気管支喘息患者と慢性肺気腫患者の気道過敏性に対する3種の ヒスタミン吸入試験測定値の比較

名古屋大学医学部第二内科

鷲野 洋子◇ 高木 健三 佐竹 辰夫

名古屋大学医学部附属病院検査部

鈴木隆二郎 原 通広

COMPARISON OF AIRWAY RESPONSIVENESS TO INHALED HISTAMINE WITH THREE METHODS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC PULMONARY EMPHYSEMA

Yoko WASHINO, MD, Kenzo TAKAGI, MD and Tatsuo SATAKE, MD

The Second Department of Internal Medicine, Nagoya

University, School of Medicine, Nagoya

Ryujiro SUZUKI, MD and Michihiro HARA, MD

The Laboratory of the Nagoya University Hospital

概要 気管支喘息患者に対する種々のヒスタミン吸入試験のうち、三つの方法を、同一患者に対し約1カ月間にはほぼ同様の条件で施行し、各閾値を比較した。すなわち、ボディプレチスモグラフでspecific airway conductance (SGaw)を測定し、SGawが基準値の35%減少したヒスタミン濃度をヒスタミン閾値(PC₃₅-SGaw)とし(body box法)、これを1秒量の20%低下したヒスタミン濃度(PC₂₀-FEV_{1.0})、およびアストグラフで測定した呼吸インピーダンスが上昇する時点のヒスタミン濃度(Cmin)と比較したわけである。なお、濃度は常用対数で示した。気管支喘息患者の20例で、PC₃₅-SGaw=1.70±0.11, PC₂₀-FEV_{1.0}=2.03±0.09, Cmin=2.30±0.14であり、PC₃₅-SGawが最も鋭敏な結果を示した。また、PC₃₅-SGawとPC₂₀-FEV_{1.0}の相関はr=0.70の正相関を示した。よつてPC₂₀-FEV_{1.0}は、PC₃₅-SGawと同様、気道過敏性の指標として有用なことが証明された。さらに、気管支喘息を合併していない慢性肺気腫患者の10例にも同様の3法を施行した。その結果、PC₃₅-SGaw=1.81±0.21, PC₂₀-FEV_{1.0}=2.29±0.34, Cmin=2.77±0.21といずれも低い閾値を示した。次に、横軸にヒスタミン濃度(対数表示)、縦軸に%SGaw(ヒスタミン吸入前SGawに対する割合の%表示)をとり、この直線の傾きの絶対値をreactivityとし、一方PC₃₅-SGawをsensitivityとすると、気管支喘息患者23例ではsensitivityとreactivityはr=0.26で相関がなかった。慢性肺気腫患者でも同様であった。

I. 緒 言

気管支喘息は、気道過敏性と可逆性の気道狭窄によつて特徴づけられている。「気道過敏性」は、一般的には、種々の刺激に対して気道の狭窄が

こりやすい状態を表わし、定量的には一定の気管支収縮を惹起するのに必要な薬物量の閾値で示される。ここ十数年来、気管支喘息の診断と病態の解明を目的として、気道過敏性を調べる種々の吸入試験が施行されてきた。我々は、今回、ヒスタミン吸入後、ボディプレチスモグラフで、気道抵

[昭和59年7月17日受稿]

昭和60年3月10日

(1)

抗と機能的残気量を測定し、気道抵抗の逆数を残気量で除したspecific airway conductance (以下、SGaw)を測定し、また、SGawが基準値の35%低下したヒスタミン濃度をヒスタミン閾値 (以下、PC₃₅-SGaw)とした (以下、body box法)。さらに、1秒量の20%低下を指標とする、ヒスタミン吸入試験の標準法¹⁾ (以下、スパイログラフィー法)、および呼吸インピーダンスの上昇を指標とするアストグラフによる検査法²⁾ (以下、アストグラフ法)を施行した。本論文では、以上3種の吸入試験を同一の気管支喘息患者に施行してそれぞれの閾値を比較し、臨床的意義を検討した。

