

アレルギーにおける heparin の役割に関する研究

第 3 編

気管支喘息における heparin 療法

岡山大学医学部第2内科 (指導: 木村郁郎教授)

小 野 波 津 子

(昭和62年1月9日受稿)

Key words: 気管支喘息, heparin
喘息発作
肺機能

緒 言

肥満細胞および好塩基球中に存在する heparin が、種々の生体反応の場に chemical mediator と共に放出され、反応抑制的、炎症修復的に働いている可能性が指摘されているが、その作用機構が明確にならない上に、抗凝固作用程明確な効果が得られなかったからか、今まで heparin が、抗凝固剤として以外に、臨床面に利用された報告¹⁻⁴⁾は少ない。その存在部位の特殊さから、特異な生体内作用を暗示されつゝ、正当な評価が与えられて来なかったように思われる。著者は第1編で、heparin がI型アレルギー反応の種々相を抑制することを述べ、第2編で、気管支喘息患者において、血漿 heparin の代謝が、その病態に関連して変化していることを報告した。本編では、気管支喘息患者に、heparin を治療目的で投与し、臨床的評価と同時に、heparin の作用機序について若干の検討を加えた。また静注投与例では投与後の血漿 heparin 濃度の経時的変化を測定し、効果との関連についても検討したのでその概略を報告する。

対象および実験方法

1. 対象

対象は当科で治療中の気管支喘息患者76例

(男48例, 女28例, 年齢26~66歳)である。

2. 投与方法

heparin 投与は、発作時又は痰の切れの悪い時期に行なった。heparin 投与は以下の3つの方法により行なった。(1) heparin 5000 u 静注 + heparin 5000 u 吸入, (2) heparin 5000 u 静注 + heparin 5000 u と sulbutamol 1 mg 吸入, (3) heparin 10000 u 吸入の3方法である。効果判定は、自覚症状、および臨床所見の改善、1秒量又は呼吸抵抗の改善率15%以上等により、投与20分後、および1週間後に総合的に判断した。heparin 投与後、数日続く遅延効果も合せ観察した。なお heparin 溶液の吸入は、sulbutamol を含まない場合は、ultrasonic nebulizer で行ない、含む場合は、従来の compressor による nebulizer で行なった。

(1)の方法による heparin 療法の有効例、無効例において、患者の種々の背景因子との関係、末梢血好酸球数、血清 IgE、肺機能との関係を検討した。肺機能検査は、非発作時の spirogram, flow volume について検討した。また、sulbutamol 単独吸入に対する気道の反応性との関係を検討する目的で、sulbutamol 2.5 mg 吸入前後の、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%の15%以上改善例数を比較した。血漿 heparin 濃度の経時的変化との関係も検討した。血中 heparin 濃度測定は、第

2編と同様に、Sigma社のKit, Heparin in plasmaにより、静注10分後、1時間後、2時間後の血漿 heparin 濃度を測定した。そして、静注10分後の値を分母に、1時間後、2時間後の値を分子にとり、1時間後、2時間後の血漿中残存率として表わし、比較した。

成 績

1. 投与方法の違いによる効果の検討

(1)の方法では、45例中、有効例は20例(44.4%)、(2)の方法では、11例中、有効例は9例(81.8%)、(3)の方法では、20例中、有効例は5例(25.0%)であった。吸入のみの(3)の無効例15例中には、悪化例5例(25.0%)が含まれるが、その他の無効例は、症状の変化の認められなかった例である。すなわち、吸入単独よりも、静脈内投与を併用した方が有効である可能性がうかがわれた。また sulbutamol の併用例が、最も有効率が高かった。有効例においては、呼吸困難改善、胸部重圧感消失、喀痰排出等の自覚症状改善と、ラ音軽減ないし消失、呼吸機能向上等の他覚的症狀改善が認められた。有効、無効に関係なく、喀痰排出を認める例は多く、(1)の方法で20%、(2)の方法で50%、(3)の方法で40%に認められた。特に(3)の方法では、喀痰排出が著明で、そのため呼吸困難が増強した例も観察された。この場合吸入量が多く吸入時間も長いこ

とが一因と思われた。また喀痰排出は、投与直後より数日持続することがあり、この様な例では臨床症状の軽快が、数日から1週間持続することが観察された。この様な効果を遅延効果として検討したところ、(1)の投与方法では65.2%、(2)の方法では75.0%、(3)の方法では42.9%に認めた。そのうちの数例では、痰の喀出が容易となり、また痰の粘稠度が低下するなどの現象もみられた(表1)。

