β_2 刺激薬と disodium cromoglycate の併用効果について

—高張食塩水吸入試験による検討—

国立療養所南福岡病院小児科

加 野 草 平 西 間 三 馨

Key words : Disodium cromoglycate (DSCG), β_2 刺激薬, 吸入療法,
高張食塩水吸入試験, 気管支喘息

要 旨

Disodium cromoglycate (DSCG) と β_2 刺激薬の併用効果を高張食塩水 (Hypertonic saline : HS) 吸入試験をもちいて評価した。気管支喘息児10例に, saline (control : C), DSCG (D), salbutamol (S) の吸入後15分の時点と, C, D, S にS吸入後にDを吸入する群 (S→D群), SとDを混合して吸入する群 (S+D群) を加え, それぞれの吸入後3時間の時点で計8回の4.5% HS 吸入試験を行なった。

吸入後3時間までのFEV_{1.0}に関しては, S群, S→D群, S+D群において有意な気管支拡張効果を認めたが, 各群間での有意差は認められず, DSCG を併用することによる気管支拡張効果の増強は認められなかった。

一方, 吸入15分後の4.5% HS によるPD₂₀は, S群, D群ともに有意に上昇していたが, 吸入3時間後では, D群ではcontrol群と有意差を認めず, DSCG の効果はほぼ消失していた。しかし, S→D群, S+D群ではS群に比べ有意なPD₂₀の上昇を認めた (p<0.05)。また, S→D群とS+D群の間には有意差は認められなかった。

さらに, DSCG の吸入液の濃度を10mg/ml と20mg/ml に変化させた場合の試験を追加し, DSCG 吸入量の違いによるHSによるPD₂₀を検討したが, 両者の間に差を認めなかった。

以上の結果から, 高張食塩水による気道収縮がsalbutamol とDSCG の併用吸入により相乗的に抑制されることが示唆された。

はじめに

気管支喘息における非発作時の薬物療法として, 小児科領域においてもDSCGや β_2 刺激薬, Beclomethasone Dipropionate Inhaler (BDI) を中心とした定期吸入療法が取り入れられている。しかし, 低年齢児において, MDI (metered dose inhaler) による吸入, スピンヘラーによるpowder吸入が困難であったり, その刺激のためにcomplianceが十分でない症例に対し必要に応じ自宅で電動式コンプレッサーをもちいたDSCG溶液や β_2 刺激薬吸入液の吸入が行なわれている。特に, 近年, 西川はDSCG+ β_2 刺激薬の定期吸入療法の臨床上の有用性を報告しており, 発作点数の減少, 入院回数の減少, ステロイド使用量の減少などの効果を示している¹⁾。しかし, 実際に両薬剤を併用することによって肺機能, 気道過敏性へどのような相加的あるいは相乗の効果をもたらすのかは不明である。今回, 我々は, DSCG+ β_2 刺激薬の併用効果について肺機能, 高張食塩

水吸入試験を用いて検討したので報告する。試験は4段階に分れており, 以下の通りである。

試験Ⅰ : DSCG または β_2 刺激薬の単独吸入後15分までの肺機能変化と高張食塩水吸入試験

試験Ⅱ : DSCG か β_2 刺激薬の単独, または併用吸入後3時間までの肺機能変化と高張食塩水吸入試験

試験Ⅲ : DSCG 吸入量の違いによる4.5%高張食塩水吸入試験への影響

試験Ⅳ : DSCG 吸入量の違いによる3.6%高張食塩水吸入試験への影響

なお, 試験Ⅰ, Ⅲ, Ⅳは2週間以内, 試験Ⅱは4週間以内に行ない, 統計学的有意差検定はpaired t-testを用いた。

試験Ⅰ : DSCG または β_2 刺激薬の単独吸入後15分までの肺機能変化と高張食塩水吸入試験

対象と方法

対象は国立療養所南福岡病院小児科に長期入院中の気管支喘息児10例（男9例，女1例）で，年齢は9-14歳（平均年齢 11.1 ± 2.0 歳）である．入院中の日本小児アレルギー学会による重症度判定基準では，軽症6例，中等症4例であった（表1）．

表1. 対 象

症例	性	年齢(歳)	重症度(入院中)
	男	14	軽 症
	男	14	中等症
	男	14	軽 症
	男	11	中等症
	男	11	軽 症
	男	10	中等症
	男	10	軽 症
	女	9	軽 症
	男	9	軽 症
	男	9	中等症

