

気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患，サルコイドーシスおよび
間質性肺炎における気道過敏性に関する研究

—アストグラフによる塩化メタコリン吸入試験—

新潟大学医学部第二内科教室

星野 重幸・河本 広志・来生 哲・荒川 正昭

A Study of Bronchial Hyperresponsiveness in Patients with
Bronchial Asthma, Chronic Obstructive Lung Disease,
Sarcoidosis and Interstitial Pneumonia
—Methacholine Chloride Inhalation Tests Assessed by Astograph—

Shigeyuki HOSHINO, Hiroshi KAWAMOTO, Satoru KIOI
and Masaaki ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

We investigated the bronchial hyperresponsiveness to methacholine chloride by Astograph in patients with bronchial asthma, chronic obstructive lung disease, sarcoidosis and interstitial pneumonia. The results were as follows.

- 1) Bronchial sensitivity (Dmin) was highest in patients with bronchial asthma and significant difference was observed between patients with bronchial asthma and normal subjects ($p < 0.001$). This suggests that bronchial sensitivity can be well assessed by Astograph. Significant differences were also observed between normal subjects and patients with COLD, sarcoidosis and interstitial pneumonia.
- 2) No significant difference in Dmin was observed between patients with atopic asthma and nonatopic asthma.
- 3) Dmin was significantly higher in patients with moderate asthma than in those with mild asthma.
- 4) Significant correlations were observed between Grs c and Dmin ($p < 0.001$) and between Grs c and SGrS ($p < 0.05$) in patients with bronchial asthma, but no significant correlations were observed between Dmin and SGrS or SGrS/GrS c.

Key words: bronchial asthma, COLD, interstitial lung diseases, Astograph, Methacholine inhalation test.

気管支喘息，COLD，間質性肺疾患，アストグラフ，メタコリン吸入試験

Reprint requests to: Shigeyuki Hoshino,
Department of Medicine (II), Niigata Uni-
versity School of Medicine Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科教室 星野重幸

気管支喘息において、気道過敏性の亢進は、アレルギー反応と共に、最も重要な病態の一つである。Tiffeneau¹⁾以来、気道の非特異的物質の吸入による反応性の亢進をみる吸入試験が種々行われてきた。アセチルコリンやメタコリン等の神経伝達物質、ヒスタミン、プロスタグランディン F_{2α}、ロイコトリエン C₄、D₄等の化学伝達物質、cold air, dry air, その他過換気や運動による気道の反応性が検討されてきたが、気管支喘息においては、これらのいずれによっても気道過敏性の亢進が認められている。また、気管支喘息以外でも、気道症状に気道過敏性の亢進が関与すると考えられている。しかし、気道過敏性の亢進がいかなる機序で起こるのか不明な点も多い。Simonsson²⁾は、上気道炎に罹患後にアセチルコリン負荷テストで気道過敏性の亢進を認め、迷走神経反射の亢進によると報告した。また慢性気管支炎や慢性肺気腫の慢性閉塞性肺疾患（以下 COLD）においても、気道過敏性の亢進が認められ、咳、痰、息切れ等の臨床症状に影響することが知られている³⁾。また、サルコイドーシス（以下サ症）や⁴⁾、農夫肺⁵⁾等のびまん性肺疾患でも、気道過敏性の亢進する例のあることが報告されている。

気道過敏性試験は、種々の刺激に対する気道の反応性を主に呼吸機能検査値を指標として検出しているが、測定法により反応閾値が異なり、種々の因子が測定値に影響することが指摘されている²⁾。薬物の種類、吸入するネブライザー、呼吸の方法、呼吸機能の指標、反応閾値を決める方法等も重要である。従来のアセチルコリンやヒスタミンの吸入試験は、スパイログラフィーによる一秒量（以下 FEV_{1.0}）を指標として、強制努力呼気により施行されてきた。しかし、気管支喘息患者では、努力呼気や深吸気で気道の tonus が変化し気道収縮を起こして、FEV_{1.0} が低下することが知られている⁶⁾⁷⁾。近年滝島⁸⁾は、安静換気下で呼吸抵抗をオッシレーション法による位相差法によりコンピューターで算出し X-Y レコーダー上に連続的に表記することにより、気道の閉塞状態を連続的にモニターして、より詳細かつ安全に吸入試験を施行できるアストグラフを開発し報告した。

今回、アストグラフにより気管支喘息、慢性気管支炎、慢性肺気腫等の COLD、サルコイドーシス、原因不明の、あるいは膠原病による間質性肺炎および健常者に、塩化メタコリン吸入試験を行い、試験前の呼吸機能検査値と共に検討したので、若干の検討を加えて報告する。

表1 対象 (mean ± SD)

	n	性別	年齢
気管支喘息	103	M:58, F:45	41.6±15.9yrs
慢性閉塞性肺疾患	21	M:16, F:5	55.7±14.6yrs
サルコイドーシス	43	M:12, F:31	39.9±16.4yrs
間質性肺炎	30	M:7, F:23	50.1±14.5yrs
健常者	20	M:10, F:10	21.4±2.4yrs

対 象

当科外来に通院中および入院中の気管支喘息患者 103 名（うち外因性64名、内因性39名；軽症50名、中等症42名、重症11名；男性58名、女性45名；平均年齢 41.6±15.9才）、COLD 21名（慢性気管支炎16名、慢性肺気腫5名；男性16名、女性5名；平均年齢55.7±14.6才）、サ症43名（男性12名、女性31名；平均年齢39.9±16.4才）、間質性肺炎30名（原因不明のびまん性間質性肺炎3名、慢性関節リウマチ11名、全身性エリテマトーデス5名、強皮症10名、皮膚筋炎1名；男性7名、女性23名；平均年齢50.1±14.5才）および健常者20名（男性10名、女性10名；平均年齢21.4±2.4才）である。健常者は全て非喫煙者で、検査前6週間以内に感冒等の上気道炎に罹患しておらず、2親等以内にアトピー疾患が無くアトピー素因が認められず、アトピー疾患の既往の無いものとした（表1）。気管支喘息の病型は Rackemann の分類により、重症度は日本アレルギー学会気管支喘息重症度分類委員会基準によった。