第2に、慢性肺気腫患者についても上記3法を施行し、気道過敏性の有無を検討した。

第3に、body box法による個々のdose-response curveを、横軸にヒスタミン対数濃度、縦軸に%SGawをとり、最小二乗法による一次回帰式によつてあらわし、この直線の傾きの絶対値をreactivity、PC₃₅-SGawをsensitivityとし、sensitivityとreactivityの相関の有無についても検討した。

II. 方 法

1) 対象

慢性肺気腫を合併しない気管支喘息患者23名、気管支喘息を合併しない慢性肺気腫患者12名を対象として、各症例について1カ月以内に3種の吸入試験を施行した。なお、検査時には呼吸困難なく、喘鳴を聴取しないことを原則とした。検査前、ステロイド薬 (経口、注射) は24時間、抗ヒスタミン剤は24時間、他の薬物は12時間の投薬をそれぞれ中止した。両疾患の診断は原則としてAmerican Thoracic Society³⁾ (1962) の定義に基づいたが、これに加えて選択的4倍拡大肺胞気管支造影所見による形態学的変化も重視した。

2) 吸入薬物、希釈系列

2塩酸ヒスタミンを用いた。生理食塩水にて倍々希釈した。濃度系列は以下の10系列とした。10000, 5000, 2500, 1250, 625, 313, 156, 78, 39, 20 μ g/ml。

3) 吸入方法

Body box法とスパイログラフィー法は、圧搾空気5l/minでDevilbiss Model 646 Nebulizerを用い、ノーズクリップを装着し安静換気で2分間吸入させた。アストグラフ法にはBird Nebulizerが設置されており圧搾空気5l/minである。各濃度1分間ずつノーズクリップを装着し安静換気にて連続吸入させた。

4) 測定法と解析

(1) Body box法

SRL (米国) 社製Auto Box M-800を使用した。患者を箱内に入れ (坐位)、肺気量変化分 (ΔV_L) 対時間曲線が安定し、熱的ドリフトが無視できる時点で、患者に2Hzのpantingを指示し、気道抵抗 (Raw)、機能的残気量 (FRC) を測定した。Rawは、原則として4ループ、FRCは5ループの平均値をとつた。なお、患者には測定中はノーズクリップを装着させた。

はじめに、機能的残気量 (Initial FRC)、気道抵抗 (Initial Raw)、SGaw (Initial SGaw) を測定した。生理食塩水を2分間吸入し、SGawが20%以上低下していない例では検査を続行した。20%以上低下していれば、5分後に、同様に生理食塩水吸入を行ない、なお20%以上のSGawの低下があれば検査を中止した。

次に低濃度のヒスタミンから2分間吸入し直後にFRC, Raw, SGawを測定した。以下の解析のために必要な濃度まで、吸入、測定をくり返した。すなわち、個々のdose-response curveを求めるため、縦軸に吸入前のSGawに対する%をとり、横軸にヒスタミン濃度をとり、正確を期して最小二乗法により一次回帰式を求めた。Initial SGawを35%減少させるヒスタミン濃度を閾値 (PC₃₅-SGaw)とした。これをsensitivityとし、一次回帰式の傾きの絶対値をreactivityとした。なお、PC₃₅-SGawは μ g/mlの濃度の常用対数で示した。

(2) スパイログラフィー法

ヒスタミン吸入試験の標準法¹⁾に準じて行なつた。吸入前に1秒量を測定し基準値とした。生理食塩水を2分間吸入後、1秒量を測定し、基準値より10%以上減少していない例では検査を続行し

た。10%以上減少した例では、5分後に同様の生理食塩水吸入を行ない、なお10%以上の1秒量の減少があれば、検査を中止した。最低濃度のヒスタミンから2分間吸入し、直後に1秒量を測定した。順次濃度をあげていき、基準1秒量の20%以上低下すれば検査を中止した。