2. 効果と背景因子

1) 現年齢による検討

(1)の投与方法による有効例20例(男11例、女9例)、無効例25例(男14例、女11例)の現年齢分布は、50歳前後で分けて検討すると、有効例においては、50歳以上の症例が65%を占め、一方無効例のそれは36%であり、有効例は、高齢者が多い傾向が示された($p < 0.2$) (図1-A)。

2) 初発年齢による検討

有効例には中年発症例が多く含まれ、40歳前と後で分けると、有効例には40歳以後発症の症例が75%含まれ、無効例のそれは32%であり、有意差が認められた($p < 0.025$) (図1-B)。

3) 罹病年数による検討

有効例、無効例の間で、罹病年数を検討したが、罹病年数と臨床効果との間には有意な関連は認められなかった(図2-A)。

4) 家族歴による検討

表1 気管支喘息患者におけるヘパリン療法の効果

投与方法		1	2	3
		Heparin 5000u 静注 + Heparin 5000u 吸入	Heparin 5000u 静注 + Heparin 5000u 吸入 Sulbutamol 1mg	Heparin 10000u 吸入
症例数		45	11	20
直後の効果	有効	20 (44.4%)	9 (81.8%)	5 (25.0%)
	無効	25 (55.6%)	2 (18.2%)	15 (悪化5例) (75.0%)
遅延効果		23	8	14
有効		15 (65.2%)	6 (75.0%)	6 (42.9%)

有効例において気管支喘息その他のアレルギー疾患の家族歴のない例は、20例中16例(80%)であり、無効例においては25例中15例(60%)であり、有効例には家族歴のない例が多くみられたが、有意差は認められなかった(図2-B).

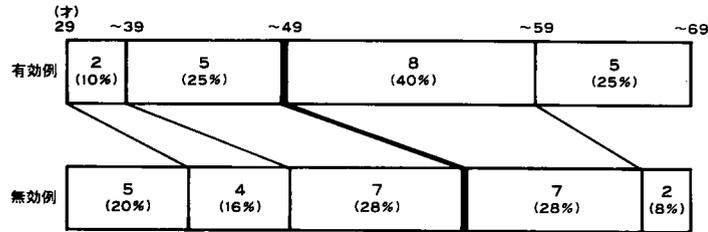
末梢血好酸球数と heparin の臨床効果との関連について検討を加えたが、両者間に明らかな差は認められなかった(図3-A).

6) 血清 IgE による検討

血清 IgE 値の平均は有効例 451 u/ml, 無効例 1357 u/ml であり、無効例において血清 IgE 値

5) 末梢血好酸球数による検討

A. 現年齢による検討



B. 初発年齢による検討

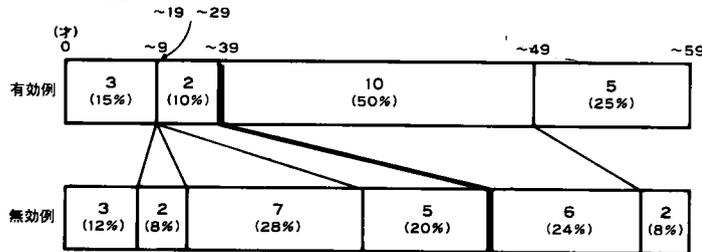
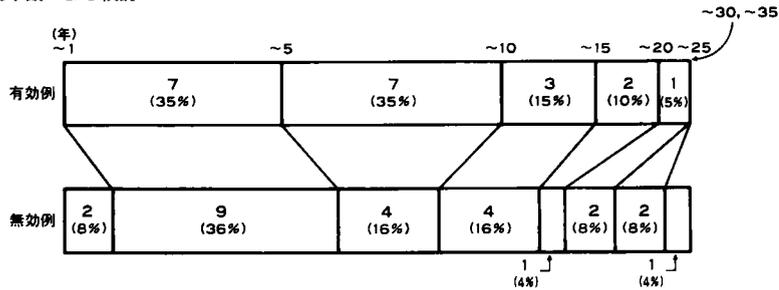