方 法

検査前には、12時間以上抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤の使用を中止させた。初めに、呼吸機能検査として 13.5 l Benedict-Roth 型スパイロメーターによるスパイロメトリーを行った。Wedge 型スパイロメーター (Med Science 570) により $\dot{V}-V$ (flow volume) 曲線、また He 80% O₂ 20% 混合ガス 3 回肺活量法にて He-O₂ $\dot{V}-V$ 曲線を取り、努力十分でかつ空気で行った FVC (forced vital capacity) との差が 5% 以内のものを採用し、RV (residual volume) 位を重ねて $\Delta\dot{V}_{50}$ (delta maximal expiratory flow rate 50%), $\Delta\dot{V}_{25}$ (delta maximal expiratory flow rate 25%), Viso \dot{v} (volume of isoflow) を測定した。CV (closing volume) は Resident gas 法で、肺気量および気道抵抗は圧型ボディプレチスモグラフィー (Jaeger OM104) を用いて行った。予測値については、

VC (vital capacity) は Baldwin の値, FEV_{1.0} (forced expiratory volume in one second) は Berglund の値, MMF (maximal midexpiratory flow rate) は Schmidt の値, その他は Cotes の Lung function⁹⁾より引用した。

次いで, 塩化メタコリン吸入試験を滝島らの方法に従って⁸⁾, チェスト製アストグラフ (TCK6100H) を用いて行った。塩化メタコリン (第一化学薬品) は, 生理食塩水にて, 25,000 μg/ml より順次 12,500, 6,250, 3,125, 1,563, 781, 390, 195, 98, 49 μg/ml の10段階の濃度に稀釈した。これらの液を低濃度より1分間ずつ吸入させ, 起座位安静呼吸にて呼吸抵抗が初期値の2倍となるか, 被検者が呼吸困難を自覚するまで, あるいは最高濃度が終了するまで順次吸入させ, 直ちに2%硫酸オルシプレナリン2分間の吸入に切り換え, 呼吸抵抗を連続的に記録した。

原因より呼吸抵抗の逆数を呼吸コンダクタンス (Grs) として, 反応開始よりの傾斜に目測にて直線を作図し, 初期呼吸コンダクタンスレベルとの交点を反応閾値として, 以下のパラメーターを求めた。即ち, (1) 初期呼吸コンダクタンス Grs c, (2) 気道感受性閾値 Dmin (反応閾値までに吸入した塩化メタコリンの累積濃度について, 1mg/ml の濃度の1分間吸入を1単位とした最初

から反応閾値までの累積濃度数), (3) 気道反応性 SGrS (反応開始からの単位時間あたりの抵抗上昇度) 等である。

この Grs c, Dmin, SGrS 等について, 気管支喘息, COLD, サ症, 間質性肺炎, 健常者の各群間における差異, 気管支喘息での病型別, 重症度別に検討し, また気管支喘息でのアストグラフ諸指標間の相関について検討した。統計学的処理は Student's t-test によった。

成 績

1. 各疾患群間の検討 (気管支喘息, COLD, サ症, 間質性肺炎, 健常者)

1) 塩化メタコリン吸入試験前の呼吸機能検査値
%VC (VC) は, 気管支喘息では平均 105.6 ± 19.1% (3.56 ± 1.08l), COLD では 98.2 ± 14.7% (3.19 ± 0.90l), サ症では 104.1 ± 18.0% (3.24 ± 1.03l), 間質性肺炎では 95.6 ± 16.0% (2.70 ± 0.65l), 健常者では 111.7 ± 12.8% (4.10 ± 0.96l) であった。間質性肺炎はサ症より5%以下, 気管支喘息と健常者より1%以下の危険率で有意に低値であり, COLD は健常者より1%以下の危険率で有意に低値であった。

FEV_{1.0}% (FEV_{1.0}) は, 気管支喘息では 69.3 ± 10.8% (2.36 ± 0.90l), COLD では 69.4 ± 16.8% (2.18 ± 1.01

表 2 アストグラフ前の呼吸機能検査値

(mean ± SD)

	気管支喘息	COLD	サルコイドーシス	間質性肺炎	健常者
n	103	21	43	30	20
VC (l)	3.56 ± 1.08*	3.19 ± 0.90**	3.24 ± 1.03**	2.70 ± 0.65***	4.10 ± 0.96
%VC (%)	105.6 ± 19.1	98.2 ± 14.7**	104.1 ± 18.0	95.6 ± 16.0***	111.7 ± 12.8
FEV _{1.0} (l)	2.36 ± 0.90***	2.18 ± 1.01***	2.72 ± 0.97***	2.26 ± 0.64**	3.69 ± 0.82
FEV _{1.0} % (%)	69.3 ± 10.8***	69.4 ± 16.8***	83.7 ± 8.3 **	80.5 ± 9.8 ***	90.5 ± 5.5
MMF (l/s)	1.81 ± 1.13***	1.70 ± 1.31***	3.05 ± 1.43***	2.49 ± 1.08***	4.58 ± 1.28
%MMF (%)	46.0 ± 25.4***	47.4 ± 28.4***	81.4 ± 26.3*	74.1 ± 25.9**	96.1 ± 18.2
CV % (%)	10.5 ± 8.5 ***	22.7 ± 10.5***	12.5 ± 8.2 ***	17.6 ± 10.0***	3.58 ± 4.80
ΔN ₂ (%/l)	2.88 ± 2.17*	5.05 ± 3.68***	2.13 ± 2.20	2.75 ± 2.03*	1.71 ± 0.34
V50 (l/s)	1.90 ± 1.20***	1.96 ± 1.30***	3.57 ± 1.37***	3.15 ± 1.51***	5.13 ± 1.31
V25 (l/s)	0.694 ± 0.574***	0.572 ± 0.511***	1.33 ± 0.81***	1.04 ± 0.59***	2.51 ± 0.71
V50/V25	2.99 ± 0.87***	3.74 ± 1.38***	3.29 ± 1.50***	3.47 ± 1.38***	2.08 ± 0.34
ΔV50 (%)	30.4 ± 32.8*	48.0 ± 35.5	56.3 ± 88.1	28.7 ± 26.3**	49.4 ± 19.4
ΔV25 (%)	19.4 ± 36.6	22.9 ± 31.1	23.1 ± 29.9	28.2 ± 38.7	32.3 ± 14.5
Viso v (%)	30.3 ± 20.9***	29.4 ± 15.7***	19.7 ± 9.97***	24.7 ± 11.2***	5.92 ± 3.93
Raw (cmH ₂ O/l/s)	4.25 ± 2.08***	3.21 ± 1.72*	2.44 ± 1.01	2.21 ± 0.92	2.12 ± 0.86
SGaw (1/cmH ₂ O·s)	0.0856 ± 0.0376***	0.116 ± 0.062*	0.180 ± 0.098	0.197 ± 0.060	0.173 ± 0.081

