— 原 著 —

小児気管支喘息におけるアストグラフと 経皮酸素分圧の同時測定の問題点

市瀬裕美・目沢憲一・宮本幹夫・若林恒郎

日本医科大学小児科学教室 (主任：植田 稔教授)
指導：手代木正教授)

A study of bronchial sensitivity and bronchial reactivity using Astograph and transcutaneous oxygen tension in asthmatic children The problems of simultaneous measurement

Hiroimi Ichinose, Kazunori Mezawa, Mikio Miyamoto and Tsuneo Wakabayashi

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

Bronchial sensitivity and reactivity in 60 patients with bronchial asthma was measured using the Astograph and simultaneous transcutaneous oxygen tension [PtcO₂].

In spite of increasing respiratory resistance, there were some cases in which PtcO₂ did not show remarkable decrease.

The PtcO₂ percentage was defined as (basal value of PtcO₂ - bottom value of PtcO₂) / (basal value of PtcO₂).

The correlation between PtcO₂% and the basal value of PtcO₂ was relatively high ($r=0.42$, $n=58$, $p<0.005$).

The correlation between PtcO₂% and $\dot{V}50/Ht$ or $\dot{V}25/Ht$ was also relatively high ($r=0.41$, $n=45$, $p<0.01$, $r=0.49$, $n=45$, $p<0.001$, respectively).

In some cases of small airway obstruction or low basal value of PtcO₂, the PtcO₂% was smaller.

The patients of over 70% in FEV_{1.0}/VCP were in accord with that of over 70 mmHg in the basal value of PtcO₂.

The results suggest the recommended basal value of PtcO₂ to measure bronchial sensitivity and reactivity may be over 70 mmHg.

Key words: childhood asthma, Astograph, transcutaneous oxygen tension, bronchial hypersensitivity, bronchial hyperreactivity

緒 言

Correspondence to Hiroimi Ichinose, Department of Pediatrics, Nippon Medical School First Hospital, 3-5-5, Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102 Japan

Abbreviations:

PtcO₂: transcutaneous oxygen tension, VC: vital capacity, FVC: forced vital capacity, FEV_{1.0}: forced expiratory volume in one second, FEV_{1.0}%: forced expiratory volume in one second/forced vital capacity $\times 100\%$, FEV_{1.0}/VCP: forced expiratory volume in one second/vital capacity predicted, PEFR/Ht: peak expiratory flow rate/height, $\dot{V}50/Ht$: maximal expiratory flow rate at 50% of vital capacity/height, $\dot{V}25/Ht$: maximal expiratory flow rate at 25% of vital capacity/height

気管支喘息の患者に共通してみられる現象の一つとして、非特異的気道過敏性がある。その検査法の一つに、滝島ら¹⁾の開発したアストグラフがあり、小児科領域でも使用されているが、その有用性については杉本ら²⁾、永山ら³⁾、三橋ら⁴⁾、望月ら⁵⁾の報告にあり、またすでに著者らも報告⁶⁾したところである。しかし、低年齢児では判定に困難をおぼえるのが現状である。

アストグラフを用いてのメサコリン負荷において経皮酸素分圧を併用することについては、望月ら⁷⁻⁹⁾、加藤ら¹⁰⁾の報告にもあり、またすでに報告¹¹⁾したように、

両方法の閾値および反応性は相関し、経皮酸素分圧のみでも気道過敏性の評価ができることが判明している。

しかし、一部の症例では経皮酸素分圧からのみでは、気道過敏性の評価に困難を感じることもある。それは、経皮酸素分圧は換気のみならず呼吸状態の総合的な結果を反映するためであり、その低下反応について2, 3の検討を試みた。

研究対象および方法

対象は、当科アレルギー外来通院中の患者60人で、年齢は6～21歳であった。年齢構成は6～9歳33人、10～15歳23人、16歳以上4人であり、既報¹¹⁾の対象に一部の症例の追加を行った。測定時期は発作好発期を避け、主に7～8月の夏休みを利用し、測定時間は午後2時～4時の間とした。原則として抗喘息薬の服用については牧野らの吸入試験の標準法¹²⁾に従った。

