

気管支喘息に対する鍼治療の効果の検討 —運動誘発性喘息を対象として—

豊福 伸幸*

明治国際医療大学大学院内科学教室

要 旨 運動誘発性喘息 (EIA) に対する鍼治療の効果を検討した。EIA と診断された 18 名を、ランダムに A 群と B 群の 2 群に振り分け、A 群を鍼治療期間、次いで wash out 期間、その後無治療期間、B 群を無治療期間、次いで wash out 期間、その後鍼治療期間に設定したランダム化クロスオーバー試験にて観察した。各期間はそれぞれ 4 週とした。鍼治療は、週 2 回を 4 週、計 8 回行ない、気管支喘息に有効とされている経穴を使用した。評価項目は、運動負荷後の 1 秒量変化率、呼気 NO 濃度、末梢血好酸球数、血清 ECP、血中 IgE RIST、Asthma Control Test で、鍼治療期間と無治療期間の各々の前後に計 4 回測定した。

運動負荷による気道閉塞の指標である運動負荷後の 1 秒量変化率、気道炎症を反映する呼気 NO 濃度は、鍼治療群 (A 群と B 群の鍼治療期間) では、無治療群 (A 群と B 群の無治療期間) に比べ、有意に改善した ($P < 0.05$)。気管支喘息の活動性を反映する末梢血好酸球数、血清 ECP は鍼治療群で改善傾向を示した。

EIA に対して鍼治療を行ない、喘息症状、気道過敏性亢進、気道炎症について、改善効果があったと考えられた。

Key words 鍼灸治療 Acupuncture, 気管支喘息 Bronchial asthma, 運動誘発性喘息 Exercise induced asthma, 気道炎症 Airway inflammation, 気道過敏性 Airway hyperresponsiveness

Received October 30, 2010; Accepted January 21, 2011

1. はじめに

気管支喘息は気道の慢性好酸球性炎症を病因とし、気道過敏性亢進による可逆性の気道閉塞を起こし、喘鳴や呼吸困難などの症状を引き起こす気道閉塞性疾患である¹⁾。近年、気管支喘息の治療に吸入ステロイド薬が使用されるようになった結果、喘息症状のコントロールが良くなり、喘息症状の急性増悪による救急受診や喘息死の減少など、薬物治療の効果が向上してきた^{2,3)}。しかし、高用量の吸入ステロイド薬でもコントロール不良の重症気管支喘息や、経口ステロイド薬でもコントロール不良の難治性喘息では、喘息症状による QOL の低下や喘息死の危険性も考えられ、進歩した現代医学においても

治療の限界となっている。このため、新たな喘息治療が必要とされている。

伝統医療の一つである鍼灸治療は、古来より気管支喘息の治療に用いられてきた⁴⁾。気管支喘息に対する鍼治療の効果を検討した最近の報告である、Martin⁵⁾ や McCarney⁶⁾ の行った systematic review では、鍼治療が気管支喘息に対して有効であるというエビデンスは認められなかったと報告している。現在のところ、気管支喘息に対する鍼灸治療の有効性について、確立した見解は得られていない。

気管支喘息患者の 50 ~ 70% で、運動により喘鳴や呼吸困難などの喘息症状が発現する運動誘発性喘息が認められる⁷⁾。運動誘発性喘息では、好酸球性気道炎症のため気道過敏性が亢進しており、過敏性が亢進した気道では、運動に伴う気道内換気量の増加により、気道乾燥や冷気などの刺激が原因となり、症状が発現すると考えられている^{8,9)}。一般の気管支喘息と同様に、運動誘発性喘息の病因である慢性

*連絡先: 〒629-0392 京都府南丹市日吉町
明治国際医療大学大学院内科学教室
Tel: 0771-72-1181 (内線 540), Fax: 0771-72-0326
E-mail: n_toyofuku@meiji-u.ac.jp

好酸球性気道炎症が続くと、運動時以外の日常生活における喘息症状の発現や、気道リモデリングにより、病状が進行する可能性がある。運動誘発性喘息に対して、症状軽減や慢性好酸球性気道炎症の改善に鍼治療の単独効果があるならば、気管支喘息一般に対しても単独治療として効果を示すことが期待できる。また、薬物治療と鍼治療を併用することによって、重症気管支喘息や難治性気管支喘息の治療に補完医療として適応することが期待できる。

本研究では、気管支喘息に対する鍼治療の効果を検討するため、運動負荷による喘息症状や喘息発作を誘発することができ、介入に対する評価が客観的に言い易い運動誘発性喘息を対象に、鍼治療の効果を検討した。

II. 方法

1. 対象

明治国際医療大学の学生 259 名に、気管支喘息に関するアンケート調査を行った結果、気管支喘息の既往がある者は 41 名であった。気管支喘息の既往がある 41 名について、呼吸機能検査ガイドライン¹⁰⁾

に基づき、短時間作用型気管支拡張薬を用いた気道可逆性試験を行い、気道可逆性が陽性であれば、気道収縮があると判定し、気管支喘息と診断した。気管支喘息と診断され、研究参加の同意が得られた者を対象に、トレッドミルによる運動負荷試験¹¹⁾を行い、運動負荷試験終了直後、5 分後、15 分後、30 分後のいずれかの時点で、運動負荷試験前と比べた 1 秒量変化率 (4. 評価方法の項に後述) が -15% 以下の低下を認めた 18 名 (平均年齢 22.7 ± 2.5 歳) を、運動誘発性喘息と診断し、研究対象とした。研究対象者のプロフィールを表 1 に示す。なお、研究の評価項目として 1 秒量変化率を用いる場合は、全症例で共通し、かつ、全観察期間を通じて運動負荷後の固定した一時点での 1 秒量変化率を用いる必要があるため、評価項目の 1 秒量変化率は、運動負荷により気道狭窄が最も強く起こる確率が高いとされる運動負荷 5 分後の 1 秒量変化率を用いた。このため、いくつかの症例では、運動負荷 5 分後の 1 秒量変化率が、診断に用いる基準値の -15% 以下の数値より高い場合や、気道収縮の重症度を判定する基準値の -10% 以下の数値より高い場合もみられるため、表 1 の無治療群では、1 秒量変化率が、-10% 以下をわ

表 1 対象者のプロフィール

	鍼治療群 (n=16)	無治療群 (n=16)	P 値
年齢 (year)	22.7 ± 2.5		
性別 (male/female)	M=16		
身長 (cm)	174.1 ± 4.8		
体重 (kg)	68.2 ± 7.7		
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 2.0		
1 秒量 (L)	3.5 ± 0.4	3.6 ± 0.6	n.s
1 秒率 (%) (正常値: 70% 以上)	78.7 ± 10.5	80.2 ± 10.0	n.s
1 秒量変化率 (%) (基準値: -10% 以上)	-12.6 ± 15.5	-9.4 ± 12.1	n.s
呼気 NO 濃度 (ppb) (正常値: 25 ppb 以下)	59.9 ± 44.1	46.8 ± 33.8	n.s
末梢血好酸球数 (/μl) (正常値: 80/μl 以下)	404.5 ± 219.0	332.1 ± 181.6	n.s
血清 ECP (μg/L) (正常値: 14.9 μg/L 以下)	19.9 ± 18.1	12.2 ± 7.6	n.s
血中 IgE RIST (IU/ml) (正常値: 250 IU/ml 以下)	920.8 ± 2096.5	652.6 ± 1209.4	n.s
ACT (点)	23.5 ± 1.9	24.0 ± 1.6	n.s

対象者の鍼治療期間 (鍼治療群) と無治療期間 (無治療群) の観察期間前のプロフィールを示す。数値は全て mean ± SD で示した。鍼治療群と無治療群において、観察期間前の評価項目などの測定値に有意な差は認めなかった (P>0.05, Wilcoxon Signed-rank test)。ACT: Asthma Control Test.

