

CLINICAL SYMPOSIUM



VOLUME 19 NUMBER 2 and 3 1978

CLINICAL SYMPOSIA

Volume 19 No. 2~3

1978

目 次

気 管 支 喘 息

気管支喘息の基本型	(35)
解剖学	(38)
喘息における病的変化	(44)
気管気管支系の神経支配	(48)
気管気管支系の正常反応	(48)
喘息の病態発生	(51)
気管支平滑筋の活動	(51)
免疫学	(52)
β -アドレナリン作動系	(58)
Mediator の遊離に影響するその他の因子	(61)
喘息の病態生理学的な影響	(61)
喘息の臨床的特徴	(74)
鑑別診断	(77)
検査所見	(77)
治療の原則	(80)
急性発作の治療	(80)
喘息発作重積状態の治療	(83)
長期管理	(99)
結 論	(107)

気 管 支 喘 息

EARLE B. WEISS, M.D.

Director, Department of Respiratory Diseases

The St. Vincent Hospital of Worcester;

Associate Professor of Medicine

University of Massachusetts Medical School;

Worcester, Massachusetts

訳者

関西医科大学第一内科学教室

教授 大久保 晃

アメリカ人の600~800万人がかかっていると推定される気管支喘息は、臨床的には、多種の刺激に対する気管気管支系の反応性が高まった状態である。気道閉塞の症候である呼吸困難と喘鳴とが時々おこることが、気管支喘息の特徴である。一部の患者では、咳嗽（粘稠な喀痰を出すこともあるが、出さないこともある）がおこり得る。これらの症状は、気管支の痙攣、気管支壁の浮腫、および粘液腺の分泌過剰の結果である。この気管支喘息発作は、持続したり一過性であったりするが、呼吸機能の障害をきたすことがあり、その程度は、軽度のものから生命を脅かす窒息状態（喘息発作重積状態 status asthmaticus）まで種々である。しかしながら、喘息は、自然にまたは治療によって回復し得るものである。適切な治療計画により、大多数の患者を救うことができる。

気管支喘息の基本型

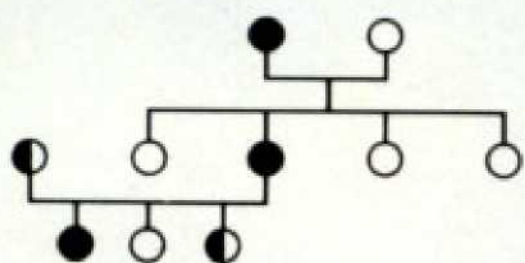
気管支喘息患者の臨床型はいくつかある。最もよく用いられる分類は、既知の病因に基づき、しかも臨床的な型をも考慮したものである。このような病因と臨床の両面からの分類は完全なものとはいえないにしても、臨床医が患者の治療のために適切な手段を選ぶ助けになるという利点がある。

外因性気管支喘息。 本症はアレルギー性喘息とも呼ばれ、通常、小児および若い成人をおかす。これは、原因となるアレルゲンに曝露すると、喘息、呼吸困難、その他呼吸障害の症状を伴う気管支痙攣の発作がおこることが特徴である（図1）。こういう発作は突然におこり、持続は短い。このような急性発作の中間期には、患者は比較的無症状である。アレルギー性気管支

外因性アレルギー性喘息：臨床的特徴

若い患者：小児または10才代

家族歴：
あることが多い



家族にきわ立ったアレルギー患者が見られることがある

既往歴：
小児期に湿疹



発作は特異的抗原に関連しておこる

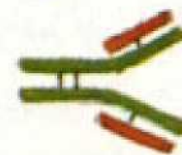


花粉 食物 薬剤 動物垢

減感作療法が有効



IgE が関与



皮膚テストは一般に陽性



発作は急におこるが、一般に限界がある。予後良好。やがて治まることが多いが、慢性になることがある。死亡は稀

両型に共通

- 呼吸窮迫
- 呼吸困難、喘息
- 顔面紅潮、チアノーゼ
- 咳嗽
- 鼻翼が張る
- 補助呼吸筋を使用

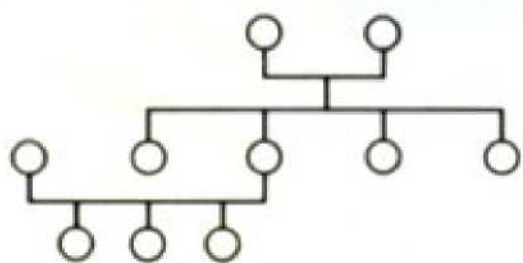


F. Netter M.D.
© CIBA

内因性喘息：臨床的特徴

成人の患者：35才以上

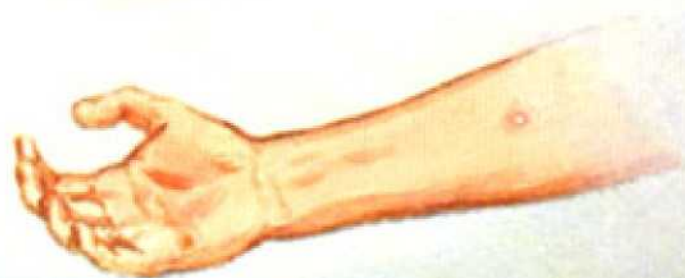
家族歴：
ないこと
が多い



発作は感染、
運動などに
関連してお
こる



皮膚テストは
一般に陰性



既往歴：
小児期の湿疹なし



減感作療法無効



IgE 関与せず



発作は電撃的で重篤。予後不良の傾向。
慢性化し得る。死亡もおこり得る。

の特徴

不 安
頻呼吸
発 汗
鼓 音
呼吸音低下およびラ音
好酸球増多



F. Netter
M.D.
© CIBA

喘息の患者は、枯草熱や湿疹(アトピー)などの他のアレルギー症候の既往をもつことがあり、また、このようなアトピーの家族歴を有することが多い。この型の喘息のアレルギー学的な特徴は後に詳述する(53頁)。ここでは、アレルギー性喘息の急性発作は、しばしば特定の抗原への曝露に関連していること、またそのような抗原に対する皮膚の反応がしばしば顕著にみられることを強調するにとどめる。免疫グロブリン E (IgE) が関係している(56頁)。

アレルギー性気管支喘息に対する薬物療法は、一般に良い効果が得られ、長期的な予後はよい。しかしながら一部の患者では、成人後に再発がみられる。

内因性喘息。 これは、通常35才以上の成人におこる。この別型の気管支喘息では、アレルギー性の因子は病因的に明確な役割を果たしておらず、また、多くの患者で感染が原因的な因子であるために、特発性または感染性喘息とも呼ばれている(図2)。しかしながら、時としてアトピー(すなわち種々のアレルギー症状の発現)の既往がある。

感染性喘息の患者では喀痰量と咳嗽とが多い傾向はあるが、一般に、内因性喘息の症状はアレルギー性喘息の症状と区別ができない。換言すれば、臨床医は既往歴を完全かつ正確に知り得なければ、急性期に受診した初診患者が感染性喘息であるのか、アレルギー性喘息であるのかを鑑別することはできないであろう。もちろん患者の年齢および副鼻腔や気管支系の感染が共存することなどから、感染性喘息が推定できるだろうが、急性症候が消退したならば、すべての患者について、既往歴と適切なテストによってアレルギー性喘息を除外しなければならない。

内因性喘息は、治療によって必ずしも治癒するとは限らない。そして、予後は一般にアレルギー性喘息よりも不良である。さらに、この状態は慢性化する傾向が強く、咳嗽と喀痰が急性発作の間歇期にもみられるようになる。

混合型喘息。 これは、アレルギー性喘息と感染性喘息が合併したものである。この型では、アレルギー性の因子も重要であるが、喘息の急性発作は、しばしば呼吸器系のウイルス性あるいは細菌性の感染で始ま

る。一部の患者では、混合型喘息の特徴が漸次変化して感染型の特徴が優越してくる。そうなると、慢性の咳嗽、喀痰が著明になる。

喘息発作重積状態。 これは、喘鳴、呼吸困難、その他の呼吸器症状および徴候が強く、急性の喘息発作に対する通常の療法に抵抗するという重篤な状態である。これは、慢性喘息および軽症の急性喘息発作とは病理学的にも薬理的にも区別できる。喘息発作重積状態は、たとえその早期であっても救急医療の対象である。直ちに適切な治療を行なわないと、この状態の患者は肺の換気不全(重篤な低酸素血と過炭酸ガス血)のためにおこる呼吸性アシドーシスで死亡することがある。

その他の喘息の型。 喘息には以上の他に臨床型もあるが、それについては後述する(74頁)。

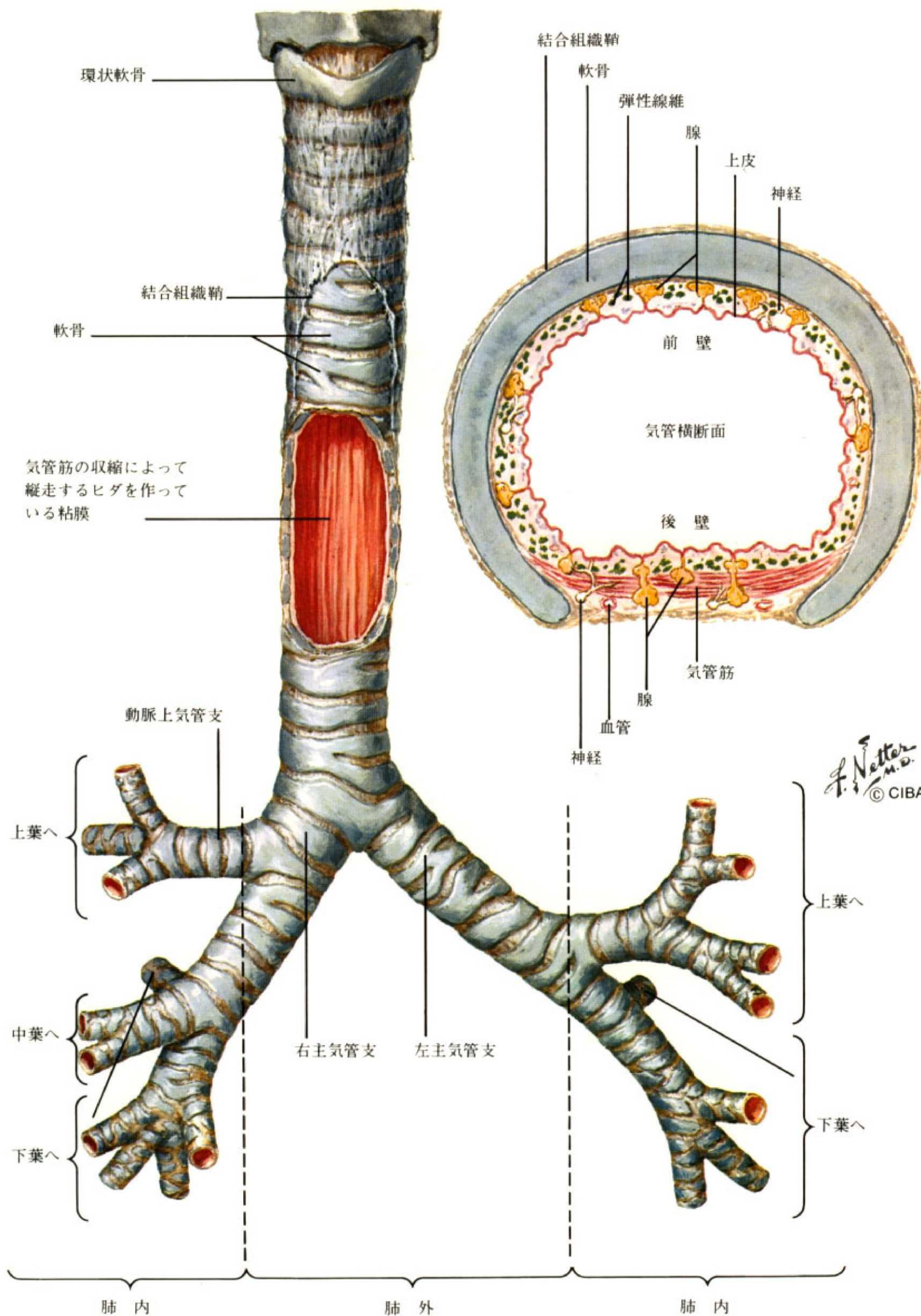
気管支喘息の診断と治療は、喘息の複雑な病態生理を完全に理解した上で、それに基づいて行なわなければならない。これを理解するには、まず気管気管支系と肺の正常構造を知ると同時に、内因性および外因性の刺激に対する呼吸器系の生理的反応についての知識を持っておく必要がある。さらに、喘息でおこる一連の反応の最初のきっかけとなる組織反応は抗原によって規定されるところが大きいので、免疫学を綜説しておくことも必要である。

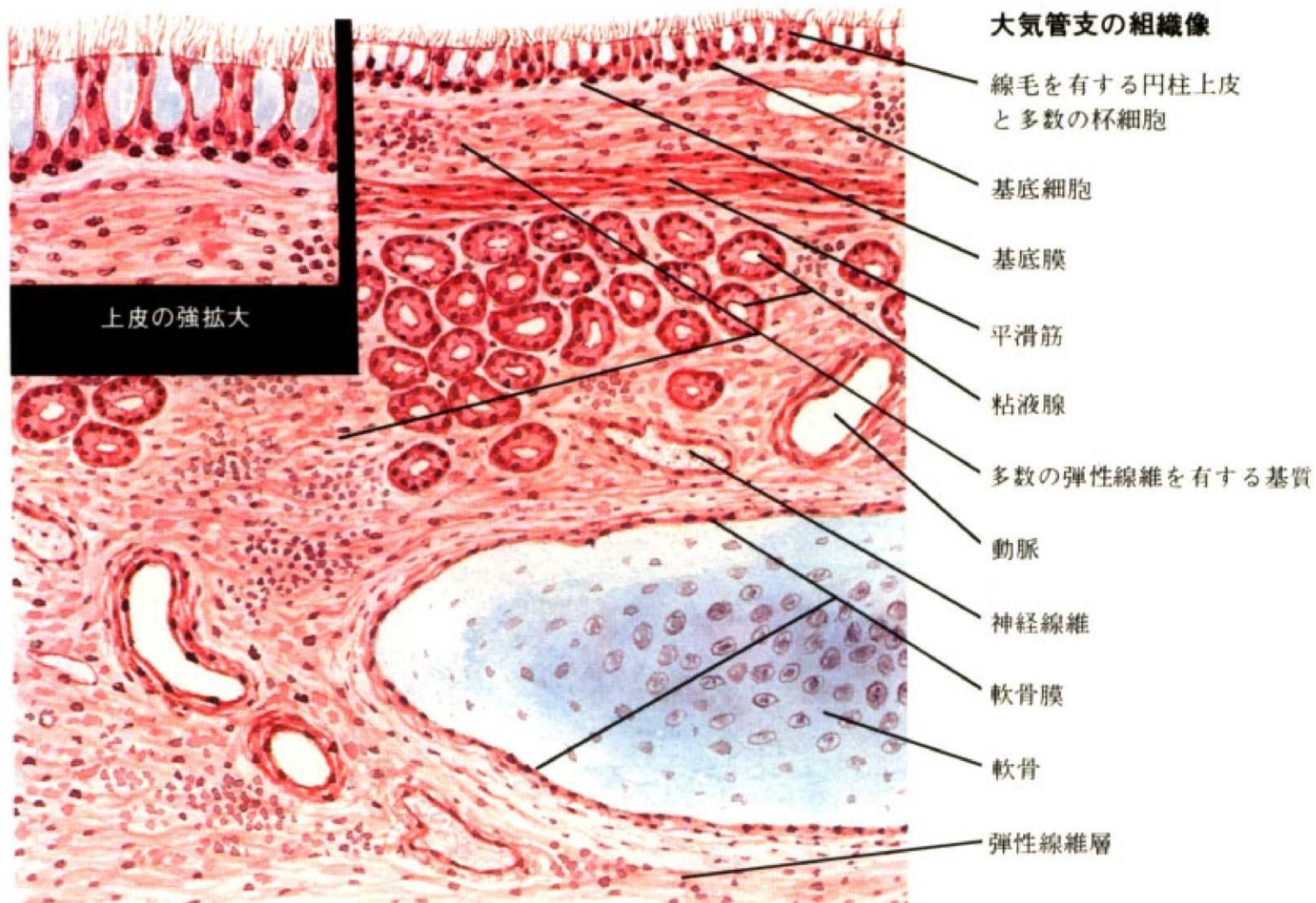
解 剖 学

肺胞、毛細血管複合体(alveolar-capillary complex)への空気の出入りのための導管の役割を果たしている気管気管支系は、気管、左右の気管支、ならびにその分枝から成る(図3)。各気管支は23~24回の二分岐を続けて、肺葉気管支、区域気管支、亜区域気管支、ならびにそれ以下の小気管支に分かれ、ついに細気管支にいたる。末端の分枝は呼吸性細気管支、肺胞管および肺胞気嚢より成る。

上記の気道の分枝には、血管系が随伴している。気道系と血管系は、最後には合体して肺胞-毛細血管複合体を作る。気道、血管、肺胞-毛細血管複合体、お

気管および大気管支の構造





中等大気管支の組織像

線毛を有する円柱上皮と多数の杯細胞

小動脈

平滑筋

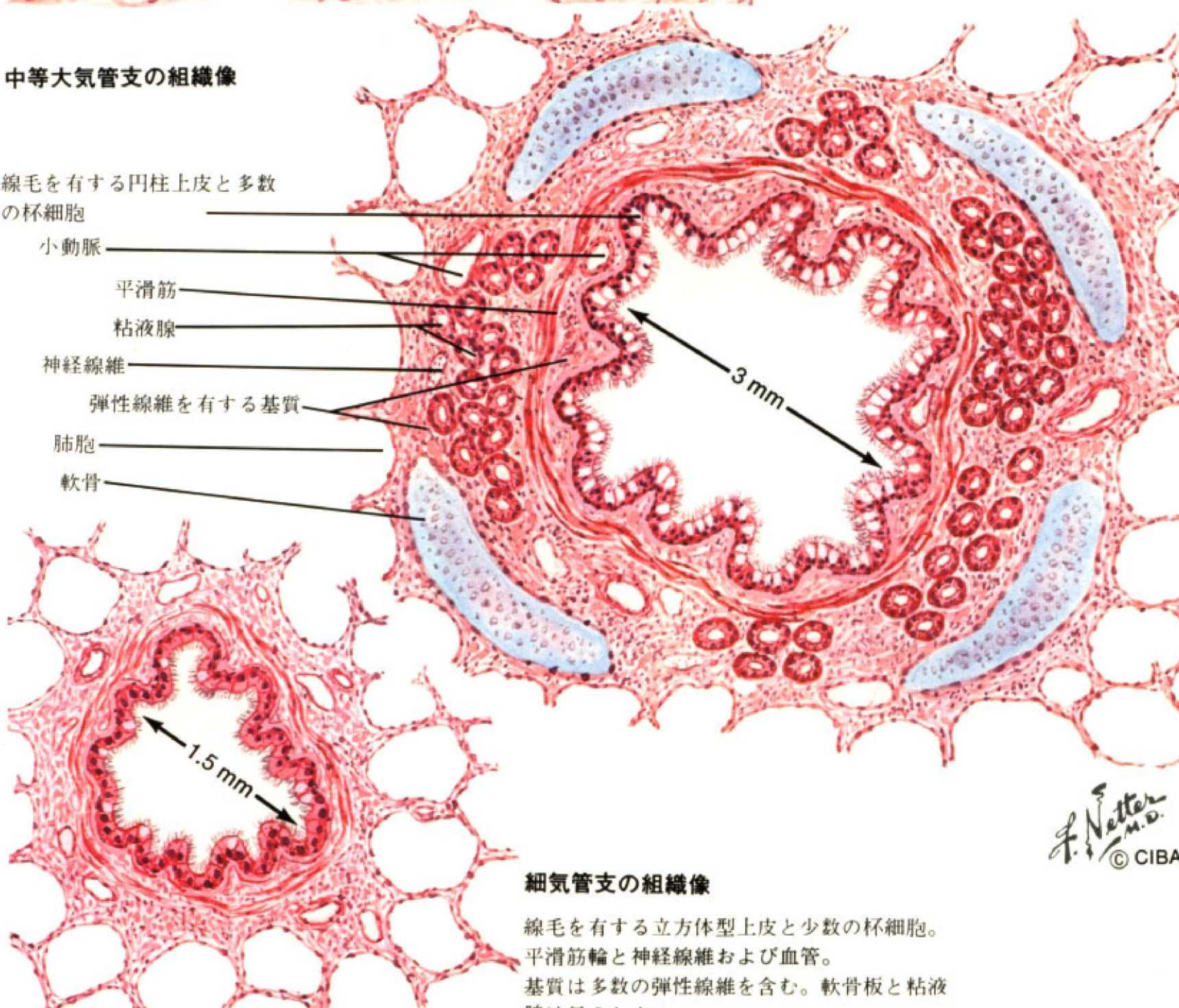
粘液腺

神経線維

弾性線維を有する基質

肺胞

軟骨



細気管支の組織像

線毛を有する立方体型上皮と少数の杯細胞。
平滑筋輪と神経線維および血管。
基質は多数の弾性線維を含む。軟骨板と粘液腺は見られない。

よび支持組織が全体として肺を形成する。肺の最も重要な機能は、ガス交換のための界面を準備することにある。

気管. 気管の外表面は、16~20個の三日月型で極めて弾力性のある軟骨性の不完全な輪から成っている。これらの輪は、気管の前面および側面を形づくり、その開通性を保持し、硬さを与えている。後面では、三日月型の輪の両端は、弾力性の平滑筋膜で結合されており、気管筋 (trachealis muscle) と呼ばれている。この筋が能動的に収縮するか、努力性呼出、あるいは咳をするときには、気管内腔が狭くなる。

気管の内側すなわち気管軟骨や気管筋層のある深部には網状の結合組織があり、そこには神経と粘液分泌腺が含まれている。この結合組織層の内腔面は粘膜で覆われており、この粘膜は、粘液を分泌する杯細胞と偽層状に配列し、線毛をもつ円柱上皮細胞とから成る。この上皮細胞と杯細胞とは、ともに基底膜の上に乗っている。

気管支. 左右の両主気管支は、気管の分岐によってできている。主気管支は、さらに分岐して肺葉気管支 (平均直径7mm) となり、これは各肺葉に対応している (図3)。次の分岐によって区域気管支 (平均直径5mm) ができる。4回目の分岐によってできる気管支は亜区域気管支 (中等大気管支または第4次気管支) でこれが名前のついた最後の気管支である。この気管支から第5~第10次の小気管支が分岐する (直径は4~1mmにまで細くなる)。

気管におけると同様、軟骨と平滑筋束が大きな気管支を部分的に取巻いている。大きな気管支では、馬蹄形の軟骨によって開通性が保たれているが、気管支が分岐するにつれて軟骨は不規則な板状となり、気管支がさらに細くなると軟骨は極めて小さい桿状のものとなる。細気管支の段階になると軟骨は存在しない (図4)。

