

犬のアレルギー性皮膚炎における抗アレルギー薬の評価

早崎峯夫 近藤真理 紺野克彦 大石 勇

東京農工大学農学部 (〒183 府中市幸町 3-5-8)

(平成5年4月27日受付・平成5年10月15日受理)

要 約

アレルギー性皮膚炎発症犬 21 頭中 10 頭に抗アレルギー薬 tranilast 10mg/kg を平均 2.8 週間、あるいは両方を投与した 1 頭を含む 12 頭に oxatomide 1mg/kg を平均 4.7 週間経口投与した。Tranilast については応答率 50% (6 頭)、Halliwell の分類による改善率 47.8% で、oxatomide については応答率 60% (6 頭)、改善率 46.4% であり、両剤とも治療効果は不十分であった。無症状犬 12 頭に tranilast 10mg/kg あるいは 60mg/kg、oxatomide 1mg/kg あるいは 10mg/kg をそれぞれ 30 日間投与してヒスタミン放出促進物質 compound 48/80 の皮内注射法により検討したところ、oxatomide 10mg/kg 投与群に著明な肥満細胞ヒスタミン放出抑制効果が認められた。

—キーワード：アレルギー性皮膚炎、compound 48/80、犬、oxatomide、tranilast.

日獣会誌 47, 29~33 (1994)

アレルギー性疾患は人や犬をはじめ猫、羊、馬、牛など多くの動物種に発生することが知られている³⁰⁾。犬におけるアレルギー性疾患は皮膚炎症状を主症状として発現するのが特徴であり、しばしば発生する皮膚病の一つである^{16, 30)}。

犬のアレルギー性皮膚炎の対症療法にはステロイド剤、抗ヒスタミン剤の投与が広く用いられているが、ステロイド剤では長期服用に伴う副作用の発現が問題となり、抗ヒスタミン剤では良好な治療効果が得られない場合が少なくない。すなわち、I 型アレルギー反応において、肥満細胞から放出される化学伝達物質にはヒスタミン以外にも好中球遊走因子、好酸球遊走因子、ロイコトリエン、血小板活性化因子、ブラジキニン、プロスタグランジンなど多数の物質が含まれていることから、抗ヒスタミン剤のみによる症状の改善には限界がある^{3, 15, 18, 24, 41)}。

いっぽう、アレルギー反応性細胞からの化学伝達物質遊離抑制作用を持つ薬剤は抗アレルギー薬と呼ばれ、副作用も少ないことから、医学分野では気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚疾患などに対する有効な薬剤として普及している。

本実験では、犬における抗アレルギー薬の有効性を検討した。

材料および方法

基準投与量による治療効果：被験犬は種々の程度の皮膚炎を発症し、アレルギー皮内検査によってアレルギー性皮膚炎と診断された患犬、および皮膚所見と詳細な問診によってアレルギー性皮膚炎が強く疑われた患犬の合計 21 頭 (純血種 13 頭、雑種 8 頭、雄 12 頭、雌 9 頭、平均年齢 4.9 歳) を用いた。アレルギー皮内検査および

判定基準は著者らの既報の方法¹⁰⁾ による。類症鑑別として真菌培養検査、外部寄生虫検査、甲状腺ホルモンの測定を行い、アレルギー以外の要因による皮膚炎発症犬は本研究から除外した。被験薬剤および投与方法として被験犬 21 頭に抗アレルギー剤の tranilast (リザベンTM 細粒)* と oxatomide (セルテクトTM ドライシロップ)* を投与した。すなわち、1~10 号犬には tranilast (10 mg/kg/日、1日3回、経口投与) を、11~21 号犬には oxatomide (1mg/kg/日、1日2回、経口投与) を 2 週間以上連続投与した。なお、1 号犬については tranilast を 2 週間連続投与した後 6 週間の休業期間をおき、oxatomide を 2 週間投与した。抗アレルギー薬投与による皮膚炎症状の改善度の判定を試みた。皮膚炎の重篤度は Halliwell⁹⁾ の方法に従って 8 段階に分類し、抗アレルギー薬の投与前後における皮膚炎症状の改善度を産出した。すなわち、全被験犬のうち投薬後に皮膚症状の改善がみられた個体の比率を応答率とした。また、皮膚症状の改善した個体について投薬前の皮膚炎重篤度を 100% として、投薬後の重篤度の低下度を改善率として産出した。