健常者との間の有意差: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

l), サ症では $83.7 \pm 8.3\%$ ($2.72 \pm 0.97l$), 間質性肺炎では $80.5 \pm 9.8\%$ ($2.26 \pm 0.64l$), 健常者では $90.5 \pm 5.5\%$ ($3.69 \pm 0.82l$) であった。気管支喘息および COLD はサ症および間質性肺炎より1%以下の危険率で有意に低値であり, サ症と間質性肺炎も健常者より1%以下の危険率で低値であった。

その他, 閉塞性障害を表す Raw, SGaw (specific airway conductance), 末梢気道障害を表すとされる %MMF, CV%, \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} , $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$, $\Delta\dot{V}_{50}$, $\Delta\dot{V}_{25}$, Visov および換気不均等を表す ΔN_2 (delta N_2) も, 気管支喘息と COLD, サ症と間質性肺炎, 健常者の順により異常を示す傾向が認められた (表2)。

2) アストグラフによる塩化メタコリン吸入試験検査値

i) 初期呼吸コンダクタンス Grs c (control respiratory conductance)

気管支喘息では 0.241 ± 0.086 $l/cm H_2O/l/sec$, COLD では 0.258 ± 0.109 , サ症では 0.295 ± 0.080 , 間質性肺炎では 0.295 ± 0.088 , 健常者では 0.325 ± 0.078 であった。気管支喘息では, COLD との間には有意差を認めなかったが, サ症, 間質性肺炎および健常者より1%以下の危険率で有意に低値であった。COLD も, 健常者より5%以下の危険率で有意に低値であった。その他の間には有意差を認めなかった。

ii) 気道感受性閾値 Dmin (dose minimum)

気道感受性 (Bronchial sensitivity) を表す Dmin (log Dmin) は, 気管支喘息では平均 0.264 unit (-0.579 ± 0.566), COLD では平均 4.09 unit (0.612 ± 1.09), サ症では平均 6.53 unit (0.816 ± 0.760), 間質性肺炎では平均 1.98 unit (0.298 ± 0.759), 健常者では平均 17.7 unit (1.25 ± 0.47) であった。気管支喘息では, COLD, サ症, 間質性肺炎および健常者より0.1%以下の危険率で有意に低値であった。また, COLD, サ症, 間質性肺炎は, 健常者より, それぞれ

0.1%以下, 5%以下, 0.1%以下の危険率で有意に低値であった。

iii) 気道反応性 SGrs (slope of Grs)

気道反応性 (Bronchial reactivity) を表す SGrs は, 気管支喘息では 0.0703 ± 0.0815 , COLD では 0.0442 ± 0.0332 , サ症では 0.0509 ± 0.0252 , 間質性肺炎では 0.0468 ± 0.0246 , 健常者では 0.0795 ± 0.0344 であった。健常者では, COLD, サ症および間質性肺炎より, それぞれ1%以下, 0.1%以下, 1%以下の危険率で有意に高値であった。

iv) SGrs/Grs c

Grs c は SGrs と相関することが知られており, 気道反応性における Grs c の影響を除くために算出される SGrs/Grs c は, 気管支喘息では 0.300 ± 0.478 , COLD では 0.169 ± 0.078 , サ症では 0.168 ± 0.065 , 間質性肺炎では 0.167 ± 0.068 , 健常者では 0.251 ± 0.090 であった。健常者では, COLD, サ症, 間質性肺炎より, それぞれ1%以下, 0.1%以下, 0.1%以下の危険率で有意に高値であった (表3)。

2. 気管支喘息の病型別検討

気管支喘息患者を, Rackemann の分類により, アトピー素因や高 IgE 血症を伴いアレルギー性皮膚反応陽性で主として外因性アレルギーにより発作を起こすと考えられる外因性と, 明らかな外因性アレルギーの無い上気道感染等により増悪する内因性に分けて検討した。

1) 対象

外因性は64名, 内因性は39名であった。外因性は男性36名, 女性28名で, 平均年齢は 35.9 ± 14.5 才であった。平均発症年齢は 26.5 ± 15.8 才, 平均罹患年数は 9.82 ± 12.9 年, 軽症33名, 中等度24名, 重症7名であった。内因性は男性22名, 女性17名で, 平均年齢は 51.0 ± 13.7 才で, 外因性より0.1%以下の危険率で有意に高かった。平均発症年齢は 47.8 ± 13.1 才で, 外因性より0.1%以下

