氣管支喘息發作と最大呼吸量及び肺換氣速度指數

(アミノフィリンの効果の検討)

東大分院内科 石 川 中

The Attack of Bronchial Asthma and Maximum Breathing Capacity and Air Velocity Index.
(The Study of the Effect of Aminophyllin.)

Hitoshi Ishikawa

1. 緒 言

肺¹⁾の呼吸機能は、大別して、ガス交換作用と、換氣作用とに分けられる。瓦斯交換作用の検査方法としては、肺胞氣の分析(Haldane その他)、血液瓦斯の分析(Van-Slyke その他)、血液酸素飽和度の電氣的測定(Matthes, Millikan その他)等の比較的精度の高い測定方法があるが、換氣作用の検査方法は、檢者、被檢者の條件に影響されて、客觀的な測定値を得ることが困難である。これを歴史的に觀ると、1846年 Hutchinson が肺活量の計測を始めて行い、以來、肺活量が、肺換氣能力を指示する唯一の方法として廣く行われて來た。しかし、これは、肺のたゞ1回の縮張能力を示すに止まつて、時間的因子は考慮されていない。

1932年 Jansen, Knipping, Stromberger²⁾ 等が一定時間内(通常1分間)に換氣し得る最大の換氣量、即ち最大呼吸量(Atemgrenzwert)の計測を行つた。其後 Hermanssen, Anthony, Gaubatz 等及び本邦に於ても、古賀³⁾、宮田⁴⁾等がこれを追試して、各種換氣不全を對象として、その計測値を報告している。しかし、各測定者の測定方法が、若干相違していることゝ、測定方法が、尙お被檢者の條件に影響される爲に、同一疾患々者の計測値であつても、測定者により、かなりの動搖範圍が認められた。よつて Cournand 等は、被檢者の條件を消去する爲に最大呼吸量と肺活量の比を求めんとした。しかし、この比を算定するに當つて被檢者の年齢、身長、体重、性等の因子が考慮されていないので、尙お換氣不全の度と、計測値が

全く並行關係を示すとは云えなかつた。

1950年 Gaensler⁵⁾が、身長、体表面積、年齢、性等により、標準肺活量及び標準最大呼吸量を求めて、次の計算式により、肺換氣速度指數(Air Velocity Index)なる値を算出した。

$$\text{肺換氣速度指數} = \frac{\text{實測最大呼吸量} / \text{標準最大呼吸量}}{\text{實測肺活量} / \text{標準肺活量}}$$

一方、Cournand¹⁾は、肺の機能不全は、換氣不全と、呼吸不全(瓦斯交換不全)に別れ、且つ、換氣不全の成因として、1) 胸廓の異常、2) 氣管、氣管支の閉塞(例えば氣管支喘息)、3) 肺胞の弾性の消失(例えば肺結核)が考えられると云つてゐる。Gaensler の測定によれば、2)の如き換氣不全に於ては、肺換氣速度指數は1より小となり3)に於ては、肺換氣速度指數は1より大となる結果を得た。これは前者に於ては、肺の縮張能力は正常に近いが、呼吸氣の流速が低下していると考えられるから、肺活量に比して、最大呼吸量の減少が著しく、後者に於ては、肺の縮張能力が低下し、これを補償する爲に、換氣速度が却つて正常よりも上昇する爲と考えられる。よつて、氣管支喘息の如き、閉塞性の換氣不全に於ては、肺活量の變化より、最大呼吸量の變化の方が著しいことになるから、氣管支喘息發作の消長を觀察するには、肺活量と共に、最大呼吸量の測定を行うべきであらうと考えられる。

一方、氣管支喘息發作の際、肺活量が減少し、効果的な藥劑使用により、發作が鎮まると共に、肺活量の増加することは、周知の事實である。然

るに、氣管支喘息發作に對して、對症的効果ありとせられるアミノフィリン(ネオフィリン)を使用して、肺活量を測定してみると、この藥劑使用前後に於て、肺活量に著しい差異を認めず、且つ、自覺症狀の改善度との間に並行關係が認められないようである⁹⁾。従つて、肺活量を對象としてみると、アミノフィリン(ネオフィリン)は、一見、餘り効果がないようにも見える。これは、アミノフィリンが、肺循環を良好にして、氣管支を擴張する作用がない爲であろうか。或は肺活量のみを標準にしては、効果判定方法に不備がある爲であろうか。しかし、上述の如く、氣管支喘息發作の如き、閉塞性の換氣不全に於ては、肺活量の減少よりも、最大呼吸量の減少の方が著しいわけであるから、藥劑の効果を検討するに際しても、最大呼吸量の變化に着目すべきことは、當然のことと云えよう。

