Exercise-induced Asthma における呼吸性熱喪失および 呼吸性水分喪失に関する研究

*太田 久彦

A Study of Respiratory Heat Loss and Water Loss in Exercise-induced Asthma

Hisahiko Ohta, M.D.

Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Tokorozawa

The Phenomenon of exercise-induced asthma (EIA) is commonly observed among the patients with bronchial asthma. Respiratory heat loss (RHL) or respiratory water loss (RWL) is thought to be an initial stimulus responsible for provoking EIA. In order to determine whether dynamic changes in RHL and RWL during exercise have any relation to EIA, normal controls, EIA(+) asthmatics and EIA(-) asthmatics were examined by an exercise test under exposure to cold atmosphere (5~6°C). The following parameters were measured continuously; convective heat loss (CHL), RWL, evaporative heat loss (EHL), water concentration of expired air, and RHL. Elevation of CHL, EHL, RWL and RHL were observed during exercise. The values of RWL, EHL and RHL were significantly higher in EIA(+) patients than in normal subjects during exercise. Water concentration of expired air was higher in asthmatics during both rest and exercise. Therefore it was concluded that water loss was greater in EIA(+) asthmatics than in normal subjects. Since water which is lost from the airway is supplied by the bronchial circulation, it could be assumed that bronchial artery blood flow were greater in EIA(+) asthmatics.

Key words : exercise-induced asthma, respiratory water loss, respiratory heat loss, plasma histamine, plasma catecholamine

緒 言

気管支喘息を中心とした慢性気道疾患患者の中に、急激に冷気に曝された時に息苦しさを訴える者のあることは、臨床的に古くから知られており、実際に冷気を吸入した際に、気道抵抗が上昇することも確認されている¹⁾。また気管支喘息患者では激しい運動をした後に、喘息発作を起こすことがしばしば経験され、exercise-induced asthma (EIA) と呼ばれている。冷気吸入や運動によって気管支攣縮が引き起こされる理由として、現在呼吸性熱喪失 respiratory

heat loss (RHL) による気道の温度低下や呼吸性水分喪失 respiratory water loss (RWL) による気道の粘液の浸透圧の変化が考えられている。

RHL は convective heat loss (CHL) と evaporative heat loss (EHL) の和として求められる。筆者は先に健常者を対象にして、常温環境と低温環境で運動負荷試験を行い、低温環境では運動負荷中の CHL が有意に増加し、EHL, RHL も増加する傾向にあることを示した²⁾。気管支攣縮と RHL の関わりについては多くの研究がなされているが、運動負荷の最中の気道からの熱喪失・水分喪失の継時的変動と、その後に引き続いて起きる気管支攣縮との関連

*防衛医科大学校第3内科
(主任：高谷 治教授)

について検討した報告は比較的少なく, Anderson ら³⁾の気管支喘息患者を対象とした報告が知られているが, 健常者と喘息患者を比較検討した報告としては, Deal ら⁴⁾の食道温と EIA の関連をみた仕事知られているだけである。そこで今回, 熱喪失と水分喪失をおのおの直接継続的に測定する測定システムを用いて, 健常者と喘息患者を対象に気道からの熱喪失・水分喪失の変化が常温よりも強く現われる低温環境で運動負荷試験を行い, 負荷中の熱喪失・水分喪失の変化について検討し, 合わせて気管支攣縮と関わっていると考えられているヒスタミン, カテコールアミンの運動負荷前後での変動についても検討した。

対 象

対象は外来通院中の成人気管支喘息患者13名で, 年齢は19~55歳 (平均38.5歳), 男子6名, 女子7名で, 臨床型は外因型8名, 内因型5名, 全員日本アレルギー学会の重症度判定基準で軽症に該当していた。また気管支喘息以外の心肺疾患を有する者はいなかった。比較対照として, 心肺疾患を有しない健常者13名, 全員男子で, 年齢21~32歳 (平均25.5歳) を対象とした。

方 法

寒冷曝露および運動負荷のプロトコルを図1に示す。寒冷曝露には人工気象室 (タバイ社製) を使用した。この人工気象室は容積16.8 m³で, 室温は常に5~6℃の間に維持した。相対湿度は0%の乾燥気とした。室内の空気はゆっくりとした換気を行っており運動負荷に伴う室内のCO₂の蓄積は認められなかった。