犬の肥満細胞脱顆粒抑制効果と抗ヒスタミン効果：被験犬は一般臨床所見に異常の認められない健康犬 14 頭 (ビーグル犬 12 頭、雑種犬 2 頭) を用いた。被験薬剤および投与方法を調べるため被験犬を 4 群に分け、実験群 1 の 4 頭には tranilast 10mg/kg/日 を、実験群 2 の 3 頭には tranilast 60mg/kg/日 を、いずれも 1 日 3 回、30 日間連続投与した。実験群の 3 の 4 頭には oxatomide 1 mg / kg / 日、実験群 4 の 3 頭には ox-

* リザベンTM 細粒：キッセイ薬品工業(株)

* セルテクトTM ドライシロップ：協和発酵工業(株)

表1 抗アレルギー薬の投与による皮膚炎症状**の改善状況

Tranilast 投与群						
犬番号	投与期間(週)	皮膚炎重篤度		皮膚炎症状の改善率 (%)	皮内検査陽性アレルギー	
		投与前	投与後		ノ	ミ
1	2	5	4	20.0	ノ	ミ
2	2	3	1	66.7	ノ	ミ
3	4	3	1	66.7	ノ	ミ
4	4	6	4	33.3	ノミ, ハウスダスト	
5	2	3	2	33.3	ノ	ミ
6	2	2	4	0	—*	
7	2	4	4	0	—	
8	4	3	1	66.7	—	
9	3	2	2	0	—	
10	3	6	6	0	—	

Oxatomide 投与群						
犬番号	投与期間(週)	皮膚炎症状		皮膚炎症状の改善率 (%)	皮内検査陽性アレルギー	
		投与前	投与後		ノ	ミ
1	2	3	0	100.0	ノ	ミ
11	2	2	1	50.0	ノ	ミ
12	2	5	4	20.0	ノ	ミ
13	4	3	3	0	ノ	ミ
14	4	6	6	0	ノ	ミ
15	4	4	3	25.0	ノ	ミ
16	8	3	3	0	ノ	ミ
17	4	4	4	0	ブタクサ	
18	10	3	2	33.3	—	
19	2	3	3	0	—	
20	2	4	4	0	—	
21	13	2	1	50.0	—	

* : 皮内反応検査陰性.

** : Halliwell の分類による.

atomide 10mg/kg/日 を、いずれも1日2回、30日間連続投与した。なお、投薬は毎回、日本薬局方ゼラチンカプセルに入れ経口投与した。抗アレルギー薬の肥満細胞脱顆粒現象抑制効果の判定は、同細胞脱顆粒現象の非特異的惹起物質である compound 48/80*の皮内注射による注射局所の発赤・膨疹の抑制効果の計測によった。なお、compound 48/80 は、Van Stee³⁹⁾の方法に準じて、生理食塩液にて1:1,000w/vに希釈して0.05mlを皮内注射した。また、同薬の抗ヒスタミン効果の判定はリン酸ヒスタミンの皮内注射による注射局所の発赤・膨疹の抑制効果の計測によった。なお、リン酸ヒスタミンの希釈は著者らの既報¹⁰⁾に従って、0.5%フェノール加生理食塩液にて1:10,000w/vに希釈して0.05mlを皮内注射した。これら皮膚検査は、投薬前1回、投薬後6日ごとに計5回実施し、注射部位の発赤・膨疹をノギスを用いて計測し、長径と短径の中間値を求めた。なお、compound 48/80については1回の皮膚検査につき3