軟骨の深さにいたるまでの各気管支の内部は、弾力性膠原線維と細網線維、平滑筋線維とから成る網目状構造になっている。栄養のための毛細血管、リンパ管および神経がこの結合組織と筋層との間を走り、そのほか粘液腺、血球 (リンパ球、多形核白血球を含む)

ならびにヒスタミン顆粒をもつ多くの組織肥満細胞がみられる。

気管におけると同様、気管支系の内面は、基底膜の上に並んだ上皮で覆われている。この上皮は、線毛をもつ円柱細胞と杯細胞とから成る。杯細胞は、主気管支では気管より多いが、小さい気管支では数が減少する。

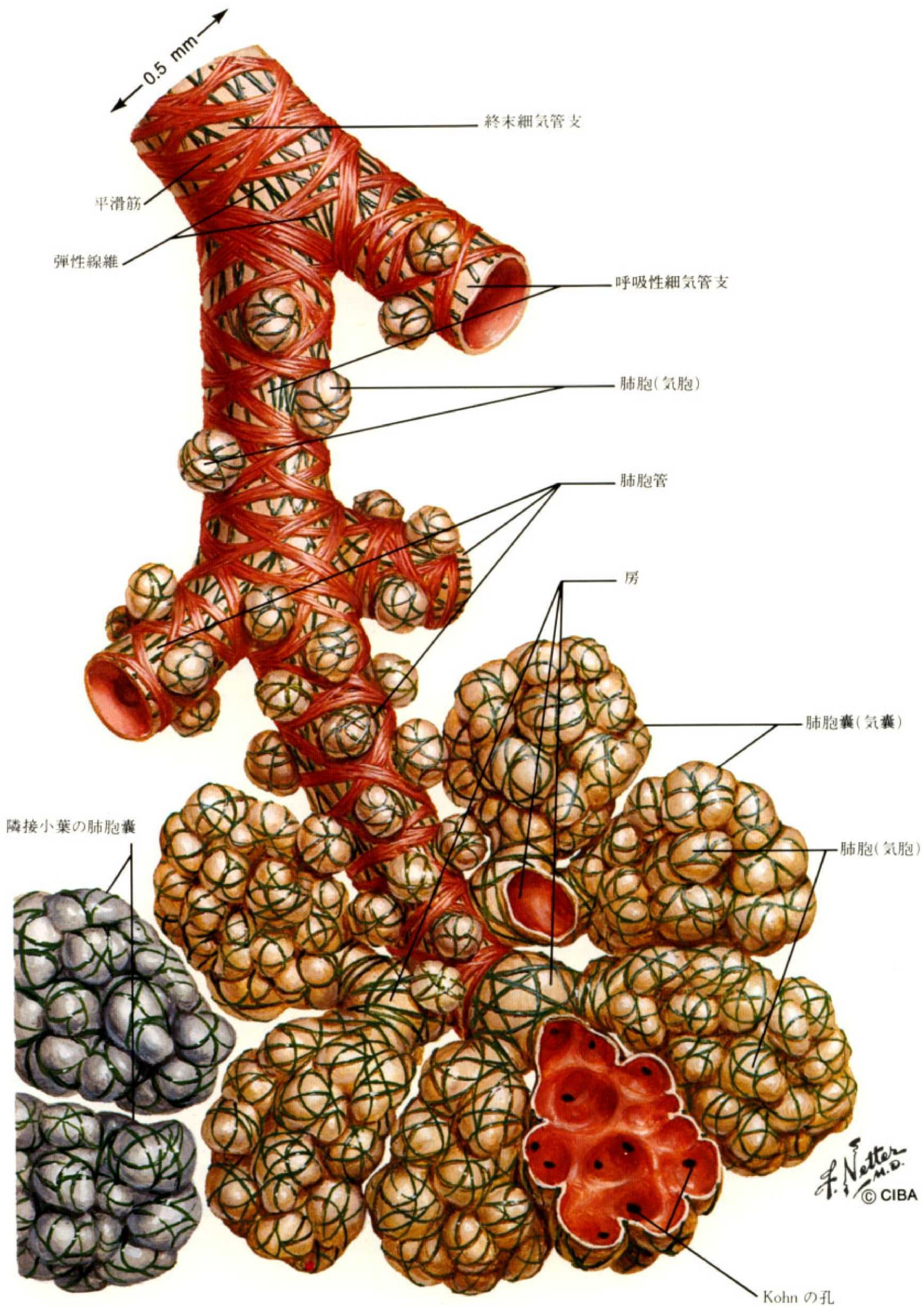
細気管支 (第11次およびそれ以後の分枝で直径1.5~1mm) その壁は、部分的に、縦走する弾性組織とその上にある平滑筋束の層とから成る (図5)。比較的大きな細気管支は二分岐して終末細気管支 (直径0.5mm) となり、これがさらに分岐して呼吸性細気管支 (直径0.25mm) となり、後者から肺胞管が出ている。終末気管支は空気導管としては最後のもので、それ以後の気道は膜状となってガス交換に参加する。

気管気管支系を通じてその構造には漸進的な変化がみられ、それは軟骨 (細気管支にはまったくみられない) に限らず、他の組織成分についても同様である。気管気管支系の上皮は、漸次その高さを減じ、細気管支にいたってついに立方上皮 (低い単純な柱状) となる。気管支では上皮細胞は線毛を持っているが、呼吸性細気管支では線毛がなくなる。杯細胞と粘液腺も軟骨の分布様式と平行して、末梢では少なくなる。杯細胞と粘液腺とから分泌された粘液は、薄い連続的な膜を作って線毛細胞の表面を覆っている (49頁)。

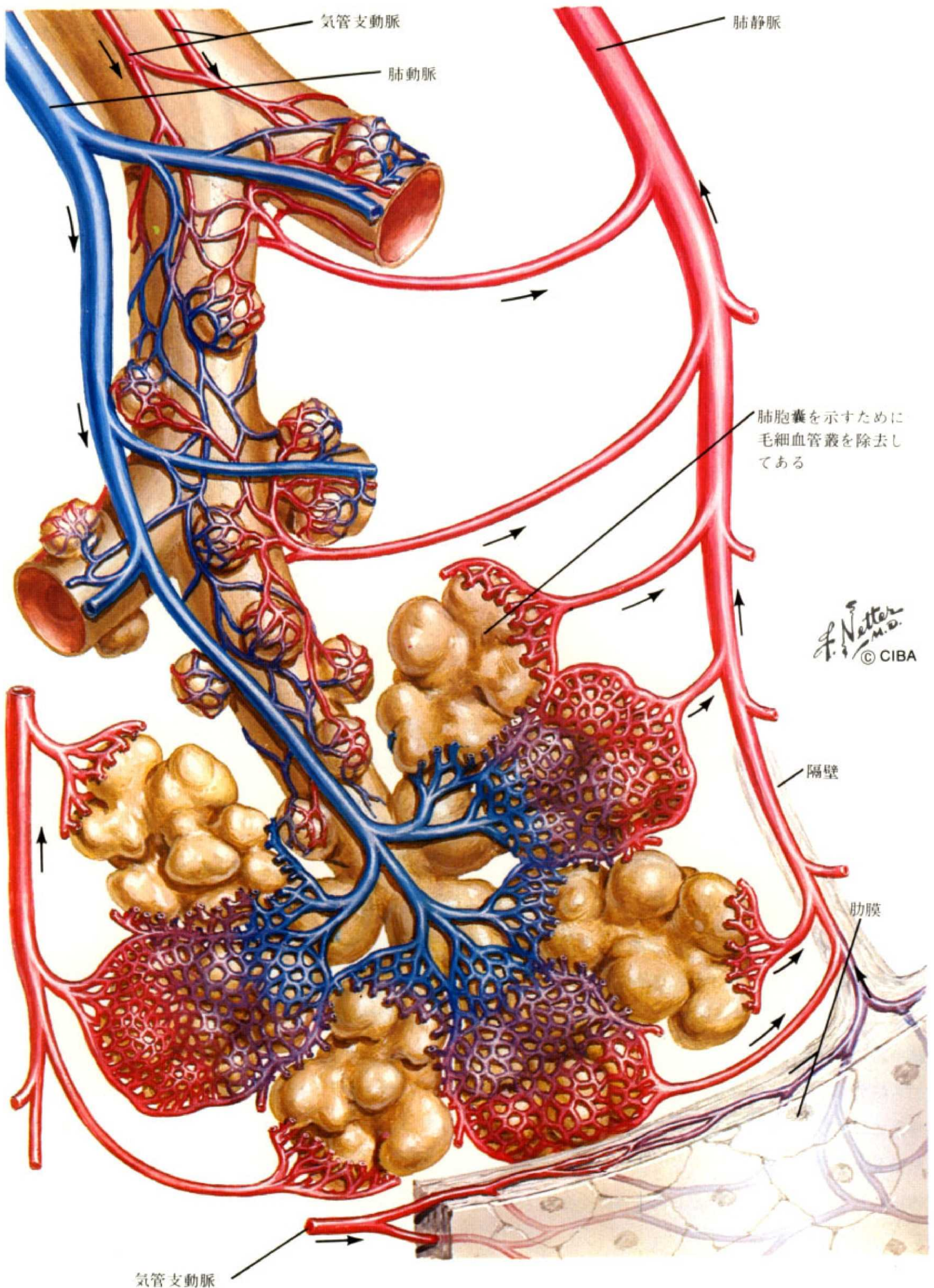
平滑筋. 平滑筋は、気管気管支系の構造成分として重要なものである。気管および主気管支では、平滑筋は、その背面で、馬蹄形の軟骨輪の両端の間に存在する。小気管支ならびに細気管支 (第5次分枝以後) では、平滑筋は二重ラセン形を呈し、内腔容積の割合にはその量は増えている。この平滑筋はかかり合わされた網状構造を作り、小さなラセン状の線状物として呼吸性細気管支にまで伸びている。肺胞管においてさえ孤立性の筋線維がみられることがある (図5)。

細気管支の基質にも、隣接する肺胞の弾性線維とながっている多数の弾性線維がみられる。このような弾性組織の網状構造があるために、細気管支は周辺の膨満した弾力をもつ肺胞によって支えられているところが大きい (図5)。

末端気腔の構造



肺内の血液循環



肺胞管と肺胞。 呼吸性細気管支の延長である肺胞管は、さらにいくつかに分岐されることがある。これらの導管の薄い壁には、平滑筋束が網状に織込まれている（図5）。

肺胞は、肺胞管から膨出した薄い壁をもつ房状の構造である。なお、壁の薄い呼吸性細気管支から小さい膨隆がみられることがあるが、これらも肺胞管から出るものと同様に肺胞である。ヒトでは、肺胞は 300×10^6 個あり、肺の全容積の55～60%を占める。この肺胞といわれる膨出物は、気胞（air cell）とも呼ばれ、この気胞の房状の塊は肺胞嚢（alveolar sac）と呼ばれている。

肺胞壁すなわち肺胞毛細血管膜（alveolar-capillary membrane）は、空気と血液との間のガス交換をする界面である。成人では肺胞表面積は 80m^2 で、肺毛細血管の表面積とほぼ同じであると計算されている。なお、肺胞壁の表面は、表面活性物質（蛋白と結合した一種のリン脂質）の生合成と分泌の場でもあり、また食食にも関係している（51頁）。

肺胞毛細血管膜は薄く（厚さ $0.2 \sim 2.5\mu$ ）、その構造はガスの被動的移送に便利になっている。肺胞上皮層と毛細血管内皮層とは極めて近接しており、この二層の細胞を分けているのは弾力線維、細網線維および膠原線維から成る薄い間質性支持基質のみである。

この間質性基質の線維は伸展に耐え、過伸展を防ぎ肺の弾力性収縮機能を支える役割を果たしている。それによって、肺胞の直径は、正常の場合 $200 \sim 300\mu$ の間に保たれている。肺胞壁には、隣接の肺胞との間に“Kohnの孔”と呼ばれる小さな穴があり、この孔を通して隣接肺胞間に空気の流通が行なわれると考えられている。

肺小葉。 肺には、一次性小葉（primary lobules すなわち細葉 acinus）がある。各細葉は、1つの終末細気管支に属する肺の構造単位である。各終末細気管支は通常第3次までの呼吸性細気管支を分岐した後に、肺胞管にいたる。従って図5に示したのは、一次性小葉のごく一部にすぎない。

二次性小葉（Millerによる）は5～10個の細葉から成り、直径 $1 \sim 2\text{cm}$ である。この円錐形構造物は、薄い

線維性隔膜によって取巻かれている。この隔膜の一部は図6に示してある。

肺胞毛細血管叢。 気管気管支系には肺動脈の分枝が随伴しており、これは右心室から脱酸素血を運んでくる。呼吸性細気管支に随伴する肺動脈の各分枝は、最後にいくつかの毛細血管叢を形成する。これらの血管叢は肺胞嚢（図6）を囲繞するので、それによって、血液と空気との間の効果的な界面が作られる。これらの肺胞毛細血管叢から出てくる血液は酸素化されており、肺静脈系に注ぐ。肺静脈は左心房に入る。

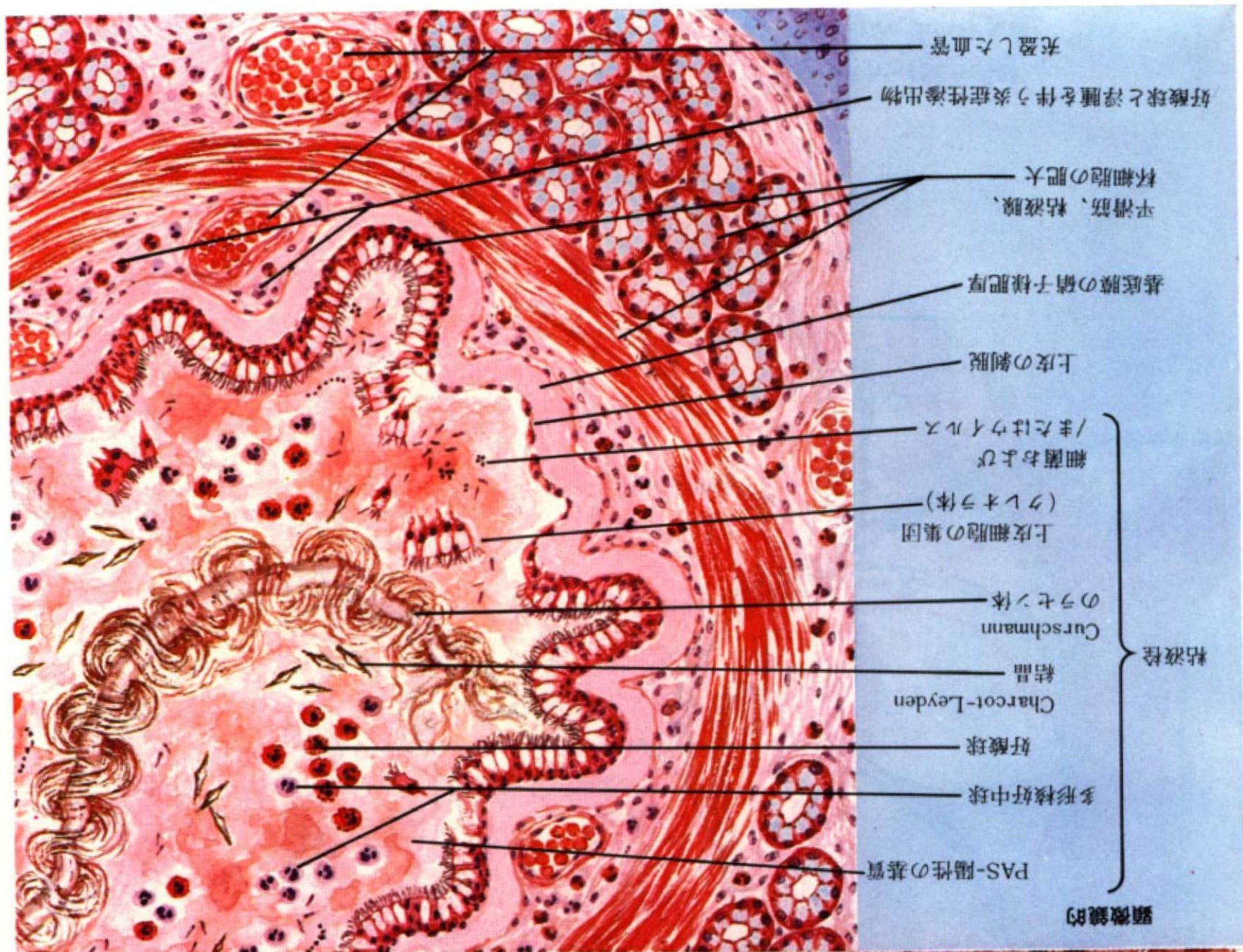
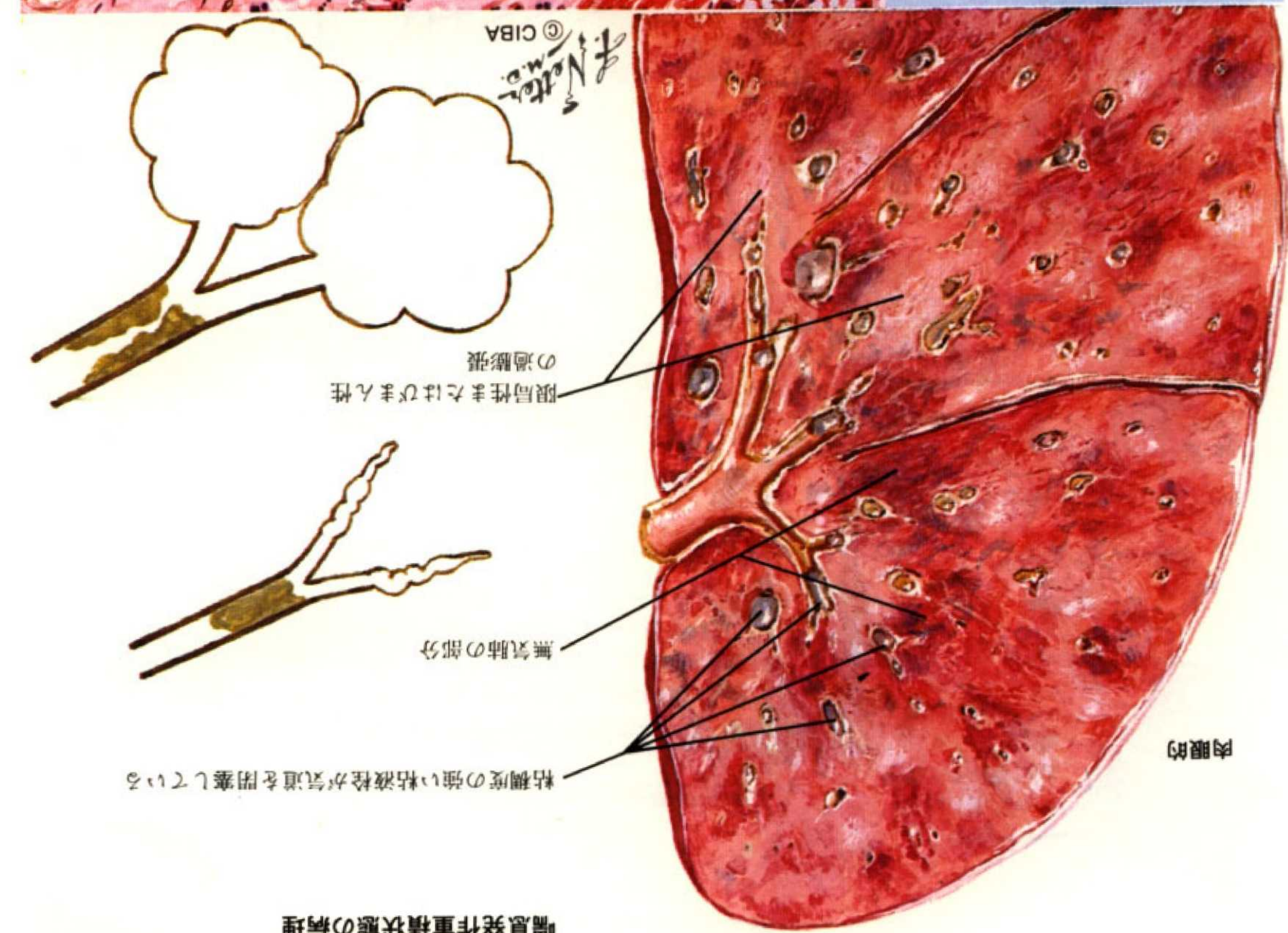
気管支血管系。 肺にはもう1つの血管系がある。すなわち、酸素化血を含む気管支動脈が網目状に気管気管支系に伴走している。これらは、終末気管支までの気道を栄養する動脈である。気管支動脈によって作られる毛細血管床から出る血液は、肺循環系に入るかあるいは気管支静脈（図6では気管支静脈は描かれていない）に入る。

喘息における病的変化

喘息の場合、正常な気道は気道閉塞によるいくつかの病的変化をおこし、その結果として喘鳴、呼吸困難など喘息に特徴的な呼吸障害の臨床像を招来する（35頁）。このような病的変化は、多くの刺激に対する気道の反応性が亢進しているために起こるように思われる。一般に、気道の病的反応は、刺激の型とは無関係に明らかに同一である。従って、肉眼的または顕微鏡的な所見を提示する前に、喘息発作をおこし刺激の一般的な種類を述べておく。

アレルギー性刺激。 アレルギー性喘息患者では、急性喘息発作はアレルゲンの吸収または経口摂取によっておこる。家屋塵、羽毛、動物の垢、家具の充填物、真菌の胞子、種々の植物の花粉など空気中のアレルゲンは、吸入されて喘息発作をおこし得る物質である。一方、アレルゲンとなりやすい食物は、牛乳、魚卵、種々の木の実、チョコレート、貝類、およびトマトである。しかし、食物は、吸入アレルゲンに比べてアレルギーの原因となることは少ない。一部の患者では、種々のアレルゲンの間に相加的あるいは相乗的効

喘息発作重積状態の病理



気管気管支系の神経支配

視床下部その他の高位
中枢より

舌咽神経

迷走神経(コリン作動性;平滑筋、分泌
腺への運動性神経線維;大動脈、気管
気管支粘膜、肺胞からの求心性線維)

鼻腔と副鼻腔か
らの求心性神経
(三叉神経、舌咽
神経を経由)

脊髓中の
下行索

上頸部交感神経節

交感神経
(アドレナリン作動性)

