

気管支拡張剤吸入の肺機能，特に動脈血ガスに及ぼす影響

川崎医科大学 呼吸器内科

沖本二郎，川根博司

松島敏春，副島林造

同 中央検査部

小島健次

(昭和57年11月9日受付)

The Effects on Pulmonary Function by Inhalation of Bronchodilator, Especially the Changes of Blood Gases

Niro Okimoto, Hiroshi Kawane

Toshiharu Matsushima and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine
Kawasaki Medical School, Kurashiki

Kenji Kojima

Department of Central Clinical Laboratory
Kawasaki Medical School, Kurashiki

(Accepted on November 9, 1982)

気管支拡張剤吸入の肺機能に及ぼす影響，特に動脈血ガスに及ぼす効果について検討した。対象は，気管支喘息患者18名，肺気腫患者17名である。硫酸サルブタモール0.5ml吸入前後に，flow-volume curve, 呼吸抵抗，肺拡散能力，動脈血ガスの測定を行った。その結果，気管支拡張剤に最も反応する指標は，1秒量，最大中間呼吸速度， \dot{V}_{50} であった。また，動脈血 O_2 分圧の改善は，気管支喘息患者18名中11名，肺気腫患者17名中6名に認められた。動脈血 O_2 分圧の変化は，肺泡気—動脈血 O_2 分圧較差の変化と最も相関した。

The effects on pulmonary function by inhalation of bronchodilator, especially the changes of blood gases were studied. The subjects were 18 patients with bronchial asthma and 17 patients with chronic emphysema. Before and after inhalation of 0.5 ml of salbutamol hemisulfate, flow volume curve, respiratory resistance, DLco and blood gases were measured. Consequently, the parameters which responded well to inhalation of bronchodilator were FEV_{1.0}, MMF and \dot{V}_{50} . Pao₂ was improved in 11 of 18 patients with bronchial asthma and in 6 of 11 patients with emphysema. The changes of Pao₂ were most correlated with those of A-aDo₂.

はじめに

慢性閉塞性肺疾患特に気管支喘息の治療に，気管支拡張剤は重要な役割をはたしている。ま

た，閉塞性換気障害がある場合，ネブライザーにより気管支拡張剤を吸入させて，気道狭窄の可逆性の有無を検討し，肺気腫や気管支喘息の診断に応用している。

我々は、気管支拡張剤吸入の肺機能に及ぼす影響、特に動脈血ガスの変化をあきらかにするために、気道狭窄が可逆性であるとされる気管支喘息患者ならびに気道狭窄が非可逆性であると考えられる肺気腫患者を対象として検討を行ったので報告する。

対象および方法

I 対 象

川崎医科大学呼吸器内科で治療中の気管支喘息患者 18 名および肺気腫患者 17 名を対象とした。被検者の年齢、身長、体重は、Table 1 に

Table 1. Characteristics of subjects

	Bronchial Asthma	Chronic Emphysema
n	18 (M12, F6)	17 (M16, F1)
Age (y)	51 ± 16	68 ± 10
Height (cm)	159 ± 8	158 ± 8
Weight (kg)	60 ± 12	48 ± 7

示す如くである。なお、気管支喘息および肺気腫の診断は、臨床症状、胸部 X 線、肺機能検査等により行った。

II 方 法

超音波ネブライザーを使用して、硫酸サルブ

タモール 0.5 ml 吸入前後に以下の項目について測定した。

① Flow-volume curve

チェスト社製 Flow-Volume Curve Recorder OST-70D を使用して、flow-volume curve および強制呼出曲線を描かせ、努力性肺活量 (FVC)、1 秒量 (FEV_{1.0})、最大中間呼気速度 (MMF)、peak flow (PF)、V̇₅₀、V̇₂₅ を求めた。

② 呼吸抵抗 (Rrs)

日本光電社製 Respiratory Resistance Meter を使用し、oscillation 法により測定した。

③ 肺拡散能力 (DLco)

