

## 塩酸 azelastine

市岡正彦\* 宮里逸郎\*

### はじめに

気管支喘息の治療における最近のトピックスは、経口の抗アレルギー薬の開発である。現在、気管支喘息の発症に種々の化学伝達物質の関与が明らかにされているが、歴史的に初めて気管支喘息予防薬として登場したのは disodium cromoglycate (DSCG: インタール) である<sup>1)</sup>。DSCG は肥満細胞や好塩基球からのヒスタミン遊離抑制作用を有する画期的な薬物であったが、吸入による局所投与でしか効果がなく、吸入困難な患者や小児には使用し難いなどの欠点があり、内服の抗アレルギー薬の開発が望まれた。tranilast (リザベン) は、江田ら<sup>2)</sup> により本邦で初めて開発された経口の抗アレルギー薬であり、アトピー型および混合型喘息に対する有用性が証明されている。ketotifen (ザジテン)<sup>3)</sup> は、ヒスタミン遊離抑制作用のほかに抗ヒスタミン作用を有し、運動誘発喘息にも抑制効果を示す。これに対し今回紹介する azelastine (アゼプチン) は、ヒスタミン遊離抑制作用および抗ヒスタミン作用のほかに、抗 leukotriene (LT) 作用を有する新しいタイプの経口抗アレルギー薬として注目されている<sup>4,5)</sup>。

本稿では、気管支喘息発生機序についての最近の知見を述べ、azelastine の作用機序および特長を紹介する

### I 薬 理

#### 1) 気管支喘息発生機序と化学伝達物質

気管支喘息患者の70~80%は IgE 抗体の関与する I 型アレルギー (即時型アレルギー) に属す

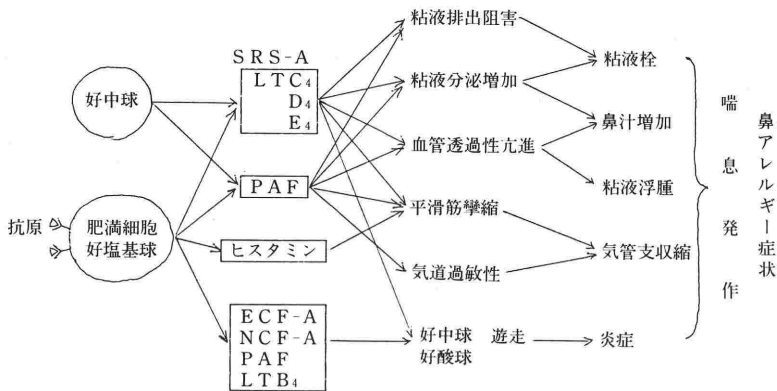
ると考えられている。種々の抗原刺激による気管支喘息発症の過程は以下のように要約することができる (図1)。すなわち、抗原が IgE 抗体と結合することにより、肥満細胞や好塩基球からヒスタミン、SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) 等の化学伝達物質が遊離される。これらの化学伝達物質が気道平滑筋の攣縮、粘液分泌の増加、毛細血管透過性の亢進、白血球の遊走などを引き起し、気道の閉塞・浮腫・炎症をきたす。とくに SRS-A は喘息発症の主要な化学伝達物質と考えられてきたが、最近になりその本態が LTC<sub>4</sub>・D<sub>4</sub>・E<sub>4</sub> の混合物であることが判明した。また、近年では喘息における気道過敏性の原因物質として血小板活性化因子 (PAF: platelet activating factor) が脚光を浴びているが、いずれにしても LT が強力な気道平滑筋収縮物質であることに異論はない。LT はアラキドン酸の lipoxigenase 代謝産物であり、喘息をはじめとするアレルギー疾患はもちろん、心筋梗塞や各種炎症・免疫反応などの病態にも重要な役割を果たしている。以上の考え方にもとづいて気管支喘息予防薬として開発されたのが azelastine である。