咳嗽受容器

咽頭

頸動脈洞

頸動脈小体

総頸動脈

大動脈弓

胸髄

交感神経幹

肺神経叢

咳嗽受容器

F. Netter M.D.
© CIBA

凡例

副交感神経性(迷走神経)遠心性線維

交感神経性遠心性線維

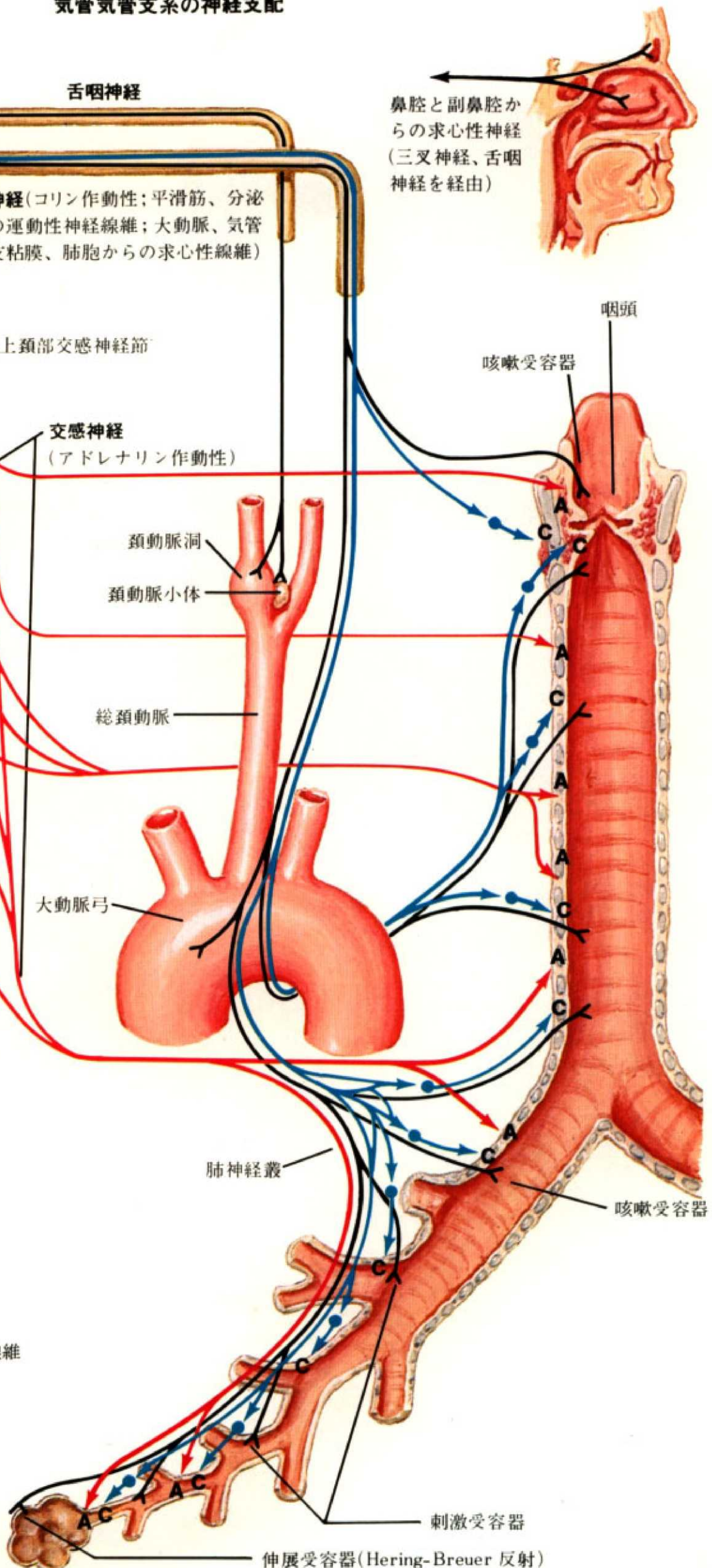
求心性線維

アドレナリン作動性神経終末
(ノルエピネフリンおよび/または
エピネフリン)

コリン作動性神経終末
(アセチルコリン)

刺激受容器

伸展受容器(Hering-Breuer 反射)



果もあり得る（アレルギー性反応の本態については後述する52頁）。

中毒性および刺激性物質. 吸入された空気中の多くの物質が、喘息発作を誘発したり増悪させる。はっきりしている物質としては、例えば自動車の排気を含む汚染空気、工場の臭気、ペンキやガソリンなどの揮発性物質がある。裂孔ヘルニアの患者が反芻して誤嚥した胃内容物とか吸入麻酔薬などが、中毒性あるいは刺激性物質となり得るかどうかは、いまだに十分明らかでない。タバコの煙や家屋塵のような吸入物は、刺激性とアレルギー性との両機序を併発する可能性がある。

感 染. 感染（ウイルス性、細菌性、あるいは真菌性）は、しばしば感染性喘息を誘発する刺激となるが、アレルギー性喘息でも重要な因子となり得る。すなわち、細菌性副鼻腔炎や普通の感冒が喘息発作の引き金となり得るし、また、純粋なアレルギー基盤で始まった発作に感染が合併することもある。

薬剤投与. 薬剤は、薬理学的作用によって喘息発作を誘発することがあり（例、 β 遮断剤）、また、ペニシリンやワクチン類のようにアレルギー反応をおこして喘息を誘発するものもある。アスピリン過敏症患者では、経口摂取後20分以内に症状が出ることもある（この場合、臨床的によく見られる三主徴は、鼻ポリープ症、喘息、およびアスピリン服用である）。

増進因子. 感受性の高い人では、精神的または身体的ストレスが喘息発作の発来を促す。同様に、冷気を吸うとか、温度や湿度の急変、運動、あるいは笑うことだけでも、それが引き金となって急激に気管支痙攣をおこし、呼吸障害にいたることがある。

肉眼的ならびに顕微鏡的变化. 気管支喘息の主要な病的変化は、ほとんど急性の重症喘息発作（喘息発作重積状態）で観察されたものに限定されている。しかし、もっと軽い発作の場合にも、このような特徴的な所見がもっと軽い程度に起こっているであろうと推測できる。

喘息発作重積状態（図7）では、気管支および細気管支に、粘膜ならびに粘膜下の浮腫、基底膜の肥厚、著明な白血球浸潤（とくに好酸球の浸潤）、内腔の粘

液栓塞、および平滑筋の収縮（気管支痙攣）がみられる。肉眼的には、肺は過膨張を示し、しばしば濃厚、粘稠な粘液による気管支、細気管支の閉塞によっておこった無気肺の部分と限局性の過膨張の部分とが交互に存在するのがみられる。

ことに臨床的に脱水が著明な場合には、粘液栓はとくに粘稠で、気管支壁に粘着して内腔を狭くする。また、内腔の直径が狭くなるのは、肥厚した平滑筋が収縮して細気管支の粘膜面が折りたたまれるようになることにもよる。こうして空気の流れに対する抵抗が増大する（図17, 65頁）。

粘液栓はパス陽性の基質、多形核好中球、好酸球、Charcot-Leyden結晶（好酸球の変性によって生じた類結晶物）を含む。小気道内腔の鑄型である小さなラセン体（いわゆる Curschmann のラセン体）も特徴的である。粘膜面も広範囲に剝脱し、脱落した粘膜の断片は内腔あるいは喀痰中に線毛細胞の集団“creola 体”としてみられる。

粘液腺と杯細胞の肥大もみられることがあるが、慢性気管支炎患者でみられるほど重篤なものではない。基底膜はしばしば肥厚し、硝子化している。軟骨の部分的な萎縮もおこる。組織肥満細胞はまばらであるがこれは脱顆粒のために組織学的に発見が難しいという可能性もある。

強調しておかねばならないことは、肺気腫患者にみられるような肺胞の破壊像は、喘息では一般にみられないことである。また、1回の喘息発作では、通常、恒久的な病変はおこらない。

上述のような喘息発作重積状態の患者にみられる重篤な病変、あるいはアレルギー性ないし感染性喘息の急性発作でおこるもっと軽い病変を考えると、喘息患者の治療に関して2つの重要な疑問が浮かんでくる。第1の疑問は、なぜこのような変化がおこるのかということであり、第2の疑問は、何が呼吸機能および血液ガスにこのような変化を及ぼすのであろうかということである。幸いなことに、喘息の急性発作の治療と直接関連する第2の疑問に対しては、極めて確実性の高い回答をすることが可能であり、それについては病態発生の項（61頁）で論ずることにしよう。第1の疑

問は、喘息の病因ならびに病態発生に関する問題で、予防と長期管理との両者に関連している。喘息の病態発生は複雑であるが、それについていくつかの魅力的な仮説がある。

喘息の病態発生に関する種々の学説について考える前に、まず、気管気管支系の神経支配について通覧する必要がある（それは、急性喘息発作がおこるについては神経反射が一役買っているように思われるからである）、つぎに吸入されたアレルゲン、空気汚染物質あるいは刺激物質に対して示す気管気管支系の正常反応について考える必要がある。

気管気管支系の神経支配

気管気管支系および肺は、自律神経系の支配を受けている。これには3つの経路がある。それは求心性自律神経、遠心性副交感神経、および遠心性交感神経である。以下、これら3種の線維について詳述するが、ここでは呼吸の神経化学的調節については論じないこととする。

求心性自律神経線維. 肺胞にある伸展受容器 (stretch receptor) と気管支および細気管支にある刺激受容器 (irritant receptor) から出る求心性線維は、肺神経叢を経て迷走神経に至る (図8)。気管にある刺激受容器および喉頭にある咳嗽受容器からの線維も同様に迷走神経を経て中枢神経系に至る。頸動脈体、大動脈体にある化学受容器、あるいは頸動脈洞と大動脈弓にある圧受容器からも、求心性の自律神経線維が出る。頸動脈洞と頸動脈体から出る線維は舌咽神経を通り、一方大動脈体と大動脈弓から出る線維は迷走神経を通る。鼻腔や副鼻腔にある他の受容器からも求心性線維が出るが、これらは三叉神経および舌咽神経の一部を構成する。

副交感神経性遠心線維. 気管気管支系に行く副交感神経性遠心線維は、すべて迷走神経および肺神経叢に含まれている。これらの線維は、平滑筋ならびに気管気管支系の分泌腺に対する刺激を伝達する。その刺激は、コリン作動性の仲介を経て気管支平滑筋の収縮、腺分泌、および血管拡張をもたらす (図8、9)。

交感神経性遠心線維. 交感神経幹から出る節後交感神経線維は、胸部神経節から直接胸腔に入る。この線維はすべてアドレナリン作動性で、肺神経叢を経て肺にいたる (図8)。交感神経刺激は、気管支平滑筋を弛緩させ、腺分泌を抑制し、血管収縮をおこす (図9)。

後に詳述するが (58頁)、アドレナリン作動性受容器反応は、薬理学的に α 型と β 型とに区別される。

気管気管支系の正常反応

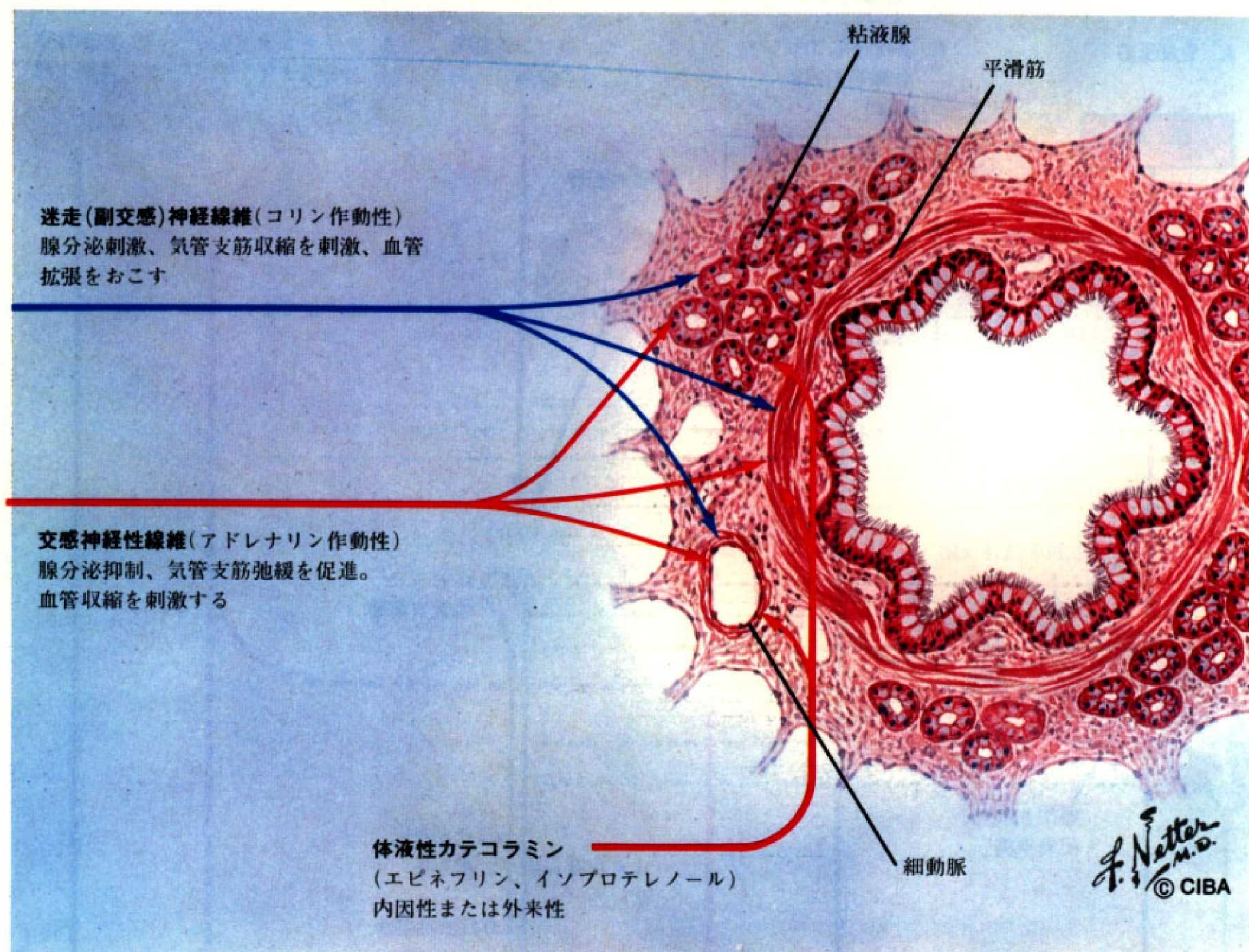
喘息患者も喘息のない人も、同じ成分、同じ性質の空気を呼吸している。いわゆる清浄な空気でも、1リットルあたり100万の異物粒子を含んでいる。従って、すべての人は花粉塵、動物垢、細菌、ウイルス、真菌および種々の汚染物質に曝露していることになる。いくつかの解剖学および生理学的反応が、このような異物粒子の絶え間ない弾幕射撃に対する防衛線を張っている。喘息のない人のこういう反応は、通常肺機能を障害しないばかりでなく、肺胞に到達する空気が温く湿っていて、異物を含まないものであるように保証している。

粒子の大きさ. 空気中の異物粒子は、気道のどこにでも付着する。この付着物の分布状態、付着部位は、吸入された粒子の大きさ、粒子の相対的濃度、各呼吸の量と速度、ならびに気道の分岐あるいは閉塞のためにおこる気道内の乱気流など、種々の因子に左右される。一方、気道の生理的反応は、付着部位に影響される。

粒子の付着は、次の2つの様式のうちのいずれかによっておこるものと考えられる。粒子が気道壁に衝突するならば (通常、それは上方の気管支すなわち第12次までの気管支の分岐部でおこる)、それは慣性によって固着する (慣性による固着)。一方、下部すなわち末梢の気道では、粒子は重力によって沈着する傾向がある (重力による沈着)。気道閉塞があると、粒子は上方 (中心部) の気道に沈着しやすくなる (66頁)。

花粉や塵のような 10μ 以上の粒子は鼻粘膜あるいは

気管支の筋、分泌腺、および血管の神経体液性調節



咽頭上部に固着するが、 $0.3 \sim 2 \mu$ の粒子は肺胞に到達し、再び呼出されるか、あるいはそこに沈着する。 $2 \sim 10 \mu$ の粒子は、気管支あるいは細気管支の種々の部分に沈着する。治療に用いるエロゾールや水滴中に含まれている粒状物質などを含めて、吸入された空気中の水滴も同じように沈着する。

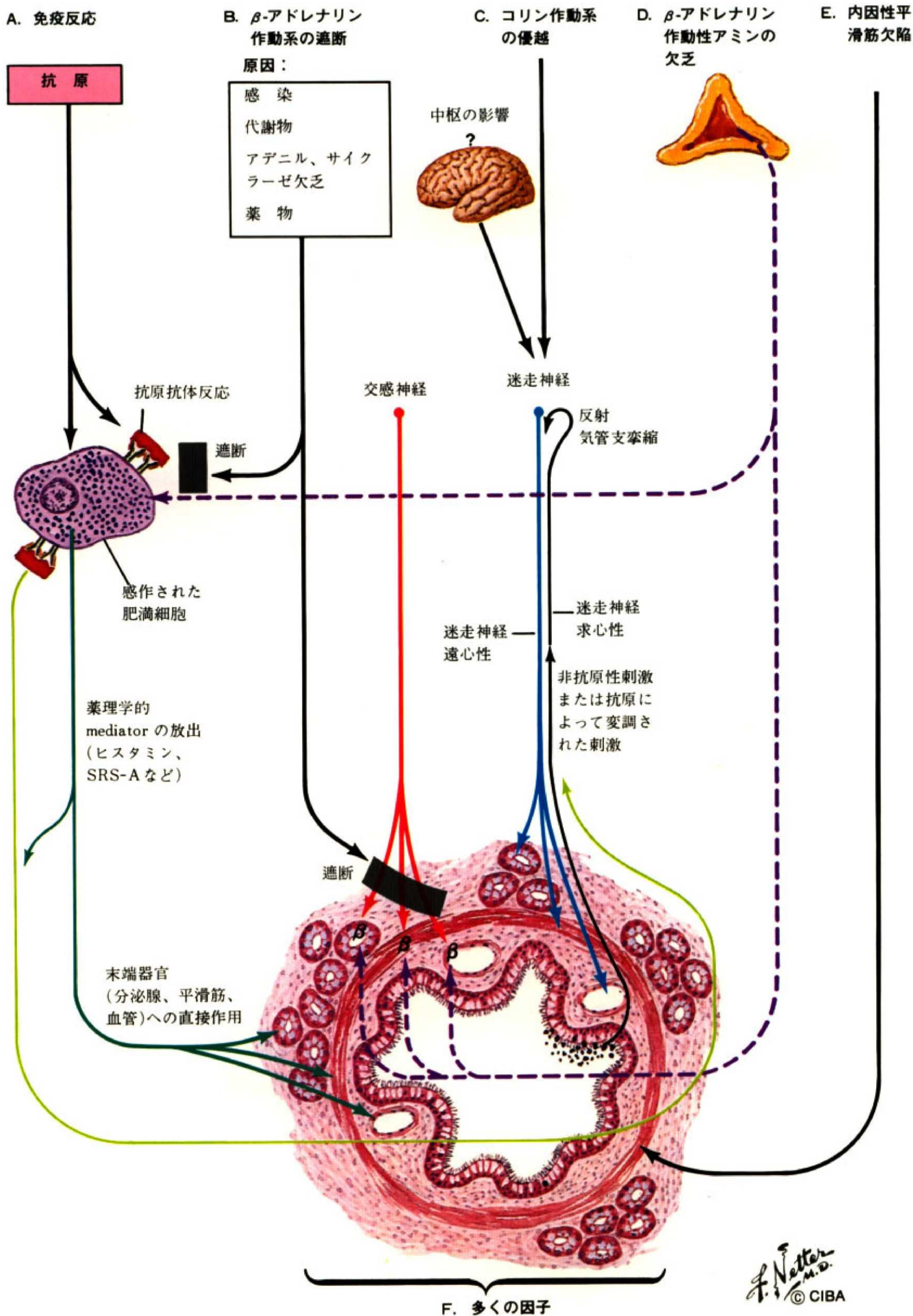
鼻腔の防衛機能。 鼻腔および鼻咽腔は、大きな粒子を機械的に濾過除去し、吸入気の温度と湿度を調整して、気管気管支系ならびに肺胞を保護する働きをしている。鼻腔、咽頭、上部気管は広大な粘膜面を持っており、また、これらの粘膜面には血液が豊富に供給されているので、環境条件がたとえ極端に異常であっても、温度と湿度は生理的な程度にまで調整される。

口腔と咽頭もこのような空気調整機能を果たすが、気管気管支系は、その血流が口腔、鼻腔、咽頭に比べてずっと少ないために、温度や湿度の調整はごく僅かしか行なうことができない。このような解剖学的な相異は、実際の、臨床的に重要である。気管内挿管また

は気管の切開孔から呼吸している患者では、吸気が鼻腔、口腔、咽頭を通らないので、気管気管支系の損傷および乾燥を避けるために、温かい湿った空気または酸素を供給してやらねばならない。

気管気管支系の浄化機序。 吸入された空気から気管気管支系に沈着した異物粒子は、薄い粘液の膜に捕えられる。この粘稠な粘液膜は、上皮の表在性杯細胞および粘膜下の粘液腺から分泌されるもので、ゲル/ゾル膜の二層からなる。表面のゲル層は、粒子あるいは溶解した気体をも捕える。柱状上皮の線毛は、粘液膜深部のゾル層の中に突出しており、この両者が粘液膜を支持しつつ、これを声門下腔へ運んでいく。粘液はそこから咳によって喀出される。このような粘液膜の物理的自浄作用は、蛋白分解酵素、抗体(免疫グロブリン)、抗菌物質または殺ウイルス物質(例、リゾチーム、プロパージン、インターフェロン、ラクトフェリン)、および多形核白血球や大食細胞などの細胞性防衛機能など、局所における解毒作用に助けられ

喘息をおこす気道過敏性について想定されている機序



る。

気管気管支系の粘液の正確な化学成分ならびに物理学的性質については、最近ようやく解明の緒についたばかりである。粘液は、数種の高分子ムチンを含んでいる。典型的なムチンは、蛋白性の中核にシアール酸の多糖類連鎖がついたもので、ヘキソサミンおよびフコースを持つものと持たないものがある。このような糖蛋白は大量の塩分と水分の結合能をもつので、ゲル/ゾル相中に存在することができる。粘液の粘稠度の違いは、一部は分子のラセンのまき方によるものであろう。すなわち、濃い粘液は、ムチンの分子がしっかりと捲いているものと考えられる。

粘液の産生量とその性質に影響する因子は多い。例えば、粘液腺の活性は、コリン作動性の作用やヒスタミンなど薬理学的な mediator (媒介物質) によって刺激される。従って、分泌の亢進は、迷走神経刺激、あるいは化学的および機械的刺激によっておこる。湿度の低い空気を呼吸したような場合、蒸発によって水分が失われると、粘液は一層粘稠となる。また、炎症があれば、血清から液体が滲出するために、粘液の成分およびその作用が影響を受ける。

肺胞の浄化。 吸入された空気に由来する異物の大部分を除去する機能があるにもかかわらず、細菌を含む異物粒子の一部は、呼吸性細気管支、肺胞管、あるいは肺胞にまで到達し得る。前述のように直径が $0.3 \sim 2 \mu$ までの粒子は、肺胞に沈着することがある。

