

Fluticasone Propionate 局所投与がスギ花粉症患者 鼻粘膜粘液上皮層内浸潤細胞に与える影響

日本医科大学耳鼻咽喉科

大西正樹 肖 水芳 大久保公裕
池田雅一 横島一彦 奥田 稔

スギ花粉飛散開始の2週間前より fluticasone propionate (FP) の局所投与を行いスギ花粉症患者の鼻粘膜粘液上皮層に浸潤した好塩基性細胞, 好酸球の動態を観察し, FP の鼻アレルギー症状抑制機序を検討した。

スギ花粉症患者を2群に分け実薬投与群は季節前, 初期に FP 局所投与, プラセボ群はプラセボの局所投与を行った。また季節中期, 後期は両群とも FP 局所投与を行った。実験は二重盲検法で行った。投与前, 初期終了時, 後期終了時に鼻粘膜擦過を行い擦過片中の好塩基性細胞, 好酸球数のカウントを行った。同時に擦過片を蒸留水中で凍結融解した後, 両細胞数を定量的に評価するため擦過片中の総ヒスタミン, eosinophil cationic protein (ECP) の含有量を測定した。

季節前から FP 局所投与を行った実薬投与群は, プラセボ群に比べスギ花粉症状をよく抑制し鼻粘膜粘液上皮層中の好塩基性細胞, 好酸球の増加を抑制した。粘膜擦過片中のヒスタミン量, ECP 量は FP 局所投与で減少傾向を示した。

Key words: basophilic cells — ECP — fluticasone propionate — histamine — pre-season dosing

はじめに

討した。

グルココルチコステロイドの一種である fluticasone propionate (FP) はヒトにおける血管収縮作用ならびに動物での抗炎症作用において beclomethasone dipropionate あるいは betamethasone valerate の2倍以上の効力を示し¹⁾, また動物での下垂体-副腎皮質系機能に対する抑制, 各種毒性試験, 一般薬理試験等において安全性が確認されている²⁾。さらに FP を鼻腔内噴霧吸入した時の健康成人男子に対する臨床第一相試験および通年性鼻アレルギーの成人患者に対する臨床第二相試験において本剤の安全性と有効性が確認された³⁾⁴⁾。今回, 我々は季節性アレルギーの1つであるスギ花粉症患者にスギ花粉飛散前より FP を鼻腔内噴霧吸入し, その臨床効果をみるとともに鼻アレルギー発症に重要な役割を果たしている鼻粘膜粘液上皮層中の好塩基性細胞⁵⁾⁶⁾および好酸球の動態を観察し, FP の鼻アレルギー症状抑制機序を検

対象および方法

1. 対象

対象はスギ花粉飛散開始時期の2週間以前に来院したスギ花粉症患者で重複抗原にハウスダストがあるものも含めた。ただしスギ花粉飛散前の重症度が軽症以下で例年, 飛散期に重症度が中等症以上のものを対象とした。症例は18例(男10人, 女8人)平均年齢35.2歳であった。

2. 試験方法

1) 試験薬剤

識別不能な次の①, ②の薬剤を用いた。

- ① SN410A: 1噴霧当たり25 μ g の FP を含有する定量噴霧式鼻用エアゾール剤
- ② プラセボ: SN410A と外観上識別不能なエアゾール剤

2) 投与期間および投与方法

Fig. 1 に示すごとく1991年1月より, Durham の標準花粉検索器にてスギ花粉20個/cm²以上認められた

Received: August 20, 1992

Accepted: November 12, 1992

Abbreviations: ECP eosinophil cationic protein; FP fluticasone propionate

初日を花粉飛散開始日とし、その前2週を季節前、その後2週間間隔で初期、中期、後期とした。SN410Aを季節前+初期の4週間、中期+後期の4週間投与する実薬投与群は、9症例（男4人、女5人）アレルギー検査でスギ花粉単独感作症例が3例、スギ花粉+ハウスダスト感作症例が6症例でスギ花粉またはスギ花粉+ハウスダストによる減感作期間の平均は22.7カ月、平均年齢36.3歳であった。また季節前+初期の4週間はプラセボを投与し、中期+後期の4週間SN410Aを投与するプラセボ群は、9症例（男6人、女3人）アレルギー検査でスギ花粉単独感作症例が2例、スギ花粉+ハウスダスト感作症例が7症例でスギ花粉またはスギ花粉+ハウスダストによる減感作期間の平均は28.6カ月、平均年齢34歳であった。

