

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4885362号
(P4885362)

(45) 発行日 平成24年2月29日(2012.2.29)

(24) 登録日 平成23年12月16日(2011.12.16)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)

A 6 1 K 31/4174

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/02

請求項の数 6 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-617890 (P2000-617890)
 (86) (22) 出願日 平成12年4月14日(2000.4.14)
 (65) 公表番号 特表2002-544228 (P2002-544228A)
 (43) 公表日 平成14年12月24日(2002.12.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/010062
 (87) 国際公開番号 W02000/069431
 (87) 国際公開日 平成12年11月23日(2000.11.23)
 審査請求日 平成19年1月26日(2007.1.26)
 (31) 優先権主張番号 09/312,168
 (32) 優先日 平成11年5月14日(1999.5.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 501441957
 セルラー サイエンスズ インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国、ニュー ジャージー O
 8822、フレミントン、ピーオー ボッ
 クス 968
 (74) 代理人 100064012
 弁理士 浜田 治雄
 (72) 発明者 カーツ、スタンリー、イー
 アメリカ合衆国、ニュー ジャージー O
 8850、ミルタウン、リーヴァー アペニ
 ユー 369

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症反応により生ずる哺乳動物の鼻および副鼻腔の病気を処置する方法および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (a) 水と、
 (b) 0.65重量%塩化ナトリウムと、
 (c) 5mMピルビン酸ナトリウムと、
 (d) 緩衝剤と、必要に応じ
 (e) 保存料

とを含む点鼻溶液であって、該点鼻溶液は鼻加湿塩水溶液であり、緩衝されると共に等張性にされることを特徴とする鼻炎、エオシノフィリア症候群、副鼻腔炎および鼻詰まりに関する症状の予防および／または処置のための点鼻溶液。

【請求項 2】

緩衝剤が重炭酸ナトリウム、燐酸二ナトリウム／燐酸ナトリウムおよび一塩基性燐酸カリウム／水酸化ナトリウムから選択されることを特徴とする請求項1に記載の点鼻溶液。

【請求項 3】

保存料がフェニルカルビノール、ベンズアルコニウムクロライドおよびチメロサルよりなる群から選択されることを特徴とする請求項1または2に記載の点鼻溶液。

【請求項 4】

点鼻溶液はさらに治療剤を含み該治療剤が、抗細菌剤、抗ウィルス剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、蛋白質、酵素、ホルモン、非ステロイド系抗炎症剤、サイトカイン、インシュリン、ビタミンおよびステロイドから選択される一つ以上の薬剤であることを特徴とす

る請求項 1 ないし 3 のいずれか一つに記載の点鼻溶液。

【請求項 5】

治療剤がオキシメタゾリンであることを特徴とする請求項 4 に記載の点鼻溶液。

【請求項 6】

必要とする患者の鼻腔に点鼻溶液を投与することからなる予防および／または処置において、鼻炎、エオシノフィリア症候群、副鼻腔炎および鼻詰まりに関する症状の予防および／または処置のための請求項 1 に記載の点鼻溶液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、炎症反応に関与する哺乳動物の鼻および副鼻腔の細胞により生じて哺乳動物細胞における望ましくない呼吸バースト、酵素および細胞シグナル剤の生成をもたらす哺乳動物における損傷および生ずる病気状態を予防および処置する療法に関するものである。さらに本発明は、この療法に使用される組成物にも関するものである。

【0002】

(背景技術)

反応性酸素物質は特に好気性代謝、薬物、毒素および他の生体異物の異化作用、紫外線および x 線照射、並びに侵襲性細菌を死滅させる食細胞（たとえば白血球）の呼吸バーストに呼応すると共に異物に呼応して細胞により発生する。たとえば過酸化水素が、特にストレスのかかった生存細胞により大抵の生存生物の呼吸に際し生成される。

【0003】

これら活性酸素物質は細胞を損傷しうる。この種の損傷の重要な例は脂質過酸化であって不飽和脂質の酸化的劣化に関与する。脂質過酸化は膜構造および機能に対し極めて有害であると共に、多くの細胞病理学的作用をもたらしうる。細胞はたとえば超氧化物ディスムターゼ、カタラーゼおよびペルオキシダーゼのようなラジカル掃去剤を生成することにより脂質過酸化を防御する。損傷細胞はラジカル掃去剤を生成する能力を減少している。過剰の過酸化水素はピリミジンと反応して 5, 6-二重結合を破きうる。この反応は補足塩基に対する水素結合へのピリミジンの能力を抑制する（ハラエンダー等（1971））。この種の酸化的生化学障害は細胞膜一体性の喪失、減少した酵素活性、移動キネチックスの変化、膜脂質含有量の変化、並びにカリウムイオン、アミノ酸および他の細胞物質の漏れをもたらしうる。

【0004】

反応性酸素中間体の生成は、たとえばアテローム硬化症、関節炎、細胞毒性、皮膚炎症、光老化症、皺、化学線ケラトシス、腫瘍形成、癌、緊張亢進症、パーキンソン氏病、肺病および心臓病のような多くの皮膚、組織および器官の各障害をもたらすと示唆されている。腫瘍促進における活性酸素ラジカルの役割は、（a）腫瘍プロモータが酸素ラジカルのレベルを増大させ、（b）多くのフリーラジカル発生系が腫瘍を促進し、（c）或る種の酸化防止剤が腫瘍プロモータの生化学作用を抑制するという知見に基づき提案されている。

【0005】

インビトロにて反応性酸素中間体は、媒体成分の自動酸化および光酸化により細胞培地で発生させることができる。切除および貯蔵に際し、移植器官は酸化性損傷を受けて細胞膜一体性の喪失をもたらすと共に器官の可使寿命を短縮しうる。

【0006】

細胞が酸化損傷を受けると、これら細胞を再状態調節するには救急蘇生工程が必要となる。酸化防止剤は、活性酸素物質に関連する損傷を抑制することが示されている。たとえば、ピルビン酸塩および他の α -ケト酸は過酸化水素と急速かつ化学量論的に反応して、細胞を細胞崩壊作用から防止すると報告されている [オドンネル・トルミー等、ジャーナル・エキスペリメンタル・メディシン、第 165 巻、第 500～514 頁（1987）]。

【0007】

カーツに係る米国特許第5, 798, 388号は、たとえば気管支喘息、急性気管支炎、気腫、慢性閉塞気腫、中心小葉性気腫、汎細葉性肺気腫、慢性閉塞気管支炎、反応性気道病、嚢胞性繊維炎、気管支拡張症、後天的気管支拡張症、カルタアゲナー症候群、アテレクタシス、急性アテレクタシス、慢性アテレクタシス、肺病、血小板減少症、在郷軍人病、オーム病、繊維性粉塵病、有機粉塵に基づく病気、刺激性ガスおよび薬剤に基づく病気、肺の過敏性病、肺の即発性浸潤病など肺の気道病をピルビン酸塩含有組成物の吸入により処置することを開示している。ピルビン酸塩は炎症反応メジエータとして作用し、肺における望ましくない反応を減少させる。

【0008】

ナスに係る米国特許第5, 210, 098号は、無毒性ピルビン酸塩を処置を必要とする患者に投与して急性腎臓疾患を阻止もしくは予防する方法を開示している。

10

【0009】

ナスの発明は、急性腎臓疾患を受けた或いはその危険がある患者に所定量のピルビン酸塩を投与することからなる療法を提供する。ピルビン酸塩（好ましくはピルビン酸ナトリウム）は好ましくは医薬上許容しうる液体キャリアに分散もしくは溶解されて、前記急性腎臓疾患を阻止もしくは予防するのに有効な利用にて非経口投与し、かくして正常な腎臓機能の回復を可能にする。幾つかの場合、ピルビン酸塩は腎臓中へ或いは近位腎臓動脈循環系に指向させて注入することができる。この方法は限定はしないが火傷および閉塞症、虚血症の後の再灌流、炎症系球体腎炎、並びにたとえばグラム陰性菌感染に基づく敗血症を包含するトラウマ障害を含め広範な種類の原因に基づく急性腎臓疾患を予防し或いは拮抗させるのに効果的である。