表3 各疾患のアストグラフによるメサコリン吸入試験検査値

(mean \pm SD)

	n	Grs c ($l/cmH_2O/l/sec$)	log Dmin (unit)	SGrs	SGrs/Grs c
気管支喘息	103	$0.241 \pm 0.086^{**}$	$-0.579 \pm 0.566^{***}$	0.0703 ± 0.0815	0.300 ± 0.478
C O L D	21	$0.258 \pm 0.109^*$	$0.612 \pm 1.09^{***}$	$0.0442 \pm 0.0332^{**}$	$0.169 \pm 0.078^{**}$
サルコイドーシス	43	0.295 ± 0.080	$0.816 \pm 0.760^*$	$0.0509 \pm 0.0252^{***}$	$0.168 \pm 0.065^{***}$
間質性肺炎	30	0.295 ± 0.088	$0.298 \pm 0.759^{***}$	$0.0468 \pm 0.0246^{**}$	$0.167 \pm 0.068^{***}$
健常者	20	0.325 ± 0.078	1.25 ± 0.47	0.0795 ± 0.0344	0.251 ± 0.090

健常者との間の有意差: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

表 4 気管支喘息の病型別検討 (mean ± SD)

	外 因 性	内 因 性
n	64	39
M	36	22
F	28	17
年 齢	35.9 ± 14.5yrs***	51.0 ± 13.7yrs***
発症年齢	26.5 ± 15.8yrs***	47.8 ± 13.1yrs***
罹患年数	9.82 ± 12.9yrs**	3.34 ± 5.98yrs**
軽 症	33	17
中 等 症	24	18
重 症	7	4

P < 0.01, *P < 0.001

表 5 気管支喘息の病型別アストグラフ値 (mean ± SD)

	外 因 性	内 因 性
Grs c (1/cmH ₂ O/l/sec)	0.255 ± 0.091	0.240 ± 0.092
log Dmin (unit)	-0.615 ± 0.539	-0.615 ± 0.524
SGrS	0.0827 ± 0.0961*	0.0498 ± 0.0330*
SGrS/Grs c	0.341 ± 0.058***	0.228 ± 0.176***

* P < 0.05, *** P < 0.001

の危険率が有意に高かった。平均罹患年数は3.34 ± 5.98年で、1%以下の危険率で有意に短かった。軽症17名、中等度18名、重症4名であった(表4)。

2) アストグラフによる塩化メタコリン吸入試験検査値
i) Grs c

外因性では 0.255 ± 0.091 1/cmH₂O/l/sec, 内因性では 0.240 ± 0.092 1/cmH₂O/l/sec と有意差は認められなかった。

ii) Dmin (log Dmin)

外因性では -0.615 ± 0.539, 内因性では -0.615 ± 0.524 と有意差は認められなかった。

iii) SGrS

外因性では 0.0827 ± 0.0961, 内因性では 0.0498 ± 0.0330 と、危険率5%以下で有意差を認めた。

iv) SGrS/Grs c

外因性では 0.341 ± 0.058, 内因性では 0.228 ± 0.176 と、危険率0.1%以下で有意差を認めた(表5)。

3. 気管支喘息の重症度別検討

気管支喘息患者を、日本アレルギー学会気管支喘息重

症度分類委員会基準により重症度別に比較検討した。

1) 対 象

軽症50名, 中等症42名, 重症11名であった。軽症では男性29名, 女性21名で, 平均年齢 37.9 ± 16.2才, 平均発症年齢 33.4 ± 17.8才, 平均罹患年数 4.56 ± 7.63年であり, 外因性33名, 内因性17名であった。中等症では男性27名, 女性15名で, 平均年齢 44.9 ± 16.3才であり, 5%以下の危険率で有意に軽症より高かった。平均発症年齢は 36.9 ± 18.6才で, 軽症との間に有意差はなかった。平均罹患年数は 8.28 ± 12.3年で, 軽症との間に有意差はなかった。外因性24名, 内因性18名であった。重症では男性2名, 女性9名で, 平均年齢 44.5 ± 9.48才であり, 軽症および中等症との間に有意差はなかった。平均発症年齢は 28.9 ± 16.7才で, 軽症および中等症との間に有意差はなかった。平均罹患年数は 15.8 ± 16.1年で, 中等症との間には有意差はなかったが, 軽症との間で0.1%以下の危険率で有意に長かった。外因性7名, 内因性4名であった(表6)。

2) アストグラフによる塩化メタコリン吸入試験検査値

i) Grs c

軽症では 0.249 ± 0.088 1/cmH₂O/l/sec, 中等症では 0.252 ± 0.087, 重症では 0.201 ± 0.085 で, 各々の間に有意差を認めなかった。

ii) Dmin

軽症では log Dmin -0.467 ± 0.593, 中等症では -0.756 ± 0.412, 重症では -0.654 ± 0.434 で, 中等症では軽症に比し5%以下の危険率で有意に低値を示し, より気道感受性の亢進が認められた。しかし, 重症では他との有意差は認められなかった。

表 6 気管支喘息の重症度別検討 (mean ± SD)

	軽 症	中 等 症	重 症
n	50	42	11
M	29	27	2
F	21	15	9
年 齢	37.9 ± 16.2yrs*	44.9 ± 16.3yrs*	44.5 ± 9.48yrs
発症年齢	33.4 ± 17.8yrs	36.9 ± 18.6yrs	28.9 ± 16.7yrs
罹患年数	4.56 ± 7.63yrs***	8.28 ± 12.3yrs	15.8 ± 16.1yrs***
外 因 性	33	24	7
内 因 性	17	18	4

* P < 0.05, *** P < 0.001

表 7 気管支喘息の重症度別アストグラフ値

(mean ± SD)

	軽 症	中 等 症	重 症
Grs c (1/cmH ₂ O/l/sec)	0.249 ± 0.088	0.252 ± 0.087	0.201 ± 0.085
log Dmin (unit)	-0.467 ± 0.593*	-0.756 ± 0.412*	-0.654 ± 0.434
SGrs	0.0661 ± 0.0548	0.0641 ± 0.0530	0.113 ± 0.197
SGrs/Grs c	0.258 ± 0.173*	0.251 ± 0.206	0.653 ± 1.35*

