

喘息児の経過と気道過敏性

神奈川県立こども医療センターアレルギー科 杉 内 政 己
池 部 敏 市
根 本 俊 彦
寺 道 由 晃

喘息児の予後に関しては、小児アレルギー研究班の予後判定基準に従えば思春期頃までに60~80%の者が自然寛解するとされている。しかしより長期の予後調査では、一時的に寛解したと思われる症例でも再発することや、成人の喘息患者では小児期に喘息の既往のある者が多いことも指摘されている。このため喘息児の寛解状態での評価と寛解をもたらす因子の解明、更には喘息児の長期的、継続的な観察が必要と思われる。

今回我々は喘息児に寛解をもたらす可能性があると思われる種々の因子を明らかにする目的で、気道過敏性の検討を中心に、①2年以上の喘息寛解群と非寛解群との比較、②気道過敏性亢進群と非亢進群との予後の比較を試みたので報告する。

〔対 象〕

神奈川県立こども医療センターアレルギー科に3年以上通院した喘息児で、アセチルコリン(以下 Ach)吸入試験を施行した計127名(男86名,女41名)を対象した。

〔方 法〕

1) Ach 吸入試験: 塩酸アセチルコリンの78 $\mu\text{g/ml}$ から5000 $\mu\text{g/ml}$ までの2倍希釈濃度溶液を2分間吸入させ、1分後にFEV₁を測定した。FEV₁が生食吸入後のコントロール値より15%以上低下した吸入濃度をAch 閾値とした。

2) 運動誘発性喘息(以下 EIA): バイスクルエルゴメータで0.035 kp/kg, 6分間, ノーズクリップを付けた条件で運動負荷した。運動負荷前と負荷後に5分間隔で20分後までPFRを測定し、負荷前値に対する負荷後の最大低下値の百分率を最大低下率(max Fall)とした。

3) 喘息重症度及び予後判定: 小児アレルギー研究班の重症度分類, 予後判定基準を用いて判定した。

〔結 果〕

1) 2年以上喘息寛解群と非寛解群での予後に影響す

表1 喘息児の予後に関係する因子

予 後		寛 解	非 寛 解
性 差 (%)	男	10(58.8)	23(60.5)
	女	7(41.2)	15(39.5)
初 発 年 令 (才)		2.1	2.5
初 診 時 重 症 度 (%)	軽 症	3(17.6)	8(21.6)
	中 等 症	8(47.1)	16(43.2)
	重 症	6(35.3)	13(35.1)
検査までの罹病期間(年)		11.3	9.7
IgE (U/ml)		1137	1674
減感作率 (%)		88.2	55.3
現 年 令 (才)		13.6	12.7
No.		17	38

と思われる因子の比較

表1の如く喘息の予後に影響すると思われる性差, 初発年令, 初診時重症度, Ach 吸入試験までの罹病期間, IgE, 減感作の有無, 現年令等について55名の喘息児で検討したが, 性差, 初発年令, 初診時重症度, Ach 吸入試験までの罹病期間, 現年令については, 両群の間に明らかな差は認めなかった。これに対しIgE, 減感作の有無については, 寛解群でIgE 1131 U/ml, 減感作施行率88.2%と, 非寛解群のIgE 1674 U/ml, 減感作施行率55.3%に比べIgEが低値で, 減感作施行率が高い傾向が認められた(表1)。

また両群で気道過敏性の指標と考えられるAch 閾値とEIAのmax Fallを比較すると, 寛解群でAch 閾値の鈍化とmax Fallの減少する傾向が認められた(図