Dose-response curveを求めるため、縦軸に吸入前の1秒量に対する%をとり、横軸に対数表示のヒスタミン濃度を取り、正確を期して最小二乗法により一次回帰式を求めた。この直線より、基準値から20%低下するヒスタミン濃度を求め、閾値($PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$)とした。 $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ は $\mu\text{g/ml}$ の濃度の常用対数で示した。

(3) アストグラフ法

アストグラフは、Chest社(日本)製TCK 6100 Hを使用した。生理食塩水に続き、各濃度のヒスタミン液を、低濃度より1分毎に連続的に安静呼吸下で吸入させた。オシレーション法(3Hz固定)による呼吸インピーダンスを連続的に記録し、呼吸インピーダンスが上昇し始める時点のヒスタミン濃度を閾値(Cmin)とした。Cminは、 $\mu\text{g/ml}$ の濃度値の常用対数で示した。

III. 結 果

気管支喘息群、慢性肺気腫群における、3法のsensitivityの平均値をTable 1に示した。気管支喘息群のうち、三つの方法とも成績がそろった20例での、各法によるsensitivityの平均値は、 $PC_{35}\text{-SGaw}=1.70\pm0.11$ 、 $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}=2.03\pm0.09$ 、 $Cmin=2.30\pm0.14$ となつている。両疾患群とも、body box法による $PC_{35}\text{-SGaw}$ が最も低い値をとつており、次に $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ (スパイログラフィー法)、Cmin(アストグラフ法)の順となつている。また、それぞれの平均値は、両疾患群間で有意差はなかつた。

次に、気管支喘息群で、同一患者におけるbody box法での $PC_{35}\text{-SGaw}$ と、スパイログラフィー法の $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ 、およびアストグラフ法のCminの関係をFig 1, Fig 2, Fig 3に示した。各図とも対数目盛となつている。2方法間の相関をしらべるため、最小二乗法により一次回帰式をもとめた。

Table 1. Comparison of $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$, $PC_{35}\text{-SGaw}$ and Cmin in bronchial asthma and chronic pulmonary emphysema. There is no significant difference of each mean value between the two disorders. $PC_{35}\text{-SGaw}$ is the most sensitive parameter among the three parameters. $PC_{35}\text{-SGaw}$: histamine concentration that produces a 35% reduction in specific airway conductance. $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$: histamine concentration that produces a 20% reduction in the second forced expired volume. Cmin: histamine concentration at the inflection point when the respiratory impedance increases.

	bronchial asthma	chronic pulmonary emphysema	p
$PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$	2.03 ± 0.09 n=20	2.29 ± 0.34 n=10	NS
$PC_{35}\text{-SGaw}$	1.70 ± 0.11 n=20	1.81 ± 0.21 n=10	NS
Cmin	2.30 ± 0.14 n=20	2.77 ± 0.21 n=10	NS

mean $\pm$ SEM mean $\pm$ SEM

Fig 1. Comparison of $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ and $PC_{35}\text{-SGaw}$ in 20 asthmatics. The histamine $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ is on the vertical axis and the histamine $PC_{35}\text{-SGaw}$ is on the horizontal axis. Logarithmic scales are used. The line is the linear regression ($r=0.70$, slope=0.67).

Fig 1は、 $PC_{35}\text{-SGaw}$ と $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ の関係を示しているが、 $Y=0.85+0.67X$, $r=0.70$ となり、よい相関を示している。Fig 2は、 $PC_{35}\text{-SGaw}$ とCmin

Fig 2. Comparison of Cmin and PC₃₅-SGaw in 20 asthmatics.

Fig 3. Comparison of Cmin and PC₂₀-FEV_{1.0} in 20 asthmatics.

Fig 4. Comparison of PC₂₀-FEV_{1.0} and PC₃₅-SGaw in 10 patients with chronic pulmonary emphysema. The histamine PC₂₀-FEV_{1.0} is on the vertical axis and the histamine PC₃₅-SGaw is on the horizontal axis. Logarithmic scales are used. The line is the linear regression ($r=0.63$, slope=1.24).