ずかに上回っている。また、気管支喘息に対する定期的な薬物療法を行っている者は1名で、ステロイド薬と気管支拡張薬の合剤の定期吸入を行っており、研究期間中に服薬内容の変化は認めなかった。

また、除外基準として、重篤な呼吸器疾患や心疾患を有する者、研究期間中に他疾患や心身の異常の認められた者、結果に影響する生活習慣や環境の変化が認められた者については、除外又は脱落例とした。

対象患者に対しては、本研究に際して、研究の趣旨と内容について説明し、同意を得た。また、本研究は、明治国際医療大学研究倫理審査委員会に申請し、承認を得て行われた（承認番号 21-25）。

2. 研究デザイン

研究デザインを図1に示す。運動誘発性喘息と診断された18名を、封筒法により、ランダムにA群とB群の2群に振り分け、A群は鍼治療期間、次いでwash-out期間、その後無治療期間とし、B群は無治療期間、次いでwash-out期間、その後鍼治療期間に設定し、ランダム化クロスオーバー試験により観察を行った。鍼治療期間、wash-out期間、無治療期間はそれぞれ4週に設定し、評価は鍼治療期間と無治療期間の各々の前後に、計4回行った。

3. 鍼治療の方法

鍼治療は、鍼治療期間において、週に2回の治療を4週、計8回行った。鍼治療は、気管支喘息に有効と報告されている経穴を使用した^{5,6,12}。使用した経穴は左右の中府（LU1）、尺沢（LU5）、太淵（LU9）、三陰交（SP6）、太谿（KI3）、肺俞（BL13）、脾俞（BL20）、腎俞（BL23）、及び、中脘（CV12）、関元（CV4）を選穴した。選穴した経穴の位置を図2に示す。鍼刺激の方法は、鍼響後10分間の置鍼術とした。使用鍼は、ステンレス製、長さ40mm、太さ0.16mm～

0.20mmのディスポーザブル鍼（セイリン株式会社、静岡）を使用した。

4. 評価方法

(1) 主要評価項目

① 運動負荷後の1秒量変化率

運動負荷の前後でスパイロメータ SP-470（フクダ電子、東京）による呼吸機能検査を行い、気道閉塞の指標である1秒量が運動負荷前に比べ、運動負荷後に何%変化するかを測定した。

運動負荷は、運動誘発性喘息の判定方法¹¹)に基づいて行った。トレッドミルによる運動負荷法を採用し、予測最高心拍数（220-年齢/分）の85%以上の運動負荷強度で、トレッドミル上を8分間走行す

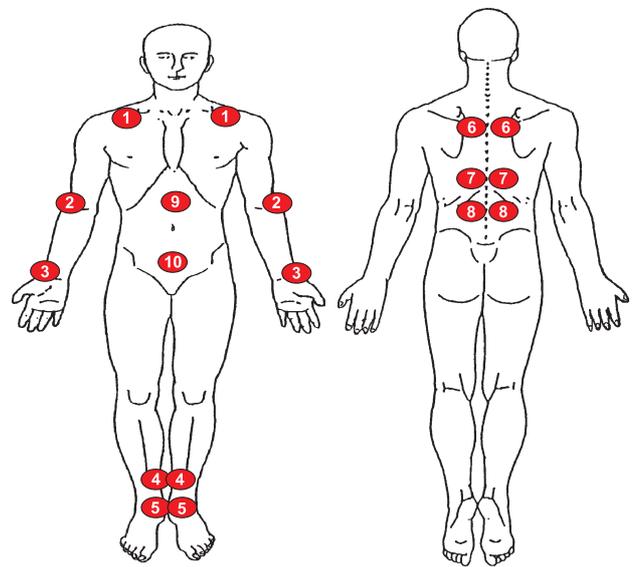


図2 鍼治療に用いた経穴
鍼治療に用いた経穴は、左右の1.中府（LU1）、2.尺沢（LU5）、3.太淵（LU9）、4.三陰交（SP6）、5.太谿（KI3）、6.肺俞（BL13）、7.脾俞（BL20）、8.腎俞（BL23）、及び、9.中脘（CV12）、10.関元（CV4）を選穴した。

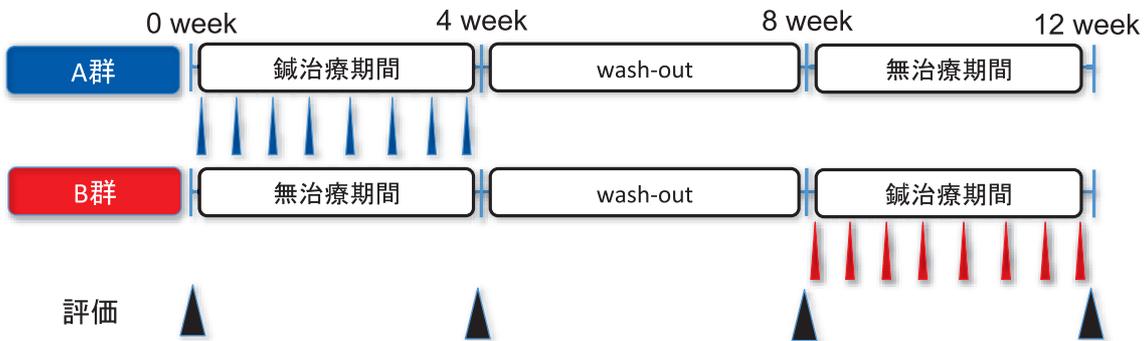


図1 研究デザイン

A群は鍼治療期間、次いでwash-out期間、その後無治療期間とし、B群は無治療期間、次いでwash-out期間、その後鍼治療期間とし、ランダム化クロスオーバー試験にて観察を行った。各期間はそれぞれ4週間とし、鍼治療期間には、週に2回、計8回の鍼治療を行った。各評価項目は、鍼治療期間と無治療期間の前後で、計4回測定した。

る運動負荷を行なった。運動負荷前、運動負荷終了直後、5分後、15分後、30分後に、努力性肺活量を測定し、1秒量を測定した。呼吸機能検査は、立位にて3回測定を行い、最良のフローボリューム曲線を示したものを測定結果として採用した。運動誘発性喘息患者では、運動負荷5分後に最も1秒量が低下するとされており¹¹⁾、運動負荷5分後の1秒量を運動負荷前と比較した1秒量変化率を算出し、運動負荷後の1秒量変化率とした。また、1秒量変化率-10%以下が運動負荷による気道収縮陽性と判定され、運動誘発性喘息の重症度判定に用いられる基準値となっており、1秒量変化率は-10%以上が、基準値となっている(基準値:-10%以上)¹¹⁾。

$$\text{運動負荷後の1秒量変化率(\%)} = \frac{\text{運動負荷5分後1秒量} - \text{運動負荷前1秒量}}{\text{運動負荷前1秒量}} \times 100$$

