

〔原 著〕

タートラジン（黄色4号）で誘発された薬物喘息についての検討

名古屋大学医学部第一内科

伊藤 隆 安田行信 戸谷康信
高納 修 下方 薫**Key words :** Aspirin — bronchial asthma — durg induced —
plasma histamine level — tartrazine

（受付：6月18日，1983）

緒 言

近年アレルギー学的検査手技の進歩などにより，外因型喘息に関してはその発症機序がしだいに明らかになってきているが，内因型喘息については現在なお不明な点が多い．内因型喘息のうち特に難治性と考えられるものでは，アスピリンをはじめとする種々の解熱鎮痛剤に対して過敏性を示すことが稀ではないことは良く知られている¹⁾²⁾．さらにこれらの症例では，薬剤や食品の着色剤として広く使用されているタートラジン（黄色4号）に対しても過敏性を示し³⁾，両者によって喘息症状が引き起こされる，すなわち解熱鎮痛剤とタートラジンの間に交差過敏性を有するとされている^{4)~10)}．私どもは以前より，内因型と考えられる気管支喘息症例に対して，通常のアレルギー学的検索のほかに，解熱鎮痛剤，着色剤に対する反応性を検討してきた．今回，経過より服用薬剤に起因する喘息と考えられ，内服負荷試験で筋弛緩剤に含有されているタートラジンによる喘息と診断したが，アスピリン，メフェナム酸などの解熱鎮痛剤では発作が誘発されなかった気管支喘息症例を経験したので報告する．

症 例

46才男性，職業は製鉄会社作業班長．

1) 現病歴

1977年ごろより秋に咳嗽，喘鳴があり，近医に通院していた．1980年8月より咳嗽，喘鳴が例年より早く

また強く現れ，呼吸困難もあり，9月1日某総合病院内科を受診し気管支喘息と診断された．気管支拡張剤の投与を受けたが，薬剤内服開始後も症状は改善せず，9月5日呼吸困難増強のため再び同院受診．吸入，アミノフィリンの静注を受けたが十分な改善がなく，9月6日同院に入院した．副腎皮質ホルモン剤を含む点滴静注の処置により症状は軽快した．しかし以後もときに強い呼吸困難発作があり同様の処置を必要とした．9月22日左側背部痛があり解熱鎮痛剤と筋弛緩剤を通常量内服したところ，翌9月23日に強い呼吸困難出現し，薬物喘息の疑いで精査のため名古屋大学第一内科に転院した．

2) 入院時現症および検査成績（表1）

身長170cm，体重66kg，栄養良．意識清明で呼吸困難感なし．体温36.5℃．皮膚，球および腋結膜に貧血および黄疸を認めない．心音清で胸部にラ音は聴取されない．末梢血では白血球8200，好酸球24％と好酸球増多を認めたが，その他には血液生化学，血清反応などに著変を認めない．アレルギー学的検査についても血清IgEが495U/mlとやや高値を示したが，皮内反応では室内塵，ダニ，カンジダなど二十二種施行し石崎の基準によって判定を行ったが陽性アレルゲンは認められなかった．アセチルコリン吸入閾値は3分法で測定したが780rであった．

3) 薬剤内服負荷試験

薬剤内服負荷試験は全ての薬剤を中止し，呼吸困難などの症状がない日の午前10時より始めた．薬剤内服後の症状の変化と，オートスパイロメーターによる一秒量の変化を指標とした．薬剤内服負荷試験に先立って本症例の症状と一秒量の日内変動を検討したが，有意な変動は示さなかった．本症例の予測肺活量は3.87

Abbreviation: SRS slow reacting substance

表1 入院時検査所見

末梢血		血液化学	
赤血球数	471×10 ⁴	総蛋白	7.3g/dl
ヘモグロビン	15.3g/dl	アルブミン	58.1%
ヘマトクリット	45.4%	α ₁ -グロブリン	3.5%
白血球	8200	α ₂ -グロブリン	8.0%
好塩基球	1%	β-グロブリン	13.0%
好酸球	24%	γ-グロブリン	17.2%
桿状核	5%	A/G	1.39
多核球	33%	BUN	14.0mg/dl
リンパ球	26%	クレアチニン	1.4mg/dl
単球	11%	尿酸	6.4mg/dl
血小板	16.5×10 ⁴	コレステロール	125mg/dl
赤沈	12mm/hr	GOT	17u
尿所見		GPT	12u
蛋白	(±)	アルカリホスファターゼ	5.5u
糖	(-)	LDH	190u
沈渣	異常なし	コリンエステラーゼ	1.21ΔPH
血清反応	CRP (±)	総ビリルビン	0.7mg/dl
	寒冷凝集反応16倍	直接ビリルビン	0.7mg/dl
STS	(-)	TTT	3単位
検痰	著変なし	ZTT	8単位
		Na	140mEq/L
		Cl	105mEq/L
		K	3.6mEq/L