の関係を示し($r=0.51$), Fig 3は, PC₂₀-FEV_{1.0}とCminの関係を示し($r=0.50$), Fig 1のようなよい相関は示していない。

次に, 同様にして, 慢性肺気腫群で, 各方法による閾値の関係を示すと, Fig 4, Fig 5, Fig 6となった。Fig 4でPC₃₅-SGawとPC₂₀-FEV_{1.0}は $r=0.63$ とよい相関を示している。なおFig 5では, PC₃₅-SGawとCminの関係を示し($r=0.10$), Fig 6は, PC₂₀-FEV_{1.0}とCminの関係を示している($r=0.50$)。よって, PC₃₅-SGawとCminの相関はとくに悪かった。

気管支喘息群23例でのbody box法で測定したPC₃₅-SGaw (sensitivity)とdose-response curveの傾きの絶対値 (reactivity)の関係をFig 7に示した。 $r=0.26$ と, 両者間の相関は認めなかつた。同様に慢性肺気腫群10例でのbody box法でのsensitivityとreactivityの関係をFig 8に示した。 $r=0.02$ となり, 両者間の相関は全く認めなかつた。

次に, 気管支喘息群23例, 慢性肺気腫群10例の, body box法におけるsensitivityとreactivityの平均値をそれぞれ示した (Table 2)。sensitivityは, 気管支喘息群で 1.73 ± 0.10 , 慢性肺気腫群で 1.81 ± 0.21 であり, 前者が低値を示しているが, 平均値の差の検定を行なうと, 統計的には有意差

Table 2. Relation of sensitivity and reactivity in bronchial asthma and chronic pulmonary emphysema. Sensitivity is measured via PC₃₅-SGaw, and reactivity is defined as the slope of the dose response curve.

	bronchial asthma	chronic pulmonary emphysema	p
Sensitivity	1.73 ± 0.10 n=23	1.81 ± 0.21 n=10	NS
Reactivity	81.9 ± 4.7 n=23	44.2 ± 8.7 n=10	$P < 0.01$
	mean $\pm$ SEM	mean $\pm$ SEM	

を認めなかつた。これに対して, reactivityは, 気管支喘息群で 81.9 ± 4.7 であり, 慢性肺気腫群の 44.2 ± 8.7 に比して有意の高値を示した。慢性肺気腫患者のsensitivityは, 気管支喘息患者と同様に低値を示すが, reactivityは, 気管支喘息患者に比して低かつた。

IV. 考 案

気道過敏性研究の歴史は, 1921年に, Alexander

Fig 5. Comparison of Cmin and PC₃₅-SGaw in 10 patients with chronic pulmonary emphysema.

Fig 6. Comparison of Cmin and PC₂₀-FEV_{1.0} in 10 patients with chronic pulmonary emphysema.

Fig 7. Relation of sensitivity and reactivity in 23 asthmatics. Sensitivity (PC₃₅-SGaw) is on the horizontal axis. Logarithmic scales are used. Reactivity (the slope of individual dose-response regression line) is on the vertical axis.

が、気管支喘息患者にピロカルピンを皮注したところ喘息呼吸をみたことに始まる⁴⁾。それ以来、種々の吸入試験がなされてきた。各方法によつて測定値が異なるので、測定値に影響を与える因子について、種々の指摘がされている⁵⁾。我々の教室でも、薬物を吸入するネブライザー、呼吸の方法、閾値を決める指標などにもとづくことを具体例をあげて報告している⁴⁾。

吸入流量は、ネブライザーの種類によつて異なる。我々の施行した3法のうち、body box法と、スパイログラフィー法は、Devilbiss Model 646 Nebulizerを使用、吸入時間は2分間である。一方、アストグラフ法は、Bird Nebulizerで、1分間毎に吸入濃度が自動的に変わる連続呼吸法である。これは、PC₃₅-SGawとPC₂₀-FEV_{1.0}の相関がよい($r=0.70$)のに比べ、Cminとの相関が悪い一因であろう。

