

◎原 著

Terfenadine の抗アレルギー作用について

谷崎 勝朗, 駒越 春樹, 周藤 真康, 貴谷 光

岡山大学医学部三朝分院内科

要旨：選択的H₁受容体拮抗薬であるTerfenadineの抗アレルギー作用，特にIgE系反応によるヒスタミン，およびCa ionophore A23187による好中球からのleukotrienes遊離に対する抑制作用を，ヒト末梢血白血球を用いて検討した。

1. Terfenadineは，抗ヒトIgE刺激による健康人好塩基球および特異抗原刺激による気管支喘息患者好塩基球からのヒスタミン遊離に対して，全血法でのin vitro添加実験では有意の抑制作用を示さなかった。

2. 洗浄白血球法によるin vitro添加実験では，Terfenadineは特異抗原および抗ヒトIgE刺激時の気管支喘息患者好塩基球からのヒスタミン，Ca ionophore A23187刺激時のleukotriene B₄遊離に対して有意の抑制効果を示した。

3. Terfenadineの内服によるin vivoの抑制実験では，IgE系反応による健康人および気管支喘息患者好塩基球からのヒスタミン遊離に対して有意の抑制効果は見られなかったが，特異抗原による皮膚反応に対しては明らかな抑制作用が観察された。

以上より，Terfenadineは，組織肥満細胞および組織へと遊走してきた好塩基球に対してはある程度の抑制作用を有しているものと考えられた。

キーワード：ターフェナンジン，IgE系反応，ヒスタミン，好塩基球

Terfenadine, IgE-mediated reaction, histamine, basophils.

緒 言

近年気管支喘息の治療の1つとして，所謂抗アレルギー剤（化学伝達物質遊離抑制剤）と呼ばれる薬剤，すなわちDSCG, Tranilast, Ketotifen, Azelastinなどの薬剤が臨床応用されている。これらの薬剤は，それぞれ多少の作用機序の相違はあるとしても，いずれも抗原刺激時の肥満細胞のCa²⁺ uptakeおよびその後の化学伝達物質遊離機序に対する抑制作用を有している¹⁾²⁾。しかし，これらの抗アレルギー剤の末梢血好塩基球に対する抑制作用については，むしろ否定的である見解が多い³⁾。

本編で検討を加えたTerfenadineは，選択的なH₁受容体拮抗薬であるが⁴⁾，その抗ヒスタミン作用は，Ketotifen, Chlorpheniramineのそれぞれ約1/100，

1/30と言われている⁵⁾⁶⁾。その抗アレルギー作用は，肥満細胞の細胞内Ca²⁺貯蔵部位からのCa²⁺遊離を非常に効果的に抑制し⁷⁾，その結果として肥満細胞からの化学伝達物質の遊離を抑制することによって考えられている。本編では，このTerfenadine (TF) の末梢血好塩基球および好中球に対する抑制効果について検討を加えた。

対象ならびに方法

対象はアレルギー疾患を有しない健康人5例とアトピー型気管支喘息20例である。

末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対する抑制作用については，in vitroおよびin vivoの2つの方法により検討した。またin vitroのヒスタミン遊離に対する抑制実験では，全血法および洗浄白血球法によりその効果を観察した。

ヒスタミン遊離抑制効果は、全血ないし洗浄白血球にTerfenadineを添加し、10～15分間pre-incubationした後、特異抗原ないし抗ヒトIgE刺激により遊離されるヒスタミン量を、対照と比較することにより検討された。

洗浄白血球では、また同時にCa ionophore A 23187刺激時の好中球からのLTC₄、B₄遊離に対する抑制効果も検討された。

in vivoでの抑制効果は、Terfenadine 2錠(120mg)内服投与60分後に、皮膚反応および好塩基球からのヒスタミン遊離に対する抑制効果を、前置と比較することにより検討された。

なおヒスタミン量は、既報⁸⁾のごとくTechnicon社の自動分析装置⁹⁾により測定した。

またLTsの測定は、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)により行なった。:

なおTerfenadineの原末は、ヒスタミン遊離に影響しない濃度でのエチルアルコールに溶解して使用したが、一部の試験では、0.25% carboxymethylcellulose(CMC)で溶解して、試験に供した。

成績

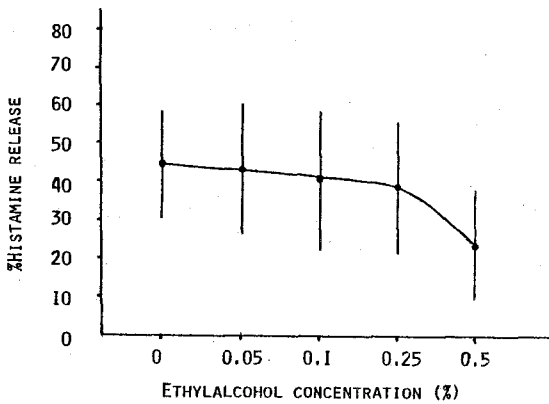


Fig. 1 Effect of ethylalcohol on histamine release from basophils in healthy subjects (anti-IgE)

1. エチルアルコールの影響

Terfenadineの原末が水に対して非常に難溶性であるため、その溶液はエチルアルコールによ

て作成された。したがって、あらかじめエチルアルコールの好塩基球からのヒスタミン遊離に対する影響が検討された。Fig.1に示すごとく、エチルアルコールそのものが抗ヒトIgEによる好塩基球からのヒスタミン遊離に対して多少なりとも抑制作用を示す。エチルアルコール無添加時には、抗ヒトIgE刺激による好塩基球からのヒスタミン遊離は $27.9 \pm 9.5\%$ であったが、エチルアルコールの濃度が0.5% (final concentration)にまで高くなると、そのヒスタミン遊離は $15.8 \pm 6.3\%$ にまで急激な減少傾向を示した。したがって、本実験ではエチルアルコール濃度0.25%以下の濃度で溶液の作成を行なった (Fig.1)。

2. in vitroでの添加実験

1) 全血法による観察

(1) Terfenadineの単一濃度による検討

健康人の末梢血好塩基球をTerfenadine 10mcg/mlと10分間incubateした後、抗ヒトIgEで刺激し好塩基球からのヒスタミン遊離を観察した。健康人5症例のうち、2例では%ヒスタミン遊離は36.4%から28.8%、35.3%から19.2%へとTerfenadine処置群で減少傾向を示したが、1例では12.4%から21.5%へと反対に増加し、また後の2例ではほぼ不変であった。これらの結果より、結論的にはTerfenadineは、抗ヒトIgE刺激による健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対しては明らかな抑制作用を示さないものと考えられた (Fig.2)。

ハウスダストが原因抗原である気管支喘息5症例について、同様の検討を行なったが、いずれの症例においてもTerfenadine処置群において明らかなヒスタミン遊離の減少傾向は認められず、またその平均ヒスタミン遊離も無添加群で $47.5\% \pm 18.5\%$ (Mean ± SD)、Terfenadine添加群で $44.5 \pm 19.0\%$ であり、両群間に有意の差は見られなかった (Fig.3)。

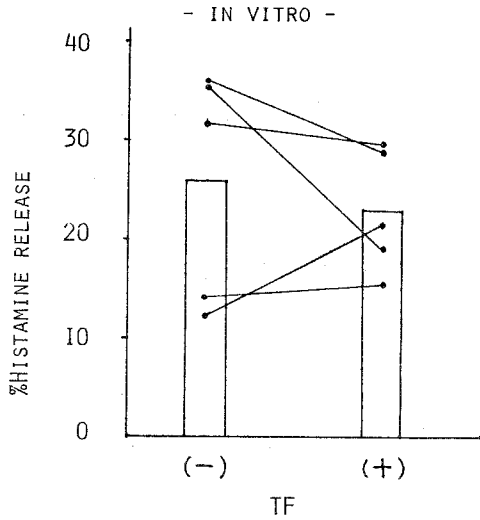


Fig. 2 Inhibitory effect of TF on histamine release from whole blood in healthy subjects (anti-IgE)