図1 ヘパリン療法対象症例の背景因子

A. 罹病年数による検討



B. 家族歴による検討

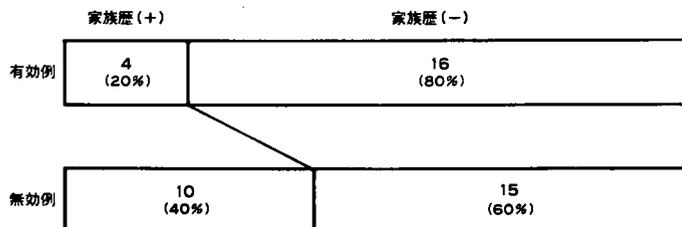


図2 ヘパリン療法対象症例の背景因子

が高い例が多い傾向が認められた。これを血清 IgE 値 400 u/ml で分けて検討すると、400 u/ml 以下の症例は有効例では16例 (80%)、無効例では、11例 (44%) であり、両者間に有意差が認められた ($p < 0.05$) (図 3-B)。

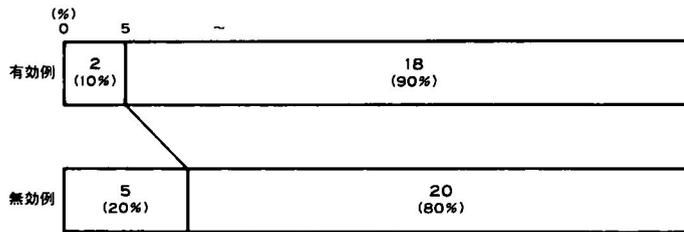
7) 肺機能検査との関連

heparin 療法を行なった患者 (有効例13例, 無効例15例) において無発作時の spirogram

および flow volume curve と臨床効果との関連を検討すると、%VC では有効例の平均 $105.59 \pm 5.51\%$ 、無効例の平均 $100.01 \pm 5.14\%$ であり、両者に差は認められなかった。

FEV_{1.0}% は有効例の平均 $59.82 \pm 3.29\%$ 、無効例の平均 $72.07 \pm 4.31\%$ であり、有効例が無効例よりもその値は低く、その差は有意であった ($p < 0.02$)。V̇₅₀ は、有効例 1.13 ± 0.16 l/sec.

A. 末梢血好酸球数による検討



B. 血清 IgE による検討

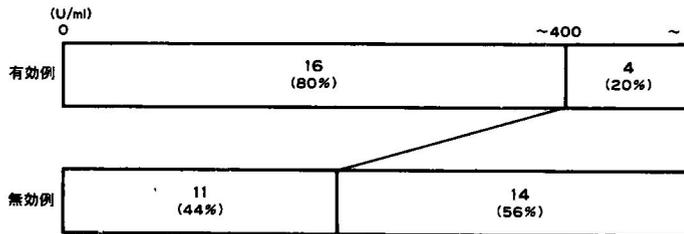


図 3 ヘパリン療法対象症例の背景因子

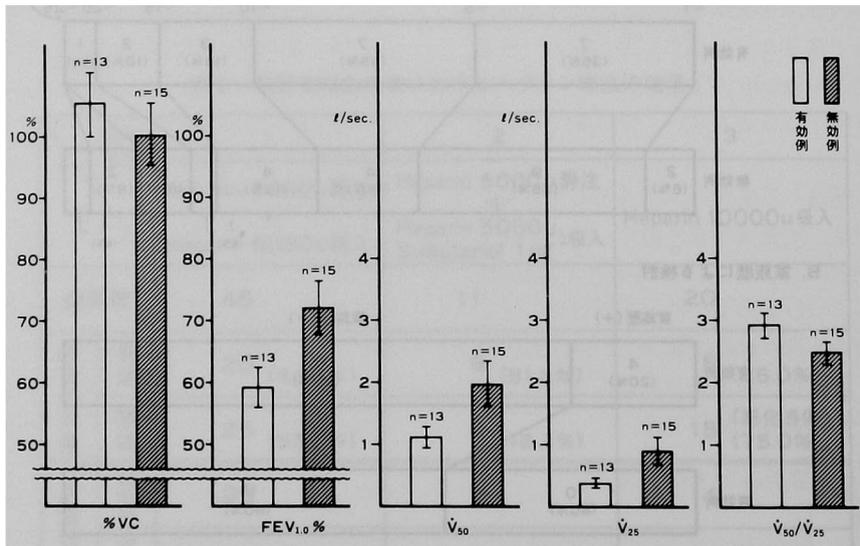


図 4 ヘパリン療法の臨床効果と肺機能検査

無効例 2.05 ± 0.38 l/sec であり、また \dot{V}_{25} では、有効例 0.38 ± 0.06 l/sec、無効例 0.90 ± 0.23 l/sec であり、いずれも有効例においては、無効例よりも低い値を示しており、その差は有意であった ($p < 0.02$)。 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ は、有効例 2.96 ± 0.21 であり、無効例では 2.50 ± 0.19 であり、有効例においては無効例よりも高い値をとる傾向がみられた ($p < 0.2$) (図 4)。以上、heparin 療法は、非発作時にも、肺機能が悪く、特にいわゆる末梢気道に、閉塞または狭塞が、より高度に認められる例に有効である可能性が示された。

