シンポジウム 喘 息

(1) 気管支喘息の病態生理

東北大学医学部中村内科

助教授 赤 坂 喜 三 郎

SYMPOSIUM ON ASTHMA.

PATHOPHYSIOLOGY IN BRONCHIAL ASTHMA.

Kisaburo AKASAKA, M.D.

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

1. 緒 言

気管支喘息における気道狭窄の問題は、従来肺生理学的に、病理学的に、あるいは臨床的にも種々検討されており、それに関与する因子として一般に気管支筋の攣縮、粘膜浮腫、粘液分泌亢進などがあげられているが、それらの実態の把握は方法論的にも難しく、今日なお実証性に乏しいうらみがある。著者らは生体の肺内において惹起されるこれらの現象を可及的に直接的な方法によつて把握しようと新しい二、三の方法を考案し、それによつて喘息発作の機序の解明を試みた。

2. X線学的立場からみた気道狭窄の病態

まず発作時気道はどのような動態を示すか、気管支造影あるいはその拡大撮影によつて観察してみると、発作時には主として区域気管支以下に数珠状あるいは結節状の著明な狭小が認められ、これはとくに上葉枝に著明である。しかしながら下葉支領域の一部などではむしろ拡張する場合も認められ、発作時における気管支系の変動は必ずしも一様でないことは注目される。次に発作中における気管支径の変化を連続撮影によつて経時的に観察すると、中、下葉支の一部が2秒間で収縮を示し、それが0.5秒後ではすでに拡張するの

が認められた。これらの変化は連続撮影シグナルと同調させて記録した呼吸曲線によつて肺気量に影響されたものでないことを確認している。

以上のレ線学的検索から発作時にみられる気道狭窄は可逆的であり、そして気道系の解剖学的構造から考え、気道狭窄には気管支の攣縮が関与し、その攣縮は反復して起こる場合や強縮を思わせるような収縮を示す場合などもあることは一応推測できるとしても、それらの変化が実際に気管支筋の収縮によるものであると断定するにはX線学的検索のみではもちろん不十分である。

3. 気管支喘息における気管支平滑筋筋電図

近年生体の平滑筋の動態については種々検討されており、臨床面においても電気生理学的立場から多くの成果が挙げられているが、ひとり気道系平滑筋にかんしては僅かに二、三の動物実験による報告をみるにすぎない。一方呼吸生理の領域において気道の病態生理、ことに、可逆性の気道狭窄を示す喘息において、気管支平滑筋の電気生理学的知識の導入は、はなはだ有意義と考えられるが、この方面については未だ研究がなされていない。そこで著者らは図1のような直径1mmのポリエチレン製カテーテルの先端に直径0.1mmの白金

図1. 管内誘導電極模型図

図2. 管外誘導気管支筋電図(サル)

線2本を2mm間隔で環状に巻きつけた環状双極白金電極を考案し、これを気道内に挿入し、活動電位の測定を試みてみた。測定に当つてもつとも重要なことは電極の固定であるが、そのためには図1に示したようにナイロンSchlingeを索引し、先端を弯曲させて電極を気道壁に密に接触させた。

まず自然呼吸時におけるイヌの気管支平滑筋活動電位を管内誘導電極を用いて測定してみると、スパイク電位の大きさ62.5～198 μ V、放電間隔0.2～3.5秒の不規則で、かつ、呼吸相に同調しない散発性のスパイク放電が認められた。このスパイク放電は、サル、イヌにおいて開胸、人工呼吸下で同心針電極を、直接気管支筋に刺して得られた管外誘導気管支筋電図と概ね同じパターンを示しており、著者らの試作した電極を用いて測定した管内誘導筋電図は明らかに気管支筋の活動電位であることを確認した。なお図2は電極近傍に100mg/ccのアセチルコリン溶液10滴を滴下した場合で、滴下後約1.3秒でスパイク放電の増強が認められ、その振幅の大きさは75～225 μ Vと増大し、スパイクパターンも約2秒間持続するburst様放電を示し、やがて滴下前の状態に復した。第2回滴下では放電増加も少なく、burstの持

続時間も短く、また食塩水滴下ではスパイク放電にはほとんど変化は認められない。次に両側迷走神経を切断し、その末梢端を同時に電気刺激すると、気管支平滑筋活動電位は頻発性の持続性スパイク放電のパターンを示した。

Chemoreceptorである頸動脈体は動脈血 P_{CO_2} の上昇、 P_{O_2} の低下などにより刺激されることは周知の通りである。気道系との関係については、頸動脈体を刺激した際には、気管支筋のトーンが増加するとの報告もあるが、著者らの実験からはそのような結果はえられなかつた。一方 P_{CO_2} の低下した場合、気管支平滑筋にかなりの影響を与えるだろうか。著者らはイヌに炭酸脱水素酵素阻害剤であるDiamox 500mgを静注し、低炭酸ガス血症を惹起させ、気管支平滑筋活動電位を測定したところ、明らかに気管支筋スパイク放電の増強が認められた。喘息患者が精神的影響などによつて、過剰換気に陥つた際などに発作は起こりやすい理由は以上の実験成績からも説明されると思う。