運動負荷は、試験室内の湿度(45%)と温度(25°C)を一定にした状態で行った。また、研究対象者の呼吸状態の管理のために、運動負荷中は1分毎にパルスオキシメーターPULSOX-3(コニカミノルタホールディング株式会社、東京)にて心拍数と経皮的動脈血酸素飽和度を測定し、Borg Scale¹³⁾にて自覚的呼吸困難感を測定した。

(2) 副次的評価項目

①呼気NO濃度

喘息の病因である気道炎症を反映する呼気中の一酸化窒素(以下NO)濃度(正常値:25ppb以下)^{14,15)}を測定し、気道炎症が鍼治療により改善されるかを検討した。測定に際して、測定前3時間の飲食を制限し、上気道炎などの気道感染症がないことなど、結果に影響する因子がないことを確認した上で行った。呼気NO濃度の測定はNIOX MINO(Aerocrine社、Solna, Sweden)¹⁶⁾を使用した。

②血液検査

好酸球性炎症の強さの指標となる末梢血好酸球数(正常値:80/μl以下)と、活性化した好酸球より産生される組織障害性蛋白の一つであるEosinophil Cationic Protein (ECP)(正常値:14.9 μg/L以下)の血中濃度を測定し、気管支喘息の病因である慢性好酸球性炎症が抑制されるかを検討した。血清中のECPは蛍光酵素免疫測定法(Pharmacia CAP system)により測定した。また、気管支喘息の外因型では、I型アレルギーが関与しており、I型アレルギーの重症度を反映する血中IgE RIST(正常値:250 IU/ml以下)を測定した。

(3) その他の評価項目

①Asthma Control Test (ACT)

日常生活における1ヶ月間の喘息のコントロールの状態を示す問診票であるAsthma Control Test(以下ACT)¹⁷⁾を用いて、喘息のコントロール状態を検討した。ACTは5つの質問項目からなる問診票で、各設問5点満点、計25点満点で評価する。25点は喘息が完全にコントロールされている状態、21~24点は喘息が良好にコントロールされている状態、20点以下は喘息のコントロールが不良な状態を示す。

5. 統計解析

鍼治療群と無治療群における、観察期間前の評価項目などの測定値の比較には、Wilcoxon Signed-rank testを行った。

クロスオーバーによる持ち越し効果の検討を行うため、主要評価項目である、運動負荷後の1秒量を指標として、各期間で交互作用の検討を行った。A群の鍼治療期間とB群の無治療期間をX期間、A群の無治療期間とB群の鍼治療期間をY期間とした。X期間とY期間の介入前後において、運動負荷後の1秒量変化率を指標に、Repeated measure ANOVAによる交互作用の検討を行った。

A群とB群の鍼治療期間に治療を行った者を鍼治療群、A群とB群の無治療期間に経過観察を行った者を無治療群とした。鍼治療群と無治療群の各々の期間前後における、各評価項目の変化量の比較には、Wilcoxon Signed-rank Testを行った。なお、すべての統計学的解析にはSPSS 11.0 J for Windows (SPSS Inc, IL, USA)を用い、有意水準は5%未満とした。解析結果は、全て、平均±標準偏差として表記した。

III. 結果

鍼治療群と無治療群において、観察期間前の評価項目などの測定値に有意な差は認めなかった($P > 0.05$)(表1)。

統計解析の結果、X期間とY期間に交互作用は無く、クロスオーバーによる鍼治療の明らかな持ち越し効果は認められなかった($P = 0.345$)。

研究期間中、A群の1名が急性虫垂炎による入院治療、A群の1名が交通事故による外傷が原因で、計2名が脱落例となった。結果として、鍼治療群16名、無治療群16名となり、統計解析を行ない、両群の治療効果を比較した。研究対象者の抽出から結果の解析までの研究過程を図3に示す。

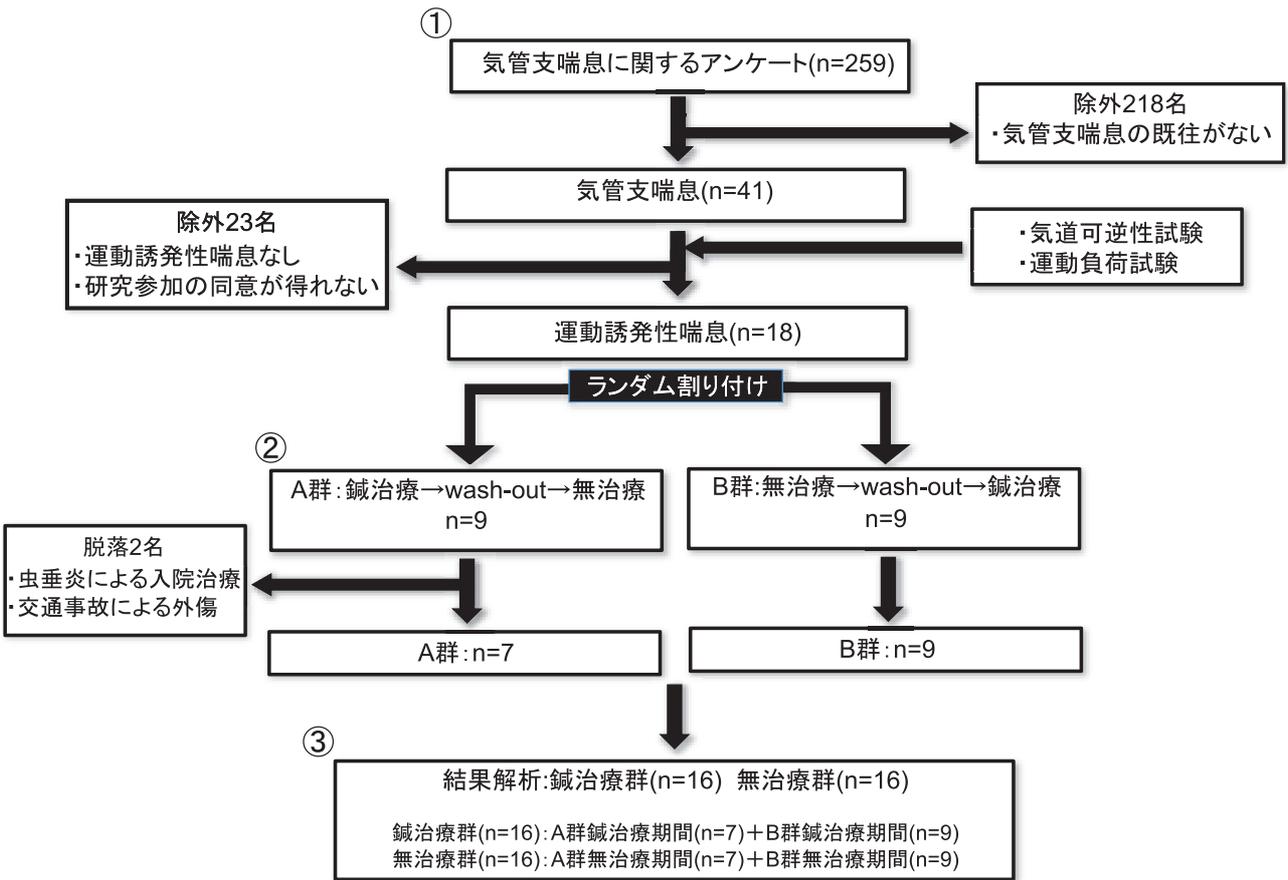


図3 研究の過程

- ①: 研究対象者の抽出過程を示す。259名に、気管支喘息に関するアンケート調査を行った結果、気管支喘息の既往がある者は41名であった。気管支喘息の既往がある41名について、気道可逆性試験陽性、運動負荷試験で1秒量が15%以上低下した18名を、運動誘発性喘息と診断し、研究対象とした。
- ②: 研究デザインを示す。18名の運動誘発性喘息患者をA群とB群にランダムに割り付け、ランダム化クロスオーバー試験にて観察を行った。
- ③: 研究結果の解析方法を示す。A群とB群の鍼治療期間に治療を行った被験者を鍼治療群、A群とB群の無治療期間に経過観察を行った被験者を無治療群とし、研究結果を解析した。

