

# クロロキンによる気管支喘息の臨床的 並びに薬理学的研究

## 第 1 編

### クロロキンによる気管支喘息の治療に関する研究

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

大 学 院 守 谷 欣 明  
医 学 研 究 科

〔昭和 40 年 9 月 28 日受稿〕

## 内 容 目 次

### I 緒 言

### II 実験方法

### III 実験成績

1. 治療効果
2. プレドニゾロン併用による治療効果
3. 遠隔成績

### 4. 副作用

### 5. 肺機能

### 6. 体内推移及び臓器分布

### IV 総括並びに考按

### V 結 語

### I 緒 言

気管支喘息は特有な呼吸困難と喘鳴により古くから馴染深い疾患であるにもかかわらず、本症の成因に関しては従来諸説があり、現在尚論議がある。従つて気管支喘息の治療法も多彩をきわめ、幾多の原因療法といわれるものが試みられて来たが、依然として治療に困難を伴う場合が少なくなく、その成因論の解明とこれに基づき根治療法が期待されていた。しかるに気管支喘息患者の家系に濃厚な家族歴を認めることは、本症に遺伝的、体質的因子があらゆる発生因子の素因として存在することを裏書きするものであり、さらに外因性あるいは内因性の複雑な病因が関与することにより喘息発作が種々の形で発症するものと考えられる。かかる観点からすれば、気管支喘息の治療に際して、個々の病因に対する対策とともに、この素因的なものの改善が重要なことは言うまでもない。

クロロキンは 1934 年、Andersag らにより抗マラリア剤として合成されたキノリン誘導体であるが、抗原虫、抗寄生虫剤<sup>2)3)</sup>にとどまらず、エリテマトーデス<sup>4)</sup>、関節リウマチ<sup>5)</sup>等の疾患に広く応用され、近年特に注目を集めていることは周知の通りであ

る。一方クロロキンの作用機序については、病原体に対する作用<sup>2)3)</sup>の他に抗ヒスタミン作用<sup>6)</sup>、抗アセチルコリン作用<sup>6)</sup>、抗炎症作用<sup>7)</sup>、抗アレルギー作用<sup>6)8)</sup>あるいは線維芽細胞抑制作用<sup>7)</sup>等が云々されている現状で、その作用機序の本態について未だ最終的な結論は得られていない。

ともあれ私は以上のクロロキンの薬理作用とともにその体質改善的要素に着目し、本剤を気管支喘息の治療に応用した結果、従来の治療法に比し可成り優れた成績を得ることが出来た。気管支喘息の治療については、本症が慢性、再燃性疾患であることから、その治療効果の判定には充分な慎重さと可成りの長時日を要することは勿論であるが、私は本療法に関して、最高 4 年の長期に亘り、しかも 600 余例に及ぶ多数の症例について臨床的観察を行う機会を得、その治療効果について詳細な検討を行なうとともに、本療法におけるクロロキンの体内推移及び臓器分布についても検討を行なつた。気管支喘息に対するクロロキン療法は従来の対症療法と異なり、また非特異的療法あるいは特異的減感作療法とも趣を異にした長期に亘る経口投与療法であり、本症の根治を目的とした新しい試みであると考えられる。

II 実験方法

過去4年余りに経験した気管支喘息患者は895例であるが、そのうちクロロキン療法を行ない、治療効果の判定可能であったものは634例である。これを性別にみると、男64.2%に対し、女35.8%で、また初診時年齢別にみると、15才未満が30.4%で最も多く、31才から45才までが22.1%でこれに次ぎ、61才以上が9.9%で、最年少者は2才、最高令者は78才である。一方これを病型別にみると、発作型が62.5%、慢性型が37.5%で、また病症別にみると、重症が10.9%、中等症が82.9%、軽症が6.2%である。(表1, 2)

表1 気管支喘息患者の性別及び年齢別構成

		~15才	16~30才	31~45才	46~60才	61才~	計
男	例数	140	67	81	75	44	407
	%	22.1	10.6	12.8	11.8	6.9	64.2
女	例数	53	44	59	52	19	227
	%	8.4	6.9	9.3	8.2	3.3	35.8
計	例数	190	111	140	127	63	634
	%	30.4	17.5	22.1	20.0	9.9	100.0

表2 気管支喘息患者の病型別及び病症別構成

		重症	中等症	軽症	計
発作型	例数	32	340	24	396
	%	5.1	53.6	3.8	62.5
慢性型	例数	37	86	15	238
	%	5.8	29.3	2.4	37.5
計	例数	69	526	39	634
	%	10.9	82.9	6.2	100.0

使用したクロロキン剤は磷酸クロロキン及びオロチン酸クロロキンで、投与方法は成人では磷酸クロロキン1日100~250mg、またはオロチン酸クロロキン1日100~300mgを1~3回食直後に服用せしめ、小児では年齢に応じて減量した。また重篤な発作に対しては治療当初にプレドニゾロンを併用し、1日10mgより漸減して数週間投与したのもあり、これにより本剤の遅効性を補なつた。(図1)(表3)

表3 気管支喘息患者に対するクロロキン剤の投与方法

磷酸クロロキン 1日 100~250 mg	} 1~3 回分服
または オロチン酸クロロキン 1日 100~300 mg	
(重篤な発作に対して治療当初 プレドニゾロン 1日 10mg 3週間、さらに 1日 5mg 1~3ヶ月併用)	

治療効果の判定は病症の程度に応じて病状を5段階に大別して経過を観察し、発作の全く消失したものを著効、なお発作を認めるもその程度及び回数に改善を認めたものを有効とし、長期投与にもかかわらず現在までに治療効果を認め得ないもの、あるいは増悪をみたものを無効とした。(表4)

また性別、年齢別、病型別、病症別の治療効果の他、罹病期間、治療期間と治療効果及び効果発現の時期についても検討を加え、さらに長期投与により経過良好なものについては、減量あるいは投薬を中止してその後の経過を観察した。

副作用については自覚症状の他、各種臨床検査及び眼底検査等を行なつた。肺機能検査については肺活量測定その他、スパイロメーターを用いて深吸気量、予備呼気量及び肺活量予測値より2段肺活量比を求め、また1段呼出肺活量、時限肺活量より1秒率を求めて治療経過における換気障碍の型及びその