呼吸吸気の温度測定と水蒸気分圧を含めた呼吸ガス分析は, シリコン製フェイスマスク (Bird 社製) を顔面につけて行った。温度測定には小熱容量高感度サーミスター (タカラ工業製, 90%応答150 msec) を用い, センサー部分を口唇より55 mm の位置に置いた。呼吸ガス分析用質量分析計 (Westron, WSMR-1400) は, H₂O 測定チャンネルのついた磁場型質量分析計で, サンプリングガス導入ラインすべてにわたり加温恒温化することで良好な水蒸気分圧測定応答を得ている (90%応答250 msec)。サーミスター, pneumotachograph, 質量分析計の電気信号は, A/D 交換してパソコンに入力し on-line で数値処理し, 出力した。このシステムを用いることで分時換気量 ($\dot{V}_E$), 酸素消費量 ($\dot{V}_{O_2}$), 呼吸性水分喪失 (RWL), convective heat loss (CHL), evaporative heat loss (EHL), 呼吸性熱喪失 (RHL) 等を継続的に求めた。RWL の値は37℃ 1 気圧での体積 (ml) で表わした。EHL は RWL に水の気化熱を乗じた値として求めた。

RHL は EHL と CHL の和として求められ, 次式のように表わされる⁵⁾。

$$\begin{aligned} RHL = & \frac{18}{22.4} \cdot \frac{273}{310} \cdot \gamma \cdot \dot{V}_{H_2O} \\ & + \frac{7}{2} \cdot \frac{R}{J} \cdot \frac{273 \cdot (P_B - 47)}{22.4 \times 310 \times 760} \cdot \dot{V}_E \cdot \\ & (T_e - T_i) \end{aligned} \quad (1)$$

T_e : Temperature of expired air

T_i : Temperature of inspired air

$\dot{V}_{H_2O}$: RWL

この式の第1項は EHL に相当し, 第2項は

図1 実験プロトコル

CHL に相当する。

被検者は検査室に着いてから15分間休憩し、呼吸困難がなく、喘鳴を聴取しないことを確認してから肺機能 (FEV_{1.0}, FVC, PFR) を測定した。肺機能測定にはチェスト社製オートスパイラー498を用いた。血漿ヒスタミン、カテコールアミン測定のための静脈採血を肘静脈より行ってから人工気象室に入室した。室内では被検者は普段着の上に防寒用ジャンパーを着用し、冷気に直接曝される部位は気道、顔面および両手だけとした。入室後10分間安静坐位を保ってから、2回目の肺機能測定を行い、次いでフェイスマスクを顔に付け、呼気ガス分析を開始した。5分後より自転車エルゴメーター (マインハート社, KEM-3) で運動負荷をかけた。負荷方法は回転数60 cpm で、最初の2分間は50 watt, 続く8分間を80 watt とした。心電図 (フクダ電子) をモニターし、心拍数と心電図波形を監視した。運動負荷中は呼吸音を聴診器で聴取し続け、wheezing を聴取した場合はその時点から1分以内に負荷を中止した。負荷終了後5分間エルゴメーター上で休みながら呼気ガス分析を続け、5分目にマスクをはずして肺機能測定を行った。負荷終了後10分で2回目の静脈採血をして人工気象室を退室し、退室後5分で肺機能測定を行った。

ヒスタミン、カテコールアミンは EDTA 入り容器で採血し直ちに氷冷し、速やかに 4°C で血漿分離し、-70°C で凍結保存した検体で測定した。ヒスタミンは Shore の蛍光法 (小松の変法)⁶⁾ で測定した。カテコールアミンは HPLC⁷⁾ で測定した。

FEV_{1.0} の変化率 (%change) は人工気象室入室前の値を基準とした。EIA の強さの指標とし

て入室前 FEV_{1.0} 値に対する入室以後の FEV_{1.0} の最大の低下率 (Δ FEV_{1.0}max (%)) を用いた。

EIA 陽性の判定は Cropp の基準⁸⁾ に従い FEV_{1.0} の最大低下率20%以上あるいは FVC の最大低下率10%以上、これに臨床所見を加味して判定した。

気管支喘息患者に対しては気管支拡張剤, beclomethasone は12時間以上, disodium cromoglycate は24時間以上休薬させた上で検査を行った。

統計学的有意水準の検定は Student の *t* 検定にて行い、*p* < 0.05 を有意とした。

結 果

1) 安静時呼吸機能 (表1)

FEV_{1.0} と FVC の正常値として Yokoyama の予測式⁹⁾ を用いた。%FEV_{1.0} は対照群で 107.4 ± 10.1%, EIA 陽性群で 95.3 ± 20.2%, EIA 陰性群で 96.3 ± 13.8% であり、各群間に有意差は認めなかった。

%FVC は対照群で 97.2 ± 12.5%, EIA 陽性群で 96.3 ± 14.2%, EIA 陰性群で 98.2 ± 11.3% であり、各群間に有意差は認めなかった。

$\dot{V}_{50}$ は対照群で 4.80 ± 0.87 (1/sec), EIA 陽性群で 2.50 ± 1.12 (1/sec), EIA 陰性群で 2.89 ± 1.29 (1/sec) で、EIA 陽性・陰性群ともに対照群よりも有意に低値であった。

$\dot{V}_{25}$ は対照群で 2.13 ± 0.38 (1/sec), EIA 陽性群で 0.97 ± 0.42 (1/sec), EIA 陰性群で 1.04 ± 0.45 (1/sec) で、EIA 陽性・陰性群ともに対照群よりも有意に低値であった。