モーガン社製 Resparameter MK4 を使用し、CO 一回呼吸法により測定した。

④ 動脈血ガス

上腕動脈もしくは橈骨動脈より動脈血を採取し、I-L meter 213-05 により測定を行った。

なお、気管支拡張剤吸入後の検査は、吸入 15 分後に行い、動脈血は 20 分後に採取した。

結 果

Fig. 1 は、気管支拡張剤吸入前後の FVC、

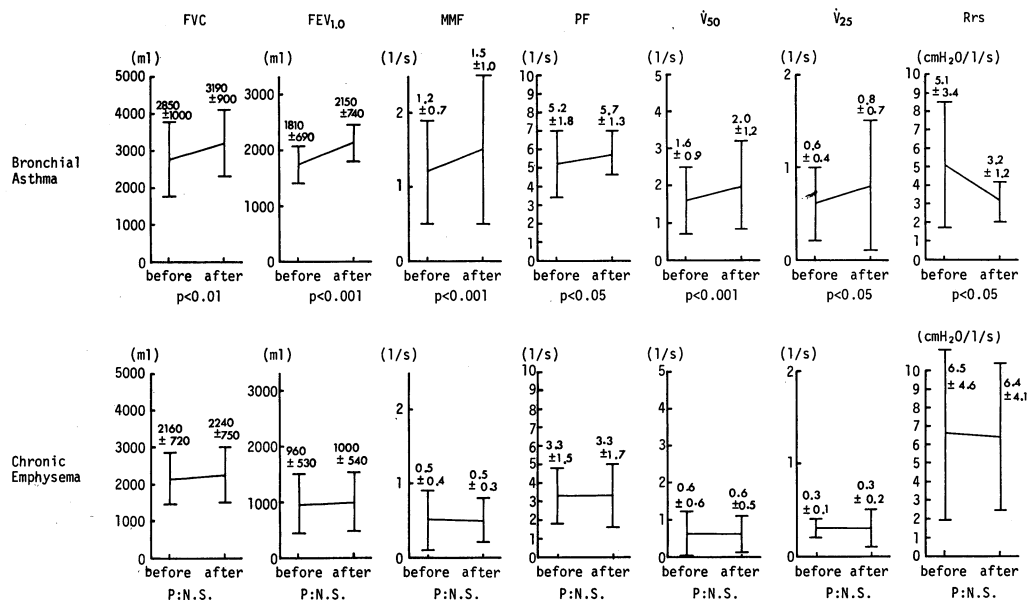


Fig. 1. Changes of each parameter before and after bronchodilator inhalation

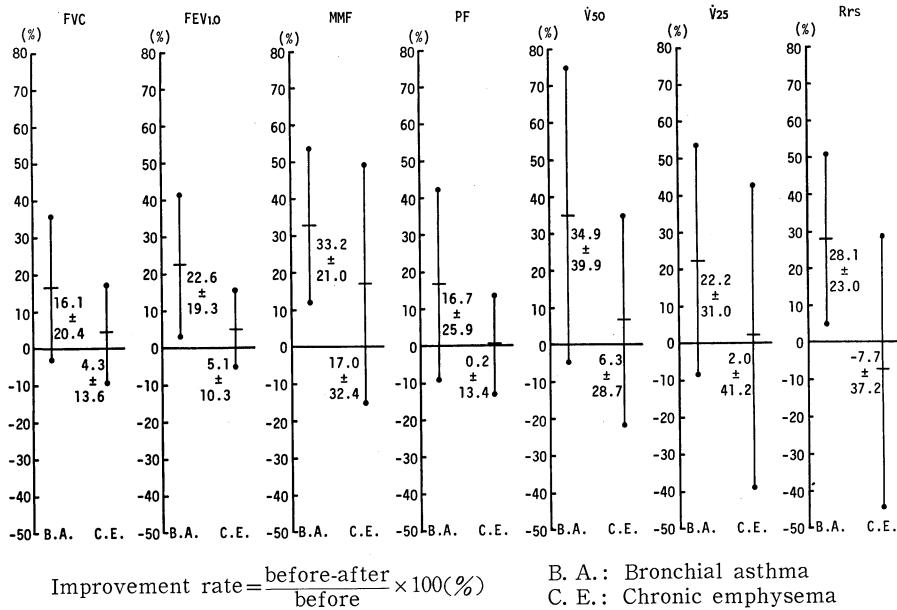


Fig. 2. Improvement rates of each parameters

FEV_{1.0}, MMF, PF, \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} , および Rrs の変化をみたものである。気管支喘息患者では、各指標とも、吸入後に有意な改善が認められており、特に FEV_{1.0}, MMF, \dot{V}_{50} は、 $P < 0.001$ と著明な改善を認めた。逆に、肺気腫患者においては、各指標とも有意な改善はみられなかった。

