

# 気管支喘息における Menaquinone (vit. K<sub>2</sub>) の臨床効果について

岡山大学平木内科 (主任: 平木 潔教授)

木村 郁郎・谷崎 勝朗・佐藤 周一  
斉藤 勝剛・高橋 清・上田 暢男  
小野 波津子・守谷 欣明

(昭和49年9月25日受稿)

## 緒 言

気管支喘息に対する根治的療法としては、従来より特異的減感作療法、非特異的減感作療法あるいは変調療法と呼ばれるものなど種々行なわれているが、近年気管支喘息の発症機序については即時型反応すなわち I 型アレルギー反応<sup>1)</sup>のみでなく III 型ないし IV 型アレルギー反応の関与<sup>2)~3)</sup>も考えられるようになり、更に難治性気管支喘息を含めて、従来の根治的療法が尚かなり有効性は認められるとは云え、その適応範囲は厳選されながら縮小する傾向にあり、新たな治療法の開発が望まれる現状である。

我々は気管支喘息の根治的療法として、まず Chloroquine<sup>4)</sup> について phytonadione<sup>5)</sup> を使用し、その臨床効果について検討を加え、さらには phytonadione の活性型と考えられる Menaquinone (vit. K<sub>2</sub>)<sup>7)</sup> を使用しかなり高い有効率を認めた。

本論文ではこの Menaquinone の長期投与例について Menaquinone 単独投与例と Menaquinone 減感作療法併用例の臨床効果の比較検討を行ない、同時に double blind 方式による薬剤効果の判定を行なった結果を報告する。

## 対象および方法

当科喘息クリニックへ通院中および当科へ入院中の気管支喘息患者191例について検討を行なった。年齢は 5才-68才迄であった。Menaquinone を1年間以上内服投与を受けている気管支喘息患者は 178例であり、このうち Menaquinone 単独投与例は104例 Menaquinone 減感作療法併用例は51例であった。なおこの178例の Menaquinone の平均投与期間は25.8ヶ月であった。また重症度の分類効果判定規準については前論文<sup>7)</sup> で詳述したのでここでは省略する。

投与方法は成人一日15mg (1カプセル5mgを朝昼夕の3回投与) を内服投与し、小児では年齢に応じて 2.5mg~10mg/日の範囲で投与した。

double blind 法による臨床効果の判定は63例について行なった。この63例の中には前述の Menaquinone 単独投与例が一部含まれている。実施期間は喘息発作が頻発しやすい9月から11月までの3ヶ月間を選んだ。この際の症例の選択は at random に行ない、後に集計する際に double blind 法による臨床観察にはいる9月までに Menaquinone の投与期間が6ヶ月未満のもの、6ヶ月~12ヶ月未満のもの、12ヶ月以上の長期間内服しているものの3つのグループに分類し、短期間の臨床効果と同時に長期間投与後の持続効果についても考察を加えた。効果判定は前年および前々年の同期と比較して喘息発作が軽快、不変あるいは増悪したかを検討し、さらに投与期間中の短期間の発作の消長を加味して総合判定を行なった。

## 成 績

### 1. Menaquinone 単独療法の臨床効果

重症度別の臨床効果は、軽症では著効42.4%、著効を含めた有効率90.9%で、中等症では著効30.0%、著効を含めた有効率86.7%であり、重症では著効27.3%、有効率72.7%といずれもかなり高い有効率を示した。(表1)

病型別の臨床効果は感染型では著効33.3%、著効を含めた有効率66.7%、混合型では著効25.0%で、著効を含めた有効率72.2%であった。またアトピー型では著効38.7%、著効を含めた有効率96.8%であり、感染型、混合型に比べて有意に高い有効率を示した。(表2)

### 2. Menaquinone 減感作療法併用の臨床効果

表1. 気管支喘息における Menaquinone 単独療法の臨床効果

|     | 症例数 | 著効 | 有効 | 無効 | 有効率(著効)       |
|-----|-----|----|----|----|---------------|
| 軽症  | 33  | 14 | 16 | 3  | 90.9% (42.4%) |
| 中等症 | 60  | 18 | 34 | 8  | 86.7% (30.0%) |
| 重症  | 11  | 3  | 5  | 3  | 72.7% (27.3%) |
| 計   | 104 | 35 | 55 | 14 |               |

