

黄芩主成分の Baicalein-6-phosphate trisodium の allergic rhinitis 患者への鼻腔内吸入投与の効果

真正会病院アレルギー科・滋賀医科大学麻醉科

西澤芳男

〔緒言〕

黄芩の主成分である Baicalein-6-phosphate trisodium (以下 Ba-P-Na₃ と略す) は ① 肥満細胞, 好塩基球の脱顆粒刺激剤である Compound 48/80 による脱顆粒を光学顕微鏡的, 電子顕微鏡的に抑制すること¹⁾, ② allergic rhinitis 患者鼻汁中に存在する metachromatic cell (以下 M.C. と略す) の生染色法による該当抗原刺激による脱顆粒現象を該当抗原刺激前に添加しておくことにより Ba-P-Na₃ が抑制効果を示すこと³⁾ ③ allergic rhinitis 患者より摂取した下鼻甲介粘膜片を in vitro で該当抗原で刺激する場合に生じる Ca⁺⁺ ion の取り込み, histamine 等の chemical mediators の遊離の増大を抑制すること, 即ち, 下鼻甲介粘膜片中に存在する血液由来好酸球, 粘膜肥満細胞, 組織結合肥満細胞への Ca⁺⁺ ion の取り込みを抑制した結果これら細胞が脱顆粒するために必要な細胞内代謝過程が障害され histamine をはじめとする chemical mediators の遊離を抑制すること³⁾ ④ 特異抗原に対する抗体を含有する reaginic serum で被動感作した allergic rhinitis 患者血液由来好塩基球を該当抗原で刺激した場合に生じる chemical mediators の遊離を抑制すること⁴⁾ ⑤ 日本杉花粉抽出抗原と Ascaris で感作した rats 血清を同系正常 rats に被動感作した場合, 被動感作 rats に日本杉花粉抽出抗原を nasal spray で噴霧すると増加する nasal fluid 中の metachromatic cell の脱顆粒現象を

Ba-P-Na₃ の鼻腔内該当抗原噴霧前投与が Ba-P-Na₃ に dose dependency に抑制すること⁵⁾ 等を報告してきた。以上の結果から Ba-P-Na₃ は Disodium cromoglicate (以下 DSCG と略す) や N-5' 等と同様に allergic rhinitis 発症に対する予防効果を有する可能性が示唆された (図1)。従って, ヒト allergic rhinitis に於ても Ba-P-Na₃ の nasal nebulizer 使用により Ba-P-Na₃ は DSCG と同様 allergic rhinitis 発症に対して予防効果を発揮するのではないかという可能性が強く示唆される。今回, Ba-P-Na₃ の Nasal nebulizer 療法を allergic rhinitis 患者に対して実際臨床で使用し DSCG 鼻吸入同様の効果がえられるのか。また, 使用上の問題点等に関して検討を加え若干の知見がえられたのでこれを報告する。

〔対象と方法〕

① 対象: 12-56歳の日本杉花粉 (pollens of *Cryptomeria Japonica* D. Don. 以下 C. J. と略す) 起因 allergic rhinitis 患者 50 名 (男性: 女性 = 25:25, 平均年齢 36.7 歳) を対象とした。これら全症例は奥田ら⁶⁾ の allergic rhinitis 診断基準に合致し (表-1), 皮内反応, RAST 値共に全例 C. J. 陽性例であった。

② Ba-P-Na₃ nasal nebulizer 投与方法: 鼻腔内に 0.1% Dibucaine hydrochloride 液を噴霧鼻腔内貯留液を吸引除去後, 黄芩より抽出した Ba-P-Na₃ 0.25 μg を全液量で 3 ml となるよ