1で、以後の内服負荷試験前の一秒量はすべて2.95l以上であった。

詳細な問診より呼吸困難が誘発されたと推定された薬剤は、解熱鎮痛剤であるメフェナム酸カプセルと筋弛緩剤であるクロールメザノン錠であった。そこでまずメフェナム酸カプセルを2カプセル内服させ、その後4時間まで症状と一秒量の変動を検討したが有意な変動はなかった。次にクロールメザノン錠を2錠内服させると、内服後40分ごろより咳嗽、喘鳴とともに呼吸困難が出現した。内服後2時間で一秒量は20%以上低下し、4時間後でもなお低下の持続を示した(図1)。

上記の誘発試験の結果より、呼吸困難はクロールメザノン錠により誘発されたと考えられた。この錠剤は茶褐色の外観を呈し、クロールメザノン原末のほかに着色剤であるタートラジン(黄色4号)、サンセットイエロー(黄色5号)を含んでいることから、次にこれらの各成分にわけて内服負荷をおこなった。なお具体的な含有量についての情報が得られなかったので内服負荷はアスピリン喘息研究会での末次らの標準化案に従っておこなった¹⁰⁾。タートラジンはダイワ化成のものを用いた。

クロールメザノン2錠と等量のクロールメザノン原末200mg内服では一秒量は不変であった。一方タートラジン(黄色4号)0.25mgを内服させると、内服後1

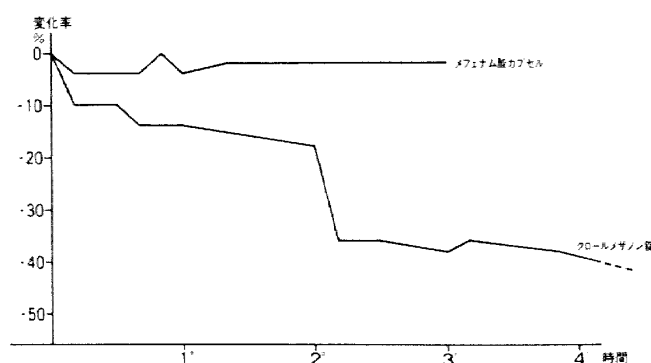


図1. 内服時の一秒量の変動(メフェナム酸カプセル, クロールメザノン錠)。

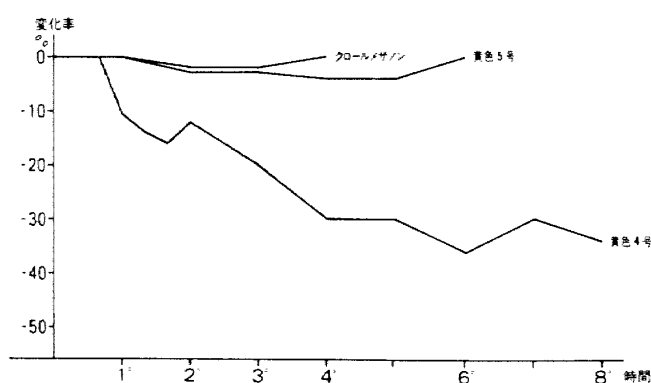


図2. 内服時の一秒量の変動(クロールメザノン錠, 黄色4号, 黄色5号)。

時間より呼吸困難出現。同時に一秒量の低下が認められクロールメザノン錠による内服負荷と同様の変動を示した。サンセットイエロー(黄色5号)0.25mg内服では有意な一秒量の低下は示さなかった(図2)。

これらの一連の内服負荷試験により、呼吸困難発作は本邦でも食品、薬剤に広く使用されているタートラジンによるものであり、タートラジン喘息と診断した。

タートラジンにより誘発される喘息は解熱鎮痛剤と交差過敏性があり、解熱鎮痛剤でも発作が誘発されると報告されているのでメフェナム酸のほかにアスピリン300mgの内服負荷をおこなったが内服後の症状の変化、有意な一秒量の変動はなかった。また同様に交差過敏性があるとされるパラベン(パラオキシン安息香酸エステル類)も静注法により検討したが負荷後の症状の変化、有意な一秒量の変動はなかった。

