3. 機能的気道狭窄の治療

*中 島 重 徳

Symposium: Treatment of Airway Stenosis

3. Treatment of Bronchoconstriction

Shigenori Nakajima, M.D.

Department of Allergy and Internal Medicine,
Kinki University School of Medicine, Osaka

The treatment for bronchoconstriction should be aimed at the treatment of bronchoedema, bronchospasm, hypersecretion of mucous and ventilation-perfusion imbalance. Stimulation of β -adrenergic receptors and blockade of α -adrenergic receptors and cholinergic receptors can be considered as the therapeutic approach to bronchoconstriction, and the effectiveness of β -stimulants, α -blockers and anticholinergic compound on bronchospasm has been reported. It has been recognized that new β -stimulants have some different actions, and the effects of β -stimulants on bronchospasm are increased when α -blockers and β -stimulants are used together. Corticosteroids have been employed for the treatment of bronchoedema and hypersecretion of mucous. It has also been observed that β -stimulants and cromoglycate protect against exercise induced bronchospasm and allergen induced bronchoconstriction.

I ま え お き

機能的気道狭窄の病態は、主に図1に示すように、気管支筋の攣縮、気管支壁の浮腫および気管支腺の分泌亢進による気管支内腔の狭窄または閉塞¹⁾あり、咳も気管支筋攣縮を誘発する。これらの病態を有する疾患は、気管支喘息、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、慢性肺気腫など、いわゆる慢性閉塞性肺疾患である。しかし、これらは気道狭窄という類似のパターンを有しながら、発症原因はそれぞれ異なるものであり、ここでは典型的な可逆性気道狭窄を示す気管支喘息の気道狭窄に対する薬物療法を中心に報告する。

II 研究 方法

1. 対象：近畿大附属病院アレルギー内科および日大板橋病院呼吸器科を受診した喘息患者46例（男性25例，女性21例），年齢は19才から54才平均36才である。

2. 方法：治療剤による気道狭窄の改善度は，FE

*近畿大学医学部アレルギー内科

$V_{1.0}$ の改善率を指標とし、各種薬剤の吸入あるいは経口投与前後の $FEV_{1.0}$ を測定した。また、exercise induced asthma (EIA) と考えられる例に薬剤による前処置を行ない、ついで自転車エルゴメータにより、

図1 機能的気道狭窄の機序
(Clark, 1977¹⁾)

300~500kpm の運動を負荷し, FEV_{1.0} の低下率から, 薬剤の気道狭窄の予防効果をも検討した。

III 成績

1. 気管支拡張剤の気道狭窄への影響

喘息の軽度あるいは中等度発作時に, 各種の選択的 β_2 -受容体刺激剤の経口投与による FEV_{1.0} の改善率を図2に示した。プロカテロール, サルブタモール, テルブタリンはともに選択的 β_2 -受容体刺激剤として開発されたものであるが, ほぼ同等の効果量を投与しても, 図のように, それらの効果発現時間, 持続時間に差異のあることが示されている。すなわち, placebo の投与では FEV_{1.0} の改善は全くみられていないが, テルブタリン 2 mg の投与で, 改善率は 10~45% と上昇している。サルブタモール 2 mg の投与では, 投与後 30~60 分で FEV_{1.0} の改善率は 10~20% の増加をみたが, 2 時間以後では再び低下している。プロカテロール 0.1 mg では, 投与後 60 分以後から改善がみられ, 約 5 時間にわたって効果が持続している。このように β_2 刺激剤でも気道狭窄に対する効果発現の態度が異なっている。disodium cromoglycate (DSCG) は, 発生した気道狭窄に対する拡張効果は placebo と同様でほとんどみられていない。

キサンチン剤は, cAMP を不活性化する phosphodiesterase を阻止して, cAMP が 5' AMP になるのを阻害するため, cAMP の気管支拡張効果を高めると考えられているが, テオフィリン 200 mg 単独投与では, β_2 -刺激剤と比較して 1 秒量の改善率は小さく, その効果発現時間も 60 分以降である。それに対して β_2 -刺激剤の テルブタリン 2 mg と テオフィリン 100 mg を併せて投与すると, 1 秒量の改善率は, 投与 30 分後から 15% 以上と増加し, かつ有効持続時間も テオフィリン 単独投与に較べて延長している。このように, 気管支拡張効果も薬剤によって差異のあることが明らかである。

気管支筋の収縮は, β_2 -受容体の機能低下によっても惹起されるが, 他方 cholinergic receptor の刺激または機能亢進によっても誘発される。そのため choline-

図2 経口選択的 β_2 -受容体刺激剤の機能的気道狭窄への影響 (気管支喘息, 軽度発作時)

図3 α -受容体遮断剤 (F643) の機能的気道狭窄への影響 (N=3)

図4 EIA における薬剤吸入前処置の気道狭窄の抑制効果 (N=3)

rgic receptor の遮断を行なえば, 相対的に気管支筋の収縮は抑制されることになる。アトロピンがこの作用を有するが, このアトロピン系薬剤の副作用を減じたものに ipratropium bromide があり, 新抗コリン作動性気管支拡張剤として開発された。本剤の気管支

拡張効果の詳細は、本会報に報告^{4,5)}したので省略するが、気管支拡張効果は β_2 -刺激剤に比較して必ずしも強いとはいえないが、前処置として吸入することにより、気管支狭窄の予防的効果は十分にみられている。