* P < 0.05

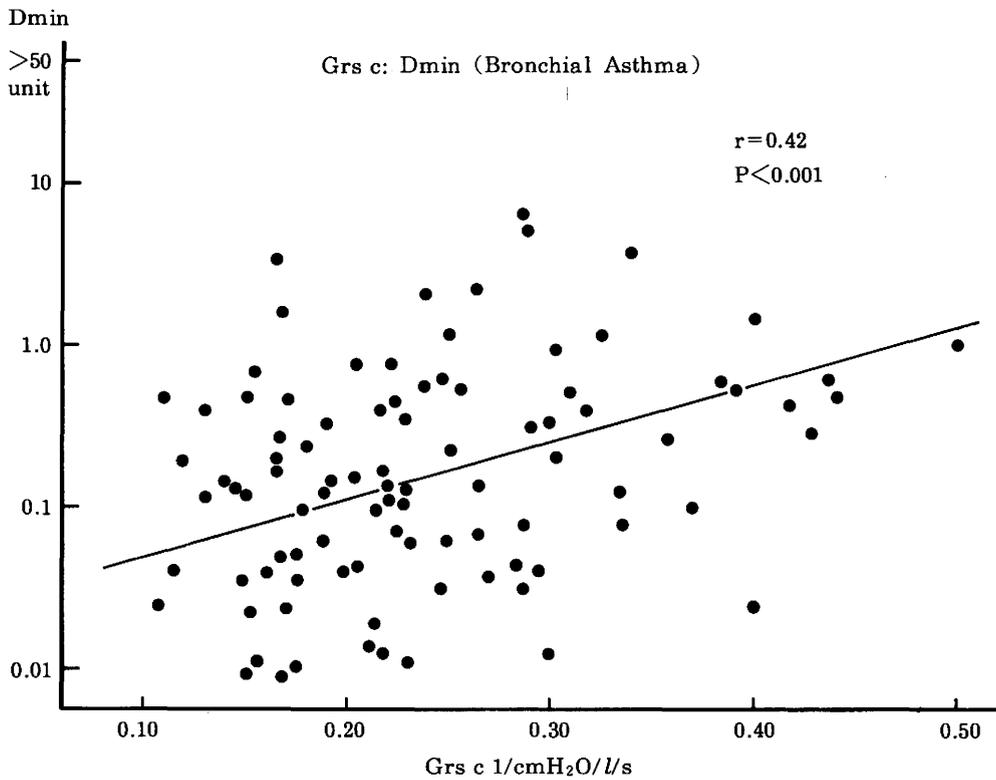


図 1 気管支喘息における Grs c と Dmin の相関 (P<0.001)

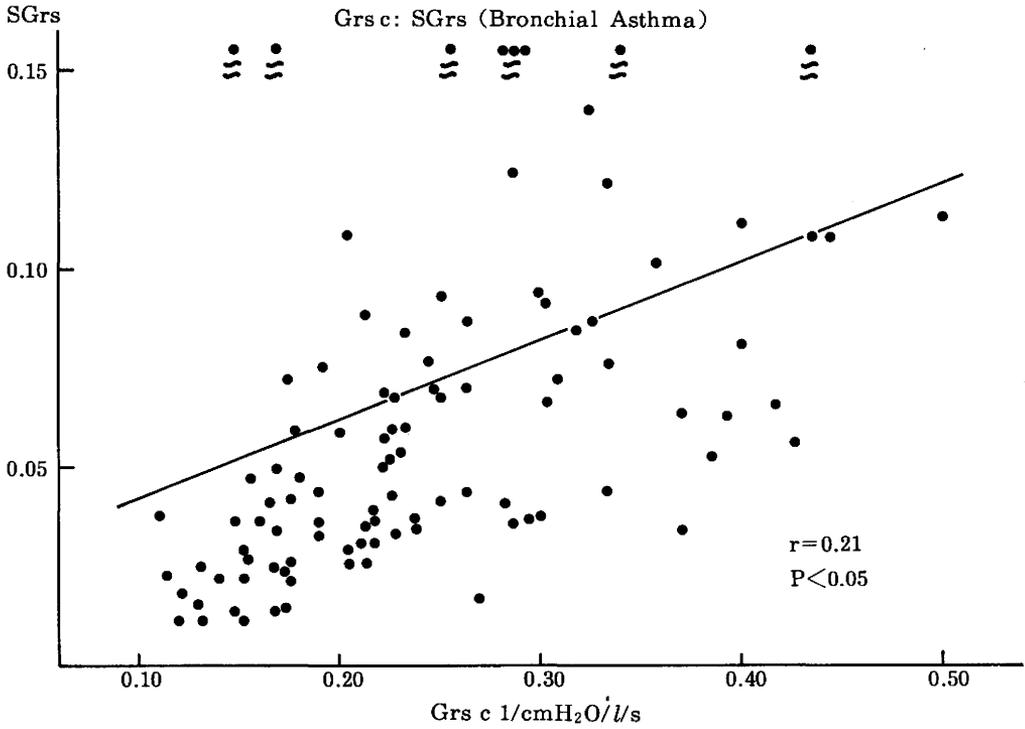


図 2 気管支喘息における Grs c と SGrs の相関 ($P<0.05$)