肺胞ないし線毛を欠く気道に沈着した粒子は、大食細胞による貪食、あるいはリンパ流によって浄化される。大きな単核大食細胞 (リゾチームその他の酵素をもつ) が、吸入された粒子を包み込んで貪食する。これら肺胞性大食細胞は、アメーバ運動をしながら終末細気管支まで遊走し、粘液層に埋没される。そして、線毛によって気管気管支系から駆逐される。この過程は、上部気道における線毛運動による排除機序よりも明らかに遅い。

肺胞内では、その他にも防衛機序が働いている。肺胞細胞は薄い液層で覆われており、この液層は、細気管支とこれを保護している粘液膜の方に向かって移動しているが、おそらく表面張力によるものと考えられ

る。この液層が、肺胞に付着した粒子を清掃するのに役立っている。一部の粒子は肺胞内に残り、肺胞壁を穿通して間質組織腔に留まる。そこで、組織球による貪食がおこる。しかし、他の一部の粒子はそれでも除去されず、肺線維症のような炎症反応、あるいはアレルギー性肺炎のようなアレルギー性反応を喚起することがある。

喘息の病態発生

喘息に特徴的である気道の反応性亢進については、種々の理由が想定されてきた。これについては、反応性亢進は呼吸器系の正常防衛反応が過大になったとする説、細気管支における異常組織反応 (おそらく免疫学的機序による) の結果であるとする説、あるいは正常では保たれている諸反応間のバランスが崩れたことを表わすものであるという説などが一般的である。

喘息をおこす刺激として知られているものの種類があまりにも多いために、これら一般にいわれている諸説の1つだけでは、すべての型、すべての症例を十分に説明することはできない。一般に、気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴、および呼吸窮迫などからなる臨床像が喘息と考えられているが、これは病因的にいえば、おそらくいくつかの疾患に分かれるであろうことは、間違いないものと考えられる。気道の過反応性をおこす機序と考え得るもののいくつかを、図10に総括してある。しかし、個々の患者では1つ1つの機序が優越しているにしても、種々の機序が相互に関連し合っているということを銘記しておく必要がある。

気管支平滑筋の活動

正常の場合、気管支平滑筋の生理学的な緊張は、迷走神経 (コリン作動性) と交感神経 (β -アドレナリン作動性) 両者の影響の平衡によって保たれている。迷走神経の刺激は平滑筋の収縮と気道の狭窄をきたすが、交感神経の刺激あるいは循環血中のカテコラミンはこれと反対の効果を示す。なお、ヒトでは、 α -アドレナリン作動性受容体の刺激が気管支平滑筋の緊張

に対してどのように影響するかについては、未解決のままである。

気管支平滑筋は、外来刺激に対する正常反応である気道狭窄に最も重要な役割を果たす（ただし、気道の直径は、その他気管支の内圧および外圧の影響を受けることも銘記しておくべきである）。気道が狭くなる結果、各呼吸サイクルにおける吸気ならびに呼気の量（一回換気量：tidal volume, 63頁）が減少する。その際、粘膜面の総面積は変わっていない。その結果、粘膜総面積の吸気量に対する比は、おそらく増大する。従って、この気管支収縮という正常反応は、明らかに有害な刺激から肺胞を守るために設けられた機序である。しかし喘息患者では、気管支痙攣が異常に強く、呼吸機能の障害をきたす。

中央部の大きな気道では、硬い軟骨輪が平滑筋の収縮力を緩和する働きをするが、小さい気管支あるいは細気管支では、軟骨は膜状の組織に置き換えられており、平滑筋は二重ラセン状の束になって配置されている（図5および41頁）。そのため、平滑筋の収縮は、とくに小気管支と細気管支では気道の狭小化と短縮とをおこす。呼吸性細気管支にある小さなラセン型の平滑筋束や肺胞管にある孤立性の筋線維までが、種々の刺激に反応するようである。従って、喘息性反応をおこす部位は、刺激を受ける気道平滑筋の解剖学的局在によって異なる。

気管支収縮は、一部自律神経反射によるものである。その反射弓の求心性線維は気管気管支系の受容器に発し迷走神経を経て中枢神経系にいたる。時に、鼻腔および副鼻腔からの求心線維も関与する。反射弓の遠心性運動線維はやはり迷走神経を経て肺に戻り、気管支平滑筋に終わる。

この反射は異物粒子、ガス（亜硫酸ガス、エーテルホスゲンなど）、花粉、あるいは過敏性反応の化学的 mediator（56頁）などによる刺激受容器の亢奮で始まることがある。同様に、無理な運動、咳嗽発作、あるいは冷気の吸入などでも反射的に気道の狭小化が起こる。気道の直径は、肺塞栓や喘息に伴う酸素や炭酸ガス分圧の変化など、その他の局所条件によっても変わる。なお、高位の中枢に由来する刺激など、中枢神経

系の活動が気管支筋緊張に影響し、実際に気管支の収縮をおこすこともあると考えられる。

最近、迷走神経を介するコリン作動性刺激の喘息惹起における役割が、さらに一層強調されている。コリン作動性神経の優越説（図10）によると、喘息患者では、正常人に比べて種々の刺激に対する反応が増幅されている。換言すれば、喘息患者は、抗原性および非抗原性のいずれかの刺激に軽い程度に曝露しても、強い反応を起こす。さらに、コリン作動性機序による反射は mediator の遊離と関連しており（61頁）この反射は抗原抗体反応に基づく組織反応によって増強され、それにより逆に組織反応を増悪する（図11および56頁）。

薬理学的には、自律神経反射でおこった気管支収縮は、アトロピンで遮断される。その他、気管支平滑筋の緊張に影響する物質としては、アセチルコリン、エピネフリン、ヒスタミン、プロスタグランジン、SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) などがある。これらの化学物質が喘息における閉塞過程の惹起またはその治療に関してどのような役割を受け持っているかについては、56頁および57頁で述べることにする。

免 疫 学

喘息発作をおこす多種の刺激は、免疫現象をおこすことにより、あるいは直接の毒性または刺激性によりさらにはこれら機序の組合せによって発作を惹起すると考えられる。身体的または精神的ストレス、環境温度の急激な変化、あるいは耳や副鼻腔の感染なども誘発因子として働く。さらに気管支の感染も、免疫機序によっておこった喘息を複雑にすることがある。

喘息性反応を惹起し得る物質は、環境の中に極めて多数あるものと思われるが、そのうち、抗原性をもっている物質は、それが免疫反応をおこすために、とくに重要である。しかし、この免疫反応を論ずる前に、いくつかの概念を定義しておく必要がある。

抗 原 抗原とは、宿主にとって異種のもので、

1例である。

アレルギー。アレルギーとは、アレルギー症状を惹起する抗原をいう。もちろん個々の患者によってすべての抗原が必ずしもアレルギーとなるわけではない。アレルギーをおこす遺伝的素因を

もつ人)が、1つのアレルギーに反応するが他のものには反応しない理由は、不明である。そればかりでなく、1人のアレルギーのある人の特定のアレルギーに対する反応も、いくつかの因子の影響により、時によって異なる。換言すれば、個々の患者についてアレルギーに対する感受性は喘息の臨床経過と同様に变化しやすい、予見不可能である。従ってどの患者でも臨床的に評価する場合には、免疫的諸因子、感染、感受性の

ない刺激物質、ならびに身体的および情動的ストレスなどの相互作用を考慮しなければならない。

非特異的ならびに特異的防衛機序。喘息発作をおこす免疫学的機序は、患者が異物に曝露されることがその引き金となる。その際、生体は細胞性および体液性の防衛機能など種々の機序によってこれら攻撃物質から自衛し、またはこれから逃れようと試みる。これらの防衛機序の一部は免疫学的に非特異的で、これについては既に述べた(48頁)が、便宜のためにここに

総括しておこう。

特異抗体の産生を刺激して免疫反応を促進する能力を

もつ物質である。大多數の抗原は自然界にある植物性または動物性の物質で、通常、中等大の分子量(3000~40,000)をもつ蛋白である。しかし、炭水化物、脂

質、細胞、あるいは粒子状の物質も抗原となる。

蛋白分子は、その化学的立体構造のために、多元的な種々の抗原性を發揮する。大きさ、形、化学的組成イオン化、および反応基の所在などの因子が抗原性に影響し、さらにそれらが特異性をも決定する。

季節的なフタクサ枯草熱の原因であるフタクサの花粉は、抗原の典型である。この花粉は直径20~60μで、内層に可溶性の蛋白を、外層に糖脂質の外被をもっている。フタクサの花粉が呼吸粘膜に沈着すると、粘膜からリゾチームが出てその外被を消化し、水溶性の蛋白を放出させる。この蛋白(花粉フラグメント)が、特異的感作能力をもつ抗原であると考えられている。なお、他の抗原のうちには、極めて小さいために下部気道にまで達し、そこで特異的な抗原性を發揮するものもある。

ハナツツ。ハナツツとは、特異的な、蛋白を持たない物質で、担体蛋白と複合体をつくる物質をいう。ハナツツ自体には抗原性はないが、担体蛋白と結合すると、免疫反応をおこす。ペニシリンは、ハナツツの

表 I
免疫反応
(主として肺におこるもの)

免疫反応の型	反応がおこるまでの時間	抗原(例示)	抗体または細胞	臨床症状
I 即時型過敏反応	15~30分	花粉、動物垢、食物	IgE	外因性喘息、アナフィラキシー、枯草熱
II 細胞傷害反応	—	細胞膜、基底膜	IgG, IgM	溶血性貧血 Goodpasture 症候群
III 抗原抗体複合物 (Arthus 現象)	6~8時間	土にまみれた乾草 (好熱性放線菌) その他の有機性塵埃	IgG (+ 補体)	アレルギー性肺炎 (農夫肺)
IV 遅延型過敏反応 (細胞性過敏反応)	48時間	ツベルクリン蛋白 有菌"つた"抽出物	感作リンパ球、単球	結核、 接触性皮膚炎

*訳者注：その毒性物質は、"うるし"のそれと同様に、接触性皮膚炎をおこす。

表 II
免疫グロブリン

免疫グロブリン の型	正常血清中濃度 mg % (平均)	分子量 ($\times 10^3$)	免疫グロブリンの 総量に対する %	役 割
IgG	1200	150	80	感染 Ⅲ型過敏症
IgA	275	180	5 ~ 10	局所性または粘膜 の反応および感染
IgD	5	150	—	未 知
IgM	120	900	5 ~ 10	粒子状抗体の 凝集 (?)
IgE	0.03	200	—	I 型過敏症

1. 物理的関門：鼻甲介および粘膜、気管気管支系の粘液線毛被膜、ならびにくしゃみや咳嗽をおこす機序。
2. 貪食細胞：白血球、組織球ならびに肺胞の大食細胞。
3. 化学物質：リゾチーム、蛋白分解酵素およびラクトフェリン。

なお、付け加えておくが、栄養状態が良いこと、体内水分量が適当であることなどの全身状態は、生体の防衛機序を助けるものである。極端な老齡は、しばしば生体の異物に対する抵抗力の低下を伴う。

免疫学的に非特異的な機序を補うものに特異的な機序があり、これには粘膜から分泌される免疫グロブリンが関与する。分泌型免疫グロブリンA (IgA) は、気管支粘膜下組織にある形質細胞によって作られる。気管支上皮細胞で作られる一種の糖蛋白 (transport piece) が、IgA を粘膜下組織から粘膜表面まで輸送する。そこでIgA は、気管気管支系の分泌物中に捉えられた外来抗原に対する主要な抗体として働く。

基本的な免疫現象. 一般には、上述のような気管気管支系の防衛活動は奏効する。しかし、時には宿主により、また抗原の性質により、防衛過程が“不適當”なものとなって病的な結果が招来される。

免疫疾患では、抗原に初めて出会うと、やがて二次的な特異的免疫機序が作動するが、その目的は抗原を

遠ざけ、あるいはこれを除去することにある。免疫グロブリンE、M、G、D、およびA (IgE、IgM、IgG、IgD、IgA) など、特異的抗体が産生される。なお、リンパ球も感作されて、細胞性免疫反応をおこす。

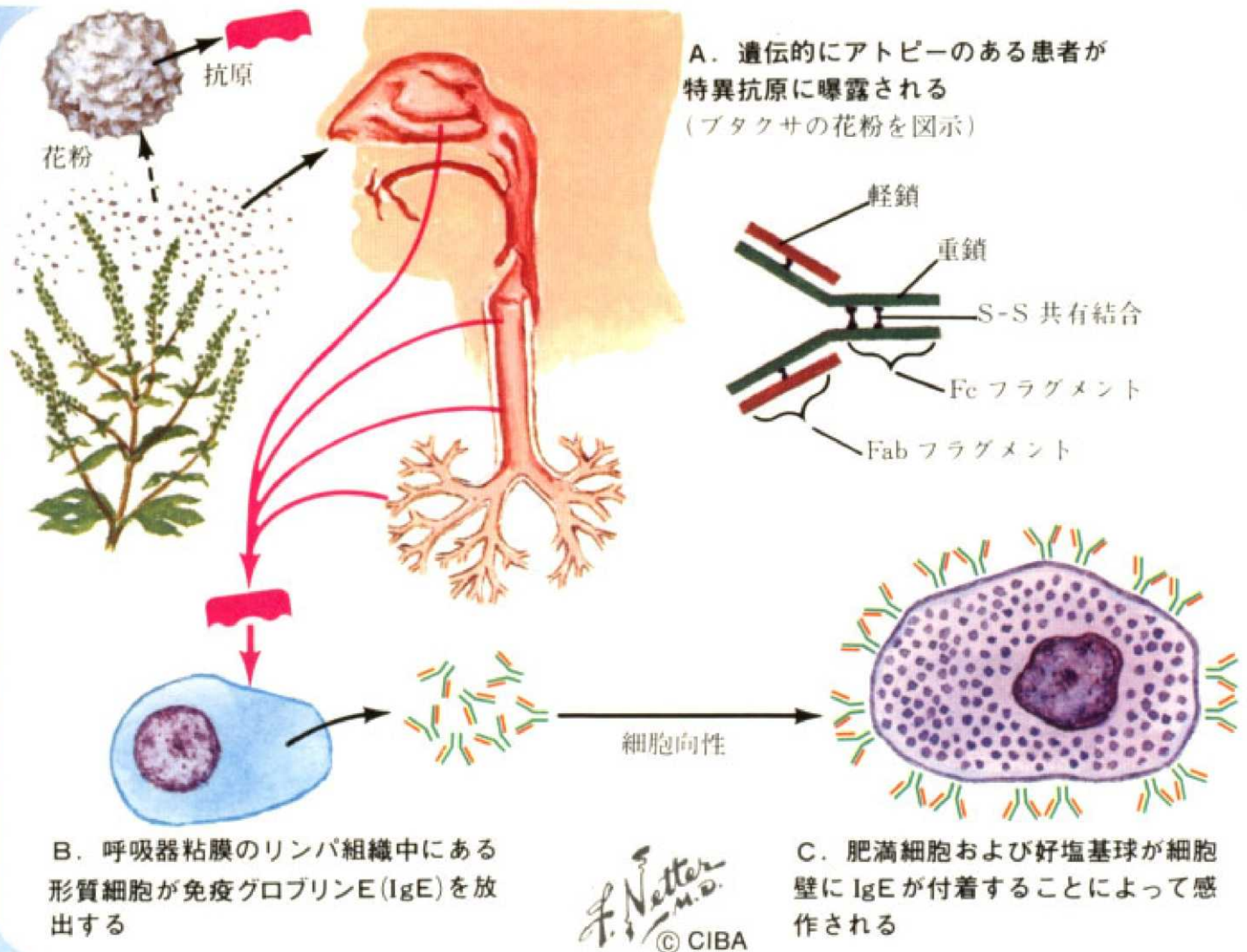
通常抗原は、限局化、貪食、破壊という過程によって除去される。この基本的な免疫反応が奏効すれば、宿主にとっては、僅かな影響があるのみで終結する。しかしながら、抗原の性質により、あるいは患者の遺伝的欠陥 (アトピー) があるために、抗原が存続する場合には第三次の反応がおこり、その結果、疾病がおこる。このような免疫的におこる疾患は、ヒトでは4型が認められており、I型、II型、III型、およびIV型の免疫反応に分類される (表I)。

抗体の構造. 抗体分子の基本的な構造は、2つの重鎖 (分子量約5万) と2つの軽鎖 (分子量約2万) より成る。いずれもポリペプチドで、Y字型にS-S共有結合で結ばれている (図11)。5種類の免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM、IgD、IgE) は、それぞれ重鎖が異なっている。

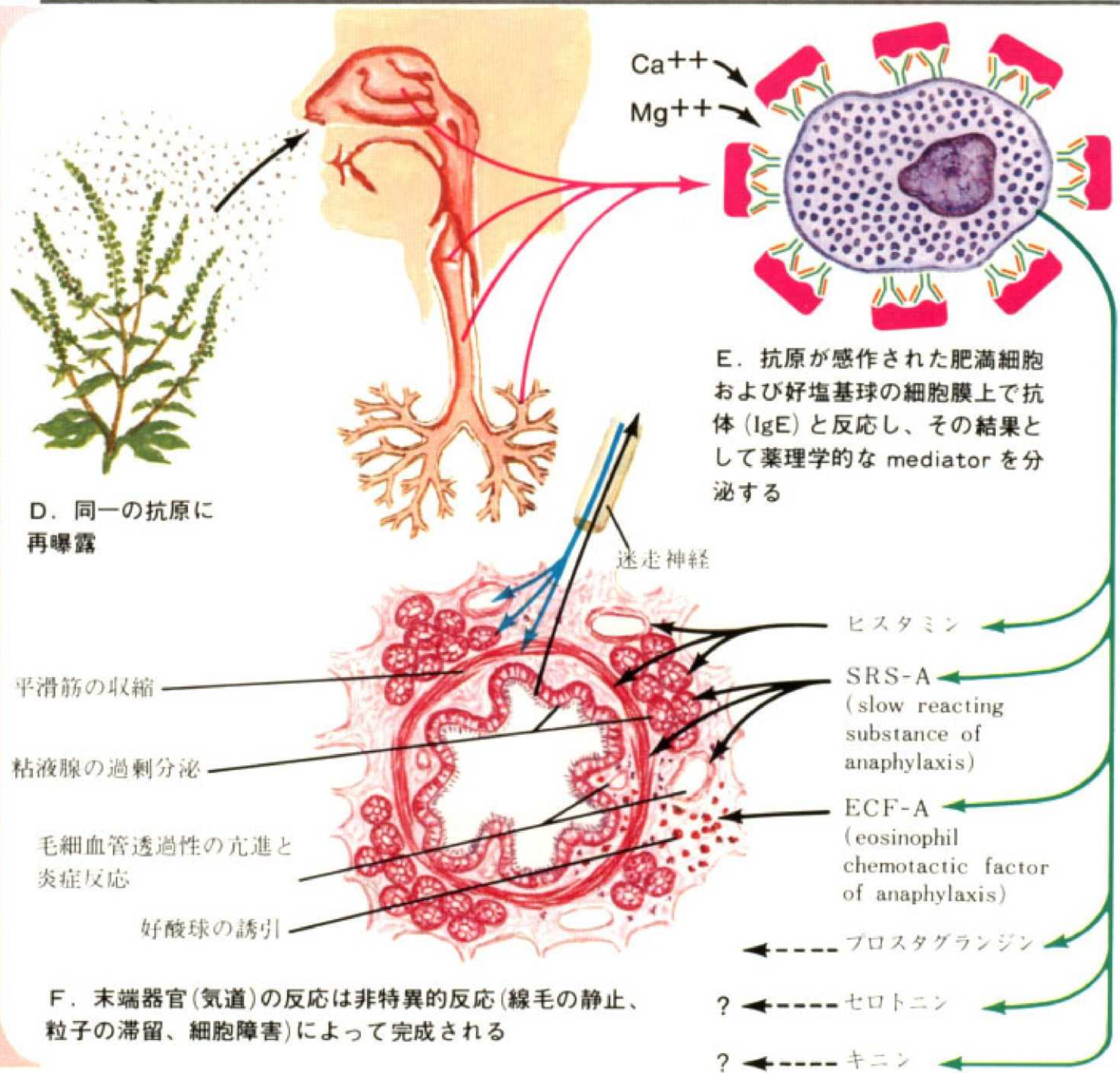
抗体が酵素分解を受けると、3つのフラグメントとなる。それは、Fc (結晶可能 crystallizable) 1単位とFab (抗体結合性 antigen-binding) 2単位とである。完全な形の抗体では、Fcフラグメントが抗体を肥満細胞などの細胞表面に結合させる働きをし (図11)、Fabフラグメントは抗体受容器と結合している。

I 型 (即時型) 過敏症の機序

感 作



アレルギー反応



IgGは、血清中に最も高濃度である。IgGは細菌に結合し、食食を促進する。IgGは、その他細菌毒素を中和し、補体を結合する。IgGは胎盤を通過し、生後6カ月までの免疫的防衛力を付与する。IgAは、血清中のみならず、唾液や喀痰など外分泌液中にも存在し、粘膜その他体表面における防衛機序に関与している。IgMは、凝集、細胞溶解の両反応のいずれにも有用であり、一方、IgEは喘息などアレルギー性障害において重要な役割を演じている。種々の免疫グロブリンの特性は、表IIに示してある。

即時型過敏性（I型）免疫反応。 アレルギー性気管支喘息（外因性喘息）や、その他、枯草熱、アナフィラキシーなどのアレルギー性疾患は、即時型過敏性（I型）免疫反応の例である。このようなアレルギー反応は、肺、胃腸管、皮膚など各々の標的臓器におこる。これら過敏反応をおこす免疫過程は、臨床的にアレルギーとされる疾患を惹起するものである。

直接型過敏反応は、単純な急性炎症反応（蕁麻疹）をおこすこともあり、また全身性（アナフィラキシー）のあるいは主として気管支平滑筋の複雑な反応（喘息）をおこすこともある。この免疫経過は、感作相とそれに続く誘発反応より成り、後者がアレルギーの臨床症候群をおこすのである（図11）。

感作相においては、遺伝的にアトピーのある患者が抗原（例えばブタクサの花粉）に曝露されると、呼吸粘膜から分泌されるリゾチームが花粉の糖脂質の外被を消化し、水溶性蛋白（分子量約3.6万）を遊離する。この蛋白が吸収されると、上部または下部の呼吸器粘膜のリンパ組織内にある形質細胞が特異的な向細胞性をもつIgEクラスの抗体（レアギン）を産生する。このIgE分子が、肥満細胞や好塩基球の表面に付着する（IgE分子が特定の細胞に親和性をもつことは、同種細胞親和性〔細胞向性〕と呼ばれており、これには種々特異性がある）。