カ所の皮内注射を行った。全被験犬は、投薬開始直前と最終投薬約6時間後に採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球分類値、血清AST、ALT、ALP、BUNを測定し抗アレルギー薬の副作用について検討した。

成 績

基準投与量による治療効果：Tranilast 投与群における投与前の皮膚炎重篤度は平均3.7±1.5 (2-6)、投薬後は平均2.9±1.7 (1-6)であり、応答率は60% (6/10頭)、改善率は平均28.4 (0-66)%で、改善のみられた6頭の平均改善率は47.8%と比較的良好な成績が得られたが、必ずしも十分な治療効果は得られなかった(表1)。Oxatomide 投与群における投薬前の皮膚炎重篤度は平均3.5±1.2 (2-6)、投薬後は平均2.8±1.6 (1-6)であり、応答率は50% (6/12頭)、改善率は平均23.3 (0~100)%で、改善のみられた6頭の平均改善率は46.4%であり、やはり十分な治療効果は得られなかった。アレルギー皮内検査陽性犬と陰性犬の間の応答率を

* compound 48/80 : Sigma 社

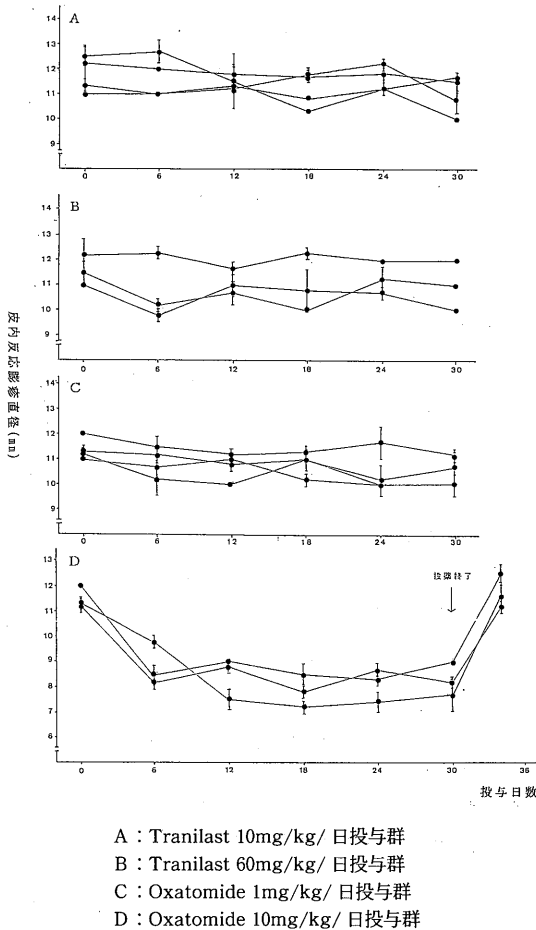


図1 抗アレルギー薬の compound 48/80 によるヒスタミン放出作用に対する抑制効果の推移

Fisher の正確確率検定法で、改善率を t 検定を用いて検定した。Tranilast 投与群ではノミアレゲン陽性犬 (1~5 号犬) と皮内検査陰性犬 (6~10 号犬) の間の応答率 (それぞれ 100%, 20%) には有意差 ($p < 0.01$) が認められたが、改善率 (それぞれ 44.0%, 13.3%) には有意差は認められなかった。また、oxatomide 投与群ではノミアレゲン陽性犬 (1, 11~16 号犬) と皮内検査陰性犬 (18~21 号犬) の間の応答率 (それぞれ 57.1%, 50%) と改善率 (それぞれ 27.4%, 20.8%) に有意差は認められなかった。抗アレルギー薬の投与期間による応答率及び改善率の差異について検討した。Tranilast 投与群においては、4 週間以上投与犬 (3, 4, 8 号犬) と 4 週間未満投与犬 (1, 2, 5, 6, 9, 10 号犬) の間の応答率 (それぞれ 42.9%, 100%) に有意差 ($p < 0.01$) が、また改善率 (それぞれ 17.1%, 55.6%) にも有意差 ($p < 0.05$) が認められた。oxatomide 投与群