図1 使用薬剤

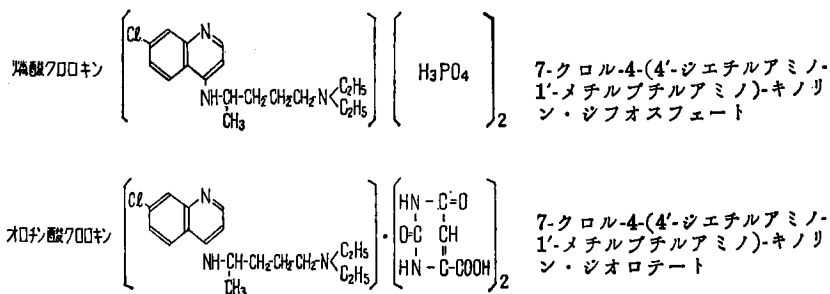


表4 気管支喘息における病症の分類

病症	分類	病状
軽症	1度	喘息発作なく、喘鳴、咳嗽などを認める程度のもの
	2度	時に軽い発作を認めるもの
中等度	3度	屢々軽い発作を認めるか、あるいは年に2~3回程度の可成り強い発作を認めるもの
	4度	月に1回から週に1回程度の強い発作を認めるもの、あるいは可成り強い発作が持続するもの
重症	5度	屢々強い発作を認めるもの、あるいは重篤な発作持続状態にあるもの

推移を検討した。

また磷酸クロロキン 250mg 1日1回 連続経口投与を行なった本症患者の血漿あるいは剖検例の諸臓器について、クロロキンの螢光性を利用した Brodie ら<sup>9)</sup>の方法に準拠してクロロキン量を測定した。すなわち 蔞酸加里加血液より分離した血漿 1cc と等量の 0.1<sup>N</sup> 苛性ソーダを精製したヘプタン 30cc 中に入れて振盪し、クロロキンを抽出した後、ヘプタン層 25cc に倍量の 0.1<sup>N</sup> 苛性ソーダを加えて 3回繰返し洗滌し、さらにヘプタン層 20cc に 0.1<sup>N</sup> 塩酸 5cc を加えて振盪し、クロロキンを塩酸層に移行せしめた後、遠心分離して塩酸層 5cc を螢光管にとり、0.5<sup>N</sup> 苛性ソーダ 1.0cc, pH 9.5 緩衝液 1.5cc 及び中和された 5% 塩酸システイン 0.5cc を加えて混和し、水銀燈照射装置にて 3時間紫外線照射の後、直ちに螢光光度計にて測定を行なった。また諸臓器は 0.1<sup>N</sup> 塩酸を加えてホモゲナイズした後、倍量の 0.1<sup>N</sup> 苛性ソーダを加え、以後は血漿の場合と同様に行なった。

### III 実験成績

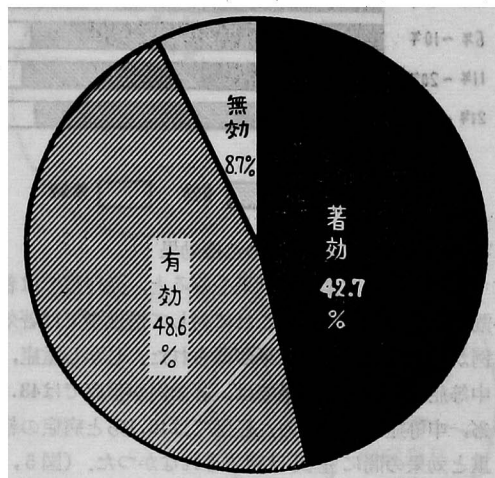
#### 1. 治療効果

##### 1) 長期投与による治療効果

一般に効果の認められた症例は 634 例中 91.3% で、ほとんどの症例に多少共効果の発現が認められた。そのうち全く発作の消失した著効例が全体の 42.7% を占め、1/3 を上廻る症例に卓効が認められた。また治療前比し発作の程度及び回数に改善を認めた有効例は 48.6% で、全体の約 1/2 を占め、こ

れに対して無効例は僅か 8.7% に過ぎなかつた。(図 2)

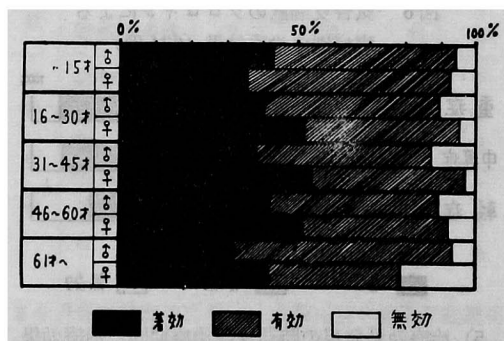
図2 気管支喘息のクロロキンによる治療効果 (634例)



#### 2) 性別及び年令別の治療効果

性別及び初診時年令別の効果をみると、61才以上の男子に著効例が 31.8% と稍劣り、高令者には奏効し難い傾向がみられたが、60才以下の症例では男女別及び年令別の効果に著明な差異は認められなかつた。(図 3)

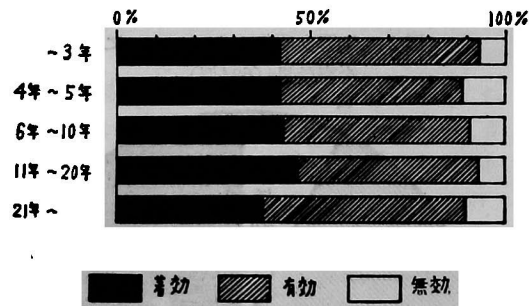
図3 気管支喘息のクロロキンによる性別及び年令別の治療効果 (634例)



#### 3) 罹病期間と治療効果

罹病期間と効果との関係は、発病以来 21年を越える症例に著効例が 38.3% と稍劣り、長年月にわたり喘息発作を繰り返えし、肺に器質的な変化を来たしたと考えられる症例には奏効し難い傾向がみられた。しかし罹病期間が 20年以下の症例では病歴の長短に関係なく効果を認めることが出来た。(図 4)

図4 気管支喘息の罹病期間とクロロキンによる治療効果 (634例)



4) 病型別及び病症別の治療効果

発作型, 慢性型別の効果を見ると, 発作型では著効例が45.5%を占め, これに対して慢性型では著効例が38.4%と稍劣る結果が得られた。しかし重症, 中等症, 軽症別の効果では, 著効例が重症では43.5%, 中等症では42.4%, 軽症では46.1%と病症の軽重と効果の間に差異は認められなかつた。(図5, 6)

図5 気管支喘息のクロロキンによる病型別の治療効果 (634例)