1. 運動負荷後の1秒量変化率

観察期間前後における運動負荷後の1秒量変化率の変化を図4に示す。運動負荷前と比べて運動負荷後の1秒量変化率は、鍼治療期間群で、鍼治療期間前 $-12.6 \pm 15.5\%$ から鍼治療後 $-7.1 \pm 11.1\%$ に変化し、鍼治療期間前後で $5.5 \pm 9.9\%$ と上昇し、改善した。無治療群では、無治療期間前 $-9.4 \pm 12.1\%$ から無治療間後 $-12.1 \pm 15.6\%$ に変化し、無治療期間前後では $-2.7 \pm 8.6\%$ と低下し、悪化を示した。鍼治療群では、無治療群と比べて、観察期間前後における運動負荷後の1秒量変化率は有意に改善した ($P < 0.05$)。

2. 呼気NO濃度

観察期間前後における呼気NO濃度の変化を図5に示す。呼気NO濃度は、鍼治療群で、鍼治療期間

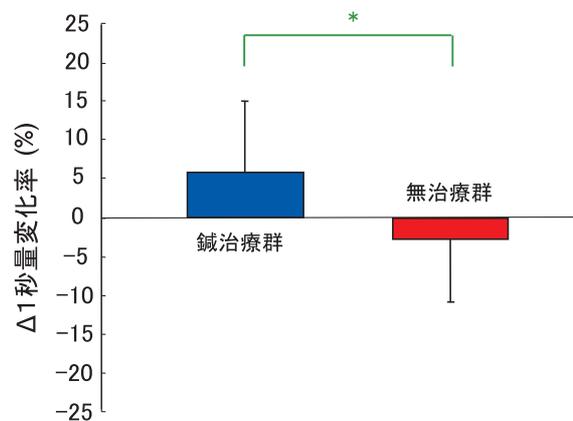


図4 観察期間前後における運動負荷後の1秒量変化率の変化
運動負荷後の1秒量変化率は、観察期間前後において、鍼治療群 (Mean ± SD = 5.5 ± 9.9) では、無治療群 (Mean ± SD = -2.7 ± 8.6) と比べて、有意に上昇し、改善した ($P < 0.05$, Wilcoxon Signed-rank test)。

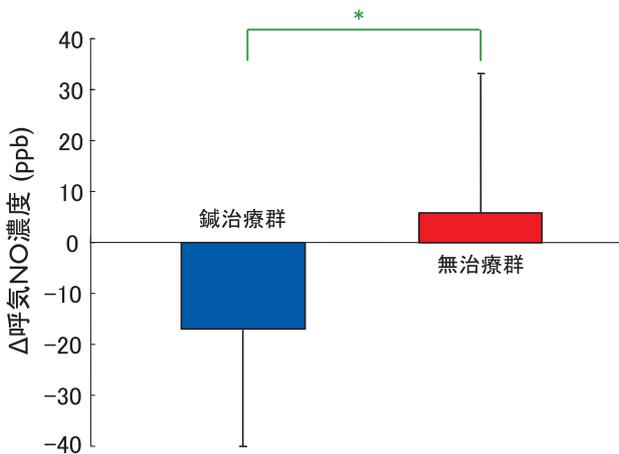


図5 観察期間前後における呼気 NO 濃度の変化
呼気NO濃度は、観察期間前後において、治療群 (Mean \pm SD = -17.7 \pm 26.9) では、無治療群 (Mean \pm SD = 6.8 \pm 26) と比べて、有意に低下し、改善した (p < 0.05, Wilcoxon Signed-rank test)。

前 59.9 \pm 44.1 ppb から治療期間後 42.1 \pm 33 ppb に変化し、治療期間前後で -17.7 \pm 26.9 ppb と低下し、改善した。無治療群では、無治療期間前 46.8 \pm 33.8 ppb から無治療期間後 53.7 ppb に変化し、無治療期間前後では 6.8 \pm 26 ppb と上昇し、悪化を示した。治療群では、無治療群と比べて、観察期間前後における呼気 NO 濃度は有意に改善した (P < 0.05)。

3. 血液検査

観察期間前後における血液検査の変化を図6に示す。

(1) 末梢血好酸球数

末梢血好酸球数は、治療群で、治療期間前 404.5 \pm 219.0/ μ l から治療期間後 347.6 \pm 160.9/ μ l

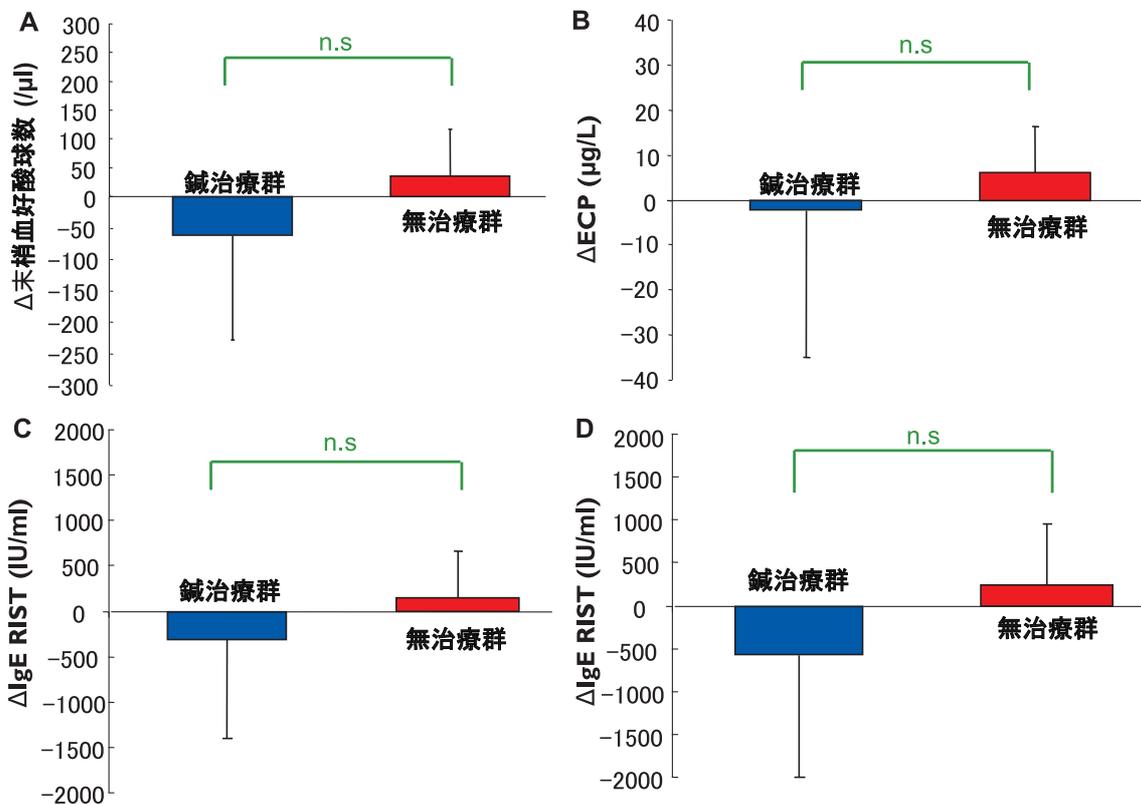


図6 観察期間前後における血液検査の変化
末梢血好酸球数、血清 ECP 濃度、血中 IgE R1ST、血中 IgE R1ST (250 IU/ml 以上) の結果を示す。