2) EIA の強さについて

運動後にみられた FEV_{1.0} の最大低下率 (Δ FEV_{1.0}max) を図2に示した。対照群 0.77 ±

表1 検査対象者の肺機能検査データ

		n (M : F)	Age (y.o.)	Height (cm)	FEV _{1.0} (ml) (%FEV _{1.0})	FVC (ml) (%FVC)	$\dot{V}_{50}$ (l/sec)	$\dot{V}_{25}$ (l/sec)
Normal		13 (13 : 0)	25.5 ± 3.0	168.2 ± 5.2	3812.3 ± 410.0 (107.4 ± 10.1)	4536.2 ± 568.8 (97.2 ± 12.5)	4.80 ± 0.87	2.13 ± 0.38
Asthmatics	EIA (+)	7 (2 : 5)	35.0 ± 11.0	158.6 ± 5.8	2371.4 ± 436.2 (95.3 ± 20.2)	3157.1 ± 518.9 (96.3 ± 14.2)	2.50 ± 1.12	0.97 ± 0.42
	EIA (-)	6 (4 : 2)	42.5 ± 11.7	163.0 ± 9.4	2686.7 ± 742.1 (96.3 ± 13.8)	3545.0 ± 930.0 (98.2 ± 11.3)	2.89 ± 1.29	1.04 ± 0.45

(Mean ± SD)

%FEV_{1.0} : observed FEV_{1.0} / FEV_{1.0} pred × 100

図2 対照群, EIA 陽性群および EIA 陰性群の 1 秒量減少率 ($\Delta FEV_{1.0max}$)

2.30 (%), EIA 陰性群 4.92 ± 1.45 (%), EIA 陽性群 21.0 ± 9.12 (%) であった。各 3 群間には有意差を認めた。EIA 陽性群に $\Delta FEV_{1.0max}$ が 20% 以上にならない者が 4 例いたが, このうち 3 例は運動負荷中に明らかな wheezing を聴取したことから, 1 例は FVC の最大低下率が 10% を超えていたことから EIA 陽性と判断した。

3) 運動負荷に伴う呼気ガス分析諸パラメーターの変動 (図 3~12)

各図には, 運動負荷時およびその前後 5 分間に測定されたパラメーターの経時的変化を示した。EIA 陽性群では運動負荷中に wheezing を明らかに聴取した被検者が, 10 分間の運動負荷を途中で中止しているため, 時間とともに被検者数が $7 \rightarrow 6 \rightarrow 5 \rightarrow 4 \rightarrow 3$ 例と減少している。EIA 陰性群では不整脈出現のためと疲労のために, 各 1 例が途中で運動負荷が中断されている。対照群では全例 10 分間の運動負荷を完了している。

呼気温度 (T_e) の変動 (図 3): 対照群, 喘息患者群ともに T_e は運動負荷開始とともに上昇し, 終了するとともに低下している。安静時の T_e は対照群, 喘息患者群でほぼ同じであるが, 運動負荷がすすむにつれて喘息患者群は対照群

図3 呼気温度 (T_e) の時間経過

* : significant difference between normal control and EIA(+)

: significant difference between normal control and EIA(-)

図4 分時換気量 ($\dot{V}_E$) の時間経過

図5 Respiratory water loss の時間経過

* : significant difference between normal control and EIA(+)

図6 呼気水分濃度の時間経過

* : significant difference between normal control and EIA(+)

※ : significant difference between normal control and EIA(-)

図7 Evaporative heat loss の時間経過

* : significant difference between normal control and EIA(+)

§ : significant difference between EIA(+) and EIA(-)

図8 Convective heat loss の時間経過

よりも Te は著明に上昇してゆくが、負荷の途中で EIA 陰性群は Te が次第に低下する傾向があった。一方、EIA 陽性群では Te は負荷終了まで上昇していった。EIA 陽性群は運動負荷中の大部分で対照群に比して Te は有意に高かった。EIA 陰性群は対照群と EIA 陽性群の間に入る傾向があったが、運動負荷前半では対照群との間にも有意差があった。

分時換気量 ($\dot{V}_E$) の変動(図4) : 各群ともに運動負荷が進むにつれて $\dot{V}_E$ が漸増し、負荷終了とともに減少した。いずれの時点においても

図9 Respiratory heat loss の時間経過

* : significant difference between normal control and EIA(+)

§ : significant difference between EIA(+) and EIA(-)