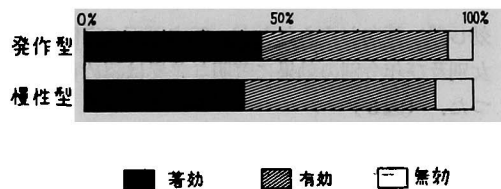
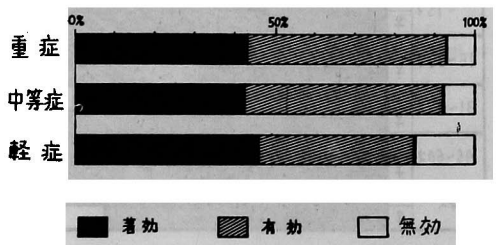


図6 気管支喘息のクロロキンによる病症別の治療効果 (634例)



5) 治療効果発現の時期及び治療期間と治療効果

一方治療効果の発現に要する期間は奏効460例中1ヶ月以内のものが80.2%を占め, 治療開始後1~2週頃から効果の発現が認められて多くは1ヶ月以内に病状の改善をみるが, なお1ヶ月以上を要するものも存在し, 本剤が遅効性であることが示された。

従つて治療期間と効果の関係をみると, 1ヶ月以内では著効例は14.7%に過ぎず, 治療期間の増加に伴ない無効例であつたものにも効果の発現が認めら

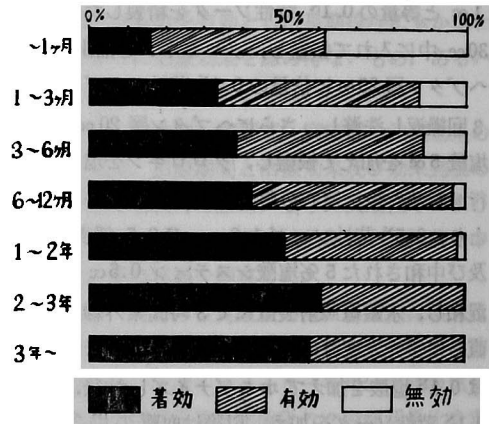
れ, 1~3ヶ月の治療で33.6%と約2倍に増加し, 3~6ヶ月で38.8%に, 6~12ヶ月で42.3%に達し, さらに1~2年では51.3%, 2~3年では61.1%と次第に著効例の増加が認められた。一方無効例は1ヶ月以内の治療では38.2%を占め, 1~2ヶ月で13.3%に, 6~12ヶ月では4.3%に減少し, 治療期間の増加とともに優れた効果が期待され, さらに2年以上治療を続けた症例では無効例は殆んど認められなくなり, 本療法が長期投与を要することが示された。(表5)(図7)

表5 気管支喘息のクロロキン療法における治療効果発現時期 (奏効460例)

期間	1ヶ月以内	1ヶ月~2ヶ月	2ヶ月~3ヶ月	3ヶ月~6ヶ月	6ヶ月~1年	1年以上
%	80.2	11.3	3.5	8.9	1.1	0.

無効 55例  
 プレドニゾン併用98例 } を除く  
 その他の薬剤併用21例

図7 気管支喘息のクロロキンによる治療期間と治療効果 (634例)

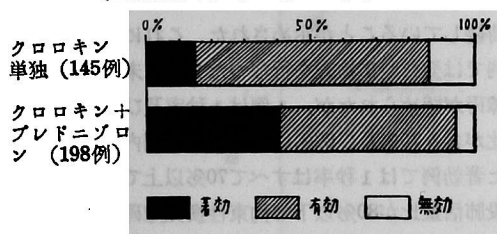


2. プレドニゾン併用による治療効果

発作の重篤な症例に対してはクロロキン剤の遅効性を補う目的で, 治療当初にプレドニゾンの併用を行ない, これにより本剤単独投与の場合に比し早期に無発作状態に達することが多く, しかも本剤の効果発現と相俟つて良好な結果を得ることが出来た。プレドニゾン併用による治療開始1ヶ月後の効果をクロロキン剤単独投与のそれと比較すると, クロロキン剤単独投与例145例中著効例は僅か15.0%に過ぎず, これに対してプレドニゾン併用例では98例中著効例が41.0%を占め, 可成早期より優れた効果を期待することが出来た。勿論クロロキン剤の効

果が発現し始める1ヶ月頃からプレドニゾロンを漸減の後中止する訳であるが、この際重篤な発作状態に逆行することは殆んどなく、円滑にクロロキン剤の単独投与に移行することが出来た。(図8)

図8 気管支喘息のクロロキン療法における治療当初のプレドニゾロン併用効果(重篤発作例, 治療後1ヶ月)



3. 遠隔成績

1) 減量後の経過

本療法により一定期間良好に経過した症例については、投薬を1/2~1/3に減量して経過を観察した結果、殆んど症例に引続き良好な結果が認められ、減量により増悪をみたものはなかった。本療法が長期投与を要することから、減量によりさらに長期に亘り投与を継続することが出来たことは副作用防止の点からも重要である。

2) 中止後の経過

さらに全く発作の消失した著効例のうち、1年以上を経過したものに対しては、投薬を中止してその後の経過を観察した結果、投薬中止後も発作を認めず良好に経過しているものが現在のところ35例中18例で、約半数には再び発作が認められた。しかし発作の程度は治療前に比し極めて軽度で、しかも1/2~1/3量の投薬を再開することにより容易に無発作状態を得ることが出来た。

4. 副作用

1) 自覚症状

副作用は一般に軽微、一過性で、自覚的には895例中9.8%に認められたに過ぎず、しかもその殆んどが減量あるいは一時の休業により消失し、また往々投与継続中に消失することもあり、投与不能例には遭遇しなかつた。副作用の細目については消化器症状、神経症状、眼症状、皮膚症状に大別され、一応注意すべきものとして食思不振、頭痛、眩暈、眼瞼倦怠感、嘔気、皮膚搔痒感等が可成り認められた。(図9)(表6)

2) 諸検査成績

諸検査成績のうち、血液像及び肝機能については

図9 気管支喘息のクロロキン療法における副作用(895例)