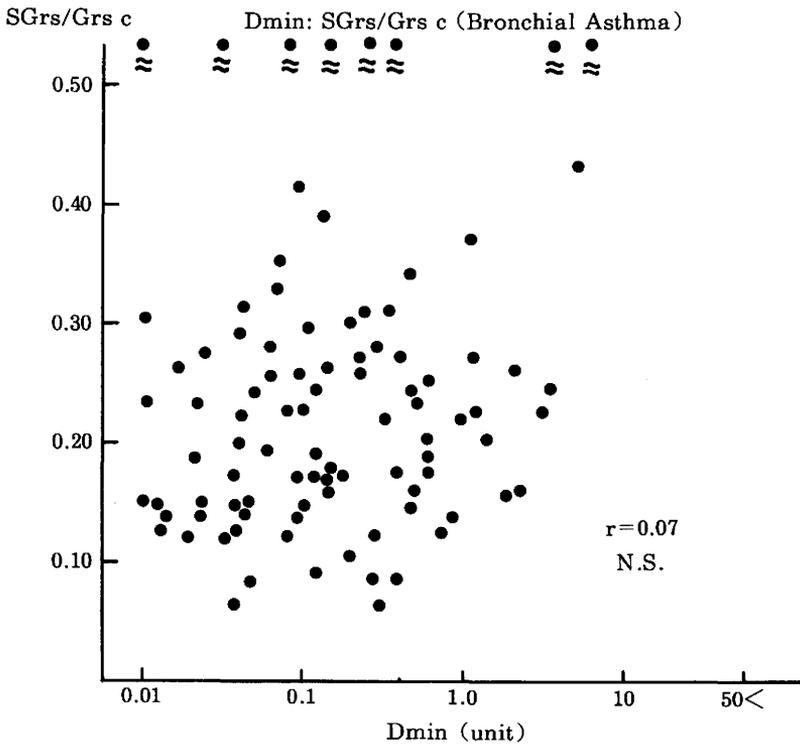


図 3 気管支喘息における Dmin と SGrs/Grs c の相関 (N.S.)

iii) SGrS

軽症では 0.0661 ± 0.0548 , 中等症では 0.0641 ± 0.0530 , 重症では 0.113 ± 0.197 で, 各群間に有意差は認めなかった。

iv) SGrS/GrSc

軽症では 0.258 ± 0.173 , 中等症では 0.251 ± 0.206 , 重症では 0.653 ± 1.35 であった。重症では軽症より5%以下の危険率で有意に高値であったが, 他の群間には有意差は認められなかった(表7)。

4. 気管支喘息におけるアストグラフの各指標間の相関

1) GrSc と Dmin

相関係数 0.42 で, 0.1%以下の危険率で有意の正の相関を認めた(図1)。

2) GrSc と SGrS

相関係数 0.21 で, 5%以下の危険率で弱い正の相関を認めた(図2)。

3) Dmin と SGrS

有意の相関を認めなかった。

4) Dmin と SGrS/GrSc

有意の相関を認めなかった(図3)。

考 察

Szentivanyi ら¹⁰⁾ の β -blockade 説以来, 自律神経系と気管支喘息の病態および気道過敏性との関連が検討され, その重要性が指摘されている。アセチルコリンやその誘導体であるメタコリンについても, その気道収縮作用の機序として, 直接気管支平滑筋のアセチルコリン(副交感神経)受容体に作用する経路と, 迷走神経系の反射を介する経路との2つが知られている²⁾。したがって, メタコリンに対する気道過敏性の亢進は, 炎症による気管支粘膜の cough receptor や irritant receptor の露出や粘膜の透過性亢進による受容体への刺激の増加¹¹⁾, 迷走神経系反射路の反応亢進, 抑制神経系である交感神経系¹⁰⁾や非コリン非アドレナリン抑制神経系の blockade^{12) 13)}, 気管支平滑筋の受容体の変化, 気管支平滑筋自体の反応性亢進¹⁴⁾, 気道の形質細胞, 白血球やリンパ球からのヒスタミン, セロトニン, プロスタグランジン, トロンボキサン, ロイコトリエン等の化学伝達物質の遊離¹⁵⁾等の多くの要因が複雑に関連していると考えられる。

また, 上気道炎後は6週間にわたり気道過敏性が亢進する^{16) 17)}とされており, 気道過敏性の検査前少なくとも6週間以上は感冒等の上気道炎に罹患していないこと

が必要である。喫煙者では, 非喫煙者に比べ気道過敏性が亢進するという報告があり^{18) 19)}, 喫煙者の気道過敏性を評価する時に考慮する必要がある。また, 女性は男性よりメタコリンに対する反応閾値が低いという報告もある²⁰⁾。気管支喘息患者では, 重症になるとステロイド剤を使用することが多いが, ステロイド剤の使用によりメタコリンに対する反応性が抑制される²¹⁾。

また, 気道の非特異的物質に対する反応性をみる気道過敏性検査時には, 吸入する物質による差異の他に, 吸入させる方法や, 反応の指標となる呼吸機能の指標による差異が認められ, 種々の因子が測定に影響を与えることが指摘されている²⁾。努力呼吸を要する FEV_{1.0} を指標とする場合は, 気管支喘息患者では深吸気により気道の緊張が増加することが知られている^{6) 22)}。この原因としては, 深吸気による一過性の迷走神経の緊張亢進が考えられている^{23) 24)}。このため, 従来行われてきた FEV_{1.0} を指標とすると気道過敏性が過大に評価される可能性がある。しかし, ボディボックスにより安静換気で行う SGaw は, 高価な装置を必要とし, 測定が煩雑であり, かつ連続的に測定できない欠点がある。滝島ら⁸⁾ は, 安静換気で連続的にオキシレーション法により呼吸インピーダンスを測定し, コンピューターにより位相差法で呼吸抵抗を算出して, XY レコーダー上に連続的に表記することにより, 深吸気や強制呼吸による影響を除きかつ呼吸抵抗をモニターできることにより, 安全に吸入誘発試験を実施できる装置を開発しアストグラフとして発表した。

今回, 著者らはこのアストグラフを用いて, 気管支喘息の他に, COLD, サ症, 間質性肺炎に塩化メタコリン吸入試験を行い検討した。

1. 各疾患群間の検討

従来より, 気管支喘息では, 気道過敏性の亢進が健常者に比し明らかに認められると考えられている^{25) 26) 27)}。慢性気管支炎等の COLD においても, 気道過敏性の亢進している例が多いと報告されている^{3) 28)}。今回の成績では, 初期呼吸コンダクタンス(GrSc)が, 気管支喘息と COLD で他より低値であり, 気道閉塞が強いと考えられた。一方, 気道感受性閾値(Dmin)では, 気管支喘息が最も低く, 次いで間質性肺炎, COLD およびサ症であり, 健常者に比し有意に低値であった。前述のように, 気道過敏性の亢進は種々の因子により影響され, 気管支喘息においてより顕著ではあるが, 気道に変化をおこす他の呼吸器疾患においても, その神経受容体の反射亢進や化学伝達物質の遊離亢進等の結果として, 健常