図10 呼気水分濃度と $\dot{V}_E$ の関係

○ : normal control $y = -0.003x + 2.09$, $r = -0.121$

▲ : EIA(+) $y = 0.0056x + 2.30$, $r = 0.352$

■ : EIA(-) $y = 0.0040x + 2.27$, $r = 0.170$

図11 Wheezing 聴取前と聴取中における $\dot{V}_E$ の変化

図12 RHL と $\Delta FEV_{1.0} \max$ の関係

A: Total RHL と $\Delta FEV_{1.0} \max$

B: 運動負荷最後の1分間の RHL と $\Delta FEV_{1.0} \max$

図13 運動負荷に伴う血漿ヒスタミンの変動

図14 運動負荷に伴う血漿アドレナリンの変動

図15 運動負荷に伴う血漿ノルアドレナリンの変動

3 群間に有意差はなかった。

呼吸性水分喪失 (RWL) の変動 (図 5) : 各群ともに運動負荷の経過とともに RWL は増加し, 負荷終了とともに減少した。安静時の RWL は 3 群間に差がなかったが, 運動負荷の進行とともに EIA 陽性群で RWL は著明に増加しており, 負荷前半では対照群との間に有意差を認めた。EIA 陰性群は EIA 陽性群と対照群の中間に入る傾向があった。

呼気水分濃度の変動 (図 6) : 呼気水分濃度は呼吸性水分喪失を分時換気量で除した形で表現される。ここで求めた値に 7.08 を掛けることで, 従来から使われてきた mg/l の単位に変換することが可能である。各群ともに運動負荷に伴う呼気水分濃度の有意な変動はみられなかった。ほぼ全経過を通じて EIA 陽性群, 陰性群ともに呼気水分濃度は対照群よりも有意に高くなっていたが, EIA 陽性群と陰性群の間には有意差はなかった。

Evaporative heat loss の変動 (図 7) : 各群ともに運動負荷の経過に伴って EHL は増大している。安静時には 3 群間に差がみられないが, 運動負荷中の EHL は EIA 陽性群で最も高くなっており, 対照群に対しては有意差を認めた。

Convective heat loss の変動 (図 8) : 各群ともに運動負荷中に CHL が増大しているが, 3 群間には有意差を認めなかった。

呼吸性熱喪失 (RHL) の変動 (図 9) : 各群ともに運動負荷中に RHL が増大しており, 運動負荷中の RHL は EIA 陽性群で最も高くなっており, 対照群に対しては有意差を認めた。

分時換気量と呼気水分濃度の関係 (図 10) : 呼気水分濃度が換気量に依存しているかどうかを調べるために両パラメーターの相関図を描いた。各群ともに呼気水分濃度と分時換気量の間には有意な相関関係はみられなかった。

Wheezing と分時換気量の関係 (図 11) : 運動負荷中の聴診所見として wheezing を聴取した者は EIA 陽性群 7 例中 6 例であった。wheezing は気管支攣縮によって生じることから, wheezing を聴取する場合は換気状態に何らかの変化が起きていると予想される。そこで wheezing を聴取する前の 1 分間と聴取しはじめてからの 1 分間の分時換気量を図 11 に示した。1

例を除いて分時換気量は減少しているが統計的には有意な減少とは言えなかった。

呼吸性熱喪失 (RHL) と $\Delta FEV_{1.0} \max$ (図 12 A, B) : EIA 陽性群の $\Delta FEV_{1.0} \max$ と RHL の関係をみるために, 運動負荷全体での RHL と $\Delta FEV_{1.0} \max$ で散布図を描いたが, 両者の間には有意な相関はなかった。運動負荷最後の 1 分間の RHL と $\Delta FEV_{1.0} \max$ の間にも有意な相関はなかった。

血漿ヒスタミンの変動 (図 13) : 人工気象室入室前と運動負荷終了後の血漿ヒスタミンの値は, 対照群 $0.306 \pm 0.128 \rightarrow 0.355 \pm 0.136$ ($\mu\text{g}/\text{dl}$), EIA 陽性群 $0.399 \pm 0.312 \rightarrow 0.524 \pm 0.396$ ($\mu\text{g}/\text{dl}$), EIA 陰性群 $0.438 \pm 0.217 \rightarrow 0.292 \pm 0.118$ ($\mu\text{g}/\text{dl}$) であった。各群とも運動負荷前後での有意な変動はなく, また 3 群間での有意な差は認められなかった。

血漿アドレナリンの変動 (図 14) : 血漿アドレナリンの変動は, 対照群 $0.0241 \pm 0.0163 \rightarrow 0.0242 \pm 0.0116$ (ng/ml), EIA 陽性群 $0.0157 \pm 0.0113 \rightarrow 0.0143 \pm 0.0127$ (ng/ml), EIA 陰性群 $0.0220 \pm 0.0148 \rightarrow 0.0240 \pm 0.0114$ (ng/ml) であった。各群とも運動負荷前後での有意な変動はなく, また 3 群間での有意な差は認められなかった。

血漿ノルアドレナリンの変動 (図 15) : 血漿ノルアドレナリンの変動は, 対照群 $0.183 \pm 0.0624 \rightarrow 0.303 \pm 0.125$ (ng/ml), EIA 陽性群 $0.204 \pm 0.0864 \rightarrow 0.330 \pm 0.140$ (ng/ml), EIA 陰性群 $0.262 \pm 0.104 \rightarrow 0.356 \pm 0.0673$ (ng/ml) で, いずれの群も運動負荷後ノルアドレナリンは有意に上昇していたが, 3 群間には有意差は認められなかった。