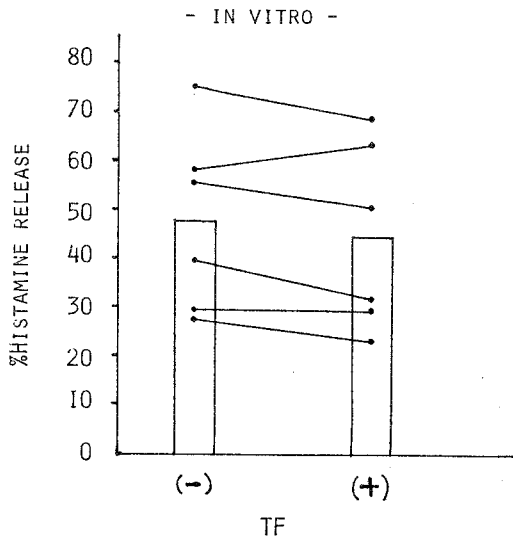


Fig. 3 Inhibitory effect of TF on histamine release from whole blood in asthmatics (House dust)

(2) Dose response curveによる検討

Terfenadine濃度0.05~5.0mcg/mlで、ハウスダスト刺激時の好塩基球からのヒスタミン遊離に対する抑制効果の検討を行なったが、いずれの濃度においても有意の抑制は見られなかった (Fig.4)。次いで、Terfenadine

の濃度を少しあげて5~25mcg/mlの範囲で同様の抑制効果の検討を加えたが、これらの濃度においてもTerfenadineの抑制効果は見られなかった (Fig.5)。

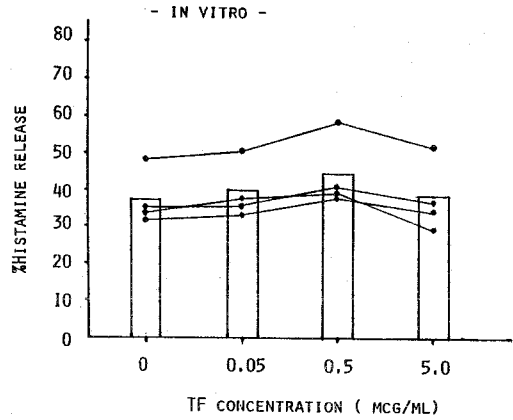


Fig. 4 Dose-dependent effect of TF on histamine release from whole blood in asthmatics (House dust)

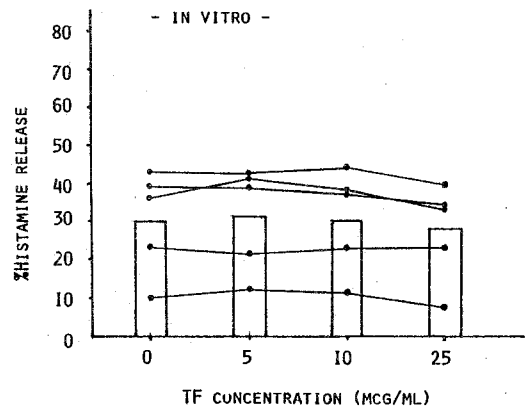


Fig. 5 Dose-dependent effect of TF on histamine release from whole blood in asthmatics (House dust)

2) 洗浄白血球による観察

洗浄白血球をTerfenadineと10分間preincubationした後、ハウスダスト抗原を添加し、ヒスタミン遊離を観察した。これらの症例の抗原添加後のヒスタミン遊離は、平均 $24.3 \pm 1.0\%$ であり、Terfenadine 1 mcg/ml添加時には $18.3 \pm 3.5\%$ 、5.0mcg/mlでは $17.7 \pm 2.7\%$ 、10mcg/ml添加で