#### 2) 作用機序および薬効

a) 喘息の病態におけるカルシウム (Ca<sup>++</sup>) および cyclic AMP (cAMP) の役割<sup>6)</sup>

Ca<sup>++</sup> は肥満細胞の脱顆粒、平滑筋の収縮に重要な役割を果たしている。IgE 抗体と抗原が結合し、methyltransferase により細胞膜内のリン脂質がメチル化されて膜の流動性が亢進し、Ca<sup>++</sup> の流入が起こる。これが引き金となってリン脂質からアラキドン酸が産生され lipoxigenase 系を介して LT が産生される。Ca<sup>++</sup> の細胞内流入を抑制する Ca 拮抗薬<sup>7)</sup> は循環器領域で繁用されているが、臨床的に運動誘発喘息に対する有効性が

\*東京医科歯科大学第2内科



SRS-A : slow reacting substance of anaphylaxis  
 LT : leukotriene  
 PAF : platelet activating factor  
 ECF : eosinophil chemotactic factor  
 NCF : neutrophil chemotactic factor

図1 アレルギー反応と化学伝達物質

報告されている<sup>8)</sup>。一方、cAMP はアレルギー反応や気管支収縮に対し抑制的に作用する。その作用機序は cAMP dependent protein kinase (cAMP-dPK) を介して、1) 細胞膜の蛋白リン酸化を促進し Ca<sup>++</sup> の細胞内流入を抑制する、2) 細胞膜の calcium ATPase を活性化し細胞内 Ca<sup>++</sup> レベルを低下させる、3) 気管支平滑筋収縮に与する myosin light chain を不活性化する、などが挙げられる。theophylline は cAMP レベルを上昇させるが、DSCG や tranilast には cAMP 上昇作用はほとんど認められない。

b) azelastine の作用機序

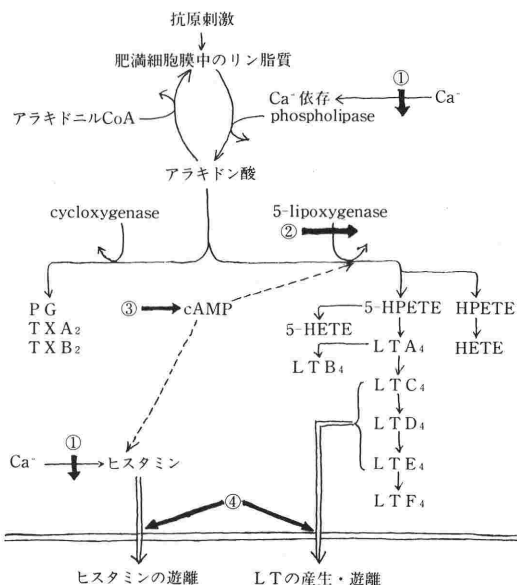
azelastine は、① Ca<sup>++</sup> 流入阻害作用、② 5-lipoxygenase 阻害作用、③c-AMP 上昇作用、④細胞膜安定作用の4つの機序により、LT の産生・遊離を抑制しヒスタミンの遊離も抑制する(図2)。さらに azelastine は各種の化学伝達物質(LTC<sub>4</sub>・D<sub>4</sub>、ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、プラディキニン) による平滑筋収縮に対し、濃度依存的に直接拮抗作用を有する。

3) 吸収・排泄

血中濃度は、投与4~5時間でピークに達し半減期は16.5時間である。通常用法の1日2回投与では、3~4日で血中濃度は安定する。経口投与後胆汁中に移行し、腸肝循環を経て投与48時間後にはほぼ100%が糞便中に排泄される。

II 剤、型

azelastine (アゼプチン, エーザイ社, 開発コー



PG : prostaglandin  
 TX : thromboxane  
 HPETE : hydroperoxyeicosatetraenoic acid  
 LT : leukotriene

--> 抑制  
 ➔ azelastine 作用点

図2 アラキドン酸カスケードにおける azelastine の作用点

ド：E-0659) は phthalazone 誘導体であり、物理化学的には白色の結晶性粉末で、無臭で苦味を有する。剤型としては錠剤と顆粒の2種類があり、錠剤は1錠中に azelastine を 0.5 mg あるいは 1 mg 含有する白色の小型糖衣錠で服用しやすい。顆粒は 1 g 中に azelastine を 2 mg 含有する白色～帯黄白色の顆粒である。