2. α -受容体遮断剤 (E 643) の気道狭窄への影響

α -受容体の刺激により平滑筋は収縮するが、 α -受容体の遮断は、相対的に β -受容体の作用を強めることが想定される。実験的に α -受容体遮断剤により、組織中の cGMP 量の変化はみられないが、cAMP 量は増加がみられている^{2,3)}。本剤の臨床効果はまだ十分明らかではないが、図 3 に、 β_2 刺激剤の投与でも肺機能上著変のみられなかった 3 例に、 α -受容体遮断剤 2 mg を内服させた成績を示した。peak flow および F-V 曲線による $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ は、投与後 1 時間で改善がみられ、2 時間でさらに改善されている。これらの血漿 cAMP, cGMP 量は投与前後で著変がみられなかったが、本剤と β_2 刺激剤の併用は、今後検討されてよい課題と考えられる。

3. ステロイド剤の気道狭窄に対する影響

喘息発作時にプレドニソロン 10mg の経口投与を行ない、さらに新しく開発された吸入用ステロイド剤 beclomethasone dipropionate inhaler (BDI) 100 μ g の吸入を行なって 1 秒量の改善率を比較した。すでに惹起された気道狭窄に対する直接の拡張効果は明らかではない。プレドニソロン内服では、1 秒量の改善は 2～4 時間で明らかであるが、BDI の吸入例では明らかではない。このことは、すでに狭窄した気道内へは、吸入剤が十分到達しえないことが主因の 1 つと考えられるが、ステロイド剤は、平滑筋の拡張作用はなく、その抗炎症作用としての気管支壁の浮腫と気支腺の分泌亢進の抑制により気道狭窄が改善されるので、1 秒量の改善が、内服後 2～4 時間と遅延するものと考えられる。

4. EIA の気道狭窄に対する薬剤の影響

EIA は一定の運動負荷によって気管支狭窄が惹起されると考えられる⁶⁾。図 4 に示すように運動負荷によって明らかに 1 秒量の低下がみられるが、刺激剤の吸入によって速やかに改善がみられている。抗コリン剤 (sch 1000) の吸入でも β_2 -刺激剤ほど顕著ではないが、改善は明らかである⁷⁾。この例に運動負荷前に β_2 刺激剤、DSCG などの吸入前処置を行なってから、前回と同様の運動を負荷すると同図にみられるように、1 秒量はほとんど変化せず、気管支狭窄が抑制さ

図 5 機能的気道狭窄の機序と薬剤の作用機序 (Paterscn¹⁾ の原図より一部改編)

れている。これらのことは、運動負荷によってマスト細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質が遊離され、これが気管支筋の攣縮を惹起し、気道狭窄を誘発するという Godfrey⁶⁾ らの考え方を実証する成績と考えられた。

IV 総 括

機能的気道狭窄は、上述のように、気管支筋の攣縮、気管支壁の浮腫および気管支腺の分泌亢進によって惹起されるものが多い。このため薬剤による治療は、これらに対する処置を行なうことになるが、気管支筋の攣縮に対しては β -受容体刺激剤、cholinergic receptor の遮断剤および α -受容体遮断剤が有用である。また、キサンチン剤も cAMP を減量させないという意味から、これらと併用することが望ましい。その他 prostaglandin E (PGE) も平滑筋の拡張作用があるが、PGE の吸入は気道刺激性が強く、また、内服では下痢などの消化器症状の副作用が除去されないため、臨床的に実用の段階ではない。

気管支壁の浮腫および過剰分泌に対してはこれらの薬剤よりもステロイド剤が有効である。これらの薬剤の気道狭窄に対する作用機序を図 5 に一括図示した。

以上の薬剤は、すでに発生した気道狭窄に対する対症的処置として用いられるが、気管支攣縮の原因となるヒスタミン遊離を阻止する DSCG のみではなく、 β_2 -刺激剤、抗コリン作動性薬剤も図に示されるように抗アレルギー作用を有するものであり、これらの投与により気道攣縮は予め抑制されるので、予防的に投与することも考慮されてよいと考えられる。

V おわりに

機能的気道狭窄の治療について, β_2 -受容体刺激剤, α -受容体および cholinergic 受容体の遮断剤, ステロイド剤および DSCG など最近新しく開発された薬剤の作用を中心に報告した。

終りに, 第30回日本気管食道科学会総会における本シンポジウムに参加の機会をお与下さった梅田良三会長ならびに廣戸幾一郎教授に心から謝意を表します。また種々ご援助いただいた日大第1内科岡安大仁助教授, 協同研究者の津谷泰夫講師, 大石光雄講師(近畿大アレルギー内科), 山口道也博士, 大岡久雄博士(日大第1内科)に感謝します。

文 献

- 1) Paterson, J.W.: Bronchodilators; Clark, T.J.H. et al.; Asthma, p. 254, Chapman and Hall, Lon-

don, 1977.

- 2) 北村諭: 肺における vasoactive substance の代謝と作用, 第9報, 気管支拡張剤の作用に及ぼす α -受容体遮断剤の効果, 日胸疾会誌, 14: 432, 1976.
3) 石原陽子ほか: α -受容体遮断剤(F643)による気管支拡張剤の作用増強効果について, 呼吸と循環, 26: 1095-1099, 1978.
4) 中島重徳ほか: 気管支喘息に対する新抗コリン作働性気管支拡張剤の臨床的検討(第1報), 日気食会報, 29: 264-271, 1978.
5) 中島重徳ほか: 気管支喘息に対する新抗コリン作働性気管支拡張剤の臨床的検討(第2報), 日気食会報, 29: 358-363, 1978.
6) Godfrey, S.: Exercise-induced asthma; Clark, T.J.H. et al.; Asthma, p. 75, Chapman and Hall, London, 1977.

(別刷請求: 〒589 大阪府南河内郡狭山町西山 380
近畿大学医学部アレルギー内科
中島重徳)