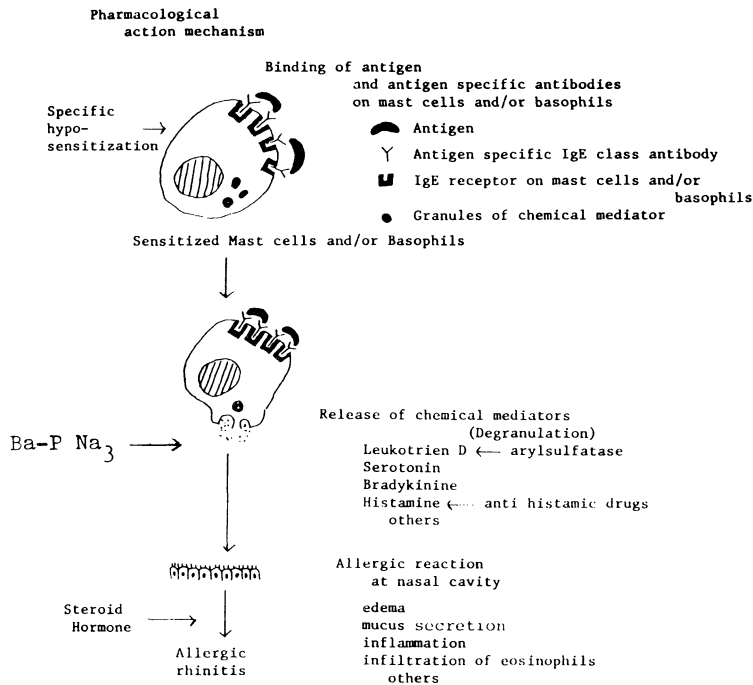


図-1 Ba-P-Na₃のallergic rhinitis に対する
作用機作の想定模式図

う滅菌生理食塩水に溶解し永島性 Max 3 型 nebulizer を用いて1日2回6週間吸入療法を行なった。

③ 効果判定方法：1) 自覚症状の効果判定は奥田ら⁶⁾の allergic rhinitis 自覚症状効果判定基準である (a) 1日くしゃみ発作回数, (b) 1日擤鼻回数, (c) 鼻閉感, (d) 日常生活支障度, (e) 嗅覚異常に関し(###), (##), (+), (-)を各々 3, 2, 1, 0 と score 化し各個人の自覚症状にかけえられた点数より全症例の平均値上標準偏差としてもとめた。なお, 1日くしゃみ発作回数, 1日擤鼻回数は実測回数をもってあらわした(表-1)。

2) 他覚的所見効果の判定は奥田ら^{6, 7)}の allergic rhinitis 他覚症状判定基準に従い (a) 下鼻甲介粘膜腫脹, (b) 下鼻甲介粘膜色調, (c) 水性分泌, (d) 鼻汁性状, (e) 鼻誘発反応, (f) 鼻汁中好酸球数に関し自覚症状同様全症例の score 化による平均値±標準偏差にてもとめた(表-1)。

3) 鼻汁中M.C.の該当抗原刺激による脱顆粒作用は先に筆者の報告したM.C.生染色観察法⁸⁾に基づき(図-2)八倉の方法⁹⁾にて日本杉花粉より抗原抽出液を作製しBovine serum albumin (以下BSAと略す。Sigma社, St. Louis Mo.)を標準液としたLowry法¹⁰⁾にて測定し, 抽出液中蛋白量を先の基礎的検討^{1, 2)}にて最もM.C.脱顆粒現象を強く誘導する25 μ g/mlとして経時的に測定し, Ba-P-Na₃投与効果判定基準の一助とした。

4) Ba-P-Na₃吸入後の allergic rhinitis 効果改善度判定基準は奥田ら^{6, 7)}の重症度判定方法(表-1)よりの改善効果により判定した。

5) 走査電子顕微鏡を用い鼻汁中M.C.の該当抗原抽出液刺激とこれに対するBa-P-Na₃の脱顆粒抑制効果に関して観察した。

6) 臨床検査値に与える影響：各患者個人により臨床検査値は差があるため, 投与前値を100

表-1 allergic rhinitis の診断基準, 自覚症状, 他覚的所見, 効果判定基準 (文献 6, 7 による)