8) 気道の sulbutamol 吸入に対する反応性との関連

heparin 療法の有効例 16 例における、sulbutamol 吸入後の FEV_{1.0} の 15% 以上改善例は、7 例 (44.4%) であり、無効例 15 例のそれは、10 例 (66.7%) であった。

FEV_{1.0} 15% 以上改善例は、有効例においては 2 例 (12.5%) であり、無効例においては 4 例 (26.7%) であった。以上の如く、heparin 療法対象患者では、全体的に sulbutamol 吸入に

対する気道の反応性の悪い例が多く含まれており、特に FEV_{1.0} % に関して著明であったが、heparin 療法の有効例では、sulbutamol に対する反応性の悪い例が多く含まれ、反対に、無効例では、sulbutamol に対する反応の良い例が多い傾向がうかがわれた (表 2)。

3. 投与 heparin の経時的観察

heparin 療法を行なった症例のうち、経時的に血中 heparin 濃度を観察し得た症例は、静注 1 時間後までが 22 例 (有効例、無効例各 11 例) であり、2 時間後までが 16 例 (有効例、無効例各 8 例) であった。静注 1 時間後の残存率は、有効例 11 例の平均 56.3 ± 2.1 %、無効例の平均 60.2 ± 3.9 % であり、有効例において無効例よりも初期の投与 heparin の血中からの消失が、やゝすみやかである傾向がうかがわれたが、有意差はみられなかった。静注 2 時間後の残存率は、有効例 8 例の平均 28.1 ± 2.1 %、無効例 8 例の平均 27.9 ± 3.1 % であり、両者間に明らかな差は認められなかった (表 3)。なお heparin 10000 単位吸入群では、血漿 heparin 濃度の有意な増加は認められなかった。

表 2 ヘパリン療法対象症例における気道の Sulbutamol 吸入に対する反応性

	症例数	FEV _{1.0} 15% 以上改善例	FEV _{1.0} 15% 以上改善例
有効	16	7 (44.4%)	2 (12.5%)
無効	15	10 (66.7%)	4 (26.7%)

総括ならびに考案

heparin の生理作用として、Jorpes⁵⁾ は、抗凝固作用、抗脂血症作用、抗炎症抗アレルギー作用の 3 点を挙げている。臨床面では、抗凝固製剤としての利用は周知のことである。heparin を抗炎症抗アレルギー製剤として利用した報告

表 3 静脈内投与ヘパリンの 1 時間、2 時間後の血漿中残存率
— 気管支喘息患者に対するヘパリン療法の効果との関係 —

	1 時間後の血漿中残存率 ⁽¹⁾			2 時間後の血漿中残存率 ⁽²⁾		
	症例数	Mean	S.E.M.	症例数	Mean	S.E.M.
有効	11	56.3	2.1	8	28.1	2.1
無効	11	60.2	3.9	8	27.9	3.1

$$(1) \text{ 1 時間後の血漿中残存率} = \frac{\text{静注 1 時間後の血漿ヘパリン濃度}}{\text{静注 10 分後の血漿ヘパリン濃度}} \times 100$$

$$(2) \text{ 2 時間後の血漿中残存率} = \frac{\text{静注 2 時間後の血漿ヘパリン濃度}}{\text{静注 10 分後の血漿ヘパリン濃度}} \times 100$$