種々の長さの潜伏期間（日単位から月単位まで）の後、患者が再びその特異抗原に曝露すると、誘発（アレルギー性）反応がおこる。ある種の陽イオン（ Ca^{++} Mg^{++} など）の存在下で、IgEで感作された細胞が特異抗原に接触すると、薬理学的な効果をもつ種々の物質

を分泌する。それには、ヒスタミン、SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) 種々のキニン、ECF (eosinophil chemotactic factor) セロトニンなどがあり、それにおそらくプロスタグランジン類も含まれる。気管支平滑筋、血管、および粘液腺は、これらの物質に反応する。筋収縮、血管収縮、ならびに粘液の過剰分泌に、血管透過性の亢進、細胞浸潤など急性炎症反応が伴う。

上述のような免疫的におこる特異的な反応が、非特異的な防禦反応とともに気管支喘息の臨床症状をおこす。また、炎症反応のために粘膜細胞の線毛は正常の機能を失い（Ciliostasis）、その結果粒子が停留し、そのため反射的にさらに気管支の収縮がおこる。細胞壊死が一層病像を増悪させ、誘発抗原に対する組織の透過性を高める。そうして感作と反応とが持続するようになる。

免疫グロブリンE。 即時型過敏性（I型）反応の抗体性媒介者であるIgEは γ -1-糖蛋白で、沈降定数は8S、分子量は20万である。この免疫グロブリンは、鼻腔、気道および胃腸管の粘膜、およびリンパ組織にある形質細胞によって合成される。これは、種々の組織、体液、およびアレルギー患者の鼻腔気管支の分泌物中に証明される。気道分泌物中に存在するIgEは、局所で分泌されたか、あるいは血清から被動的に滲出してきたのかもしれない。

血清中のIgE濃度は正常人では低く、100~700ng/ml（平均300ng/ml、すなわち0.03mg%）である。IgEの半減期は約2日間で、これは能動的に産生されることを示している。IgE濃度は、寄生虫疾患、アレルギー性アスペルギルス症、季節性鼻炎、湿疹、食物過敏症、ことに重症の外因性気管支喘息などの患者で上昇する。しかしながら、このように血清中濃度が上昇しても、それは必ずしもアレルギーの範囲あるいは重症度の特異的な指標とはならない。

ヒトのIgEの他に類をみない特性は、それが特異的組織結合性の原因となる抗原決定基を持っていることである。この性質は、他のヒト免疫グロブリンにはみられない。歴史的にIgEが皮膚親和性をもつことが直接皮膚反応で証明されたために、皮膚感作性抗体（skin

sensitizing antibody) と呼ばれていた。しかしながら、肺組織もまた積極的に感作される。Prausnitz および Küstner によって行なわれた受身伝達の古典的な研究は、この皮膚感作性抗体を含むアレルギー患者血清で行なわれたものである。図1に注記したように、外因性気管支喘息は、IgE 濃度の上昇することが特徴的である。

Mediator の役割. 前述したように、免疫現象における誘発反応は、呼吸粘膜にある肥満細胞あるいは循環血中の好塩基球から薬理学的 mediator が分泌(放出)されることを特徴とする。この誘発反応の場合には、補体はおそらく直接には関与しないようであり、細胞融解はおこらない。肥満細胞からの mediator の放出は、細胞内の cyclic AMP 濃度に影響され、または調節されている(59頁)。一方、この cyclic AMP 濃度は、カテコラミンなどいくつかの因子の影響を受ける。

最も徹底的に研究された mediator はヒスタミンであり、これは血管に作用するアミンで、広く体組織ことに肺に分布している。ヒスタミンは、組織肥満細胞、ことに気管支粘膜下で毛細血管内皮細胞の近くに存在する肥満細胞の中に、顆粒として濃縮されている。ヒスタミンは、循環血中の好塩基球や好中球の中にも存在する。呼吸粘膜と血管周辺部はとくに肥満細胞に富み、そのために空気中のアレルゲンで誘発されると、アレルギー反応をおこしやすい傾向をもっている。

ヒスタミンが遊離されると、毛細血管の透過性が高まり、血管が拡張し、ために浮腫と炎症細胞の浸潤をきたす。その他に、気道平滑筋の収縮と粘液腺からの分泌増加がおこる。付言すると、喘息患者にヒスタミンを噴霧で与えると一般に典型的な気管支痙攣をおこすが、正常人では僅かな効果しかみられない。

試験管内では、アレルギー患者の白血球または肺組織を対応抗原に曝露することによって、ヒスタミン放出を証明できる。この実験的証明から、ヒスタミン作用が免疫反応に関与していることがわかる。しかし、抗ヒスタミン剤が臨床的に僅かな効果しかみられないことや、その他の生体における観察から、ヒトの喘息

におけるヒスタミンの重要性が疑問視されるようになっている。

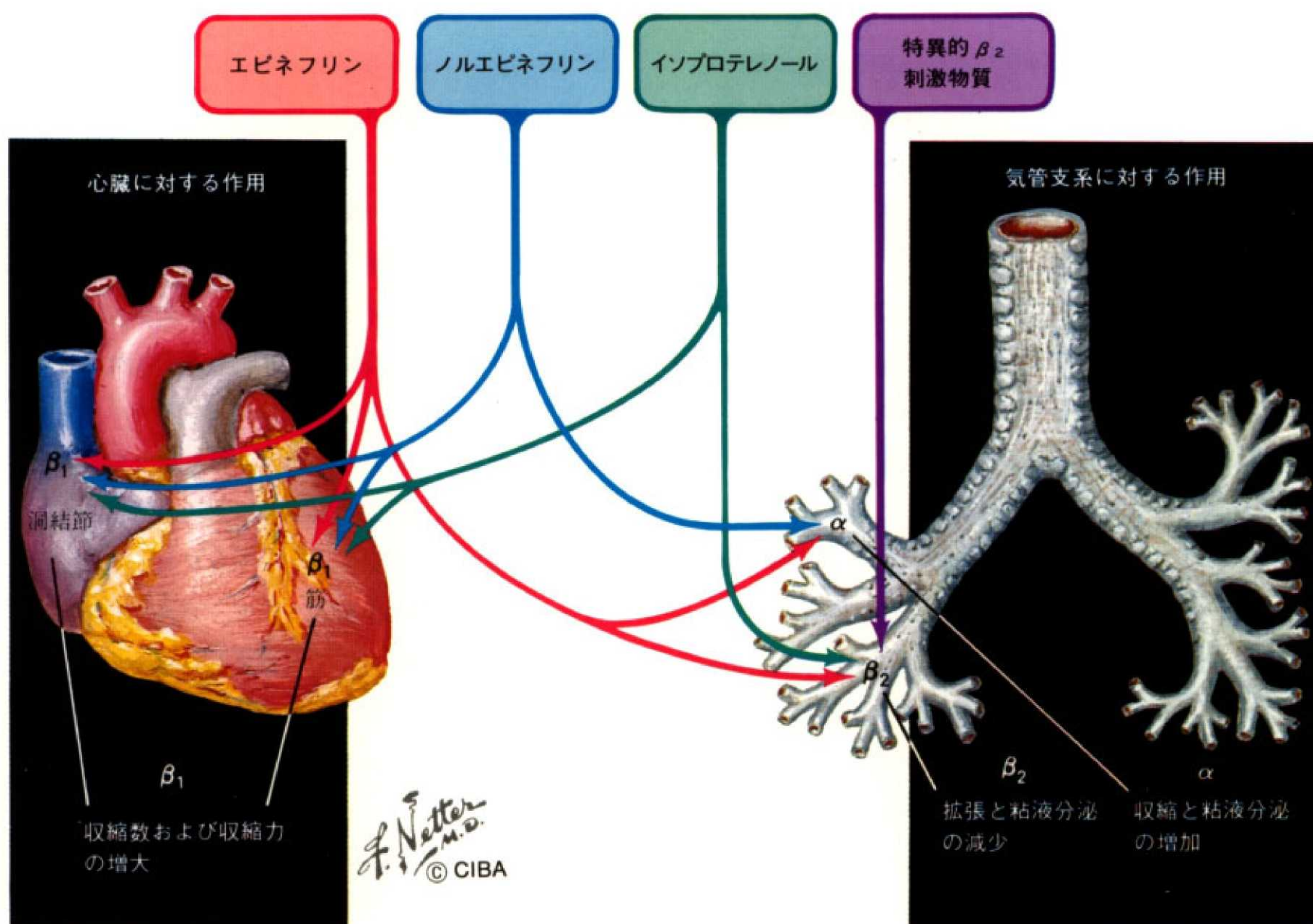
SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) は、酸性の耐熱性(アルカリ性 pH で)物質で、特有の溶解性をもっている。SRS-A は、気管支筋の収縮をおこす mediator として最も重要なもののようである。しかし、SRS-A の顕著な薬理学的特性は、気管支筋の最大収縮効果が遅れることと、ヒスタミンよりも効果が持続することである。なお、この作用は抗ヒスタミン剤の影響を受けない。

ヒスタミン、SRS-A の他、キニン系もまた気管支喘息における炎症反応と平滑筋収縮をおこすことに関与している可能性がある。しかし、キニンの正確な役割は明らかでない。キニン群のうちで、ブラジキニン是最も重要な mediator であると考えられている。これは強力なノナ・ペプチド〔訳者注 9個のアミノ酸から成るペプチド〕で、動物でもヒトでも気管支の収縮をおこす。

気管支喘息における mediator として、その他いくつかの物質の役割を説明しておかねばならない。アセチルコリンは、気道に対する直接の mediator ではないが、喘息性反応の重要な因子である迷走神経を介する反射に神経伝達物質として関与している(52頁)。アナフィラトキシンは補体系に由来する物質で、気管支喘息では重要な役割は演じていないようである。ECF-A(eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis) は、特異抗原の作用を受けた肺で産生される可能性がある。この物質は、アレルギー反応の場へ好酸球を誘引する働きがあるとされている。セロトニン(水酸化トリプタミン、5-HT) は、毛細血管の透過性を亢進させ、平滑筋を収縮させる。しかし、セロトニンの局所の肺における濃度は極めて低く、また、噴霧による誘発は無効である(プロスタグランジンについては61頁で述べる)。

気管支喘息における副腎下垂体系の役割は、急性発作の期間には確かめることはできない。しかし、個々の患者については、副腎皮質機能を考慮する必要がある。それは、副腎皮質ステロイドが重要な作用をもっているからにはほかならない。その作用としては、抗炎

心臓および気管支系の α 、 β 受容器に対するカテコラミンの作用



症効果、粘液分泌の低下、リゾチームの安定化、抗体産生の抑制、組織ヒスタミンを減少させる可能性、ならびに気管支拡張剤の増強効果などがある。

喘息患者の大多数は、副腎皮質ステロイドを短期投与されているにもかかわらず、その副腎機能は正常である。当然予期されることであるが、持続的かつ長期的に副腎皮質ステロイド療法を行なうと、副腎皮質機能は抑制される。この長期投与を受けている喘息患者は喘息発作重積状態のような一層重篤な発作をきたしやすいが、これは明らかに副腎皮質機能が抑制されているためである (92頁, 102~103頁)。

ステロイド投与を受けていない一部の重症喘息患者は、ACTH に対してあまり反応しない。また、ストレスによって当然おこるべき 11-ヒドロキシコルチコステロイドの尿中排泄増加もみられない。従って、こういう患者はストレスに弱く、アレルゲンによる誘発には一層敏感である。

β -アドレナリン作動系

生体の異物に対する防衛過程においては、免疫機構と β -アドレナリン作動系とが最も大きな役割を果たしているように見える (図10および51頁)。従って、免疫学的な諸因子と β -アドレナリン作動系の機能異常の両者を理解することは、喘息の病因とその病態発生を理解し、また、薬物療法を合理的に行なうためにも必要である。

アドレナリン作動性受容器. 薬理学的な研究によって、アドレナリン作動性受容器には、基本的に α と β の2種の受容体があることがわかっている。本来、 α 受容器は平滑筋と外分泌腺とに分布し、 β 受容器は薬理学的に心臓にある β_1 と全身 (気管支および血管を含む) の平滑筋に存在する β_2 とに区別されている。

一般的に言えば、 α 刺激は亢奮的であり、 β 刺激は抑制的 (気管支平滑筋の弛緩) または刺激的 (心拍動数および心収縮力の両者を増大する) である。 β 刺激は、その他、グリコーゲン分解および脂肪分解によってエネルギーを動員する。

一部の組織は α と β の両方の受容器をもち、刺激の効果は、刺激するカテコラミンの性質と2種の受容体の相対的な比率によって異なる。例えば、肺においては β_2 の刺激は気管支の拡張をもたらす、またおそらくは粘液分泌を低下させる。一方、薬理学的効果をもつ物質で α -アドレナリン作動性の刺激がおこると、気管支の収縮をもたらす。

カテコラミン. カテコラミンは特異な化学構造をもつ物質で、交感神経作用がある。その名は、化学的にカテコールに類似しているために与えられたものである。各カテコラミンの薬理学的効果は、その一部はそれが α および β 受容器の部位を刺激する相対的な程度の差による。

人体で作られるカテコラミンには、基本的にドパミン、ノルエピネフリン、およびエピネフリンの3種がある。ドパミンは、穏和な末梢性アドレナリン作動性効果がいくらかあるが、これは主として錐体外路系における神経伝達物質であり、ここではこれ以上考慮する必要はない。ノルエピネフリンは、エピネフリン代謝における前駆物質であるが、これが交感神経節後神経線維の基本的な伝達物質である。エピネフリンは、副腎髄質の主要ホルモンである。

いくつかの合成カテコラミンが開発されている。そのうち、イソプロテレノールは、有用な薬理作用があるために、喘息の治療に最もよく用いられている。種々のカテコラミンおよび純粋な β_2 刺激剤の効果は、図12に示した。

気管支平滑筋における β -アドレナリン作動系の遮断

断. 正常人では、 β -アドレナリン作動性刺激による気管支の弛緩と、迷走神経性刺激およびおそらく α -アドレナリン作動性刺激による気管支の収縮と平衡を保ち、それによって気道の緊張度と開通性が保たれている。喘息症状の発来に関する1つの説は、 β -アドレナリン作動系の部分的な遮断によって拮抗が比較的失われるために、コリン作動性の気管支収縮がおこると主張する。この遮断効果は、アレルギー反応の場合、ヒスタミンなどの mediator が遊離し、それが気管支筋の収縮を促進するために顕著となり、気管支の収縮その他の喘息症状がおこる。この β -アドレ

ナリンの作動系の異常は全身の受容器にもおこるために、この学説は湿疹やアレルギー性鼻炎など他のアトピー疾患をも説明できるものである。

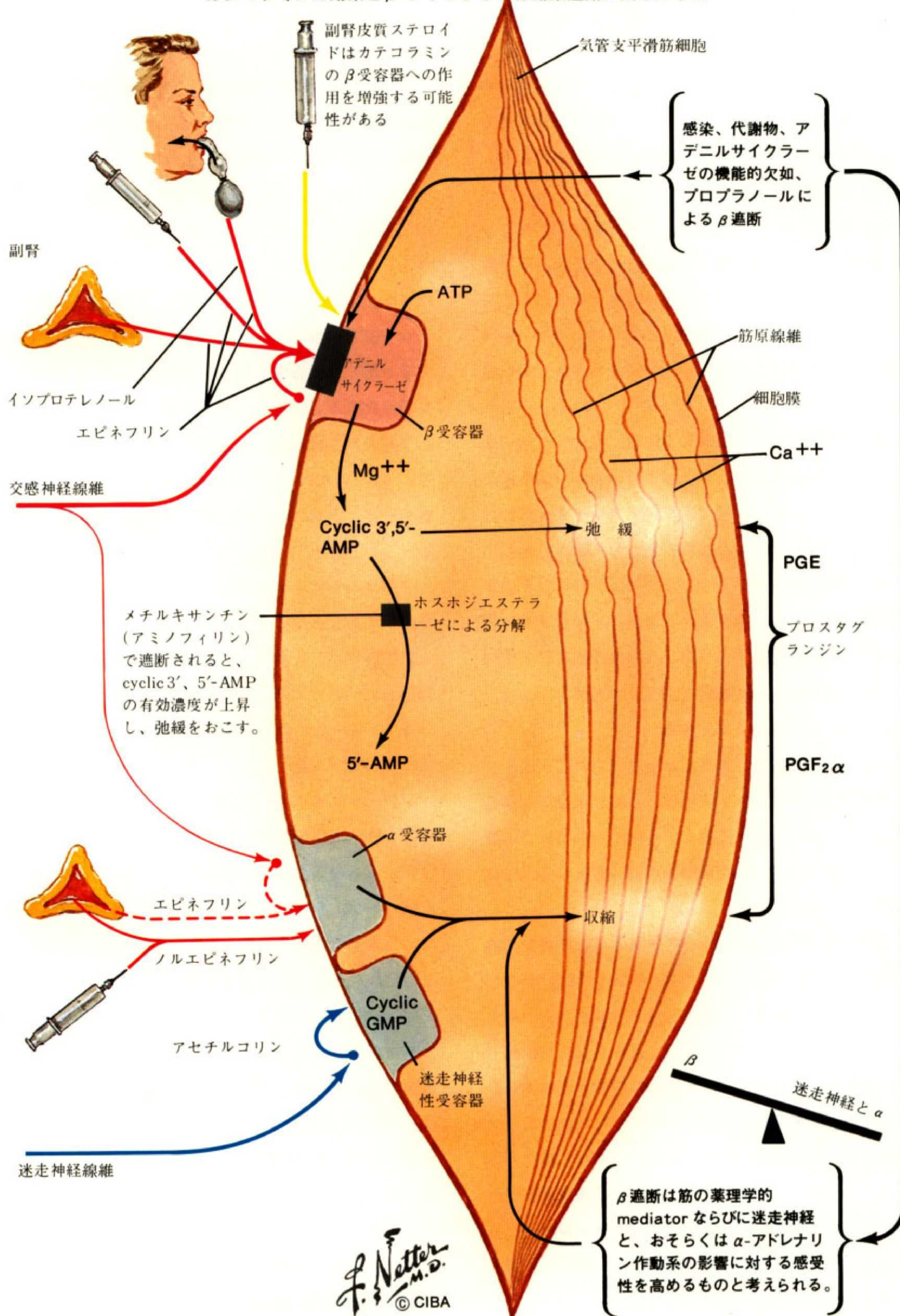
β 遮断は、肺の平滑筋細胞、分泌腺、血管、および組織肥満細胞の中にあるアデニルサイクラーゼという酵素の機能不全または欠乏によっておこる。アデニルサイクラーゼは、平滑筋の細胞形質膜での β -受容器の部分にあり、あるいはこの酵素が真の受容器であるかもしれない(図13)。マグネシウムイオンの存在下で、 β -アドレナリン作動性刺激は、膜上においてアデノシン三リン酸(ATP)から cyclic AMP (アデノシン一リン酸)への合成を触媒するアデニルサイクラーゼを活性化する。以後、cyclic AMP は、細胞内へ拡散して種々の作用を営む。気管支平滑筋細胞に関する限り、cyclic AMP の最も重要な機能は、平滑筋の収縮を妨げ、あるいはその弛緩機序を賦活することである。

アデニルサイクラーゼという酵素は、cyclic AMP を産生することによって、循環血内のホルモンや薬物と細胞内でおこる現象との相互作用を、細胞レベルで調節しているのである。循環血中のホルモンは第1メッセンジャー、cyclic AMP は第2のメッセンジャーと呼ばれている。

アデニルサイクラーゼの欠乏は、後天的に感染またはある種の代謝産物によっておこるが、また、遺伝因子によるものもある。その結果、種々の刺激に対する正常の β -アドレナリン作動性反応が不適当なものとなり、気管支収縮がおこる。一方、当初は β -アドレナリン作動性反応が適当であっても、アデニルサイクラーゼの cyclic AMP 産生能力が時間とともに消耗してることがある。このような条件があると、前述のように気管支収縮刺激が過剰あるいは長期にわたる場合には、これに拮抗する β -アドレナリン作動性刺激の気管支弛緩効果がついに打ち負かされることがある。 β -アドレナリン作動系の遮断がみられる今1つの場合は、プロプラノロールのようなアドレナリン作動遮断剤の作用によるものである。

組織肥満細胞における β 遮断. 近年、免疫活性の結果として、組織肥満細胞から化学的 mediator が放

カテコラミンの効果とβ-アドレナリン作動系遮断に関する学説



出される機序が確定された。cyclic AMP が、免疫的におこるヒスタミンその他の mediator の放出を抑制することが解明されている。cyclic AMP の濃度が適当であれば（例えばアデニルサイクラーゼの量が十分あるときに β -アドレナリン作動性刺激が作用した場合）、mediator の放出は妨げられる。しかし、 β 遮断があるとき、あるいはアデニルサイクラーゼの欠乏がある場合のように cyclic AMP の濃度が不十分ならば、mediator の放出は促進され、喘息の臨床症状を発現する。

このような β -アドレナリン作動系の遮断による2つの効果（気管支の収縮と化学的 mediator の遊離）は、喘息性反応においてはともに関連している。

治療との関連. 上述のように、アデニルサイクラーゼは、カテコラミンが β 受容器の部位に結合することによって活性化される。カテコラミンのこの作用は副腎皮質ステロイドによって明らかに増強される。逆に、プロプラノロールのような β 遮断剤はカテコラミンの結合を阻害し、その結果気管支の収縮をおこす。このように、喘息患者において、エピネフリン、イソプロテレノールのようなカテコラミン、あるいは副腎皮質ホルモンを投与して得られる治療効果は、平滑筋細胞および肥満細胞の内部における cyclic AMP 濃度を生化学的に上昇させるということでありその結果として気管支筋の弛緩と化学的 mediator の放出抑制がおこるのである。

cyclic AMP は、ホスホジエステラーゼという酵素によって 5'-AMP に分解される（図13）。この作用は、メチルキサンチン（アミノフィリン）のような薬物で拮抗的に抑制される。従って、喘息患者にこの型の薬剤を与えると、平滑筋細胞内の cyclic AMP 濃度が上昇し、気管支の弛緩がおこる。付言すると、副腎皮質ステロイドは、ホスホジエステラーゼを抑制する可能性がある。

Mediatorの遊離に影響するその他の因子

mediator 放出の増強. mediator 放出の増強は、コリン作動性刺激によっておこることが実験的に知ら

れている。従って、薬理学的に著明なコリン作動性作用を有する物質は、mediator の放出を増強することによって働くものと想定されている。この増強作用は、直接 cyclic AMP に影響することなしに発現することは明らかである。そしてこのコリン作動性効果は、cyclic グアノシン 3'-5'-リン酸 (cyclic GMP) の作用が仲介しているものと信じられている。

52頁に述べたように、迷走神経を介する反応性刺激は、刺激受容器で種々の抗原性あるいは非抗原性の刺激で生ずる亢奮の結果と考えられる。その上、吸入された抗原に対する反応としておこる免疫現象も、迷走神経によって仲介されるものである。