1. アレルギー性鼻炎の診断基準 (奥田らの判定基準による)

検査法	陰性度	卍	卍	+	±	-
皮内反応	紅斑 膨疹	41mm以上 15mm以上	40~21mm 14~10mm	40~21mm 9mm以下		20mm以下 9mm以下
鼻誘発反応*	症状3つ 特にくしゃみ発作が強い		症状3つ	症状2つ	症状1つ	0
鼻汁中好酸球数	群在		(卍)と(+) の間	弱拡大 めたつ程度		0

* 症状3つ 1くしゃみ発作・鼻痒感, 2粘膜の腫脹蒼白, 3水性分泌

2. 自覚症状改善度 (奥田らの判定基準を改善したものによる)

種類	程度	卍	卍	+	-
くしゃみ発作 (1日の発作回数)		10回以上	9~5回	4回以下	0
鼻汁 (1日の擤鼻回数)		10回以上	9~5回	4回以下	0
鼻閉		鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち時々あり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし
日常生活の支障度		仕事に手につかないほど苦しい	(卍)と(+) の間	仕事にはあまり差し支えない	支障なし
嗅覚異常		無臭	臭いが弱い	少し弱い	正常

3. 他覚的所見の判定基準 (奥田らの判定基準による)

種類	程度	卍	卍	+	-
下甲介粘膜の腫脹		中甲介みえず	(卍)と(+) の間	中甲介中央まで	なし
下甲介粘膜の色調		(蒼白)	(赤)	(薄赤)	(正常)
水性分泌		充満	(卍)と(+) の間	付着程度	なし
鼻汁の性状		(水性)	(粘性)	(膿性)	(なし)
鼻誘発反応	} 表1の アレルギー性の診断 の基準に準ずる				
鼻汁中好酸球数					

4. 効果判定基準 (奥田らによる)

卍→-, 卍→-, +→-	消失
卍→+,	著明改善
卍→卍, 卍→+	改善
卍→卍, 卍→卍, ++→+	不変

とし投与3週目, 終了後, 終了後1ヶ月目にRBC, Hb, Ht, WBC, pletlet, GOT, GPT, Alp, r-GTP, LAP, LDH, BUN, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, Ca, BSG に関し% of control 値でもとめた。

7) 副作用の検討: 受診時詳細な問診により副作用の有無を check した。

【結果】

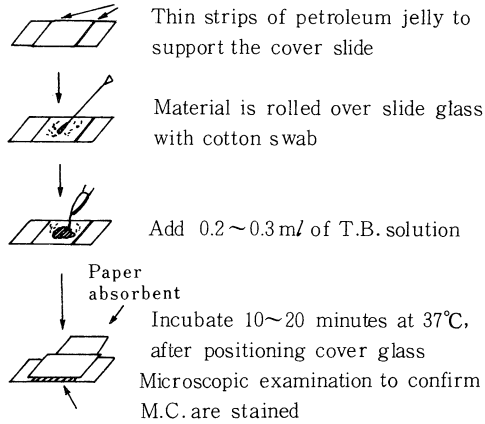
① 自覚症状改善度: 自覚症状の改善度^{6, 7)}では1日くしゃみ発作回数, 鼻閉感, 日常生活支障度, 嗅覚異常のいずれの自覚症状においても

Ba-P-Na₃吸入治療後, 吸入前に比較して有意の改善傾向をしめた。なお, Ba-P-Na₃の効果は Ba-P-Na₃投与1週後より有意に出現したが, 2週以降は安定した効果をしめた (図3-a)。

② 他覚的所見改善度: 奥田ら^{6, 7)}の他覚的所見観察項目中下鼻甲介腫脹, 下鼻甲介粘膜色調, 水性分泌, 鼻誘発試験, 鼻汁性状, 鼻汁中好酸球数のいずれにおいても Ba-P-Na₃鼻吸入開始後1週目より改善傾向が認められ2週後からは安定した plateau の値をとるようになった (図3-b)。

