臨床経験

気管支喘息児における気道過敏性 および運動誘発喘息に対する 柴朴湯の長期投与効果について

The Long Term Effect of Saibokuto Against Bronchial Hyperreactivity
and Exercised Induced Asthma in Asthmatic Children

渡部 創

Hajime WATANABE

要旨 気管支喘息児において柴朴湯の長期投与における気道過敏性と運動誘発喘息に対する効果について検討した。対象は22名の喘息児であり、7歳から15歳で、男12名女10名である。重症度は軽症7名、中等症14名、重症1名である。3カ月間柴朴湯1日5gを投与し、投与前後に検査を施行した。すべての症例において臨床症状の改善がみられ、また副作用はみられなかった。柴朴湯投与前にくらべて投与後3カ月は、気道過敏性（アセチルコリン吸入試験およびヒスタミン吸入試験）および運動誘発試験において有意に改善がみられ、気管支喘息の基礎治療薬としての柴朴湯の有用性が再認識された。

はじめに

気管支喘息の本質は気道過敏性にあると考えられており、近年、種々の研究が行われている。喘息症状の軽快に伴い、気道過敏性の改善がみられる等¹⁾²⁾、喘息治療において、気道過敏性の改善をもたらすことは大変重要と考えられる。また、喘息児に運動誘発喘息（以下EIAと略す）が起こることはよく知られており、そのコントロールは、喘息児を管理する上で大切なことである。今回、気管支喘息の基礎治療薬として有用性³⁾⁴⁾が認められているツムラ柴朴湯を喘息児に長期投与し、その臨床効果とともに気道過敏性とEIAに対する効果について検討した。

方 法

1. 対象

気管支喘息児で以下の基準を満足するものを対象とした。

- 1) 気道過敏性およびEIAの測定が可能な患児とする。
- 2) 7歳以上15歳以下の患児とする。
- 3) 重症度は、原則として、軽症および中等症（日本小児アレルギー学会分類による）とする。
- 4) なお、抗アレルギー剤、副腎皮質ステロイドを連用している患児、慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症等の合併症を有し、薬効判定に支障をきたす患児を除外した。

2. 使用薬剤および用法・用量

ツムラ柴朴湯エキス顆粒（医療用）を使用し、1日5g分2、朝、夕食前に経口投与した。

3. 試験期間および試験スケジュール

医、川崎協同病院小児科（現・渡部クリニック）、神奈川

M. D., Department of Pediatrics, Kawasaki Kyodo Hospital (at present, Watanabe Clinic), Kanagawa

試験期間は、3カ月の連続投与とし、患児または親に喘息日誌を記入させ、喘息日誌に基づき、症状の経過を記載し、気道過敏性検査（アセチルコリン吸入試験およびヒスタミン吸入試験）と運動誘発検査（EIA）、血液生化学検査、肺機能等を投与前と投与後3カ月に検査を施行した。

4. 併用薬剤

原則として抗アレルギー剤の使用は不可とした。しかし気管支拡張剤等の頓用薬の使用は必要最小限とし、症状に応じて適宜増減した。

5. 臨床での観察項目および判定

臨床症状については喘息日記を用いて、発作、せき、日常生活、夜間睡眠等を観察し、それらと、併用薬剤の使用状況、問診等を勘案し、全般改善度を、①著明改善、②改善、③軽度改善、④不変、⑤悪化の5段階に分けて判定した。日常生活および夜間睡眠は、正常は1日1点、支障ありは1日0点とし、また発作点数は、大発作を1回6点、中発作を1回4点、小発作を1回1点とした。

6. 気道過敏性およびEIA検査および判定

1) 気道過敏性検査は、日本アレルギー学会の吸入試験標準化研究会の方法⁵⁾に従って実施することとした。アセチルコリン吸入試験は、塩化アセチルコリン（商品名オビソート）を生理食塩水

を用いて、 $39\mu\text{g}/\text{ml}$ から $5,000\mu\text{g}/\text{ml}$ までの倍々希釈液を作り、被験者が、検査前に呼吸困難が