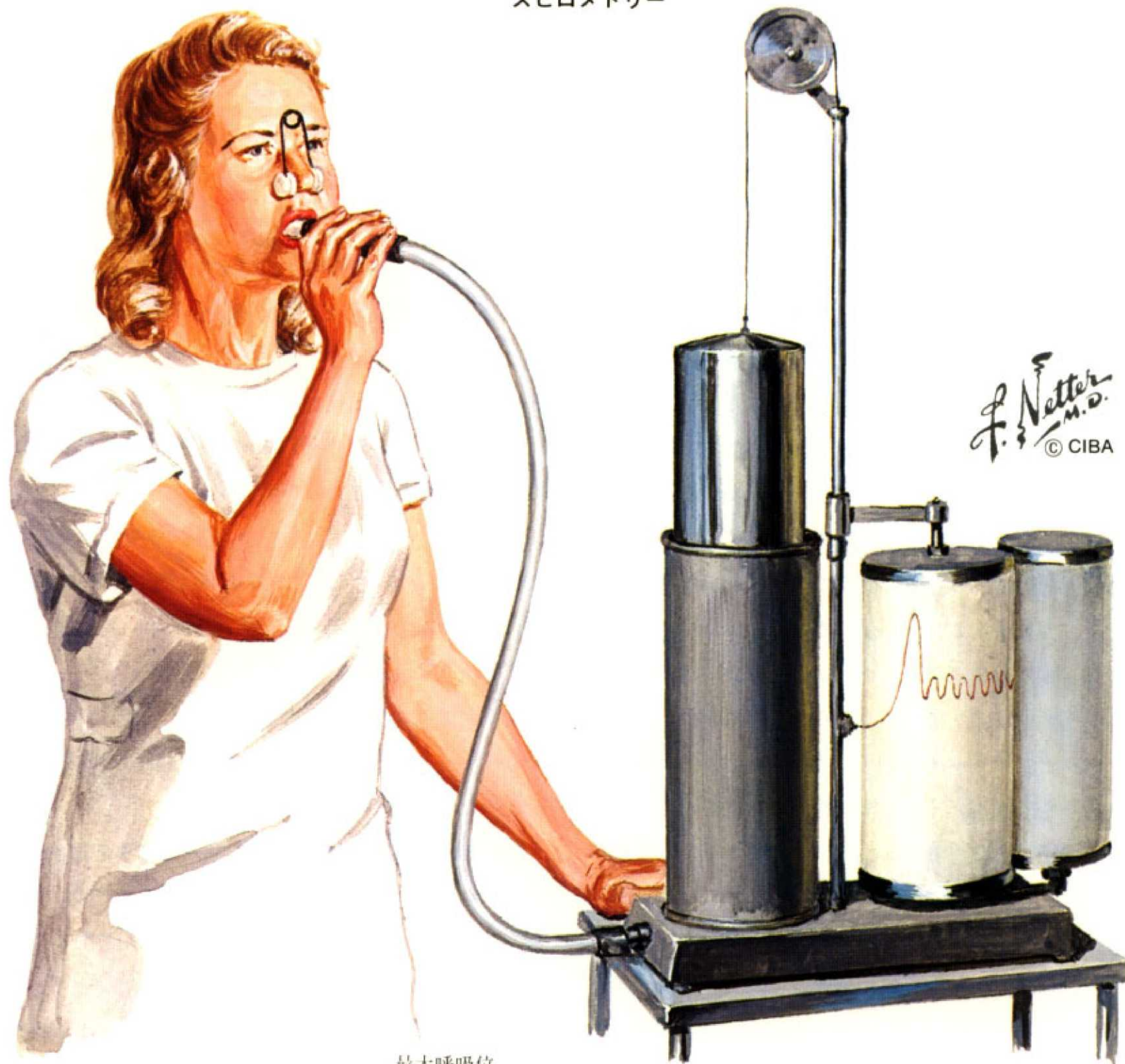
ノルエピネフリンまたはフェニレフリンでみられるような α -アドレナリン作動性刺激は細胞内の cyclic AMP 濃度を減少させ、化学的 mediator の放出を促進する。この効果は、コリン作動性のそれと明らかに異なり、アトロピンで遮断されない。しかし、気管支喘息における α -アドレナリン作動性刺激の役割は、現在のところ未解決である。

mediator放出の抑制. これをきたすものは cyclic AMP の組織内濃度を高めるような作用または刺激なら何でもよい。従って、最近の選択的 β_2 刺激剤を含めて種々の β -アドレナリン作動性物質ばかりでなく、コレラ菌毒素やプロスタグランジンの諸分画のような物質も mediator の放出を抑制する。プロスタグランジン分画の E_1 および E_2 (PGE_1 , PGE_2) は抗原誘発によって肺から放出され、これらは気管支拡張作用を持っている。これとは反対に、プロスタグランジン $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) には気管支収縮物質としての働きがある。

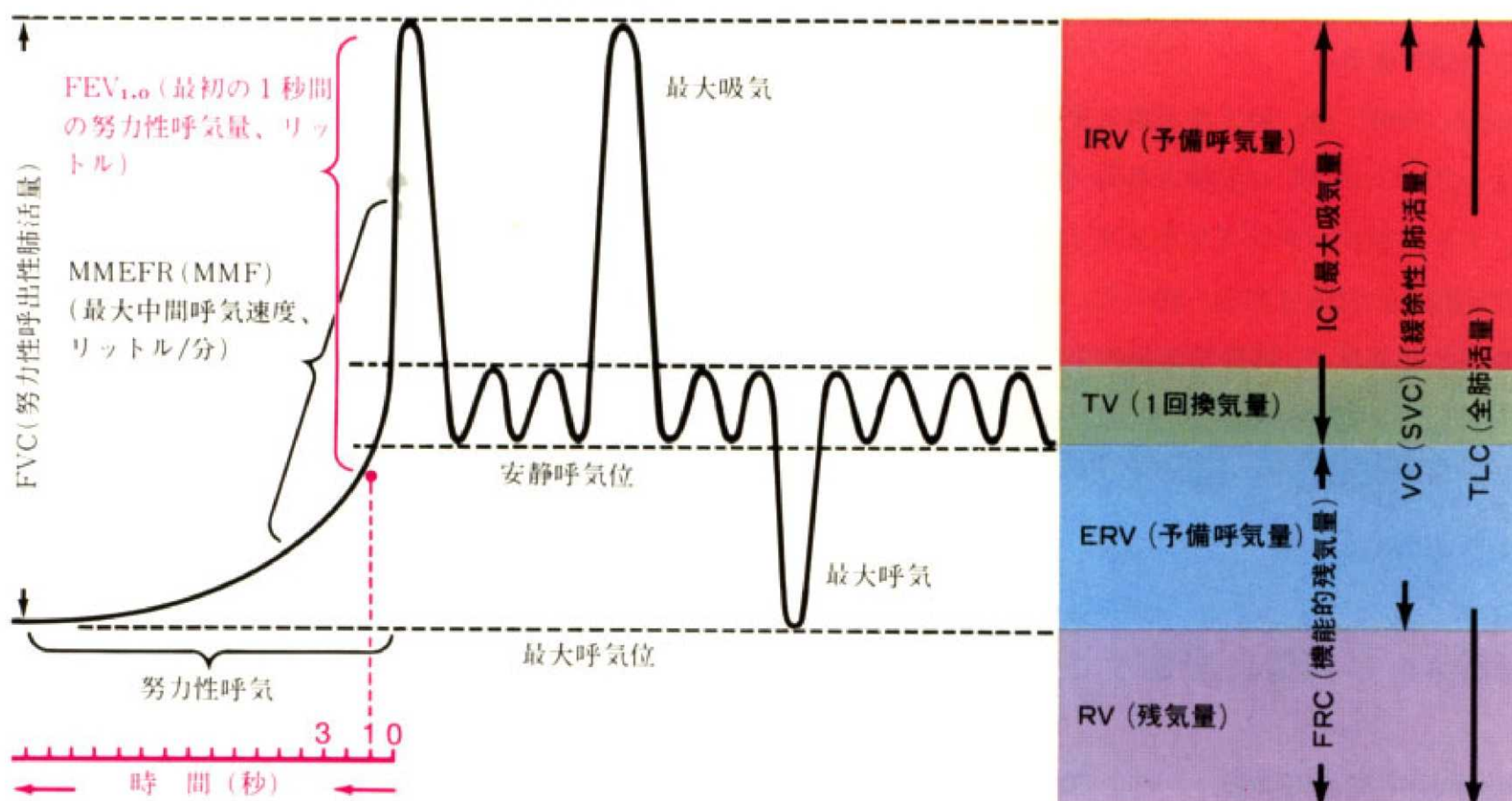
喘息の病態生理学的な影響

44頁で論じたように、喘息発作重積状態でみられる重篤な病理学的変化も、また急性および慢性の喘息でみられる比較的軽いがこれと類似した変化も、いずれも病態発生の関係はもちろん病態生理の関係からも考察する必要がある。気道閉塞が呼吸機能ひいては血液ガスや pH に及ぼす病態生理学的な影響は、喘息発作を惹起する特異的な機序のいかににかかわらず起こる

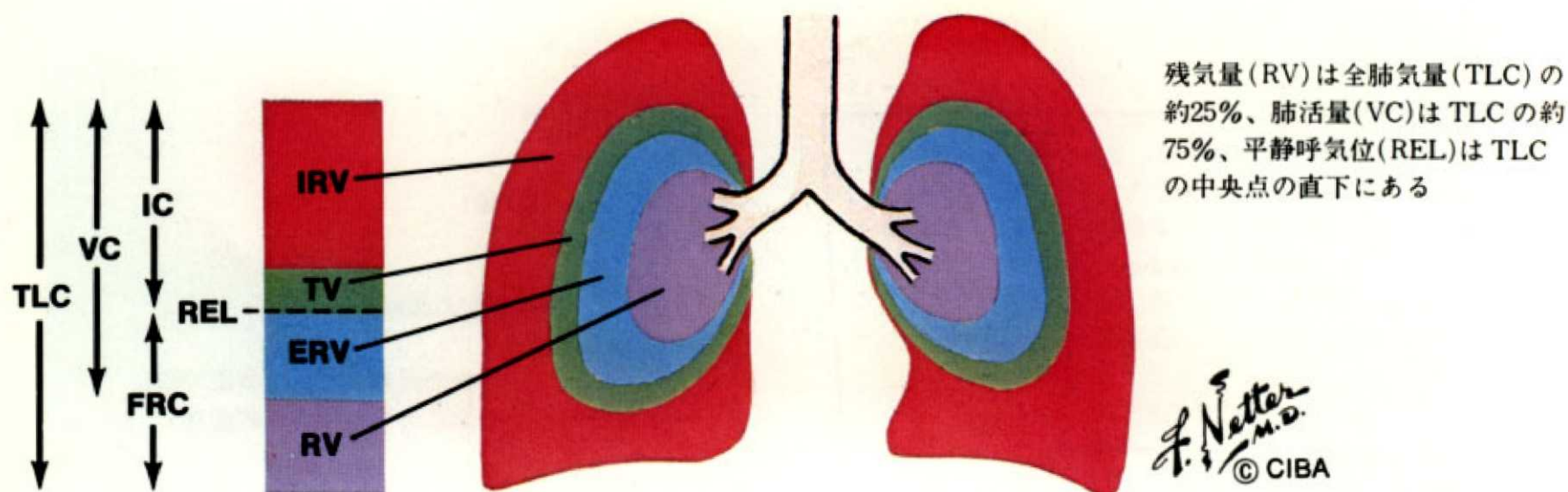
スピロメトリー



最大呼吸位



正常における肺容量と肺気量



REL 平静呼吸位は安静状態での呼気の終末点である

肺 容 量

肺 気 量

FRC 機能的残気量：平静呼吸位(REL)において肺に残留する気量

IC 最大吸気量：RELから吸入し得る最大の空気量

VC 肺活量：最大吸気後に呼出し得る空気量の最大量

TLC 全肺気量：4つの肺気量(右欄参照)の合計

TV 1回換気量：1回の呼吸サイクルで吸入される空気量

IRV 予備吸気量：TVの吸入が終わったあとさらに吸入し得る最大の空気量

ERV 予備呼気量：TVを呼出し終ったあとさらに呼出し得る最大の空気量

RV 残気量：最大の呼気を行なったあとなお肺に残留する空気量

ものである。喘息発作重積状態では、このような呼吸機能、血液ガス、pH などの変化は最も重大な危険が迫っていることを示し、これらの変化を元に戻すことを治療上最優先すべきである。

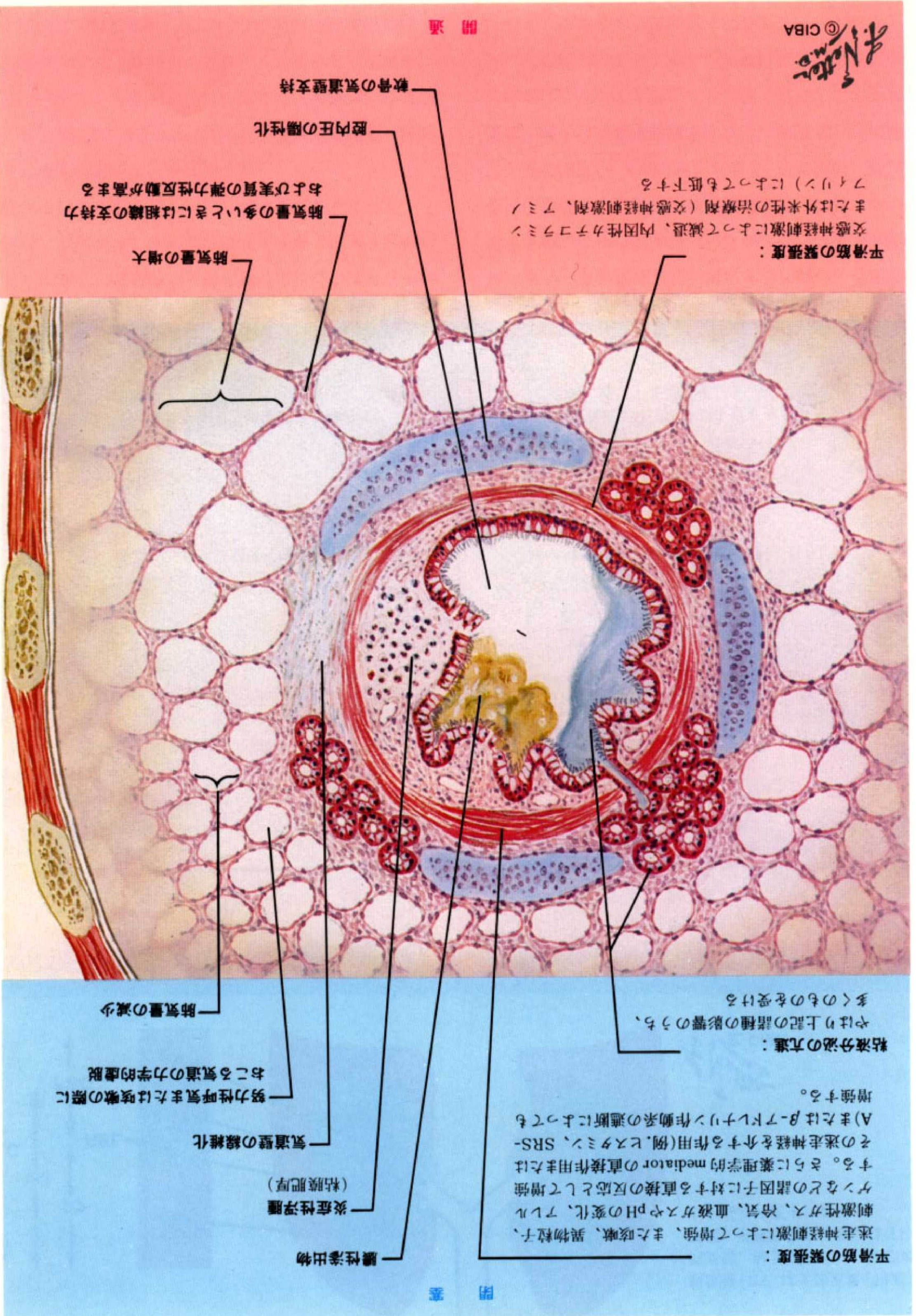
この項では、気道閉塞の病態生理学的影響を一般的に述べる。このことについての詳細な議論は、喘息発作重積状態の治療の項(83頁)で行なうこととする。

肺気量と肺容量. 正常時の能動的な吸気の過程では、横隔膜その他の吸気用諸筋の働きによって胸腔容

積が増大する。胸腔容積が増大するに従い、普通の状態で大気圧に比べて陰圧(−2 mm Hg)である胸膜腔の内圧は低下し、肺内の弾力組織の張力に打ちかつのに十分な陰圧(−6 mm Hg)となる。その結果、肺は膨張し、増大した胸腔容積をみたす。気道ならびに肺胞の内圧はこうして大気圧よりも低くなり、この圧差によって空気が肺に流入する。正常時には気道抵抗が低いので、空気の流れは加速される。

吸気時と異なり、平静呼吸時の呼気は、正常人では

気道直径に対する多くの因子の影響

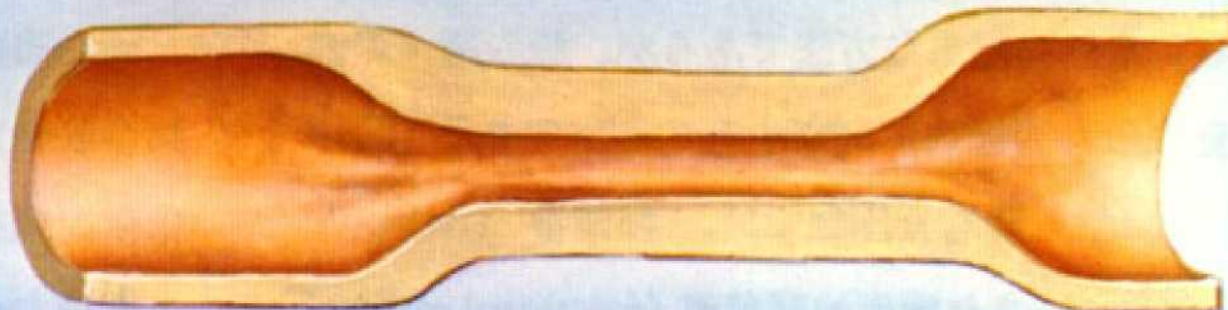


気流を減少する因子

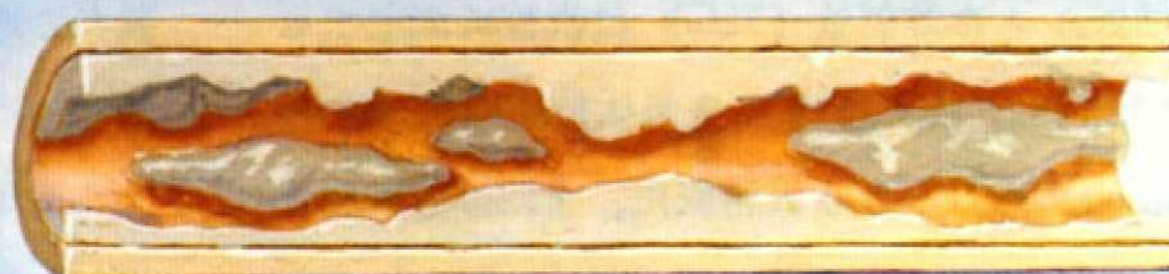
気流抵抗(R_a)は半径の4乗に逆比例して変動する。半径が $\frac{1}{2}$ になると、抵抗は16倍に増大する(Poiseuilleの近似値)。

$$\begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{---} 1 \end{array} R_a \cong \frac{1}{1^4} = \frac{1}{1} = 1 \qquad \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{---} \frac{1}{2} \end{array} R_a \cong \frac{1}{\left(\frac{1}{2}\right)^4} = \frac{1}{\left(\frac{1}{16}\right)} = \frac{16}{1}$$

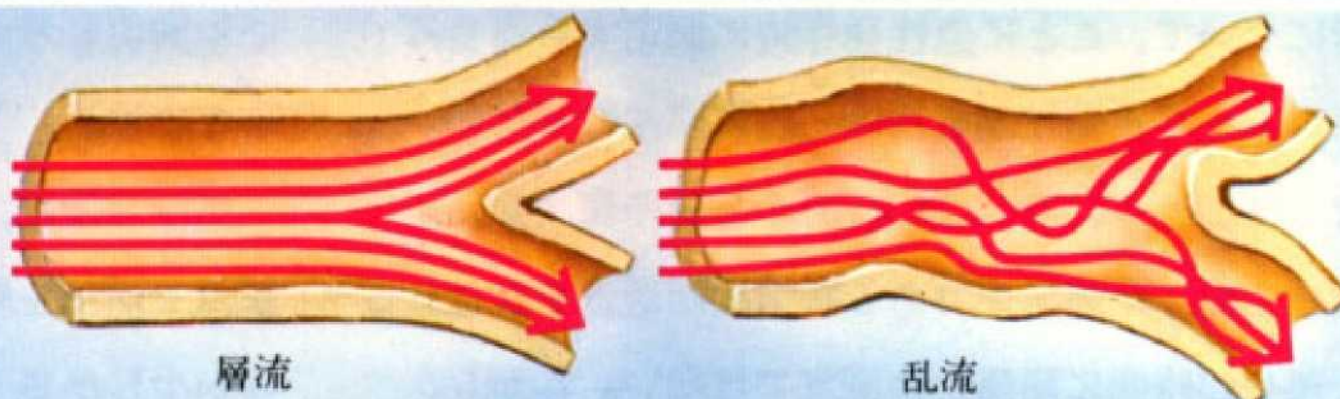
A. 気管支の収縮と気道平滑筋の肥厚(気管支壁の浮腫と炎症性腫脹を伴うこともある)が抵抗を増大する。



B. 内腔への分泌物(粘液性または粘膿性)が抵抗を増大する。



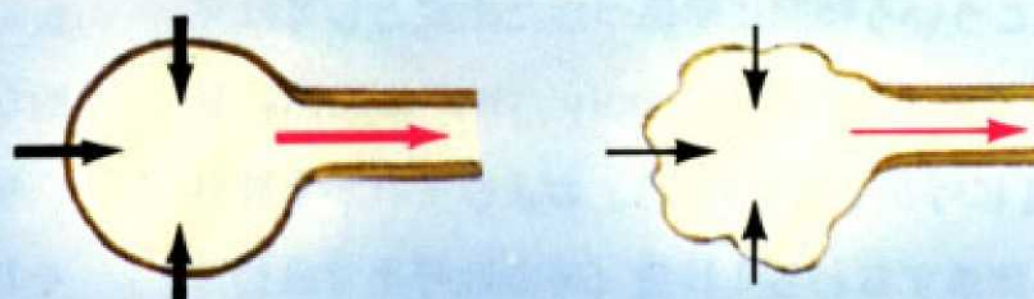
C. 気管支の分岐または壁の不整あるいは気流速度的増加によっておこる乱気流が抵抗を増大する。