Method

Slide glass is treated with silicone, after being washed by soupy water, NaOH solution and acid alcohol



Replace T.B. solution with 0.2~0.25ml antigen solution

Observe microscopically $\times 100\sim 400$

図-2 Nasal smear中 metachromatic cell よりの抗原刺激による脱顆粒現象の実験方法

③ 鼻汁中M. C. のC. J.抽出抗原による脱顆粒現象の観察：鼻汁中M. C. をC. J. 抽出抗原で刺激する系⁸⁾においても Ba-P-Na₃ nasal nebulizer 治療開始後3~4週後より鼻汁中M. C. のC. J. 抽出抗原刺激時に生じる脱顆粒現象も抑制がみとめられるようになった(図-4-a)。例えば33歳女性例では Ba-P-Na₃治療前 $74.1 \pm 16.3\%$ であったM. C.の脱顆粒現象が Ba-P-Na₃ 6週治療後には $38.2 \pm 15.2\%$ ($P < 0.001$)と抑制された(図-4-b)。即ち, Ba-P-Na₃ nasal nebulizer 治療により allergic rhinitis 患者鼻汁中M. C. は該当抗原刺激による脱顆粒現象抑制効果をうることが示唆された。

④ 走査電子顕微鏡所見：Ba-P-Na₃で加療した患者鼻汁中M. C. を該当抗原で刺激しても脱顆粒現象は走査電子顕微鏡所見上 $21 \pm 5/100$ 個であったのに対し, Ba-P-Na₃ 治療前では同濃度のC. J. 抽出抗原脱顆粒現象誘発テストで 87 ± 7

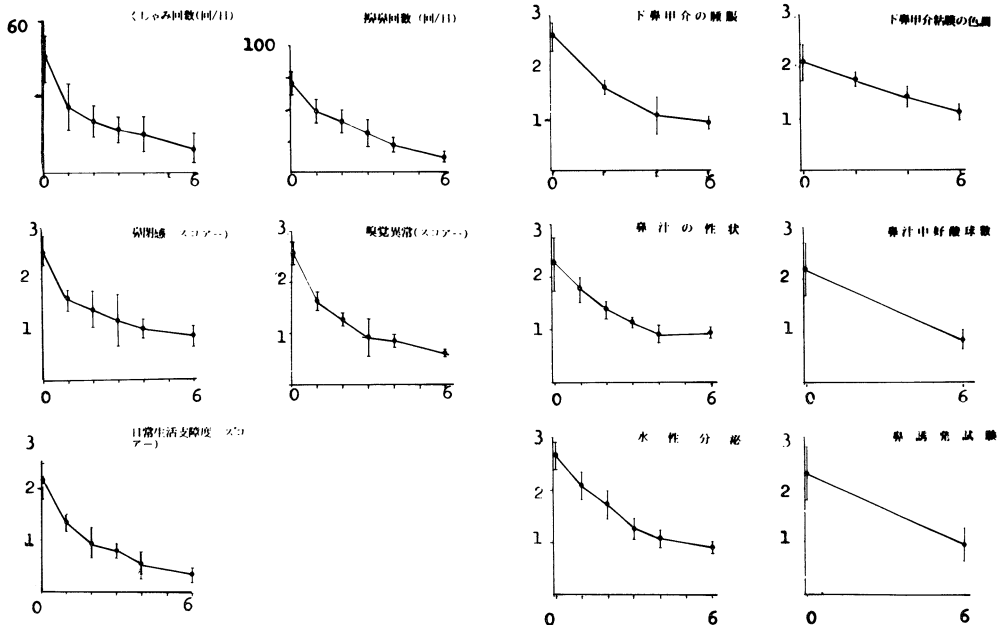


図-3 Ba-P-Na₃ nasal nebulizer therapy後の自覚症状, 他覚的所見の改善度の経時的変化
 a) 右図：自覚症状の改善経過
 b) 左図：他覚的所見の改善経過
 文献 6,7 の自, 他覚所見中(卅), (卅), (+), (-)をそれぞれ3, 2, 1, 0とScore化した。