投与方法は、SN410Aまたはプラセボのエアゾール剤を各鼻腔2噴霧ずつ朝と就寝前の1日2回、上記期間投与した。

3) 薬剤の割り付け

コントローラーが、2種類の薬剤の識別不能性を確認した後、無作為に割り付けた。key codeは終了時までコントローラーが保管し、被験者、検者には知らされなかった。なお、投与は患者来院順に薬剤番号の小さいものから行った。

4) 観察ならびに検査項目

① 鼻症状

鼻症状は、Fig. 1に示すごとく、季節前投与開始前、初期終了時、術期終了時に奥田の重症度分類に従い⁷⁾無症状、軽症、中等症、重症の4段階にそれぞれ1, 2, 3, 4のスコアを付して表した。

② アレルギー検査

症例は問診、鼻汁中好酸球検査、皮膚テスト、およびRAST (radioallergosorbent test) によってアレルギーの診断および抗原決定を行った。

③ 鼻粘膜粘液上皮層内の好塩基性細胞

投与前、初期終了時、後期終了時に阪大式両頭鋭匙（永島医科器械）で下鼻甲粘膜前端部を擦過した。検者によって擦過片量が異なるのを防ぐため同一者によって擦過を行った。その結果、1擦過によって約4 mm²×40 μmの擦過片が得られた。採取した粘膜をスライドガラス上に乗せ薄くひきのばした。95%メタノールで5分間固定後、ハンセル液（エオジンノステイン鳥居）をスライドガラス上に滴下し40～50秒間染与した。水洗し余分の染色液を除きアルコールで脱色し、95%キシレン液に透徹を2～24時間実施した。乾燥後

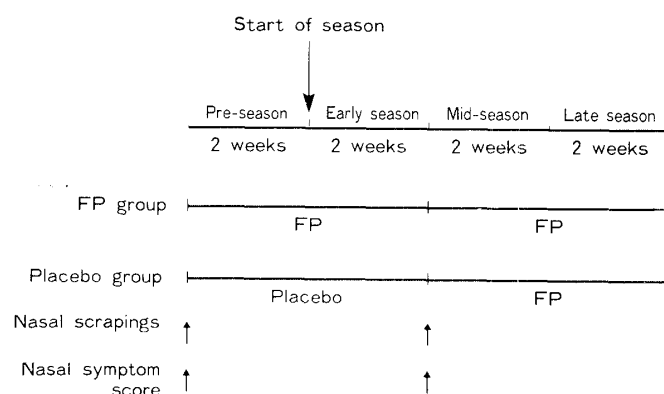


Fig. 1. Study schedule.

バイオライトで封入し検鏡した。検鏡は150倍率で行い好塩基性細胞なし（－），散在性（＋），群をなしている（＋＋），（＋）と（＋＋）の間を（＋）とした⁸⁾。

④ 鼻粘膜粘液上皮層内の好酸球

上記と同時期、同様の方法でスミア標本作製後好酸球数をカウントし、同様の基準で（－），（＋），（＋＋），（＋＋）に分類した⁸⁾。

⑤ 鼻粘膜粘液上皮層のヒスタミン含有量

上記と同時期、同様の方法で採取した粘膜擦過片を蒸留水0.5ml中で3回凍結融解した後、ヒスタミンキット（Immunotech S.A. France）を用いラジオイムノアッセイ法で測定した。

⑥ 鼻粘膜粘液上皮層の eosinophil cationic protein (ECP) 含有量

上記と同時期、同様の方法で採取した粘膜擦過片を蒸留水0.5ml中で3回凍結融解を繰り返した後、ECP測定キット（Pharmacia, Sweden）を用いラジオイムノアッセイ法で測定した。

3. スギ花粉量の測定

試験期間中の空中飛散スギ花粉量は、東京都衛生局の公表データ（Durham型標準花粉検索器）を用いた。また、スギ花粉飛散開始日の予想は、東邦大学薬学部データのデータを用いた。

4. 統計

統計処理は、Wilcoxonの1標本検定を用いた。また、数値は平均±S.E.で示し、有意水準は両側5%未満とした。

結 果

1. 臨床症状（Fig. 2）

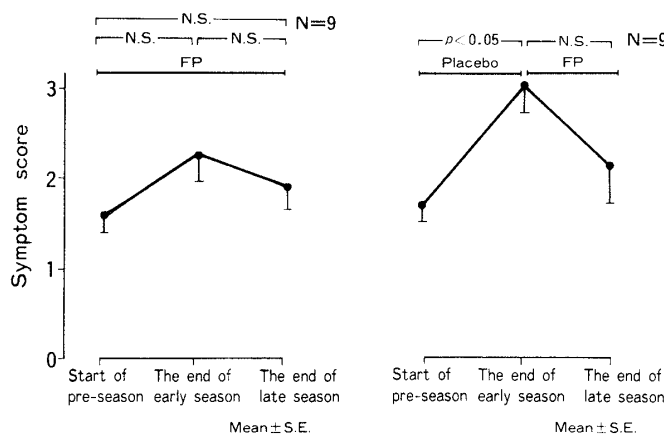


Fig. 2. Changes in the scores of nasal symptom by FP or placebo treatment.