は少ないが、いくらか見受けられる。Dolovitz¹⁾らは、histamineに誘発されるアレルギー疾患、すなわち、気管支喘息、枯草熱、wheeping eczemaにheparinを静脈内投与し、症状の軽快と予防が得られること、また、感染症である中耳炎と、COPDに静脈内投与し、分泌物の除去と、抗生物質の副作用の予防が得られると報告している²⁾。喘息を含むCOPDに対して、heparin療法を行なったBoyle³⁾は、約58%の有効率が認められ、気管支狭窄軽減と分泌物除去効果を認め、気管支喘息に対する効果は、短時間のみであったと報告している。同じくCohn⁶⁾は、気管支喘息の気道抵抗を減弱するが、COPDには効果が認められなかったと報告している。また、アレルギー性鼻炎に対し、鼻粘膜下にheparinを局注した報告⁷⁾も見られ、程度の差はあれ、いずれもheparinの臨床効果が評価されている。一方、Fine⁴⁾は、気管支喘息にheparin療法の二重盲検を行ない、効果がなかったとして、heparin療法に疑問を投げている。

Hartman^{8,9)}は、副腎皮質ホルモンの長期連用による高脂血症を伴った気管支喘息に対するheparinの効果を報告し、副腎皮質ホルモン、ACTH等が少量ですみ、離脱が早められるとしている。

その他、自己免疫性溶血性貧血に対するheparinの治療効果、また関節リウマチに抗Kinin、抗histamine作用を応用したheparin療法を行ない、効果があったという報告¹¹⁾もある。種々の炎症反応を取り上げれば、その機構は大変複雑で、Ⅲ型やⅣ型アレルギー反応の関与があったり、補体が関与したり、微小循環系の変化等を考慮に入れると、抗炎症作用が実は、抗凝固作用や、抗脂血症作用を介して発揮されている場合もあると考えられる。

著者の行なった気管支喘息に対するheparin療法では、直後および持続性の効果が認められ、特に痰に対する作用（痰の流動性の増大と去痰作用）、胸内苦悶軽減効果が目立つようであった。

heparin療法が効を奏した症例では、ある程度の共通点が認められた。すなわち、比較的高年齢で、40歳以後の発症、家族アレルギー疾患

歴がなく、血清IgE値も低値で、血中好酸球増多も著明でない例で、また肺機能検査で、末梢気道閉塞ないし狭窄が、より高度に認められる症例であった。

heparin療法の効果の中で、即時効果と遅延効果が認められたが、遅延効果については、即時効果の痰に対する効果—痰が流動的となり、去痰効果があがる—により、気道が清掃され、その効果が数日続いたとも考えられる。

また第2編で述べたが、静脈内投与したheparinは、かなりの部分RES、肥満細胞、その他の臓器に取り込まれ、これが完全に除去されるのは、48時間ぐらいかゝる^{12,13)}ことから、これらのheparinが、局所で数日間アレルギー反応に対して抑制的に働いたためとも考えられる。

次に投与heparin量の問題であるが、出血傾向の出現を考慮して、5000u静注、5000u吸入という量を決定した。

heparin吸入は、10000uも行なった。吸入後血漿heparinを測定したが、著者らの行なった測定方法では、測定できなかった。従って、気道から血中へのheparinの吸収は、ほとんどないか、あってもごく少量であると考えられた。

heparinを、抗炎症、抗アレルギー剤として使用した従来の諸報告^{1~4,6,8)}では、10000uから20000uの静注がほとんどであり、欧米人と日本人の体格の差を考慮しても、著者の行なった投与量は、決して多い量ではなく、また実験の全てにわたって、出血等の副作用は、全く認められなかった。

投与方法の問題では、(3)heparin 10000u吸入の場合、ミドリ十字社のheparin natrium溶液が、最もにおいがなく、吸入に適していると思われたが、1000u/ml溶液であるので10mlの吸入量となり、大量の水分の吸入と吸入時間の延長が原因と思われる吸入直後の悪化例が25%に認められた。現在までheparinを吸入投与した報告は少なく、Youngchaiyud¹⁴⁾がCOPDに対し行なっているのみで、むしろ静脈内投与を行なった報告が多い。私の成績では、気管支喘息の治療の場合、静脈内投与と吸入とを併用する方が良いと思われる。即ち、静脈内投与量を減らし得るし、また、気道粘膜や喀痰への直

接作用も期待できる利点がある。臨床的效果は、 β -receptor 刺激剤との併用が最も有効であったが、sulbutamol のみ 2.5 mg 吸入前後の肺機能検査で、1秒量の15%以上増加例は、heparin 療法有効16例中の7例(44.4%)に過ぎず、sulbutamol の作用以外に heparin の臨床効果が発揮された事が示唆された。

heparin 療法は、喘息治療の第一選択にはならないが、通常の治療には反応しにくい症例や、Hartman^{8,9)}が指摘したように、副腎皮質ホルモンの離脱が困難な重症喘息の発作時や、発作重積状態の治療として考慮するに価するのではないかと考えられる。

