呼吸機能検査

要 旨

気管支喘息の生理学的病態は、発作性の気道閉塞、気道変動性、気道可逆性、気道過敏性である。重要な臨床病態の1つである「変動性を持った気道閉塞」は、最大呼気速度の変動により評価することができる。そのため呼吸機能検査がピークフローモニタリングである。ピークフローの日内変動度は、感度が低く、特異度の高い指標であり、喘息の診断及びコントロール評価において、感度・特異度の観点から有用である。

[日内会誌 108 : 1128~1133, 2019]

小川 浩正

Key words 気道変動性、気道可逆性、気道過敏性

はじめに

気管支喘息の重要な臨床病態の1つが「変動性を持った気道閉塞」である。発作時に気道狭窄を示す病態が基本であるが、非発作時は、通常、呼吸器合併症がない限りにおいて、健常者と変わらず、正常である。気管支喘息の症状である喘鳴・咳・痰、そして、呼吸困難等を反映する病態が、発作性の気道閉塞（気流制限：airway flow limitation）である。内的・外的因子により気道閉塞を来し（気道過敏性：airway hyperresponsiveness）、その程度は時々刻々と変化し（気道変動性：airway variability）、治療により、あるいは自然に軽快する（気道可逆性：airway reversibility）。これらの生理学的特徴を有するのが気管支喘息であり、その特徴の特定が喘息診断において必要となる。気管支喘息は、他の肺疾患と異なり、1つの診断検査によ

り同定できず、病歴や呼吸機能をはじめ、種々の検査所見等から、総合的に診断される。従って、気管支喘息において、各呼吸機能検査の感度・特異度を把握していることは、診断を進めるうえで重要である。

1. スパイロメトリー・広域周波オシレーション法：気道閉塞 airway obstruction

気管支喘息の生理学的病態は、気道閉塞（airway obstruction）を原因とした気流制限（airway flow limitation）である。通常、安定期の気管支喘息では、健常人と同様、気道閉塞はみられず、発作時に、その発作の程度により、気道閉塞を呈する。

気道閉塞は、スパイロメトリーから、1秒量（forced expiratory volume in one second : FEV₁）低下、1秒率（FEV₁%）低下によって特定され

東北大学大学院医学系研究科産業医学分野、東北大学病院呼吸器内科
Up-date of Asthma Management. Topics : III. Pulmonary function test.

Hiomasa Ogawa : Department of Occupational Health, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan and Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Hospital, Japan.

表1 スパイログラム測定値の気管支喘息診断精度¹⁾

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
PEF変動>20%	0	100	NA	70
ステロイドによるPEF改善率>15%	24	100	100	69
%FEV ₁ <80%	29	100	100	71
%FEV ₁ <90%	35	93	75	72
FEV ₁ %<70%	35	100	100	73
FEV ₁ %<80%	47	80	57	73
ステロイド投与によるFEV ₁ 改善率>15%	12	100	100	66

表2 スパイログラム測定値の気管支喘息診断精度²⁾

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
閉塞性肺疾患の診断				
PEF<80%	89	68	91	62
PEF<80 症状（息切れ且つ/または）咳>6カ月	84	93	98	62
気管支喘息の診断				
PEF<80 症状（息切れ且つ/または）咳>6カ月 無症状期の存在	77	93	95	73

る。必ずしもFEV₁%は70%未満に低下するわけではない。他に努力呼気曲線、フローボリューム曲線、残気量（残気率）ならびに気道抵抗等からも、気道閉塞は検出できる。努力呼気曲線では、FEV₁の低下と共に、呼出時間の延長が認められ、最大呼気位が上昇することにより、予備呼気量（expiratory reserve volume：ERV）の減少が認められる。フローボリューム曲線では、最大呼気速度（peak expiratory flow：PEF）の低下、下に凸のフローパターンとして認められるが、気道閉塞が軽度である場合には、低肺気量位においてのみ下に凸を示す $\dot{V}_{50}$ や $\dot{V}_{25}$ の低下、そして、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 比>4）。FEV₁から喘息を診断する感度は高くない。FEV₁<80%予測値の場合、感度29%、特異度100%であると報告されている（表1）¹⁾。また、ステロイド投与によるFEV₁改善が15%より大きい場合の喘息診断の感度は12%、特異度は100%（陽性的中率100%、陰性的中率66%）である。PEF<80%

予測値の場合、閉塞性換気障害診断の感度は89%、特異度68%との報告がされている（表2）²⁾。これに加え、症状として息切れや咳がみられた場合、喘息と診断できる感度は77%、特異度93%（陽性的中率95%、陰性的中率73%）である。