20

【0010】

マーチン等（1994）の米国特許第5, 296, 370号は、哺乳動物細胞に対する障害を予防および減少させると共に障害哺乳動物細胞の救急蘇生速度を増大させる治療組成物を開示している。1具体例において、この治療組成物は（a）ピルビン酸と、ピルビン酸の医薬上許容しうる塩およびその混合物よりなる群から選択されるピルビン酸塩と、（b）酸化防止剤と、（c）脂肪酸が障害哺乳動物細胞の救急蘇生につき必要とされるような脂肪酸である飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸との混合物とからなっている。

【0011】

ミラー等に係る米国特許第5, 256, 697号は、治療上有効量のピルビン酸先駆体を哺乳動物に経口投与してインシュリン耐性を向上させると共に、持続性インシュリンレベルを低下させ、かつ脂肪増加を減少させる方法を開示している。

30

【0012】

米国特許第3, 920, 835号、第3, 984, 556号および第3, 988, 470号（全てバン・スコット等に係る）はそれぞれにきび、ふけおよび掌ケラトシスの処置方法を開示しており、この方法は α -ヒドロキシ酸、 α -ケト酸およびそのエステル並びに3-ヒドロキシ酪酸よりなる群から選択される2～6個の炭素原子を有する医薬上許容しうるキャリアにおける約1～約20%の低級脂肪族化合物からなる局部組成物を疾患領域に施すことからなっている。脂肪族化合物はピルビン酸および乳酸を包含する。

【0013】

米国特許第4, 105, 783号および第4, 197, 316号（両者ともユー等に係る）はそれぞれ乾燥皮膚を処置する方法および組成物を開示しており、これは疾患領域にアミドおよび α -ヒドロキシ酸のアンモニウム塩、 β -ヒドロキシ酸および α -ケト酸よりなる群から選択される医薬上許容しうるキャリアにおける約1～約20%の化合物からなる局部組成物を施すことからなっている。化合物はピルビン酸および乳酸のアミドおよびアンモニウム塩を包含する。

40

【0014】

バン・スコット等に係る米国特許第4, 234, 599号は化学線および非化学線皮膚ケラトシスの処置方法を開示しており、この方法は疾患領域に α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシ酸および α -ケト酸よりなる群から選択される医薬上許容しうるキャリアにおける

50

有効量の化合物からなる局部組成物を施すことからなっている。酸性化合物はピルビン酸および乳酸を包含する。

【0015】

ウィルドナウアー等に係る米国特許第4, 294, 852号は皮膚を処置する組成物を開示しており、これはバン・スコット等により開示された α -ヒドロキシ酸と β -ヒドロキシ酸と α -ケト酸とをC3～C8脂肪族アルコールと組み合わせて含む。

【0016】

ビーチに係る米国特許第4, 663, 166号は、それぞれ20:1～1:1の比にてL-乳酸塩とピルビン酸塩との混合物、またはそれぞれ6:1～0.5:1の比にてD- β -ヒドロキシ酪酸塩とアセト酢酸塩との混合物からなる電解質溶液を開示している。

10

【0017】

ピルビン酸ナトリウムは、アセチルサリチル酸によりもたらされるモルモットおよびラットの胃粘膜における浸食、腫瘍および出血の数を減少させると報告されている。アセチルサリチル酸の鎮痛性および解熱性は、ピルビン酸ナトリウムにより阻害されなかった〔ブッシュマン、アルツナイミッテルフォルシュンク、第33巻、第410-415頁および第415-416頁(1983)〕。

【0018】

ピルビン酸塩は、不可逆的損傷を生じない短時間の冠状動脈閉塞に続く長期の心室機能不全である萎縮心筋にて陽性変力作用を発揮すると報告されている〔メンツァー等、アニュアル・サージェリー、第209巻、第629-633頁(1989)〕。

20

【0019】

ピルビン酸塩は、左心室圧力および作業パラメータの相対的安定化を生ぜしめると共に梗塞の程度を減少させると報告されている。ピルビン酸塩は心臓の瞬間的拍動の復帰および正常速度および圧力発生の回復を向上させる〔ブンガー等、ジャーナル・モレキュラー・セル・カルジオロジー、第18巻、第423-438頁(1986)；モチヅキ等、ジャーナル・フィジオロジー（パリ）、第76巻、第805-812頁(1980)；レジット等、カルジオバスキュラ・リサーチ、第15巻、第652-658頁(1981)；ジアルル等、アニュアル・ソラシック・サージェリー、第21巻、第386-396頁(1976)〕。

【0020】

30

ピルビン酸ナトリウムはシアン化物毒に対する拮抗剤として作用する（恐らくシアノヒドリンの生成を介し）と共に硫化ナトリウムの致死作用を保護し、かつアクソンのアクリルアミド神経症の機能的、形態学および生化学的手段の開始および発展を阻止すると報告されている〔シュワルツ等、アプライド・ファーマコロジー、第50巻、第437-442頁(1979)；サブリエ等、ブレイン・リサーチ、第483巻、第1-11頁(1989)〕。

【0021】

後天的L1210白血病の化学療法治療が、ピルビン酸ナトリウムを用いて異常変形赤血球を正常に戻すことにつき報告されている。変形赤血球は腫瘍細胞に対する十分な薬物供給を防止した〔コーエン、キャンサー・ケモセラピー・ファーマコロジー、第5巻、第175-179頁(1981)〕。

40

【0022】

インビボにて7, 12-ジメチルベンズ(a)アントラセンに露呈された異型気管移植体の主たる培養物は、インタロイキン-2刺激末梢血液リンパ球、並びに形質細胞腫およびハイブリドーマの培養物、ブタエンブリオおよびひと繊維芽細胞と一緒にピルビン酸ナトリウムを補充した補充培地にて有利に維持されると報告された〔シャクター、ジャーナル・イミュノロジカル・メソッズ、第99巻、第259-270頁(1987)；マルチョック等、キャンサー・リサーチ、第37巻、第1811-1821頁(1977)；ディビス、ジャーナル・レプロダクション・ファリチリゼーション・サプルメント、第33巻、第115-124頁(1985)；オカモト等（シンケイに属さない）、第38巻、第

50

593-598頁(1986)；コーエン等、ジャーナル・インビボ・ファチリゼーション・エンブリオ・トランスファー、第2巻、第59-64頁(1985)】。

【0023】

全てサンコに係る米国特許第4, 158, 057号、第4, 351, 835号、第4, 415, 576号および第4, 645, 764号は、アルコールの摂取に基づく哺乳動物の肝臓における脂肪の蓄積を防止し、哺乳動物における体重を調節し、体脂肪を抑制すると共に哺乳動物における蛋白質濃度を増大させ、かつ生物における体脂肪の沈着を調節する方法を開示している。これら方法は、ピルビン酸塩とジヒドロキシアセトンと必要に応じリボフラビンとの治療混合物を哺乳動物に投与をすることからなっている。サンコに係る米国特許第4, 548, 937号は哺乳動物の体重増加を調節する方法を開示しており、この方法は治療上有効量のピルビン酸塩および必要に応じリボフラビンを哺乳動物に投与することからなっている。サンコに係る米国特許第4, 812, 479号は哺乳動物の体重増加を調節する方法を開示しており、この方法は治療上有効量のジヒドロキシアセトンと必要に応じリボフラビンおよびピルビン酸塩とを哺乳動物に投与することからなっている。

10

【0024】

ピルビン酸ナトリウムを含め蓚酸カルシウム結石形成性ダイエットを与えたラットは、ピルビン酸ナトリウムを与えなかった比較ラットよりも少ない尿道結石(石)を発生すると報告された[オガワ等、ヒンボキカ・キボ、第32巻、第1341-1347頁(1986)]。