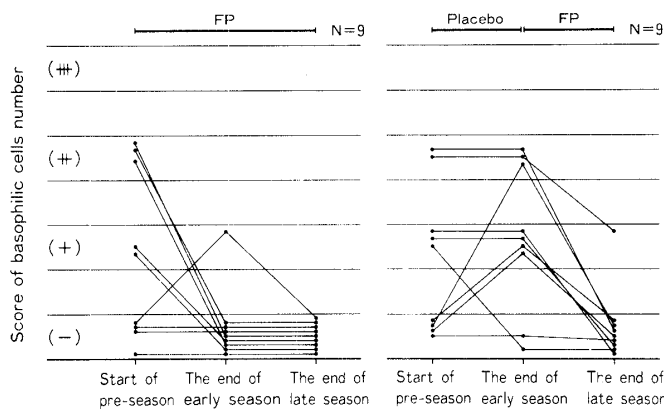


Fig. 3. Changes in the number of basophilic cells by FP or placebo treatment.

1) 実薬投与群

鼻症状の重症度スコアの平均は投与前 1.56 ± 0.18 , 季節初期終了時 2.22 ± 0.28 , 季節後期終了時 1.89 ± 0.26 であった。統計的に投与前, 初期終了時, 後期終了時の群内に有意の差は認められなかった。

2) プラセボ群

投与前重症度スコアの平均が 1.67 ± 0.17 , 季節初期終了時 3.00 ± 0.29 , 季節後期終了時 2.11 ± 0.39 であった。季節初期終了時は投与前に比べ統計的に有意な重症度スコアの上昇をみた。季節後期終了時は初期終了時に比べ重症度スコアの減少をみたが、統計的に有意の差はなかった。

2. 鼻粘膜粘液上皮層中の好塩基性細胞 (Fig. 3)

1) 実薬投与群

9 症例中 5 症例は投与前陽性であった好塩基性細胞が季節初期終了時, 後期終了時には陰性となった。3 症例は投与前, 初期終了時, 後期終了時ともに好塩基

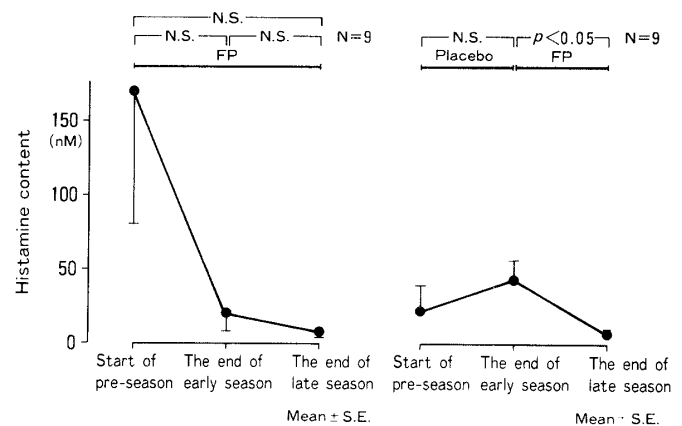


Fig. 4. Changes in histamine content by FP or placebo treatment.

性細胞は陰性であった。1 症例のみ投与前陰性であった好塩基性細胞が季節初期終了時陽性となり季節後期終了時再び陰性となった。

2) プラセボ群

9 症例中 5 症例は好塩基性細胞が投与前より陽性でそのうち 4 症例は季節初期終了時に陽性, 季節後期終了時において消失をみたが他の 1 症例は季節初期終了時, 後期終了時とも好塩基性細胞は陰性であった。3 症例は投与前に好塩基性細胞は陰性で季節初期終了時に好塩基性細胞が陽性化した後期終了時に消失した。また 1 症例は季節時, 症状の増悪を認めたにもかかわらず投与前, 初期終了時, 後期終了時とも好塩基性細胞の出現を認めなかった。

3. 鼻粘膜粘液上皮層擦過片中のヒスタミン含有量 (Fig. 4)