は $19.2 \pm 1.8\%$ であり、無添加群と 5.0 mcg/ml 添加時のヒスタミン遊離の間には有意の差が見られた (paired T test; $p < 0.01$) (Fig.6-a)。

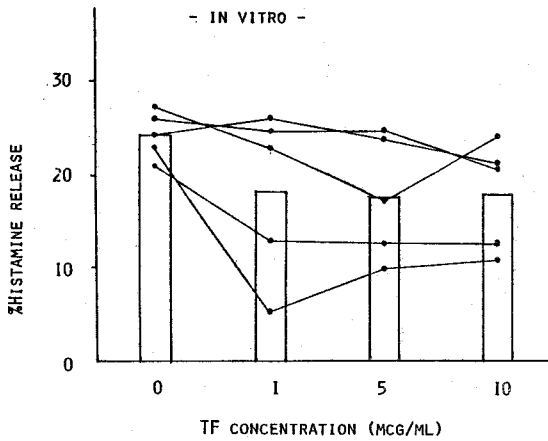


Fig.6-a Dose-dependent effect of TF on histamine release from washed leucocytes of asthmatics (House dust)

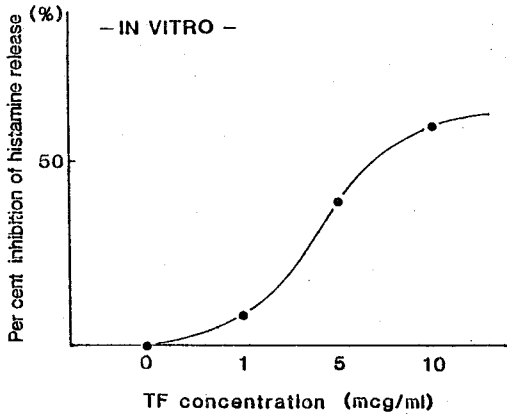


Fig.6-b Dose-dependent effect of TF on histamine release from washed leucocytes, separated by centrifugal elutriation

洗浄白血球からの化学伝達物質に対する抑制作用をさらに詳細に検討するため、Beckman社 JE-6B roterを使用して白血球を分離した後、以下の実験を行なった。白血球浮游液を2つのfractionに分け、0.25% carboxymethylcellulose (CMC) に懸濁させた各種濃度のTerfenadineを添加し、15分間preincubationした後、抗ヒト

IgEおよびCa ionophore A23187により 37°C 、15分間刺激を行ない、ヒスタミン遊離およびLT C₄、B₄遊離を観察した。

抗ヒトIgEによる好塩基球からのヒスタミン遊離抑制率は、Terfenadine濃度 1 mcg/ml では 7.8% 、 5 mcg/ml では 38.8% 、 10 mcg/ml では 59.2% であり、濃度依存性の抑制効果が示された (Fig.6-b)。

Ca ionophore A23187による好中球からのLT B₄遊離抑制率は同様にTerfenadine濃度 1 mcg/ml では 10.8% 、 5 mcg/ml では 35.8% 、 10 mcg/ml では 57.5% であり、濃度依存性の抑制がみられた。一方LT C₄遊離抑制率は、 1 mcg/ml 、 5 mcg/ml では抑制は認められず、また 10 mcg/ml でも 10.9% であり、これらの濃度では抑制効果は認められなかった (Fig.6-c)。

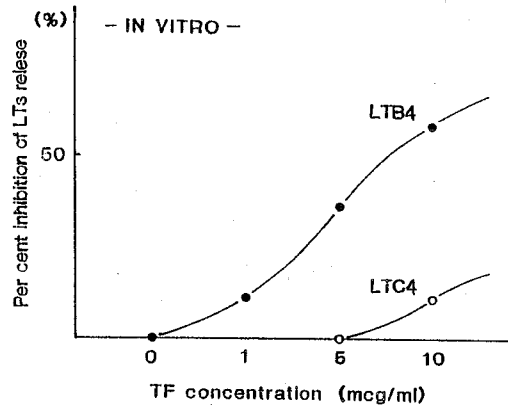


Fig.6-c Dose-dependent effect of TF on LTs release from washed leucocytes, separated by centrifugal elutriation

