

びまん性汎細気管支炎症例のメサコリンに 対する気道過敏性に関する検討

——健常人，気管支喘息患者および肺気腫患者との比較——

京都大学結核胸部疾患研究所内科第二

古江 増裕，木野 稔也，福田 康二
西村 浩一，泉 孝英，大島 駿作

(昭和59年3月29日受付)

1. 緒 言

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis)は，その主病変が気道と肺実質の移行部である呼吸細気管支にあり，閉塞性および拘束性換気不全（混合性肺機能障害）による強い呼吸障害と微細粒状影を伴う特徴ある胸部X線像を示す疾患である¹⁾。しかし，その臨床症状は肺気腫や気管支喘息の気道感染合併例に類似することもあり鑑別診断上問題となる。

ヒスタミン，アセチルコリンおよびメサコリンなどの chemical mediator の吸入に際して生ずる一秒量の減少および呼吸抵抗の上昇（気道過敏性）は，気管支喘息を診断するに際しての hallmark とさえいわれており²⁾，欧米では，我が国での DPB と慢性気道感染が進行性に持続する点で共通性のある cystic fibrosis の気道過敏性も検討されている³⁾。これらの疾患における気道過敏性の検討は，鑑別診断に役立つばかりでなく，気道病変の病態生理の理解や治療目標の設定に重要であると思われる。

このような観点から，滝島ら⁴⁾が開発した Oscillation 法による連続呼吸抵抗測定装置（アストグラフ）を用いて，DPB の気道過敏性を健常人，気管支喘息患者および肺気腫患者と比較検討した。

2. 対象および方法

1) 対 象

診断の確定した者で，昭和57年11月より昭和58年10月までの約1年間にアストグラフによる気道過敏性テストを施行された気管支喘息患者23名（12歳～54歳，平均33歳），肺気腫患者4名（57歳～75歳，平均64歳），DPB 患者11名（21歳～72歳，平均55歳）と過去に気管支喘息などの既往のない健常人17名（24歳～42歳，平均32歳）を検討対象とした。

2) 方 法

塩化メサコリンを 25 mg/ml から倍々希釈し 0.049 mg/ml まで10段階の濃度液をつくり，それらと生理食塩水，硫酸オルシプレナリン（アロテック）を，エロゾル発生装置に接続した12個のネブライザーに順次，注入した。被験者の呼吸抵抗が安定した後，呼吸抵抗を記録しながら安静換気状態でコントロールとして生理食塩水エロゾルを1分間吸入させ，ひきつづいてメサコリンを低濃度より順次1分間ずつ連続して吸入させた。呼吸抵抗が初期呼吸抵抗値の2倍になった時点で直ちに，アロテックの吸入に切換え呼吸抵抗の回復過程も記録した。この検査にあたって，吸入試験標準化研究会および吸入試験標準化に関する研究班の吸入試験の標準法⁵⁾に従いステロイド剤および抗スタミン剤の

使用は少なくとも24時間、気管支拡張薬（B-刺激剤 および テオフィリン剤）や抗コリン剤およびその他の薬剤の使用は、少なくとも12時間中止して検査した。

3) 解析法

呼吸抵抗反応曲線の評価には次の指標を用いた（図1）。

A. 初期呼吸抵抗値 (Rrs. cont.)

生理食塩水エロゾル吸入時の呼吸抵抗。

B. 気道感受性 (Cmin および Dmin)

気道感受性は、呼吸抵抗上昇開始時の濃度 Cmin あるいは、メサコリン 1 mg/ml を1分間吸入した時の量を1単位 (1 unit) として呼吸抵抗上昇開始時までの累積単位数 Dmin で表わした。