1) 実薬投与群

投与前の平均ヒスタミン総含有量は, 172.7 ± 89.4 nm, 季節初期終了時は 20.1 ± 8.1 nM, 季節後期終了時は 8.2 ± 1.9 nM であった。投与前, 初期終了時, 後期終了時とヒスタミン量は減少傾向を示したが、群内に統計的有意の差は認められなかった。

2) プラセボ群

投与前の平均ヒスタミン総含有量は 21.9 ± 14.3 nM, 季節初期終了時は 44.3 ± 10.8 nM, 季節後期終了時は 7.4 ± 1.6 nM であった。投与前に比し初期終了時は増加傾向, 後期終了時は減少傾向を示した。投与前と初期終了時の群内に有意の差は認められなかったが後期終了時は初期終了時に比べ有意のヒスタミン含有量の低下を認めた。

鼻粘膜粘液上皮層擦過片中のヒスタミン量が同材料の好塩基性細胞数と相関するか実薬投与群, プラセ

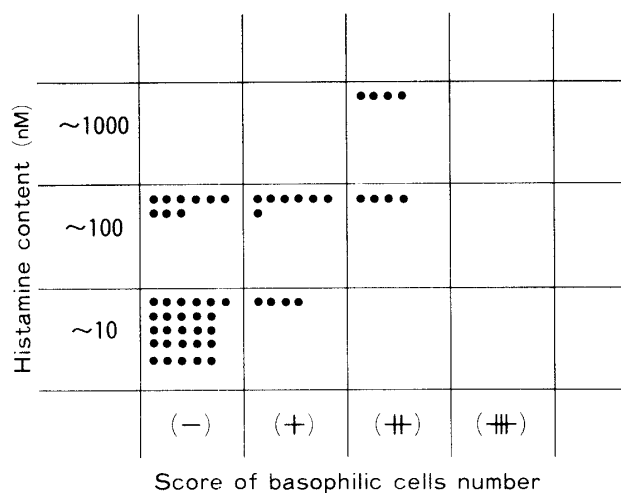


Fig. 5. Relationship between histamine content and basophilic cells number.

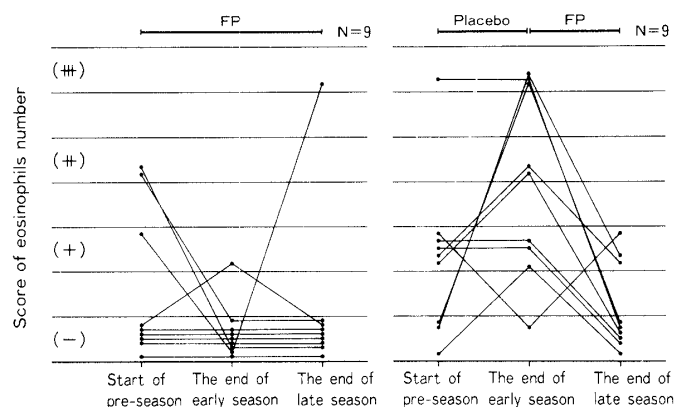


Fig. 6. Changes in the number of eosinophils by FP or placebo treatment.

ボー群の投与前, 初期終了時, 後期終了時の好塩基性細胞数とヒスタミン量の関係をみた (Fig. 5). 擦過片中のヒスタミン量を10nM 以下, 100nM 以下, 1000nM 以下に分類した結果, 好塩基性細胞数との間に相関係数0.6056, $p < 0.0001$ で正の相関傾向が認められた (Spearman の順位相関係数).

4. 鼻粘膜粘液上皮層内の好酸球 (Fig. 6)

1) 実薬投与群

9 症例中 5 症例は投与前, 初期終了時, 後期終了時ともに好酸球を認めなかった. 2 症例は投与前に好酸球を認めたが季節初期終了時, 後期終了時は陰性になった. 1 症例は投与前に陽性であったが季節初期終了時に陰性となり後期終了時に再び陽性となった. 1 症例は投与前に陰性であったが初期終了時に陽性になり, 後期終了時に再び陰性となった.