測定にはチェスト社製アストグラフ(TCK-6000 M)を用い、呼吸抵抗の測定は3 Hzで行った。経皮酸素分圧はスイス・ロシュ社製Oxygen Monitor 632を用い、測定温度は45℃とし、測定部位は前腕内側とし、センサー貼付後検査まで30分以上安静とした。肺機能はチェスト社製Autospirom (Discom-14)を用いた。なお、VCの予測式は、6～12歳は徳永の式¹³⁾、13歳は金上らの式¹⁴⁾、14～17歳は金上らの式¹⁴⁾、18歳以上はBaldwinらの式¹⁵⁾を用い、FVCの予測値もVCの予測式から計算した。

生理食塩水吸入時の経皮酸素分圧の測定値を経皮酸素分圧の基準値とし、それが70 mmHg以上の者、または70 mmHg未満でも発作からの間隔があいており、全身状態の良好な者にメサコリン吸入を行った。

アストグラフは、滝島¹¹⁾の方法に準じ、生理食塩水で希釈した、0.049～25 mg/mlまでの10段階の倍々濃度のメサコリン溶液を低濃度から1分ずつ吸入させた。呼吸抵抗(Rrs)が、初期抵抗(Rrs cont)の2倍となった時点、または、経皮酸素分圧(PtcO₂)が生理食塩水吸入時、すなわち基準値の10%以上低下した時点^{7,8,16,17)}、または咳込みなどの症状が出現した時点にて、気管支拡張剤2% orchiprenaline (Alotec)の吸入に切り替えた。

Fig. 1は、メサコリン吸入試験の呼吸抵抗曲線、および経皮酸素分圧曲線である。以下のものを用いて解析を行った。

メサコリン吸入による反応閾値として、吸入濃度を

Fig. 1 Comparison of the continuous changes in respiratory resistance and transcutaneous oxygen tension by methacholine inhalation Cont; saline, BD; bronchodilator PtcO₂% =

$$\frac{\text{basal value of PtcO}_2 - \text{bottom value of PtcO}_2}{\text{basal value of PtcO}_2} \times 100\%$$

×100%

Cmin, 経皮酸素分圧曲線よりみた反応閾値は、PtcO₂ [Cmin]であらわした。また、メサコリン累積吸入量を Dmin, 経皮酸素分圧曲線よりみたメサコリン累積吸入量を PtcO₂ [Dmin]とした。メサコリン累積吸入量は、1 mg/ml のメサコリンを1分間吸入した時の dose を1単位として計算した。

また、気道反応性は、時間変化(Δt)に対する抵抗変化(ΔRrs)を St, 時間変化(Δt)に対する経皮酸素分圧の変化(ΔPtcO₂)を PtcO₂ [St]とし、吸入単位量の変化(Δdose)に対する抵抗変化(ΔRrs)を Sd, 吸入単位量の変化(Δdose)に対する経皮酸素分圧の変化(ΔPtcO₂)を PtcO₂ [Sd]であらわした。

経皮酸素分圧の基準値から、メサコリン吸入後、最低値に達するまでの最大低下率を、PtcO₂%であらわし、次式により求めた。

$$\text{PtcO}_2\% =$$

$$\frac{\text{経皮酸素分圧基準値} - \text{最低値}}{\text{経皮酸素分圧基準値}} \times 100\%$$

成績

アストグラフと経皮酸素分圧曲線とも、メサコリン

Fig. 2 Correlation between basal value of $PtcO_2$ and $PtcO_2\%$

Fig. 3 Comparison of the continuous changes in respiratory resistance and transcutaneous oxygen tension by methacholine inhalation Cont; saline, BD; bronchodilator

Table 1 The correlation coefficients between $PtcO_2\%$ and %VC, %FVC, $FEV_{1.0}\%$, $FEV_{1.0}/VCP$, $PEFR/Ht$, $\dot{V}50/Ht$ and $\dot{V}25/Ht$

	Correlation coefficients		
%VC	$r = -0.10$	$t = 0.747$	
%FVC	$r = -0.004$	$t = 0.029$	
$FEV_{1.0}\%$	$r = 0.33$	$t = 2.577$	$p < 0.02$
$FEV_{1.0}/VCP$	$r = 0.20$	$t = 1.502$	
$PEFR/Ht$	$r = 0.14$	$t = 0.996$	
$\dot{V}50/Ht$	$r = 0.41$	$t = 2.917$	$p < 0.01$
$\dot{V}25/Ht$	$r = 0.49$	$t = 3.657$	$p < 0.001$

閾値, および反応性の判定をしたものは, 60 例中 45 例であった。また, 経皮酸素分圧よりメサコリン閾値および反応性を判定した者は, 60 例中 58 例であった。