C. 気道反応性 (St および Sc)

気道反応性は、時間変化に対する呼吸抵抗変化 St. あるいは濃度変化に対する呼吸抵抗変化 Sc で表わした。

D. 回復度 (Sr)

回復度はアロテックによる呼吸抵抗の回復程度で、時間変化に対する抵抗変化であらわした。

E. 終了時抵抗値 (Rrs. e.)

回復後安定した時の呼吸抵抗。

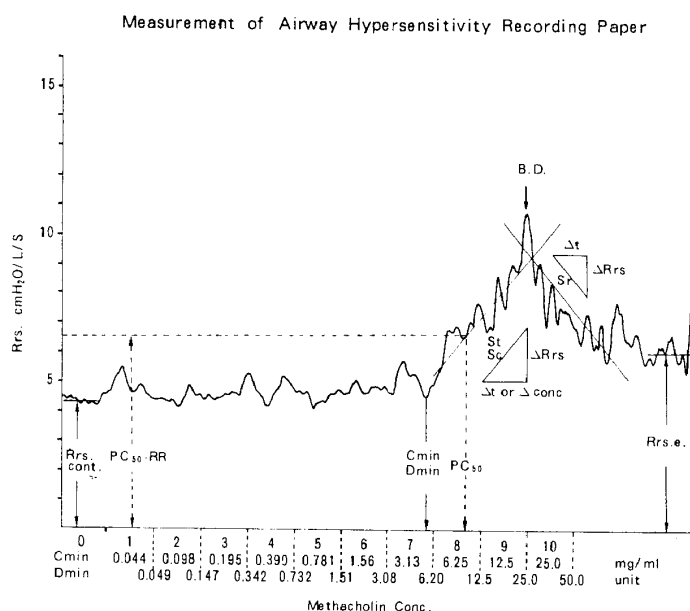


図1 Rrs. cont.: 初期呼吸抵抗値 Cmin: 呼吸抵抗上昇開始時濃度 Dmin: 呼吸抵抗上昇開始時の累積単位数 St ($\Delta Rrs/\Delta t$): 時間変化に対する呼吸抵抗変化 Sc ($\Delta Rrs/\Delta c$): 濃度変化に対する呼吸抵抗変化 Sr: 回復度 Rrs. e.: 終了時抵抗値 PC₅₀: Rrs. cont. を50%上昇させるのに必要な濃度 PC₅₀-RR: PC₅₀における呼吸抵抗値 B.D.: 気管支拡張薬

F. PC₅₀ および PC₅₀-RR

呼吸抵抗を初期呼吸抵抗値の50%上昇させるのに必要な濃度を PC₅₀, その時の呼吸抵抗を PC₅₀-RR とした。

4) 推計学的検定

成績は、平均 $\pm$ SD にて示し、各群間の有意差の検定は、Student の t 検定を用い行なった。

3. 成績

初期呼吸抵抗値 (Rrs. cont.) は、健常者 3.02 ± 0.75 cm H₂O/L/S, 気管支喘息患者 4.14 ± 2.07 cm H₂O/L/S, DPB 患者 5.73 ± 2.54 cm H₂O/L/S 肺気腫患者 8.13 ± 1.24 cm H₂O/L/S で、DPB 患者は健常者や気管支喘息患者より有意に ($P < 0.05$) 高く、肺気腫患者より低い傾向にあった（図2）。

メサコリン 0.049 mg/ml より 25 mg/ml までの濃度範囲内で感受性のあるものは、健常者は17名中9名、気管支喘息患者は判定可能な20名中19名、DPB 患者は判定可能な8名中7名、