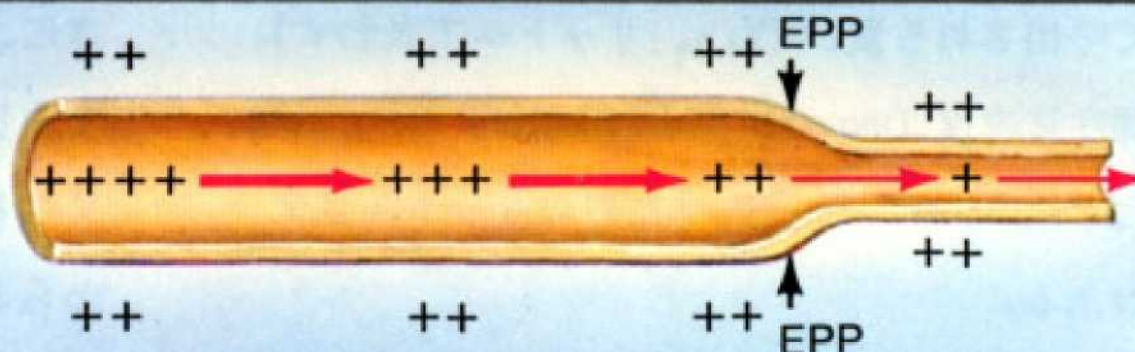
D. 肺気量の低下は気道の直径を減少させ、抵抗を増大する。



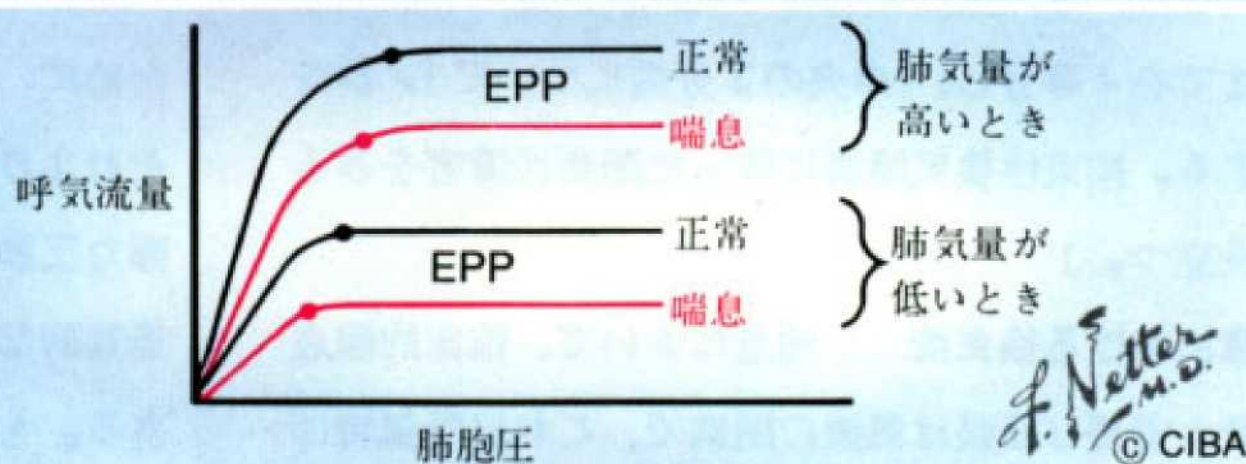
E. 実質の弾力性反動が低下すると、駆動圧が減退する。



F. EPP(equal pressure point; 腔内圧が腔外圧と等しいかまたはそれより低くなる点)において気道は虚脱し、抵抗が増大する。呼出努力を増しても流量は増加しない。



G. 努力性呼気を行なうと、肺胞駆動圧が増大し、気道虚脱点(EPP)に達するまでは流量を増大する。喘息では肺胞駆動圧の低いところでEPPに達する。



f. Netter M.D.
© CIBA

被動的で、筋肉のエネルギーを消費する必要はない。吸気用の筋肉が弛緩すると、肺内の弾力組織の伸展によって蓄えられていたエネルギーが放出される（弾力反動 elastic recoil）。この弾力反動によって、空気は肺から押し出され、胸郭は正常の安静状態にもどる。肺の呼吸能力の特性は、スピロメリーで知ることができる。これは簡単な方法であるが、肺の種々の容量と気量を最も客観的に測定することができる（図14～15）。ただし肺活量測定では、残気量（residual volume, RV）、つまり機能的残気量（functional residual capacity FRC）と全肺気量（TLC）は直接に測定することができない。残気量は、全身体積記録法（body plethysmography）、ヘリウム希釈法、または窒素洗出法などの間接的な方法で測る必要がある。しかし、喘息患者について、ことに急性発作時に測定する場合に

は、このような複雑な測定法は一般に実用的でない。スピロメリー、肺の諸能力や容量の値（徐々に呼出させて測った肺活量である緩徐性肺活量を含む）は、大部分が時間に関係した測定ではない。しかし、身体代謝のための需要は持続的なものである。呼吸能つまり換気能（吸気および呼気の量）は時間と呼吸能との関係で考えなければならない。喘息患者では空気の流通障害が換気障害を招くので、時間に関係づけた測定が気道閉塞の程度を知るために根本的に重要である（図14）。こういう時間に関係づけた測定としては努力性呼出肺活量（forced expiratory vital capacity 努力性呼出肺活量）を呼出させて測る（およびそれから計算力して急速に呼出させて測る）、およびそれから最初の得られる諸量すなわち1秒量（努力性呼出で最初の1秒間に呼出される量、FEV_{1.0}、リットルで表わす）、最大中間呼吸速度（maximal midexpiratory flow rate、MMEFRまたはMMF*、1分間あたりのリットル数で表わす）がある。

*（訳者注。努力性呼吸曲線の最大吸気位から最大呼出位までを4等分し、中央の2分画について1/秒を算出する。拘束性換気障害に伴った閉塞性障害をみるのに役立つ。）

喘息における換気能。 喘息において、臨床的観点から最も重要な症候は気流の閉塞で、これは呼吸時に最も著しい。病理の項で述べたように、気管支収縮、

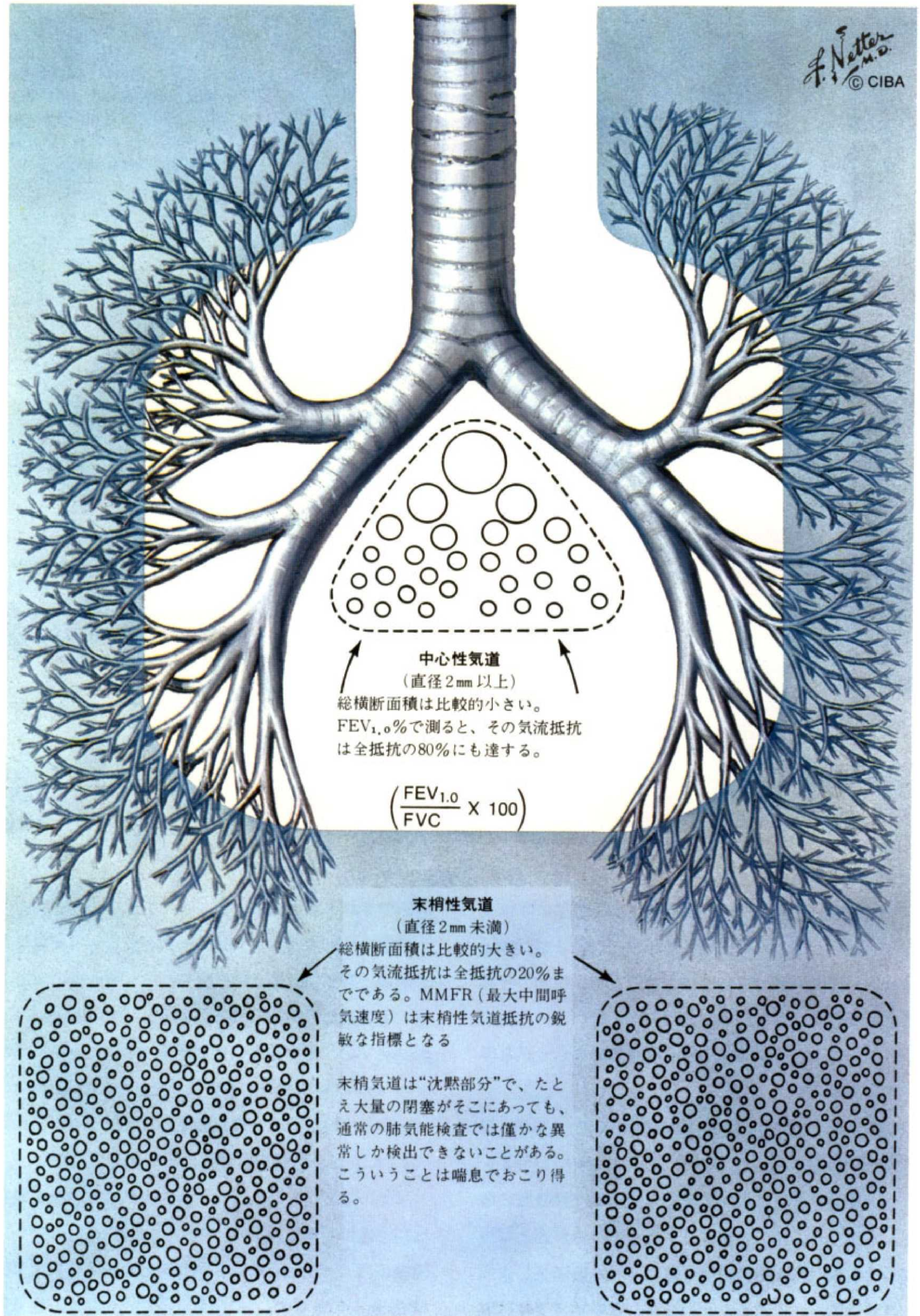
炎症、浮腫、ならびに粘液過剰分泌などが、種々の組合せで気管支と細気管支の内腔を狭くし、閉塞する。その上、肺気量の減少や努力性呼吸時ににおける気道の虚脱など、気管支周囲の因子も気道閉塞にあずかる（図16）。これら閉塞過程に拮抗して、いくつかの因子が気道の開通性を維持するべく働いている（図16）。中心部の大きな気道では、硬い軟骨輪が気管支平滑筋の収縮力に抵抗して開通性を保っている。しかし、末梢の気道では軟骨が乏しいので、平滑筋の力に対する抵抗力がほとんどない。その上、小さな気道は肺実質内に埋もれ、ある程度肺実質によって支持されているために、その開通性は肺容積の影響を受ける。このような中心部の気道と末梢の気道との間の形態学的相異は、気道の横断総面積と気道抵抗についての両者間の相異をも考え合わせると、さらに大きな重要性をもっている。

気流速度は、主として気管気管支系内の抵抗と、気道内で空気を駆動する力とによって決まる。気道の内径が少し小さくなっても気道抵抗は著しく増大するものであるから、喘息患者においては上記2つの因子のうち気道抵抗の方が重要である。例えば、もしすべて他の因子が不変であると仮定すれば、半径が $\frac{1}{2}$ になると気流抵抗は16倍に増大する（Poiseuilleの近似式、図17）。気道抵抗が大きくなると、呼吸の際、適当な短時間のうちに空気を肺から駆出するためには、能動的な筋収縮が必要となる。

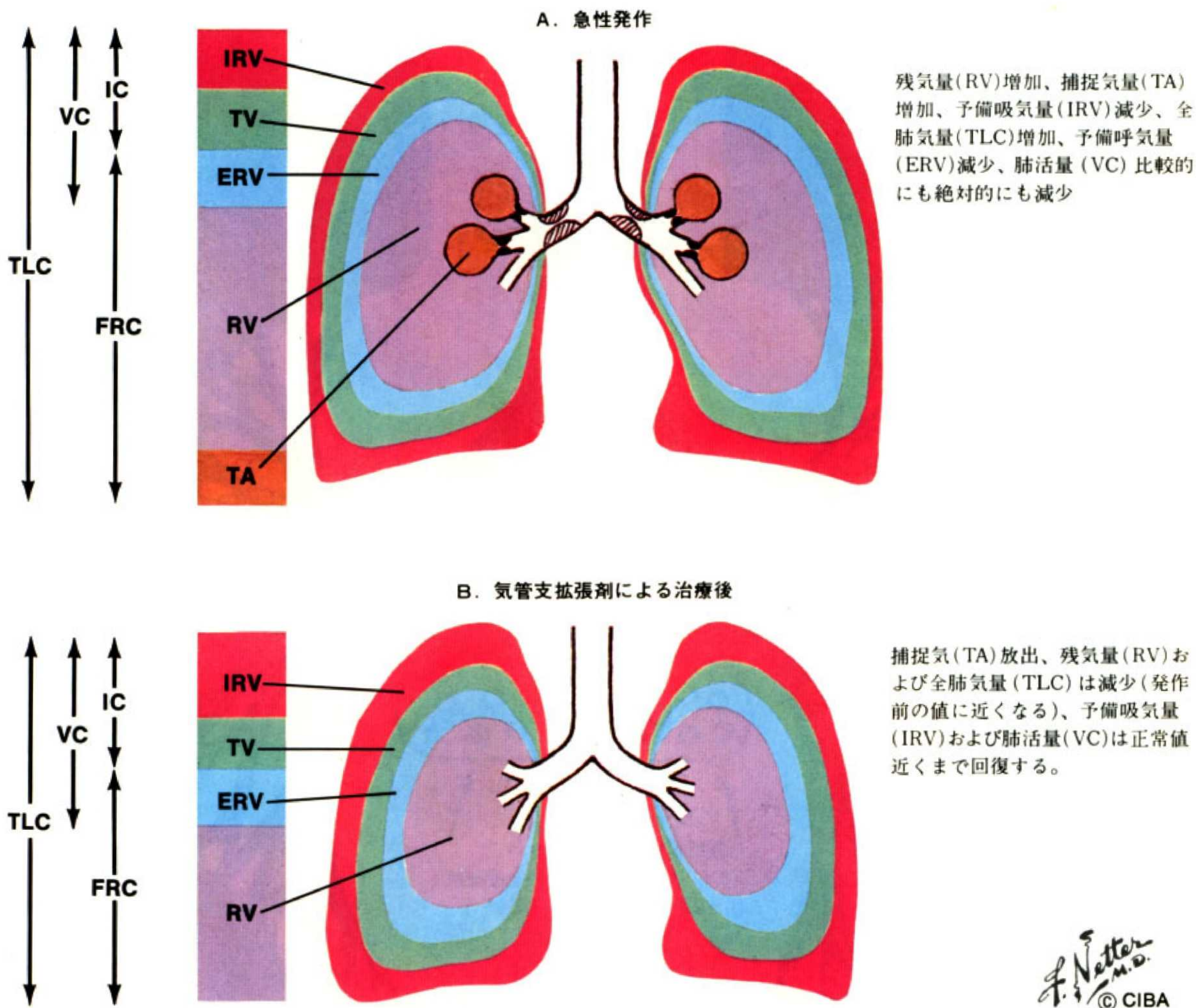
喘息発作が始まった時点では閉塞の程度は様々で、それはそのときに作用している刺激に対する反応の強さによって異なる。また、閉塞は気管支系全体について決して一様におこるわけではない。閉塞の範囲が広くなると、直接気流抵抗は正常値の2 cmH₂O/L/秒から5～10 cmH₂O/L/秒あるいはそれ以上となる。閉塞があると、呼吸筋は吸気時の駆動力を増大するために、胸郭を一層拡大しなければならない。しかしそれよりも重大なことは、被動的な呼吸に必要な肺の弾力反動が不十分であるために、呼吸筋が呼吸時にも能動的な役割を果たさねばならなくなることである。もし、閉塞が高度な場合には、air trapping*がおこり得る。

中心性気流抵抗と末梢性気流抵抗の対比

F. Netter
M.D.
© CIBA



喘息における肺容量と肺気量



Netter
M.D.
© CIBA

*〔訳者注. 健康人では、深吸気位から自然に呼気を行なわせると一回の呼気で平静呼気位に戻るが、弁状の気管支閉塞や肺の弾性減少があるとき、数回の呼気でようやく戻ったり、また容易に戻らないという現象がみられる。これを air trapping (空気のとらえ込み現象) という。〕

気道閉塞は、気体の肺胞への分布(73頁)と換気(単位時間に呼吸される空気量、通常1/分で表わす)の両者を障害する。換気の低下は頻呼吸(呼吸数の増加)をきたし、そのために、もともとその原因となっている現象(気道閉塞)は呼吸サイクルを延長しようとする傾向があるにもかかわらず、呼吸サイクルは短縮する。この互いに矛盾する要求は喘息発作が続く限り

調整されることはない。

閉塞の重症度は、スピロメーターによって測定した肺活量と空気の流量とに反映される(無症状の喘息患者でも肺機能に軽度な異常がある)。肺活量(vital capacity, VC)、努力性呼出性肺活量(forced expiratory vital capacity; FVC)、予備吸気量(inspiratory reserve volume; IRV)、および最大吸気量(inspiratory capacity; IC)は、急性発作の間、低下する(図19)。

換気の障害は、FEV_{1.0}(リットルで表わすか、または期待値に対する百分率で表わす)によって示される。同様に、 $[\text{FEV}_{1.0} / \text{FVC}] \times 100$ という値は正常では80%以上であるが、これもとくに大きな中心性気管支閉塞があるときに低下する。しかし、この比率は、

表 III
気管支拡張剤による治療
(噴霧吸入)前後の肺機能

	前	後
FVC(リットル) (括弧内は%)	2.0 (50%)	3.5 (87%)
FEV _{1.0} (リットル)	0.8	2.5
[FEV _{1.0} /FVC]×100 (%)	40	71
瞬間最大呼気速度(PEFR) (l/分)	80	400
最大中間呼気速度(MMEFR) (l/分)	90	300
最大換気量 (l/分)	50	110
直接気道抵抗(cmH ₂ O/l/秒) (正常<2.0)	8.5	3.1
肺容量(リットル)		
RV (正常 1.2)	2.4	1.6
ERC (正常 2.4)	3.2	2.6
TLC (正常 5.2)	6.0	5.5
[RV/TLC]×100 (正常<35%)	40	29
拡散能力(ml/分/mmHg) (正常 30)	28	29

FEV_{1.0} と FVC とが平行して低下する場合には、正常に近い値に止まることがある。従って、絶対値をも考慮しなければならない。

末梢の気道の横断面における総面積は、比較的大きい(図18)。この理由から、末梢気道の抵抗は、全気道抵抗の20%を占めるにすぎない。従って、医師が臨床所見のみに頼っていると、こういう小さな気道における大規模な閉塞が見逃がされるおそれがある。このような小気道の閉塞は、MMEFR (MMF) を計算すれば発見できる。また、closing capacity (下部の肺の気道が閉じたときの肺気量*) の測定は、小さな気道の開通性についてのさらに鋭敏な指標となる。

*〔訳者注. 健常者の平静換気は、主として肺の下部領域でなされている。呼気時には、下部領域の方で胸腔内圧の陽性化が先行し、その部の気道が先に閉じ、その後は主として上部領域の肺胞ガスが呼出される。この移行点を予め肺内にある指示ガスの呼気中濃度勾配曲線から知り、そのときの肺気量を closing volume (CV) という。CV に残気量を加えたものを、closing capacity (CC) と称する。その評価は、CV/VC(%) またはCC/TLC (%)で行なう。これらの数値は、

気道が虚脱しやすいときや肺の弾力反動が下がっているときに敏感に上昇する。〕

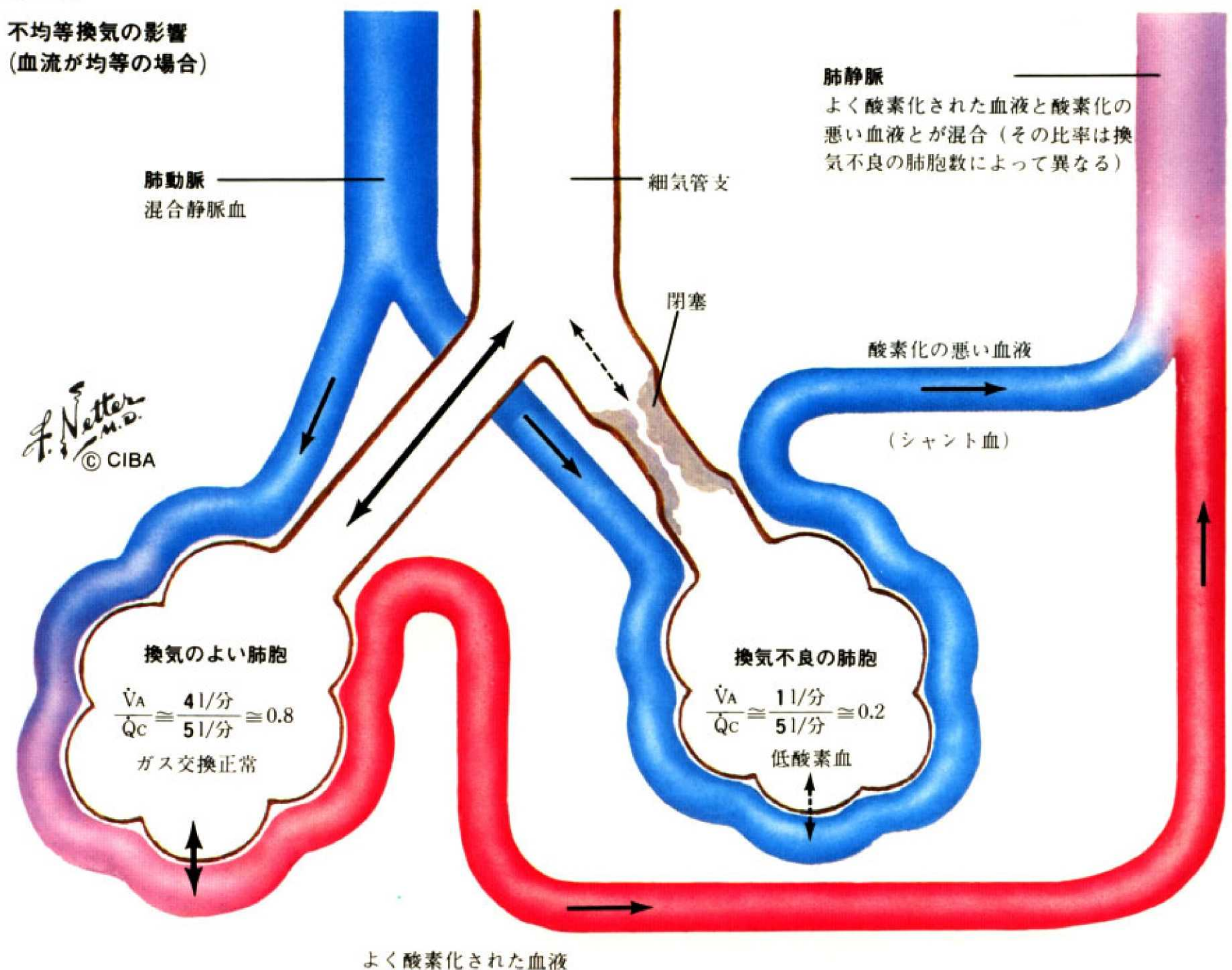
呼気性閉塞を反映するその他の検査値としては、瞬間最高呼気速度 (peak expiratory flow rate ; PEFR*) および “最初に呼出された1リットルについての総体的流速” (MEFR**) がある。同じような流速の測定は、吸気性閉塞の程度を知るのにも用いられる。