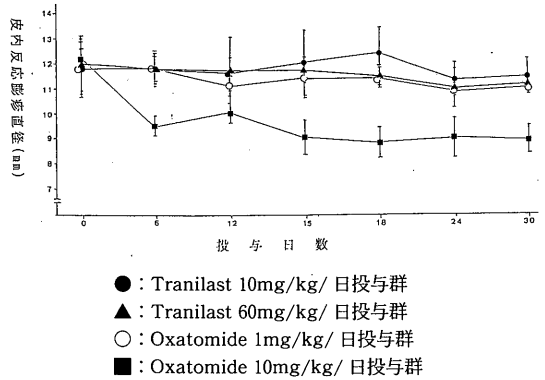


図2 抗アレルギー薬のヒスタミン皮内注射に対する抗ヒスタミン作用の推移

においては、4 週間未満投与犬 (1, 11, 12, 19, 20 号犬) と 4 週間以上投与犬 (13, 14, 15, 16, 17, 18, 21 号犬) の間の応答率 (それぞれ 60.0%, 42.9%) と改善率 (それぞれ 34.0%, 15.5%) には投与期間の差による有意差は認められなかった。

犬の肥満細胞脱顆粒抑制効果と抗ヒスタミン効果：抗アレルギー薬投与期間中における compound 48/80 を用いた皮膚検査計測値の推移を図 1 に、リン酸ヒスタミンを用いた皮膚検査計測値を図 2 に示した。なお、計測値の有意差検定には、t 検定を用いた。実験群 1 においては 3 号犬が 5 回目 (投与開始後 30 日目)、4 号犬が 3 回目 (同 18 日目) で皮膚計測値の減少がみられ、投与前に対して有意差 ($p < 0.01$) が認められ、実験群 2 においては 6 号犬が 1 回目 (同 6 日目)、5 回目 (同 30 日目)、7 号犬が 3 回目 (同 18 日目) で皮膚計測値の有意 ($p < 0.01$) な減少が認められ、実験群 3 においては、8 号犬で 3 回目 (同 18 日目)、4 回目 (同 24 日目)、10 号犬で 2 回目 (同 12 日目)、5 回目 (同 30 日目)、11 号犬で 2 回目 (同 12 日目)、4 回目 (同 24 日目)、5 回目 (同 30 日目) の皮膚計測値に、投与前に対して有意 ($p < 0.01$) な減少が認められた。しかし、これら 3 群の計測値に著明な変化は認められなかった。これに対して実験群 4 においては、全頭 (12, 13, 14 号犬) に全投与期間中の皮膚測定値の著明な減少が認められた。なお、投与終了後 6 日目にさらに皮膚検査を行ったところ、計測値は投与前の値に復したことから、本剤の投与中止による脱顆粒抑制効果の速やかな消失が認められた。抗ヒスタミン効果の皮膚検査測定値については、実験群 1~3 の 3 群では投与前の値に対して投与期間中の測定値に有意差は認められなかった。しかし、実験群 4 では 1 回目 (同 6 日目) より 5 回目 (同 30 日目) まで、投与前の測定値に対して有意 ($p < 0.01$) に減少し、ox-

atomide の大量投与による抗ヒスタミン効果が認められた (図2)。

抗アレルギー剤投与の血液検査におよぼす影響：全頭においていずれの検査項目においても異常は認められなかった。また、実験期間をとおして、全被験犬に副作用を示す異常臨床症状は認められなかった。