よつて、余は先ず、基礎實驗として、肺結核患者、氣管支喘息患者の肺活量及び最大呼吸量を計測し、肺換氣速度指數を算定し、且つこれを圖示してその分布を概觀し、更に、アミノフィリンの効果を、肺活量、最大呼吸量、肺換氣速度指數を指標として検討した。

2. 肺換氣速度指數に関する基礎的實驗

1) 實驗方法

1. 被驗者。肺結核患者一男子 12 名(20 歳~36 歳)、女子 10 名(24 歳~33 歳)、氣管支喘息患者一男子 14 名(15 歳~46 歳)、女子 11 名(17 歳~48 歳)。

2. 肺活量測定。K.Y.S 型肺活量計により計測し、37°C の状態に補正した。

3. 最大呼吸量測定。種々の測定方法があるがこれを大別すれば、Spirometer 及び Kymographion 使用による閉鎖式のものと、Douglas-back 及び Gasmeter 使用による開放式のものとがあるが、余は後者によつた。即ち、可及的速く、且つ大なる呼吸を 10 秒間行わしめ(呼吸回数は 10 秒間に 10~15 回前後に一定した)、その呼氣を乾式瓦斯メーターにより計測し、1 分間に換算し、37°C の状態に補正した。

4. 肺換氣速度指數算定。計算式は前述の通り

であるが、標準肺活量を求めるには、Gaensler⁵⁾の原法によれば、男子は $(27.63 - (0.112 \times \text{年齢})) \times \text{身長}$ 、女子は $(21.8 - (0.101 \times \text{年齢})) \times \text{身長}$ により、又標準最大呼吸量を求めるには男子は $(86.5 - (0.522 \times \text{年齢})) \times \text{体表面積}$ 、女子は $(71.3 - (0.474 \times \text{年齢})) \times \text{体表面積}$ により計算されている。しかし、本邦人に、當計算式を適用することは、明かに不合理であり、本邦人に適應した計算式を求む可きであるが、未だ症例が少ないので、計算式を導き出すには到っていない。よつて余は便宜上、標準肺活量は海老名氏の年齢別、性別肺活量指數により求め、標準最大呼吸量は、古賀⁸⁾、宮田⁴⁾氏の報告によつて、肺活量の男子は 19 倍、女子は 16.6 倍を標準最大呼吸量とした。

5. 實驗は、凡て患者が計測方法に充分慣れて計測値が安定するに及んでから行い、肺活量計測、最大呼吸量計測の順に各 10 分間隔で 3 回計測し、その最大値をとつた。

2) 實驗成績

男子肺結核患者。最大呼吸量 16.2l~110l(平均 70.0l)、肺活量 1300cc~3600cc(平均 2433cc)肺換氣速度指數 0.66~3.79(平均 1.51)。

男子氣管支喘息患者。最大呼吸量 11.4l~98.4l(平均 46.0l)、肺活量 1230cc~4300cc(平均 2947cc)肺換氣速度指數 0.39~1.27(平均 0.82)。

女子肺結核患者。最大呼吸量 20.0l~46.6l(平均 35.0l)、肺活量 1080cc~2800cc(平均 1796cc)、肺換氣速度指數 0.95~1.97(平均 1.02)。

女子氣管支喘息患者。最大呼吸量 11.0l~76.2l(平均 33.0l)、肺活量 1200cc~2700cc(平均 1965cc)肺換氣速度指數 0.49~1.96(平均 1.01)。

以上を總括してみると、男子肺結核患者と、男子氣管支喘息患者に於ては、最大呼吸量は、前者は後者の 1.5 倍であるに反し、肺活量は後者が前者の 1.2 倍となつている。又、肺換氣速度指數は前者が 1.51 で、後者は 0.82 となつている。女子肺結核患者と女子氣管支喘息患者に於ては、最大呼吸量は、前者は後者の 1.06 倍であるに反し、肺活量は後者が前者の 1.09 倍であり、肺換氣速度指數は前者が 1.02 で、後者は 1.01 となつている。即ち

男子に於ては、肺結核患者は最大呼吸量に比して肺活量の減少著しく、肺換気速度指数は1より大となり、気管支喘息患者に於ては、肺活量に比して、最大呼吸量の減少著しく、肺換気速度指数は1より小となつており、Gaenslerの報告とほぼ一致した結果を得た。女子患者に於ても、両者間の傾向は大体に於て男子の場合に一致しているが、その差が顯著でないから、一義的な断定は下しにくい。これを、横軸に肺活量、縦軸に最大呼吸量をとつて図示すれば、原点より、右上に45°の角度で上昇する直線(肺換気速度が1なる線)を界として、左上に肺結核患者群が集り、右下に気管支喘息患者群が集まるという傾向が、男子、女子患者を通じてうかがい得た(第1圖)。