考 察

今回の検討において運動負荷のプロトコールは Cropp の標準法⁹⁾にほぼ準拠している。運動負荷が 5°C という低温環境で行われており, 同じ負荷量であっても常温環境よりも低温環境の方が気管支攣縮が誘発されやすいことを考慮して, 運動負荷量は一般に行われている負荷量としては低目に設定した。13 人の気管支喘息患者のうち 7 人が EIA 陽性になったことから, 今回の負荷量は過少ではないと考えた。

気管支喘息ではヒスタミン、アセチルコリン、 SO_2 等の種々の非特異的刺激に対して気道の過敏性が亢進していることが特徴とされ、診断基準の中にも取り入れられている。EIAもこのような気道過敏性亢進の1つとして考えられる。

EIAの成因をめぐる議論の中で気管支攣縮をもたらす最初の刺激として考えられているのが呼吸性熱喪失と呼吸性水分喪失である。普通の安静呼吸状態では吸入気は鼻咽腔を通過する際に 37°C 飽和水蒸気圧に加温加湿されるが、吸気温度が下がるほど、または乾燥気になるほど、吸入気の加温加湿の場は胸腔内気道へと入っていく。換気量が大きくなるほどこの傾向は著しくなり、加温加湿で熱が奪われるために気道は冷却されることになる。この気道の冷却は食道温の低下として間接的に確認されたが⁴⁾、その後McFaddenら¹⁰⁾によって気道内に挿入したサーミスターによる直接計測によっても証明された。運動負荷中の吸入気を加温加湿するとEIAが著明に抑制されることがStraussら¹¹⁾によって示され、さらにDealら¹²⁾によって運動負荷中のRHLと $\Delta\text{FEV}_{1.0\text{max}}$ との間には極めて密接な正の相関関係が存在することが報告されている。DealらがRHLの算出に用いた式：

$$\text{RHL} = \dot{V}_E \cdot [\text{HC}(\text{Ti} - \text{Te}) + \text{HV}(\text{WCi} - \text{WCe})] \quad (2)$$

HC : heat capacity of air

HV : latent heat of vaporization of H_2O

WCi : water content of inspired air

WCe : water content of expired air

はRHLをCHLとEHLに分けて考えている点で今回筆者が用いた式(1)と本質的に同一である。式(2)から分かるようにRHLは換気量によっても変動し、hyperventilationによって運動の場合と同じレベルまで換気量を上げた時もEIAが引き起こされる¹³⁾。すなわちEIAの誘発には運動は必須のものではなく、換気量の上昇、吸気温度の低下、吸気水分濃度の低下といったRHLを増大させる条件が整えば良いと言える。しかし、この3条件の中でRHLを最も大きく増大させ得るのは換気量である。

健常者の場合でも換気量が著しく大きく、かつ吸気温度が低い時には気管支攣縮が生じうる

と言われている¹⁴⁾。一般的に気管支喘息の患者では健常者にとって全く問題がない程度のRHL, RWLのストレスが刺激になって気管支攣縮が生じる。すなわちRHL, RWLの刺激に対して気道が過敏に反応していることが気管支喘息の1つの特徴といえる。Dealら¹²⁾は同世代の健常者と気管支喘息患者に同程度の運動負荷をかけ、その際の食道温を測定することで気管の温度変化を推定している。それによると健常者も喘息患者も同程度の気管温の低下があるにも関わらず、喘息患者では気管支攣縮の出現を認め、健常者には変化を認めていない。これもやはり気管支喘息における気道過敏性を示す所見と言える。

RHLの出現にRWLが大きく関与することはStraussら¹¹⁾、Dealら¹²⁾によっても指摘されているが、彼らはRWLをRHLの1因子すなわちevaporative heat lossとして捉え、水分喪失が強くなるほどEHLのために気道表面が冷却され気管支攣縮につながると考えている。これに対してAndersonら³⁾は吸入気を加温加湿してRHLが起きないようにした場合でも気管支攣縮が生じることから、熱喪失よりも水分喪失そのものを重要視している。Hahnら¹⁵⁾は温度・湿度の異なる吸入気を用いてRWLが一定の時はRHLが変わっても気管支攣縮の強さは変わらないこと、反対にRHLが一定でもRWLが減少すると気管支攣縮は著しく抑制されることを示した。気道粘膜からの水分喪失は気道表面液層の浸透圧を高張性に変えると考えられている。イヌを用いた実験では鼻呼吸から口呼吸に変えただけで気道表面液層の浸透圧が上昇することが報告されている¹⁶⁾。浸透圧の変化による気管支攣縮はEIAとは別個にエアロゾルの吸入によって確認されており、高張液、低張液のエアロゾルともに気管支攣縮をもたらす¹⁷⁾。In vitroの実験で高張液の中では好塩基球、肥満細胞からのヒスタミンの遊離が増加することが確認されており¹⁸⁾、これらはいずれもEIAを生じさせる最初の刺激としての水分喪失の重要性を支持するものである。