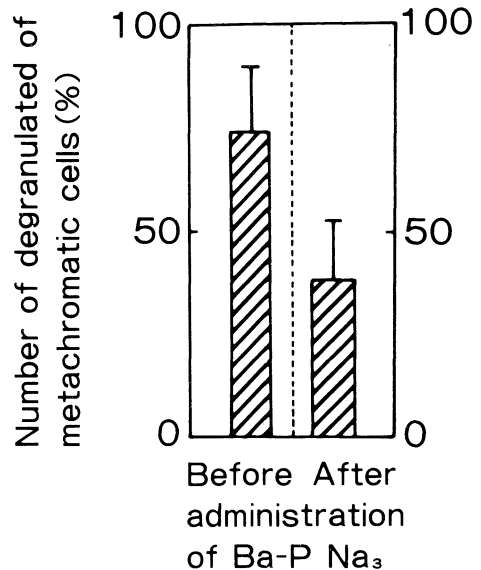
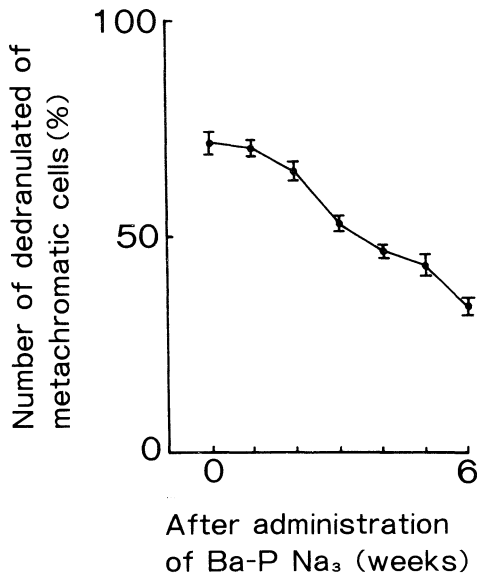


図-4 Ba-P-Na₃ nasal nebulizer therapy後の allergic rhinitis 患者該当抗原刺激によるM.C.の脱顆粒現象の変動八倉の方法⁹⁾でC.J.より抗原抽出液を25 μg/mlの蛋白量で刺激, 方法は図-2による。⁸⁾

a) 左図: 全症例の経時的変化

b) 右図: 33歳女性症例の Ba-P-Na₃ 使用前と後の経時的変化

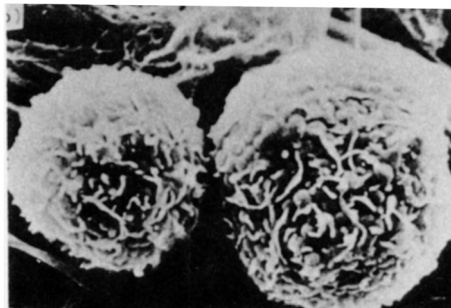
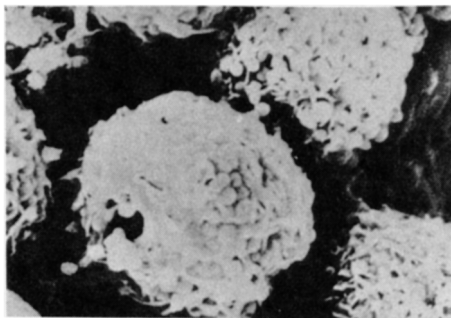


図-5 Ba-P-Na₃ nasal nebulizer therapyによる nasal fluid 中M.C.のC.J抗原抽出液刺激による脱顆粒現象の抑制効果の走査電子顕微鏡所見

/100個の脱顆粒細胞が観察できた。(電子顕微鏡写真結果は図-5)