そこで、我々は、同一気管支喘息患者7例に、アストグラフで、各濃度のヒスタミンを他の2法と同様に2分間吸入後、1秒量を測定した。1秒量が基準値の20%低下した時のヒスタミン濃度を、sensitivity (PC₂₀-FEV_{1.0}, Bird Nebulizer)とした。これをスパイログラフィー法のsensitivity (PC₂₀-FEV_{1.0}, Devilbiss Model 646 Nebulizer)と比較した。同一気管支喘息患者7例で、両者の平均は、それぞれ、PC₂₀-FEV_{1.0}, Bird

Fig 8. Relation of sensitivity and reactivity in 10 patients with chronic pulmonary emphysema.

Nebulizer= 2.22 ± 0.16 [mean $\pm$ SEM], PC₂₀-FEV_{1.0}, Devilbiss Model 646 Nebulizer= 2.17 ± 0.16 [mean $\pm$ SEM]で、両者の相関は $r=0.69$ となつた。従つて、ネブライザーのみを変えて、同一条件下で、PC₂₀-FEV_{1.0}を測定すると相関がよいことがわかつた。

呼吸方法も測定因子に影響を与える。すなわち、

呼吸が大きいほど、また停止時間が長いほど粒子の沈着が多く、鋭敏な値が得られる⁶⁾。スパイログラムによる測定では、肺気管支の伸縮による刺激だけで、気管支喘息患者の約3分の1に、多少とも発作が起こる⁷⁾。気管支喘息患者では、1秒量測定時に、最大吸気をすること自体が気道抵抗(Raw)に影響するし、1秒量の測定にも影響する⁸⁾⁹⁾。とくに慢性肺気腫患者では、最大吸気、努力呼気という操作のくり返しが測定値に影響すると考えられる。body box法では、pantingという特殊な呼吸法のため測定値が左右されやすい。pantingの速さによつて、全肺気量(TLC)、気道抵抗(Raw)が変化するためである¹⁰⁾¹¹⁾。アストグラフ法では、安静呼吸下で、呼吸インピーダンスを連続的に測定できるので、検査時間も短く、患者への負担は少ない。しかし、呼吸困難や、咳、体動により、測定値が大きく変動し、解析困難な例も多い。

吸入薬物については、アセチルコリン、ヒスタミンが一般に使用される。気管支喘息患者では、アセチルコリンとヒスタミンの閾値は $r=0.70$ とよい相関を示すと報告されている¹²⁾。また、ヒスタミンとメサコリンに対する反応は再現性に富み、 $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ (ヒスタミン)と $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ (メサコリン)はよく相関することも報告されている($r=0.92$)¹³⁾。

我々の今回の成績では、body box法とスパイログラフィー法では、ネブライザーおよび吸入時間が同一であり、アストグラフ法では異なる点もあるが、 $PC_{35}\text{-SGaw}$ と $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ はよい相関を示した。Cockcroft¹⁴⁾らは、気管支喘息患者に対してWright Nebulizerを用いて、 $0.03\sim0.08\text{mg/ml}$ のヒスタミンを2分間吸入させ、 $PC_{35}\text{-SGaw}$ と $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ を測定し、両者は $r=0.86$ とよい相関を示すと報告した。さらに、健康人や軽度ないし中等度の気管支喘息患者では、 $PC_{35}\text{-SGaw}$ が $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ より低値をとるとした。我々の結果でも、 $PC_{35}\text{-SGaw}$ の平均値は3法のうち最も低値をとった。また、Fig 1で20例中17例も $PC_{35}\text{-SGaw}$ が $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ より低値を示した。従つて、安静呼吸