Fig. 2 は、Fig. 1 で示した各指標の改善率をみたものである。気管支喘息患者において改善率の著明であった指標は、 \dot{V}_{50} (平均34.9%)、MMF (平均33.2%)、Rrs (平均28.1%) であり、ついで、FEV_{1.0} (22.6%)、 \dot{V}_{25} (22.2%)、PF (16.7%)、FVC (16.1%) の順であった。肺気腫患者においては、MMF に平均17.0%の改善が認められるが、他の指標の改善率は10%以下であり、Rrsはむしろ平均-7.7%と悪化を示していた。

気管支拡張剤吸入前後の、DLco の変化をみたのが、Fig. 3 である。気管支喘息患者、肺気腫患者とも、有意な変化はみられなかった。

気管支拡張剤吸入により、動脈血ガスが改善するか否かをみたのが、Table 2 である。Pao₂

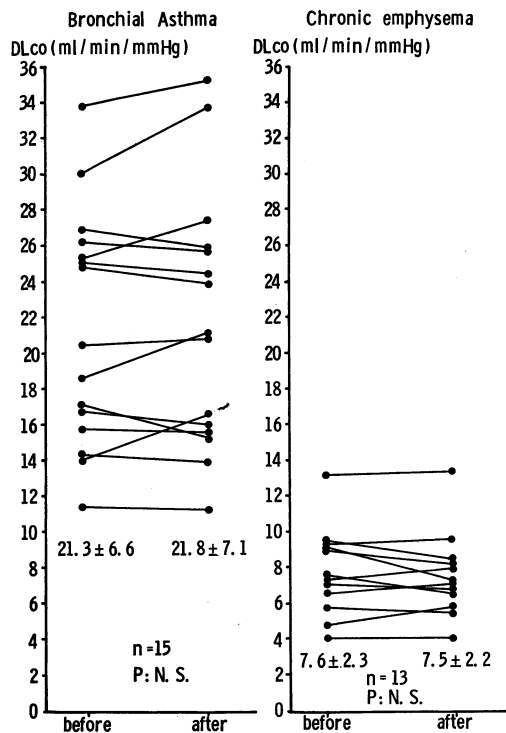


Fig. 3. Changes of DLco between before and after bronchodilator inhalation

Table 2. Changes of pH, blood gases and A-aDo₂ before and after bronchodilator inhalation