33.7% 52.9%

86.6%

表2. 気管支喘息における Menaquinone 単独療法の臨床効果

|       | 症例数 | 著効 | 有効 | 無効 | 有効率(著効)       |
|-------|-----|----|----|----|---------------|
| アトピー型 | 62  | 24 | 36 | 2  | 96.8% (38.7%) |
| 混合型   | 36  | 9  | 17 | 10 | 72.2% (25.0%) |
| 感染型   | 6   | 2  | 2  | 2  | 66.7% (33.3%) |
| 計     | 104 | 35 | 55 | 14 |               |

表3. 気管支喘息における Menaquinone, 減感作療法併用療法の臨床効果

|     | 症例数 | 著効 | 有効 | 無効 | 有効率(著効)       |
|-----|-----|----|----|----|---------------|
| 軽症  | 9   | 3  | 6  | 0  | 100% (33.3%)  |
| 中等症 | 32  | 11 | 19 | 2  | 93.8% (34.4%) |
| 重症  | 10  | 1  | 5  | 4  | 60% (10.0%)   |
| 計   | 51  | 15 | 30 | 6  |               |

(29.4%) (58.8%) (11.8%)

88.2%

表4. 気管支喘息における Menaquinone, 減感作療法併用療法の臨床効果

|       | 症例数 | 著効 | 有効 | 無効 | 有効率(著効)       |
|-------|-----|----|----|----|---------------|
| アトピー型 | 11  | 4  | 6  | 1  | 90.0% (36.4%) |
| 混合型   | 38  | 9  | 24 | 5  | 86.8% (23.7%) |
| 感染型   | 2   | 2  | 0  | 0  | —(—)          |
| 計     | 51  | 15 | 30 | 6  |               |

重症度別の臨床効果は軽症では、著効33.3%、著効を含めた有効率100%であり、中等症では著効34.4%、著効を含めた有効率93.8%とともになりに高い有効率が示されたが、重症では著効10%、著効を含めた有効率60%であり、軽症、中等症にくらべかなり劣る臨床効果が示された。(表3)

病型別の臨床効果は、アトピー型で著効36.4%、著効を含めた有効率90.0%とかなり高い有効率が示された。また混合型でも著効23.7%、著効を含めた

有効率86.8%とかなり高い有効率が示された。(表4)

減感作療法を行なったアレルギーエキスではHousedustで著効46.2%著効を含めた有効率は92.3%であり、Broncasmaでは著効40.0%、著効を含めた有効率90.0%とともになりに高い有効率を示した。一方Candidaでは著効18.2%、著効を含めた有効率81.8%であり、著効、有効率ともにHousedust、Broncasmaに比べその臨床効果はやや劣る傾向が認められた。特にCandidaによる減感作療法の場合著効率が比較的低いことが注目された。(表5)

以上の結果より軽症、中等症に関する限り、Menaquinone 単独療法よりも Menaquinone 減感作療法併用が有効率が高いことが判明したが、重症例ではむしろ有効率が低く減感作療法の1つの限界を示しているものと考えられる。(表6)

### 3. double blind 法による Menaquinone の臨床効果の検討

double blind 法実施前の Menaquinone の投与期間別に検討を行なった結果、まず実施前の Menaquinone 投与期間が0~6ヶ月未満の症例では、実施期間中の3ヶ月間 placebo を内服した症例では軽快1例、不変3例増悪2例で有効率は16.7%であり、Menaquinone 投与例では軽快8例、不変7例、増悪1例であり有効率は50%であった。つぎに実施前、Menaquinone を6ヶ月~12ヶ月未満内服している症例では、placebo 投与例では軽快2例、不変5例増悪3例で有効率20%であり、Menaquinone 投与例では軽快3例、不変1例で有効率75.0%であった。また double blind 法実施前 Menaquinone を1年間以上にわたり長期投与を行なっている症例では、Placebo 投与群で軽快4例、不変4例、増悪2例で有効率40.0%であり、Menaquinone 投与例では軽快13例、不変3例、増悪1例で有効率は76.5%であった。(表7)すなわち double blind 法を実施する前に12ヶ月以上にわたり Menaquinone を内服している場合は、実施期間中の3ヶ月間 Placebo を内服したにかかわらず有効率が40%を示しており、これは Menaquinone の投与期間0~6ヶ月未満の有効率16.7%と比べて有意に高い有効率であり Menaquinone の長期投与により中断後もその臨床効果は持続していたものと考えられる。また Placebo 効果は16%前後に認められると考えられるが、これは Menaquinone 単独療法の平均有効率86.6と比べてきわめて低い値であると云える。尚 Menaquinone