表1 全般改善度と諸因子との相関

病型 I	全般改善度			
	著明改善	改善	軽度改善	計
季節型	8	8	4	20
通年型	0	0	2	2
計	8	8	6	22

N. S.

【治療開始時までの主な治療】

開始前治療	全般改善度			
	著明改善	改善	軽度改善	計
無	2	2	2	6
有	6	6	4	16
計	8	8	6	22

N. S.

【性別】

性別	全般改善度			
	著明改善	改善	軽度改善	計
男	4	5	3	12
女	4	3	3	10
計	8	8	6	22

N. S.

【重症度】

重症度	全般改善度			
	著明改善	改善	軽度改善	計
軽症	3	2	2	7
中等度	5	6	3	14
重症	0	0	1	1
計	8	8	6	22

N. S.

図1 発作点数の推移

図2 日常生活点数

なく、喘鳴がないことを確かめ、1秒量(以下FEV_{1.0}と略す)を測定し、この値を基準FEV_{1.0}値とした。エアロゾルはDebilbiss 646ネブライザーを用いて5ℓ/分の流量の圧搾空気を用いて発生させ、被験者は安静換気で2分間吸入した。最初に生理食塩水を吸入させ、吸入直後に、FEV_{1.0}を測定し、10%以上低下しないことを確かめ、39μg/

mlよりアセチルコリン希釈液を吸入させ、吸入直後のFEV_{1.0}が基準FEV_{1.0}に対して、20%以上低下していない場合は、次に78μg/mlのアセチルコリン希釈液を吸入させた。このようにして順次、濃度をあげていき、測定FEV_{1.0}が基準FEV_{1.0}の20%以上低下した時に検査を中止し、その時に吸入したアセチルコリン濃度をアセチルコリン閾値(respiratory threshold of acetylcholine=RT-Achと略す)とした。

ヒスタミン吸入試験は、日本アレルギー学会の吸入試験標準化研究会の方法に沿って行い、アセチルコリンの代りに、二塩酸ヒスタミンを用いて、39μg/mlから5000μg/mlまでの濃度にて、

図3 日常生活「支障あり」回数の推移

図4 夜間睡眠点数

図5 夜間睡眠「支障あり」回数の推移

図6 テオフィリン使用量の推移

アセチルコリン吸入試験と同じく検査を施行した。そして、測定 $FEV_{1.0}$ が基準 $FEV_{1.0}$ の20%以上低下した時に検査を中止し、その時に吸入したヒスタミン濃度をヒスタミン閾値 (respiratory threshold of histamine=RT-Hist と略す) とした。

EIAは、小児アレルギー学会のEIA基準作成委員会の方法⁶⁾で行った。すなわち、自転車エルゴメーターにて0.035KP/kg 60回転、6分間の運動負荷を行い、負荷前後のPEFR値が15%以上低下した場合をEIA陽性とし、負荷後30分以内でのPEFRの最大低下率をmax % fall PEFR値とした。

結 果

1. 対象および患者背景

年齢は7歳から15歳 (平均12歳)。性別は男児12名、女児10名である。重症度は、軽症7名、中等症14名、重症1名である。病型は全例アトピー型であり、季節型のもの20例、通年型のものが2

例であった。合併症は、アレルギー性鼻炎が6例、アトピー性皮膚炎は2例、アレルギー性結膜炎1例であった。

2. 臨床評価

1) 全般改善度

全般改善度は、著明改善8例 (36.4%)、改善8例 (36.4%)、軽度改善6例 (27.3%) であった。全般改善度と1) 病型 (季節型、通年型)、2) 治療開始時までの主な治療の有無、3) 性別、4) 重症度との相関について検討したのが表1である。全般改善度と1)～4)の間には有意な関係はみられなかった。

2) 発作点数の推移

図1に発作点数の推移を示した。投与前に比べて投与後、週数を経るにしたがって有意に発作点数の減少がみられた。

3) 日常生活の推移

図2は、日常生活点数の推移を示す。投与後4週以降は、投与前に比べて有意に日常生活点数の改善をみた。図3は、日常生活「支障あり」回数

表2 臨床検査値

項 目	例数	mean±S.D.		検定	項 目	例数	mean±S.D.		検定
		開始時	12 週				開始時	12 週	
FVC ml	22	2.95±1.01	2.97±1.01	N.S.	AIP	21	13.86±5.42	11.90±4.30	N.S.
$FEV_{1.0}$ ml	22	2.39±0.87	2.43±0.90	N.S.	血清総蛋白	14	7.40±0.45	7.19±0.50	N.S.
$FEV_{1.0\%}$ %	22	80.70±8.93	82.75±9.36	N.S.	アルブミン	11	63.42±3.24	63.54±3.88	N.S.
PFR l/min	22	227.64±147.26	224.61±135.63	N.S.	α_1 -グロブリン	13	3.16±0.45	2.99±0.59	N.S.
RBC $\times 10^3/mm^3$	22	492.14±37.61	492.27±45.63	N.S.	α_2 -グロブリン	13	10.41±1.32	10.46±1.97	N.S.
WBC /mm ³	22	7604.55±2471.64	7627.27±1844.21	N.S.	β -グロブリン	13	8.58±1.08	8.56±1.51	N.S.
Plat $\times 10^3/mm^3$	22	28.00±5.31	28.05±5.50	N.S.	γ -グロブリン	13	13.79±2.38	14.46±2.51	N.S.
Hb g/dl	22	14.27±3.97	13.55±1.50	N.S.	A/G 比	9	1.76±0.29	1.75±0.27	N.S.
Ht %	22	41.09±3.31	40.68±3.46	N.S.	BUN mg/dl	22	14.81±2.50	15.73±3.59	N.S.
鼻汁中好酸球	8	21.25±29.01	24.37±26.72	N.S.	クレアチニンmg/dl	21	0.66±0.17	0.74±0.15	N.S.
総ビリルビンmg/dl	12	0.43±0.20	0.49±0.02	N.S.	総コレステロールmg/dl	12	169.00±23.81	161.83±18.46	N.S.
GOT U	22	19.23±4.72	17.05±4.93	N.S.	Na mEq/l	13	140.54±1.71	140.77±2.01	N.S.
GPT U	22	11.05±4.47	9.91±3.62	N.S.	K mEq/l	13	4.01±0.17	4.18±0.53	N.S.