方法は，まず患児それぞれに，control としての生食，DSCG, salbutamol を at random に日商式コンプレッサーを用いて5分間 nose clip をつけ安静呼吸で吸入させ，吸入前，吸入直後，15分後の $FEV_{1.0}$ を測定し，吸入後15分の時点で4.5%高張食塩水吸入試験を行なった（図1-A）．salbutamol 吸入量は12歳以下は0.2ml（salbutamol として1 mg），13歳以上は0.3ml（salbutamol として1.5mg）とし生理食塩水と混合し計2.0 ml とした．4.5%高張食塩水吸入試験は Anderson らの方法²⁾を modify し，incremental method で行なった³⁾．nebulizer は Devilbiss 100 ultrasonic nebulizer を使用し，吸入方法は nebulizer の tube の先端に Hans-Rudolph 2-way valve を装着し nose clip を使用して安静換気で行なった．被検者はまず30秒間の吸入を行ない， $FEV_{1.0}$ が吸入前値より20%以上低下しなければ次に1分間の吸入を行なった．このようにして2分，4分，最高8分間まで20%以上の fall を示すまで吸入試験を行なった． PD_{20} は nebulizer の吸入前後での重量の差から各被検者の吸入量を求め，これと $FEV_{1.0}$ の% fall から dose response curve を作成して求めた．最終吸入時間8分間の吸入でも20%の%fall を認めない場合には，最終吸入量を PD_{20} として計算した．また，各被検者は，試験前12時間以上，気管支拡張剤，抗アレルギー剤，ステロイド剤の内服，吸入を中止した．また，各吸入試験は，single blind で行ない，少なくとも1日以上の間隔をあげ，ほぼ同一時刻に行なった．

結 果

吸入前の% $FEV_{1.0}$ を表2-Aに示すが，吸入前の% $FEV_{1.0}$ は平均値において80%以上あり，各群の間に有意な差を認めなかった．

a) 吸入後の肺機能

図2-Aに吸入後の $FEV_{1.0}$ の変化率を示す．salbutamol 吸入群において有意な $FEV_{1.0}$ の増加を認め，DSCG 群では control と比べ有意な変化を認めなかった．

図1. 試験方法

表 2. 各群における吸入前の% FEV_{1.0}

A. 試験 I.	• saline	: 84.9 ± 13.4	N.S.	N.S.
	• DSCG	: 88.8 ± 12.6		
	• salbutamol	: 87.9 ± 10.5	N.S.	
B. 試験 II.	• saline	: 90.7 ± 8.1	N.S.	N.S.
	• DSCG	: 92.1 ± 10.4		
	• salbutamol	: 87.7 ± 10.2	N.S.	
	• salbutamol→DSCG	: 87.1 ± 11.7	N.S.	
	• salbutamol + DSCG	: 84.3 ± 12.8	N.S.

図 2. 各群における吸入後の FEV_{1.0} の変化率の推移

b) 4.5%高張食塩水吸入試験

図3に4.5%高張食塩水による PD_{20} を示す。生食群の

図3. 吸入後15分における4.5%高張食塩水による PD_{20}

図4. 吸入後3 hrにおける4.5%高張食塩水による PD_{20}

PD_{20} は 1.9 ± 0.9 mlで、DSCG群では 9.4 ± 7.4 mlと有意な閾値の上昇を認めた($P < 0.05$)。また salbutamol 群では、最終吸入時間8分でも20%の%fallを認めず、その最終吸入量は 26.6 ± 2.8 mlで、生食、DSCG群に比べ有意な閾値の上昇を認めた($P < 0.001$)。

上記の結果から、吸入15分後における4.5%高張食塩水に対するDSCG、 β_2 刺激薬の抑制効果は明らかとなったが、吸入3時間後にその効果が減弱した場合、両薬剤を併用することによってどのような効果が得られるのかを明らかにする目的で次の試験IIを行った。