20

【0025】

ハウスビーに係る米国特許第4, 521, 375号は、生存組織と接触する表面の滅菌方法を開示している。この方法は、過酸化水素水溶液で表面を滅菌し、次いでピルビン酸により表面を中和することからなっている。

【0026】

タウダ等に係る米国特許第4, 416, 982号は、過酸化水素をペルオキシダーゼの存在下にフェノールもしくはアニリン誘導体と反応させることによる過酸化水素の分解方法を開示している。

【0027】

リンドストローム等に係る米国特許第4, 696, 917号はフル塩類、硫酸コンドロイチン、緩衝溶液、2-メルカプトエタノールおよびピルビン酸塩を含むイーグル最小必須培地からなる灌流溶液を開示している。この灌流溶液は必要に応じアスコルビン酸および α -トコフェロールをも含有することができる。リンドストローム等に係る米国特許第4, 725, 586号は均衡塩溶液、コンドロイチン硫酸塩、緩衝溶液、2-メルカプトエタノール、重炭酸ナトリウムもしくはデキストロース、ピルビン酸塩、燐酸ナトリウム緩衝系およびシスチンからなる灌流溶液を開示している。この灌流溶液は必要に応じアスコルビン酸および γ -トコフェロールをも含有することができる。

30

【0028】

ビセット等に係る米国特許第4, 847, 069号は(a)ソルボヒドロキサミン酸と、(b)ステロイド系抗炎症剤および天然抗炎症剤から選択される抗炎症剤と、(c)局部キャリアとからなる光保護組成物を開示している。脂肪酸を皮膚軟化薬として存在させることができる。ビセット等に係る米国特許第4, 847, 071号は(a)トコフェロールもしくはトコフェロールエステルラジカル掃去剤と、(b)ステロイド系抗炎症剤および天然抗炎症剤から選択される抗炎症剤と、(c)局部キャリアとからなる光保護組成物を開示している。ビセット等に係る米国特許第4, 847, 072号は、25%以下のソルビン酸トコフェロールを局部キャリア中に含んでなる局部組成物を開示している。

40

【0029】

細菌および酵母系に対するピルビン酸ナトリウムの添加は、過酸化水素形成を抑制し、増殖を向上させ、これら系を反応性酸素中間体の毒性から保護すると報告されている。ニワトリ脂肪に含有される不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸との最適比は膜修復を増大させると共に

50

細胞毒性を減少させた。酸化防止剤グルタチオンおよびチオグリコレートは、酸素ラジカル物質により誘発された障害を減少させた [D. マーチン博士の論文 (1987-89)]。

【0030】

上記治療組成物および方法は反応性酸素中間体の生成を阻止すると報告されているが、これら組成物および方法はいずれも望ましくない呼吸バースト、すなわち哺乳動物の鼻および副鼻腔細胞における酵素および細胞シグナル剤の生成により引き起こされる哺乳動物における損傷および生ずる病気状態を処置しない。

【0031】

アレルギー反応は4種類の反応、すなわちタイプ I、II、III および IV を包含する。タイプ I (瞬間型、アナフィラクチック) のアレルギー反応は反応関連因子イムノグロブリン E (以下、IgE 抗体と略記する) により発生する。反応工程は次の3工程に大凡分割することができる。第1工程は、IgE 抗体生成およびマスト細胞もしくはバソフィルに対する IgE 抗体の結合を含む感作工程である。第2工程はマスト細胞もしくはバソフィルの脱顆粒化および化学メジエータの放出を含む。第3工程は、標的器官に対する放出化学メジエータの作用開始を含む。すなわちタイプ I の外来抗原に対するアレルギー反応は、上記反応工程を介する徴候の開始をもたらす。

10

【0032】

上記第2および／または第3反応工程を阻止することによる徴候的処置のみが、アレルギー病を処置すべく行われている。すなわち、これら処置は脱顆粒化を伴う化学メジエータの放出を抑制することにより、および／または放出化学メジエータにより誘発されるアレルギー反応を阻止することにより行われる。これら徴候的処置は抗アレルギー剤の全身的投与だけでなく、鼻などへの局部投与にも効果的であることが知られている。しかしながら処置の効果は、これら処置がタイプ I アレルギー反応の基本的第1工程である IgE 抗体生成を阻止しないので限界がある。

20

【0033】

しかしながら、鼻腔局部 IgE 抗体生成のメカニズムは明瞭でないため、鼻腔内局部投与された薬物の鼻腔局部膜アレルギー反応に適用しうる作用については報告がない。上記したように、鼻腔局部投与にて効果的かつ安全である満足な抗アレルギー性医薬組成物は存在しない。

30

【0034】

本発明は、鼻腔局部使用のための優秀な抗アレルギー性医薬組成物を提供することにある。

【0035】

(発明の開示)

本発明は、炎症反応に関与する哺乳動物の鼻および副鼻腔の細胞により惹起される哺乳動物における病気状態の処置方法およびこの方法に有用な組成物に関するものである。炎症反応に関与する哺乳動物の鼻および副鼻腔細胞により惹起される哺乳動物における病気状態の処置方法は、炎症反応に関与する哺乳動物の鼻および副鼻腔細胞を炎症メジエータと接触させることからなり、炎症メジエータを望ましくない炎症反応を減少させる量にて存在させ、これは酸化防止剤である。

40

【0036】

望ましくない炎症反応を減少させると共に酸化防止剤である炎症メジエータはさらに細胞エネルギー源をも与えうると共に、他の細胞成分の細胞合成における構築ブロックとなりうる。炎症メジエータはさらに細胞代謝速度をも増大させうる。

【0037】

さらに本発明は、鼻および副鼻腔細胞の望ましくない炎症反応により惹起される哺乳動物における病気状態を減少および処置するための組成物にも関するものであって炎症反応メジエータとキャリア組成物とからなり、炎症反応メジエータは酸化防止剤であると共に哺乳動物細胞における望ましくない炎症反応を減少させることができる。

50

【0038】

炎症反応メジエータは個々に、組み合わせて或いはさらにたとえば抗細菌剤、抗ウィルス剤、抗真菌剤、蛋白質、酵素、抗ヒスタミン剤、ホルモン、非ステロイド系抗炎症剤、サイトカイン、ビタミン（ビタミンCおよびビタミンE）、インシュリンおよびステロイドのような治療剤と組み合わせて使用することができる。

【0039】

炎症メジエータを投与する好適方法は経口および／または鼻腔吸入および点鼻薬によるものである。

【0040】

（発明の実施形態）

炎症反応に関与する哺乳動物の鼻および副鼻腔細胞により惹起される哺乳動物における病気状態を処置するための治療組成物および方法を突き止めた。主として炎症反応に関与する哺乳動物細胞は白血球細胞、すなわち白血球である。

【0041】

炎症反応に関与する哺乳動物細胞により惹起される哺乳動物における病気状態の処置方法においては、哺乳動物の鼻および副鼻腔細胞を炎症メジエータと接触させる。炎症メジエータは望ましくない炎症反応を減少させうる量にて存在させ、酸化防止剤である。

【0042】

しばしば呼吸バーストと呼ばれる炎症反応は主として白血球細胞もしくは白血球である防御性哺乳細胞の反応である。これら細胞は一般に、障害もしくは侵襲部位にて多数の活性化化合物を放出することにより哺乳動物の障害もしくは侵襲に応答する。放出される化合物には、たとえばプロテアーゼ、ヒスタミンのような酵素、およびたとえば過酸化水素のような活性酸素物質がある。

【0043】

呼吸バーストの目的は外来細胞、ウィルス、微粒子および白血球により摂取され或いはその近傍に存在する或る種の毒素の破壊につき白血球により使用しうる刺激剤に呼応する酸化剤のバッテリーを与えることである。「呼吸バースト」という用語は、白血球が適する刺激に露呈された際に生ずる連携シリーズの代謝イベントを意味する。この群のイベントは全て、白血球による酸素依存性死滅の基礎となる。

