぐれた成績が報告されている<sup>5)</sup>。今回ヒトにおける抗アレルギー作用を検討したが、本薬剤は対象とした12例において即時型皮内反応を投与1時間後で30%弱、2時間後で40%程度抑制した。既存の抗アレルギー剤であるトラニラストとの比較において、投与2時間後までの成績で見ると有意差をみとめず、KP136はトラニラストとほぼ同等の効果を示すものと考えられた。また投与2時間後のKP136と主要活性代謝物D059の血中濃度と皮内反応抑制率とは、発赤についても膨疹についても全く相関がみとめられなかった。その理由として皮内反応の

抑制効果が主として反応局所における肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制によってもたらされるものであり、流血中の白血球からのケミカルメディエーターの遊離抑制によってひきおこされるものではない事が考えられた。油井等<sup>6)</sup>、新谷等<sup>7)</sup>、斉藤<sup>8)</sup>もそれぞれトラニラスト、T 5707における実験で同様な事実を指摘して居り、本実験もこれ等の報告をうらづける成績であったと考える。

### まとめ

1. β刺激剤であるマブテロール、プロカテロール、サルブタモールのアレルギーによる即時型皮内反応に対する抑制効果を検討したところ、3薬剤ともに抑制効果がみとめられた。投与2時間目までの観察では抑制効果の強さは、マブテロール>プロカテロール>サルブタモールの順であったが、有意差を認めしたのは、投与1時間後の膨疹の大きさのみであった。
2. 経口抗アレルギー剤KP136の皮内反応抑制効果を、トラニラストを対照として検討したところ、両剤共に皮内反応を抑制する効果のある事が判明した。投与2時間後までの成績では、2薬剤間に有意差はみとめられなかった。
3. KP136およびその代謝物であるD059の血中濃度と皮内反応抑制の程度との間に有意な相関関係はみとめられなかった。

本論文の要旨は第16回臨床アレルギー研究会において発表した。

### 文 献

- 1) Lichtenstein, L. M. and Margolis, S. : Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science* 161, 902-903, 1968.
- 2) Tauber, A. I., Kaliner, M., Stechshulte, D. J. and Austen, K. F. : Immunologic release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. V. Effects of prostaglandins on release of histamine. *J. Immunol.* 111, 27-32, 1973.
- 3) 石崎 達 : 即時型皮内反応—陽性判定基準を中心として。アレルギー, 12, 14-32 1963.
- 4) 伊藤 和彦 : Procaterolの皮内反応に及ぼす影響について。基礎と臨床 14, 3549-3555, 1980.
- 5) Kiyoshi Kuriyama et al : Effect of 8-hexyloxy-3-(1H-tetrazol-5-yl) benzopyran-2-one (AL-136) in various allergic models. *Pharmacology* 36, 48, 1984.
- 6) 油井泰雄他 : N-(3', 4'-Dimethoxycinnamoyl) Anthranilic Acid (N-5') の気管支喘息に対する臨床薬理的検討, アレルギー 28, 370-379, 1979.
- 7) 新谷 仁他 : 新しい抗アレルギー剤 N-(3', 4'- dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5') の吸入誘発喘息, 皮内テストおよび運動誘発喘息におよぼす影響。現代の診療 20, 2269-2273, 1978.
- 8) 斉藤洋三 : 抗アレルギー剤 TA 5707 の経口1回投与での House Dust 抗原による皮内反応および鼻誘発反応に及ぼす臨床薬理的検討。臨床薬理, 15, 507-516, 1984.