Bronchial Asthma									Chronic Emphysema								
No.	pH		Pao ₂ (Torr)		Paco ₂ (Torr)		A-aDo ₂ (Torr)		No.	pH		Pao ₂ (Torr)		Paco ₂ (Torr)		A-aDo ₂ (Torr)	
	B	A	B	A	B	A	B	A		B	A	B	A	B	A	B	A
1	7.46	7.42	68.8	71.9	37.2	37.9	36.4	32.4	1	7.41	7.40	63.0	64.4	37.9	39.2	41.3	38.4
2	7.41	7.42	72.7	74.6	38.2	36.5	31.3	31.4	2	7.37	7.38	71.3	72.8	45.1	44.0	24.4	24.2
3	7.46	7.47	65.3	83.1	44.1	42.5	31.6	15.7	3	7.42	7.42	66.5	72.0	44.6	43.1	29.8	26.1
4	7.44	7.45	87.6	87.7	36.0	35.1	19.0	20.0	4	7.42	7.42	78.0	79.8	40.3	40.0	23.4	22.0
5	7.44	7.41	85.7	96.2	34.1	37.6	23.2	8.5	5	7.42	7.43	70.6	70.7	45.2	45.6	24.9	24.4
6	7.46	7.46	96.3	101.6	37.4	35.9	8.6	5.1	6	7.41	7.41	73.9	77.1	42.6	43.2	24.8	20.9
7	7.37	7.38	66.9	73.6	38.2	36.2	37.1	32.8	7	7.41	7.38	91.6	84.1	37.6	38.9	13.1	19.0
8	7.53	7.55	69.3	72.5	29.7	28.2	44.9	43.5	8	7.40	7.40	69.8	65.8	46.1	46.5	24.7	28.2
9	7.41	7.41	66.9	69.6	37.9	36.7	37.4	36.2	9	7.42	7.42	59.0	56.5	37.7	36.0	45.6	50.1
10	7.40	7.41	81.0	82.5	38.7	38.5	22.4	21.1	10	7.47	7.46	87.8	81.0	33.3	33.4	22.1	28.8
11	7.41	7.40	69.5	80.2	38.1	39.7	34.6	22.0	11	7.42	7.42	77.0	74.0	46.6	47.5	16.9	18.8
12	7.38	7.41	62.6	57.1	42.5	43.3	36.2	40.7	12	7.44	7.41	71.6	68.6	37.8	39.4	32.9	33.9
13	7.47	7.46	98.3	94.7	39.5	39.7	4.1	7.5	13	7.41	7.41	57.0	50.3	54.2	55.2	27.7	33.2
14	7.44	7.44	76.0	67.3	35.7	35.7	31.0	39.7	14	7.45	7.45	69.7	60.7	45.0	46.6	26.1	33.2
15	7.50	7.49	72.3	63.5	26.5	32.0	45.8	47.9	15	7.41	7.43	67.6	63.9	50.6	47.9	21.4	28.7
16	7.40	7.40	72.3	66.8	43.1	41.2	25.8	33.6	16	7.41	7.40	83.9	71.0	38.9	38.2	19.2	33.0
17	7.41	7.43	79.0	77.6	42.2	41.2	20.2	22.8	17	7.43	7.42	76.7	76.7	37.2	37.6	28.5	28.0
18	7.46	7.44	81.3	70.9	38.7	40.5	22.1	30.3									
mean	7.44	7.44	76.2	77.3	37.7	37.7	28.4	27.3	mean	7.42	7.42	72.6	70.0	42.4	42.5	26.3	28.9
±SD	±0.04	±0.04	±10.4	±11.9	±4.4	±3.7	±11.3	±12.7	±SD	±0.02	±0.02	±9.3	±9.0	±5.5	±5.4	±8.0	±7.8
Pvalue	P: N.S.		P: N.S.		P: N.S.		P: N.S.		Pvalue	P: N.S.		p<0.05		P: N.S.		P: N.S.	

B: before bronchodilator inhalation A: after bronchodilator inhalation

は，気管支喘息患者 18 名中 11 名に改善がみられたが，肺気腫患者では，改善のみられた者は 17 名中 6 名であり，前平均 72.6 Torr から後平均 70.0 Torr へと減少を示した (p<0.05)。Paco₂ は，気管支喘息患者，肺気腫患者とも，吸入前後で，有意な変化を認めなかった。A-aDo₂ は，気管支喘息患者 18 名中 9 名に改善がみられたが，肺気腫患者では，改善のみられた者は 17 名中 6 名であった。

Pao₂ は，改善する例，悪化する例があったため，それらの原因について検討してみた。まず，Pao₂ の変化量と拡張剤効果との相関をみると (Fig. 4)，両者の間に相関はなく，拡張剤効果の良好な者が，Pao₂ が改善するとはかぎらないという結果であった。

次に，肺胞換気の指標である Paco₂ の変化量と，Pao₂ の変化量の関係をみてみると (Fig. 5)，Paco₂ が減少つまり肺胞換気量が増加しても必ずしも Pao₂ は増加せず，逆に Paco₂ が増加つまり肺胞換気量が減少しても必ずしも Pao₂ が低下するとは限らないという結果であった。

DLco の変化量と Pao₂ の変化量の関係をみたのが，Fig. 6 である。DLco が増加しても必ずしも Pao₂ は増加せず，DLco が低下しても必ずしも Pao₂ が低下するとは限らないという結果が得られた。