4) 血漿ヒスタミン値の変動

タートラジン負荷時に経時的に採血(前, 30分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 6時間, 8時間)をおこない血漿ヒスタミン値を大倉らの方法による高速液体クロマトグラフィー法で測定¹¹⁾し、一秒量の変動

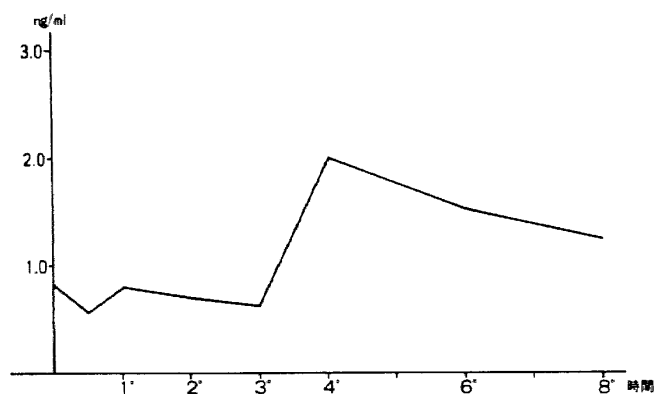


図3. タートラジン（黄色4号）内服時の血漿ヒスタミン値の経時的変動。

との相関を検討した。血漿ヒスタミン値は負荷前0.94 ng/mlであったが、一秒量が20%以上低下した4時間後に急速に上昇して1.98 ng/mlと最高を示し、以後時間の経過とともに減少した（図3）。

5) SRS 遊離能の検討

負荷前に採血した血液から EDTA 加デキストランを用いて多核白血球を分離し、その多核白血球 5×10^6 個に対して calcium ionophore A 23187 $1 \mu\text{g}$ を用いて細胞からの SRS (slow reacting substance) 遊離能を検討した¹²⁾。モルモット回腸を使用して bioassay で測定すると2133uと高値を示した。

考 察

アニリン系色素であるタートラジンは、欧米はもとより本邦でも最も頻用されている合成着色剤で、食品さらに医薬品にも添加されている。1959年 Lockey により副腎皮質ホルモン剤に添加されたタートラジンによる3例の蕁麻疹例の報告³⁾がありタートラジン過敏性が注目された。さらにタートラジンがアスピリン喘息の発作を誘発する。すなわち両剤に交差過敏性があることが1967年 Chafee と Settupane により報告された⁴⁾。同年 Samter や Beers¹⁾ は、半数がアスピリン過敏性と考えられる80例の気管支喘息入院患者に二重盲検法で25mgのタートラジンを服用させると、3例に鼻漏や気道収縮を認め、その3例ともアスピリン過敏性があったとしている。しかしアスピリンとタートラジンの交差過敏性は、解熱鎮痛剤間でのように高いものではないとしている。

1975年 Settupane らの報告⁵⁾では、40例のアスピリ

ン不耐者においてタートラジン0.44mgを負荷することにより6例が過敏性を示し、40例の健常人においては全例過敏性は認められなかった。タートラジンに過敏な6例のうち3例は蕁麻疹であり、アスピリンを負荷した場合も蕁麻疹であった。残りの3例は急性の気道収縮を示したが、アスピリンでも同様の気道収縮をおこした。以上の事実から、アスピリン不耐者には2つの亜型があって、気道収縮を示すものと蕁麻疹や血管性浮腫をおこすものとに分けられ、タートラジンとアスピリンの交差反応はその亜型とも一致しておこるとしている¹³⁾。さらにタートラジンによる反応は軽症であると述べている。

これまでの報告の多くはタートラジンに過敏性を示す症例がどの程度存在するかについての検討である。そのため交差過敏性の検討の対象となる症例がすでにアスピリン過敏性の可能性が高い集団であることが多く、タートラジン過敏性のないアスピリン過敏症例が多く存在するのに対し、アスピリン過敏性のないタートラジン過敏症は稀である¹⁴⁾。