次に健康者の気管支平滑筋活動電位を測定してみると、安静呼吸時には静止期の長い呼吸相と同調しないスパイク放電を示し、またメコリール静注しても放電パターンには著明な変化は認められなかつた。これに反して喘息患者では、発作前スパイク電位の振幅は40～83 μ V、平均61 μ V、放電間隔平均6.5秒と長い静止期の不規則の放電パターンを示したが、メコリールによつて発作を誘発させると、発作の増強に伴いスパイク電位の振幅は増大し、放電間隔は短縮し、発作最盛期にはスパイク電位の振幅60～200、平均120 μ Vと著明に増大し、スパイク群化放電を示し、群放電の持続時間は平均0.47秒と延長した(図3)。また自然発作の場合にも、これと同様で、非発作時には散発性のスパイク放電がみられるにすぎないが、発作が起きると、未だ喘鳴の余りいちじるしくない時期にすでに持続性スパイク放電が発現し、発作の増強とともに著明となるのが認められた。これらの事実、気管支喘息発作において、気管支平滑筋の挛縮の存在を実証したものと考えらる。

4. 喘息患者呼吸音響学的研究

本症の主症状である喘鳴や発作時に頻発するい

図3. 喘息患者気管支筋筋電図

いわゆる乾性ラ音の発生機序や発生部位については、従来余り深くは考えられていないようである。しかしながら発作時の呼吸音の分析は発作の発生機序の追求の上からも意義さなくないと考え、著者らは小型マイクロフォンを試作し、これを気道内に挿入し、発作時に発生する種々なる呼吸音を測定し、これらを音響学的立場より検討してみた。なお、このマイクロフォンは外径6mmの半導体ストレンゲージ型で、その感度は約-130dB、雑音レベルは約105dBであり、またこのマイクロフォンに測定された種々の呼吸音の周波数は最高3000Hz程度で、この周波数範囲では感度もほぼ一定であった。

区域気管支における呼吸音(図4)について検討すると、まずハーモニックな音のえられた④の②については、パターン分析やセクション分析から明らかのように、400サイクルを基本波とする800、1,200サイクルの周波数帯が認められ、かつ、これらの周波数帯が経時的に減衰することが認められた。もし、この音の発生が比較的剛性の管腔内における空気柱の振動によるものとするれば、400サイクルを基本波とする場合には1,200、2,000サイクルの周波数帯を示さなければならないが、④の②でえられた音の周波数帯から考えると、少なくとも区域気管支以下の気道壁の共振によつて発生したと考えられる。さらに周波数帯が経時的に減衰することのメカニズムについては、管腔断面積と周波数とが逆比例関係にあることを考慮すれば、④の②においては気道壁が400サイクルで共振しながら、気道内腔が拡張しつつある

図4. 発作中における呼吸音の周波数分析

と推測される。④の①については呼吸相におけるパターン分析から明らかなように、ノイズを主体とする定常状態から急激に周波数成分の著しい過渡的変動がみられ、さらに前述④の②で考察したメカニズムを考慮すれば、①の過程で気道内腔の急激な狭小が惹起されたことが推測される。

⑤についてはパターン分析から明らかなように1,100サイクルから1,400サイクルまでの二つの山が再現してみられ、管腔断面積と周波数との関係から推測すると、①の過程で気道内腔が狭小となり、②の過程で気道内腔が拡大することが推定される。しかも狭小から拡大までの変動が0.16秒

内に出現し、かつ0.17秒後にふたたび同様の現象が認められたことは、先に述べた喘息発作時における気管支平滑筋のスパイク放電との関連性においてきわめて興味深い。

③については同一呼吸相において①と②のパターン分析から、いかにも異つた現象が出現したかにみえるが、しかしながら音響学的立場から検討すると、セクション分析から明らかなように、①にみる現象の発現が密となり、②にみるパターンを呈したと理解される。③にみる音の種類は前に述べた④および⑤とかなりその様相を異にし、その発生のメカニズムとして、粘稠性の痰自体が①の過程で気流により機械的に振動し、②の過程で痰自体の固有振動数によつて共振することも考えられるし、あるいは①にみるインパルス様の破裂音から考慮すれば、粘稠度の低い痰中に含まれる小気泡の気流による破裂が連発し、次第にその頻度が増加し、②に移行したものと考えられる。がしかし、いずれのメカニズムにしても③にみる音の発生には気道壁自体より痰が主体性をもっていることは明確と考える。

次に主気管支における呼吸音(図5)について検討すると、④については呼気の終りの一時点でノイズに混在し、低周波成分がノイズによつてローカットされたと推定されるきわめて短時間の、かなり明瞭な周波数帯がみられるが、これは前に述べた区域気管支④の②すなわち気道壁自体の共振による音が主気管支に伝達され、1,200サイクルの成分がハイカットされたものと推定される。