これら 58 例について, 経皮酸素分圧の低下率 ($PtcO_2\%$) と経皮酸素分圧の基準値について比較すると, Fig. 2 に示すように相関係数 $r = 0.42$, 危険率 0.005 以下の相関がみられ, 経皮酸素分圧の基準値が低い場合には, 十分な経皮酸素分圧の低下がみられないことが示唆された。

Fig. 1 は 14 歳女児で, アストグラフからも経皮酸素分圧からも気道感受性, 反応性の判定は可能であるが, Fig. 3 は 10 歳男児で, アストグラフからは気道感受性, 反応性の判定は可能であるが, 経皮酸素分圧ではほとんど反応がみられていない。

一方, 年齢と経皮酸素分圧の基準値, 経皮酸素分圧低下率とは, それぞれ $r = 0.12$, $r = 0.13$ で相関はみられなかった。

次に, 肺機能を経皮酸素分圧低下率と比較すると, Table 1, Fig. 4, 5 に示すが, $FEV_{1.0}\%$ は全例 70% 以上であり, $\dot{V}50/Ht$, $\dot{V}25/Ht$ にそれぞれ相関係数 $r = 0.41$ ($p < 0.01$), 0.49 ($p < 0.001$) の相関がみられた。

以上より $\dot{V}50/Ht$, $\dot{V}25/Ht$ が低く, 末梢気道閉塞が存在するほど, 経皮酸素分圧低下率は小さくなることが判明した。

重症度については, 小児アレルギー研究会の重症度分類¹⁸⁾によると, Table 2 に示すが, 経皮酸素分圧の低下率が 20% 未満の群は, 20% 以上の群に比し有意に重症例が多かった。

また, 経皮酸素分圧基準値と肺機能については Table 3 に示すように, $FEV_{1.0}/VCP$ 70% 以上の群では, 経皮酸素分圧の基準値が 70 mmHg 以上の群が有意 ($p < 0.01$) に多かった。

Fig. 4 Correlation between $\dot{V}50/Ht$ and $PtcO_2\%$ Fig. 5 Correlation between $\dot{V}25/Ht$ and $PtcO_2\%$ Table 2 Relationship of $PtcO_2\%$ and severity

	$PtcO_2\%$	
	<20%	≥20%
mild	8	22
moderate	5	11
severe	6	3

p < 0.05

$$PtcO_2\% = \frac{\text{basal value of } PtcO_2 - \text{bottom value of } PtcO_2}{\text{basal value of } PtcO_2} \times 100\%$$

考 察

気道過敏性は、気管支喘息の根本的な病態をなすとされており、その測定にあたり、滝島ら¹⁾の開発した oscillation 法による呼吸抵抗が連続して測定可能なアストグラフは、本人の努力性呼吸を必要とせず、簡単に単時間で、気道過敏性、気道反応性を測定でき、小児科領域でもその評価は高い。

だが、低年齢の小児においては、姿勢の問題や、安静呼吸が困難なこともあり、アストグラフでは気道過敏性の評価ができず、経皮酸素分圧の併用⁷⁻¹¹⁾のほか、杉本ら²⁾は^{81m}Kr 吸入を、国府^{19,20)}は $P\cdot\dot{V}$ リサー

Table 3 Relationship of $FEV_{1.0}/VCP$ and basal value of $PtcO_2$

		$FEV_{1.0}/VCP$	
		<70%	≥70%
basal value of $PtcO_2$	<70 mmHg	4	2
	≥70 mmHg	6	43

p < 0.01

ジュを併用して気道過敏性の評価を行っている。

しかし、すでに報告¹¹⁾したようにアストグラフと経皮酸素分圧の併用で、アストグラフでは呼吸抵抗の上昇がみられ、気道感受性、反応性とも診断可能であるのに、経皮酸素分圧では十分な低下反応がみられず、気道感受性、反応性の診断に困難を感じる症例が少数だがみられる。

これは、経皮酸素分圧は、呼吸抵抗のみならず呼吸状態の総合的な結果を反映するものであるため、負荷試験に用いるにあたっての問題点について検討してみた。

アストグラフと経皮酸素分圧の併用では、平井ら²¹⁾による成人の症例の報告があり、経皮酸素分圧の低下量の大きい群は、 $FEV_{1.0}$ 、 $\dot{V}25$ 、 $Grs\ cont(1/Rrs\ cont)$ が有意に高いこと、気道過敏性検査における気道反応