者より明らかな気道過敏性の亢進をきたすものと考えられる。気道反応性 (SGrs, SGrs/Grs c) については, Orehek ら²⁹⁾ により, カルバコール吸入の SGaw を指標として bronchial sensitivity (PD₂₅ SGaw) と bronchial reactivity (PD₂₅~PD₆₀ SGaw) を検討し, 気管支喘息では健常者より bronchial sensitivity および bronchial reactivity がともに高く, bronchial reactivity の亢進がより明らかであったと報告して以来, 多くの報告がある。飛田ら³⁰⁾ もアストグラフによる塩化メタコリン吸入試験を行い Dmin については, 健常者では全例 50 単位以上で, 慢性気管支炎では 63% が 50 単位以下で反応を示し, また SGrs/Grs c については, 気管支喘息では慢性気管支炎と健常者より有意に高値であったと報告した。今回の成績では, SGrs/Grs c は気管支喘息では他より明らかな高値を示さず, むしろ健常者がより高い傾向を示した。このことは, 健常者では Dmin が大きいためにメタコリン濃度が濃い時点で気道反応性をみるためと考えられる。

2. 気管支喘息の病型別検討

外因性と内因性では, Grs c には有意差は認めず, Dmin にも有意な差は認められなかった。これは従来の報告とも一致する³¹⁾。SGrs と SGrs/Grs c は, 外因性が内因性より有意に高かった。これは, 外因性では, 平均罹患年数が内因性より有意に長く, 気管平滑筋の肥厚¹⁴⁾ の差により反応性が亢進していると考えられる。しかし, その他の原因により平滑筋自体の反応性に差があるか否かは不明である。

3. 気管支喘息の重症度別検討

Grs c は, 重症で低い傾向が認められたが, 有意差は認めなかった。Dmin は, 中等症で軽症より有意に低く, 気道感受性の亢進が認められたが, 重症では軽症や中等症との間に有意差が認められなかった。これは, 重症ではステロイド剤を服用している例が多かったことによる²¹⁾ と考えられる。SGrs と SGrs/Grs c については, SGrs/Grs c が重症で軽症より有意に高値であり, 気道反応性の亢進が認められたが, 平均罹患年数が長いことによるのかもしれない。

4. 気管支喘息におけるアストグラフの各指標間の相関

1) Grs c と Dmin

飛田ら³⁰⁾ はアストグラフによる塩化メタコリン吸入試験を行い, 気管支喘息では, Grs c と Dmin の間には相関を認めなかったと報告している。また, Chung ら³²⁾ も健常者にメタコリン吸入で気道収縮をおこした

後にヒスタミン吸入試験を行い, 気道感受性 (PD₃₅ SGaw) は変化せず, 気道反応性のみ初期 SGaw の低下に比例して低下したと報告している。今回の結果では, Grs c と Dmin の間には弱い正の相関を認めた。これは, Sivertsson ら³³⁾ や Bahous ら³⁾ の初期の気道径 (%FEV_{1.0}, %MMF) と気道感受性 (PC₂₀) が相関するという報告と一致する。したがって, 気道感受性の評価には初期気道閉塞の影響を考慮する必要がある。

2) Grs c と SGrs

飛田ら³⁰⁾ は, 気管支喘息にアストグラフによる塩化メタコリン吸入試験を行い, Grs c と SGrs の間に有意の相関を認めた。しかし, Rubinfeld ら³¹⁾ は, 気管支喘息で初期 SGaw と気道反応性 (Δ SGaw / Δ t) との間に相関を認めなかったと報告している。今回の結果では, Grs c と SGrs の間に弱い正の相関を認め, アストグラフで気道反応性を評価する時には, Grs c の影響を除くため SGrs より SGrs/Grs c で比較することが望ましいと考えられた。

3) Dmin と SGrs, SGrs/Grs c

気道感受性と気道反応性の相関については多くの報告がある。初めて気道反応性を報告した Orehek らは²²⁾, 気道感受性と気道反応性は相関せず, 異なる機序により決定されると考えた。飛田ら³⁰⁾ も, アストグラフによる塩化メタコリン吸入試験では相関を認めていない。Habib ら³⁴⁾ や Woolcock ら³⁵⁾ も健常者と気管支喘息患者を検討し, 両者に相関はなかったと報告している。今回の成績でも, Dmin と SGrs/Grs c の間には相関は認められず, 気道感受性と気道反応性は別の機序により決定されると考えられる。

結 論

1) 気管支喘息, COLD, サ症, 間質性肺炎, 健常者を比較検討した結果, 気道過敏性 (感受性) は気管支喘息で最も高く, 健常者との間に明らかな差を認め, アストグラフ法でも気道過敏性の評価は正確に行えると考えられた。また, COLD, サ症, 間質性肺炎等でも, 健常者に比し気道過敏性の亢進が認められた。

2) 気管支喘息の病型別検討では, 外因性と内因性の間に, 気道過敏性 (感受性) の差は認められなかった。

3) 気管支喘息の重症度別検討では, 中等症で軽症より気道過敏性 (感受性) の亢進が認められたが, 他の群間に差はなかった。

4) 気管支喘息におけるアストグラフの各指標間の相関については, (1) Grs c と Dmin の間に 0.1% 以下

の危険率で有意の正の相関が認められ、(2) Grs c と SGrS の間に5%以下の危険率で弱い正の相関が認められたが、(3) Dmin と SGrS および SGrS/Grs c の間には相関が認められなかった。