気道閉塞は、呼吸インピーダンス（respiratory system impedance：Zrs）測定によっても評価できる。広域周波オシレーション法は、安静呼吸で呼吸インピーダンスを測定する強制オシレーション法（forced oscillation technique：FOT）の1つである。広域周波オシレーション法で得られる代表的な指標は、呼吸抵抗（respiratory resistance：Rrs）、呼吸リアクタンス（respiratory system reactance：Xrs）、共振周波数（resonant frequency：Fres、Xrs=0となる周波数）である。現在、国内で使用されている検査機器では、Zrs、5 Hz・20 Hzでの呼吸抵抗R5・R20、5 HzでのXrs X5、Fresが主な測定値として出力され、

表3 呼吸インピーダンス測定値の
気管支喘息診断精度³⁾

	感度 (%)	特異度 (%)	AUC
BA			
R5	72	61	0.710
X35	53	76	0.695
Zrs	62	72	0.721
COPD			
X5	67	68	0.725
X25	83	58	0.724
Fres	77	65	0.730

周波数に依存して抵抗値が変化する周波数依存性 (R5-R20), 呼吸周期に依存して抵抗値が変動する呼吸周期依存性も知ることが可能である。気管支喘息診断において, R5, X35ならびにZrsは, 気管支喘息診断に有用な予測因子となる (表3)³⁾。Zrs値は, AUC (area under the curve) 0.721, 感度62%, 特異度72%であり, R5値は, AUC 0.710, 感度72%, 特異度61%である。X35値は, AUC 0.695, 感度53%, 特異度76%である。

2. ピークフローモニタリング: PEF変動性 PEF variability

気道変動性 (airway variability) は, 気管支喘息の診断において必要となる所見である。時々刻々と気流制限が変化する気道変動性を確認する検査が, PEFモニタリングである。PEFは, ピークフローメーターによりセルフモニタリングし, 1日2~4回, 少なくとも3日間以上記録する。PEFは気道閉塞により低下するため, PEF変動性は, 喘息診断における気道変動性把握に有用である。通常, 健常人においても, PEFは午前4~6時頃, 最低値となり, 午後4~6時頃, 最高値を取る日内変動が認められる。気管支喘息では, 健常人に比べ, PEF変動度が大きくなることで, PEF変動性ありと判断する。PEF日内

表4 PEF変動値の気管支喘息診断精度⁴⁾

喘息診断	感度 (%)	特異度 (%)
%PEF (diurnal) 3w		
≥5%	56	69
≥10%	14	96
≥15%	5	98
%PEF (diurnal) 最高値		
4日以上を観察で, >15%の変動	20	97
3日以上を観察で, >20%の変動	12	99
%PEF (diurnal) 2w最高値		
>10%	14	97
>15%	3	99

ΔPEF (diurnal): 1日の最高値-最低値

%PEF (diurnal) 3w: 平均ΔPEF/平均PEF (3週間)

%PEF (diurnal) 最高値: ΔPEF/PEF最高値

%PEF (diurnal) 2w最高値: ΔPEF/PEF最高値 (2週間)

変動度は, 1日のPEF記録値の最大値と最小値の差であるPEF日内変動度を, 記録したPEF値の平均値もしくは最大値を基準として評価する。

PEF日内変動度が, PEF平均値を基準とした場合, 平均日内変動度≥5%での感度は56%, 特異度は69%, 平均日内変動度≥10%での感度は14%, 特異度96%, 平均日内変動度≥15%での感度は5%, 特異度98%である (表4)。また, PEF最高値を基準とした場合, 4日以上で記録で>15%での感度は20%, 特異度97%, 3日以上で記録で>20%での感度は12%, 特異度は99%である。PEF最高値を基準として, 日内変動度の平均値>10%での感度は14%, 特異度97%, >15%での感度3%, 特異度99%である⁴⁾。

通常, PEF日内変動度は, 2週間以上の記録を平均化し, 使用する。PEF日内変動度>20%を喘息診断に用いることが多い。変動度指標を上げていくに従って, 特異度が増えていくと共に, 感度は低下する。20%を閾値とすることで, PEF変動度は, 気管支喘息診断において, 高い特異度で, 低い感度を有する検査となる。高い特異度を有することから, 確定診断検査に使用することができる。また, ステロイドでPEF

表5 PEF変動値の気管支喘息診断精度⁴⁾

	感度 (%)	特異度 (%)
$\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 且つ $\Delta FEV_1 \geq 0.21$	17~65	61~81
$\Delta FEV_1 \geq 15\%$ 且つ $\Delta FEV_1 \geq 0.21$	69~69	55~71