部位については、初期気道内径の大きさにより中枢気道優位か末梢まで及ぶかで決まること、その理由として、エアゾル吸入粒子の沈着部位が異なるためと思われる、報告している。

今回のわれわれの結果からも、 $\dot{V}50/Ht$, $\dot{V}25/Ht$ が低く末梢気道閉塞が強いほど経皮酸素分圧低下率が小さくなっており、このことは小児でも末梢気道閉塞が強いほどメサコリン粒子が到達しにくく、十分吸入されないため経皮酸素分圧が十分低下しないことなどが考えられる。

喘息患者に吸入試験を行う場合の基準については、標準法¹²⁾では $FEV_{1.0}\%$ が 70% 以上のときに行うことが望ましいとなっているが、小児では、村上ら²²⁾は検査前の $FEV_{1.0}/VCP$ が 70% 以上のときにヒスタミン、アセチルコリン、メサコリン吸入を行っている。また、五十嵐ら²³⁾は、小児気管支喘息患児に経皮酸素分圧を用いてヒスタミン吸入試験を施行し、気道過敏性の診断における有用性を報告しているが、経皮酸素分圧の検査前値を 1 歳未満 60 torr 以上、1 歳以上 70 torr 以上が望ましいと報告している。

今回の対象は、経皮酸素分圧の基準値として 70 mmHg 以上を一応の目安と考えたが、肺機能が施行できた者は、全員 $FEV_{1.0}\%$ は 70% 以上であった。しかし、その中でも $FEV_{1.0}/VCP$ が 70% 未満が 10 例みられており、 $FEV_{1.0}/VCP$ が 70% 以上の群では、経皮酸素分圧の基準値が 70 mmHg 以上の群が有意に多かった。

また、Fig. 2 で示したように経皮酸素分圧の基準値が低い場合は、経皮酸素分圧低下率も低く、経皮酸素分圧が換気を反映していない可能性も考えられ、メサコリン吸入により十分な反応が得られないことが示唆されている。したがって、経皮酸素分圧の基準値が低い症例に経皮酸素分圧のみを用いて気道過敏性を診断するには注意を要する。

以上より、検査前の経皮酸素分圧の基準値が低い場合には、低下反応が十分でないこと、また、経皮酸素分圧の基準値が 70 mmHg 以上の患者群は $FEV_{1.0}/VCP$ が 70% 以上の患者群と一致していたことより、検査前の経皮酸素分圧の基準値を 70 mmHg 以上とすることが望ましいものと思われる。

結 論

アストグラフと経皮酸素分圧の同時測定を施行した結果によると、喘息非発作時でも末梢気道閉塞の潜在

が示唆されたり、また、経皮酸素分圧の基準値が低い症例では経皮酸素分圧で十分な低下がみられないことがあるため、経皮酸素分圧のみを用いての気道過敏性の診断には注意を要する。すなわち、経皮酸素分圧による気道過敏性の診断では、経皮酸素分圧の基準値が 70 mmHg 以上であることが望まれる。

稿を終えるにあたり、小児科学教室吉田豊講師の御校閲に深謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は第 22 回小児アレルギー研究会 (1985 年 10 月) において発表した。