考 察

本研究の臨床試験に用いた皮膚炎発症犬 21 頭のうち、52.4% (11 頭) がノミアアレルギー性皮膚炎と診断された。米国においても、ノミアアレルギー性皮膚炎の強く疑われる症例におけるノミア抗原皮内反応陽性率は、45%³⁰⁾、88%²³⁾、90.6%²²⁾などの成績がみられ、犬ではノミアアレルギー性皮膚炎がかなりの頻度で発生することが示されている。また、ハウスダストに対する陽性率は、本研究では 4.8% (1/21) と低値であったが、米国では 39.4~92.9%^{4, 23, 32, 40)} と高率であり、ブタクサ (キク科) 花粉に対する陽性率も本研究では 4.8% (2/21) と低値であったが、外国では 35.0~90%^{8, 23, 32, 33)} と報告されている。ただし、この違いはわが国の獣医学分野におけるアレルギー性皮膚炎の罹患率調査が十分に行われていないことに起因するものであろう。

抗アレルギー薬は抗ヒスタミン作用を持たないものと抗ヒスタミン作用を合わせ持つものに大別される。Tranilast は前者に、oxatomide は後者に分類される。

Tranilast は化学名 N-(3'-4'-dimethoxy-cinnamoyl) anthranilic acid、分子式 $C_{16}H_{16}NO_5$ で、腸管よりよく吸収され、ヒスタミン遊離に伴う cyclic AMP 依存性および非依存性の protein kinase 活性の減少に対する抑制作用、ATPase 活性の阻害作用、細胞外カルシウムイオン (Ca^{2+}) の細胞内流入阻止作用および 5-lipoxygenase 阻害作用を有し¹³⁾、PCA 反応の抑制 (ラット)¹⁾、抗原によるラット腹腔肥満細胞の脱顆粒およびヒスタミン遊離抑制^{21, 31)}、抗原による肺切片 (モルモット、サル) からのヒスタミン遊離抑制⁷⁾、抗原による人白血球からのヒスタミン遊離抑制⁷⁾、ionophore A 23187 によるラット腹腔肥満細胞からのロイコトリエン C_4 、 D_4 、 E_4 遊離抑制³⁶⁾ 効果を示す。疾患モデル実験ではラット、モルモットの喘息⁶⁾、ラットのアレルギー性鼻炎¹⁴⁾ などの I 型アレルギー反応を抑制し、人では経口投与後、血中濃度は 2 時間で最高となり、血中半減期は 5.3 時間である³⁷⁾。本剤の基準投与法は 10mg/kg/日の 1 日 2 回経口投与で、気管支喘息⁷⁾、アレルギー性鼻炎⁷⁾、アトピー性皮膚炎^{7, 29)} に対する有効性が認められている。本剤の治療効果の発現は比較的遅く、投薬開始後 2~4 週間である⁷⁾。このため、4 週間以上の投与により効果の判定を行うことが望ましいとされている。犬での副作用としては、高用量投与で ALT の上昇、貧血、嘔吐、下

痢などが認められている²⁰⁾。

Oxatomide は化学名 1-(3-(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)propyl)-2-benzimidazol-2(3H)-one、分子式 $C_{27}H_{30}N_4O$ で、腸管から吸収され¹⁹⁾、細胞外 Ca^{2+} の細胞内流入阻止作用、細胞内 Ca^{2+} の貯蔵部位からの遊離抑制作用³⁴⁾、5-lipoxygenase 阻害作用¹²⁾ を有し、アナフィラキシー (モルモット)²⁾、PCA 反応 (ラット、モルモット)²⁵⁾、モルモット回腸の Schulz-Dale 反応²⁸⁾、ラット腹腔肥満細胞、肺組織からの抗原によるヒスタミン遊離^{5, 27, 38)}、抗原による人白血球からのヒスタミン、ロイコトリエン遊離⁷⁾ などの I 型アレルギー反応の抑制作用の他に抗ヒスタミン (H_1) 作用、抗セロトニン、ブラジキニン、ロイコトリエン A_4 、 D_4 、 E_4 作用^{7, 26)} が証明されている。犬に経口投与した場合の血中濃度は 2 時間で最高となり、血中半減期は 6.6 時間¹⁹⁾ である。本剤の基準投与法は 1mg/kg/日、1 日 2 回の経口投与で、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹などに対する有効性が認められている³⁷⁾。副作用として、黄疸、抗ヒスタミン作用による眠気などが認められている。