【0044】

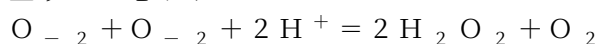
これらイベントの第一は、白血球の刺激に際し生ずる酸素吸収の明確な増加である。静止白血球による酸素消耗は細胞種類により広範に変化するが、全て酸素吸収の増加を伴う適する刺激に応答する。

【0045】

白血球の刺激は、ヘキソース一リン酸回路を介するグルコース酸化の増加をも生ぜしめる。ヘキソース一リン酸回路は、グルコースを二酸化炭素および五炭糖まで、NADP⁺を電子アクセプタとして作用させながら酸化する代謝経路である。従ってヘキソース一リン酸回路の活性化は、呼吸バーストに際しNADPHからNADP⁺への酸化が増大することを意味する。

【0046】

呼吸バーストは超酸化物および過酸化水素を生成する。呼吸バーストにより吸収される酸素は超酸化物まで変換される。過酸化水素は、主として超酸化物アニオンの相互変換から生ずると思われる：



【0047】

ルートおよびメトカルフにより示されてジャーナル・クリニカル・インベスティゲーション、第60巻、第1266頁に報告されているように、超酸化物の80%が過酸化水素に変換され、この相互変換反応がバーストに際し発生する過酸化水素の唯一の重要な供給源である。過酸化水素および超酸化物は、白血球による死滅の原因になると思われる。

10

20

30

40

50

【0048】

多くの薬剤（可溶性および微粒子の両者）は呼吸バーストを活性化することができる。微粒子活性化剤は、体内器官もしくは領域につき細菌、ウィルスおよび真菌類、並びにたとえば肺、皮膚、環境に到る消化管および排泄管のような人体キャビティおよび器官につき細菌、ウィルス、真菌類、繊維、煙、粉塵、灰、花粉、スモッグなどを包含する。可溶性薬剤は毒素、医薬化合物、並びに細菌、真菌類および感染哺乳動物細胞の可溶性排泄物などとして行うことができる。

【0049】

白血球における呼吸バーストの活性化は一般に1分間未満にわたる刺激への露呈に続く。呼吸バーストの刺激に際し、白血球における酸素の消費は100倍以上増大して、特に超酸化物、過酸化物および過酸化水素の生成をもたらす。ここで用いる「白血球」という用語はリンパ球、食細胞、大食細胞および補助細胞を包含する。

10

【0050】

一般に呼吸バーストの後、刺激剤および／または刺激のメカニズムは白血球をその正常な静止状態に戻さなくなる。バーストが停止しなければ、白血球の炎症作用は未点検のままで持続して多数の病気状態を生ぜしめる。これら病気状態は、白血球攻撃によって生ずる化合物として生じ、組織細胞および他の白血球を損傷および死滅させる。呼吸バーストを停止させると共に包囲する組織細胞、血液細胞、他の白血球および本発明により処置される病気状態をもたらす損傷細胞に対する障害を生ぜしめるのはこの失敗である。望ましくない炎症反応は、炎症反応がホスト細胞に障害をもたらす際に生じ、この障害は宿主に対し独立した脅威を有する。

20

【0051】

好適具体例において、炎症メジエータを含有する治療組成物は炎症の部位に局部投与される。他の好適具体例において、治療組成物は全身投与される。さらに他の好適具体例において、治療組成物は全身のおよび局部的に同時投与される。

【0052】

好適具体例において、治療組成物は鼻腔吸入により投与される。他の好適具体例において、治療組成物は点鼻薬により投与される。治療組成物は最初に任意適する手段により噴霧することができる。治療組成物は液状もしくは固体状とすることができ、吸入もしくは点鼻薬により鼻および副鼻腔組織へのアクセスを容易化させるよう充分小さい液滴もしくは粒子寸法とすることができる。

30

【0053】

他の好適具体例においては、治療剤の無菌溶液を噴霧すると共に患者により吸入させる。治療上有効量の炎症薬物を吸入させる。これは単一の吸引により或いは典型的には1～30分間にわたる反復吸入により行うことができる。好ましくは吸入は点鼻薬の1回もしくは2回の吸入または施用で完結する。

【0054】

ここで用いる「損傷細胞」という用語は次の幾つかまたは全てを有する細胞を意味する：
（a）膜を介する移動が減少して次のこと、すなわち細胞内の毒素および正常細胞廃棄物の増加および／または細胞内の細胞修復に必要な栄養素および他の成分の減少の1つもしくはそれ以上をもたらさうような損傷膜、（b）細胞が酸化防止剤および酵素を生成する能力の減少による細胞内の酸素ラジカルの濃度増大、および（c）正常細胞機能が回復しうる前に修復もしくは補充せねばならない損傷DNA、RNAおよびリボソーム。

40

【0055】

好ましくは、哺乳動物鼻および副鼻腔細胞と接触させた際に炎症メジエータは細胞エネルギー源を与えると共に、他の細胞成分の細胞合成における構築ブロックを与える。

【0056】

減少される炎症反応は次のイベントの少なくとも1つである：酸素ラジカル生成、過酸化物生成、サイトカインおよび／またはプロテアーゼ生成、プロスタグランジン生成、血小板、ヒスタミンおよびインターロイキン生成および炎症反応として当業界で知られた反応

50

。

【0057】

好適炎症メジエータはピルビン酸先駆体およびピルビン酸塩よりなる群から選択される少なくとも1種の化合物である。先駆体は、他の物質が生成されると共に本明細書では塩類をも包含する物質である。

【0058】

好ましくはピルビン酸塩はピルビン酸、ピルビン酸リチウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウム、ピルビン酸マグネシウム、ピルビン酸カルシウム、ピルビン酸亜鉛、ピルビン酸マンガンなど、およびその混合物よりなる群から選択される。ピルビン酸ナトリウムが特に好適である。

10

【0059】

他の好適炎症メジエータはピルビルーグリセン、ピルビルーアラニン、ピルビルーシステイン、ピルビルーロイシン、ピルビルーバリン、ピルビルーイソロイシン、ピルビルーフェニルアラニン、ピルバミド、ジヒドロキシアセトンおよびプロピレングリコールよりなる群から選択される。

【0060】

炎症メジエータの好適塩類は、炎症メジエータの塩として施した際に哺乳動物細胞に悪影響を与えない塩類である。典型的塩類はリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、マンガン塩、アンモニウム塩など、およびその混合物である。

20

【0061】

望ましくない炎症反応により生ずる哺乳動物における病気状態を減少させると共に処置する組成物は炎症反応メジエータとキャリア組成物とを含む。

【0062】

キャリア組成物は錠剤、カプセル、液体、等張液、等張媒体、腸溶性錠剤およびカプセル、非経口薬、局所薬、クリーム、ゲル、軟膏、チューインガム、菓子などよりなる群から選択される。

【0063】

炎症メジエータは、望ましくない炎症反応を減少させる治療上有効量にて投与される。好ましくは投与1回当たり0.0001~10g、より好ましくは投与1回当たり0.0001~1g、特に好ましくは投与1回当たり0.001~0.25gである。投与方法および処置する症状は、治療効果を達成するのに要する投与量に著しく影響すると理解される。

30

【0064】

本発明の組成物および方法により処置しうる典型的な病気は限定はしないが鼻炎、エオシノフィリア症候群、副鼻腔炎などを包含する。本発明はピルビン酸含有鼻加湿塩水溶液および鼻炎、エオシノフィリア症候群、副鼻腔炎および鼻詰りに関連した症状の予防および/または処置方法につき開示する。