第1圖 肺結核及び気管支喘息患者の肺換気速度指数分布圖

圖表中の45°の線より左上が肺換気速度指数1より大なる範圍。右下が1より小なる範圍となるようにしてある。

以上の如く、最大呼吸量測定及び肺換気速度指数を求めることによつて、閉塞性換氣不全である気管支喘息を、肺の收縮能力不全による換氣不全から、ほぼ分離することを得たので、気管支喘息發作の程度を客觀的に示すには、Cournand, Ga-

enslerの云う如く、最大呼吸量の計測の不可欠なることを知つた。よつて、前述の如く、アミノファイリンの効果を、肺活量と同時に、最大呼吸量及び肺換気速度指数を計測して、再検討を行つた次第である。

3. アミノファイリンの効果の検討

1) 實驗方法

1. 被験者. 現在気管支喘息發作を起している患者10名(男子5名, 女子5名, 年齢15歳~53歳)但し、全例とも實驗を遂行出来る程度の輕症發作であつた。

2. アミノファイリン注射. アミノファイリン(ネオフィリン)250mgを20%葡萄糖溶液40ccに溶解して、徐々に靜脈内注射した。靜脈注射後、輕度の心悸亢進、顔面紅潮を呈することがあつたが、他に著しい副作用はみられなかつた。

3. 肺活量測定. 前實驗に同じ。

4. 最大呼吸量測定. 前實驗に同じ。

5. 肺換気速度指数算定. 前實驗に同じ。

6. 實驗は、凡て患者が計測方法に充分慣れて計測値が安定するに及んでから行い、藥物使用前は、肺活量及び最大呼吸量を、10分間隔で、各3回宛計測して、その最大値をとり、藥物使用後は10分後、20分後、30分後の3回に、肺活量、最大呼吸量の順に計測した。

7. 實驗誤差. 健康人、肺結核患者、気管支喘息患者40名について、肺活量及び最大呼吸量を、10分間隔にて、3回宛計測した結果、20%以上の動搖を認めたものはなかつた。よつて本實驗に於ては、20%以下の差を誤差範圍とした。

8. 對照群. 對照群としては、現在喘息發作を起している患者を、無處置にしたまま、10分間隔にて4回、各測定を行うべきであるが、初回の計測が、喘息發作を誘發する爲に、次の計測を不可能にすることが多かつた。よつて、喘息發作が餘り強くなく、計測が可能であつた4例に、現在喘息發作を起していないが、ヒスタミン及びメコリールの皮下注射によつて、發作を人工的に誘發せしめた6例の喘息患者を加えて、便宜上、對照群とした。

2) 實驗成績

1. 最大呼吸量. 對照群に於ては, 増加はなく減少4例, 不變6例. 治療群に於ては, 増加は7例, 減少はなく, 不變3例である(第1表, 第2圖).

第1表 アミノフィリン注射後の各種換氣量の變化

		— 誤差範圍 —						
		20%以上増加	20%~10%増加	10%以下増加	不變	10%以下減少	10%~20%減少	20%以上減少
最大呼吸量	對照群	0	0	1	0	4	1	4
	治療群	7	2	1	0	0	0	0
肺活量	對照群	0	1	3	1	3	1	1
	治療群	0	5	4	0	1	0	0
肺換氣速度指數	對照群	1	0	3	0	4	2	0
	治療群	5	4	1	0	0	0	0

第2圖 アミノフィリン注射による氣管支喘息患者の最大呼吸量の變化

2. 肺活量. 對照群に於ては, 増加はなく, 減少1例, 不變9例. 治療群に於ても, 増加はなく減少もなく, 不變10例である(第1表, 第3圖).

第3圖 アミノフィリン注射による氣管支喘息患者の肺活量の變化

3. 肺換氣速度指數. 對照群に於ては, 増加は1例, 減少はなく, 不變9例. 治療群に於ては, 増加は5例, 減少はなく, 不變5例である(第1表, 第4圖).