最後に，A-aDo₂ の変化量と Pao₂ の変化量との相関をみてみると (Fig. 7)，両者の間に極めて高い相関がみられた (r=-0.93)。

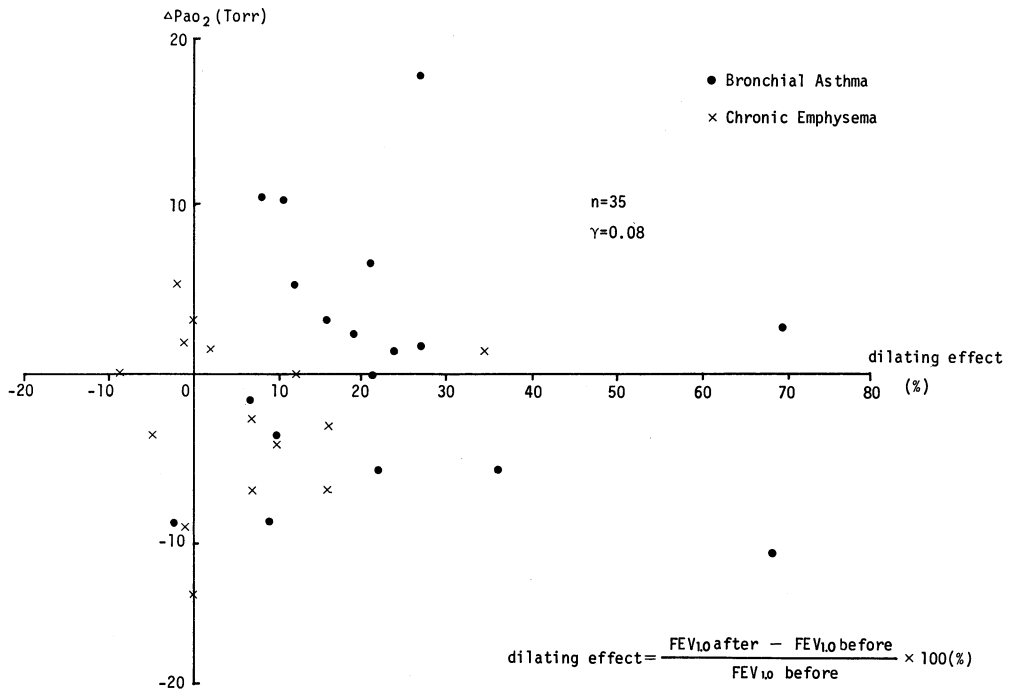


Fig. 4. Relationship between ΔPaO_2 and dilating effect

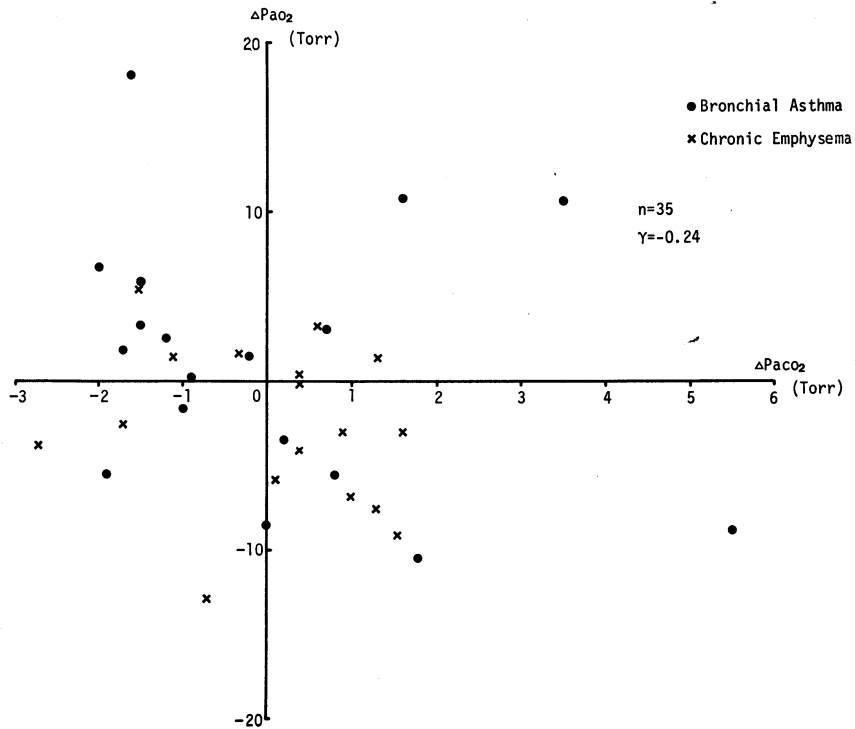


Fig. 5. Relationship between ΔPaO_2 and $\Delta PaCO_2$

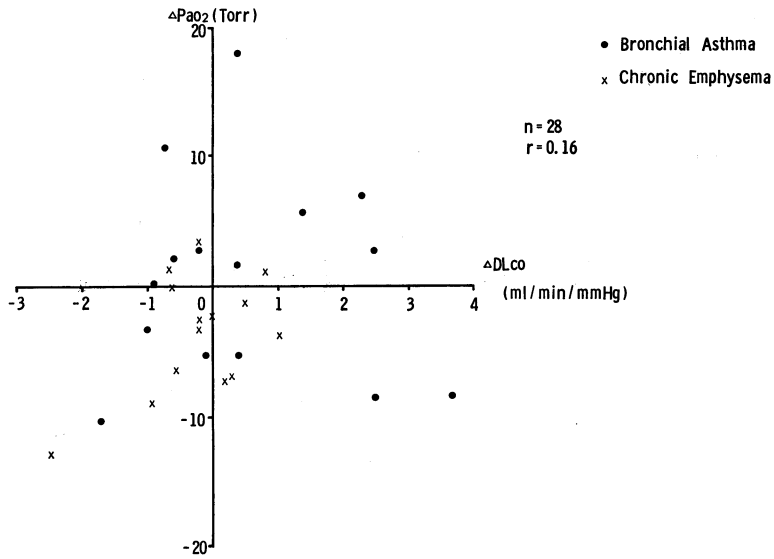