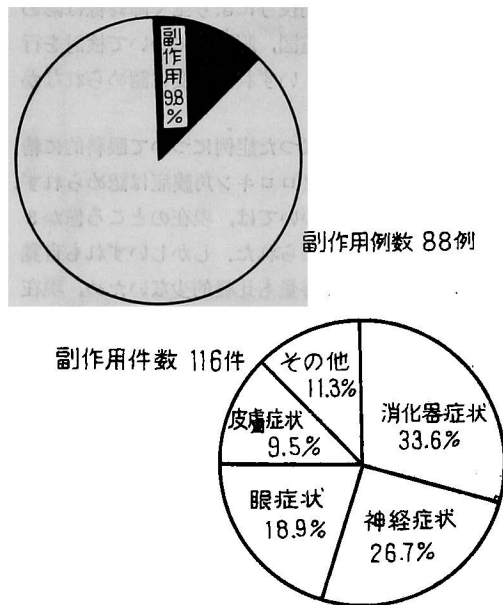


表6 気管支喘息のクロロキン療法における副作用(895例)

副作用	件数	副作用	件数
消化不良	19	頭痛	14
嘔気	8	神経眩暈	9
心窩部痛	6	神経不眠	5
嘔吐	4	迷酩感	2
腹部膨満感	2	睡眠気	1
眼瞼倦怠感	9	皮膚搔痒感	7
霧視	5	皮膚発疹	2
眼痛	3	皮膚白斑	2
眼瞼下垂	2	その他	6
視力障害	2	全身倦怠感	4
複視	1	多尿	4
		発汗	3

3ヶ月毎に検査を行ない、長期に亘り厳重な監視を行なつた。本療法における白血球、赤血球及び栓球数の変動を治療前と治療後6ヶ月でみると、白血球数、栓球数に稍減少傾向が認められたが、いずれも正常範囲内にあり、特に白血球数については、本症では一般に多少の白血球増多を伴うものも多く、本療法により正常に復帰する程度で、高度の白血球減少症を来たした症例は認められなかつた。また好酸球百分率の増減は一定せず、軽度の好酸球増多を示す症例において幾分正常値に近づく傾向が認めら

れた。なを白血球数、好酸球百分率の変動と治療効果の間に一定の関係は認められなかつた。さらに肝機能についても長期投与により全く障害像は認められず、その他、心電図、脳波等について検討を行なつた症例もあるが、いずれも著変は認められなかつた。

また長期投与を行なつた症例について眼科的に精査を行なつた結果、クロロキン角膜炎は認められず、クロロキン網膜炎については、現在のところ僅か3例に眼底の変化が認められた。しかしいずれも自覚症状はなく、また投与量も比較的少ないため、現在の段階でこれをクロロキン網膜炎と断定することは出来なかつた。

以上本療法において造血機能、肝機能あるいは網膜等に著変を認めなかつたことは、この程度の投与量では諸臓器に対して先ず悪影響を与えることはなく、長期投与の可能性を示すものと考えられる。

(図10, 11)

図10 気管支喘息のクロロキン療法における白血球数、赤血球数、粒球数の変動 (20例平均値)

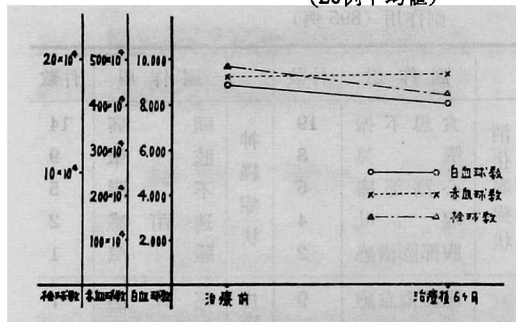
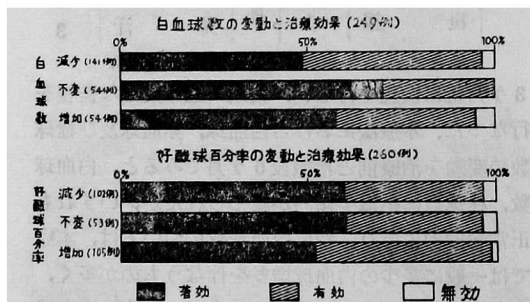


図11 気管支喘息のクロロキン療法における白血球数及び好酸球百分率の変動と治療効果



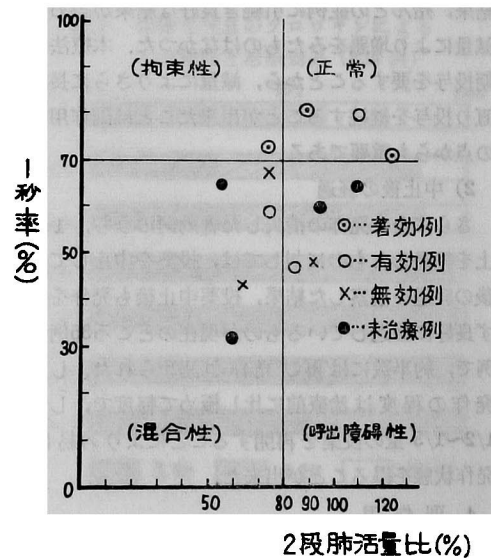
5. 肺機能

1) 治療効果と換気機能の型

肺機能検査の結果は本療法により奏効をみた症例

の殆んどに肺活量の増加が認められた。さらに著効、有効、無効例から無差別に各3例を抽出して換気機能の測定を行ない、未治療例と比較した結果、未治療例では一部に2段肺活量比が80%以上を示す症例もみられたが、時限肺活量1秒率はすべて70%以下に減少し、呼出障害性あるいは混合性換気障害が認められた。また無効例も同様の換気障害の範囲にあり、1秒率はすべて減少して換気機能障害の状態が持続していることが示めされた。これに対して有効例では発作時に検査を行なつた2例に未だ換気機能障害が認められたが、1例は1秒率及び2段肺活量比が各々70%及び80%以上で正常範囲内にあり、また著効例では1秒率はすべて70%以上で、1例に2段肺活量比が80%以下で拘束性換気障害が認められた他はすべて正常範囲内にあり、本療法による治療効果を肺機能により判定することが出来た。(図12)