### III 適応・用法・用量

azelastine の適応症は、気管支喘息と鼻アレルギーである。

通常、気管支喘息に対しては azelastine として 1回 2 mg を、鼻アレルギーに対しては 1回 1 mg を、朝食後および就寝前の 1日 2回経口投与する。投与後十分な効果が得られるまでの期間は、喘息で約 4 週間、鼻アレルギーで約 2 週間とされている。直接の気管支拡張作用を持たないため、実際に患者に投与する際に急性発作時には無効であることを説明しておく必要がある。また、発作があっても服用を継続することが肝要である。

azelastine はその作用機序から I 型アレルギーの喘息患者に有効な予防薬であるが、臨床的には感染型や混合型の喘息にも効果を示すことが報告されている<sup>9-12)</sup>。また、運動誘発喘息にも明らかな抑制効果を認める。

### IV 副作用

主な副作用は、抗ヒスタミン作用から生じる眠気であるが、ketotifen に比しその頻度は少ない。その他の副作用として口渇、倦怠感などがあるが軽度かつ一過性である。臨床検査値への影響もほとんど認められない。また 1 年以上の長期投与においても、その安全性が確認されている。

### V まとめ

azelastine は、新しく開発された経口の抗アレルギー薬で、従来の DSCG, tranilast や ketotifen と異なり、LT の産生・遊離を著明に抑

制することにより抗アレルギー作用を引き起こす点に特長がある。またヒスタミン等の化学伝達物質遊離抑制作用は DSCG や ketotifen の約 10 倍の強さがあり、効果持続時間も長いことから、気管支喘息や鼻アレルギーの予防薬として発作緩解の維持に有効と考えられる。今後、気管支喘息の病態解明に伴い、さらに進んだ抗アレルギー薬の開発が望まれるが、現時点ではもっとも有効な一次予防薬の 1 つといえよう。

### 文 献

- 1) Cox, J. S. G.: Disodium cromoglycate (EPL 670), a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. *Nature*, 216:1328, 1967.
- 2) 江田昭英: IgE アレルギーの化学伝達物質遊離抑制薬. *免疫薬理*, 2:215, 1984.
- 3) Girard, J. P.: Ketotifen and bronchial hyperreactivity in asthmatic patients. *Clinical Allergy*, 11: 449, 1981.
- 4) 富岡攻夫: 新しい経口気管支喘息予防薬. *ファルマシア*, 19: 687, 1983.
- 5) Fisher, B. and Schmutzler, W.: Inhibition by azelastine of the immunologically induced histamine release from isolated guinea pig mast cells. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 31(II):1193, 1981.
- 6) 小林信之, 宮本昭正: 気管支喘息の治療と cyclic nucleotides, 太田保世ほか編: *Annual Review 呼吸器* 1986. 中外医学社, 東京, 65~72頁, 1986年.
- 7) Schwartz, M. L., Rotmensch, H. H., Vlasses, P. H.: Calcium blockers in smooth-muscle disorders, current status. *Arch Intern Med*, 144:1425, 1984.
- 8) Crimi, N. et al.: Effect of a calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Respiration*, 45:262, 1984.
- 9) 牧野荘平, 本島新司: 気管支喘息に対する Azelastine の長期連用試験. *診療と新薬*, 23: 1303, 1986.
- 10) 滝島 任ほか: 気管支喘息に対する E-0659 顆粒製剤の臨床的検討. *診療と新薬*, 22: 1123, 1985.
- 11) 石崎 達ほか: E-0659 (azelastine) の気管支喘息に対する臨床的検討—多施設二重盲検法による Ketotifen との比較—. *臨床と研究*, 63: 609, 1986.
- 12) 牧野荘平ほか: 気管支喘息に対する Azelastine (E-0659) の臨床的検討—多施設における用量比較試験—. *臨床と研究*, 62: 1623, 1985.