A. 末梢血好酸球数

末梢血好酸球数は、観察期間前後において、治療群 (Mean \pm SD = -56.9 \pm 192.2) では、無治療群 (Mean \pm SD = 11.5 \pm 100.5) と比べて、有意な変化は認めなかったが、低下傾向を認めた (p = 0.102, Wilcoxon Signed-rank test)。

B. 血清 ECP 濃度

血清 ECP 濃度は、観察期間前後において、治療群 (Mean \pm SD = -1.8 \pm 27.5) では、無治療群 (Mean \pm SD = 5.3 \pm 9.7) と比べて、有意な変化は認めなかったが、低下傾向を認めた (p = 0.138, Wilcoxon Signed-rank test)。

C. 血中 IgE R1ST

血清 IgE R1ST は、観察期間前後において、治療群 (Mean \pm SD = -309.5 \pm 1169.6) では、無治療群 (Mean \pm SD = 145.1 \pm 557.8) と比べて、有意な変化は認めなかった (P = 0.381, Wilcoxon Signed-rank test)。

D. 血中 IgE R1ST (250 IU/ml 以上)

I型アレルギーの素因があると考えられる血中 IgE R1ST が 250 IU/ml 以上の症例として、治療群 9名と無治療群 9名で比較した。血中 IgE R1ST は、観察期間前後において、治療群 (Mean \pm SD = -540.3 \pm 1557.9) では、無治療群 (Mean \pm SD = 266.7 \pm 738.4) と比べて、有意な変化は認めなかった (p = 0.190, Wilcoxon Signed-rank test)。

に変化し、鍼治療期間前後で $-56.9 \pm 192.2/\mu\text{l}$ と低下し、改善した。無治療群では、無治療期間前 $332.1 \pm 181.6/\mu\text{l}$ から無治療期間後 $343.6 \pm 201.5/\mu\text{l}$ に変化し、無治療期間前後では $11.5 \pm 100.5/\mu\text{l}$ と上昇し、悪化を示した。鍼治療群では、無治療群と比べて、観察期間前後における末梢血好酸球数に有意な差は認めなかったが、低下傾向がみられた ($P=0.102$)。

(2) 血清 ECP

血清 ECP は、鍼治療群で、鍼治療期間前 $19.8 \pm 18.1 \mu\text{g/L}$ から鍼治療期間後 $17.6 \pm 21.1 \mu\text{g/L}$ に変化し、鍼治療期間前後で $-1.8 \pm 27.5 \mu\text{g/L}$ 低下し、改善した。無治療群では、無治療期間前 $12.2 \pm 7.6 \mu\text{g/L}$ から無治療期間後 $17.5 \pm 12.2 \mu\text{g/L}$ に変化し、無治療期間前後では $5.3 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$ と上昇し、悪化を示した。鍼治療群では、無治療群と比べて、観察期間前後における血清 ECP に有意な差は認めなかったが、低下傾向がみられた ($P=0.138$)。

(3) 血中 IgE RIST

血中 IgE RIST は、鍼治療群で、鍼治療期間前 $920.8 \pm 2096.5 \text{ IU/ml}$ から鍼治療期間後 $611.3 \pm 963.3 \text{ IU/ml}$ に変化し、鍼治療期間前後で $-309.5 \pm 1169.6 \text{ IU/ml}$ と低下し、改善した。無治療群では、無治療期間前 $652.6 \pm 1209.4 \text{ IU/ml}$ から無治療期間後 $797.8 \pm 1753 \text{ IU/ml}$ に変化し、無治療期間前後では $145.1 \pm 557.8 \text{ IU/ml}$ と上昇し、悪化を示した。鍼治療群と無治療群の間で、観察期間前後における血中 IgE RIST に有意な差は認めなかった ($P=0.381$)。

また、临床上 I 型アレルギーの素因があると考えられる血中 IgE RIST が 250 IU/ml 以上¹⁸⁾であった鍼治療群 9 名、無治療群 9 名の比較をすると、鍼治療群で、鍼治療期間前 $1559.6 \pm 2681.1 \text{ IU/ml}$ から鍼治療期間後 $1019 \pm 1144 \text{ IU/ml}$ に変化し、鍼治療期間前後で $-540.3 \pm 1557.9 \text{ IU/ml}$ と低下し、改善した。無治療群では、無治療期間前 $1085.1 \pm 1503 \text{ IU/ml}$ から無治療期間後 $1351.8 \pm 2229.2 \text{ IU/ml}$ に変化し、無治療期間前後では $266.7 \pm 738.4 \text{ IU/ml}$ と上昇し、悪化を示した。しかし、鍼治療群と無治療群の間で、観察期間前後における血中 IgE RIST に有意な差は認めなかった ($P=0.190$)。

4. Asthma Control Test (ACT)

観察期間前後における ACT 値の変化を図 7 に示す。ACT 値は、鍼治療群で、鍼治療期間前 23.5 ± 1.9 点から鍼治療期間後 23.3 ± 2.4 点に変化し、鍼治療期間前後で -0.2 ± 1.7 点とわずかに低下し、悪化

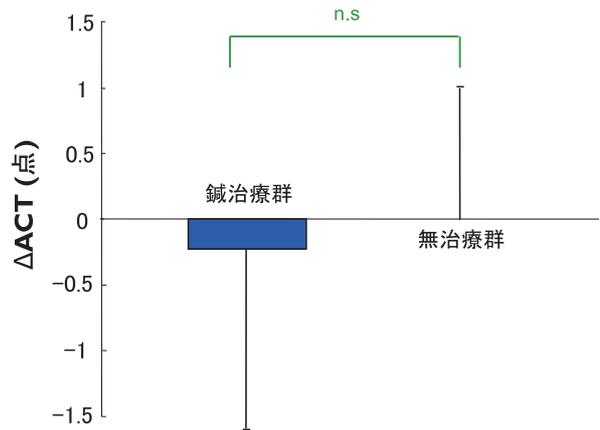


図 7 観察期間前後における Asthma Control Test (ACT) の変化
ACT 値は、観察期間前後において、鍼治療群 (Mean ± SD = -0.2 ± 1.7) では、無治療群 (Mean ± SD = 0 ± 1) と比べて、有意な変化は認めなかった ($p=0.539$, Wilcoxon Signed-rank test)。

した。無治療群では、無治療期間前 24 ± 1.6 点から無治療期間後 24 ± 1.3 点に変化し、無治療期間前後では 0 ± 1 点と変化を認めなかった。鍼治療群と無治療群の間で、観察期間前後における ACT 値に有意な差は認めなかった ($P=0.539$)。