試験II：DSCG か β_2 刺激薬の単独、または併用吸入後3時間までの肺機能変化と高張食塩水吸入試験

対象と方法

対象は試験Iと同様の気管支喘息児10例である(表1)。

方法は、試験Iと同様に生食、DSCG、salbutamolをそれぞれ吸入させた群に、salbutamolを吸入させた後にDSCGを吸入させる群、salbutamolとDSCGを混合して吸入させる群を加え、吸入前、直後、15分、30分、1時間、2時間、3時間までの $FEV_{1.0}$ を測定し、吸入後3時間の時点で4.5%高張食塩水吸入試験を行った(図1-B)。各薬剤の吸入方法、吸入量は試験Iと同様で、salbutamol、DSCGを別々に吸入させる場合にはそれぞれ5分間ずつの吸入を行った。また、両薬剤を混合する場合には、DSCG 2 mlにそれぞれの年齢に合わせたsalbutamolを加えた。

結果

吸入前の% $FEV_{1.0}$ を表2-Bに示すが、平均値は80%以上あり、各群間に有意差を認めなかった。

a) 吸入後の肺機能

試験IIにおける吸入後3時間までの $FEV_{1.0}$ は、試験Iと同様にsalbutamol吸入群において、吸入後15分から1時間をピークとして有意に増加していたが、吸入3時間後にはsalbutamolの気管支拡張効果の減弱傾向が認められている。また、試験Iと同様にDSCGとcontrolの間に有意な差を認めなかった(図2-B)。また、salbutamol単独群とsalbutamolとDSCGを別々に吸入した群ならびに混合して吸入した群の $FEV_{1.0}$ の変化率を比較すると、吸入後3時間まで各群間に有意差を認めず、吸入3時間後にはDSCGとsalbutamol併用群においてもsalbutamol単独群と同様に気管支拡張効果の減弱が認められた(図2-C)。

b) 4.5%高張食塩水吸入試験

図4に試験II, 即ち吸入3時間後の4.5%高張食塩水によるPD₂₀を示す。DSCG群のPD₂₀は3.6±2.6mlで, salbutamol単独群のPD₂₀は6.9±7.4mlと吸入後15分, すなわち試験IのPD₂₀と比べ低下しており, DSCG群は吸入3時間後にはcontrol群と有意差を認めなかったが, salbutamol単独群は生食群と比べ有意差を認めた(P<0.05)。salbutamol吸入後にDSCGを吸入させた群のPD₂₀は12.8±9.8mlで, DSCGとsalbutamolを混合して吸入させた群のPD₂₀は13.7±10.4mlであり, 両者の間に有意差を認めなかった。しかし, DSCGとsalbutamolを併用して吸入させた場合には, salbutamol単独群と比較して有意な閾値の上昇を認めた(P<0.05)。

DSCGと β_2 刺激薬を併用した群において高張食塩水に対する気道閾値が上昇した理由として, β_2 刺激薬を併用することによってDSCGの気道への沈着が増加したことが考えられ, DSCGの吸入量の違いによる高張食塩水吸入試験への影響をみるために次の試験を行なった。

試験III: DSCG吸入量の違いによる4.5%高張食塩水吸入試験への影響

対象と方法

対象は同じく当院小児科に長期入院中の気管支喘息児7例(男6例, 女1例)で, 年齢は9-13歳(平均年齢11.0±1.4歳)である。日本小児アレルギー学会重症度判定基準による重症度分類では, 軽症2例, 中等症

5例である(表3)。

方法は, 患児それぞれにDSCG10mg/mlの溶液とDSCG20mg/mlの溶液2mlを日商式コンプレッサーを用いて5分間nose clipを使用して安静呼吸で吸入させ, 吸入前, 直後, 15分, 1時間, 3時間までのFEV_{1.0}を測定し, その時点で4.5%高張食塩水吸入試験を行なった(図5)。各被験者は, 試験前12時間以上, 気管支拡張剤, 抗アレルギー剤, ステロイド剤の内服, 吸入を中止した。また, 各吸入試験は, single blindで行ない, 少なくとも1日以上の間隔をあげ, ほぼ同一時刻に行なった。

表3. 対 象

症例	性別	年齢(歳)	重症度(入院中)	試験 III	試験 IV
	M	9	軽 症	○	○
	M	9	中等症	○	
	M	11	中等症	○	○
	M	11	中等症	○	○
	M	12	中等症	○	○
	M	12	軽 症	○	○
	F	13	中等症	○	○
	M	9	重 症		○
	M	12	重 症		○