表 5. 気管支喘息における Menaquinone, 減感作療法併用療法の臨床効果

| アレルギーエキス    | 症例数 | 著効 | 有効 | 無効 | 有効率(著効)       |
|-------------|-----|----|----|----|---------------|
| House dust  | 13  | 6  | 6  | 1  | 92.3% (46.2%) |
| Candida     | 22  | 4  | 14 | 4  | 81.8% (18.2%) |
| Broncasma   | 10  | 4  | 5  | 1  | 90.0% (40.0%) |
| Ragweed     | 3   | 1  | 2  | 0  | — (—)         |
| Alternaria  | 1   | 0  | 1  | 0  | — (—)         |
| Aspergillus | 2   | 0  | 2  | 0  | — (—)         |
| 計           | 51  | 15 | 30 | 6  |               |

表 6. 気管支喘息における諸種療法の臨床効果の比較

|                     | 軽症           | 中等症          | 重症            |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|
| Menaquinone 単独投与    | 90.9% (42.4) | 86.7% (30.0) | 72.7% (27.3)  |
| Menaquinone + 減感作療法 | 100% (33.3)  | 93.8% (34.4) | 60.0% (10.0)% |

有効率, ( )内は著効率

表 7. 気管支喘息における Double Blind 法による Menaquinone の臨床効果の判定

| Placebo 投与の前の Menaquinone 投与期間 | 観察期間中の投与薬剤  | 症例数 | 軽快 | 不変 | 増悪 | 有効率   |
|--------------------------------|-------------|-----|----|----|----|-------|
| 0～6ヶ月未満                        | Placebo     | 6   | 1  | 3  | 2  | 16.7% |
|                                | Menaquinone | 16  | 8  | 7  | 1  | 50.0% |
| 6ヶ月～12ヶ月未満                     | Placebo     | 10  | 2  | 5  | 3  | 20.0% |
|                                | Menaquinone | 4   | 3  | 1  | 0  | 75.0% |
| 12ヶ月～                          | Placebo     | 10  | 4  | 4  | 2  | 40.0% |
|                                | Menaquinone | 17  | 13 | 3  | 1  | 76.5% |
| (計)                            |             | 63  | 31 | 23 | 9  |       |

投与による副作用は投与期間中 1 例も認められなかった。

総括並びに考案

従来気管支喘息の根治的療法としては、特異的減感作療法をはじめ種々の治療法が行われてきた。しかしながらその作用機序については不明なものも多く、しかも臨床的には副作用の問題、発作誘発の問題、臨床効果の問題等があり、また III 型あるいは IV 型アレルギー反応が関与する気管支喘息、さらには難治性気管支喘息の問題があり、従来の治療法の限界がようやく判然としはじめ、これらの症例に対する治療法の検討が急がれている。我々は現在までに気管支喘息の根治的療法として chloroquine,<sup>4)</sup> phytonadione,<sup>5)</sup> についてこの Menaquinone の臨床効果を検討してきた。今回の臨床的観察でも Menaquinone の

有効性は充分認められたが、特に重症度別では軽症中等症に、また病型別ではアトピー型に有効率が高い傾向が認められた。また有効率はやや劣るとは云え、混合型感染型気管支喘息においてもかなり高い有効率を示した。一方特異的減感作療法は、その作用機序から云っても特にアトピー型気管支喘息に有効率が高いことは云うまでもなく、かかる点からすれば Menaquinone の臨床効果は特異的減感作療法に類似していると考えられる。しかし病型別に検討してみるとアトピー型では Menaquinone 単独療法の有効率 96.8% (著効 38.7%) に対して、Menaquinone, 減感作療法併用例では有効率 90.0% (著効 36.4%) であり、併用例の有効率が必ずしも高いは云えなかった。混合型では Menaquinone 単独療法の有効率は 72.2% (著効 25.0%) で、Menaquinone, 減感作療法併用例の有効率 86.8% (著効 23.7%) であり、