⑤については呼気相全般にきわめて明瞭なノイズのみがみられ、音の種類からすると、典型的な喘鳴で、これは主として主気管支における乱流によつて発生したと推定される。

気管における呼吸音は発作中のいずれの時点においてもノイズのみで、かつ、パターン分析からも明らかなように主気管支より高周波成分がカットされ、かつ、セクション分析からも約30デシベルの音圧の低下がみられる。

このことから発作時に発生する種々な音の音源が、気管にのみ局限するものではなく、多音源であることが推定される。

なお、前述のように喘息発作時における気道自

図5. 発作中における呼吸音の周波数分布

体の共振周波数は400サイクルと考えられるので、次の式を用いて発作中の気管支自体のコンプライアンスを求めることができる。すなわち、共振周波数とコンプライアンス(C)とイナーシャ(L)との関係は $f_n = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{1}{CL}}$ となり、えられた共振周波数 $f_n = 400\text{Hz}$ と $L = 0.2$ (声帯のイナーシャ)を用いて式によつてCを算出すると $C = \frac{1}{1.25 \times 10^6}$ となる。これは東北大通信研究所城戸教授らにより実測してえられた声帯のコンプライアンス($C = \frac{1}{1.2 \times 10^6}$)の値より低値を示している。

5. サーミスターの呼吸生理への応用

喘息発作時における上気道の動態については、

すでに著者らもX線学的に検討したが、詳細な変化を把握することは、この方法のみでは必ずしも容易ではない。著者らは現在径3mm高感度のサーミスター（測定可能な最小温度差0.005°C）を試作し、これを呼吸生理の研究に役立たせようと考えているが、ここでは気管内で測定した結果について述べることにする。なお、本法の理論について簡単に説明すると、気流=速度×断面積で表わされるが、気管内気流は口で測定した気流と等しく、またサーミスターによる温度変化は速度を表わすので、同じ気流の時点で比較すると断面積× $\frac{1}{\text{速度(温度変化)}}$ となり、したがって「気道内温度変化と気管の断面積は逆比例する」という理論が成立する。

サーミスターを気管内に挿入した成績によると、図6において①のような喘息の明らかな時相においては、一定時間著しい気道内温度変化が持続していることが認められ、したがって気管においてもその内腔が一定時間狭まつており、一方②のように喘息の余り明らかでない時相では気管内温度変化は発作前とおおむね同様で、気管内腔も発作前の状態に復していることが推測される。

6. 血液ガスと酸塩基平衡

喘息における血液ガスと酸塩基平衡についての従来の見解は区々である。著者らの症例においては、非発作時にはbuffer baseと乳酸以外は正常範囲内にある。一方発作時にはpH、および P_{aO_2} が

低下し、 P_{aCO_2} が増加し、buffer systemもアチドーシス側に偏移し、また乳酸、焦性ブドウ酸も増加するが、このアチドーシスは単に呼吸性因子のみならず、buffer system、さらにはanaerobicな代謝産物としての焦性ブドウ酸、乳酸などが有機的に作動して招来されたものと考えられる。このように乳酸、焦性ブドウ酸の増加を惹起する主な原因としては、発作時における呼吸筋の激しい運動が考えられるが、このことは発作時における呼吸筋筋電図からも充分うかがえる。すなわち、健康者では全呼吸筋の活動电位には著変は認められないが、喘息患者では、発作誘発後全呼吸筋の活動电位の著明な増強がみられ、とくに腹直筋の活動电位の出現は、発作時腹直筋が気道狭窄に対応して胸腔内圧を上げ、呼気気流の原動力となつてゐることを物語るものである。

6. 結 語

以上気管支喘息の病態生理にかんし、著者らは気道狭窄を招来する諸因子のうち、気管支の挛縮という問題に焦点をしばり検討し、その実態を明らかにした。喘息発作発生機序の追求は、肺の病態が機能的、可逆的であり、したがって局所において把えなければならないところに困難さがある。生体において肺局所の病態を把握するため著者らの考案した気道平滑筋筋電図用管内誘導電極、気道用マイクロフォン、気道用サーミスターなどの方法はきわめて有利で、それによつて以上述べた様な従来確認されなかつた幾つかの事柄や新しい知見をえた。この領域の研究にはなお多くの問題が残されているので今後さらに検討したい。

終りにのぞみ、発表の機会をお与え下さいました中村隆会頭、本シンポジウムを司会された大島教授に深謝します。また種々御教示御援助戴いた本学応用生理学教室鈴木教授、西山助教授、放射線学教室星野教授、本学電気通信研究所城戸教授に心から御礼申し上げます。またいろいろ御援助戴いた麻酔科、泌尿器科、葛西外科、中央放射線科の方々に厚く御礼申し上げます。

協同研究者： 小野康夫、金野公郎、無江季次、阿部長造、熊谷睦、伊勢忠男。

図6. サーミスターの呼吸生理への応用