すなわち、全血法によるヒスタミン遊離に対してはTerfenadineは有意の抑制効果を示さなかったが、洗浄白血球を使用した方法によるヒスタミンおよびLT B₄の遊離に対しては、有意の抑制効果を示すことが明らかとなった。

3. in vivoでの観察

Terfenadine 120 mg 内服60分後に採血し、好塩基球からのヒスタミン遊離および原因抗原(ハウスダスト)による皮膚反応の推移について、内服前の値と比較検討した。

まず健康人5例については、抗ヒトIgE添加による好塩基球からのヒスタミン遊離は、内服前26.0±11.7%で、内服後は29.8±14.1%であり、Terfenadine内服によるヒスタミン遊離の抑制傾向は全く見られなかった (Fig.7)。また、気管支喘息患者6症例について、同様にTerfenadine

内服後のヒスタミン遊離を比較検討したが、内服前の%ヒスタミン遊離47.3±18.5%に対し、内服後は44.5±19.5%であり、両群間に有意の差は見られなかった (Fig.8)。すなわち、Terfenadineの内服では、末梢血中好塩基球からのヒスタミン遊離は抑制されないことが示された。

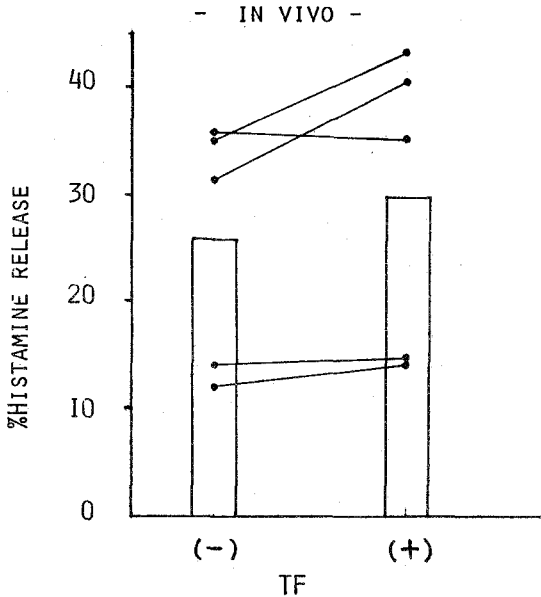


Fig.7 Inhibitory effect of TF on histamine release from whole blood in healthy subjects (anti-IgE)

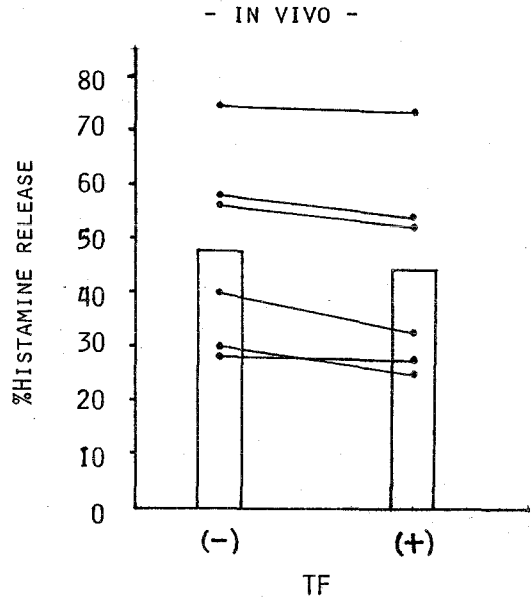


Fig.8 Inhibitory effect of TF on histamine release from whole blood in asthmatics (House dust)