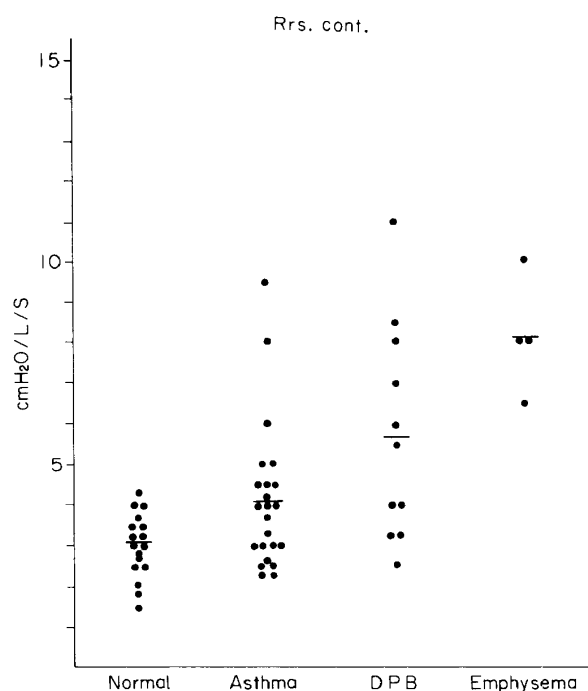


図2 健常者および各疾患群の初期呼吸抵抗値

表 1

	Sensitivity (+)	Sensitivity (-)	Reversibility only tested	Unmeasurable	Total
Normal	9	8	0	0	17
Asthma	19	1	1	2	23
DPB	7	1	3	0	11
Emphysema	2	0	2	0	4

Sensitivity (+) はメサコリン感受性陽性で Sensitivity (-) は、メサコリン感受性陰性者。

Reversibility only tested は、初期呼吸抵抗値が高く、メサコリン吸入負荷が危険と考えられアロテックの吸入をさせ回復度のみ測定された者。

Unmeasurable は咳発作により判定が不能であった者。

肺気腫患者は判定可能な2名中2名であった。DPB患者と健常者や気管支喘息患者および肺気腫患者では、メサコリン感受性者の比率に有意差がなかった(表1)。

以下、メサコリン感受性陽性者のみで比較検討した。

気道感受性を示す C_{min} は、幾可平均 $\pm$ SDで表わした。その結果は健常者 3.63 ± 0.53 mg/ml, 気管支喘息患者 0.41 ± 0.68 mg/ml, DPB患者 0.71 ± 0.76 mg/ml, 肺気腫患者 0.1 ± 0 mg/ml であった。DPB患者の気道感受性は、

健常者よりも有意に高く ($P < 0.05$), 気管支喘息患者に近い傾向にあり肺気腫患者よりは低い傾向にあった。 D_{min} や PC_{50} を指標とした場合でも同様の結果がえられた(図3, 4)。

メサコリンに対する呼吸抵抗の変化を個々の症例でみると、直線的に呼吸抵抗が上昇する例(1相性パターンを示す例)と最初緩やかに上昇した後ひきつづいて急激な呼吸抵抗の上昇を呈する例(2相性パターンを示す例)の2種類の反応パターンがみられた(図5, 6)。健常者では、1相性反応パターンを示す者(以下1相