文 献

- 1) 滝島任, 飛田渉, 鈴木俊介, 佐々木孝夫: 気道過敏性検出のための新しい試み, 日医新報, No. 2797, 30~34, 1977.
- 2) 杉本和夫, 鳥羽剛, 富岡孜夫, 田中真, 熊谷朗, 有水昇, 植松貞夫, 内山暁: メサコリン吸入誘発試験における呼吸抵抗曲線と^{81m}Kr 肺換気像の動態との比較, アレルギー, 31, 1167~1176, 1982.
- 3) 永山洋子, 船橋茂: 小児気管支喘息におけるアストグラフを用いたメサコリンに対する気道過敏性の測定について, 小児臨, 37, 1893~1901, 1984.
- 4) 三橋将人, 黒梅恭芳: 小児気管支喘息に対するアストグラフを用いたメサコリン吸入試験の方法とその評価, 小児科, 25, 783~790, 1984.
- 5) 望月博之, 重田誠, 徳山研一, 田島公夫, 森川昭広, 黒梅恭芳: 小児気管支喘息における気道過敏性の評価: 気道過敏性のパラメーターの意義, アレルギー, 36, 248~253, 1987.
- 6) 市瀬裕美, 目沢憲一, 宮本幹夫, 若林恒郎: 小児気管支喘息におけるアストグラフの使用経験, 日医大誌, 54, 669~672, 1987.
- 7) 望月博之, 三橋将人, 徳山研一, 田島公夫, 森川昭広, 黒梅恭芳: 経皮酸素モニターを用いた気道過敏性の測定について, 群馬医, 43, 157~162, 1984.
- 8) Mochizuki, H., Mitsuhashi, M., Tokuyama, K., Tajima, K., Morikawa, A. and Kuroume, T.: A new method of estimating bronchial hyperresponsiveness in younger children. Ann. Allergy, 55, 162~166, 1985.
- 9) Mochizuki H., Mitsuhashi, M., Tokuyama, K., Tajima, K., Morikawa, A. and Kuroume, T.: Bronchial hyperresponsiveness in younger children with asthma. Ann. Allergy, 60, 103~106, 1988.
- 10) 加藤政彦, 望月博之, 重田誠, 森川昭広, 黒梅恭芳: 気管支喘息患児とその兄弟例における気道過敏性の経年的変化の検討, アレルギー, 36, 970~975, 1987.
- 11) 市瀬裕美, 目沢憲一, 宮本幹夫, 若林恒郎: 小児気管支喘息におけるアストグラフと経皮酸素分圧の同時測定の試み, 日医大誌, 55, 539~543, 1988.
- 12) 牧野莊平, 小林節雄, 宮本昭正, 信太隆夫, 高橋昭三, 可部順三郎, 中島重徳: 気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法, アレルギー, 31, 1074~1076, 1982.
- 13) 徳永光子: 小児肺機能検査における正常値の検討, 小児科, 15, 681~689, 1974.
- 14) 金上晴夫, 桂敏樹, 青沼賢治, 白石晃一郎: 日本人肺機能の標準値に関する研究. 第一報 肺活量, 最大換気量, 呼吸と循環, 6, 533~535, 1958.
- 15) Baldwin, E. deF., Cournand, A. and Richards, D.W., Jr.:

- Plumonary insufficiency; Physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. *Medicine*, 27, 243~278, 1948.
- 16) 望月博之, 三橋将人, 徳山研一, 田島公夫, 森川昭広, 黒梅恭芳: BPD における気道過敏性の検討. 第88回日本小児科学会総会, 札幌, 1985-06, 日小児会誌, 89, 1060, 1985.
 - 17) 望月博之, 三橋将人, 徳山研一, 田島公夫, 森川昭広, 黒梅恭芳: Chronic cough の患児における気道過敏性の検討. 第88回日本小児科学会総会, 札幌, 1985-06, 日小児会誌, 89, 1061, 1985.
 - 18) 河野睦明: 小児気管支喘息. “新小児医学大系 21A” (黒梅恭芳, 富田有祐, 早川浩, 三河春樹 編), p. 416, 中山書店, 東京, 1982.
 - 19) 国府肇: アストグラフによるメサコリン吸入負荷時にみられる呼吸抵抗曲線の下降現象について. *アレルギー*, 36, 140~154, 1987.
 - 20) 国府肇: P-V リサーチを加味したアストグラフによる幼児の吸入メサコリン閾値測定法. *日小ア誌*, 1, 75~85, 1987.
 - 21) 平井秀幸, 我妻千鶴, 山岸雅彦, 野村直弘, 高島博嗣, 能登屋久志, 関根球一郎, 鈴木明: 気管支喘息の気道過敏性とその気道反応部位について; アトピー素因並びに初期気道内径との関連性. *日胸疾患会誌*, 23, 691~698, 1985.
 - 22) 村上巧啓, 五十嵐孝夫, 岡田敏夫, 京谷征三, 吉住昭: 気管支喘息における吸入試験標準化案に関する基礎的検討. *小児臨*, 37, 59~65, 1984.
 - 23) 五十嵐孝夫, 村上巧啓, 足立雄一, 松野正知, 佐伯陽子: 経皮的酸素分圧値を指標としたヒスタミン吸入閾値測定の試み. 第2編 年少児気管支喘息におけるヒスタミン吸入閾値の臨床的検討. *アレルギー*, 34, 1055~1062, 1985.

(受付: 1989年2月3日)