これまでのEIAをめぐる研究で運動負荷中の熱喪失、水分喪失の変動について検討したものとしてはAndersonら³⁾の喘息患児を対象と

した報告が知られているが、健常者と喘息患者を比較検討したものとしては Deal ら⁴⁾の仕事が知られているだけである。今回の成績では CHL は対照群, EIA 陽性群, EIA 陰性群の3群間に差がなかった。一方, RWL は安静時には対照群と喘息群で差がないが、運動負荷に伴って EIA 陽性群が対照群よりも高くなった。EHL も RWL と同様に EIA 陽性群で運動負荷中に対照群に対して有意に高値になっていた。これらのパラメーターは8分間の80watt 運動負荷の前半で有意に高くなり、後半では有意差がなくなっているが、これは EIA 陽性群の被検者数が運動負荷の進行とともに減少しているために有意差にならなかったものと思われる。これらの成績は EIA 発現における水分喪失の関与の大きいことを示唆しているが、同時に本来水分喪失に対して気道過敏性を持っていると考えられる EIA 陽性群で水分喪失が多いことを示していることになる。健常者と喘息患者の間に水分喪失の差がないことを予想している報告もあるが¹⁹⁾、今回のデータはそのような考えに対する反証になっている。

今回の3群の成績の評価で問題となりうるのは、各群の被検者の年齢の違いと対照群が男子のみで構成されていることである。年齢構成は対照群が25.5歳と最も若く、EIA 陽性群は35歳、EIA 陰性群は42.5歳で平均年齢が最も高かった。年齢の差と性の差が気道からの水分喪失、熱喪失に及ぼす影響については、これらに関して論じた報告が殆どないため、従来の成績をもとに議論することができないのが現状である。そこで今回の成績を用いて考察を加えると、水分喪失・熱喪失が大きな影響を受ける分時換気量に関しては²⁾安静時、運動負荷時ともに3群間に有意差はなかった(図4)、また CHL(図8)に関しても安静時、運動負荷時ともに3群間に有意差はなかったことから、この2つのパラメーターについては今回の被検者群には年齢、性の影響は少ないと思われる。RWL(図5)については運動負荷前には3群間で差はみられず、運動負荷時には平均年齢が最も高い EIA 陰性群が EIA 陽性群と対照群の中間的位置を占めていることから、年齢の差が RWL の動きに与える影響は少ないと思われる。呼気水分濃度

に関しては(図6) EIA 陽性群、EIA 陰性群ともに対照群よりも有意に高値になっている一方で、EIA 陽性群と EIA 陰性群の間には有意差がなかった。この呼気水分濃度の成績は年齢差、性差によるとするよりも、むしろ気管支喘息の病態そのものに起因する差と考えた方が妥当であろう。

気管支循環系は気管気管支の粘膜下で静脈叢を密に形成し、吸入気の加温加湿に重要な役割を果たしている。Baile ら²⁰⁾は雑種成犬を用いて気管気管支の血流量を測定し、乾燥冷氣(−20°C)のhyperventilation(HV)では加温加湿気のHVの場合よりも気管支動脈血流量($\dot{Q}_{br}$)が増加することを報告している。Parsons ら²¹⁾は羊を対象にした実験で加温乾燥気と加温加湿気でHVを行い、加温乾燥気で $\dot{Q}_{br}$ の増加を認めたとしている。このようにRWLが亢進している状況下で $\dot{Q}_{br}$ の増加していることが動物実験では確認されており、イヌと類似の静脈叢の血管構築を有する人間においても²²⁾同じことが起きていると考えられる。Wagner ら²³⁾は羊を用いた実験で、冷氣のHVで誘発した気管支攣縮が人為的に $\dot{Q}_{br}$ を増加させた場合に著明に改善されることを報告している。これらの報告と今回の成績を照らし合わせると、EIA 陽性群にみられたRWLの増加は $\dot{Q}_{br}$ をふやし気道表面液層が高張性になることを抑えることで少しでも気管支攣縮の発現を抑えようとする生体の反応のようにも思われる。またCaldwell ら²⁴⁾はCOPDとサルコイドーシスの患者では健常者と比較してRWLに差がないと報告している。彼らの報告と今回の成績を合わせると気管支喘息におけるRWLの増加はこれらの呼吸器疾患と気管支喘息とを分ける1つの特徴と言えるかも知れない。