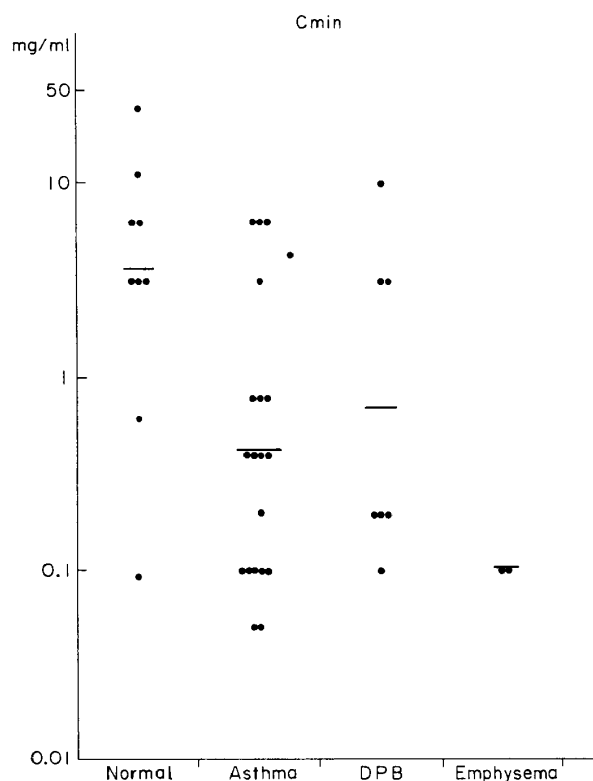


図3 健常者と各疾患群における気道感受性を幾可平均で比較した。 C_{min} の低値のものほど、気道感受性は高い。

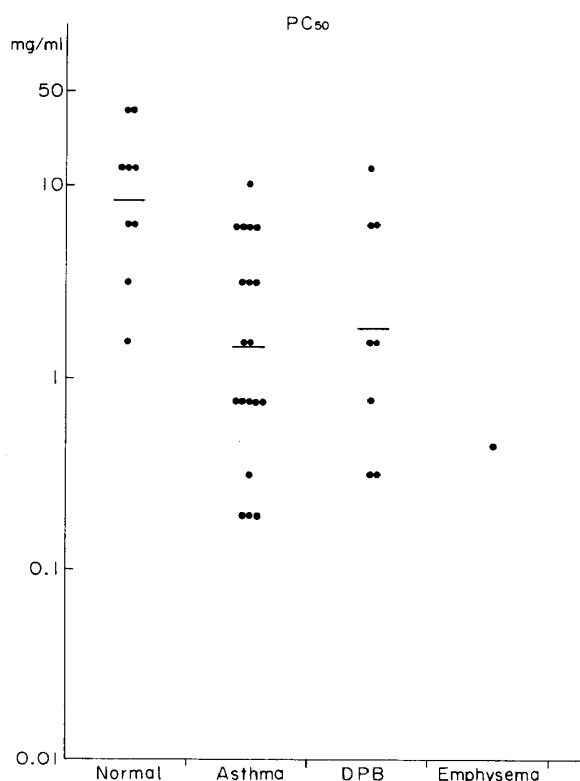


図4 健常者と各疾患群の PC_{50} を幾可平均で比較した。

性と略す) 5名, 2相性反応パターンを示す者(以下2相性と略す) 4名, 気管支喘息患者では1相性7名, 2相性12名, DPB患者では1相性5名, 2相性2名, 肺気腫患者では2名とも1相性であったが, 健常者および名疾患群の間で, その出現頻度に有意差はなかった(表2)。気道反応性を比較する場合, 2相性にはどちらの反応性を用いるべきかという問題があるので1相性, 2相性にかかわらず PC_{50} における St (St at PC_{50}) および Sc (Sc at PC_{50}) を比較した。 St at PC_{50} は健常者 2.22 ± 1.43 cm $H_2O/L/S/min$, 気管支喘息患者 4.45 ± 2.82 cm $H_2O/L/S/min$, DPB患者 1.26 ± 0.69 cm $H_2O/L/S/min$, 肺気腫患者 1.35 ± 0 cm $H_2O/L/S/min$ であり, DPB患者のメサコリン吸入に対する気道反応性は健常者, 肺気腫患者に近い傾向にあり, 気管支喘息患者より有意に低かった ($P < 0.05$)。また Sc at PC_{50} においても同様の結果がえられた(図7)。

DPB患者の初期呼吸抵抗値(Rrs . cont.) と気道感受性($Cmin$) との相関をみると, 初期呼吸抵抗値が高いものほど, $Cmin$ が低くなり気道感受性が高くなる傾向がみられた ($r = -0.27$, $P > 0.05$, 図8)。

また同様に初期呼吸抵抗値と気道反応性 (St at PC_{50}) の相関をみると, 初期呼吸抵抗値が高いものほど, 気道反応性が有意に高くなった ($r = 0.75$, $P < 0.05$, 図9)。

回復度 (Sr) は, 健常者 2.88 ± 1.72 cm $H_2O/L/S/min$, 気管支喘息患者 4.42 ± 2.83 cm $H_2O/L/S/min$, DPB患者 2.37 ± 1.71 cm $H_2O/L/S/min$, 肺気腫患者 0.62 ± 0.58 cm $H_2O/L/S/min$ で, DPB患者における回復度は健常者にちかく, 気管支喘息患者より有意に低く ($P < 0.05$), 肺気腫患者より有意に高かった ($P < 0.05$) (図10)。