の推移をみたものであるが、投与後、2週、4週といずれも投与前と比べて有意に減少した。

4) 夜間睡眠点数の推移

図4は夜間睡眠点数の推移を示す。投与後4週

以降は、投与前にくらべて有意に夜間睡眠点数の改善をみた。図5は、夜間睡眠「支障あり」回数の推移をみたものであるが、投与後、2週、4週といずれも投与前とくらべて有意に夜間睡眠「支障あり」の回数が減少した。

5) 併用薬剤の推移

図7 メブチン使用量の推移

図8 アセチルコリン閾値の変化

図9 ヒスタミン閾値の変化

図10 EIAの変化

柴朴湯単独投与を原則としたが、発作の時、テオフィリンとメプチン吸入液を使用した。テオフィリン使用量の推移を示したのが図6である。投与後2週、4週と投与期間が長くなるにつれ、テオフィリン使用量が著減していった。図7は、メプチン使用量の推移を示す。1週あたりの使用回数は、柴朴湯投与後の週数を経るにしたがって著減していった。

6) 臨床検査値の推移 (表2)

血液検査 (RBC, WBC, Plat, Hb, Ht), 生化学検査 (bil, GoT, GPT, ALP, TP, 蛋白分画, BUN, Cr, Tchol, Na, K) は柴朴湯投与前後において、全症例の平均において有意差はなく、また異常変動もなかった。柴朴湯の肺機能 (FVC, FEV_{1.0}, FEV_{1.0}%, PEFR) や鼻汁好酸球に対する影響も、投与前後において有意差はなかった。

3. 気道過敏性の評価

図8にアセチルコリン閾値 (RT-Ach と略す) の変化を示した。悪化例はなく、全例とも同じか改善を示し、RT-Ach は、投与前が $816.91 \pm 737.41 \mu\text{g}/\text{ml}$, 投与12週前後が $1235.91 \pm 1365.41 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、投与12週後において有意に気道過敏性の改善を示した。

図9にヒスタミン閾値 (RT-Hist と略す) の変化を示した。悪化例はなく、全例とも同じか改善を示し、RT-Hist は投与前が $696.18 \pm 672.79 \mu\text{g}/\text{ml}$, 投与12週後が $1044.18 \pm 1152.53 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、投与12週後において有意に気道過敏性の改善を示した。

図10にEIAの変化を示す。投与前が $43.55 \pm 22.48 \text{max}\% \text{Fall}$, 投与12週後が $33.64 \pm 23.11 \text{max}\% \text{Fall}$ であり、投与12週後において有意にEIAの改善を示した。

考 察

気管支喘息の発症機序と気道過敏性の亢進の関係については、気道および肺局所における抗原抗体反応より、肥満細胞、好塩基球より細胞遊走因子 (ヒスタミン, PAF, ロイコトリエン, ECF-A など) が遊離され、その因子により好中球、好酸球等の炎症細胞が気道、肺に集積し、