図5. 試験方法

結 果

吸入前の % FEV_{1.0} は, DSCG10mg/ml 吸入群と

DSCG20mg/ml 吸入群において, それぞれ $81.5 \pm 14.1\%$, $82.4 \pm 12.3\%$ で有意差を認めなかった。

図 6. 各群における吸入後の FEV_{1.0} の変化

図 7. 各群における高張食塩水による PD₂₀

a) 吸入後の肺機能

図 6 に吸入後 3 時間までの FEV_{1.0} の変化率を示すが, 両群において有意な FEV_{1.0} の変化は認められなかった。

b) 4.5% 高張食塩水吸入試験

図 7 に 4.5% 高張食塩水による PD₂₀ を示す。DSCG10 mg/ml 吸入後の PD₂₀ は 1.4 ± 0.7 ml で, DSCG20mg/ml 吸入後は 1.8 ± 1.0 ml であり, 両者の間に有意差は認められなかった。

以上のように 4.5% 高張食塩水吸入試験では DSCG 吸入量の違いで差は認められなかった。この理由として, 高張食塩水の濃度が 4.5% と高く刺激が強かったために差を認めにくかった可能性が考えられた。従って, 次の試験 IV 追加した。

試験 IV : DSCG 吸入量の違いによる 3.6% 高張食塩水吸入試験への影響

対象と方法

対象は同じく当院小児科に長期入院中の気管支喘息児 8 例 (男 7 例, 女 1 例) で, 年齢は 9-13 歳 (平均年齢 11.1 ± 1.4 歳) である。日本小児アレルギー学会重症

度判定基準による重症度分類では、軽症 2 例、中等症 4 例、重症 2 例である。

方法は、試験Ⅲと同様の方法で DSCG を吸入させ、吸入前、直後、3 時間後の FEV_{1.0} を測定し、その時点で 3.6% 高張食塩水吸入試験を行なった (図 5)。

結 果

吸入前の % FEV_{1.0} は、DSCG10mg/ml 吸入群と DSCG20mg/ml 吸入群において、それぞれ 78.3±11.2 %、79.6±11.0 % で、有意差を認めなかった。

a) 吸入後の肺機能

図 6 に吸入後 3 時間までの FEV_{1.0} の変化率を示すが、両群において有意な FEV_{1.0} の変化は認められなかった。

b) 3.6% 高張食塩水吸入試験

3.6% 高張食塩水による PD₂₀ は、DSCG20mg/ml 吸入後に 2 例において著明な閾値の改善を認めたが、DSCG10mg/ml 吸入後では 3.0±2.6ml、DSCG20mg/ml 吸入後では 6.8±8.5ml と統計学的有意差を認めなかった (図 7)。

考 案

近年、小児科領域で中等症、重症気管支喘息児に対する DSCG+ β_2 刺激薬の regular use の臨床上的有用性が報告されており¹⁴⁾、気管支喘息の非発作時の吸入療法として注目されている。今回、DSCG と β_2 刺激薬の併用効果を評価するために、まず DSCG, salbutamol 吸入後 15 分の時点で 4.5% 高張食塩水吸入試験を行ない、さらに DSCG の高張食塩水に対する効果がほぼ消失し、また、salbutamol の効果が減弱していると考えられる吸入 3 時間後に同様の高張食塩水吸入試験を行ない、DSCG と β_2 刺激薬を併用した場合の効果を検討した。また、DSCG 溶液と β_2 刺激薬を混合して使用することによりなんらかの効果が得られるのかどうか、つまり混合した溶液として使用することに意味があるのかについて、別々に吸入した群と、混合して吸入した群にわけてその効果を比較した。高張食塩水吸入により気道収縮がおこるメカニズムとして、気道上皮での浸透圧の変化により mast cell からの chemical mediator の遊離がおこり気道収縮がおこること^{5)~7)}、また、気道上皮への高張食塩水の刺激が neuropeptide の放出を促し、neurogenic inflammation が起こり bronchospasm が引き起こされること⁸⁾などが考えられている。また、高張食塩水吸入による気道収縮が DSCG、 β_2 刺激薬によって抑制されることはすでに報告されており⁹⁾、EIB と高張食塩水吸入試験との相関も認められている¹⁰⁾。したがって、本吸入試験は今回の DSCG と β_2