改善が15%より大きい場合、喘息と診断できる感度24%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率69%である(表1)¹⁾。

%FEV₁ ≤ 85%の場合、PEF日内変動度 > 20%となる感度は61.5%、特異度は89.0%、AUC 0.84である。%FEV₁ ≤ 85%と呼気NO ≥ 40 ppbの場合、PEF変動性評価の特異度は98.4%となる⁵⁾。

3. 気道可逆性検査： 気道可逆性 airway reversibility

気管支喘息の気道閉塞は、自然経過もしくは薬剤治療により正常化する(気道可逆性)。この気道可逆性の有無を判断する検査が気道可逆性検査である。短時間作用性気管支拡張薬吸入により、FEV₁改善率12%以上、且つFEV₁改善量200 ml以上であるとき、有意な気道可逆性があると判断する。気道可逆性の気管支喘息診断精度は、感度17~65%、特異度は60~81%と報告されている(表5)⁴⁾。特異度が高く、感度が低いことから、気道可逆性検査は、気管支喘息の確定診断に有用であることを示している。しかし、有意な気道可逆性が認められたとしても、気管支喘息とは診断できないこと、また、気管支喘息であっても、必ずしも有意な可逆性を示すわけではないことに留意する必要がある。有意な可逆性がないとしても、気管支喘息を除外することはできず、改めて検査を行うか、他の検査も考慮する。その一方で、気管支拡張薬吸入を行ってもなお、閉塞性換気障害(FEV₁% < 70%)がみられる場合、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease :

COPD)をはじめとした閉塞性肺疾患との鑑別が重要となる。気道可逆性は、ステロイド使用によってはじめて明らかになることもある。

4. 気道負荷検査：気道過敏性 airway hyperresponsiveness

気管支喘息では、さまざまな外因性及び内因性刺激(冷気・タバコの煙等の物理的刺激、運動負荷、メサコリン・アセチルコリン・ヒスタミン等の化学的刺激、抗原、非ステロイド性抗炎症薬・β遮断薬等の薬剤等)に反応して気流制限を生じる。この気道反応性が気道過敏性である。気道過敏性は、喘息の重症度と相関する。気道過敏性検査は、気流制限が認められない場合や気道可逆性が検出されない場合、気管支喘息の診断において必要となる。

1) 直接的気道負荷検査 direct airway challenges

気道過敏性検査には、気管支収縮薬吸入により気道の収縮反応をみる直接的気道負荷が一般的で、気道過敏性を定量的に評価するものである。気管支収縮薬としては、ヒスタミン、アセチルコリンならびにメサコリン等が用いられる。気道収縮反応の指標として、FEV₁の低下を用い、気管支収縮薬を吸入させる。低濃度から段階的に濃度を増加させていき、ベースラインからFEV₁が少なくとも20%低下するまで吸入を行う。気道収縮反応閾値として、ベースラインからFEV₁が20%低下する薬物濃度をPC₂₀、累積薬物濃度をPD₂₀として、気道過敏性の指標とする。メサコリン負荷の場合、PC₂₀ < 4 mg/mlで気道過敏性ありとし、PC₂₀ > 16 mg/mlで正常の気道反応とする。アセチルコリンによるPC₂₀は、喘息患者では10 mg/ml以下である。

メサコリン/ヒスタミン負荷テストでのカットオフ値をPC₂₀ = 8 mg/mlとした場合、気管支喘息と診断される感度は93~97%、特異度83~100%である(表6)⁴⁾。PD₂₀ = 6,900 μgとした

表6 気道負荷検査（直接）の気管支喘息診断精度⁴⁾

	感度 (%)	特異度 (%)
メサコリン/ヒスタミン負荷テスト		
PC ₂₀ ≤ 8 mg/ml	93~97	83~100
PD ₂₀ ≤ 6,900 μg	77	82
PD ₂₀ ≤ 2,600 μg	89	76

表7 気道負荷検査（間接）の気管支喘息診断精度⁴⁾

	感度 (%)	特異度 (%)
マンニトール負荷検査		
FEV ₁ ≥ 15%低下 ≤ 635 mg もしくは 10%低下	56	75
運動負荷検査		
ΔFEV ₁ ≥ 10%	26	100