その炎症細胞から遊離される種々のケミカルメディエーターによって炎症反応が引き起こされ、その炎症によって気道過敏性の亢進がなされる⁷⁾と考えられている。また一方、喘息発作そのものによっても気道過敏性の亢進が惹起されると考えられており、従って、気道過敏性の亢進を抑制するためには発作そのものを抑制することと、炎症細胞の集積を抑制することが重要と推測される。柴朴湯は、I型アレルギーに対して明らかな抑制作用を示すこと⁸⁾、また、IV型アレルギー反応についても、接触性皮膚炎や遅延型足蹠浮腫形成などの動物実験によって強い抑制作用を示し、ステロイド剤の接触性皮膚炎抑制作用が柴朴湯の併用により有意に増強し、その作用機序は、細胞性免疫の成立に直接影響を及ぼさず、主としてリンホカインによる炎症過程の抑制にあるとの報告⁹⁾がある。臨床的な効果については小児喘息については全般改善度が「軽度改善」を含めて約60%であり、有用度も同様の結果であったとの報告⁴⁾がある。また成人喘息患者46例に柴朴湯を4.9カ月平均投与した結果では、全般改善度は、著明改善 (11.1%)、中等症改善 (44.5%)、軽度改善 (22.2%)、不変 (17.8%)、軽度悪化 (4.4%)、判定不能1例。またステロイドを投与している患者36例のステロイド減量効果は、離脱11例 (30.6%)、50%以上減量11例 (30.6%)、50%未満減量6例 (16.7%) と併せて28例 (77.8%) であり、ステロイド依存性の症例にその減量、離脱を目標とした柴朴湯の有用性を報告³⁾している。In Vitro の報告では、ヒスタミンの遊離抑制、拮抗作用¹⁰⁾、ロイコトリエンの遊離抑制作用¹¹⁾、PAFの産生・遊離抑制作用¹²⁾、リンホカインの遊離抑制、炎症抑制作用等¹³⁾の抗アレルギー作用の報告がある。気道過敏性に対する柴朴湯の効果については、成人患者16例に対して柴朴湯を1年以上の長期にわたり投与し、中等度以上の改善が43.8%であり、9例対象患者中5例 (55.6%) において、Cmin, Dminなどのsensitivityの改善がみられたとの報告¹⁴⁾がある。しかし、小児喘息患者に対する柴朴湯投与による気道過敏性ならびにEIAに対する効果をみた報告はみあたらない。小児気管

支喘息においてEIAを診断・治療することは大切なことであり、EIAと重症度は比例²⁾し、重症な例ほどEIAが強く出現する。また臨床症状とEIAを経年的に観察していくと、臨床症状が改善していくにつれ、EIAが出現しなくなり、EIAの有無が喘息の予後判定¹⁾の早期の指標になる。今まで抗アレルギー剤とEIAについての種々の報告があるが、DSCGを除いては、いわゆる経口抗アレルギー剤については有効という意見と無効という意見があり^{15)~18)}、一定の結論がえられていない。今回柴朴湯の長期投与によりEIAの改善がみられたことは、柴朴湯自体のchemical mediator遊離抑制作用によるものではないかと考えられる。麻黄(主成分エフェドリン)には β 受容体を介し、cAMPを増量し、気道過敏性を低下させ、化学伝達物質の遊離を抑制することが報告¹⁹⁾されており、柴朴湯の投与により臨床症状が改善したのは、発作の抑制と炎症細胞の集積抑制の2つの薬理作用が働いたものと思われる。気道過敏性と臨床症状の関係や本剤を含めた漢方製剤の気道過敏性とEIAに対する効果については現在不明な点が多いが、喘息の本体が気道過敏性にあることから、それらを明らかにしていくことは喘息の治療上大変重要であり、薬剤の治療上の意義を明らかにすることは喘息治療をより効果的、効率的に行うために必要なことであり、

喘息治療薬全体、とりわけ、効果・副作用等の科学的メカニズムが少しずつ解明されつつある漢方製剤においては、特に重要なことであると考えられる。これらの点を中心に今後さらに詳細な検討を重ねていきたいと思う。

文 献

- 1) 渡部 創：アレルギー，36(9)，833，1987
- 2) 渡部 創：アレルギー，35(9)，945，1986
- 3) 長野 準ほか：呼吸，7(1)，76，1988
- 4) 小田嶋博ほか：小児内科，16，29，1984
- 5) 牧野荘平ほか：アレルギー，31，1074，1982
- 6) 西間三馨ほか：小児科診療，48，970，1985
- 7) 富岡玖夫：アレルギーと抗アレルギー剤（ライフサイエンス），60，1988
- 8) 江田昭英ほか：日薬理誌，80，31，1982
- 9) 西依 健ほか：和漢医薬誌，32，317，1983
- 10) 西依 健ほか：日薬理誌，85，7，1985
- 11) 飯倉洋治ほか：和漢医薬会誌，3(3)，300，1986
- 12) 栗山基朗ほか：漢方と免疫・アレルギー，(2)，8，1988
- 13) 江田昭英：アレルギーの臨床，7(12)，16，1987
- 14) 江頭洋祐ほか：漢方と免疫・アレルギー，(3)，167，1990
- 15) 加納芳郎ほか：現代の診療，20，2269，1978
- 16) 樺沢靖弘ほか：診療と新薬，20，1183，1983
- 17) 本島新司ほか：アレルギー，31，50，1982
- 18) 渡部 創：小児科臨床，43(3)，606，1990
- 19) 藤村 一ほか：現代東洋医学，1，40，1980

(1990年8月22日受付)