Compound 48/80 (化学名 polymerizing *p*-methoxy-N-methylphenethylamine) は phenethylamine のポリマーで、ヒスタミンを遊離させる陽イオンとしての作用は 6 量体の時に最強となる¹⁷⁾。肥満細胞における脱顆粒は細胞外からの Ca^{2+} 流入および細胞内の Ca^{2+} 貯蔵部位 (小胞体、ミトコンドリアなど) からの Ca^{2+} 放出による、細胞内 Ca^{2+} の上昇に依存して惹起される³⁵⁾。しかし、compound 48/80 は肥満細胞の細胞膜の特異リセプターに結合¹¹⁾ した後、細胞外に Ca^{2+} が存在しない条件下でも細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位からの Ca^{2+} 放出のみでヒスタミン遊離を惹起する³⁴⁾。

以上のように、犬のアレルギー性皮膚炎に対する抗アレルギー剤の tranilast と oxatomide の基準投与法による治療効果は比較的良好であったが、必ずしも十分なものとはいえなかった。しかし、本研究で示したような高用量を用いた場合には十分な治療効果が得られる可能性が示唆された。

引用文献

- 1) Azuma H, Banno K, Yoshimura T: Br J Pharmacol Chemother, 58, 483-488 (1976)
- 2) Borgers M, De Brabander M, Van Reempts J et al: Int Arch Allergy App Immunol, 56, 507-516 (1978)
- 3) Chamberlain KW: Vet Clin North Am, 4, 47 (1974)
- 4) Deboer DJ: J Am Vet Med Assoc, 195, 1357-1363 (1989)
- 5) De Clerck F, Van Reempts J, Borgers M: Agents and Actions, 11, 184-192 (1981)
- 6) 江田昭英, 永井博式, 片山 敏ほか: 日薬理誌, 74,