IV. 考察

気管支喘息に対する鍼治療の効果を検討した臨床研究は数多くみられるが^{5,6,12)}、鍼治療の有効性について確立した見解は得られていない。その理由として、研究デザイン、鍼治療の方法が異なり、また、研究規模が小さいことがあげられる⁵⁾。

鍼治療の研究で、対照群の設定において用いられる Placebo 治療には、Placebo 鍼¹⁹⁻²¹⁾と Placebo point^{22,23)}を用いた方法がある。皮膚に刺入しない、あるいは、浅い刺入を行う Placebo 鍼を用いた対照群の設定で、疼痛などの自覚症状に対して効果を示すことが報告されている¹⁹⁾。しかし、気管支喘息に対する鍼治療の効果を検討した研究で、Placebo 鍼を用いた対照群の設定は、現在のところ行われていない。気管支喘息に対する鍼治療の研究における対照群の設定には、気管支喘息に対して有効でないとされている経穴や、有効とされている経穴の近傍に鍼治療を行う Placebo point を用いられることがある^{22,23)}。Fung ら²³⁾は、運動誘発性喘息に対する鍼治療の効果を検討した研究で、Placebo point 群は、無治療群と比べて軽度の効果を示したが、経穴治療群は Placebo point 群より、更に効果が高かったと報告している。本研究では、研究対象者が少数例になる可能性が考えられ

たため、鍼治療の効果を検討するため、対照群を無治療群のみに設定した。また、研究対象者が鍼治療の経験がある本学鍼灸学部の学生であったため、治療が Placebo 治療だと認識される可能性があったのも、対照群を無治療と設定した理由の一つである。

次に、気管支喘息に対する鍼治療の方法に関する問題点として、研究報告により、使用される経穴や、治療期間に違いがある。気管支喘息に対する鍼治療に使用されている経穴は、現在のところ標準化されておらず、使用経穴の標準化が望ましいと考えられている⁵⁾。本研究において使用された経穴は、気管支喘息に対して有効とされている過去の報告をもとに選穴し、治療に用いた^{5,6,12)}。また、一回の鍼治療直後に治療効果を評価した研究²⁰⁾や、鍼治療期間として、8日間²⁴⁾から数ヶ月間²⁵⁾の治療期間を設定し、観察した研究など、研究によって鍼治療期間に大きな差がある。McCarneyら⁶⁾は、短期間の鍼治療では効果が得られていないため、12週以上の鍼治療期間を設定することを推奨しているが、長い治療期間を設定した研究においても、治療効果が得られたという報告²⁵⁾と、治療効果がなかったとする報告²⁶⁾がある。本研究と同様のランダム化クロスオーバー試験の研究を行った Shapiraら²⁴⁾による気管支喘息に対する鍼治療の報告では、8日間で4回の鍼治療を行ったが、気管支喘息患者に症状や呼吸機能に鍼治療の効果はなかったとされている。本研究の対象者は、学生から募集しており、長期休暇中の生活コントロールが難しいため、研究期間を生活コントロールが十分可能な学生の就学期間である12週とし、鍼治療期間、wash-out 期間、無治療期間に設定するため、治療期間を4週とした。McCarneyら⁶⁾の推奨する12週以上の鍼治療期間と比べると、4週と短かったが、治療回数は8回とし、3ヶ月間で8回の鍼治療を行ない、治療効果を得た Mitchell らの報告²⁵⁾と同様の治療回数とした。本研究では、4週の治療期間で気道炎症や気道過敏性亢進の改善効果が得られたため、今後、4週以上の治療期間でも、治療効果が評価できる報告例の1つとなる可能性が考えられる。

気管支喘息に対する鍼治療の研究では、研究規模が小さいことが問題点として上げられている⁵⁾。本研究の対象者は16例と多くなかったが、一施設で研究を行い、運動負荷試験を行える学生のみを対象と設定したため、研究開始前から対象者が少数となる可能性が考えられた。そのため、母集団を2群に割り付けて対照群を設定した並行群間比較試験は採用せず、交絡の影響をコントロールでき、統計学的パワーが大きくなり、研究に必要な対象者を減らす

ことが期待できるクロスオーバー試験²⁷⁾を採用した。

気管支喘息に対する鍼治療の効果を検討した研究は、気管支喘息の症状や呼吸機能に対する効果を検討した報告は多いが^{19,20,25)}、気管支喘息の症状発現の原因となる病態である気道過敏性や、病因である気道炎症に対する効果まで検討した報告は少ない。本研究では、鍼治療による治療効果として、運動負荷によって示される気道過敏性亢進、呼気 NO 濃度の測定によって示される気道炎症、特に好酸球性炎症の活動性を示す末梢血好酸球数や血清 ECP、アレルギーの重症度に関与する血中 IgE RIST についても評価し、気管支喘息の症状発現の原因となる病態である気道過敏性亢進、気管支喘息の病因である慢性好酸球性気道炎症について検討した。

また、運動誘発性喘息に対する鍼治療の効果を検討した報告は、1986年の Fungら²³⁾の研究が唯一みられるのみである。この研究は、鍼治療による施術の直後効果を評価した報告で、一定期間の鍼治療の効果を検討した研究ではない。本研究は、運動誘発性喘息に対して、一定の鍼治療期間を設定し、鍼治療期間後の治療効果を評価した初めての研究といえる。

運動誘発性喘息に鍼治療を行うことにより、鍼治療群では、無治療群に比べると運動負荷後の1秒量変化率が有意に改善した ($P < 0.05$)。運動誘発性喘息の気道閉塞は、運動刺激に対する気道過敏性亢進によって起こると考えられている^{8,9)}。また、気道閉塞の原因となる気道過敏性亢進はメサコリンやヒスタミンを用いた吸入負荷試験とともに、運動負荷後の呼吸機能(1秒量)を指標として測定することができる^{28,29)}。運動負荷後の1秒量変化率の改善が認められたことは、鍼治療により、運動負荷による気道閉塞の軽減が得られたとともに、気道過敏性亢進が改善されたと考えられる。過去の研究報告として、Takishimaら³⁰⁾は、鍼治療により気管支拡張作用が認められたと報告しており、鍼治療は体性内蔵反射から自律神経遠心路を介した気管支拡張作用をもたらすと考えられているが、その効果を否定する研究³¹⁾も認められる。本研究においては、鍼治療により、気道閉塞の軽減が認められた。鍼治療の効果として、自律神経を介する気管支拡張作用があるかは、さらに詳細な研究が必要と考えられる。本研究では、研究結果より、気道炎症が改善することにより、気道収縮が抑制されたと考えられた。

気道炎症が存在する気管支喘息患者では、呼気 NO 濃度が有意に増加すると報告されており、気管支喘息の気道炎症を評価する指標として呼気 NO 濃度が測定されている¹⁶⁾。本研究において、気道炎症を反映する呼気 NO 濃度は、鍼治療群では、無治療

群と比べると有意に低下を示しており ($P<0.05$), 鍼治療により気道炎症が改善したことが示唆された。気道炎症は気道平滑筋の収縮, 気道の浮腫, 気道分泌の亢進をもたらし, 持続すると気道壁のリモデリングを起し, 気流制限の原因となる^{28,29}。気道炎症は, 気道粘膜上皮が傷害されると, 気道壁の感覚神経が感作され易くなり, また, 気道壁肥厚によるリモデリングが起こることにより, 気道過敏性亢進を起す^{28,29}。気管支喘息患者において, 気道閉塞が起こり易くなる気道過敏性亢進は, 気道炎症が重要な因子であると考えられている³²。本研究において, 鍼治療で気道炎症が改善したことにより, 運動負荷に対する気道過敏性亢進が改善された可能性が考えられる。