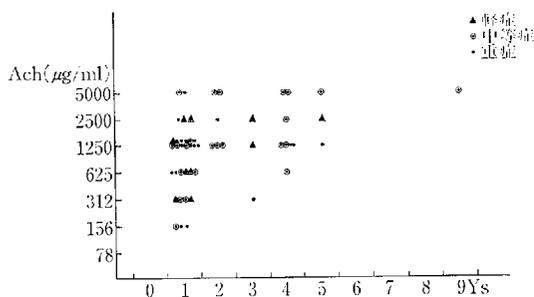


図1 寛解期間と気道過敏性(Ach) n=52

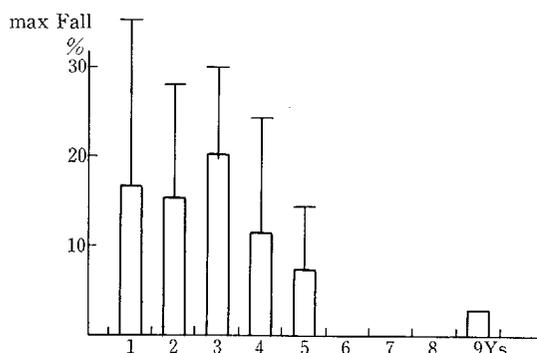


図2 寛解期間と気道過敏性(EIA) n=49

1, 図2)。

2) 気道過敏性亢進群と非亢進群の子後の比較

1) の検討で寛解群では非寛解群に比較して気道過敏性が鈍化する傾向を認めたが、気道過敏性の鈍化が臨床的寛解と一致するかどうかを気道過敏性亢進群 (Ach 閾値 312 µg/ml 以下) 29名, 非亢進群 (Ach 閾値 2500 µg/ml 以上) 30名計 59名について検討した。表2の如く吸入試験を実施した時点では、気道過敏性亢進群は高年齢で重症度の割合がやや多く、罹病期間がやや長い以外、両群間に差は認められなかった(表2)。

両群での子後は表3の如く寛解が亢進群29名中7名24.1%, 非亢進群30名中7名23.3%と差を認めなかった。寛解に影響すると思われる性差, 初発年齢, 初診時重症度, 観察期間, IgE, 減感作の有無, 検査時の%FEV₁, 現年齢について、両群でそれぞれ検討すると、両群とも寛解例では男児が多く重症度が軽く, IgEが低値で現年齢の高い傾向が認められた。

また一部の者について再度 Ach 吸入試験を実施した結果、亢進群で寛解した者は Ach 閾値が鈍化し, 非寛解例では不変である傾向が認められた。一方非亢進群の非寛解例で臨床経過の悪い者は Ach 閾値が亢進する傾

表2 Ach 吸入試験実施時点での気道過敏性亢進群と非亢進群の比較

Ach 閾 値		312 µg/ml 以下	2,500 µg/ml 以上
性 差 (%)	男	21(72.4)	22(73.3)
	女	8(27.6)	8(26.7)
初 発 年 令 (才)		3.0	2.9
初 診 時 重 症 度 (%)	軽 症	0	2(7.1)
	中 等 症	7(26.9)	12(42.9)
	重 症	19(73.1)	14(50.0)
検 査 ま だ の 罹 病 期 間 (年)		6.6	5.0
陽 性 抗 原 数 (個)		5.3	5.8
%FEV ₁ (%)		80.9	88.1
検 査 時 年 令 (才)		9.1	7.4
No.		29	30

表3 気道過敏性亢進群と非亢進群の子後

Ach 閾値		312 µg/ml 以下		2500 µg/ml 以上	
子 後		寛 解	非寛解	寛 解	非寛解
		7(24.1)	22(75.9)	7(23.3)	23(76.7)
性 差 (%)	男	7(33.3)	14(66.7)	6(27.3)	16(72.7)
	女	0	8(100)	1(12.5)	7(87.5)
初発年齢 (才)		2.4	3.2	4.4	2.4
初診時重症度 (%)	軽 症	0	0	1(14.3)	1(4.8)
	中 等 症	2(33.3)	5(25.0)	3(42.8)	9(42.9)
	重 症	4(66.7)	15(75.0)	3(42.9)	11(52.4)
観察期間 (年)		7.1		6.4	
IgE (U/ml)		306	1693	311	1865
減感作率 (%)		100	95.5	71.4	73.9
%FEV ₁ (%)		82.1	80.5	84.9	89.1
現 年 令 (才)		18.7	15.3	18.4	12.5
No.		29		30	

向が認められた。

〔ま と め〕

今回の検討から2年以上、寛解の得られた喘息児では

非寛解例にくらべ減感作施行率が高く、気道過敏性の鈍化と IgE が低値である傾向が認められた。また喘息児の子後の指標として Ach 閾値を見た場合、Ach 閾値自体では子後の指標とはなり得ず、Ach 閾値亢進群、非亢進群共に同じ程度の寛解が認められた。そして寛解に影響を与える可能性のある因子としては性差、IgE 値

の低値、加齢、気道過敏性の鈍化であることが認められたが、これらの因子が変化する機序については不明である。しかし今回の検討から臨床経過の悪い者に Ach 閾値の亢進が認められたことは、発作を繰り返すこと自体が気道過敏性の亢進を来たし予後を悪くする可能性も考えられる。今後この点について検討して行きたい。