呼気水分濃度(図6)でみると、EIA 陽性群、EIA 陰性群ともに安静時から運動負荷中にわたって対照群よりも高くなっていた。これは気管支喘息患者では寒冷曝露されると安静時においても $\dot{Q}_{br}$ が増加することを予想させる所見である。また呼気水分濃度は3群とも安静時から運動負荷時にわたって漸増する傾向がみられた。これはMitchell ら²⁵⁾の報告とほぼ同じ結果になった。Tabka ら²⁶⁾は健常者に加温乾燥気を

吸入させた場合に吸入開始後15分目に呼気水分濃度が低下することを観察しており, このことから乾燥気吸入時に気道粘膜の脱水, 浸透圧の上昇が起きることを推論している。今回の検討では人工気象室内で乾燥気を吸入し始めてから10分後に計測を始めているので, 彼らが報告したような吸入開始早期の変化が観察できなかったのかも知れない。呼気水分濃度と換気量の関係は図10に示したように有意な相関がなかったが, これは Ferrus ら²⁷⁾の健常者での成績と同じ傾向であった。

先にも述べたが Deal ら¹²⁾は運動負荷時の最後の1分間の RHL と運動負荷後の $FEV_{1.0}$ の減少率が相関すると報告しているが, これに対して RHL と $FEV_{1.0}$ の減少率の間には有意な相関はなかったとする報告もある³⁾。今回の成績では運動負荷時全体の RHL (total RHL) と Deal らの用いた運動負荷の最後の1分間の RHL に対して $\Delta FEV_{1.0}$ は有意な相関を示さなかった。データ数が少ないため厳密な議論はできないが, 少なくとも彼らが報告したような $r = 0.95$ といった関係は示しえないと思われた。

血漿ヒスタミンに関しての今回の成績では3群ともに運動負荷前後での有意な変動はみられず, また3群間にも有意差はみられなかった。気管支攣縮をもたらす最初の刺激としての RWL は気道表面液層の浸透圧を変えることで気道の肥満細胞や上皮細胞からのヒスタミン, ロイコトリエン, 好中球遊走因子といった chemical mediator の遊離を促す。ヒスタミンは直接気管支平滑筋に作用して攣縮をもたらす他に irritant receptor, 迷走神経を介して反射性に気管支攣縮をもたらすと言われている²⁸⁾。このように一般的には EIA の発現においてヒスタミンは重要な役割を果たしていると考えられているが^{29)~31)}, その関与を否定している報告もある³²⁾。

血漿カテコールアミンに関する今回の成績では, アドレナリンは3群ともに運動負荷前後で有意な変動を示さず, また3群間にも有意差はみられなかった。ノルアドレナリンは3群とも運動負荷後に上昇していたが, 3群間には有意差はなかった。アドレナリン, ノルアドレナリンの運動負荷に伴う上昇が EIA 陽性者では健

常者よりも低くなると言われているが³³⁾³⁴⁾, この意見に対しても健常者と EIA 陽性者で差がなかったとする報告もある³⁵⁾。

今回の検討ではヒスタミン, カテコールアミンともに EIA との有意な関連を示す所見が得られなかったが, この成績だけでは関連は否定できない。ヒスタミン, カテコールアミンには血中濃度に日内変動があると言われている³⁶⁾。今回, 実験の開始時刻を一定にしていけないので, 3群間に有意差がなかった理由の1つとしてこの日内変動の問題があるかも知れない。

気管支平滑筋の攣縮には chemical mediator や自律神経系が複雑に関与し合っているため, 単一の理論だけで全てを説明するのは難しいと思われる。

結 語

Exercise-induced asthma (EIA) の発現と運動負荷中の熱喪失, 水分喪失の関連を調べるために EIA 陽性の喘息患者, EIA 陰性喘息患者と健常者を対象に寒冷曝露下で運動負荷をかけた。

1. RWL, EHL, RHL は運動負荷前半で EIA 陽性群で対照群よりも有意に高かった。呼気水分濃度は安静時, 運動負荷時ともに喘息患者群で有意に高かった。これらのことから EIA には主に水分喪失が関わっていると思われた。また EIA 陽性の喘息患者では健常者よりも水分喪失が亢進していると考えられた。これは同時に $\dot{Q}_{br}$ の増大を予想させた。

2. RHL と $\Delta FEV_{1.0max}$ の間には有意な相関はみられなかった。

3. 血漿ヒスタミン, カテコールアミンの運動負荷に伴う変動には3群間に有意差はなかった。しかし EIA と chemical mediator, カテコールアミンは複雑に関係し合っているので, 今回の成績だけでは結論は出せない。

稿を終えるにあたり, 御指導御校閲を賜りました防衛医科大学校第3内科高谷 治教授に深謝いたします。本研究の遂行にあたり終始御協力を賜りました東京理科大学理工学部西功教授, 小川信夫先生, 御校閲を賜りました信州大学医学部第1内科草間昌三教授, 防衛医