Fig. 6. Relationship between ΔP_{aO_2} and ΔDL_{CO}

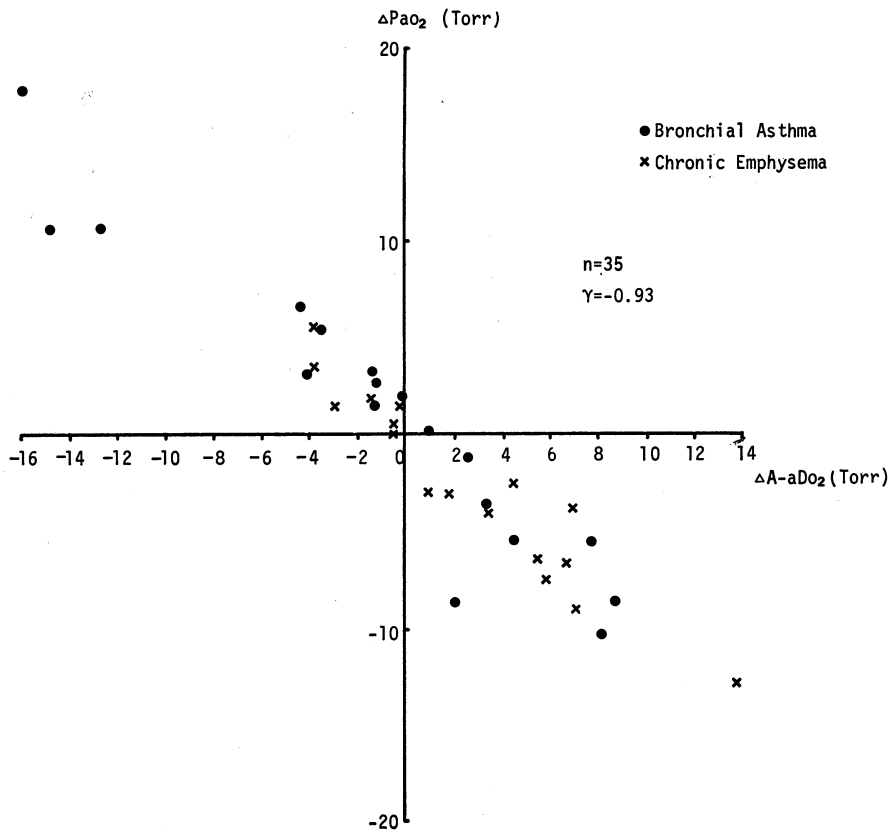


Fig. 7. Relationship between ΔP_{aO_2} and $\Delta A-aD_{O_2}$

考 察

慢性閉塞性肺疾患特に気管支喘息の治療に気管支拡張剤は不可欠であり、日常临床上、極めて多く使用されている。¹⁾ また、気道狭窄のある症例に、気管支拡張剤をネブライザーを用いて吸入させ、気道狭窄が可逆性であるか、または非可逆性であるかを判定²⁾し、診断や治療に応用している。