第4圖 アミノフィリン注射による氣管支喘息患者の肺換氣速度指數の變化

以上を總括してみると, アミノフィリンの氣管支喘息發作に對する効果は, 最大呼吸量の變化で

は、對照群に於ては増加せるものなく、治療群に於ては、全例の70%に於て増加を示している。肺活量の變化では、對照群、治療群共に増加したものはない。肺換氣速度指數の變化では、對照群に於ては全例の10%に、治療群に於ては、全例の50%に増加をみている。

4. 考 按

氣管支喘息發作の成因に關しては、氣管支の攣縮、氣管支粘膜の浮腫、滲出液による氣管支の部分的閉塞等の諸因子が、種々の程度に加わるものと考えられるが、いずれにせよ、氣道の機能的閉塞を招來するものと考えられる。一方、Gaenslerの云う如く、肺活量は、肺の1回の縮張能力を示すにとどまつて、換氣速度の因子は入つてこない。換言すれば、氣道に部分的閉塞があつても、理想的に時間さえかければ、正常の肺活量を示し得るわけであるから、氣道の閉塞に起因する換氣不全に對しては、肺活量計測のみでは不充分である。故に、喘息發作に對する諸種藥劑の効果を検討するに際しても、Gaensler, Lukas⁷⁾の云う如く、最大呼吸量の測定を同時に行わねばならない。

一方、近來、氣管支喘息發作に、臨床的に卓効ありとせられるアミノフィリンは、これを肺活量の面よりのみ見るときは、余の實驗に於ける如く輕症發作の場合には、誤差範圍以上の増加は得られなかつた。よつて余は前述の如く、最大呼吸量及び肺換氣速度指數を同時に計測して、アミノフィリンの効果を客觀的に示すことが出來た。

尙お、1952年3月のJournal of AllergyにBerke⁹⁾は、余と同様、アミノフィリンの効果を、肺活量及び最大呼吸量を計測して、検討している。氏によれば、肺活量のみを計測するよりも、時間的因子の加わつた最大呼吸量を共に計測した場合の方が、藥物の効果判定に際して、優れていると云う点に於ては、余の結論と一致している。しかし、或る場合には、最大呼吸量が、かえつて減少している如き症例もあり、アミノフィリンの効果には換氣能力の計測では明かにし得ない他の因子があるのではないかと結論している。余も、氏の結論に同意するものであるが、しかし、氏の實驗に於ては、患者の選擇が、必ずしも現在喘息發作を起

しているものに限定していない点、藥物使用後の測定を1回にとどめてある点、及び、對照群を置いていない点等に若干の不備があるのではないかと考えられる。よつて余は、喘息發作に對する藥物の効果、或は、人工誘發發作等の経過を觀察するに際しては、肺活量と共に、最大呼吸量及び肺換氣速度指數を10分後、20分後、30分後等の如く時間を追つて計測し、これを曲線に示して觀察することが、不可欠であることを強調するものである。

5. 結 論

1. 肺結核患者22名、氣管支喘息患者25名につき、肺活量、最大呼吸量、肺換氣速度指數を求めて、肺結核患者に於ては、最大呼吸量に比して肺活量の減少著しく、氣管支喘息患者に於ては、肺活量に比して最大呼吸量の減少著しく、從つて肺換氣速度指數は前者に於ては1より大、後者に於ては1より小なる傾向が見られた。

2. 現に氣管支喘息發作を起している患者10名に、アミノフィリン250mgを靜脈内注射して、肺活量、最大呼吸量、肺換氣速度指數の消長を觀察した。

3. 肺活量の増加は誤差範圍内にとどまり、最大呼吸量は全例の70%に、肺換氣速度指數は全例の50%に、誤差範圍以上の増加が見られた。この差は推計學的に検討して明かに有意であつた。

4. 氣管支喘息發作に對する藥物の効果を検討するに際しては、肺活量計測と共に、最大呼吸量及び肺換氣速度指數の計測を行う可きである。

(本論文の要旨は第25回日本內分泌學會總會及び第65回東京醫學會總會に於て報告した。)

文 献

- 1) Courmand: The American review of tuberculosis Vol. 44, p. 123(1941).—2) Jausen, Knipping, Stromberger: Beiträge zur klinik der Tuberkulose 80 Band(1932).—3) 古賀: 結核, 21卷3號(1943)—4) 宮田: 結核, 25卷4號(1950).—5) Gaensler: The American review of tuberculosis vol. 62, p. 17(1950).—6) 萩原, 小林: 最新醫學, 第6卷8號(1951).—7) Lukas: Journal of allergy. Vol. 22, No. 5 (September 1951).—8) Berke: Journal of allergy. Vol. 23, No. 2(March 1952).—9) 小野: 胸部外科, 1卷2號(1948).—10) 高木, 柿沼, 山川: 生理學講座, 第9卷「呼吸」。