⑤ 臨床検査値に与える Ba-P-Na₃吸入後の影響: Ba-P-Na₃吸入後の臨床検査値に与える影響を検討するため吸入前, 吸入後3週目, 6週目, 終了後1ヶ月目にRBC, Hb, Hct, WBC, pletlet, BSG, GOT, GPT, Alp, γ-GTP, LAP, LDH, Na, K, Cl, Ca, BUN, Creatinine, Uric acid に関して測定したが50例全例において何ら有意の変化をしめさなかった。さらに全症例の平均値±標準偏差においても有意の変化は認められなかった(結果省略)。

⑥ Ba-P-Na₃吸入による副作用の出現率: Ba-P-Na₃吸入後に認められた副作用は鼻腔内刺激感10例(20%), 鼻腔内異和感10例(20%)であり, 頭痛5例(10%), 嘔気4例(8%), 頭重感4例(8%)で同一患者重複例があり, 全体としては50症例中15例(30%)であった。しかし, いずれも Ba-P-Na₃吸入療法を中止するに

到る程の重篤な副作用ではなく軽微なものであった（表-2）。

表-2 Ba-P-Na₃ nasal nebulizer therapy による副作用出現率
副作用出現は50症例中15症例（30%）である。すなわち同一症例で重複して副作用の出現した例がある。副作用はいずれも軽微でBa-P-Na₃のnasal nebulizer therapyを中止するには到らなかった。

副作用名	例数
鼻腔内刺激感	10例（20%）
鼻腔内異和感	10例（20%）
頭痛	5例（10%）
嘔気	4例（8%）
頭重感	4例（8%）

⑦ Ba-P-Na₃ nasal nebulizer therapyの効果判定：奥田ら¹⁾の判定基準に従ってC.J.起因allergic rhinitis患者に対するBa-P-Na₃ nasal nebulizer therapyの効果判定をおこなうと消失2例（4%）、著明改善16例（32%）、改善24例（48%）、不変8例（16%）と改善以上84%であった（表-3-a）。

⑧ Ba-P-Na₃ nasal nebulizer therapyの有有用度の判定：以上の結果より、効果判定臨床検査値の変化、副作用の出現等を加味してBa-P-Na₃のnasal nebulizer therapyの有有用性に関して総合判定すると、極めて有用2例（4%）、有用1例（22%）、やや有用22例（44%）、無効15例（30%）、悪化0例（0%）となり有用以上14例（26%）、やや有用以上33例（70%）であった。（表-3-b）

【考 按】

本論文においては従来筆者が黄芩の主成分であるBa-P-Na₃に関しin vitroでおこなってき

表-3 Ba-P-Na₃のallergic rhinitisに対する効果と有用度

a) 上表：Ba-P-Na₃のallergic rhinitisに対する効果判定（表-1^{6,7)}による）

b) 下表：Ba-P-Na₃のallergic rhinitisに対する総合有用度

効果判定

効果判定	例数
消 失	2（4%）
著明改善	16（32%）
改 善	24（48%）
不 変	8（16%）

投与総合有用度判定

有用度	例数
極めて有用	2（4%）
有 用	11（22%）
やや有用	22（44%）
無 効	15（30%）
悪 化	0（0%）

た、²⁻⁴⁾またC.J.で実験的に作製したallergic rhinitis動物実験モデルラットで実証してきた結果⁵⁾をふまえて、臨床的にC.J.起因allergic rhinitis患者に対してBa-P-Na₃のnasal nebulizer therapyを施行した。奥田らのallergic rhinitisの自覚症状、他覚的所見^{6,7)}のいずれの項目においても吸入開始直後より改善傾向がみとめられ2週以後は症状の改善傾向はみとめられるもののほゞplateuの改善傾向をしめした（図-3）。また、筆者が開発した鼻汁中M.C.の該当抗原刺激による脱顆粒現象の生染色法⁸⁾においてもBa-P-Na₃ nasal nebulizer therapy開始後3週目より該当抗原刺激による脱顆粒現象の抑制効果が認められるようになった（図-4）。この結果は図-3に示したallergic rhini-