科大学校耳鼻咽喉科井上鐵三教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Wells, R.E. Jr., et al.: Effects of cold air on respiratory airflow resistance in patients with respiratory-tract disease. *N. Engl. J. Med.*, 263: 268-273, 1960.
- 2) 太田久彦: 低温環境の肺血流量, 呼吸性熱喪失に及ぼす影響の検討, 日気食会報, 38, 374-384, 1987.
- 3) Anderson, S.D. et al.: Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur. J. Respir. Dis.*, 63: 459-471, 1982.
- 4) Deal, E.C. et al.: Esophageal temperature during exercise in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.*, 46: 484-490, 1979.
- 5) 西 功: 呼吸分析用質量分析計, 呼吸, 5: 152-162, 1986.
- 6) 小松道俊: 気管支喘息における Histamine に関する研究, アレルギー, 27: 67-74, 1978.
- 7) 西園寺克: 血中カテコールアミンの測定法, 臨床検査, 28: 504-511, 1984.
- 8) Cropp, G.J.A.: The exercise bronchoprovocation test: Standardization of procedures and evaluation of response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64: 627-633, 1979.
- 9) Yokoyama, T. and Mitsufuji, M.: Statistical representation of the ventilatory capacity of 2,247 healthy Japanese adults. *Chest*, 61: 655-661, 1972.
- 10) McFadden, E.R. Jr., et al.: Thermal mapping of the airways in humans. *J. Appl. Physiol.*, 58: 564-570, 1985.
- 11) Strauss, R.H. et al.: Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J. Clin. Invest.*, 61: 433-440, 1978.
- 12) Deal, E.C. et al.: Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J. Appl. Physiol.*, 46: 467-475, 1979.
- 13) Deal, E.C. et al.: Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J. Appl. Physiol.*, 46: 476-483, 1979.
- 14) O'Cain, C.F. et al.: Airway effects of respiratory heat loss in normal subjects. *J. Appl. Physiol.*, 49: 875-880, 1980.
- 15) Hahn, A. et al.: A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 575-579, 1984.
- 16) Boucher, R.C. et al.: Regional differences in airway surface liquid composition. *J. Appl. Physiol.*, 50: 613-620, 1981.
- 17) Eshenbacher, W.L. et al.: Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: 211-215, 1984.
- 18) Eggleston, P.A. et al.: Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 86-91, 1984.
- 19) Anderson, S.D. et al.: Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma—re-evaluation. *Eur. J. Respir. Dis.*, 67: 20-30, 1985.
- 20) Baile, E.M. et al.: Role of tracheal and bronchial circulation in respiratory heat exchange. *J. Appl. Physiol.*, 58: 217-222, 1985.
- 21) Parsons, G.H. et al.: Airway blood flow response to dry air hyperventilation in sheep (abstract). *Fed. Proc.*, 45: 2346, 1986.
- 22) McLaughlin, R.F. Jr., et al.: Subgross pulmonary anatomy in various mammals and man. *J. Am. Med. Assoc.*, 175: 694-697, 1961.
- 23) Wagner, E.M. et al.: Role of the bronchial circulation in cold air induced bronchospasm (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 133: 174, 1986.
- 24) Caldwell, P.R.B. et al.: Respiratory heat exchange in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.*, 26: 82-88, 1969.
- 25) Mitchell, J.W. et al.: Respiratory weight losses during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 32: 474-476, 1972.
- 26) Tabka, Z. et al.: Effect of breathing dry warm air on respiratory water loss at rest and during exercise. *Respir. Physiol.*, 67: 115-125, 1987.
- 27) Ferrus, L. et al.: Respiratory water loss. *Respir. Physiol.*, 39: 367-381, 1980.
- 28) Anderson, S.D.: Issues in exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 76: 763-772, 1985.
- 29) Lee, T.H. et al.: Neutrophil chemotactic activity and histamine in atopic and nonatopic subjects after exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: 409-412, 1984.
- 30) Lee, T.H. et al.: Exercise-induced release of histamine and neutrophilic chemotactic factor in atopic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70: 73-81, 1982.
- 31) Barnes, P.J. and Brown, M.J.: Venous plasma histamine in exercise and hyperventilation-induced asthma in man. *Clin. Sci.*, 61: 159-162, 1981.
- 32) Deal, E.C. et al.: Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in

- exercise-induced asthma. J. Clin. Invest., 65 : 659-665, 1980.
- 33) Barnes, P.J. et al.: Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. Thorax, 36 : 435-440, 1981.
- 34) Warren, J.B. et al.: Blunted sympathoadrenal response to exercise in asthmatic subjects. Br. J. Dis. Chest, 76 : 147-150, 1982.
- 35) Larsson, K. et al.: Sympathoadrenal reactivity in exercise-induced asthma. Chest, 82 : 560-567, 1982.
- 36) Barnes, P. et al.: Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. N. Engl. J. Med., 303 : 263-267, 1980.
- (別刷請求 : 〒359 埼玉県所沢市並木3-2)
防衛医科大学校第3内科
太田 久彦

(投稿受付 1987年6月29日 急載)