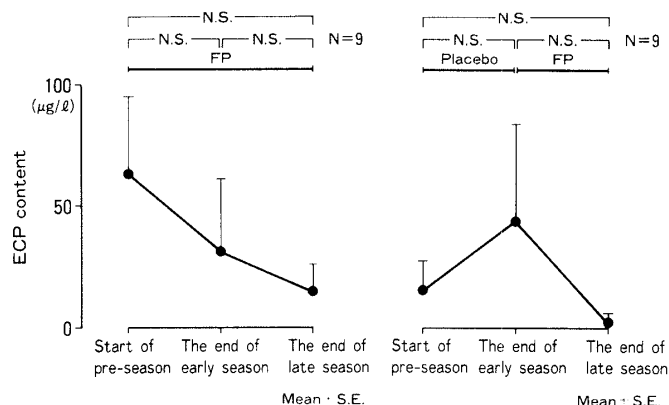


Fig. 7. Changes in ECP content by FP or placebo treatment.

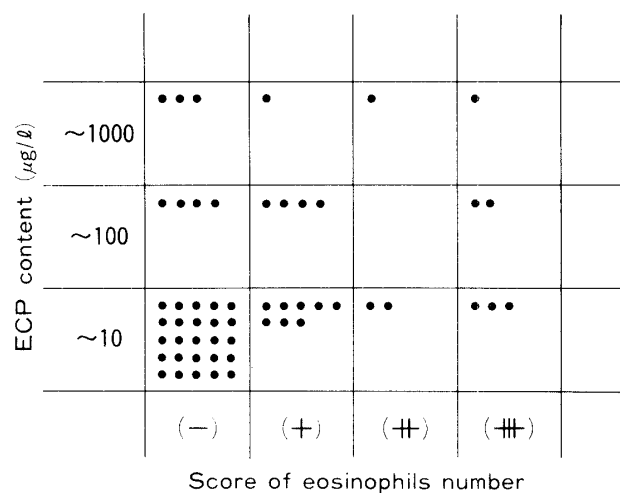


Fig. 8. Relationship between ECP content and eosinophils number.

2) プラセボ群

9 症例中 5 症例は投与前に比べ季節初期終了時に好酸球数の増加を認めたが後期終了時に再び投与前のレベルにもどった. 3 症例は投与前, 初期終了時に好酸球を認めたが後期終了時に好酸球の消失をみた. 1 症例は投与前に好酸球陽性であったが初期終了時に陰性となり再び後期終了時に陽性となった.

5. 鼻粘膜粘液上皮層擦過片中の ECP 含有量 (Fig. 7)

1) 実薬投与群

投与前の平均 ECP 含有量は $63.3 \pm 32.7 \mu\text{g/l}$, 季節初期終了時 $31.1 \pm 31.1 \mu\text{g/l}$, 後期終了時は $15.6 \pm 11.8 \mu\text{g/l}$ であった. 平均値は薬物投与によって減少したが投与前, 初期終了時, 後期終了時の群内に統計的有意の差は認められなかった.

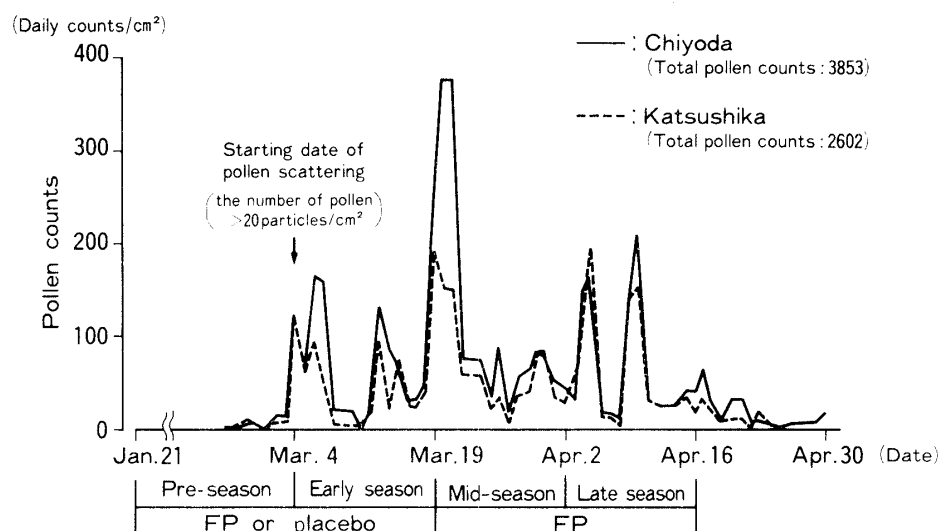


Fig. 9. Quantity of *Cryptomeria japonica* and *Chamaecyparis spp.* pollens scattering in the air.