Rosenhall ら¹⁵⁾は504症例（400例喘息、104例鼻炎）にアスピリン100mg、タートラジン10mgを負荷したところ、81例がアスピリン過敏であり、そのうち14例（17%）がタートラジンにも過敏を示した。一方、アスピリンに過敏性を示さなかった症例では、4例（約1%）がタートラジンに過敏性を示したと報告している。これに対して Weber らの報告⁷⁾では、自験例44例のうち7例がタートラジン陽性であったが、二重盲検法で検討すると7例全例が陰性であったことから、Rosenhall らの報告¹⁵⁾でタートラジン陽性率が高いのは偽薬による検討がなされていないため、気管支拡張剤の中止による症状の悪化や反復する肺機能測定によって反射性気道収縮が起こり、そのため偽陽性のものが含まれているのではないかとしている。

タートラジン喘息、特に本症例のように交差過敏性を示さない喘息は稀であると考えられる。それは、タートラジン過敏性は蕁麻疹や鼻炎の型であらわれやすいことや、喘息症状が比較的軽症であることが多いため気づかれない可能性もあると考えられる。またタートラジン過敏性の検討のための負荷量が一定でないことも比較検討を困難にしている。

今回の症例では二重盲検による検討はおこなっていないが、薬剤負荷試験前の全薬剤中止では症状および一秒量の日内変動は認められず、問診により入院中にもタートラジンを含むと考えられる食品の摂取により

同様の発作があったことがあきらかとなった。またアスピリン喘息症例であっても短期間に繰り返しアスピリンを投与すると誘発されなくなる、いわゆる不応期を示すことがある¹⁶⁾¹⁷⁾ため、私どもは誘発試験を十分間隔をあけて施行した。

以上より本症例は解熱鎮痛剤と交差過敏性のないタートラジン喘息であり、稀な症例と考えられる。

さらに発症機序について考えてみると、アスピリンをはじめとする解熱鎮痛剤喘息の成因に関しては、1971年のVaneの報告¹⁸⁾以来プロスタグランディン生合成阻害による酸性解熱鎮痛剤の共通の薬理作用によると考えられ、そのため解熱鎮痛剤間で交差過敏性があるとされている。一方、タートラジンに関しては解熱鎮痛剤のようにプロスタグランディン生合成阻害作用はないとする報告が多い^{19)~21)}。症状発現には異なった機序による可能性が考えられるが、各症例においてなぜ解熱鎮痛剤と交差過敏性があるのかは現在明らかではない。タートラジン喘息における症状発現の機序について私どもはchemical mediatorの面からの検討を行った。すなわちタートラジン負荷時に一秒量と同時に血漿ヒスタミン値を経時的に検討した。血漿ヒスタミン値の本症例での意義¹¹⁾²²⁾²³⁾については不明な点も多いが、本症例では一秒量が20%以上低下した時点で血漿ヒスタミン値の上昇が認められることにより、症状発現にヒスタミンの関与の可能性が考えられる。また負荷前での多核白血球からのSRS遊離能は2133uと高く、本症の症状発現についてSRSの関与も考えられる。

本症例の経過を改めて検討すると、転院前の病院ではタートラジンを含んだ薬剤が投与されていた。そのことが喘息に対する処置がなされていたにもかかわらず、薬剤に対して良好な反応を示さなかった理由であったと考えられる。なおメフェナム酸カプセルにもタートラジン(黄色4号)が含まれているが、1カプセルの含有量は数 μ g程度と考えられ今回の誘発量よりもはるかに微量であり、内服負荷試験に影響を示さなかったと考えられた。本症例はタートラジンの除外により予後は良好であった。

文 献

- 1) Samter, M. and Beers, R.F. Jr.: Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J. Allergy* 40, 281-293, 1967.
- 2) Samter, M. and Beers, R.F. Jr.: Intolerance to