気管支喘息患者の気道粘膜では, 好酸球浸潤が特徴的な所見として認められ, また, 血中や喀痰中で好酸球数が増加する。このため, 末梢血好酸球数は気管支喘息の活動性を反映するとされている³³。また, 活性化した好酸球は, ECP や Major Basic Protein (MBP) などの細胞障害性蛋白を産生し, 気道炎症を引き起こす³⁴。このため, ECP は気管支喘息患者の血中や喀痰中で上昇し, 重症度と相関することが知られている³⁵。本研究において, 統計学的な有意差は認めなかったが, 鍼治療群では, 無治療群と比べると, 気管支喘息の活動性を反映する末梢血好酸球数は低下傾向を示し ($P = 0.102$), 重症度を反映する血清 ECP も低下傾向を示した ($P=0.138$)。Mediciら³⁶は, 鍼治療により末梢血好酸球数や血清 ECP を低下させる効果が認められたと報告している。また, 鈴木ら¹²は, 気管支喘息に対する鍼治療により, 気管支喘息患者の喘息症状や重症度の改善とともに, 末梢血好酸球数や血清 ECP が低下したと報告している。本研究において, 鍼治療群では, 無治療群と比べて, 末梢血好酸球数や血清 ECP が低下傾向を示したことは, 鍼治療が気管支喘息の原因である好酸球性気道炎症の活動性を低下させた可能性があることを示している。さらに症例を集積した規模の大きい研究で解析する必要があると考えられる。

血中 IgE RIST は, I 型アレルギーの重症度を反映するとされている³⁷。I 型アレルギーの関与する気管支喘息患者では, アレルゲンに IgE 抗体が結合することにより, 即時型喘息反応の原因となるメディエータが放出され, 喘息症状が発現する³⁸。本研究において, 血中 IgE RIST は, 鍼治療群と無治療群で有意な差は認めなかった。临床上 I 型アレルギーの素因があると考えられる血中 IgE RIST が 250IU/ml 以上¹⁸の症例として, 鍼治療群 9 名, 無治療群 9 名を比較したが, 鍼治療による有意な差は

認めなかった ($P=0.190$)。Christensenら³⁹は, 5 週間で 10 回の電気鍼治療により, 血中 IgE RIST が有意に低下したと報告している。また, 江川ら⁴⁰の成人型アトピー性皮膚炎に対する鍼灸治療の研究では, 治療回数が増えるほど, アトピー性皮膚炎の痒みや皮疹の症状改善とともに, 末梢血好酸球数や血中 IgE RIST が低下する症例が増えたと報告している。江川らの報告では, 22 日から 3 年 1 ヶ月の間に, 10 回から 110 回の鍼灸治療が行われていた。本研究では, 4 週間に 8 回の治療を行ったが, 血中 IgE RIST については, より治療回数を多くした, 長期間の鍼治療による研究で検討する必要があると考えられる。

気管支喘息に対する鍼治療の治効機序として, 自律神経を介した気管支拡張作用³⁰や, 免疫機能の調整作用^{36,39,41}に関する報告が認められる。自律神経を介した気管支拡張作用が, 鍼治療によって気道抵抗が改善されたことによるものとしているが, 自律神経との直接的な関係については示されていない³⁰。また, 免疫機能の調節作用を示した研究では, 喘息症状や呼吸機能との関係については示されていない⁴¹。本研究では, 運動負荷による気道閉塞に対する改善効果に関する機序として, 呼気 NO 濃度の低下で示される気道炎症の改善, 特に, 末梢血好酸球数や血清 ECP の低下で示される好酸球性気道炎症の改善により, 運動負荷に対する気道過敏性亢進が改善した可能性が考えられた。このことは, 気管支喘息一般についても, 鍼治療の単独効果として, 喘息症状のコントロールや気道炎症の改善などの治療効果が得られる可能性が考えられる。過去の研究で, 鈴木ら¹²は現代医学の標準的な薬物治療に鍼治療を併用することにより, 喘息症状や呼吸機能の改善だけでなく, ステロイド薬の減量効果があることを報告し, さらに治療効果が向上したことを示している。そして, ステロイド薬でもコントロール不良の重症気管支喘息患者や難治性喘息患者に対しても, 薬物治療と鍼治療を併用することにより, 治療効果が向上する可能性を示している。本研究において, 運動誘発性喘息に対する鍼治療の単独効果が示されたことは, 気管支喘息一般に対する鍼治療の単独効果も期待できると考えられる。本研究の結果と鈴木らの研究報告より, 標準的な薬物治療が行われている気管支喘息に対しても鍼治療を併用することにより, さらに治療効果が向上することが考えられる。鍼治療は, 気管支喘息に対する治療として, 単独効果だけではなく, 標準的な薬物治療と併用した補完医療として, 気管支喘息の治療に適応できる可能性が考えられる。

V. 結 語

1. 運動誘発性喘息に対する鍼治療の効果を、ランダム化クロスオーバー試験により検討した。
2. 気道閉塞の指標となる運動負荷後の1秒量変化率は、鍼治療群で、有意に改善を示した。気道炎症を反映する呼気NO濃度は、鍼治療群で、有意に改善を示した。好酸球性炎症の活動性の指標となる末梢血好酸球数、血清ECPは、鍼治療群で低下傾向を示した。
3. 運動負荷後の1秒量変化率の改善より、鍼治療による、気道閉塞の改善と運動負荷に対する気道過敏性亢進の改善が示された。呼気NO濃度の改善より、鍼治療による、気管支喘息の病因である気道炎症の改善が示された。特に、末梢血好酸球数、血清ECPの低下により、鍼治療による好酸球性炎症の改善が示唆された。
4. 気管支喘息に対する補完医療として、鍼治療が気管支喘息の治療に適応できる可能性が考えられた。

謝 辞：本論文の作成にあたり、本研究全体の立案、計画から論文作成に至るまで終始御指導を賜りました明治国際医療大学内科学教室 苗村健治教授に深謝致します。また、本研究の鍼灸治療や統計解析の実施にあたり、多大なる御助言と御協力を頂いた同大学加齢鍼灸学教室 江川雅人准教授、臨床鍼灸学教室 鈴木雅雄講師に深謝致します。本研究の治療や評価の実施にあたり、御協力を頂いた同大学内科学教室大学院修士課程 奥達也先生に深謝致します。血液検査の実施にあたり、御協力を頂きました本学附属病院看護部、臨床検査室の皆様にお礼申し上げます。最後に、鍼灸学発展のため、本研究に参加して下さった全ての被験者の皆様に、心より感謝申し上げます。