迷走神経反射性の気道収縮に及ぼす交感神経系の関与

星薬科大薬理学 柳 浦 才 三

著者は、既に喘息発作時に誘発される迷走神経反射性の気道収縮は、気道上の複数の受容器からの求心系が複雑に関与した複合効果であることを明らかにした。また、histamine 吸入適用時に認められる末梢気道状態変化は、これら受容器を介して二次的に気管平滑筋に様々な影響を及ぼすと考えられている。さらに、気道内圧上昇などの気道状態変化が、反射性の気管平滑筋拡張反応を誘発することを確認した。このことより、気道内圧上昇を示す histamine 吸入適用時には、誘発された反射性気道収縮に対して抑制性あるいは拡張性に関与する一種の調節機構が働いていることが考えられる。そこで、今回は、迷走神経反射性の気道収縮の機構解明の一環として、反射性気道収縮に及ぼす交感神経系の関与について検討した。

〔実験方法〕

体重 8~16 kg の雄性雑種 成犬を ketamine (20 mg/kg) の大腿部筋注による短時間麻酔下に背位固定し、頸部を正中切開した。両側の反回神経を損傷しないように注意して輪状軟骨の約 7 cm 下部で気管を切断し、気管カニューレを挿入した。さらに、decamethonium (0.4 mg/kg, i. v. 処置、その後 1 時間毎に 0.2 mg/kg, i. v. を追加) により不動化した後、陽圧人工呼吸を行った。

気管上部側の内圧を balloon (負荷内圧 100 mmH₂O) を介して低圧トランスジューサーにより測定し、反射性の気管平滑筋反応の指標とした。気管支平滑筋の反応は、Konzett-Rössler 変法により ventilation overflow を指標として測定した。Inflation の実験では、末梢気管支内圧上昇などの状態変化による二次的な反射性の気管拡張反応を誘発させるために同容量の吸排気人工呼吸下に 30~100 ml の空気を過剰送気した。気管上部への薬

物適用は、大腿動脈より前甲状腺動脈への血液灌流回路中に近接動注 (i. a.) することにより行った。Histamine は人工呼吸回路中に設けた超音波ネブライザーを用いて 0.00125% 溶液を 10 分間吸入適用した。

〔実験成績〕

気管支部位に対する inflation によって、容量依存的な気管平滑筋の反射性拡張反応が認められた。この拡張反応は、十分な β 遮断効果を生じる propranolol 100 μ g, i. a. により約 50% 抑制された。一方、propranolol 処置下における両側上喉頭神経切断により、気管平滑筋の tonus の低下とともに反射性拡張反応の約 33% の抑制が認められた。さらに、脊髄切断の併用により、反射性の拡張反応は完全に消失した。なお、気管支内圧に対し、上喉頭神経切断および脊髄切断はほとんど影響を及ぼさなかった。

Histamine 0.00125% 溶液の気管支部位への 10 分間吸入適用により、気管支平滑筋の収縮にともなう気管平滑筋の反射性収縮反応が認められた。Propranolol 100 μ g, i. a. 適用により、気管平滑筋の反射性収縮反応は約 25% 増大した。さらに、脊髄切断を併用することにより反射性収縮反応は、対照値に対して約 56% の増大を示した。しかし、気管支平滑筋の収縮反応は β 遮断および脊髄切断によってもほとんど影響は認められなかった。

〔考察および結論〕

Inflation により気道内圧上昇などの末梢気道状態変化により、気管平滑筋の反射性拡張反応が認められた。この反射性拡張反応は propranolol による完全な β 遮断により約 50% 抑制された。したがって、この反射性拡張反応の約 50% は、気管平滑筋に存在する β 受容器を介した反応であることが明らかとなった。また、 β 遮断状



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔まとめ〕

今回の検討から 2 年以上,寛解の得られた喘息児では非寛解例にくらべ減感作施行率が高く,気道過敏性の鈍化と IgE が低値である傾向が認められた。また喘息児の予後の指標として Ach 閾値を見た場合,Ach 閾値自体では予後の指標とはなり得ず,Ach 閾値亢進群,非亢進群共に同じ程度の寛解が認められた。そして寛解に影響を与える可能性のある因子としては性差,IgE 値の低値,加齢,気道過敏性の鈍化であることが認められたが,これらの因子が変化する機序については不明である。しかし今回の検討から臨床経過の悪い者に Ach 閾値の亢進が認められたことは,発作を繰り返すこと自体が気道過敏性の亢進を来たし予後が悪くする可能性も考えられる。今後この点について検討して行きたい。