DPB患者で初期呼吸抵抗値と回復度の相関をみると初期呼吸抵抗値が高いものほど回復度は低値であった ($r = -0.38$, $P < 0.05$, 図11)。

4. 考 察

アストグラフに用いられるオッシレーション法によって得られるのは呼吸抵抗であって, こ

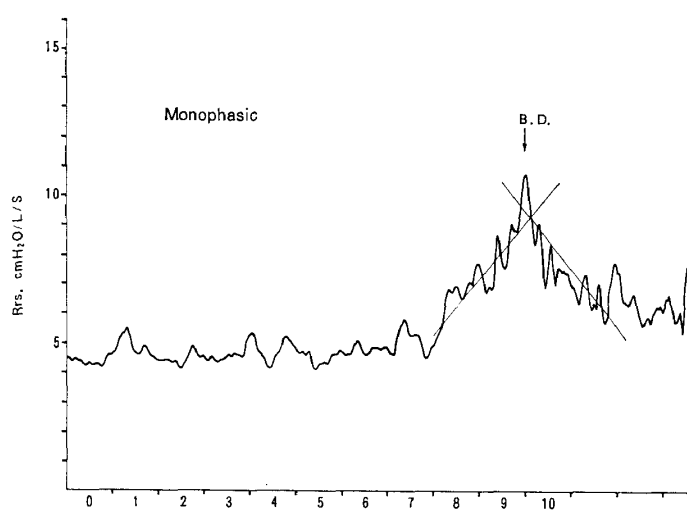


図5 1相性気道反応パターン。直線的に呼吸抵抗が上昇。

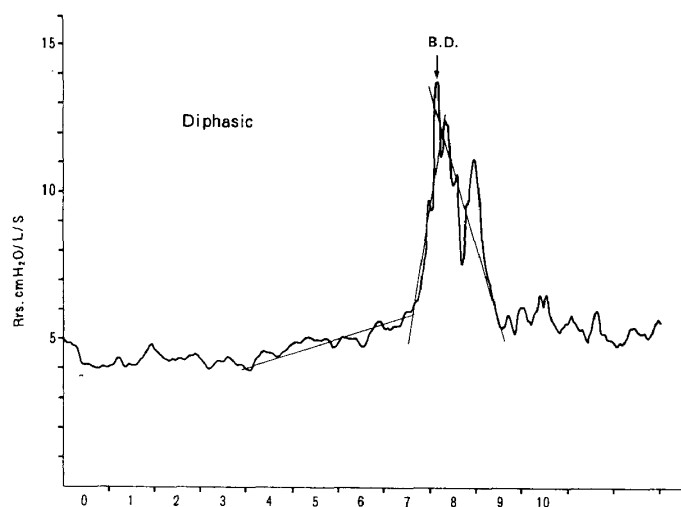


図6 2相性気道反応パターン。最初緩やかに呼吸抵抗が上昇し, ひきつづき, 急激な呼吸抵抗の上昇がみられる。

表2 Pattern of reactivity

	Monophasic	Diphasic	Total
Normal	5	4	9
Asthma	7	12	19
DPB	5	2	7
Emphysema	2	0	2

健常者と各疾患群のメサコリン感受性陽性者の気道反応パターン