での検査にもかかわらず患者は低濃度の吸入で陽性となるので、吸入試験による副作用(呼吸困難、咳、頭痛等)が軽いうちに検査を中止できる。

Body box法は、検査所要時間が長く、装置が複雑で、容易に施行できない点があるが、安静呼吸で検査でき、sensitivityとreactivityの分離解析が可能である。また、SGawの算定に当り、気道抵抗の逆数を残気量で除すことにより、気道攣縮に基づく空気とらえこみ現象(air trapping)のために機能的残気量(FRC)が増加して気道径が拡張するという因子を補正できるなど、正確な閾値を把握できる利点がある。しかし、ルチン検査であるスパイログラフィー法と相関係数が高いことが確認されたので、閾値を測る臨床目的であれば、スパイログラフィー法で十分といえよう。

慢性肺気腫患者の気道過敏性についての報告はこれまでほとんどなかった。1971年、教室の佐竹は、喘息発作をもたない慢性肺気腫患者14例で、ヒスタミン吸入試験(日商式ネブライザー)により、 $200\mu\text{g/ml}$ 以下の閾値(中等度から高度)例が57%と報告した¹⁵⁾¹⁶⁾。一方慢性気管支炎単独群では10%前後であつた¹⁵⁾。さらに、気管支喘息患者を、気管支喘息単独群、慢性気管支炎合併群、慢性肺気腫群(兼慢性気管支炎)に分けて検討すると、 $200\mu\text{g/ml}$ 以下の閾値例はそれぞれ63%、71%、83%を示し、慢性気管支炎、慢性肺気腫が合併するにつれ、気道過敏性が増加するとした¹⁶⁾。今回の我々の成績では、気管支喘息を合併しない慢性肺気腫群は、スパイログラフィー法(Devilbiss Model 646 Nebulizer)による閾値の $156\mu\text{g/ml}$ 以下の例は50%となり、一方、慢性肺気腫を合併しない気管支喘息群では、 $156\mu\text{g/ml}$ 以下の閾値である例が71%をしめた。また、それぞれの閾値の平均値は、body box法では、慢性肺気腫群で 1.81 ± 0.21 ($n=10$)、気管支喘息群で 1.73 ± 0.10 ($n=23$)であり、両者間に統計的有意差はなかつた。よつて慢性肺気腫のsensitivityも高い例が多く、sensitivityだけでは、慢性肺気腫と気管支喘息を区別できないことがわかつた。その反面、reactivityは、慢性肺気腫群では 44.2 ± 8.7 ($n=10$)、気管支喘息

群では 81.9 ± 4.7 ($n=23$) となり、明らかな差が生じていることがわかった。

標準法の基準に、検査前の 1 秒量が 70% 以上が望ましいという項目があり、一般的には、慢性肺気腫患者で吸入試験を施行する例は少ない。1 秒量の 20% 低下を閾値 ($PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$) とすると、1 秒量自体が少ないので、少量の 1 秒量の変化でも % 低下は大きくなり、低い閾値の原因となろう。しかし、今回、body box 法での成績も含め、慢性肺気腫患者で気道過敏性が高い例が多いという結果を得たので、今後さらに他の方法による場合も含め例数を集めて検討してゆきたい。

Orehek¹⁷⁾は、ボリュームタイプのボディプレチスモグラフを使い、スパイロの中に入れたカルバコールのエアゾルを 860ml 吸入し、4 秒間呼吸停止した条件下で、SGaw を測定した。SGaw が 25% 減少する点 (D_{25}) と、60% 減少する点 (D_{60}) を結び、この直線の傾斜を reactivity、 D_{25} を sensitivity とした。健常者と気管支喘息群を比較すると、気管支喘息群では sensitivity が低く、reactivity が高い。そして、reactivityの方がより差が大きいた。また、それぞれの dose-response curve は平行せず、sensitivity の亢進と reactivity の亢進が一致しない例があると報告した。