- 699-709 (1978)
- 7) 江田昭英：アレルギーと抗アレルギー薬，宮本昭正ほか監修，1-155，ライフサイエンス，東京（1988）
 - 8) Halliwell REW, Schwartzman RM : Vet Rec, 89, 209-214 (1971)
 - 9) Halliwell REW : J Am Anim Hosp Assoc, 17, 249-253 (1981)
 - 10) 早崎峯夫，松井利依，紺野克彦ほか：日獣会誌，46, 236-240 (1993)
 - 11) Hino RW, Lau CKH, Read GW : J Pharmacol Exp Therapy, 200, 658-663 (1977)
 - 12) Koch H : Pharmacy international, 81, 50 (1981)
 - 13) Koda A, Nagai H, Watanabe S et al : J Aller Clin Immunol, 57, 369-407 (1976)
 - 14) 小島正三，堤 直行，百瀬泰紀ほか：信州医誌，31, 123-127 (1983)
 - 15) Kunkle GA : Current Veterinary Therapy VII. Kirk RW ed, 453-458, W.B. Saunders, Philadelphia (1980)
 - 16) Kwochka KW : Dermatology, Nesbitt GH ed, 21-55, Churchill Livingstone, New York (1987)
 - 17) Lagunoff D, Martin TW : Ann Rev Toxicol, 23, 331-351 (1983)
 - 18) Lorenz MD : Vet Clin North Am, 9, 117 (1979)
 - 19) Michiels M, Woestenborghs R, Hendriks R et al : 応用薬理, 28, 357-374 (1984)
 - 20) 中川博司，加納正敏，有賀光久ほか：応用薬理, 20, 849-881 (1980)
 - 21) 中沢政之，吉村哲郎，内藤 淳ほか：日理薬誌，74, 483-490 (1978)
 - 22) Nesbitt GH, Schmitz JA : J Am Vet Med Assoc, 173, 282-288 (1978)
 - 23) Nesbitt GH, Kedan GS, Caciolo P : Comp Cont Edu Pract Vet, 6, 73-84 (1984)
 - 24) Nesbitt GH, Kedan GS, Caciolo P : Comp Cont Edu Pract Vet, 6, 264-278 (1984)
 - 25) 大森健守，石井秀衛，平山滝幸ほか：日理薬誌，80, 251-260 (1982)
 - 26) 大森健守，石井秀衛，二藤真明ほか：日理薬誌，81, 399-409 (1983)
 - 27) 大森健守，石井秀衛，周藤勝一ほか：日理薬誌，80, 441-449 (1982)
 - 28) 大森健守，石井秀衛，周藤勝一ほか：日理薬誌，80, 481-493 (1982)
 - 29) 太田展生，平野明子，中田耕次：小児科臨床，38, 2554-2560 (1985)
 - 30) Reedy LM, Miller Jr WH : 犬と猫のアレルギー性皮膚疾患，大島 慧訳，文永堂，東京（1989）
 - 31) 坂野和英，吉村哲郎：アレルギー，26, 385-391 (1977)
 - 32) Schick RO, Fadok VA : J Am Vet Med Assoc, 189, 1493-1496 (1986)
 - 33) Scott DW : J Am Anim Hosp Assoc, 17, 91-100 (1981)
 - 34) Tasaka K, Akagi M, Miyoshi K et al : Int Arch Allergy Appl Immunol, 83, 348-353 (1987)
 - 35) 田坂賢二：アレルギーと抗アレルギー薬，宮本昭正ほか監修，40-57，ライフサイエンス，東京（1988）
 - 36) 堤 直行，小松秀忠，阿部充生ほか：応用薬理，25, 973-979 (1983)
 - 37) 富岡玖夫：アレルギーと抗アレルギー薬，宮本昭正ほか監修，60-77，ライフサイエンス，東京（1988）
 - 38) Van Reempts J, De Clerck F, Borgers M : Agents and Actions, 11, 177-183 (1981)
 - 39) Van Stee EW : Vet Med Small Anim Clin, 77, 1081-1086 (1982)
 - 40) Willemse A, Van Den Brom WE : Res Vet Sci, 34, 261-265 (1983)
 - 41) Yanni JM, Halliwell REW, Tracy CH : J Vet Pharmacol Therap, 11, 221-225 (1988)

Evaluation of Anti-Allergic Drugs for Canine Allergic Dermatitis
 Mineo HAYASAKI, Mari KONDOH, Katsuhiko KONNO and Isamu OHISHI
 Tokyo University of Agriculture and Technology, School of Veterinary Medicine,
 Fuchu, Tokyo 183, Japan

SUMMARY

Of 21 dogs with allergic dermatitis, 10 were medicated with 10 mg/kg tranilast for 2.8 weeks while 12 with 1 mg/kg oxatomide for 4.7 weeks including one case given both drugs. Six (60%) tranilast-medicated and 6 (50%) oxatomide-medicated cases showed responses to the treatment with mean improvement rates of 47.8% and 46.4%, respectively, as assessed by the method of Halliwell. Normal 14 dogs were administered for 30 days either with 10 or 60 mg/kg of tranilast, or with 1 or 10 mg/kg of oxatomide, and the inhibitory effect in mast-cell degranulation was evaluated by measuring skin wheal size at the injection site after intradermal injection with compound 48/80 and histamine phosphate. Significant effects were observed only in cases treated with 10 mg/kg oxatomide.

—Key words : allergic dermatitis, compound 48/80, dog, oxatomide, tranilast.

—J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 47, 29~33 (1994)