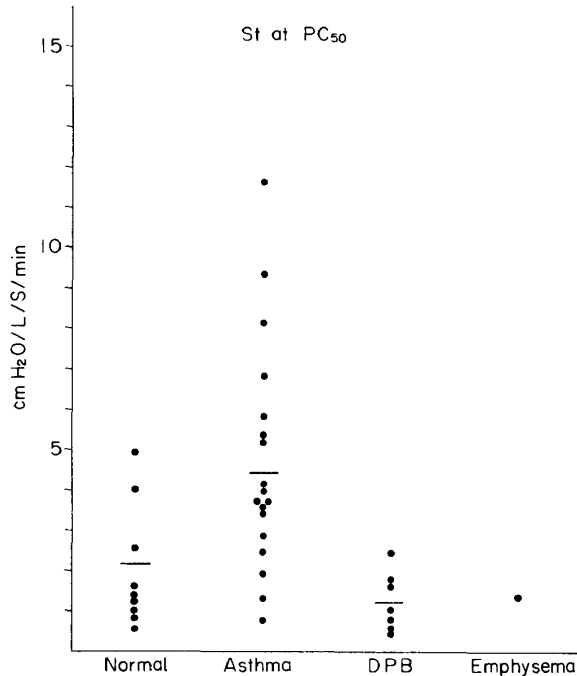


図7 健常者および各疾患群の PC₅₀ における気道反応性 (St)。

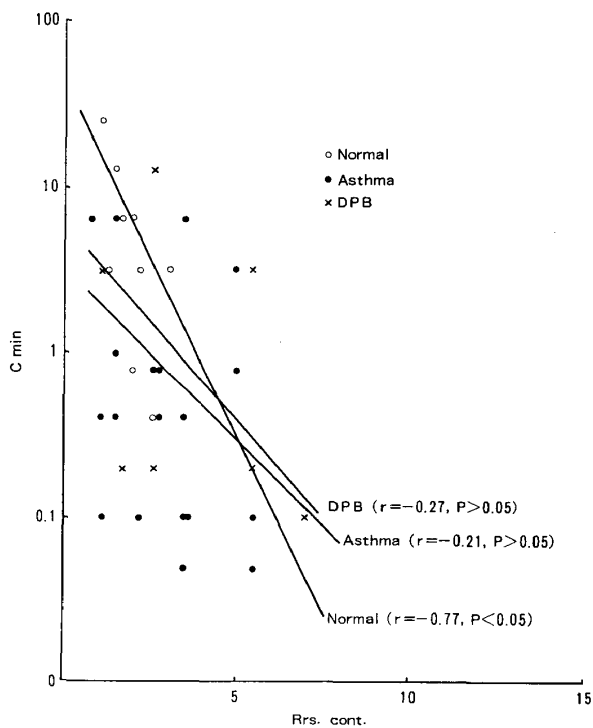


図8 健常者, DPB および気管支喘息患者の初期呼吸抵抗値と気道感受性 (Cmin) の相関関係。() 内は相関係数と有意水準。
○ 健常者 ● 気管支喘息患者 × DPB患者

れには気道抵抗だけでなく肺組織抵抗および胸郭抵抗の和が呼吸抵抗として記録される。従って, 細気管支および肺実質に病変のある DPB と

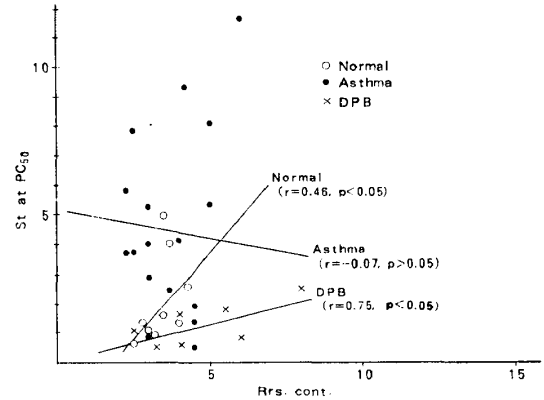


図9 健常者と DPB および気管支喘息患者における初期呼吸抵抗値と PC₅₀ における気道反応性 (St) との相関関係。() 内は相関係数と有意水準。
○ 健常者 ● 気管支喘息患者 × DPB患者