文 献

1. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, et al: Asthma. *Lancet*, 360(9342): 1313-1322, 2002.
2. Suissa S, Ernst P: Use of anti-inflammatory therapy and asthma mortality in Japan. *Eur Respir J*, 21(1): 101-104, 2003.
3. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Finkelstein JA, et al: Impact of inhaled antiinflammatory therapy on hospitalization and emergency department visits for children with asthma. *Pediatrics*, 107(4): 706-711, 2001.
4. Lu GD, Needham J: A history and rationale of acupuncture and moxa. *Celestial lancets*, Cambridge University Press, New York, pp. 69-169, 1980.
5. Martin J, Donaldson AN, Villarroel R, et al: Efficacy of acupuncture in asthma: systematic review and meta-analysis of published data from 11 randomized controlled trials. *Eur Respir J*, 20: 846-852, 2002.
6. McCarney RW, Lasserson TJ, Linde K, et al: An overview of two Cochrane systematic reviews of complementary treatments for chronic asthma: acupuncture and homeopathy. *Res Med*, 98(8): 687-696, 2004.
7. 福田 健：総合アレルギー学，2，南山堂，東京，pp. 421, 2010.
8. McFadden ER Jr: Exercise induced airway narrowing. In Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds): *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 7th edition, Mosby Publishing, Philadelphia, pp. 1323-1332, 2003.
9. 荒木速雄：運動誘発喘息（EIA）の機序—現在までの研究について—。日本小児アレルギー学会誌，17(3): 269-275, 2003.
10. 西村正治：呼吸機能検査ガイドライン，1，メディカルビュー社，東京，pp. 18-19, 2004.
11. 谷本普一：気管支喘息。荒木速雄，西間三馨編：呼吸機能疾患の運動療法と運動負荷テスト，2，克誠堂出版，東京，pp. 203-205, 2007.
12. 鈴木雅雄，苗村健治，江川雅人ら：気管支喘息に対する鍼治療の臨床的効果の検討。全日本鍼灸学会雑誌，56(4): 616-627, 2006.
13. Borg GA: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14(5): 377-381, 1982.
14. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al: Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*, 343(8890): 133-135, 1994.
15. Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(7): 1693-1722, 2001.
16. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ: Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the "gold standard" technique. *Chest*, 131(2): 410-414, 2007.
17. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al: Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 113(1): 59-65, 2004.
18. 小山田一，齊藤紀先，荏原順一：IgE（免疫グロブリンE）。臨床医，28: 950-953, 2002.
19. Ernst E: Acupuncture—a critical analysis. *J Intern Med*, 259(2): 125-137, 2006.

20. Streitberger K, Kleinhenz J: Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet*, 352(9125): 364-365, 1998.
21. 朴鍾培, Adrian White, 李惠貞ら: 新しく開発した偽鍼とその信頼性. *全日本鍼灸学会雑誌*, 50(1): 111-114, 2000.
22. Dias PL, Subramaniam S, Lionel ND: Effects of acupuncture in bronchial asthma: preliminary communication. *J R Soc Med*, 75(4): 245-248, 1982.
23. Fung KP, Chow OK, So SY: Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture. *Lancet*, 2: 8521-8522, 1986.
24. Shapira MY, Berkman N, Ben-David G, et al: A short-term acupuncture therapy is of no benefit in patients with moderate persistent asthma. *Chest*, 121: 1396-1400, 2002.
25. Mitchell P, Wells JE: Acupuncture for chronic asthma: A controlled trial with six months follow up. *Am J Acupuncture*, 17: 5-13, 1989.
26. Malmström M, Ahlner J, Carlsson C, et al: No effect of chinese acupuncture on isocapnic hypoventilation with cold air in asthmatics, measured with impulse oscillometry. *Acupunct Med*, 20(2-3): 66-73, 2002.
27. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al: 医学的研究のデザイン, 3, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, pp. 179-180, 2009.
28. Global initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. *Medical Communications Resources, Inc*, 2-19, 2009.
29. National Institutes of Health (NIH): Guideline for the diagnosis and management of asthma. 8-10, 1998.
30. Takishima T, Mue S, Tamura G, et al: The bronchodilating effect of acupuncture in patients with acute asthma. *Ann Allergy*, 48: 44-49, 1982.
31. Tashkin DP, Bresler DE, Kroening RJ, et al: Comparison of real and simulated acupuncture and isoproterenol in methacholine-induced asthma. *Ann Allergy*, 39(6): 379-387, 1977.
32. Haley KJ, Drazen JM: Inflammation and airway function in asthma: what you see is not necessarily what you get. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1): 1-3, 1998.
33. Barry R, Horn MD, Eugene D, et al: Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med*, 292: 1152-1155, 1975.
34. Venge P, Dahl R, Fredens K, et al: Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Respir Dis*, 138(6): 54-57, 1988.
35. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al: Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*, 323(15): 1033-1039, 1990.
36. Medici TC, Grebski E, Wu J, et al: Acupuncture and bronchial asthma: a long-term randomized study of the effects of real versus sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. *J Altern Complement Med*, 8(6): 737-750, 2002.
37. アレルギー疾患ガイド編集委員会: アレルギー疾患ガイド. 中央法規出版株式会社, 東京, pp. 51-53, 2006.
38. Busse WW, Lemanske RF Jr: Asthma. *N Engl J Med*, 344(5): 350-362, 2001.
39. Christensen PA, Laursen LC, Taudorf E, et al: Acupuncture and bronchial asthma. *Allergy*, 39(5): 379-385, 1984.
40. 江川雅人: 成人型アトピー性皮膚炎に対する鍼灸治療の臨床的研究. *明治鍼灸医学*, 33: 35-49, 2003.
41. Joos S, Schott C, Zou H, et al: Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med*, 6(6): 519-525, 2000.

Effectiveness of acupuncture treatment for bronchial asthma, focusing on exercise-induced asthma

Nobuyuki Toyofuku

Department of Internal Medicine, Graduate School of Meiji University of Integrative Medicine

ABSTRACT

Purpose: The control of symptoms of bronchial asthma has been improving through the use of inhaled corticosteroids. However, in spite of standard therapy containing such inhaled corticosteroids, treatment is limited for bronchial asthma, especially severe and intractable asthma. Therefore, new and more effective therapies are anticipated to improve treatment for bronchial asthma. The purpose of this study was to investigate the effect of acupuncture treatment on exercise-induced asthma (EIA), which is one type of bronchial asthma.

Methods: The clinical course was observed adopting a randomized controlled cross-over study. Eighteen people diagnosed with EIA, were divided into two groups (groups A and B) at random by the envelope method. In group A, acupuncture treatment, wash-out, and no acupuncture treatment were set in this order. In group B, the treatments were set in reverse order. Each treatment period was set at 4 weeks (total trial: 12 weeks). Acupuncture treatment was performed twice a week for four weeks (8 times in total). The acupuncture points reported as effective for bronchial asthma were used. The main outcome was the rate of change in the forced expiratory volume in one second (FEV1) at five minutes after treadmill exercise. The secondary outcomes were the exhaled nitric oxide concentration, blood examination (eosinophil count in peripheral blood, serum level of ECP, and serum level of IgE RIST), and asthma control test (ACT). These outcomes were measured before and after the periods of acupuncture and no acupuncture treatment.

Results: The rate of change in FEV1 at five minute after exercise increased and improved significantly after the period of acupuncture treatment ($P<0.05$). The exhaled nitric oxide concentration decreased and improved significantly after the period of acupuncture treatment ($P<0.05$). The eosinophil count in peripheral blood and serum level of ECP showed a tendency to decrease, but not significantly, after the period of acupuncture treatment ($P=0.102$ and 0.138 , respectively).

Discussion: This study revealed that acupuncture treatment is effective to improve symptoms, airway hyper-responsiveness, and airway inflammation in EIA. The possibility that acupuncture contributes to the treatment of bronchial asthma as complementary medicine is indicated.