気管支拡張剤吸入後の一秒量 (FEV_{1.0}) が、吸入前の FEV_{1.0} に比し 20% 以上増大する場合、気道狭窄が可逆性であると判定される。また、この FEV_{1.0} の改善率を拡張剤効果と呼んでいる。しかし、拡張剤効果の再現性は乏しく、1回の測定から可逆性を診断することは困難と言われている。³⁾ また、気管支拡張剤の効果判定に、いかなる指標を用いるかについても議論の多いところである。かつては、肺活量及び最大換気量が、気道可逆性の指標として用いられたこともあった。しかし、最大換気量の測定は患者に苦痛と負担を与えることが多く、その再現性の正確さを期することは難しく、現在では、気道可逆性の指標として用いられることはない。近藤⁴⁾は、II MQF (IInd maximal quarter expiratory flow, MMF の上半分の呼気流量) の 10% 以上の増加率の有無によって、治療効果の判定指標にすることを推奨し、江良⁵⁾は、体プレチスモグラフィーによる特殊気道コンダクタンスを用いるのがよいと述べている。その他、長野⁶⁾や多田⁷⁾は、flow-volume curve の PF, \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} を指標とすることを提案している。また、村岡⁸⁾によれば、気管支喘息患者における気道閉塞の変化は、MMF, FEV_{1.0}, FVC, \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} の変化率の順に相関が認められたとしている。

我々の成績では、気管支喘息患者において改善の著明であった指標は、FEV_{1.0}, MMF, \dot{V}_{50} であった ($p < 0.001$)。気管支拡張剤吸入前後の改善率の著明であったのは、 \dot{V}_{50} , MMF, Rrs, FEV_{1.0}, \dot{V}_{25} であり、気管支喘息患者において、それぞれ 20% 以上の改善率を示していた。これらの成績より、気道閉塞の可逆性の判定法と

して、拡張剤効果をみるのに現在一般に用いられている FEV_{1.0} 以外に、MMF, \dot{V}_{50} を指標に加えればよいと考えられた。

気管支喘息の発作時には、DLco は増加すると言われている。^{9), 10)} その理由としては、吸気時に胸腔内圧がより陰圧になり、肺毛細管血流が増加するためであると考えられている。また、気管支喘息の患者に、気管支拡張剤を吸入させると、DLco が低下するとの Keens ら¹⁰⁾ の報告があるが、我々の成績では、DLco は拡張剤吸入による影響をうけなかった。DLco は、英国では、transfer factor と呼ばれているが、気管支拡張剤の効果を反映しにくいと考えられた。

気管支拡張剤吸入後に、動脈血ガスが改善されるか否かは非常に重要な点である。気管支喘息患者、肺気腫患者とも、Pao₂ の改善される者、逆に悪化する者があった。Pao₂ の変化は、拡張剤効果、Paco₂, DLco よりも、A-aDo₂ と最も相関が高かった。つまり、気管支拡張剤吸入後の Pao₂ の変化は、換気血流比不均等分布 (V_A/Q mismatch) の状態に最も影響されることが確かめられた。その理由として、低換気血流比の部分への血流量が気管支拡張剤吸入によって増加するためと考えられる。気管支拡張剤によって血流分布が変わるメカニズムとしては、① hypoxic vasoconstriction をおこしているはずの低換気血流比の部分の血流が気管支拡張剤の直接作用によって気道系よりも血管系が拡張して血流が増加する。② 気道狭窄による過膨張のため、圧迫され減少していた血流が、気道狭窄がとれ、肺胞の容積が減少するため血流が増加する。③ 気道閉塞により虚脱している肺胞での血流は血管抵抗が増加し減少しているが、その部の血管抵抗も減少させる結果、血流が増加する、などが考えられている。⁹⁾ A-aDo₂ の変化量と Pao₂ の変化量との間に極めて高い相関があったが、A-aDo₂ は PAO₂-Pao₂ であり、PAO₂ = $150 - \frac{Paco_2}{0.83}$ で計算しているのも当然かもしれない。