(public data by Hygiene Bureau, Tokyo Metropolitan Government)

2) プラセボ群

投与前の平均 ECP 含有量は $15.9 \pm 8.3 \mu\text{g/l}$, 季節初期終了時は $43.9 \pm 38.4 \mu\text{g/l}$, 後期終了時は $3.1 \pm 2.0 \mu\text{g/l}$ であった。ECP は初期終了時に上昇, 後期終了時に減少が認められたが投与前, 初期終了時, 後期終了時の群内に統計的有意の差は認められなかった。

鼻粘膜粘液上皮層擦過片中の ECP 量が同材料の好酸球数と相関するか実薬投与群, プラセボ群の投与前, 初期終了時, 後期終了時の好酸球数と ECP 量の関係を見た (Fig. 8)。擦過片中の ECP 量を 10nM 以下, 100nM 以下, 1000nM 以下に分類した結果, 好酸球数との間には相関係数 0.2052, $p < 0.1412$ で有意の相関関係は認められなかった (Spearman の順位相関係数)。

6. スギ花粉量の測定

薬剤投与期間中のスギ花粉飛散量を Fig. 9 に示す。薬剤投与開始時は, スギ花粉の飛散は認められなかったが, 初期終了時 248 個/cm², 後期終了時 39 個/cm² (以上, 千代田区) の花粉飛散が認められた。

考 察

両頭鋭匙による下鼻甲粘膜擦過法によって得られた材料は粘膜表面の粘液層と上皮層のみが採取され出血もなく粘膜固有層まで達しない。よって, 鼻粘膜粘液上皮層中の浸潤細胞の検索には有効な手段であ

る⁹⁾。今回この操作によって得られた鼻粘膜材料を用い, 花粉飛散前より FP 投与を行った症例の鼻症状と浸潤細胞の変化をみた。すでに季節性アレルギー性鼻炎では抗原暴露にともない鼻粘膜粘液層に好塩基球, 好酸球, 上皮層にホルマリン感受性肥満細胞の出現をみ, その数は症状発現とよく相関することが報告されている⁷⁾¹⁰⁾。今回, 薬剤投与開始時にスギ花粉の飛散は認められなかったにもかかわらず粘液上皮層に好塩基性細胞, 好酸球の出現を認めた。これは対象にハウスダストを重複抗原にもつ症例が含まれていることによると考える。しかし, 実薬投与群とプラセボ群の投与前症状スコアは 1.56 ± 0.18 と 1.67 ± 0.17 で両群間に有意の差は認められず (Mann-Whitney の U 検定), ハウスダスト抗原が鼻症状におよぼす影響は両群間で差はないと考えた。さらに粘液上皮層中の好塩基性細胞数についても, 投与前両群間でほぼ同じ分布を示した。しかし, ヒスタミン含有量は, 実薬投与群で投与前に高値を示した。1 擦過片中のヒスタミン含有量は, 好塩基性細胞数 (－) 群では 10nM 以下, (+) 群では 100nM 以下の傾向を示したが, (++) 群では 100nM 以上 800nM 以下の広範囲にわたった。実薬投与群では投与前にヒスタミン含有量 750nM のものが 1 症例あり, 平均値の高値の原因になったと考えられる。粘液上皮層中の好酸球数は, 投与前に両群間で差を認めた。対象を花粉飛散前の症状が軽症以下に限定したが, 症状の強さと好酸球数は必ずしも平行しないため両群間に差がでたと考えられる。臨床症状の検討では実薬投与