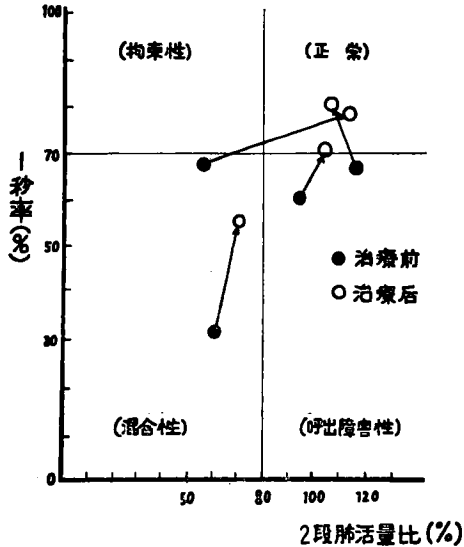
図12 気管支喘息のクロロキン療法における治療効果と換気機能の型



2) 治療効果と換気機能の推移

また本療法により発作の消失した著効例について治療前後の換気機能の推移をみると、治療前の換気機能は呼出障害性あるいは混合性換気障害の状態にあり、治療により一部未だ混合性換気障害の範囲に滞るものもあつたが、いずれも時限肺活量1秒率あるいは2段肺活量比が増加して換気機能障害が改善され、治療後の換気機能が正常に移行したことを示し、本療法による治療効果を肺機能の面から裏付けることが出来た。(図13)

図13 気管支喘息のクロロキン療法における治療効果と換気機能の推移



6. 体内推移及び臓器分布

1) 血漿中クロロキン濃度の推移

本療法における血漿中クロロキン濃度の推移を代表例についてみると、磷酸クロロキン 250mg 1日1回連続経口投与例の血漿中クロロキン濃度は初回投与後6時間では 71.6 $\gamma$ /l を示したが、連日投与により3日後には 199 $\gamma$ /l に増加し、さらに1週間後には 305 $\gamma$ /l に達し、この頃よりほぼ一定の値を維持して、1ヶ月後も 315 $\gamma$ /l の血漿中濃度を示した。また連日投与例の投与後24時間以内の血漿中クロロキン濃度の推移は4時間後に一過性に約2倍の高値を示したが、12時間後には投与前の値に復し、この値は24時間後まで持続してほぼ一定の血漿中濃度が維持された。一方18ヶ月間連日経口投与例の投与中止後の血漿中クロロキン濃度の推移は、中止後1日で 240 $\gamma$ /l を示し、2日後には 141 $\gamma$ /l に減少し、さらに1週間後には 31 $\gamma$ /l と可成り速かに血漿中より消失し、1ヶ月後には測定不能になった。(図14, 15)

2) 治療期間及び治療効果と血漿中クロロキン濃度

さらに多くの症例について血漿中クロロキン量の測定を行なった結果、可成りの個体差が認められたが、本療法における血漿中クロロキン濃度は投与月数に関係なく、さらに血漿中クロロキン濃度と治療効果との間にも関連性は認められなかつた。(図16)

3) クロロキンの臓器分布

一方14ヶ月に亘り磷酸クロロキン 250mg 連日経口投与を行なった本症患者の剖検例について諸臓器

図14 気管支喘息のクロロキン療法における血漿中クロロキン濃度の推移

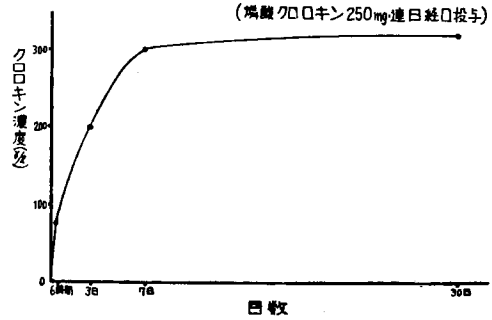


図15 気管支喘息のクロロキン療法における投薬中止後の血漿中クロロキン濃度の推移

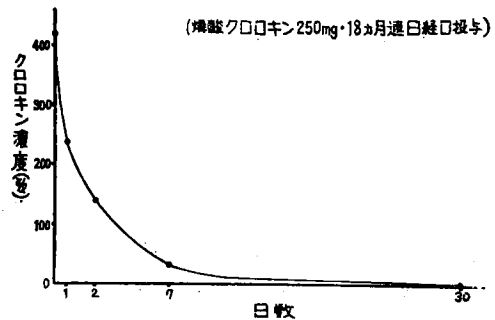
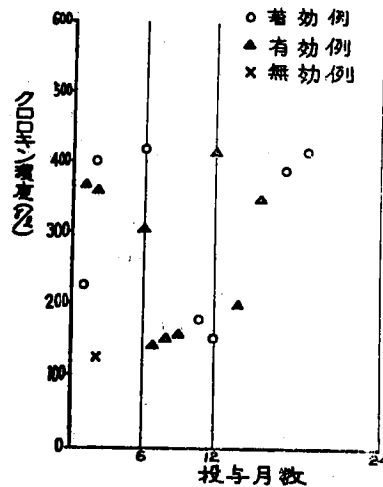
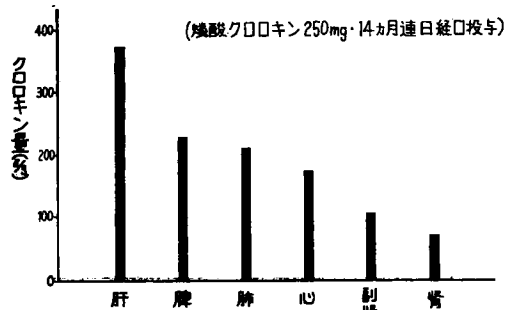


図16 気管支喘息のクロロキン療法における投与月数及び治療効果と血漿中クロロキン濃度



のクロロキン量の測定を行なった結果、肝が 372.2 $\gamma$ /g で最も多く、脾が 227.1 $\gamma$ /g で、肺は 209.8 $\gamma$ /g でこれに次ぎ、さらに心、副腎、腎の順位に分布し、肺は肝、脾に次いで可成り高濃度の分布を示した。(図17)

図 17 気管支喘息の剖検例における  
クロロキンの臓器内分布



#### IV 総括並びに考按

気管支喘息に対して独自の立場からクロロキンの長期投与療法を行なった結果、本症に対する新治療法として優れた成績をおさめることが出来たが、キノリン誘導体を気管支喘息に使用した報告は1955年、Geschickter<sup>10)</sup>に始まり、彼は多数の症例について Phthalamazine の長期投与による優れた効果を報告した。さらにその後海外では磷酸クロロキンの本症への応用が別に試みられ、Clemente<sup>11)</sup>、Engest<sup>12)</sup>、Krammer<sup>13)</sup>等は極めて少数例ではあるが本療法の有効なことを認めている。しかるに私は彼等とは全く別個に、過去4年余に亘り<sup>14)</sup>、多数の本症患者に対してクロロキンの長期投与療法を行なった結果、本療法の治療効果について可成り正確な判定が可能になり、さらに性、年齢、罹病期間、病型、病症の軽重あるいは治療期間別に詳細な成績を得ることが出来た。また気管支喘息の治療については、本症が慢性疾患で、病像も種々に変貌し、しかも寛解期の長いことから、本症に対する薬剤の効果を云々するためには少なくとも1年以上の経過観察が必要と考えられる。私は本療法において、600余例に及ぶ多数の本症患者について最高4年の長期に亘る経過観察の結果、臨床的に90%前後に奏効する成績を得ることが出来た。特に本症の治療成績の検討において問題となる発作の全く消失した症例が全体の40%以上を占め、半数近くに著効を奏したことは本療法の優れた効果を示すものである。しかも本療法において効果の発現までに可成りの日時を要すること、治療期間の増加とともに優れた効果が期待されること、さらに長期投与により経過良好なものについては、減量あるいは投薬中止後も引き続き良好な結果が維持されていることなどは従来の治療法にみられなかつた