結 語

気管支喘息75例に、heparin 療法を行ない下記の結果を得た。heparin 投与は(1)heparin 5000 u 静注+5000 u 吸入、(2)heparin 5000 u 静注+5000 u 吸入+sulbutamol 1 mg 吸入、(3)he-

parin 10000 u 吸入の3方法によった。

- 1) heparin 療法の有効率は、(1)の方法では、44.4%であり、(2)の方法では、72.7%であり、(3)の方法では、25.0%であった。
- 2) heparin 療法は、50歳以上の年齢層で、また、40歳以後の発症例で、また、血清 IgE 値が400 u/ml 以下の症例でより有効であった。
- 3) heparin 療法は、1秒率、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} が低く、末梢気道の閉塞ないし狭塞がより高度である症例においてより有効であった。
- 4) heparin 療法有効例では、静注 heparin の1時間後の血中からの消失が、無効例に比べ、幾分速やかである傾向が示された。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御指導を賜った三朝分院内科谷崎勝朗教授に深謝します。また御協力いただいた中藤邦恵、黒瀬千代子、栗坂明美氏、および教室員各位に深謝します。

文 献

1. Dolowitz DA and Dougherty TF : The use of heparin in the control of allergies. *Ann Allergy* (1965) 23, 309-313.
2. Dolowitz DA and Dougherty TF : The use of heparin as an anti-inflammatory agent. *Laryngoscope* (1960) 70, 873-884.
3. Boyle JP, Smart RH and Shirey JK : Heparin in the treatment of chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Am J Cardiol* (1964) 14, 25-28.
4. Fine NL, Chang Shim and Williams MH Jr : Objective evaluation of heparin in the treatment of asthma. *Am Rev Res Dis* (1968) 98, 886-887.
5. Jorpes JE : Heparin, its chemistry, pharmacology and clinical use. *Am J Med* (1962) 33, 692-702.
6. Cohn JE : Heparin and airway resistance. *Am Rev Res Dis* (1965) 92, 317.
7. El-Kahky M and Mousa S : The effect of local injection of heparin in allergic rhinorrhea. *J Egypt Med Assoc* (1970) 53, 375-384.
8. Hartman MH : Thrombo-embolic phenomena in severe asthma : Use of heparin for prevention and treatment in patients receiving ACTH or glucosteroids. *Calif Med* (1963) 98, 27-32.
9. Hartman MH : Capabilities and limitations of major drug groups in allergy : Their role within current theories. *Ann Allergy* (1969) 27, 164-181.
10. Heine KM, Herrmann H and Stobbe H : Die Heparinbehandlung bei erworbener hämolytischer Anämie. *Acta Haematol (Basel)* (1964) 32, 27-34.
11. Burkel W : Ueber Mastzellen und ihre Aufgaben. *Wiener Klin Wchnschr* (1952) 64, 411-414.
12. Loomis TA : Distribution and excretion of heparin. *Proc Soc Exp Biol Med* (1961) 106, 490-

492.

13. Monkhouse F C : Physiological factors concerned with the removal of injected heparin from the circulating blood. *Am J Physiol* (1954) 178, 223-228.
14. Youngchaiyud P, Kettel L J and Cugell D W : The effect of heparin aerosols on airway conductance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Res Dis* (1969) 99, 449-452.

Studies on heparin in allergic reactions

3. Therapeutic use of heparin in bronchial asthma

Hatsuko ONO

The 2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

Seventy-five patients with bronchial asthma were treated with heparin by three different administration methods : 5000 u intravenously plus 5000 u by inhalation (method 1), 5000 u intravenously plus 5000 u by inhalation combined with 1 mg salbutamol (method 2) and 10000 u by inhalation (method 3).

The percent efficacy of heparin therapy was 44.4% in the bronchial asthma patients treated by method 1, 72.7% in those treated by method 2 and 25.0% in those treated by method 3. Heparin therapy was more effective in patients over 50 years old, those with an age at onset of 40 years or more (late onset asthma) and those with serum IgE levels of less than 400 u/ml. The efficacy of heparin was also observed more frequently in cases with lower FEV_{1.0}%, \dot{V}_{50} and \dot{V}_{25} values. Reduction of the plasma heparin concentration 1 h after intravenous administration was more rapid in cases in which heparin was effective than in those in which it was not.