【0065】

一般に鼻加湿塩水溶液は純水と塩化ナトリウム(0.65重量%)とピルビン酸塩(少なくとも0.1mM)と緩衝剤と、必要に応じ鼻腔溶液を緩衝させて等張性にする場合は保存料とで構成される。ピルビン酸塩は鼻溶液に約0.1mM~約10mMの濃度範囲にて存在させる。緩衝剤を用いて生理学的pHを維持する。生理学的pHを維持しうる任意の緩衝剤もしくは緩衝系を用いることができる。許容しうる緩衝剤および緩衝系の例は重炭酸ナトリウム、磷酸二ナトリウム/磷酸ナトリウムおよび一塩基性磷酸カリウム/水酸化ナトリウムを包含する。同様に、鼻加湿塩水溶液の無菌性を保持しうる防腐保存料も使用することができる。許容しうる保存料の例はフェニルカルビノール、塩化ベンズアルコニウムおよびチメロサルを包含する。

40

【0066】

好適具体例において、ピルビン酸塩は鼻加湿塩水溶液に約0.5mM~10mMの濃度に

50

て存在させ、緩衝剤は重炭酸ナトリウムである。

【0067】

他の好適具体例において、ピルビン酸塩は鼻溶液に約0.5 mM～6 mMの濃度にて存在させ、緩衝剤は重炭酸ナトリウムである。

【0068】

さらに他の好適具体例において、ピルビン酸塩は鼻溶液に約1.0 mM～6 mMの濃度にて存在させ、緩衝剤は重炭酸ナトリウムである。

【0069】

本発明は人間の鼻および副鼻腔通路の粘膜に投与される溶液を開示するので、鼻加湿塩水溶液の作成に際し無菌状態を維持することが重要である。以下、特定実施例を用いて本発明のピルビン酸塩含有鼻腔溶液を例示する。

【0070】

(発明を実施するための最良の形態)

実施例1：鼻腔溶液

1. 875 f l. オンス (55 m l) の鼻塩水溶液をカウンターにわたり市販購入することができる (ファルモア・インコーポレイテッド、ヤングスタウン、オハイオ州)。溶液は純水と塩化ナトリウム (0.65 重量%) とを含有し、緩衝させると共に重炭酸ナトリウムで等張性となし、保存料としてフェニルカルビノールを含有する。

【0071】

水における500 mMのピルビン酸塩溶液を作成することができる。この溶液は純水と500 mMのピルビン酸塩とを含有する。

【0072】

0.3 m l の500 mMピルビン酸塩溶液を1.0 f l. オンス (30 m l) の鼻塩水溶液に添加し、これにより約5 mMのピルビン酸塩を含有する鼻塩水溶液を得る。

【0073】

実施例2：鼻腔溶液

1. 5 f l. オンス (44 m l) の鼻塩水溶液をカウンターにわたり市販購入することができる (ペリゴRTM、アレガン、ミシガン州)。この溶液は純水と塩化ナトリウム (0.65 重量%) とを含有し、重炭酸ナトリウムで緩衝させると共に等張性となし、保存料としてフェニルカルビノールを含有する。

【0074】

水における500 mMのピルビン酸塩溶液を作成することができる。この溶液は純水と500 mMのピルビン酸塩とを含有した。0.3 m l の500 mMピルビン酸塩溶液を1.0 f l. オンス (30 m l) の鼻塩水溶液に添加し、これにより約5 mMのピルビン酸塩を含有する鼻塩水溶液を得る。

【0075】

実施例3：鼻腔溶液

1. 5 f l. オンス (45 m l) のアフリンRTM加湿塩水ミスト溶液をカウンターにわたり市販購入することができる (シェーリング・プラウ、メンフィス、テネシー州)。この溶液は水とPEG-32と塩化ナトリウムとPVPと磷酸二ナトリウムと磷酸ナトリウムと塩化ベンズアルコニウムと二ナトリウムEDTAとを含有する。

【0076】

水における500 mMのピルビン酸塩溶液を作成することができる。この溶液は純水と500 mMのピルビン酸塩とを含有した。

【0077】

0.3 m l の500 mMピルビン酸塩溶液を1.0 f l. オンス (30 m l) の鼻塩水溶液に添加し、これにより約5 mMのピルビン酸塩を含有する鼻塩水溶液を得る。

【0078】

実施例4：治療鼻溶液

0.5 f l. オンス (15 m l) のドリスタンス鼻噴霧溶液をカウンターにわたり市販購

10

20

30

40

50

入した。この溶液はオキシメタゾリンHCl（0.05重量%）と塩化ベンズアルコニウム（緩衝等張水溶液における1：5000）とヒドロキシプロピルメチルセルロースと磷酸カリウムと塩化ナトリウムと磷酸ナトリウムとチモロサル保存料（0.002%）と水とを含有した。

【0079】

水における500mMピルビン酸塩溶液を作成することができる。この溶液は純水と500mMのピルビン酸塩とを含有した。

【0080】

0.3mlの500mMピルビン酸塩溶液を1.0fl.オンス（30ml）のドリスタンス鼻噴霧溶液に添加し、これにより約5mMのピルビン酸塩を含有する0.05%オキシメタゾリンHCl溶液を得る。

10

【0081】

投与方法

鼻炎、エオシノフィリア症候群、副鼻腔炎および鼻詰りに関連する症状の予防および／または処置方法においては、ピルビン酸塩含有鼻腔溶液を必要とする患者の鼻腔に投与する。鼻加湿塩水溶液は水と塩化ナトリウム（0.65%）と0.1～6mMのピルビン酸塩と少なくとも0.001重量%の緩衝剤と、鼻腔溶液を緩衝させると共に等張性にする場合は保存料とで構成する。

【0082】

ピルビン酸塩を約0.1～約10mMの濃度にて鼻加湿塩水溶液に存在させる。緩衝剤を用いて生理学的pHを維持する。生理学的pHを維持しうる任意の緩衝剤もしくは緩衝系を用いることができる。

20

【0083】

許容しうる緩衝剤および緩衝系の例は重炭酸ナトリウム、磷酸二ナトリウム／磷酸ナトリウムおよび一塩基性磷酸カリウム／水酸化ナトリウムを包含する。同様に、鼻加湿塩水溶液の無菌性を保持しうる任意の防腐性保存料を使用することができる。許容しうる保存料の例はフェニルカルビノール、塩化ベンズアルコニウムおよび／またはチメロサルを包含する。

【0084】

実施例5

30

実施例4の鼻溶液を用いて年齢50歳の男性におけるアレルギー性鼻炎を上記鼻吸入法により処置した。実施例4の鼻腔溶液は鼻腔刺激および「再発」鼻詰まりを防止した。再発鼻詰まりは、実施例4の市販製品を3日間より長く患者が使用した際に生ずる。再発鼻詰まりは、市販製品の持続使用でも消えない。実施例4の溶液を次のようなその表示指針により投与した：頭を直立させ、鼻腔にノズルを挿入しながら瓶を絞る。迅速かつ確実に噴霧すると共に深く吸い込む。成人および年齢6歳以上の子供は、2回もしくは3回にわたり各鼻腔に噴霧する。毎日朝晩の2回反復する。

【0085】

好適実施例においてはピルビン酸塩を約5mMの濃度にて鼻加湿塩水溶液に存在させ、緩衝剤は重炭酸ナトリウムであり、保存料はフェニルカルビノールである。

40

【0086】

他の好適実施例においてはピルビン酸塩を約2.5mMの濃度にて鼻加湿塩水溶液に存在させ、緩衝剤は重炭酸ナトリウムであり、保存料はフェニルカルビノールである。

【0087】

他の好適実施例においてはピルビン酸塩を約1.5mMの濃度にて鼻加湿塩水溶液に存在させ、緩衝剤は重炭酸ナトリウムであり、保存料はフェニルカルビノールである。

【0088】

ピルビン酸塩含有鼻溶液を鼻の粘膜に点鼻薬もしくは鼻スプレーを用いて施すことができる。鼻点鼻薬もしくはスプレーを使用する前に、患者はできればその鼻を優しくかむべきである。点鼻薬を投与するため、患者は点滴器に充填し、首を後ろに傾け、処方回数

50

滴をその鼻に入れる。溶液の残部の汚染を防止するため、点滴器は鼻腔膜に触れてはならない。患者はその首を5～10秒間にわたり傾け続けゆっくり2～3回吸い込むべきである。