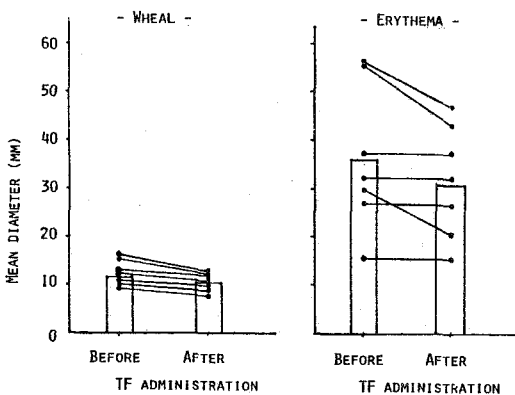


Fig.9 Effect of TF on skin reaction to house dust extract

Terfenadine内服後のハウスダストによる皮膚反応では、膨疹は軽度ながら抑制される傾向が見られた。また発赤は7例中3例において明らかな抑制が見られた (Fig.9)。

これらの結果は、Terfenadineの内服により、末梢血中の好塩基球は抑制されないが、皮膚における肥満細胞はある程度抑制される可能性を示しているものと考えられる。

考 案

喘息の予防薬としてDSCGが開発され、そして臨床応用され始めたのは、もう随分昔のことである¹⁰⁾。その後、DSCGが吸入による投与しかできないこともあって、また化学伝達物質遊離機序に、新しいいろいろの概念が導入されてきた

こともあって、経口的に投与可能な抗アレルギー剤が開発され、臨床応用されるに至っている。すなわち、現在ではTranilast, Ketotifen, Azelastinなどが臨床応用されているが、そして作用機序の上からはそれぞれ多少の相違が見られるけれども、いずれも肥満細胞に作用して、化学伝達物質の遊離を抑制すると言う共通の概念でとらえることも可能である¹⁾²⁾。かかる意味から、これらの薬剤は、化学伝達物質遊離抑制剤とも呼ばれている。すなわち、これらの薬剤の作用点は組織中の肥満細胞であり、決して末梢血中の好塩基球ではないことを銘記しておく必要がある。そして、現在使用されている抗アレルギー剤のなかでは、DSCGも、またTranilastも、さらにはKetotifenも末梢血好塩基球に対しては抑制作用を有していないことが明らかにされている。Azelastinには軽度の抑制作用が見られるものの、なお今後の検討が必要であり、全般的にはこれらの抗アレルギー剤は末梢血好塩基球には作用しないものと考えられている。

本編で検討したTerfenadineも、末梢血中にある好塩基球(全血法)に対しては、*in vitro*, *in vivo*を問わず抑制作用を示さなかった。一方、洗浄白血球法(組織中へ遊走した好塩基球に該当する)では、そのヒスタミン遊離に対して有意の抑制効果を示した。

即時型アレルギー反応は、まず肥満細胞から種々の化学伝達物質が遊離されることから始まる(液性因子による反応)。その後好塩基球、単球およびマクロファージ、好中球、好酸球、リンパ球などが反応局所へと遊走してくる(細胞性因子による反応)¹¹⁾。すなわち、即時型アレルギー反応と言っても、化学伝達物質による反応系以外に、組織へと遊走してくる細胞が関与する反応系が存在しており、後者の反応の程度が強い程アレルギー反応は遷延することとなる。そして、この反応系を抑制するためには、まず第1に、組織肥満細胞からの化学伝達物質の遊離を抑制することが必要であり、第2に、組織への細胞の遊走を抑制することとなるが、残念ながら細胞の遊走を抑制し得る薬剤としては、現在副腎皮質ホルモンしか見当

らない。そして、第3に、組織へと遊走してきた細胞の機能そのものを抑制することも必要となる。以上の3つの抑制機序のなかでは、末梢血中の好塩基球に対する抑制作用は必要ではなく、むしろ組織へと遊走してきた好塩基球の機能を抑制することが必要となる。かかる意味からすれば、Terfenadineが、末梢血中の好塩基球に対しては作用せず、組織中に出現してきた好塩基球には作用する可能性が示唆されたことは、臨床的有用性を示す1指標となるかもしれない。