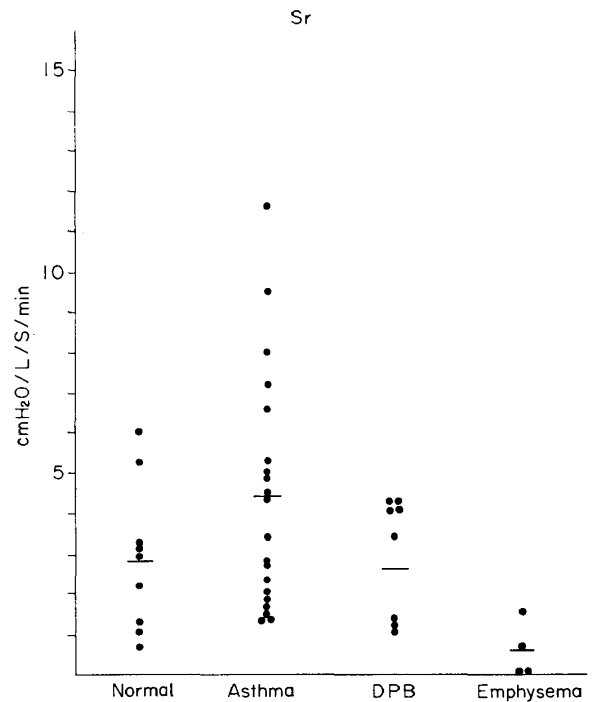


図10 健常者と各疾患群における回復度

気道狭窄の可逆性を特徴とする気管支喘息および肺実質病変がないことを前提とした健常人の気道過敏性と同じレベルで比較できるかどうかについては疑問が残る。しかし, この点に関しては, オーソドックスな方法であるスパイログラフィ⁵⁾ や体プレシスモグラフィによって求められる抵抗値のいずれにも共通した問題点であり, アストグラフは, 被験者に強制呼気という努力を強いることなく, 短時間に薬物に対する気道系の反応を dose-response 曲線として

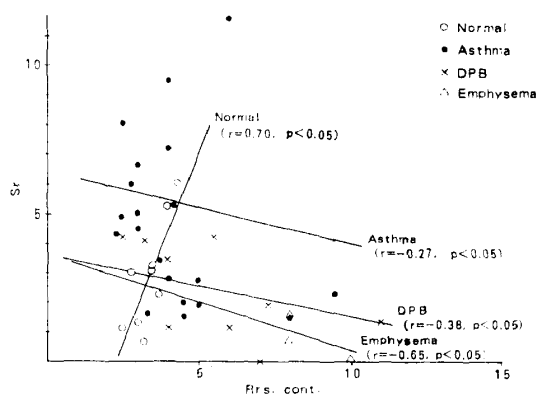


図11 健常者と各疾患群における初期呼吸抵抗値と回復度の相関関係。()内は相関係数と有意水準。○ 健常者 ● 気管支喘息患者 × DPB患者 △ 肺気腫患者

記録できる方法として便利である。

気道過敏性テストによる疾患の比較には、このような肺生理学的な問題点はあるにせよ、実地臨床の場合では、気管支喘息、DPB、肺気腫など閉塞性肺機能障害を共通点とする疾患の鑑別診断に苦悩することが多い。現に外国では、我が国でのDPBと慢性進行性の気道感染症という点で共通するCystic fibrosis症例の過半数に気道過敏性が存在することが報告され、気管支喘息の気道過敏性との違いが議論されている³⁾。

このような観点から、原因不明のDPBを中心に健常人および気道過敏性をその診断根拠とされる気管支喘息を、メサコリンに対する気道系の反応性の相違を調べることは意義のあることと思われる。

DPBは、胸部X線像において含気量増加のみで粒状陰影が認められなくても、呼吸細気管支壁の浮腫、細胞浸潤および肉芽形成を主とした病変があり¹⁾、進行するにつれて呼吸細気管支の狭窄ないし閉塞がつよまると考えられている。初期呼吸抵抗値が、健常者や気管支喘息患者に比較して有意に高値であるのはこのようなDPBの気道の不可逆性変化を反映していると考えられる。今回、DPBの症例数が少なく病期を分類して比較検討していないが、臨床症状や検査所見において進行していると考えられる症例は、初期呼吸抵抗値が高い傾向がみられた。