刺激薬の併用効果を評価するために行なう気道過敏性試験として有用であると考え、本試験に採用した。

DSCG+ β_2 刺激薬の regular use の有用性の機序として、DSCG と β_2 刺激薬を併用することによるただ単なる相加的效果が得られることのほかに、nebulizer で吸入するため薬剤が確実に気道へ作用し 1 回の吸入で済むという compliance 上のメリットがあること、DSCG を単独で吸入するより β_2 刺激薬を併用したほうが、DSCG の気道への沈着が増加すること、DSCG と β_2 刺激薬を併用することによる何らかの相乗的效果が期待できることなどが考えられる。DSCG と β_2 刺激薬の相乗効果に関しては、北村らはモルモットの気道平滑筋を用いた実験で β_2 刺激薬の平滑筋弛緩作用が DSCG を加えることによって増強され、その機序として気道平滑筋への Ca⁺⁺の細胞内への流入を DSCG が抑制したためではないかと推測している¹¹⁾。また、川上は気道平滑筋を電気刺激した場合の neuropeptide によると考えられる収縮を β_2 刺激薬が前シナプス性により強く抑制し、さらに DSCG を併用することによりその反応が強く抑制されたと報告しており¹²⁾、また、capsaisin 刺激による C-fiber ending での電気活動が DSCG で前処置することによって抑制されたとする報告もあり¹³⁾、 β_2 刺激薬と DSCG を併用することによって、substance-P をはじめとする neuropeptide にもとづく気道平滑筋の収縮をなんらかの形で相乗的に抑制している可能性も考えられる。また、DSCG は古くから抗原刺激による mast cell からの chemical mediator の放出を抑制するという cell wall stabilizer としての作用が知られている。一方、 β_2 刺激薬は末梢の好塩基球からの mediator 遊離は抑制しないが、肺の mast cell からの mediator 遊離阻止作用は知られており¹⁴⁾、DSCG と共に β_2 刺激薬を特に吸入で経気道的に投与することは、この mediator 遊離抑制の面で相乗的に作用している可能性も考えられる。しかし、ヒトにおいて DSCG と β_2 刺激薬を併用することによる肺機能や気道過敏性への影響についてはほとんど検討されていない。今回の我々が行なった気管支喘息児をもちいた検討では、吸入後の肺機能に関しては β_2 刺激薬の気管支拡張効果は図 2-C に示されるように DSCG を併用しても増強されなかった。従って、ヒトにおいては β_2 刺激薬の気道平滑筋の弛緩作用は DSCG を加えることによって増強されないと考えられた。一方、高張食塩水吸入における気道反応に関しては、吸入 3 時間後においては DSCG 単独では効果が消失しているにもかかわらず、salbutamol と DSCG

を併用した場合に salbutamol 単独群と比べ3時間後の閾値の上昇を認めた。この理由として、DSCG が β_2 刺激薬を併用することにより、より多く気道へ沈着したこと、DSCG と β_2 刺激薬の併用による相加的效果だけではなく、なんらかの相乗効果が得られたことなどが考えられる。DSCG の気道への沈着量とその効果に関しては、DSCG 吸入30分後に運動負荷試験を行ない、DSCG の吸入量に比例して EIB の抑制率が高くなったという報告¹⁵⁾や、DSCG 吸入後の血中濃度に比例して EIB の抑制率が高くなるという報告がある¹⁶⁾。しかし、我々が行なった DSCG の吸入量の違いによる高張食塩水吸入に対する気道反応でみた場合、DSCG 吸入量の違いによる気道反応抑制効果に差を認めなかった。これは、DSCG の血中での半減期が約90分と短く¹⁷⁾、吸入3時間後には肺局所での DSCG はごく微量しか残存していないことが推測され、DSCG 吸入量の違いによる差がでなかった可能性が考えられる。従って、DSCG の吸入量を変えても、3時間後には DSCG 単独ではその効果はほぼ消失していると考えられる。今回の検討で、salbutamol 単独吸入と比較して DSCG と salbutamol を併用して吸入した場合に有意に高張食塩水に対する気道反応を抑制したことから、高張食塩水に対する抑制効果において、両薬剤を併用することによって何らかの相乗効果が得られたことが示唆された。2種類以上の薬剤を併用した場合にその効果が相加効果であるのか、相乗効果であるのかを実際に証明することは困難である。たとえば、それぞれ A %, B % の有効率を示す薬剤を併用した際に、単純にそれらの効果を加えた (A % + B %) の効果が得られることにはならない。今回の検討では、試験 II において吸入3時間後に消失した DSCG の効果と、効果としては減弱したもののまだ残存している salbutamol の効果を加えた以上の効果が DSCG と salbutamol の併用群で認められたことから、相乗効果が得られたと判断した。しかし、試験 III (4.5%高張食塩水吸入試験) ではその刺激の強さのために差を認めなかったが、試験 IV (3.6%高張食塩水吸入試験) において、20mg/ml の DSCG 吸入で閾値の著明な改善を認めた症例が2例あり、また、今回の検討では試験 I、II と試験 III、IV の対象が異なるために、それぞれの結果を結びつけて論じることの問題もあり、 β_2 刺激薬を併用することによって DSCG の気道への沈着が増加したことがこの併用効果の1因子となっていることも否定できない。しかし、試験 II の対象症例において DSCG の気道への沈着量の違いによる