1978 年、佐々木¹⁸⁾らは、メサコリンを、バポネフリンネブライザーで連続吸入し、3Hz オッシレーション法の応用にて、呼吸抵抗を連続的に記録した。初期抵抗 ($R_{rs\ cont}$) から、呼吸抵抗の上昇し始める点までの累積投与量を D_{min} とし、 D_{min} より 2 分間吸入後の抵抗増加分と、その間の投与量より求めた S_d を解析し、 D_{min} を sensitivity、 S_d を reactivity とした。 $R_{rs\ cont}$ と sensitivity とは $r = -0.37$ で相関なく、reactivity とは $r = 0.55$ で弱い相関が認められた。 $R_{rs\ cont}$ が正常例のみの場合は sensitivity と reactivity は $r = -0.89$ とよい逆相関を示したとしている。Orehek の解析では、濃度系列が常用対数表示でなく、一般的な dose-response curve の解析法と異なっている。佐々木らの方法による S_d は投与量で除した値であり、実際には投与量が大きくなるほど S_d 値は小さくな

るので、必然的に、sensitivity と reactivity の相関がよくなってしまうことになる。1981 年に至り、滝島ら¹⁹⁾は、アストグラフ法で、呼吸抵抗の逆数 (G_{rs}) を指標とし、 G_{rs} が初期値より低下した点の累積濃度を D_{min} (sensitivity) とし、 G_{rs} の低下率 ($\Delta G_{rs}/\min$) を reactivity とした。sensitivity と reactivity は気管支喘息群で相関しないと報告した。また、初期 G_{rs} と reactivity は、気管支喘息患者において相関がよいと報告した。

アストグラフ法では、気道過敏性の指標として、1 秒量の代わりに呼吸抵抗を用いている。我々の方法では、3Hz 固定で測定しているので呼吸インピーダンスと表現した。呼吸抵抗には気道抵抗のみならず肺組織抵抗も含まれる。よって呼吸抵抗の逆数 (G_{rs}) は、コンダクタンスではなく、気道抵抗の増加に伴う肺気量の増加を補正しない点で、 G_{rs} を指標とすることにも問題があろう。

Sensitivity と reactivity という概念が、Orehek¹⁷⁾以来用いられるが、我々の解析法では、sensitivity と reactivity は完全に分離したものではない。つまり、sensitivity ($PC_{35}\text{-SGaw}$) は、SGaw の減少し始めた点の濃度ではなく、35% 減少した点の吸入濃度を示しており、これは dose-response curve の傾き、つまり reactivity によつて影響をうける。同様のことが、 $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ についてもいえる。この点で、 C_{min} は呼吸インピーダンスの上昇し始める点の吸入濃度を示すので、reactivity に影響されない。しかし、アストグラフ法では反応曲線が曲線的に上昇するため、傾斜を正確に測定できないことにも問題点が残る。

Beaupré²⁰⁾は、ヒスタミン吸入試験で、 $PC_{20}\text{-FEV}_{1.0}$ を sensitivity、dose-response curve の傾きの絶対値を reactivity とし、sensitivityの方が気管支喘息患者の臨床状態をよく反映すると報告した。

今回の我々の結果では、body box 法での sensitivity と reactivity は、気管支喘息、慢性肺気腫の両疾患で相関がなかった。そして、気管支喘息群と慢性肺気腫群の間では、sensitivity には統計的有意差はないが、reactivity には差があつた。この

一因として、慢性肺気腫が、肺胞壁の破壊、気管支平滑筋の萎縮性変化により、収縮力が落ちていくことも考えられる。

さて、sensitivityとreactivityの概念は、測定法、解析法の統一をみないのが現状であるが、気管支喘息の診断と病態の解明のために今後さらに研究が進み、臨床応用されることが望ましい。

V. 結 論

気管支喘息患者(延23例)と慢性肺気腫患者(延12例)に対し、できる限り同一条件で、ヒスタミン吸入試験をbody box法、スパイログラフィー(1秒量)法、アストグラフ法で施行し、成績を比較した。