特徴であり、本症の根治に対してその可能性を強く示唆するものと云える。また慢性型に稍効果が劣る他は、一部の高齢者と長い病歴を有するものを除けば、性、年齢、罹病期間、病症の軽重と治療効果との間に著明な差異を認めず、あらゆる種類の喘息発作に対して一様に奏効をみたことは、本症の成因あるいは本剤の作用機序の解明に対しても極めて重要なことと考えられる。

気管支喘息の成因に関しては、従来アレルギー説、感染説、自律神経失調説、内分泌異常説、心因説あるいは適応失調説等諸種の見解があり<sup>15)16)17)18)19)</sup>、未だ結論は得られていない。しかるに気管支喘息患者の家系に濃厚な家族歴を認めることから、本症に遺伝的、体質的因子があらゆる発生因子の素因として存在することは想像に難くないところである。Unger<sup>19)</sup>は本症患者の48.9%に、また川上<sup>18)</sup>は77.7%に家族歴を認めると述べているが、私は本療法を行なった本症患者について、634例中56.4%に家族歴を認めることが出来た。本症の成因に関して諸説があつても、現在この点については異論が少ない。ところで本症患者にはある特定の物質との接触により喘息発作が誘発され、またこれらの物質により皮膚反応が陽性に現われることがしばしば経験される。特に欧米においてはこのアレルギー性喘息を主張するものが多い。一方本邦では定型的なアレルギー性喘息は非常に少なく、三沢<sup>20)</sup>は10%以下に過ぎないと述べているが、川上<sup>18)</sup>は本症患者の室内塵エキスに対する皮膚反応が約80%に陽性に認められることから、従来考えられていた程少なくないと主張している。また気道感染により喘息発作が誘発されることもしばしば経験される。川上<sup>18)</sup>は本症患者の約60%に上気道感染を見ると云い、特に中年以後に発病した症例では気道感染が主体を演じているものが多いと考えられている。しかし本症における感染の役割については、感染のみが喘息症状をきたすのか、感染アレルギーが関与するのか、あるいは喘息状態が感染を助長するのか異論が多い。さらに自律神経失調について、滝野<sup>15)</sup>は本症の発症に関して肺局所の副交感神経緊張状態を重視し、その他、本症の成因については、内分泌異常、心因、適応失調等の考えがある。しかしいずれの説も喘息発作の複雑な一面をとらえているに過ぎず、その一つをとり上げてすべての喘息発作を説明することは勿論困難であり、かくして素因から発作に至るまでの機構にはかなり多岐複雑な過程があり得ると推定される、



従つて気管支喘息の成因について、本症には一定の遺伝的、体質的因子があらゆる発生因子の素因として存在し、さらにアレルギー、感染、自律神経失調、内分泌異常、心因あるいは適応失調等の種々の外因性あるいは内因性の病因が関与することにより喘息発作が様々な形で表現されるものと考えられる。

いずれにしても喘息発作を来たす病理的基盤は気管支粘膜の腫張、気管支内腔の分泌増加及び気管支平滑筋の攣縮による末梢気管支の広範な狭窄ないし閉塞により惹起される換気障害と説明され、また剖検上、気管支粘膜及び粘膜下組織の浮腫、浸潤、気管支基底膜、筋層及び同血管壁の変性、肥厚、さらに慢性化するにしたがい肺線維化等の変化が認められている<sup>17)19)</sup>。

ところでクロロキンの作用機序については未だ定説がないが、抗原虫、抗寄生虫作用<sup>20)</sup>の他に抗ヒスタミン作用<sup>6)</sup>、抗炎症作用<sup>7)</sup>、抗アレルギー作用<sup>8)9)</sup>あるいは線維芽細胞抑制作用<sup>7)</sup>等の多くの興味ある薬理作用が報告されている。また私は本剤の長期投与を行なつた気管支喘息患者の血漿及び剖検例の諸臓器についてクロロキンの定量を行ない、本療法における血漿中クロロキン濃度が投与開始後1週間でほぼ一定の値を維持し、肝、脾、肺の順に諸臓器内に分布することを明らかにした。

気管支喘息に対するキノリン誘導体の作用機序に関して、本症の治療に Phthalamaquine を使用した Geschickter<sup>10)</sup> はかかる薬剤が呼吸組織に濃厚に分布し、気管の組織を調整することが重要であると述べ、さらに抗ヒスタミン作用、抗アセチルコリン作用及び気管支平滑筋弛緩作用を有することを指摘した。また同じく本症の治療に磷酸クロロキンを応用した Krammer<sup>13)</sup> は本剤の体質改善的要素に注目しているが、勿論これのみをもつて本症に対する作用機序のすべてを説明することは困難であり、さらに多くの薬理作用が関与するものと考えられる。すなわち気管支喘息に対するクロロキンの作用機序について、先ず本剤が肺に高濃度に分布し、局所の呼吸組織において抗ヒスタミン作用、抗アセチルコリン作用、あるいは抗炎症作用、抗アレルギー作用及び平滑筋弛緩作用を有すること、さらに本症による肺線維化に対して線維芽細胞抑制作用を有することなどが考えられる。一方本療法において、全身的には内分泌系殊に下垂体副腎皮質系の関与が考えられるが、本症患者の下垂体副腎皮質機能には定説がなく<sup>16)</sup>、また臨床的にも本剤と副腎皮質ホルモンとの