気道閾値への差がないと仮定すれば、相乗効果が得られた可能性が高いと考えられる。相乗効果の機序として、気道での mast cell からの mediator 遊離や神経終末からの neuropeptide 放出などの点で相乗的に抑制している可能性も考えられるが、現時点では DSCG、 β_2 刺激薬の気道での作用部位がすべて明らかにされている訳ではないので不明である。

年長児において、現在、多用されている DSCG 液と β_2 刺激薬吸入液の混合吸入方法を DSCG powder 吸入と β_2 刺激薬の MDI 吸入で代用できるかの問題に関しては、別々に吸入した群と混合して吸入した群の間で有意な差を認めなかったことより、理論的には薬剤が確実に気道へ入るならば同様の効果が得られると考えられる。しかし、特に DSCG の powder 吸入は吸入した際の刺激のために、実際の臨床上 compliance が十分でないことが多く、またその吸入手技によりかなり気道への薬剤の沈着が異なり、実際に血中濃度の差を認めるという報告もあることから^{18,19)}、十分な効果を得ない場合には、その吸入方法や compliance の再点検を行う必要がある。

DSCG+ β_2 刺激薬の溶液による定期吸入療法は、実際の臨床の場でかなりの効果を認め、コンプライアンス上、1回の吸入で済み、特に低年齢児の場合、確実に吸入できるというメリットがある。さらに今回の検討で、なんらかの相乗効果が得られる可能性があることから、今後小児の吸入療法を進めていく上で有用な投与方法の1つと考えられた。

文 献

- 1) 西川 清：重症、難治性喘息群に対する Disodium Cromoglycate (DSCG) + salbutamol 吸入液の regular use の効果について、日小ア誌 2, 60-68, 1988.
- 2) Anderson, S. D., Schoeffel, R. E. and Finny, M. : Evaluation of ultrasonically nebulized solutions for provocation testing in patients with asthma. Thorax 38, 284-291, 1983.
- 3) Araki, H. and Sly, P. D. : Inhalation of hypertonic saline as a bronchial challenge in children with mild asthma and normal children. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 84, 99-107, 1989.
- 4) 清水広子, 勝呂 宏, 山本 淳, 浅井義之, 池辺敏市：重症喘息児における Disodium Cromoglycate (DSCG) + β 交感神経刺激剤の定時吸入の臨床効果, 日小ア誌 4, 22-28, 1990.
- 5) Banks, J. R., Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein,