DPBの気道感受性陽性者は、気管支喘息患者と差がなく、またCminやDminおよび

PC₅₀のいずれも気管支喘息にちかい傾向にあった。DPBの初期呼吸抵抗値の高いものほどこの傾向が大きくなった。DPBは、*H. influenzae*や*S. pneumoniae*の感染が臨床上よくみられるが¹⁾、これらの感染が気道過敏性を亢進させる可能性も否定できない。ニホンザルにインフルエンザウイルスを接種し、ヒスタミンやメサコリンに対する気道過敏性を検討した無江⁶⁾による研究では、気道過敏性の亢進がみられたと報告している。

DPB患者で初期呼吸抵抗値の高いものは気道感受性と同様に気道反応性も亢進していたが、総体的に気管支喘息より低かった。これは細気管支腔の不可逆な狭窄ないし閉塞のため気管支平滑筋収縮に応じた呼吸抵抗の上昇がえられないためではないかと考えられる。

回復度と初期抵抗値との相関を各疾患別にみると健常者に比較して気管支喘息患者やDPBおよび肺気腫患者とも負の相関を示し、したがってそれらの呼吸抵抗上昇には気管支平滑筋収縮以外の因子も加わっていると考えられる。

7. 結 語

DPB患者を中心に、気管支喘息患者や健常者および肺気腫患者のメサコリン吸入に対する気道系の反応をアストグラフで検索したところ、次の結果を得た。

DPB患者は、初期呼吸抵抗値が健常者や気管支喘息患者より有意に高く、気道感受性は気管支喘息患者に近く、気道反応性は健常者に近かった。また初期呼吸抵抗値の高いDPB患者は、気道感受性が高い傾向にあり、気道反応性も高くなった。また回復度は、初期呼吸抵抗の高いものほど低値であり可逆性は低かった。

文 献

- 1) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎（びまん性呼吸細気管支炎）。日内会誌，65：645，昭和51年。
- 2) 牧野荘平：気管支喘息における吸入試験の研究（Ⅱ）（アセチルコリン吸入試験）。アレルギー，13：32，1964。
- 3) Mitchell, I., Corey, M., Woenne, R., Krastins,

- I. R. B., and Levison; H. Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma. J. pediatrics, 93: 744, 1978.
- 4) 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. 日本医事新報, No. 2797, 30, 昭和52年.
- 5) 吸入試験標準化研究会および「吸入試験標準化に関する研究」班, 牧野荘平, 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, 1982.
- 6) 無江季次: 感染と気道過敏性. アレルギー, 32: 501, 1983.

BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH DIFFUSE
PANBRONCHIOLITIS (DPB)— in comparison with that in patients
with bronchial asthma, patients with emphysema, and
healthy volunteers.

**Masuhiko FURUE, Toshiya KINO, Kooji FUKUDA,
Kooichi NISHIMURA, Takateru IZUMI, and
Shunsaku OSHIMA**

The Second Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

By use of Astograph, devised by Takishima, we studied the bronchial responsiveness (sensitivity and reactivity) to inhaled methacholine in 8 patients with diffuse panbronchiolitis (DPB) and compared it to that in 20 patients with bronchial asthma, 2 patients with emphysema, and 17 healthy volunteers. Additional 3 patients with DPB, 3 patients with bronchial asthma, and 2 patients with emphysema were served only for measuring the control respiratory resistance (Rrs. cont.) during inhaling physiological saline.

Positive responses to methacholine occurred in 7(87.5%) of 8 patients with DPB, 19(95%) of 20 patients with bronchial asthma, 2(100%) of 2 patients with emphysema, and 9(52.9%) of 17 healthy volunteers. The value of Rrs.cont. in the patients with DPB was significantly higher than that in the patients with bronchial asthma and in the healthy volunteers.

Dose-response curves and time course to methacholine challenge differed in the patients with DPB, the patients with bronchial asthma, and the healthy volunteers, as follows. Respiratory sensitivity (Cmin and PC50) in the patients with DPB was as sensitive as that in the patients with bronchial asthma. Respiratory reactivity (St at PC50) of the patients with DPB was, however, as low as that in the healthy volunteers.

Bronchial hyperreactivity is thus common in DPB but is different from that in bronchial asthma.