- aspirin. *Ann. Intern. Med.* 68, 975-983, 1968.
- 3) Lockey, S.D.: Allergic reactions due to FD & C Yellow No. 5 Tartrazine, an aniline dye used as a coloring and identifying agent in various steroids. *Ann. Allergy* 17, 719-721, 1959.
- 4) Chafee, F.H. and Settipane, G.A.: Asthma caused by FD & C approved dyes. *J. Allergy* 40, 65-72, 1967.
- 5) Settipane, G.A. and Pudupakkam, R.P.: Aspirin intolerance. III. Subtypes, familial occurrence, and cross-reactivity with tartrazine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56, 215-221, 1975.
- 6) Farr, R.S., Spector, S.L. and Wangaard, C.H.: Evaluation of aspirin and tartrazine idiosyncrasy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64, 667-668, 1979.
- 7) Weber, R.W., Hoffman, M., Raine, D.A. Jr. and Nelson, H.S.: Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64, 32-37, 1979.
- 8) 趙 康明, 牛山 允, 北嶋征男, 中野一義: アスピリンおよびタートラジンによる気管支喘息の2症例. *アレルギー* 27, 631-637, 1978.
- 9) 北嶋征男, 牛山 允: アスピリンおよび合成着色料に過敏な小児の気管支喘息・慢性蕁麻疹の9例. *アレルギー* 30, 16-24, 1981.
- 10) 末次 勸: 解熱鎮痛剤過敏性喘息に関する臨床的研究—その臨床像を中心として—. *京大胸部研紀要* 15, 43-59, 1982.
- 11) 今田義郎, 吾郷晋浩, 手嶋秀毅, 永田頌史, 榎 吉彦: アレルギー性疾患における血漿ヒスタミン値について. (I)測定方法および血漿ヒスタミン値と血清IgE値の相関について. *アレルギー* 29, 970-975, 1980.
- 12) 吉田象二, 富岡玖夫, 熊谷 朗: ヒト白血球由来のslow reacting substance (SRS)に関する研究第1報 ヒト多核白血球よりのslow reacting substanceの遊離. *アレルギー* 29, 179-186, 1980.
- 13) Settipane, G.A.: Adverse reactions to aspirin and related drugs. *Arch. Intern. Med.* 141, 328-332, 1981.
- 14) Zlotlow, M.J. and Settipane, G.A.: Allergic potential of food additives: A report of a case of tartrazine sensitivity without aspirin intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 30, 1023-1025, 1977.
- 15) Rosenhall, L. and Zetterstrom, O.: Hypersensitivity to analgesics, preservatives and food colorants in patients with asthma or rhinitis. III. Cross reactions and clinical symptoms. *Acta Univ. Upsaliensis* 269, 75-97, 1977.

- 16) Zeiss, C.R. and Lockey, R.F.: Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 57, 440-448, 1976.
- 17) Stevenson, D.D., Simon, R.A. and Mathison, D. A.: Aspirin-sensitive asthma: Tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.* 66, 82-88, 1980.
- 18) Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature [New Biol.]* 231, 232-235, 1971.
- 19) Gerber, J.G., Payne, N.A., Oelz, O., Nies, A.S. and Oates, J.A.: Tartrazine and the prostaglandin system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 289-294, 1979.
- 20) Vargaftig, B.B., Bessot, J.C. and Pauli, G.: Is tartrazine-induced asthma related to inhibition of prostaglandin biosynthesis? *Respiration* 39, 276-282, 1980.
- 21) 石原陽子, 浅田由美, 北村 諭, 小坂樹徳, 山中れい子, 末次 勲, 榊原博樹, 梅田博道: tartrazine 喘息の成因に関する実験的研究. *日胸疾会誌* 16, 435-439, 1978.
- 22) 小松道俊: 気管支喘息における histamine に関する研究 第2報 発作時における全血および血漿 histamine の変動. *アレルギー* 27, 914-918, 1978.
- 23) Stevenson, D.D., Arroyave, C.M., Bhat, K.N. and Tan, E.M.: Oral aspirin challenges in asthmatic patients: A study of plasma histamine. *Clin. Allergy* 6, 493-505, 1976.

TARTRAZINE-INDUCED ASTHMA WITHOUT ASPIRIN INTOLERANCE

Takashi Itoh, Yukinobu Yasuda, Yasunobu Totani,
Osamu Kounou and Kaoru Shimokata

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

It is well known that antipyretic-analgesics are not unusual provocative substances for asthmatic patients, and that there is a cross-hypersensitivity between these drugs and tartrazine. However, tartrazine-induced asthma without Aspirin intolerance has rarely been reported. When we carried out the oral challenge test on a 46-year-old man who was suspected of suffering from drug-induced asthma, the patient was diagnosed as having tartrazine-induced asthma, but not as an aspirin-induced asthma. Plasma histamine level was 0.94 ng/ml before the challenge, and 1.98 ng/ml after the challenge, and at the same time FEV_{1.0} significantly decreased. Slow reacting substance (SRS) released from polymorphonuclear neutrophils before the challenge was 2133U. These observations might indicate that chemical mediators play a significant role in tartrazine-induced asthma. The prognosis was much better after the elimination of tartrazine.