(1) Sensitivity(ヒスタミン吸入閾値)は、両疾患群ともbody box法(PC₃₅-SGaw)、スパイログラフィー法(PC₂₀-FEV_{1.0})、アストグラフ法(Cmin)の順に鋭敏であつた。body box法とスパイログラフィー法の結果はよく一致したが、アストグラフ法との一致率は低かつた。一方、body box法は強制呼吸下で行なうスパイログラフィー法(1秒量)に比し、理論解析上すぐれた方法と考えられた。

(2) Body box法に基づく、両疾患群でのsensitivityとreactivityの相関係数はともに低かつた。一方、慢性肺気腫患者群では、気管支喘息患者群とsensitivityには有意差を認めず、気道過敏性の高い例が多かつた。反面、気管支喘息患者群に比してreactivityが低値の例が多いこともわかつた。

文 献

- 1) 牧野庄平, 他: 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, 1982.
- 2) 滝島 任, 他: 気道過敏性検出のための新しい試み. 日本医事新報 2797: 30, 1977.
- 3) American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards for Non-tuberculous Disease. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. Amer Rev Respir Dis 85: 762, 1962.
- 4) 佐竹辰夫, 他: 気道過敏性(sensitivityとreacti-

- vity)とくに測定の問題点と臨床的意義. 総合臨牀 32: 335, 1983.
- 5) Simonsson BG (山川育夫抄訳): 気管支喘息における気道のHyperreactivityと関連する諸問題. 呼吸と循環 28: 575, 1980.
- 6) Palmes ED: Effect of depth of inhalation on aerosol persistence during breath holding. J Appl Physiol 34: 356, 1973.
- 7) 佐竹辰夫, 他: 頑固な病歴をもつ閉塞性肺疾患, とくに気管支喘息に対する気管支拡張剤isopropenamineの使用経験(吸入効果および長期内服). 診療 21: 1171, 1968.
- 8) Orehek J, et al: Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. Amer Rev Respir Dis 123: 269, 1981.
- 9) Orehek J, et al: Effect of maximal respiratory maneuvers on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people. Brit Med J 1: 123, 1975.
- 10) Shore SA, et al: Effect of panting frequency on the plethysmographic determination of thoracic gas volume in chronic obstructive pulmonary disease. Amer Rev Respir Dis 128: 54, 1983.
- 11) 佐藤洋子, 他: ボディープレチスモグラフィーによる気道抵抗の測定. 衛生検査 30: 605, 1981.
- 12) Makino S: Clinical significance of bronchial sensitivity to acetylcholine and histamine in bronchial asthma. J Allergy 38: 127, 1966.
- 13) Juniper EF, et al: Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. Thorax 33: 705, 1978.
- 14) Cockcroft DW, et al: Measurement of responsiveness to inhaled histamine: Comparison of FEV₁ and SGaw. Ann Allergy 51: 374, 1983.
- 15) 佐竹辰夫, 他: 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎, 慢性肺気腫, 気管支喘息)における鑑別診断の意義と実際. 日本胸部臨床 30: 511, 1971.
- 16) 佐竹辰夫: 閉塞性肺疾患(慢性気管支炎と肺気腫). 新内科学大系, 28C, 呼吸器疾患IIIC, 中山書店, 東京, 1978, p3.
- 17) Orehek J, et al: Airway response to carbacol in normal and asthmatic subjects. Amer Rev Respir Dis 115: 937, 1977.
- 18) 佐々木孝夫: 気道刺激剤吸入負荷試験. 日胸疾会誌 16: 552, 1978.
- 19) Takishima T, et al: Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacholine. Chest 80: 5, 1981.
- 20) Beaupré A, Malo JL: Histamine dose-response curves in asthma: relevance of the distinction between PC₂₀ and reactivity in characterising clinical state. Thorax 36: 31, 1981.