参 考 文 献

- 1) Tiffeneau, R.: Cholinergic and histaminic hypersensitivity of lung of the asthmatic. *Acta. Allergol., Suppl.* 5: 187~221, 1958.
- 2) Simonsson, B. G., (山川育夫抄訳): 気管支喘息における気道の Hyperreactivity と、関連する諸問題. 呼と循, 28: 575~582, 1980.
- 3) Bahous, J., Cartier, A., Ouimet, G., Pineau, L. and Malo, J.L.: Nonallergic bronchial hyperreactivity in chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: 216~220, 1984.
- 4) Bechtel, J.J., Starr, T., Dantzker, D.R. and Bower, J.S.: Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 124: 759~761, 1981.
- 5) MönKäre, S., Haahtela, T., IKonen, M. and Laitinen, L.A.: Bronchial hyperreactivity to inhaled histamine in patients with farmer's lung. *Lung*, 159: 145~151, 1981.
- 6) Fish, J.E., Peterman, V.I. and Cugell, D.W.: Effects of deep inspiration on airway conductance in subjects with allergic rhinitis and allergic asthma. *J. allerg. clin. immunol.*, 60, No1: 41~46, 1977.
- 7) Gimeno, F., Berg, W.C., Sluiter, H.J. and Tammeling, G.J.: Spirometry-induced bronchial obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 105: 68~74, 1972.
- 8) Takishima, T., Hida, W., Sasaki, H., Suzuki, S. and Sasaki, T.: Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacholine. *Chest*, 80: 600~606, 1981.
- 9) Cotes, J.E.: Lung function 4th ed.: Lung function throughout life, ed., Blackwell, p 329, Scientifics Publ. (Oxford), 1979.
- 10) Szentivanyi, A.: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 42: 203~232, 1968.
- 11) Simonsson, B.G., Jacobs, F.M. and Nadel, J.A.: Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. *J. Cl. Invest.*, 46: 1812~1818, 1967.
- 12) Diamond, L. and Donnel, M.: A nonadrenergic vagal inhibitory pathway to feline airways. *Science*, 208: 185~188, 1980.
- 13) Irvin, C.G., Boileau, R., Tremblay, J., Martin, R.R. and Macklem, P.T.: Bronchodilatation noncholinergic, nonadrenergic mediation demonstrated in vivo in the cat. *Science*, 207: 791~792, 1980.
- 14) Hossain, S.: Quantitative measurement of bronchial muscle in men with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 107: 99~109, 1973.
- 15) 北村 論: Chemical mediator. 医学のあゆみ, 117: 593~600, 1981.
- 16) Empey, D.W., Laitinen, L.A., Jacobs, L., Gold, W.M. and Nadel, J.A.: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113: 131~139, 1976.
- 17) Picken, J.J., Niewoher, D.E. and Chester, E.H.: Prolonged effects of vagal infections of the upper respiratory tract upon small airways. *Am. J.Med.* 52: 738~746, 1972.
- 18) Buczko, G.B., Day, A., Vanderdoelen, J.L., Boucher, R. and Zamel, N.: Effects of cigarette smoking and short-term smoking cessation on airway responsiveness to inhaled methacholine. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: 12~14, 1984.
- 19) Kabiraj, M.U., Simonsson, B.G., Groth, S., Björklund, A., Bülow, K. and Lindell, S.E.: Bronchial reactivity, smoking, and alpha 1-antitrypsin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126: 864~869, 1982.
- 20) Zamel, N.: Threshold of airway response to inhaled methacholine in healthy men and women. *J. Appl. Physiol.*, 56: 129~132, 1984.
- 21) Israel, R.H., Poe, R.H., Wicks, C.M.,

- Greenblaff, D. W. and Kalley, M. C.: The protective effect of methylprednisolone on carbacol-induced bronchospasm. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **130**: 1019~1022, 1984.
- 22) Orehek, J., Gayrard, P., Gimaud, C. and Charpin, J.: Effect of maximal respiratory maneuvers on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people. *British Med. J.*, **18**: 123~125, 1975.
- 23) Zamel, N., Hughes, D., Levinson, H., Fairshter, R. D. and Gelb, A.F.: Partial and complete maximum expiratory flow-volume curves in asthmatic patients with spontaneous bronchospasm. *Chest*, **83**: 35~39, 1983.
- 24) Gayrard, P., Orehek, J., Grimaud, C. and Charpin, J.: Bronchoconstrictor effects of a deep inspiration in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **111**: 433~439, 1975.
- 25) Townley, R.G., Ryo, U.Y., Kolotkin, B.M. and Kang, B.: Bronchial sensitivity to methecholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, **56**: 429~442, 1975.
- 26) 牧野荘平: 気管支喘息における吸入試験の研究(II)(アセチルコリン吸入試験). *アレルギー*, **13**: 32~39, 1964.
- 27) 牧野荘平: 気管支喘息における定量的アセチルコリンおよびヒスタミン吸入試験. *アレルギー*, **15**: 29~36, 1966.
- 28) 佐竹辰夫, 高木健三: 気管支喘息・病因論. *医学と薬学*, **5**: 369~376, 1981.
- 29) Orehek, J., Gayrard, P., Smith, A. P., Grimaud, C. Charpin, J.: Airway response to carbacol in normal and asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **115**: 937~943, 1977.
- 30) 飛田 渉, 滝島 任: Sensitivity and reactivity of the airway. *呼と循*, **30**: 545~549, 1982.
- 31) Rubinfeld, A.R. and Pain, M.C.F.: Relationship between bronchial reactivity, airway caliber, and severity of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **115**: 381~387, 1977.
- 32) Chung, K.F. and Snashall, P.D.: Effect of prior bronchoconstriction on the airway response to histamine in normal subjects. *Thorax*, **39**: 40~45, 1984.
- 33) Sivertsson, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension. *Acta. Phys. Scand.*, Suppl. **343**: 14~19, 1970.
- 34) Habib, M.P., Paré, P.D. and Engel, L.A.: Variability of airway responses to inhaled histamine in normal subjects. *J. Appl. Physiol.*, **47**: 51~58, 1979.
- 35) Woolcock, A.J., Salome, C.M. and Yan, K.: The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **130**: 71~75, 1984.

(昭和61年9月16日受付)