【0089】

しかしながら鼻スプレーを使用する場合、患者はその首を後ろに傾けてはならない。噴霧器を鼻に挿入すべきであるが、鼻内膜に触れてはならない。患者は噴霧器を同時に吸い込むと共に絞らねばならない。患者は、鼻から抜き取って鼻粘液および細菌がプラスチック瓶に流入してその内容物を汚染しないよう防止するまで、噴霧器におけるグリップを離してはならない。患者が一方もしくは両方の鼻腔に処方回数だけ噴霧した後、2回もしくは3回ゆっくり吸い込まねばならない。

10

【0090】

以下の特定実施例を用いて鼻炎、エオシノフィリス症候群、副鼻腔炎および鼻詰まりに関連した症状の本発明の予防および／または処置方法を例示する。

【0091】

処置すべき特定病気状態は鼻炎および副鼻腔炎とする。

【0092】

気管支喘息は気道の炎症障害として規定されている。しかしながら上部気道は、しばしば、喘息を注意しない場合に臨床医により或いは臨床試験の設計者により忘れられている。鼻もしくは副鼻腔は気道の1部であり、その役割は喘息の病理学にて重要であると思われる。鼻炎、エオシノフィリア症候群および副鼻腔炎の処置を再考慮せねばならない。本発明の炎症メジエータを用いて、症状が別々に或いは一緒に現れる場合には、これら症状の全部処置することができる。

20

【0093】

最も一般的なアレルギー徴候として鼻炎は一般的人口の約20%に影響を及ぼし、特に鼻粘膜が常に拡大するアレルゲンおよび刺激物質により汚染され続ける工業国にて上昇し続けている。多くのアレルギー性鼻炎は季節的であり、永年性鼻炎が現在益々一般的となり、その発生増加は季節的鼻炎の発生率を越えている。免疫反応に関与するメカニズムの説明が効果的処理を考案する際に必須である。

【0094】

アレルギー性鼻炎は、人体が異物を排斥しようとするアレルギー反応である。この種類の反応は、たとえばウィルスおよび細菌のような外来物質を撲滅するのに有用であるが、アレルギーを有する人間にて比較的無害な物質（たとえば草類花粉）に対する強力な反応は死亡に到る。

30

【0095】

1. 抗原を抗原提供細胞（ランゲルハンス細胞を含めAPC）により鼻粘膜にて処理し、免疫反応が生ずるかどうかを判定するMHCクラスII分子に結合する小アミノ酸連鎖まで分解させる。

【0096】

2. APCはリンパ組織まで移行して、抗原を胸腺からTh0リンパ球に提供し、その後特定サイトカイン生成およびB細胞によるIgE生成の刺激の原因となるTh2リンパ球まで分化させる。

40

【0097】

3. これらB細胞は感作抗原に特異的なIgMを有し、重鎖切換を介し特定IgEを生成し、これはマスト細胞もしくはバソフィルに組織結合し続け、或いは一般的循環系に放出される。最終的に、これらは特定抗原に対し一層反応性となる。

【0098】

鼻炎の分類は次のように行う：

アレルギー性：季節的および永年の；

非アレルギー性：感染；ウィルス性、副鼻腔炎を伴うウィルス性；

非感染性；エオシノフィリアを伴う血管運動（NARES）。

50

【0099】

4. 瞬時的アレルギー反応の際のマスト細胞およびバソフィルの脱顆粒化は4～6時間後にヒスタミンだけでなくトリプターゼ、プロスタグランジン（PGD2およびPGF2）およびブラジキニンをも放出し、これはどうして抗ヒスタミン剤がアレルギー性「全治癒」（1回見なされた場合）とならないかを説明するのに役立つ。

【0100】

5. マスト細胞およびエオシノフィルにより放出されるペプチジルロイコトリエン（LT C-4、LT D-4およびLT E-4）は血管透過性を増大させ、気道応答過剰を強化し、さらに腺状エキソサイトシスを刺激する。

【0101】

6. 現在、ヒスタミンは粘膜およびサブ粘膜の非受容型C神経におけるH1リセプタと反応して、神経炎症の何らかの尺度となる物質Pおよび他の神経伝達物質の放出を刺激すると認識されている。

【0102】

7. 後期アレルギー反応は、早期の際に放出されるサイトカインにより吸引される炎症エオシノフィル、バソフィルおよびニュートルフィルの疾患組織への移動を特徴とする。

【0103】

8. 炎症細胞移行は、付着分子との各種の複合相互作用、並びに微小血管内皮細胞床の浸透性増加により容易化される。

【0104】

9. プロセスが進行すると、エオシノフィルはアレルギー性気道病の病理学の主たる役割を演じ、エオシノフィルのカチオン性蛋白質、エオシノフィル誘導神経毒素、エオシノフィルペルオキシダーゼ、および主たる基礎蛋白質が基礎膜のプロテオグリカンおよびヒアルロナンに結合して表皮破壊および細胞破壊をもたらす[M. オホラーレン、アレルギーおよび免疫学の現在、アナリス・オブ・インターナル・メジシン（1998）；第129巻、第1036－1043頁；T. ハルブス編、鼻炎のコスト効果的処置：管理ケア展望、アメリカン・ジャーナル・オブ・マネージド・ケア（1997年9月、第3巻（補充））、円卓会議]。

【0105】

殆ど全ての子供および成人は、その寿命中にウィルスに基づく1回もしくはそれ以上の急性感染鼻炎を受ける。急性ウィルス感染に基づかない最も一般的な種類の鼻炎はアレルギー性鼻炎、血管運動型の非アレルギー性鼻炎、および副鼻腔炎を伴う感染性鼻炎を包含する。大して一般的でないが、他の種類の鼻炎は適切な研究および処置を加えうると認識すべきである。

【0106】

鼻炎につき多くの分類方式が存在し、これらは全て真正および有用である。或る種の分類は各種の鼻炎の基礎となる種々異なる病理学に基づき、他の分類は種々異なる臨床的徴候に基づく。他の分類方式は鼻エオシノフィリアの存在もしくは不存在に基づく。これら全種類の鼻炎の病理学は未知であり、鼻エオシノフィリアを決定するための鼻細胞学的努力は臨床医に一様に用いえないので、鼻炎につき簡単な分類方式を以下提示する。

【0107】

アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎は、異物（すなわちアレルゲン）に対するIgE-媒介の過敏生により開始される鼻炎症障害である。鼻炎を生ぜしめるには、空气中アレルゲンを呼吸粘膜と接触させねばならない。包囲空気におけるアレルゲンの増加量は鼻炎徴候と良好に相関する。花粉の粒子寸法、或る種の徴、およびその大型断片（2～60μm）は鼻粘膜に沈着する。さらに、花粉抗原は空気の粒子フリーフラクションにて検出することができる。これら水溶性抗原は上側および下側の両呼吸管粘膜の両者に接触して、感受性宿主における特定IgE-抗体の形成をもたらす。臨床学的に、アレルギー性鼻炎は鼻詰まり、目、鼻および口蓋の痒み、および反復性くしゃみの特徴とする。目、鼻および口蓋の痒みは、永年

10

20

30

40

50

性鼻炎におけるよりも季節的アレルギー性鼻炎にて極めて一般的である。

【0108】

多くの異なる細胞および分子がアレルギー性鼻炎の病理学の原因となり、特にT細胞およびその分泌生成物が重要な役割を演ずる。

【0109】

IgE-抗体の生成は2つのシグナルを必要とする。アレルゲンと免疫系との最初の出会いは徴候を与えない。寧ろ、これは将来出会うまで急速に反応するよう人体を準備させることができる。感作プロセスは、大食細胞がアレルゲンを分解させると共に得られる断片をCD4+Tリンパ球に示す際に始まる。これはT-細胞活性化イベントをもたらして、Tヘルパー（Th）細胞がシグナルをB細胞へ供給しうる新規な蛋白質の合成をもたらす。IgE-抗体を生成するには、静止B細胞は活性化CD4+Tリンパ球との物理的相互作用により供給される初期シグナルを必要とする。B細胞とT細胞との間のこの種の接触は、アレルゲンペプチドとB細胞における主組織適合性複合（MHC）クラスIIドメインとを組み合わせたT-細胞抗原リセプタ（TCR）-CD3複合体による認識で構成することができる。これら相互作用はリンパ球の表面における種々異なる分子を含み、たとえばB細胞におけるCDおよび活性化T細胞におけるCDリガンドを包含する。IgEの合成につき必要とされる他の重要なシグナルはインターロイキン、IL-4により与えられる。