間には往々相違がみられることから同一の作用機構とは考えられないが、奏効疾患の共通性から何らかの関連性が窺われる。また以上のクロロキンの薬理作用が自律神経失調あるいは間脳を介した肺の副交感神経の異常緊張による換気機能の異常及び粘膜、血管の異常反応などの調整に関与し得る可能性も考えられる。さらに本剤の作用機序について、遺伝的、体質的因子との関連を明らかにすることは出来ないが、本剤の抗アレルギー作用、特に抗体不活性化作用は重要であり、本療法における体質改善的要素を推察することが出来る。従つて気管支喘息に対するクロロキンの作用機序について、現在のところ以上の薬理作用及び体内分布から完全な説明は困難であるが、本療法において、本症の成因及び種々の病理学的変化に対して以上の薬理作用のすべてが関与することにより本症を軽快に導くものと考えられる。

一方これらの作用機序に関連して、本剤の長期投与による副作用が問題になるが、この点に関して長期に亘り多数の症例について詳細な検討を行なうことが出来た。その結果、副作用は自覚的に全体の10%少々に認めたと過ぎず、しかもすべて軽微、一過性で、減量あるいは一時の休業により全例に投与可能であつたことは特筆すべきである。しかしながら本剤の慢性中毒について詳細な検討を行なつた Alving<sup>ら</sup><sup>25)</sup> の報告にも指摘された如く、治療上一応注意すべき副作用として、食思不振、頭痛、眩暈、眼瞼倦怠感、嘔気、皮膚搔痒感等をあげることが出来る。さらに本療法においては造血機能及び肝機能に障害像を認めず、また網膜に不可逆性の変性を来たすクロロキン網膜症が指摘されて注目を集めているが<sup>26)</sup>、いずれも本療法に比し可成り大量の投与が長期に亘り続けられた結果であり、このような重篤な副作用を認めなかつたことは長期投与を要する本療法の性質上極めて重要である。本療法におけるクロロキンの体内推移が諸臓器に一定量蓄積された後は速かに排泄され、常に一定の血漿中濃度を維持することから、本療法の如き投与量では諸臓器に対して悪影響を与えることなく有効な分布を保ち得るためと考えられる。

気管支喘息の治療については、従来副交感神経刺激剤、気管支拡張剤が根幹をなし、さらに抗ヒスタミン剤、下垂体副腎皮質ホルモン等が相次いで登場し、特に後者には多くの期待がかけられたが、結局これらの薬物療法は喘息発作を一時的に軽減あるいは鎮

静せしめる対症療法に過ぎないことが痛感された。勿論重症あるいは頑症に対して対症療法が必要なことは言うまでもなく、私は本療法において、重篤な喘息発作に対して本剤の遅効性を補う目的で治療当初に副腎皮質ホルモンを併用し、早期より優れた効果を得ることが出来た。一方原因療法として体質療法あるいは非特異的療法が試みられ、また近年では本症のアレルギー機作の解明から、さらに特異的減感作療法に多大の関心が向けられるようになった。前二者の治療成績を諸家の報告にみると、自家血療法あるいは多価ワクチン療法による効果は56%前後と云われ<sup>16)20)</sup>、また金療法により Banazky<sup>27)</sup> は55%に、また杉原<sup>28)</sup> は80%に効果を認めている。一方後者については、室内塵エキスによる減感作療法により大島<sup>29)</sup> は72.0%、高橋<sup>30)</sup> は74.4%、また川上<sup>31)</sup> は80.8%に効果を認めている。しかしながら非特異的療法の有効性には賛否両論があり、また特異的減感作療法については、すべての症例にアレルギーを検出し得ず、しかも減感作療法によつてすべての喘息発作を治癒せしめ得ないことから依然として本症の治療には困難を伴う場合が少なくない。

前述の如く、私は気管支喘息に対してクロロキンの長期投与療法を行ない、600余例に及ぶ多数の本症患者について最高4年の長期に亘る経過観察の結果、重篤な副作用なく、あらゆる種類の喘息発作に対して臨床的に91.3%に効果を認めることが出来た。しかも著効例が42.7%を占め、半数近くの症例に喘息発作を消失せしめることが出来たことは従来の治療法に比し可成り優れたものであると云うことが出来る。またその治療期間については、本療法による効果発現の時期がほぼ1ヶ月を要し、時に数ヶ月にも及ぶことから、最底1ヶ年の治療は必要と考えられるが、さらに本症が慢性、再燃性疾患で且寛解期の長いことを考え合せれば、さらに数年に亘る治療の必要性は十分肯定出来る。従つて本症を根治し得たか否かの判定は十分な治療の後にこれを中止し、適隔成績を嚴重に観察して始めて判断され得ることである。現在クロロキンの長期投与療法により卓効を奏し、しかも一定期間良好に経過した症例については投薬を中止し、その後の経過を観察中であるが、引続き良好に経過しているものが多く、本剤の体内推移が投薬中止後可成り急速に血漿中より消失するにもかかわらず、なお相当の治療効果を期

待し得ることは本症の根治に対しその可能性を強く示唆するものと云える。

## V 結 語

1. 気管支喘息に対してクロロキンの長期投与療法を行ない、634例の本症患者について最高4年に亘る経過観察の結果、臨床的に91.3%に効果を認め、また42.7%に喘息発作を消失せしめることが出来た。
2. 本療法において、性、年齢、罹病期間、病型、病症の軽重と治療効果との間に著明な差異は認められず、また治療期間の増加とともに優れた効果が認められた。
3. 重篤な喘息発作に対しては本剤の遅効性を補う目的で治療当初プレドニゾロンの併用を行ない、早期より優れた効果を得ることが出来た。
4. 長期投与により経過良好な症例については減量あるいは投薬の中止を行ない、引続き良好な結果を得ることが出来た。
5. 副作用は約10%に認められたが、すべて軽微、一過性で、また造血機能、肝機能あるいは網膜等に著変は認められず、長期投与が可能であつた。
6. 肺機能検査により奏効例では1秒率及び2段肺活量比の増加が認められ、本療法の治療効果を裏付けることが出来た。
7. 本療法におけるクロロキンの体内推移は投与開始後1週間でほぼ一定の血漿中濃度を維持し、また肝、脾、肺の諸臓器に高濃度に分布し、投与中止後は可成り速かに血漿中より消失した。
8. 以上本療法は気管支喘息に対する優れた治療法と考えられ、クロロキンの長期経口投与により本症の根治を期待することが出来るものと考えられる。

摺筆に臨み御指導、御校閲を賜つた恩師平木深教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御懇篤なる御指導を賜つた木村都郎講師に深謝します。