群で投与前の症状スコアと季節初期終了時、後期終了時の症状スコアに有意の差はなく FP はスギ花粉による鼻症状発現をよく抑制した。それに対しプラセボ群では季節初期終了時に投与前に比べ有意に症状スコアの上昇を認め、FP が投与された後期には症状スコアの減少を認めた。これら実薬投与群とプラセボ群の症状スコアの変化は鼻粘膜擦過片中の好塩基性細胞数の変化とよく一致した (Fig. 2, 3)。Okuda らはステロイド剤である beclomethasone dipropionate 局所スプレーを通年性鼻アレルギー患者に 2 週間 (400 μ g/日) 使用し、使用前後の鼻粘膜粘液上皮層中の好塩基性細胞数を比較した。その結果、投与後有意の好塩基性細胞の減少を認め、同時に施行した抗原による誘発反応の低下を認めた¹¹⁾。この結果は FP 投与結果とよく一致した。鼻粘膜粘液上皮層中の好塩基性細胞は好塩基球と大部分はホルマリン感受性肥満細胞 (粘膜型肥満細胞) である¹²⁾。FP は花粉抗原の刺激による粘膜型肥満細胞の上皮層への出現を抑制する効果があることを示した。我々はさらに好塩基性細胞の存在を擦過片中のヒスタミン含有量から評価した。好塩基性細胞数とヒスタミン量は結果のごとく相関傾向が得られたことから (Fig. 5)、擦過片中のヒスタミンの測定は好塩基性細胞数を客観的に評価し得た。しかし好塩基性細胞 (++) 群はヒスタミン含有量にかなり差があるためヒスタミンの平均値をとった場合実薬投与群、プラセボ群ともに投与前と季節初期終了時の間に有意差は認められなかった。そこで、個々の症例について検討すると投与前に比べ季節初期終了時に擦過片中のヒスタミン含有量が 2 倍以上上昇した症例は、実薬投与群では 9 症例中 2 症例と少なかったがプラセボ群では 9 症例中 6 症例に認められた。これらの結果は粘液上皮層中の好塩基性細胞数を反映した。Pipkorn らは局所ステロイド剤の Budesonide を birch pollen アレルギー性鼻炎患者に使用し投与前後の生検鼻粘膜中の肥満細胞数のカウントとヒスタミン含有量を測定した。その結果、肥満細胞数は変化せずヒスタミン含有量の減少を認めたことからステロイド治療効果は肥満細胞数の減少ではなく肥満細胞内のヒスタミン合成を阻止すると考えた¹³⁾。この結果はステロイドの種類は異なるが我々の結果と反する。我々の鼻粘膜材料は粘膜擦過片に含まれる肥満細胞の大部分が粘膜肥満細胞であるのに対し生検粘膜標本は固有層に含まれている結合組織肥満細胞の動態が強く反映されたものと思われる。しかし、さらに行われた nasal

mucosal imprint 中の肥満細胞 (上皮層内肥満細胞) においても同様の結果を示しており我々の結果との矛盾は説明できない¹³⁾。

局所ステロイド投与前後の好酸球の動態について Meltzer ら¹⁴⁾は FP 2 週間投与前後の上皮層中の好酸球数を、Orgel ら¹⁵⁾は beclomethasone dipropionate 2 週間投与前後の鼻粘膜生検材料中の好酸球数を比較し、有意の減少を報告した。我々の結果も実薬投与群では季節初期終了時に好酸球の出現を認めたものは 9 症例中 1 症例に対し、プラセボ群では 9 症例中 8 症例であり FP は好酸球の出現をよく抑制した。すでに Andersson ら¹⁶⁾によって鼻腔洗浄液中の ECP、すなわち分泌型 ECP 量はグルココルチコステロイドによって有意に減少することが報告されている。そこで我々は、粘膜擦過片中の総 ECP 量の測定を試みた。今回の結果は、実薬投与群で減少傾向に、プラセボ群のプラセボ投与の時期で上昇傾向に、実薬投与時期に減少傾向を示したが有意の差は得られなかった。また、粘膜擦過片中の総 ECP 量は好酸球数を必ずしも正確に反映しているとは言えなかった。アレルギー反応の場である粘液上皮層中の好酸球はすでに脱顆粒をおこし分泌型 ECP として ECP を放出している可能性がある。我々は擦過片中の総 ECP 量 (貯溜型 ECP + 分泌型 ECP) を測定した。しかし、擦過片中の好酸球から分泌された ECP 全量が擦過片中に存在するか否か不明である。よって、擦過片中の活性型好酸球数の割合によって ECP 量が増加する可能性がある。また、3 回の凍結融解が擦過片中の好酸球を 100% 破壊し貯溜型 ECP を正確に測定し得たか否か問題がある。さらに血液中では ECP の半減期は 30 分あるいはそれ以下で抗原吸入後にはさらに短縮するとの報告もあり¹⁷⁾、擦過片におけるこれらの検討が今後必要であると考えた。

花粉季節前より実薬投与を行った実薬投与群ではプラセボ群に比べ季節初期終了時に症状スコアの増加の抑制、好塩基性細胞数、好酸球数の減少傾向が認められた。これらの結果は、FP の季節前における投与は季節初期終了時において有効であることを示した。

文 献

- 1) Phillipps, G.H.: Structure-activity relationships of topically active steroids the selection of fluticasone propionate. *Respir. Med.* 84(Suppl. A), 19-23, 1990.