【0110】

CD4+Tリンパ球によるIL-4の生成

アトピー患者の特徴である異常に高レベルのIgEは、これら患者におけるT細胞の性質により部分的に説明される。T細胞クローンの研究はCD4+T細胞、Th1およびTh2細胞の2種の主たるサブ集団を明瞭にしており、これら細胞は活性化の後に種々異なるサイトカインを分泌する。Th1細胞はIL-2、インターフェロン- γ （IFN- γ ）およびリンホトキシンを分泌するのに対し、Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-6およびIL-10を分泌する。たとえばIL-3および顆粒球-大食細胞コロニー刺激因子（GM-CSF）のような他のリンホキンは両細胞種類により分泌される。

【0111】

Th2細胞はIL-4を生成するので、これら細胞はアトピー性患者に一層多く示されると共に向上したIgE-生成に関与すると推察されている。アトピー性ドナーから得られるアレルゲン特異性T-細胞クローンの大半はTh2フェノタイプを有すると報告されている。興味あることに、Th2細胞はアレルゲン誘発後期皮膚反応後のアトピー性ドナーの皮膚に見られ、これらはアトピー性喘息を有する患者の気管支泡状放出物に主として存在する。

【0112】

Th1およびTh2細胞の重要な特徴は一方のサブセットが他方の活性を調整する能力であり、これはIL-4誘発B細胞活性化に対するIFN- γ の抑制作用またはIL-2誘発T-およびB-リンパ球増殖に対するIL-4の抑制作用により示される。さらに、IFN- γ はTh2細胞の増殖を抑制する一方、IL-10はTh1細胞によるサイトカイン生成を抑制することも示されている。Th1およびTh2細胞の発現を調節するメカニズムは殆ど理解されていないが、恐らく抗原構造、抗原露呈、HLAフェノタイプ、抗原提供細胞（APC）および局部活性ステロイドホルモンに依存する。

【0113】

生成されるとIgE-抗体は組織におけるマスト細胞および血液中で循環するバソフィルにおける各リセプタに付着する。アレルゲンと人体との間の後期のお会いにて、アレルゲン分子は急速にマスト細胞におけるIgEに結合する。アレルゲン分子が細胞表面にて2つのIgE-抗体を接続すれば、これは付着IgE-リセプタを互いに引き付け、これにより直接的または間接的に細胞膜における各種の酵素を活性化させる。多くの細胞酵素およびカルシウムイオンの注入に関与する一連の反応は、化学系粒子がその内容物を放出するよう誘発する。ヒスタミンおよび他の予備生成メジエータの放出は、血管閉塞および漏

10

20

30

40

50

れに基づく鼻詰まりの即座のアレルギー徴候をもたらすと共に、その後に粘膜浮腫をサブ粘膜腺からの腺分泌物の増大の他にもたらす。これら同じメジエータはさらに中性的刺激に基づく潰瘍およびくしゃみの即座の徴候をも生ぜしめる。一連の反応は、ロイコトリエンC4、D4およびE4、プロスタグランジンおよび細胞外誘導キンを含め鼻腔分泌物にて同定しうる他の炎症物質の合成を促進する。これらメジエータはアレルギー反応の早期に存在する。

【0114】

ゆっくり溶出されると共に新たに合成されるメジエータは、マスト細胞活性化の4～24時間後まで明らかでない反応を支持する。この鼻における後期反応は、炎症細胞の浸潤に関連するアレルギー徴候をもたらす。後期反応は全部ではないが或る程度の炎症メジエータの再現、アレルゲンに対する応答性の増大、および刺激物質に対する高応答性に関連する。

10

【0115】

さらに、複合神経メカニズムも鼻炎の徴候に寄与する。何故なら、マスト細胞メジエータが刺激物質リセプタ末端に影響を与えると共にくしゃみもしくは鼻詰まりをもたらすからである。さらに、非アドレニン形成性かつ非コリン形成性(NANC)系も直接的作用をもたらしうる。

【0116】

マスト細胞以外の他の細胞も慢性アレルギー炎症にて重要である。CD4+リンパ球はさらに標的器官における炎症細胞の分化、選択的補充および蓄積、並びに組織炎症に直接関与する細胞の活性化および持続性に中心的役割を演ずる。呼吸粘膜のレベルにて、これら細胞は抗原提供細胞により提示されるアレルゲンにより活性化することができる。T細胞は長期の免疫学的記憶を有し、急速に増殖し、再循環して標的組織に容易に補充することができる。サイトカインの種々異なる組合せ物の放出を介し、これらはIgE生成、エオシノフィル、マスト細胞、バソフィルおよび大食細胞を連携させる共通因子を示す。

20

【0117】

造血成長因子、ペプチド成長因子、インターロイキン、インターフェロンおよびヒスタミン放出因子(HRF)はサイトカイン類のうち恐らくアレルギー性炎症にて重要な役割を演ずる。アレルギーエフェクタ細胞(バソフィル、マスト細胞およびエオシノフィルを含む)の造血性分化は、たとえばIL-33およびGM-CSFのような成長因子により媒介される。IL-3は一般的バソフィル-エオシノフィル始原細胞からのバソフィル系列を刺激する。GM-CSFは恐らくバソフィルおよびエオシノフィルの両者の分化を相乗させる。Th2細胞により生成されるIL-5は特定エオシノフィル成長および分化因子である。

30

【0118】

ヒスタミン放出因子は、マスト細胞およびバソフィルの分泌反応を調整することが示されている。バソフィル脱顆粒およびヒスタミン放出を生ぜしめる細胞生成物として規定されるヒスタミン放出因子はニュートロフィル、血小板、泡状大食細胞および単核細胞を含め広範な種類の細胞により生成することができる。

【0119】

非アレルギー性鼻炎は不均質群の障害からなっている。その存在は正確には知られていないが、非アレルギー性鼻炎は鼻炎診断および管理につき見られる患者の顕著な比率を構成する。種々異なる種類の非アレルギー性鼻炎を分類および説明すべく種々異なる用語が使用されているが、種々異なる鼻徴候を有する患者が存在すると共に、たとえば鼻詰まりのような他の徴候に比べ主として1つの徴候(たとえば鼻漏)を訴える。大抵の種類の非アレルギー性鼻炎につき正確な病理学は未知である。

40

【0120】

血管運動鼻炎はくしゃみと水状鼻漏との複合徴候を鼻詰まりと共にまたはそれなしに示すと共に、急速に進行するが急速に解消しうる徴候を有する。幾人かの専門家は血管運動鼻炎が水状鼻漏およびくしゃみよりなる鼻詰まりなしの「純水」徴候であると信ずるが、鼻

50

炎を有する患者を診る臨床医は一般にアレルギー性もしくは感染性の原因を見出し得ずかつ明瞭に規定された鼻炎の分類に適合しないくしゃみと鼻漏と鼻詰まりとの組合せを有する多数の患者を診ている。臨床目的につきこれら患者を非アレルギー性血管運動鼻炎を有すると分類するのも有用であるが、この分類はその徴候につき病因を満足に規定しえない。たとえば鮮光、たとえば洗剤もしくは調理食品のような物質に関連する臭気、低温空気、運動、食事、感情動転および性的行為のような行動は鼻腔徴候を惹起しうる。I g E-媒介メカニズムは血管運動鼻炎にて役割を演じず、この症状の基礎となる正確な病理学的メカニズムは未知である。永年性鼻炎および過度の鼻分泌物を有する患者にてコリン形成性過剰応答が示されており、局所的抗コリン形成薬物投与は血管運動鼻炎を有する患者にて水状分泌物を減少させることが示されている。炎症細胞は粘膜分泌物に存在しない。