tis の自覚症状, 他覚的所見の改善傾向とよく一致しているものといえる。本結果は DSCG¹¹⁾ や N-5¹²⁾ にみられる臨床効果の発現方法と極めて類似している。先に報告したごとく allergic rhinitis 患者よりえた下鼻甲介粘膜片を in vitro で該当抗原抽出液で刺激する系において Ba-P-Na₃ の抗原抽出液刺激前添加は histamine をはじめとする chemical mediators の遊離を抑制するとともに添加した Ca ion の取り込みを抑制することより Ba-P-Na₃ の肥満細胞, 好塩基球よりの脱顆粒現象の抑制効果はこれら細胞内へ Ca ion が流入するまでの過程を抑制することによって脱顆粒現象を予防しているものといえるであろう。またラット腹腔肥満細胞の脱顆粒抑制効果が DSCG と極めて類似していることよりも Ba-P-Na₃ の効果は DSCG 類似の予防効果を allergic rhinitis に対して有しているといえよう。しかし, 表-2 に見られる如く鼻腔内異和感, 刺激感等の副作用があり, 今後 Ba-P-Na₃ の有する鼻刺激性, 溶解法上中性域で析出沈殿し粒子化する欠点を解決することが可能であれば allergic rhinitis 予防薬となりうるだろう。

【文 献】

- 1) 坂本守他：和漢薬, 黄芩主成分 Baicalein-6-phosphate trisodium のラット腹腔肥満細胞の Compound 48/80 刺激による脱顆粒に対する作用：Proc. Symp. Wakan-Yaku 16:65, 1983
- 2) 西澤芳男：黄芩主成分 Baicalein-6 phosphate trisodium (Ba-PNa₃) のアレルギー性鼻炎患者鼻汁中 metachromatic cells の該当アレルギー, Compound 48/80, ヤギ抗ヒト IgE 抗体刺激による脱顆粒現象の抑制効果の検討：耳鼻臨床 77:2036, 1984
- 3) 西澤芳男：アレルギー性鼻炎患者下鼻甲介粘膜の in vitro における histamine 遊離に対する黄芩の抑制効果：耳鼻臨床 78:2250, 1985
- 4) 西澤芳男：黄芩主成分 Baicalein-6 phosphate trisodium のアレルギー性鼻炎患者血中好塩基球の該当抗原刺激による chemical mediators 遊離抑制効果(投稿準備中)
- 5) 西澤芳男：実験的 I 型アレルギー性鼻炎ラットにおける黄芩主成分 Baicalein-6 phosphate trisodium の効果(投稿準備中)
- 6) 奥田稔他：Disodium cromoglicate (インタール) による鼻アレルギーの治療：耳鼻臨床 68 suppl 2. 399, 1975
- 7) 奥田稔他：Disodium cromoglicate (インタール) 2% 点鼻液剤による鼻アレルギーの治療(第2報) 二重盲検試験, 耳鼻臨床, 72:919, 1979
- 8) 西澤芳男：新たなアレルギー性鼻炎抗原同定法：耳鼻臨床 77:483, 1984
- 9) 八倉隆保：皮膚反応, 免疫化学(右田俊介編), 中山書店, 東京, Pp. 402~414, 1972
- 10) Lowry, O. H. et al : Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem 193:265, 1951
- 11) 西澤芳男：アキノキリン草によるアレルギー性鼻炎に対する Disodium cromoglicate の治療効果 耳鼻臨床 77:143, 1984
- 12) 西澤芳男：I 型アレルギー性鼻炎に対する N-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5') の効果 II. 自家塵誘発 I 型アレルギー性鼻炎患者の臨床症状改善に及ぼす N-5' 効果, 耳鼻臨床, 78:2175, 1985