- 2) Mackay, I.S.; Topical medical management of allergic conditions of the nose. Part 2: Intranasal steroids. "Rhinitis: Mechanisms and Management", pp.183-198, 1989.
- 3) 奥田 稔, 池園哲郎, 村山雅庸: Fluticasone propionate エアゾール剤の臨床的検討 (第1報) —単回および連続投与による臨床第 I 相試験, 耳鼻と臨床 38(Suppl. 1), 299-309, 1992.
- 4) 奥田 稔, 海野徳二, 佐々木好久, 富田 實, 松永 亨, 他: fluticasone propionate エアゾール剤の臨床的検討 (第2報) —通年性鼻アレルギーに対する至適用量の検討, 耳鼻と臨床 38(Suppl. 1), 310-332, 1992.
- 5) Okuda, M. and Otsuka, H.: Basophilic cells in allergic nasal sections. *Arch. Otorhinolaryngol.* 214, 283-289, 1977.
- 6) Ohtsuka, H. and Okuda, M.; Important factors in the nasal manifestations of allergy. *Arch. Otorhinolaryngol.* 233, 227-235, 1981.
- 7) 奥田 稔: 鼻アレルギー. 金原出版, 東京, p.137, 1988.
- 8) 大塚博邦, 奥田 稔, 高橋光明, 宇佐神篤, 打越進: 鼻アレルギー鼻汁好酸球増多の判定, 耳鼻臨床 71, 445-451, 1978.
- 9) Okuda, M., Ohtsuka, H. and Kawabori, S.: Basophil leukocytes and mast cells' in the nose. *Eur. J. Respir. Dis.* 64(Suppl. 128), 7-14, 1983.
- 10) 奥田 稔: 鼻アレルギー. 金原出版, 東京, p.60, 1988.
- 11) Okuda, M., Sakaguchi, K. and Ohtsuka, H.: Intranasal beclomethasone: Mode of action in nasal allergy. *Ann. Allergy* 50, 116-120, 1983.
- 12) Okuda, M., Sakaguchi, Y., Suzuki, F., Ohtsuka, H. and Kawabori, S.; Ultrastructural heterogeneity of the basophilic cells in the allergic nasal mucosa. *Ann. Allergy* 54, 152-157, 1985.
- 13) Pipkorn, U. and Enerback, L.: Nasal mucosal mast cells and histamine in hay fever, effect of topical glucocorticoid treatment. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 84, 123-128, 1987.
- 14) Meltzer, E.O., Orgel, H.A., Bronsky, E.A., Furukawa, C.T., Grossman, J., et al.: A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 221-230, 1990.
- 15) Orgel, H.A., Meltzer, E.O., Kemp, J.P. and Welch, M.J.: Clinical, rhinomanometric, and cytologic evaluation of seasonal allergic rhinitis treated with beclomethasone dipropionate as aqueous nasal spray or pressurized aerosol. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77, 858-864, 1986.
- 16) Andersson, M., Andersson, P., Venge, P. and Pipkorn, U.: Eosinophils and eosinophil cationic protein in nasal lavages in allergen-induced hyperresponsiveness; effect of topical glucocorticosteroid treatment. *Allergy* 44, 342-348, 1989.
- 17) Venge, P. and Carlson, M.: Eosinophil granule proteins in bronchial asthma. In "Eosinophils, Allergy and Asthma" (ed. by A.B. Kay), Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp.96-105, 1990.

THE EFFECT OF FLUTICASONE PROPIONATE TOPICALLY DOSED PRIOR TO THE
POLLEN SCATTERING SEASON ON CELLULAR INFILTRATION
INTO THE SURFACE OF NASAL MUCOUS MEMBRANE IN
PATIENTS WITH JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Masaki Onishi, Xiao Suihou, Kimihiro Okubo, Masakazu Ikeda, Kazuhiko Yokoshima and Minoru Okuda
Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

In order to examine fluticasone propionate's mechanism of inhibiting nasal allergic symptoms, topical dosing of FP to patients with Japanese cedar pollinosis was started before the pollen scattering season, and the kinetics of basophilic cells and eosinophils which infiltrated into the surface of nasal mucous membrane were observed.

Patients with Japanese cedar pollinosis were divided into two groups. Before and in the early period of the pollen scattering season, one group received FP and the other group a placebo, topically into the nostrils. In the mid and late season, both groups were treated with FP topical dosing. The study was carried out in the double blind manner. In the pre-, early and late season, specimens were scraped from the nasal mucosal surface, basophilic cell and eosinophil counts in the specimens were measured, and histamine and ECP contents in the specimens were also determined.

Topical use of FP starting pre-season significantly inhibited symptoms of Japanese cedar pollinosis, as well as accumulation of basophilic cells and eosinophils in the nasal mucosal surface. Histamine and ECP contents in the nasal specimens tended to decrease with the topical use of FP.