併用例に高い有効率が示され、アトピー型以外の気管支喘息にも単独療法，併用療法ともかなり有効であり，また全般的に云えば Menaquinone，減感作療法併用が有効率が高くなる傾向が示された。

double blind 法による検討から Menaquinone の Placebo 効果は16.7%位であり，また短期間の投与では有効率は50%前後と考えられ，より高い臨床効果を得るためには長期投与がより望ましい傾向が示された。また Menaquinone の持続効果についても同様であり，Menaquinone を12ヶ月以上内服している症例では，発作が頻発しやすい時期の3ヶ月間の Placebo 投与でも有効率は40%を示し，長期投与により中断後もその臨床効果は持続するものと考えられた。かかる Menaquinone の作用機序については現在鋭意追及中である。

#### 結 論

気管支喘息患者191例に Menaquinone を1年間以上にわたり，原則として成人一日量15mgを経口投

与し，その臨床効果について検討を加え以下に示す成績を得た。

1. Menaquinone 単独療法では，軽症では有効率90.9%（著効42.4%）中等症では有効率86.7%（著効30.0%）重症では有効率72.7%（著効27.3%）であり，いずれもかなり高い有効率を示した。

2. Menaquinone 減感作療法併用療法では，軽症では有効率100%（著効33.3%）中等症では有効率93.8%（著効34.4%）であるのに対し，重症では有効率60%（著効10%）と低く，一般に軽症，中等症では減感作療法との併用がさらに有効率が高い成績を得た。

3. double blind 法による Menaquinone の臨床効果では Placebo 効果が16.7%に認められたのみであり，また Menaquinone の中止による再発率も長期投与例では低い傾向を認めた。

稿を終わるにあたり御指導御校閲を賜った恩師の平木 潔教授に深謝します。

#### 参 考 文 献

- 1) Coombs, R. R. A. and Gell, P. G. H.: The classification of allergic reactions underlying disease, *Clinical Aspect of I Immunology*, ed.2, Blackwell Scientific Publications, Oxford, p317~337, 1968.
- 2) Pepys, J., Riddell, R. W., Citron, K. M., Clayton, Y. M. and Short, E. I.: Clinical and immunologic significance of aspergillus fumigatus in the sputum, *Am. Rev. Resp. Dis.*, **80**, 167~180, 1959.
- 3) Dolovich, J., Hargreave, F. E., Chalmers, R., Shier, K. J., Gauldie, J. and Bienenstock, J.: Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **52**, 38~46, 1973.
- 4) 平木潔，木村郁郎，守谷欣明，上田潤一郎：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.
- 5) 木村郁郎，守谷欣明，上田潤一郎，松浦良三：気管支喘息に対するキノリン誘導体（クロロキン剤）の長期投与療法について，*アレルギー*，**11**，80~89，1962.
- 6) 木村郁郎，守谷欣明，西崎良知，高田宏美，谷崎勝朗：気管支喘息のフィトナジオン療法について，*臨床成人病*，**3**，425~428，1973.
- 7) 木村郁郎，守谷欣明，谷崎勝朗：気管支喘息における Menaquinone (vitamine K<sub>2</sub>) 療法について（第一報）—抗アレルギー作用を含めて—，*アレルギー*，**19**，805~809，1970.

## Clinical Effect of Menaquinone on Bronchial Asthma

Ikuro Kimura, Yoshiro Tanizaki, Sūichi Sato, Kiyoshi Takahashi, Nobuo Ueda

Katsuyoshi Saito, Hatsuko Ono and Yoshiaki Moritani

Department of Internal Medicine, Okayama Univerasity Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

A series of 191 patients of bronchial asthma were treated with menaquinone for not less than one year, and the clinical effect of the drug was investigated.

- 1) The therapy with menaquinone only gave effective rate of 90.0% (a marked effective rate of 42.4%) in mild patients, an effective of 86.7% (a marked effective rate of 30.0%) in moderate patients, and an effective rate of 72.2% (a marked effective rate of 27.3%) in severe patients, namely, considerably high effective rates were attained by the therapy in the respective patients.
- 2) The therapy with menaquinone, in conjunction with hyposensitization therapy, gave an effective rate of 100% (a marked effective rate of 33.3%) in mild patient, and an effective rate of 93.8% (a marked effective rate of 34.4%) in moderate patients, but such a low effective rate as 60% (a marked effective rate of 10%) in severe patients. It was revealed that menaquinone therapy is more effective, when employed in conjunction with hyposensitization.
- 3) The double blind study of the clinical effects of menaquinone revealed that the placebo used in the study was effective on only 16.7% of the patients treated with it, and that the incidence of recurrence due to discontinuance of menaquinone therapy tended to be low in patients treated with the drug for long periods.