10

【0121】

感染性鼻炎および副鼻腔炎

一般的風邪が急性感染鼻炎につき最も頻繁に現れるが、他の感染性物質も鼻に存在して下部呼吸管に伝達される。細菌感染が鼻腔にて進展しうる。アトピー性鼻炎に関連した局所的スタフィロコッカス・ベスチブリチスまたはその感染を除き、細菌感染は常に鼻腔および鼻に關与する。

【0122】

慢性副鼻腔炎は二次的感染鼻炎の重要な原因であり、慢性感染鼻炎は一層充分規定された副鼻腔炎である。何故なら、篩骨空気細胞が一般的に感染するからである。慢性感染鼻炎を有する患者は鼻詰まり、口臭、化膿性鼻漏および後鼻ドリップに基づく咳につき嘆く。これら患者にて、感染副鼻腔の分泌物は鼻を侵襲し、これらはエオシノフィルでなくニュートロフィルを含有する。副鼻腔炎は平フィルムにて或いはコンピュータ・トモグラフィ（CT）走査により示すことができる。副鼻腔炎の病理学は、表皮結合大食細胞との細菌代謝物の連携相互作用を介する補足活性化による走化因子の発生を含み、さらに炎症反応を増幅することができる。免疫欠損を有する患者にて、耐性の慢性細菌感染副鼻腔炎が生じ、鼻腔真菌性およびミコバクテリアの感染に考慮を払わねばならない。感染鼻炎にて鼻腔感染は鼻通路に限定されるが、他のたとえば水疱のような全身的ウィルス感染では鼻腔感染は全身徴候の1部に過ぎない。

20

【0123】

エオシノフィリア症候群（NARES）を伴う非アレルギー系鼻炎：

エオシノフィリア症候群（NARES）を伴う非アレルギー性鼻炎は顕著な痒み、くしゃみおよび水状鼻漏を特徴とし、これら徴候は発作性憎悪感を伴って永年性であることを特徴とする。ポリープ状変化が鼻粘膜にて生じうる。NARESを有する患者における徴候はアレルギー性鼻炎を有する患者と同一であって、鼻分泌物は多量のエオシノフィルを含有するが、I g E-媒介の敏感性の証拠はない。この症候群の病理学的メカニズムは未知である。

30

【0124】

鼻炎薬物投与症および全身的薬物投与に基づく鼻炎：

鼻炎薬物投与症（薬物投与誘発鼻炎）は、鼻詰まり除去スプレーを慢性的に使用し或いはしばしば他のカウンターにわたる鼻腔内調製物を使用する患者に見ることができる。これら患者は鼻粘膜血管拡張および浮腫に基づく鼻詰まりを発展する。他の患者において、鼻炎は全身的薬物投与の使用に基づくことがあり、抗緊張性薬物（たとえばβ-ブロッカー）が特にしばしば關与する。鼻腔内のコカインの反復使用は鼻腔粘膜炎症および鼻詰まり、並びに鼻中隔穿孔に関連しうる。

40

【0125】

ホルモンに基づく鼻炎：

妊娠に関連した鼻炎を有する患者では、第2および第3妊娠期に際し重度の鼻詰まり、くしゃみおよび多量の鼻漏がしばしば見られる。これら徴候は一般に出産および正常エストロゲンサイクルへの復帰の数週間以内に現れる。妊娠中の鼻腔内血管充血および粘膜分泌過多はホルモンに関連すると考えられるが、何故この症状が全部でないが幾人かの妊娠婦

50

人に影響を及ぼすのか未知である。

【0126】

アトピー性鼻炎：

鼻粘膜は鼻腔空気流が正常であって阻害されていないことを感ずる患者につき湿潤でなければならない。事前の重度の鼻腔感染、トラウマもしくは手術に共通して関連するが、アトピー性鼻炎は稀な一次症状でありうる。アトピー性鼻炎を有する患者はしばしば重度の鼻詰まりの経歴を有し、さらに身体検査は鼻腔通路が空気流に対し明瞭な閉塞を持たない患者であることを示す。粘膜は乾燥していると見られ、鼻糞が存在しうる。一次アトピー性鼻炎を有する患者において、鼻糞は厚くかつ悪臭となることがあり、患者および鼻腔検査の医者 の両者により検出することができる。局部塩水、局部ゲルおよびスプレーの使用を含む激しい鼻腔潤滑、並びに関連細菌感染の抗生物質処置が徴候緩和を与える。

10

【0127】

他の病気および解剖学的異常性に関連する鼻炎：

鼻炎は稀に関連全身病の徴候でありうる。鼻炎に関連した併発感染を伴うこの種の病気の例は嚢胞性フィブrosis、不動睫毛症候群およびH I V感染を含む免疫不全症を包含する。鼻炎を伴うが関連感染を持たない全身病は重度の粘液水腫および自己免疫肉芽腫障害を包含する。たとえばウェゲナー肉芽腫炎およびサルコイドシスのような自己免疫肉芽腫障害は鼻および鼻傍洞の両者に影響を及ぼし、鼻炎および慢性副鼻腔炎として存在する。診断は試行錯誤であって、一般に鼻および副鼻腔徴候を伴うマルチシステム関与のパターンを検査して行われる。診断は、肉芽腫変化を示す鼻腔粘膜バイオプシーおよびウェゲナー肉芽腫を有する患者の血液における抗ニュートロフィル細胞プラズマ抗体（ANCA）の存在により確認される。

20

【0128】

鼻炎を有する患者は、さらに鼻詰まりの先天的および後天的な解剖学的原因につき評価せねばならない。幼児における鼻通路を介する空気流の低下は先天的な後鼻孔閉塞に基づく。幼児および子供における鼻詰まりの最も一般的な後天的解剖学的原因はアデノイド性栄養過多である。鼻腔中隔の片寄り、鼻腔ポリープまたは衝撃異物も鼻詰まりをもたらしうる。鼻詰まりをもたらす腫瘍性障害（たとえば表皮癌、リンパ癌、肉腫およびアンギオフィブローマ）も稀に生じうる。ここで用いる鼻炎という用語は、特記しない限り全ゆる形態の鼻炎を意味する。

30

【0129】

本発明の炎症メジエータは、他の治療剤に先立ちまたはその後に或いはそれと一緒に投与することができる。典型的な治療剤は抗細菌剤、抗ウィルス剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、蛋白質、酵素、ホルモン、非ステロイド系抗炎症剤、サイトカイン、ステロイド、インシュリン、ビタミンなどである。

【0130】

治療剤がインシュリンである場合、インシュリンは1 m l 当たり約25～500単位 の量にて存在させる。好ましくはインシュリンを1 m l 当たり約25～200単位にて存在させる。より好ましくは1 m l 当たり約50～150単位、特に好ましくは1 m l 当たり約75～約150単位にて存在させる。

40

【0131】

明らかに、本発明の多くの改変および実質形態が上記教示に鑑み可能であり、本発明はここに示した実施例のみに限定されない。従って本発明はその範囲内で、ここに特定の説明した以外の方法で実施しうることも了解されよう。

【0132】

ここに説明した炎症反応に関与する哺乳動物の鼻および副鼻腔細胞における病気状態の処置方法は本発明の好適実施例を構成するが、本発明はこの正確な方法に限定されず、本発明の範囲を逸脱することなく多くの改変がなしうることも了解されよう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

(72)発明者 マーティン, アリン
アメリカ合衆国、ニュー ジャージー、リンゴーズ、カントリー クラブ ロード 31

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表平10-509463 (JP, A)
特開平10-001442 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00-33/44
A61K 45/00