質問；荻野（大阪大）

1. スギ飛粒量に対する考慮は？
2. 併用薬は使用されたか。

応答；西澤（真正会病院）

1. 大阪地方での日本杉花粉散布は短期間であり6週間の観察では自・他覚症状の自然改善があるのではということであるが1) 杉花粉散布状況を検討して補正した。又図-3-bに示した如く日本杉花粉抽出抗原での鼻誘発テストに於ても Bascalein 6週後に改善傾向が認められていることより、鼻誘発テストは日本杉花粉散布に無関係と考えられるので他の自、他覚症状に対しても Baicalin鼻吸入療法は有効な改善度をしめしたものと考えられる。
2. double blind test を用いていないため、Baicalein のアレルギー性鼻炎に対する吸入療法の効果を検討する際、他剤併用により Baicalein 吸入療法の単独効果が検討できない。このため Baicalein 吸入療法を単独使用し、併用薬は何ら用いなかった。今後 double blind test その他を用いたい。

質問；齊藤（福井医大）

1. 投与中止後の持続効果は如何ですか。
2. 投与量依存性はみられましたか。

応答；西澤（真正会病院）

1. 日本杉花粉によるアレルギー性鼻炎であるので6週で症状はなくなるため回答しにくいですが、中止すると DSCG 同様自・他覚症状ともともどもどってくる。
2. 投与量の決定はアレルギー性鼻炎患者鼻汁中の metachromatic cell を該当抗原で刺激した場合にみられる脱顆粒現象の至適抑制濃度、

アレルギー性鼻炎実験モデルラットへの Baicalein 鼻吸入効果至適濃度よりもとめ 0.25 μg /回とした。また、DSCG との比較検討より DSCG の臨床使用量と同程度の効果がえられるように換算し、0.25 μg /回とした。

3. 先のアレルギー性鼻炎の脱顆粒現象、下鼻下甲粘膜への Ca^{++} 取り込み、chemical mediator 遊離増加や Baicalein による抑制実験等の基礎的検討、アレルギー性鼻炎実験モデルラットにおいて Baicalein の chemical mediator 遊離抑制や実験モデルラットでの症状効果において Baicalein の効果は dose dependency が認められた。

尚、臨床例では 0.25 μg /回 以外の使用はおこなっていない。

質問；大屋（名古屋市立緑市民病院）

1. Dercamin の濃度を 0.1 % と決定した理由は？
2. 種々の濃度にて投与されているか。施行してみえるならば臨床効果は。

応答；西澤（真正会病院）

1. 種々濃度の Dercamin 予備投与で Ba-P-Na₃ の現投与量では Dercamin 本量投与でほぼ良好な結果が得られると考えて決定した。しかし、鼻腔内異和感、刺激感等の問題を考えると、今後 Dercamin 投与量の再検討を必要とすると考え目下検討中である。
2. ヒトにおいては前記のようにして決定した以外の投与量はおこなっていない。今後検討したいと考えている。

Summary

The major component of Ogon (Baicalein-6 phosphate trisodium : Ba-PNa₃) was used to patients with allergic rhinitis induced with pollens of *Cryptomeria Japonica* D. Don. (C.J.)

These studies were done to investigate the efficacy and safety of Ba-PNa₃ nebulizing therapy (25 μ g / 3 ml twice /day for 6 weeks) in 50 patients with allergic rhinitis induced with C.J.. The data were following.

- 1) Subjective and objective symptoms were relieved in 95% and 85% of patients with allergic rhinitis, respectively. Efficiency was 82%. Improvement of these symptoms was observed 1 week after treatment of Ba-PNa₃ and reached to plateau after 2 weeks.
- 2) The degranulation of metachromatic cells in nasal fluid from these patients decreased after nasal local administration of Ba-PNa₃. These phenomenon were found 3 weeks after Ba-PNa₃ nasal nebulizing therapy.
- 3) Scanning electronmicroscope showed the inhibitory effect on degranulation of metachromatic cells in nasal fluid from these patients.
- 4) Laboratory data were not affected by this therapy.
- 5) The usefulness of this therapy was 70 %.

The detail study is now in progress.