- L. M. and Eggleston, P. A. : Spontaneous histamine release after exposure to hyperosmolar solutions. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 78, 51-57, 1986.
- 6) Eggleston, P. A., Kagey-Sobotka, A., Schleimer, R. P. and Lichtenstein, L. M. : Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells. Am Rev Respir Dis 130, 86-91, 1984.
- 7) Smith, C. M., Phty, G. D. and Anderson, S. D. : Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation? J ALLERGY CLIN IMMUNOL 77, 729-736, 1986.
- 8) Umeno, E., McDonald, D. M. and Nadel, J. A. : Hypertonic saline increases vascular permeability in the rat trachea by producing neurogenic inflammation. J Clin Invest 85, 1905-1908, 1990.
- 9) Boulet, L. P., Turcotte, H. and Tennina, S. : Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 83, 882-887, 1989.
- 10) 荒木速雄：高張食塩水吸入における気道反応，日小呼誌1，95-99，1990.
- 11) 北村 諭，石原陽子，杉山幸比古，林降司郎，和泉孝志，許 栄宏，小坂樹徳：気管支筋作動薬の作用によぼす disodium cromoglycate (DSCG) の効果について，日胸疾会誌19，40-45，1981.
- 12) 川上雄一郎：モルモット気管支筋の神経性収縮反応によぼす抗アレルギー薬と β_2 刺激薬の併用効果，アレルギー38，86-92，1989.
- 13) Dixon, M., Jackson, D. M. and Richards, I. M. : The action of sodium cromoglycate on 'C' Fibre endings in the dog lung. Br J Pharmac 70, 11-13, 1980.
- 14) 森田 寛： β 刺激剤のヒスタミン遊離に及ぼす影響，THE 9th ROKKO CONFERENCE 喘息の薬物療法-特に予防的治療法。メディカルトリビューン，東京，184-191，1989.
- 15) Tullett, W. M., Tan, K. M., Wall, R. T. and Patel, K. R. : Dose-response effect of sodium cromoglycate pressurised aerosol in exercise induced asthma. Thorax 40, 41-44, 1985.
- 16) Patel, K. R., Tullett, W. M., Neale, M. G., Wall, R. T. and Tan, K. M. : Plasma concentrations of sodium cromoglycate given by nebulization and metered dose inhalers in patients with exercise-induced asthma : Relationship to protective effect. Br J Clin Pharmac 21, 231-233, 1986.
- 17) Walker, S. R., Evans, M. E., Richards, A. J. and Paterson, J. W. : The fate of [14 C] disodium cromoglycate in man. J Pharm Pharmac 24, 525-531, 1972.
- 18) Richards, R., Dickson, C. R., Renwick, A. G., Lewis, R. A. and Holgate, S. T. : Absorption and disposition kinetics of cromolyn sodium and the influence technique. J Pharmac Exp Ther 241, 1028-1032, 1987.
- 19) Yahav, Y., Dany, S., Katznelson, D. and Farfel, Z. : Sodium cromoglycate in asthma : Correlation between response and serum concentrations. Arch Dis Child 63, 592-597, 1988.

THE COMBINED EFFECTS OF INHALED DISODIUM CROMOGLYCATE WITH β -STIMULANT ON HYPEROSMOLAR INDUCED BROCHOSPASM

Sohei Kano

Division of Pediatrics, National Minami-Fukuoka Chest Hospital

Sankei Nishima

Director, National Minami-Fukuoka Chest Hospital

To investigate the combined effects of inhaled DSCG with β -stimulant for the prevention of bronchospasm induced by hyperosmolar challenges, 10 asthmatic children had eight hyperosmolar challenge tests in a randomised order. 3 tests were performed at 15 min after the inhalation of either saline (control : C), DSCG

(D), or salbutamol (S). 5 tests were performed at 180 min after the inhalation of either C, D, S, salbutamol followed by DSCG (S $\rightarrow$ D) or DSCG mixed with salbutamol (S+D). Although FEV_{1.0} significantly increased until 180 min after inhalation in groups of S, S $\rightarrow$ D and S+D, there were no significant differences between each group. No synergetic effect occurred in the bronchodilating response to the inhalation of DSCG with salbutamol. In both the D and S groups, the dose of hypersaline provoking the 20 % decrement in FEV_{1.0} (PD₂₀) increased at 15min after inhalation. This protective effect of inhaled DSCG almost disappeared at 180min. PD₂₀ in both the S $\rightarrow$ D and S+D groups significantly increased as compared to the S group at 180min after inhalation ($p < 0.05$). There were, however, no significant differences in PD₂₀ between the S $\rightarrow$ D and S+D groups. To evaluate further whether PD₂₀ was influenced by doses of inhaled DSCG, PD₂₀ was measured at 180 min after the inhalation of 10mg/ml or 20mg/ml of DSCG. PD₂₀ did not significantly increase in 20mg/ml of DSCG.

This suggests that the combination of inhaled DSCG with salbutamol may produce a synergetic protective effect against the hyperosmolar challenge test.

(Accepted : May 1, 1991)