表8 気道負荷検査（間接）の気管支喘息診断精度⁸⁾

喘息診断	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	AUC
ΔPEF (diurnal)	35.7	100	100	55	0.527
PEF (daily)	57.1	77.3	76.2	58.6	0.735
ΔPEF (week)	53.6	81.8	78.9	58.1	0.619
%PEF (week)	60.7	81.8	81.0	62.1	0.741
PEF (分/max %)	60.7	81.8	81.0	62.1	0.741
ACQ score	71.4	86.4	87.0	70.4	0.772
PEF (分/max %) + ACQ	64.3	90.9	90.0	66.7	0.816

ΔPEF (diurnal) : 1日のPEF日内変動度 (最高値-最低値)

PEF (daily) : PEF [朝+夜]/2

ΔPEF (week) : 2週間中, 最高値-最低値

%PEF (week) : ΔPEF (week)/平均PEF (2週間)

PEF (min/max %) : PEF最小値 (2週間)/PEF最高値 (2週間) × 100

場合, 感度は77%, 特異度は82%, PD₂₀ = 2,600 μgとした場合, 感度は89%, 特異度は76%である。

既に気道狭窄がある場合, PC₂₀は低値を示す傾向がある。PC₂₀は日内PEF変動率と逆相関し, PC₂₀が下がるほど(気道過敏性が亢進するほど), 日内PEF変動は大きくなる。また, ステロイド投与によるFEV₁改善率は, 気道過敏性改善率と有意な相関関係にある。

2) 間接的気道負荷検査 indirect airway challenges

標準的に行われている直接的気道負荷検査に対し, 運動, 過換気, アデノシン等, 気道平滑筋に直接作用せずに, 気道上皮細胞や炎症細胞等を介し, 間接的に気道平滑筋を収縮させる負

荷による気道過敏性評価法がある(間接的気道負荷: indirect airway challenges)⁶⁾。直接的気道負荷による気道過敏性は必ずしも喘息に特異的なものでなく, COPDのような他の疾患においても認められる⁷⁾。間接的気道負荷による気道過敏性は, 喘息における気道炎症を直接反映するものとされ, 抗炎症治療効果のモニタリングにも有用とされている。間接的気道負荷による気道過敏性検査として, マンニトール負荷検査, 運動負荷検査, 過換気負荷検査, アデノシン負荷検査ならびに高張食塩水負荷検査等がある。マンニトール負荷検査の喘息診断感度は56%, 特異度75%, 運動負荷検査は感度26%, 特異度100%と報告されている⁴⁾(表7)。

5. 気管支喘息コントロール度評価： PEF変動性

喘息コントロール度が不安定になるにつれて、PEF変動は大きくなる。コントロール度の悪化を評価するために有用なPEF変動性指標は、週PEF平均値を基準とした%PEF日内変動度%PEF (week)，% [PEF最小値/最大値] PEF (分/max%) である。%PEF (week)，PEF (分/max%) のいずれも、コントロール不安定度の感度60.7%，特異度81.8%，AUC 0.741である⁸⁾。気管支喘息のコントロール度を評価する質問票ACQ (Asthma Control Questionnaire) とPEF (分/max%) を合わせて判断する場合の感度は64.3%，特異度90.9，AUC 0.816と診断精

度が上がる (表8)。

おわりに

喘息の重要な臨床病態の1つである「変動性を持った気道閉塞」を評価する呼吸機能検査として、PEF変動性を評価するピークフローモニタリングが感度・特異度の観点から有用である。気管支喘息診断の生理学的診断，そして、コントロール度評価に優れたものであるため、気管支喘息診療において、呼気NO (nitric oxide) 検査と共に、積極的に行うべき検査と考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：小川浩正；寄附金 (チェスト)，寄附講座 (フクダライフテック)

文献

- 1) Smith AD, et al : Diagnosing asthma : comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med 169 : 473-478, 2004.
- 2) Thorat YT, et al : Peak flow meter with a questionnaire and mini-spirometer to help detect asthma and COPD in real-life clinical practice : a cross-sectional study. NPJ Prim Care Respir Med 27 : 32, 2017.
- 3) Li Y, et al : Application of impulse oscillometry and bronchial dilation test for analysis in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Exp Med 8 : 1271-1275, 2015.
- 4) Asthma : diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. National Institute for Health and Care Excellence, London, 2017.
- 5) Hayata A, et al : Stratifying a risk for an increased variation of airway caliber among the clinically stable asthma. Allergol Int 62 : 343-349, 2013.
- 6) Joos GF, et al : Indirect airway challenges. Eur Respir J 21 : 1050-1068, 2003.
- 7) Hunter CJ, et al : A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. Chest 121 : 1051-1057, 2002.
- 8) Saito J, et al : Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma control. Eur Respir J 43 : 474-484, 2014.