肺気腫患者に、気管支拡張剤を吸入させた場

合， Pao_2 は有意に低下していた。トリメトキノールやアミノフィリンの静注後，一時的に Pao_2 が低下する場合があるが，¹¹⁾ 気管支拡張剤吸入後の Pao_2 の低下も一時的なものと考えられる。気管支喘息患者の場合は，気管支拡張剤により Pao_2 が減少しても，実際には気道抵抗に対する薬剤の好ましい効果が，軽度の低酸素血症の増悪にまさっている。¹²⁾ しかし，拡張剤効果が少なく，気腫性変化の強い患者には，気管支拡張剤の吸入に際しては注意が必要と考えられた。

また，サルブタモールの吸入は，40歳以下の気管支喘息患者においては非常に有効であるが，40歳をすぎるとその効果が年齢とともに低下するという報告¹³⁾ もあるが，今回の我々の研究では認められなかった。

慢性閉塞性肺疾患であるというだけで，気管支拡張剤の吸入を漫然と続けることなく，以上述べてきたような肺機能検査を行ったのち，真

に有効な症例に，気管支拡張剤の吸入を行うことが望ましいと考えられた。

結 論

気管支喘息患者18名及び肺気腫患者17名を対象として，気管支拡張剤吸入の肺機能に及ぼす影響について検討した。

1. 気管支喘息患者において，気管支拡張剤吸入効果をよく反映する指標は， $FEV_{1.0}$ ， MMF ， \dot{V}_{50} であった。

2. $DLco$ は，気管支拡張剤吸入の影響をうけなかった。

3. Pao_2 は，気管支拡張剤吸入後，気管支喘息患者18名中11名，肺気腫患者17名中6名において改善がみられた。 Pao_2 の変化は， $A-aDo_2$ の変化と最も相関した。

本論文の要旨は，第17回日本胸部疾患学会中国四国地方会（1982年7月，高知）において発表した。

文 献

- 1) 勝田満江，鶴谷秀人，小山田正孝，長野 準，小川暢也：閉塞性肺疾患に対する salbutamol 吸入液の効果。日胸 31：247—257，1971
- 2) Lavietes, M. C. and Taylor, D. W.: Determination of static pulmonary volumes after bronchodilator therapy. Chest 76: 425—428, 1979
- 3) 越智規夫，山林 一，藤本 淳，外村治舜，高橋久雄：気管支拡張剤効果の問題点，日胸 18：202—208，1968
- 4) 近藤寿郎，日比準一，横沢 竜，徳岡重孝，土屋潤一：呼吸器疾患患者に対するネブライザー療法時の換気機能効果。日胸 16：344—347，1966
- 5) 江良 晋，富田友幸，横山哲朗：気管支拡張剤の効果判定について—スパイログラフと気道コンダクタンス—。呼と循 16：975—980，1968
- 6) 長野 博，多田 寛，箕輪智子，原川典子：MEFV 曲線における気管支拡張剤吸入効果の判定基準および再現性について。日胸 40：968—972，1981
- 7) 多田利彦，河崎正裕，白井幹康，太田純夫，中村俊彦，中島明雄，佐田孝治，伊豆元清，磯部律子：気管支拡張剤（エアロゾール）吸入前後の flow-volume 曲線とその有用性。日胸 40：964—967，1981
- 8) 村岡文雄，浅井貞宏，木谷崇和，野村邦雄，小江俊行，岡田弘行，門田武影，金城勇徳，藤原恒夫，原耕平，山崎 力：気管支喘息患者における肺胞気管支系の形態と機能との対比。日胸 37：445—453，1978
- 9) 佐々木孝夫：気管支喘息の呼吸機能障害。呼と循 28：615—620，1980
- 10) Keens, T. G., Mansell, A., Krastins, I. R. B., Levison, H., Bryan, A. C., Hyland, R. H. and Zamel, N.: Evaluation of the single-breath diffusing capacity in asthma and cystic fibrosis. Chest 76: 41—44, 1979

- 11) 西田修実, 高野光弘, 瀬分典雄, 吉見達也, 川根博司, 小泊好幸: Trimetoquinol, aminophylline 静注の呼吸抵抗および動脈血ガスに及ぼす影響. 現代医療 7: 631—637, 1975
- 12) West, J. B. (堀江孝至 訳): 呼吸の病態生理. 東京, 医学書院. 1981, p. 95
- 13) Ullah, M. I., Newman, G. B. and Saunders, K. B.: Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. Thorax 36: 523—529, 1981