【本論文の要旨は第14回日本アレルギー学会総会において発表した。】

## 主 要 文 献

- 1) Andersag, H. et al.: Zur Entwicklung des Malaria-Heilmittels, *Medicine und Chemie*, 5, 168~713, 1956.
- 2) Kikuth, W. et al.: Die Chemotherapie der Malaria. Hirzel, Leipzig. 1944, 2, Aufl.
- 3) Fu, H. F. and Ma, K. C.: Chloroquine in the treatment of clonorchiasis, *Chinese M. J.*, 71, 135~138, 1953.
- 4) Goldman, L. et al.: Chloroquine diphosphate in treatment of discoid lupus erythematosus, *J. A. M. A.*, 152, 1428~1429, 1953.
- 5) Haydu, G. G.: Rheumatoid arthritis therapy : A rationale and the use of chloroquine diphosphate, *Am. J. M. Sc.*, 225, 71~75, 1953.
- 6) 石原 勝: 抗マラリア剤 Chloroquine の諸種皮膚疾患に対する治療効果並びにその作用機序について, *日本皮膚科学会雑誌*, 69, 132~146, 1959.
- 7) Haberland, G. L. et al.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistika, *Zeitschr. f. Rheumaforschung*, 18, 220~232, 1959.
- 8) 加藤浩志 他: 抗リウマチ剤 Resochin の臨床効果並びにその作用機序, *診断と治療*, 49, 1411~1417, 1961.
- 9) Brodie, B. B. et al.: The estimation of basic organic compounds in biological material, *J. Biol. Chem.*, 168, 299~309, 319~325, 1947.
- 10) Geschickter, C. F.: Quinoline therapy in asthma, *Southern Medical J.*, 48, 497~509, 1955.
- 11) Clemente, J. M. & Sancho, E. B.: Tratamiento de algunas colagenosis (asma y reumatismo) por el Resochin, *Rev. Inf. Ther.*, 31, 211~214, 1956.
- 12) Engest, A.: Quinacrin og chloroquin ved asthma bronchiale, *Nord. Med.*, 58, 1492~1494, 1957.
- 13) Krammer, H.: Asthmabehandlung mit Resochin, *Med. Welt.*, 9, 480~481, 1960.
- 14) 平木 潔他: 気管支喘息に対する新治療法の提唱—磷酸クロロキンの長期投与療法について—(第一報), *総合臨床*, 10, 325~331, 1961.
- 15) Takino, M. & Takino, Y.: *Allergy and Asthma*, Tokyo, Maruzen, 1956.
- 16) 坂本秀夫: 気管支喘息の成因と其の診療, 金原出版, 1958.
- 17) 中村 隆: 非結核性呼吸疾患, 内科学, 医学書院, 1960.
- 18) 川上保雄: 気管支喘息の成立とアレルギー, 胸部疾患, 6, 1091~1100, 1967.
- 19) Unger, L.: *Bronchial Asthma*, Charles C. Thomas, Illinois, 1946.
- 20) 三沢敬義: 気管支喘息の内科的治療, 医学シンポジウム第18輯, 喘息, 診断と治療社, 1958.
- 21) 木村郁郎他: 若葉病に対する新治療法の提唱—磷酸クロロキン(レゾヒン)療法を中心として—, *総合臨床*, 8, 796~803, 1959.
- 22) 土屋 一: 眼科領域に於ける Resochin の使用経験, *臨床眼科*, 14, 313~317, 1960.
- 23) 辻 昇三他: 腎炎の薬物療法—特に Chloroquine 療法について—, *総合臨床*, 7, 2343~2351, 1958.
- 24) 平木 潔他: 慢性肝疾患のクロロキンによる治療について, *診断と治療*, 51, 1032~1036, 1963.
- 25) Alving, A. S. et al.: Studies on the Chronic Toxicity of Chloroquine, *J. Clin. Invest.*, 27, 60~65, 1948.
- 26) 浅山亮二他: 眼科領域に於ける最近の進歩, *臨床と研究*, 41, 79~86, 1964.
- 27) Banzky, L.: *The modern treatment of asthma with special reference to gold therapy*, 1950.
- 28) 杉原仁彦: 気管支喘息の最効療法, 金原出版, 1956.
- 29) 大島良雄: 気管支喘息の減感作療法, 胸部疾患, 6, 1121~1126, 1962.
- 30) 高橋昭三他: 気管支喘息アレルギーの研究, 室内塵について, *アレルギー*, 10, 162~168, 1961.
- 31) 川上保他: 気管支喘息, 診断と治療, 48, 2011~2018, 1960.

## Studies on Treatment of Bronchial Asthma with Chloroquine and its Pharmacological Actions

### Part. 1. Studies on Treatment of Bronchial Asthma with Chloroquine

By

Yoshiaki Moritani

Postgraduate School of Medicine, Okayama University  
(Director: Prof. K. Hiraki)

Chloroquine was employed in treatment of bronchial asthma and clinical follow up performed in 634 cases, some of which had been observed for 4 years.

1) Clinical effectiveness was obtained in 91.3% of the patients with this treatment regimen and disappearance of asthmatic attack was observed in 42.7% of the all cases.

2) Equally effective results were obtained by this treatment regimen in all cases with asthmatic attacks in spite of many different factors of the disease such as sex, age, duration of the disease, type of the disease or symptoms.

3) Clinical therapeutic effectiveness was obtained within one month in most of cases and a positive correlation was noted between effectiveness and treatment duration.

4) To severely attacked patient, an excellent therapeutic results was obtained from the beginning of treatment by combined therapy with prednisolone, which was attempted to supplement the late effectiveness of chloroquine.

5) The patients resulting satisfactory course by long term administration of the drug were followed up by decreasing dosage or discontinuing of the drug, showing good result in most cases of them.

6) Side effects of the drug was minimal and transient. There were no discontinued cases by side effects. Main side effects were gastrointestinal, ocular and neurological symptoms. But this treatment regimen brought no detestable side effects on the hematopoetic organ, liver or retina.

7) The therapeutic effectiveness of this treatment was supported by improved pulmonary function tests of the patients.

8) Fate and organ distribution of chloroquine were observed in vivo. A constant plasma level was kept after one week administration of the drug, which was distributed in the liver, spleen and lungs in high concentration. The drug was disappeared considerably fast from plasma by discontinuation of administration.

It is clear from above data that this is an excellent treatment of the bronchial asthma and long term oral administration of chloroquine with small dosage induces cure or improvement of the bronchial asthma, without any detestable side effects.

---