結 語

抗アレルギー剤として、気管支喘息の治療への応用が期待されるTerfenadineの、ヒト末梢血好塩基球に対する抑制効果を、ヒスタミン遊離により観察し、洗浄白血球法では有意の抑制効果が示された。これは、Terfenadineの臨床的有用性を示唆する1指標となり得るかもしれないと考えられた。

参考文献

1. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤真康, 森永 寛, 大谷 純, 田村尚彦, 松香陽子, 多田慎也, 木村郁郎, 赤木克己, R. G. Townley: Ca^{2+} 拮抗薬の抗アレルギー作用 — Disodium cromoglycateとの比較検討 — 最新医学 39, 838-844, 1984.
2. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 大谷 純, 木村郁郎: DSCG (Intal[®])の抗アレルギー作用 — Ca^{2+} 拮抗作用とその臨床的意義 — アレルギーの臨床 5, 842-844, 1985.
3. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤真康, 貴谷 光, 中山堅吾, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎: 肥満細胞の⁴⁵Ca uptakeに対するtranilastの抑制作用について アレルギー 35, 60-66, 1986.
4. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤真康, 森永 寛, 大谷 純, 木村郁郎: Tranilast (Rizaben[®])の抗アレルギー作用について 環境病態研報告 57, 42-45, 1986.
5. Cheng, H.C. and Woodward, J.K.: A

kinetic study of the antihistaminic effect of terfenadine.

Arzneim. -Forsch. 32, 1160, 1982.

6. Martin, U. and Romer, D. : The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound : Ketotifen, a benzocycloheptathiophene.

Arzneim. -Forsch. 28, 770, 1978.

7. Tasaka, K., Mio, M. and Okamoto, M. : Changes in intracellular Ca^{2+} distribution of rat peritoneal mast cells before and after histamine release.

Agents Actions, 18, 61, 1986.

8. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 大谷 純, 貴谷 光, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎 : ラット腹腔肥満細胞の ^{45}Ca uptakeおよびヒスタミン遊離に対する Ca^{2+} 拮抗薬Nicardipineの抑制作用
アレルギー 34, 204-209, 1985.

9. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Morinaga, H., Kitani, H., Goda, Y. and Kimura, I. : Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood.

Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 73, 141-145, 1984.

10. Siraganian, R.P. and Brodsky, M.J. : Automated histamine analysis for in vitro allergy testing. I.A method utilizing allergen induced histamine release from whole blood.

J. Allergy Clin. Immunol. 57, 525-531, 1976.

11. 谷崎勝朗, 周藤真康, 駒越春樹, 森永 寛, 大谷 純, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎 : 気管支喘息に対するDisodium cromoglycate

(DSCG) 吸入液の効果 - Salbutamol・DSCG併用吸入療法の換気機能に及ぼす影響-
臨床と研究 61, 2357-2360, 1984.

Study on anti-allergic action of Terfenadine

Yoshiro Tanizaki, Haruki Komagoe,
Michiyasu Sudo and Hikaru Kitani

Department of Medicine, Misasa Medical
Branch, Okayama University Medical School

Anti-allergic action of terfenadine, one of the H_1 receptor inhibitors, was examined by human basophil histamine release induced by anti-IgE or a specific allergen (house dust), and the release of leukotriens from leucocytes stimulated by Ca ionophore A23187.

1. Terfenadine did not inhibit the release of histamine from basophils of healthy subjects induced by anti-IgE, and also of patients with bronchial asthma induced by house dust when the in vitro examination was performed by a whole blood method. 2. Histamine release from basophils of patients with bronchial asthma was significantly inhibited when washed leucocytes was preincubated with terfenadine in vitro. The release of LT B₄ from leucocytes was also inhibited.

3. In vivo examination of inhibitory action of terfenadine showed no effect on basophil histamine release of healthy subjects by anti-IgE and of asthmatic subjects by house dust, although skin test by house dust in these subjects was inhibited 60 min after administration in vivo.

These results show that terfenadine inhibits the release of chemical mediators from tissue mast cells, and basophils migrating into local allergic sites.