*〔訳者注. flow volume curve (努力性呼気における気流速度：肺気量の曲線) で、気流速度のpeak値。〕

**〔訳者注. FEV の200~1200ml 間の気流速度を l/分 で表わしたもの。最大呼気速度 maximum expiratory flow rate。〕

閉塞の可逆性の程度は、気管支拡張剤の投与前後に上記のような換気能の諸指標を計測し、比較することによって知ることができる(図19)。換気能が投与後に15~20%増加すれば、気管支の変化が可逆性である証左と考えられる(表Ⅲ)。気管支拡張剤に対する反応が少ないときには、気管支収縮以外の因子が閉塞の原因になっていないか、あるいはその気管支収縮が気管支拡張剤に抵抗性であるかのいずれかである。同じように、FVC、FEV_{1.0}、または MMEFR を経時的に測

不均等換気の影響
(血流が均等の場合)



ることは、喘息発作の経過と治療に対する反応を知るのに役立つ。これらおよび他の肺活量計による測定はさらに閉塞が中心性であるか末梢性であるかを知るのにも役立つ (66~69頁)。

閉塞が進行するにつれ、呼吸はますます延長する。空気は肺に捕捉され、その結果、残気量 (RV) および機能的残気量 (FRC) が増加する。RVの増大のため、また固有の生理的反応として、患者は肺気量の高いところで呼吸している。このような現象の総合的な結果として肺胞の過膨張がおこり、これが細気管支壁を側方に引っ張り、気道の直径を増そうとする (図16、17)。このような肺胞の過膨張は、ガス交換を維持しようとする効果もあると思われるが、実際は不利な現象である。それは、すでに伸展されている肺の弾力組織の張力に打ちかって吸気を行なうために、余分のエネルギーが必要となるからである。また、RVの増大と air trapping とは予備吸気量 (inspiratory reserve

capacity) および肺活量を減少させる (図19)。その上、高い肺気量のところで吸気が行なわれるために、咳嗽の効果も低下する。

呼吸時にエネルギーが消費されるために疲労がおこり、また、呼吸の効果が低下するので、肺胞換気もうまくいかなくなる。

呼吸困難、チアノーゼ頻呼吸が、進行する根底には、このような病態生理学的変化がおこっているのである。

臨床的に、過膨張の程度は、胸部の診察、胸部X線検査、さらに標準的ガス希釈法を行うことができればそれによって知ることができる。RVを経時的に測れば肺の過膨張の程度を客観的に捉え得る。肺過膨張の有用な臨床的指標である奇異脈 (pulsus paradoxus)* は、 $FV_{1.0}$ が1.25リットル以下になるとみられることが多い。

*〔訳者注. 正常者では、脈拍の大きさは吸気の極期

表 IV
外因性(アトピー性)喘息と内因性(非アトピー性)喘息の臨床的特徴

外因性、アトピー性 (アレルギー性)		内因性、非アトピー性 (感染性/特発性)	
通常小児期	通常35才以上の成人	通常	通常
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
よく反応する	よく反応する	不定	不定
急性で通常自己限定的	急性で通常自己限定的	しばしば電撃的で重篤	しばしばある
みられることあり	みられることあり	両型の喘息とも同じ(本文参照)	+
一般に良好	一般に良好	+	+
稀	稀	起こり得る	起こり得る

に最大となり、呼吸の終わりに最小となる。これが吸気時に小さくなることを奇異脈といい、心タンポナーテ、心膜炎、肺気腫、気道狭窄などみられる。]

ガス交換の障害

喘息における気管支ならびに細気管支の閉塞は不均等に分布しているので、吸入され

た空気の末端呼吸単位への流入も、肺全体に一樣では

ない。所属する気道が閉塞したために換気が減少した

肺胞と、正常または過膨張した肺胞とが入り混じって

おり、喘息の重症度は、換気の悪い肺胞と換気の良い

肺胞との比率に直接関連する。なお、部分的に肺コン

プライアンス(圧縮率)が下がった病変部(これには

無気肺や肺炎を伴うことがある)が存在すると、肺胞

の換気が阻害される。

換気の悪い部分への肺動脈血流は、換気量の減少と

比べると比較的よく保たれているので、いわゆる換気

量/血液量 ($\dot{V}_A/\dot{Q}_c$) 比の障害がおこる ($V=ガス$

ある(図20)。

動脈血酸素飽和に関する換気量/血液量比の正味の

障害度は、換気不良の肺胞数と換気良好な肺胞数との

比によって規定される。 $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ 比の低い肺胞の数が

増すにつれて、動脈の低酸素血症も増強する($\dot{V}_A/\dot{Q}_c$

が低いことは、換気量が血液量に比べて減少している

ことを意味する。肺全体についての $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ 比の正常

値は平均0.8である)。気道の一部が完全に閉塞すると、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ の障害が現われる。この場合には、換気がまったくなくなった終末呼吸単位で右→左の肺内シャントが実際におこる。

換気も血流もともによく保たれた肺胞・毛細血管単位の数が $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ 障害のある単位数に比べて多い間は炭酸ガスの排出は一般に低下しない。気道閉塞の程度がさらに重篤となり、おかされる気道が多くなると、換気不良の肺胞が増える。同時に、それぞれに応じて呼吸の数と深さが増し（過換気 hyperventilation）、その結果、呼吸機能に機械的負荷と代謝性負荷との両方がかかってくる。しかし、この反応は結局限界に達する。閉塞の重篤度が増すと肺胞換気が低下し、そうになると低酸素血症の増強とともに炭酸ガスの蓄積がおこる。これが換気不全という状態である（86頁）。

酸素を体組織に配給することが根本的に重要であるので、換気量/血流量比の障害の影響は、酸化ヘモグロビン飽和度、酸素とヘモグロビンとの親和性、赤血球量、ヘモグロビン量、心拍出量の代償機序、全身血流状態、胸郭の運動能などに関連づけて評価しなければならない。

喘息患者の肺血流スキャンを行なうと、一過性の局所的な血流低下部位がみられ、それは形態的に換気不良部と一致する。この血流障害は、局所的な肺血管の反応性に基づくもので、転々と場所を変え、喘息発作が消退すると完全に消失する。しかし、血流の変化は換気障害とまったく同時に起こるわけではなく、また換気能変化と程度を異にする。なお、喘息では、肺高血圧はあまり重篤でなく、持続性でもないし、慢性気管支炎や肺気腫にみられるような慢性の肺性心はみられない。さらに注意しておきたいことは、気管支喘息でおこるガス交換の障害については、拡散障害が主役を演じているものではないということである。

喘息の臨床的特徴

一般に、最もよく用いられる喘息の分類では、外因性（アレルギー性）および内因性（特発性または感染性）に分けている。これら両型については35頁で論じ

たところであるが、便宜のために、その種々の臨床的特徴は表IVに示した（図1、2も参照）。

喘息のこれら主要な両型は、本質的には類似した病理学的ならびに生理学的特徴をもっている。どちらの型の患者でも、比較的無症状の期間があり、それが急性の気道閉塞の発作で破られ、喘息発作重積状態にまで発展し得る（38頁）。

喘息の臨床経過は様々であるから、しばしば患者を明確に外因性または内因性の両型に分けられないことがある。例えば、38頁で述べた混合性喘息は、両型に共通の特徴をもっている。さらに、どちらの喘息も慢性化し得るし、あるいは感染性気管支炎や肺気腫さえも共存することがあり、予後を悪くする。従って喘息には、臨床的にいくつかの亜型がある。その亜型を以下に示す。

1. 慢性の喘息性気管支炎。慢性気管支炎が定着した患者では、喘息性病像が共存しても、アレルギー性因子は必ずしも確定できない。気管支炎の本来の治療を気管支拡張剤投与で補ってもよい。

2. 喘息。アスピリン過敏症、および鼻の多発性ポリープ。この亜型では、アスピリン服用後20分以内に喘息がおこる。しかし、鼻の多発性ポリープは常にあるとは限らない。アスピリン過敏症患者の多くは内因性型の喘息があるが、症状は年中続く。同時に著しい好酸球増多を伴うことがある。成人喘息の約10%はサリチル酸不耐性で、これは免疫的におこったものとは考えられない。インドメサシンその他の薬剤に対する気管支の過敏症もおこることがある。

3. 運動によっておこる喘息。この型の喘息は、とくにアトピーのある人が激しい運動あるいは中等度の運動をした後に続発する。しばしば若い人で、走ったりした後10分以内に始まる。気管支拡張剤またはクロモリン・ナトリウムが予防的に用いられる。

4. I型、III型の複合反応（dual reaction）。例えば腐生真菌である *Aspergillus fumigatus* に対する過敏症では、典型的なI型反応（曝露してから10～30分以内におこる）またはIII型反応（曝露後2～6時間でおこる）、またはI型とIII型反応の合併型をおこす（表I）。

両型反応の併発する患者では、アレルゲンに曝露して10～15分以内に $FEV_{1.0}$ の低下を伴う喘鳴、呼吸困難の急性発作とがおこる。この症候はいったん消退するが、2～6時間後にまた反応がおこる。この2回目の反応は1回目の反応よりは緩徐に始まり、漸次重篤な気道閉塞、呼吸困難をきたし、一部の患者では肺の炎症性浸潤もおこるという特徴がある。遅い方(Ⅲ型)の気管支反応は非アトピー患者でもおこり得るが、この場合、やや不適當な命名であるが、外因性非アトピー性喘息として分類されることがある。皮膚過敏性についても、即時性と遅発性の両者がみられ、免疫グロブリンもレアギン性 IgE と沈降性 IgG 抗体の両者が認められ、その病因は、これら2種の免疫グロブリンが関与した免疫現象の結果によるものであることが示唆される。こういう複合反応は、白金塩類など他の物質に対してもおこることがある。クロモリン・ナトリウムは、これを抑えることができる。

5. 慢性喘息 慢性喘息は、種々の誘発因子でおこり、その特徴は一般に多少とも持続的な気道閉塞症候である。

症状と臨床所見 気管支喘息患者の症候としては、息ぎれ、喘息、咳嗽が顕著な急性発作の形でおこり、それが繰り返す型から、その重症度が一進一退する多少とも持続的な慢性症状のものまで様々である。どの患者についても、時によってその症状は軽かったり、中等度であったり、重篤であったりする。この喘息発作は、ことにそれが悪性に進行する可能性を知っている人にとっては、恐しい経験である。

喘息発作の症状の進行は、緩慢であったり急激であったりする。また、アレルギー性鼻炎や上気道感染がこれに先行し、誘発することがある。胸部圧迫感と吸気の方が呼気よりも難しいという感じが、多くの患者がしばしば訴える自覚症状である。呼気の際、しばしば吸気の際にも喘鳴が聴取され、種々の程度の呼吸困難を伴う。

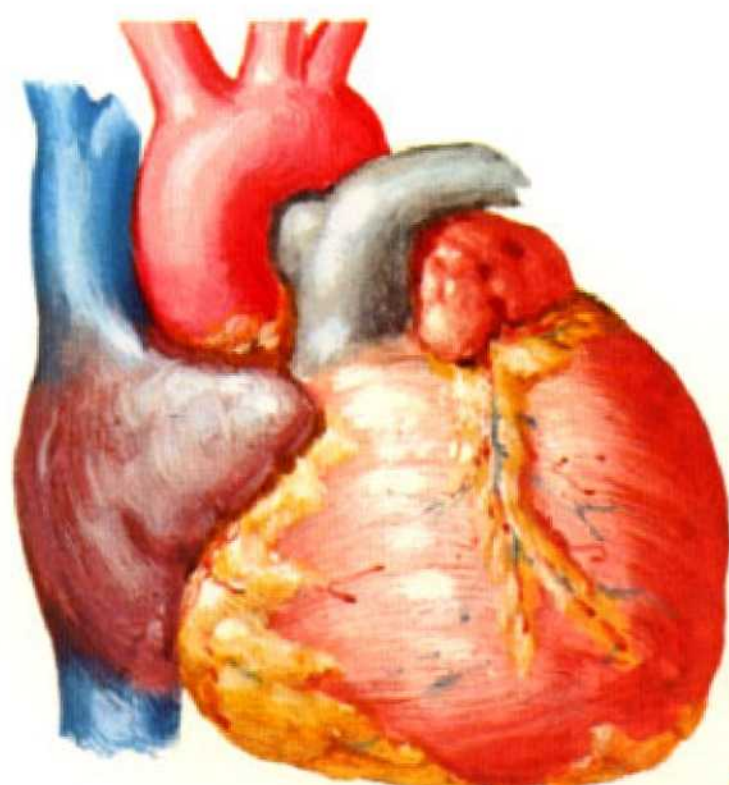
しばしば咳があり、喀痰を伴うこともある(図22および79頁)。喀痰は、一般に透明で粘液性である。感染およびうっ血を合併すると、喀痰は緑色、灰白色あるいは黄色となる。この喀痰の着色は細胞の壊死と炎

症反応の産物とによるもので、多数の変性した多形核白血球(好中球、好酸球)を含んでいる。喀痰が出ないことは不吉な徴候で、粘稠な喀痰で細気管支が広汎に栓塞されていることを示す。

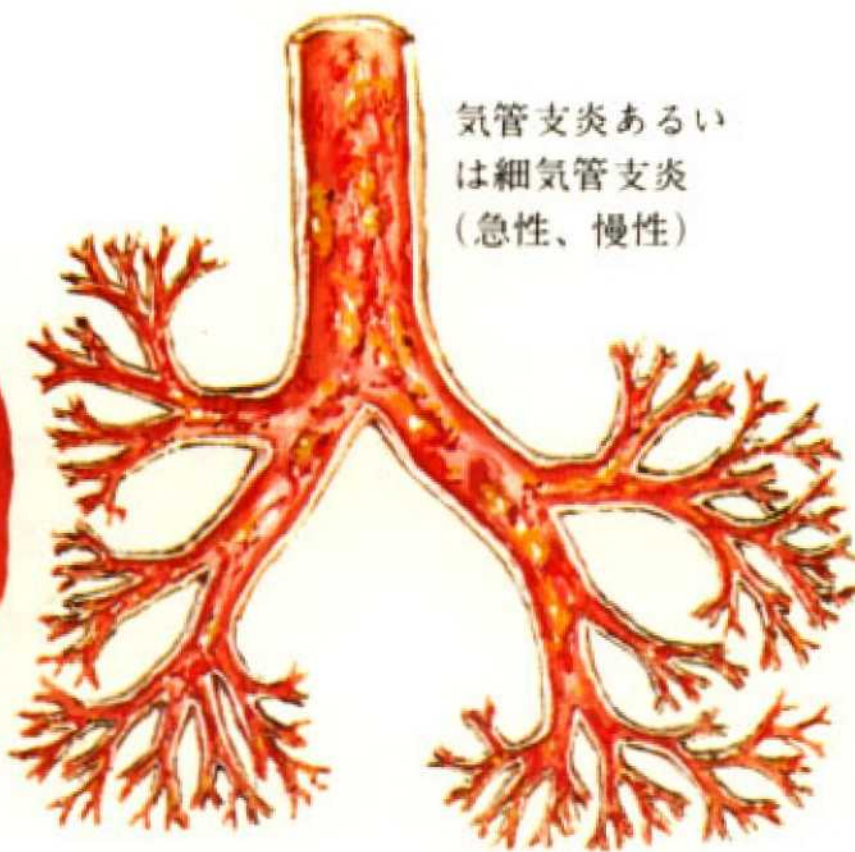
診察は、喘息発作が肺および全身にどの程度の影響を及ぼしているかを知るために、必須である。通常患者は背を伸ばして坐っており、呼吸運動を増大するために補助呼吸筋を使っているのが観察できる。一般に発作の強さに比例して、種々の程度の不安状態がみられる。頻呼吸は、恐怖感、気道閉塞、または血液および組織のガス分圧とか pH の変化によっておこる。高血圧と頻脈はカテコラミン放出の増加を反映するが、130/分以上の頻脈は、著明な低酸素血症があることを示す。奇異脈は、肺の著明な過膨張があることを示す有用な指標であり、通常、 $FEV_{1.0}$ が1.25リットルまたはそれ以下になったときにみられる。低酸素血症が重篤ならば、チアノーゼが認められる。顔面と軀幹上部の潮紅とか発汗、および単節性言語も、発作が重篤であることを示す徴候である。低酸素血と呼吸性アシドーシスを伴う高炭酸ガス血またはそのどちらかが著明になると、患者は疲労し、錯乱、亢奮、ならびに羽ばたき振戦のような神経筋異常や乳頭浮腫をきたす。

胸部の診察では、共鳴の強い打診音(訳者注. 鼓音)横隔膜低位、その他、肺過膨張の徴候がみられる。呼吸音は、肺泡性であるが粗で強いこともあるが、しばしば著明に減弱している。呼気は延長している。分泌物のために全肺野に呼気、吸気とも喘鳴を背景としてそれに音楽的な粗い乾性ラ音が重なってきかれる。限局性に湿性ラ音がきかれ、硬化の徴候があれば、それは無気肺または肺炎を示唆するものである。喘鳴音は、閉塞が進行するほど高調となる。閉塞の程度が軽いときには、喘鳴は軽いかまたは欠如することもあるが、速く深い呼吸をすると強くなる。しかし閉塞の程度が強く、換気が高度に減少しているときには、胸部の聴診でかえって音が聞えなくなり(paradoxically silent)、これは予後不良を示す所見である。不注意に催眠剤、トランキライザー、あるいは鎮静剤を与えると呼吸が抑制されて、このような silent chest (音のない胸)がおこることがしばしばある。換気が著しく減

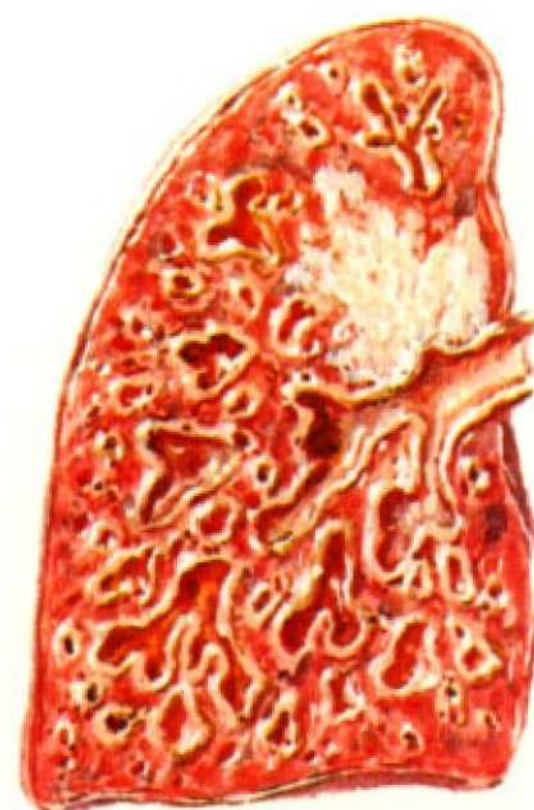
気管支喘息の主要鑑別診断



うっ血性心不全
(心臓性喘息)



気管支炎あるいは
細気管支炎
(急性、慢性)



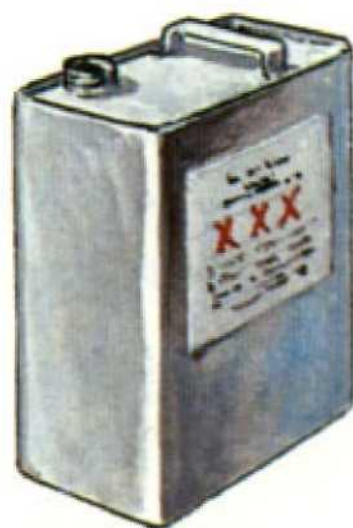
気管支拡張症、あるいは他の
肺疾患
(感染性、腫瘍性、肉芽腫性)



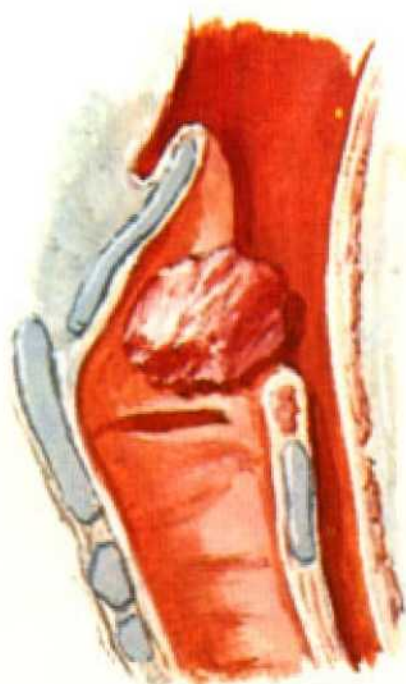
肺栓塞



アナフィラキシー



刺激性物質の吸入
(工場または家庭において)

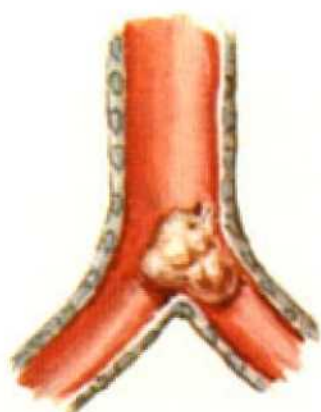


食物、異物の吸入



農夫肺症(アレルギー
性肺胞炎で二元的喘息
反応を伴う)

縦隔洞の腫瘍
(腫瘍、リンパ節)



気管気管支の腫瘍



先天性の血管輪
による狭窄

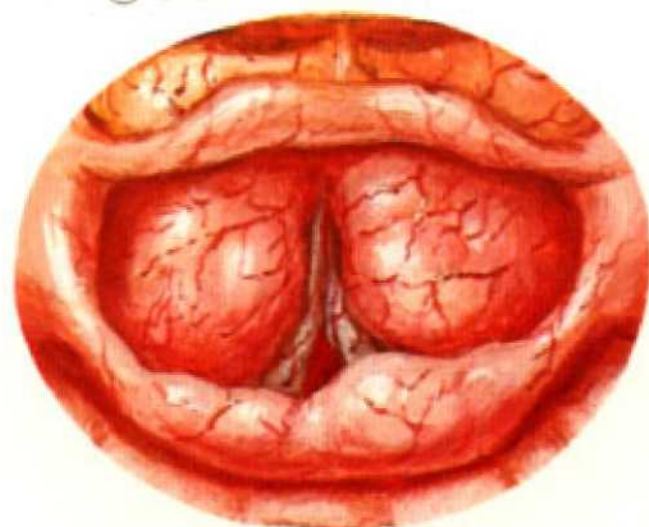


大動脈瘤

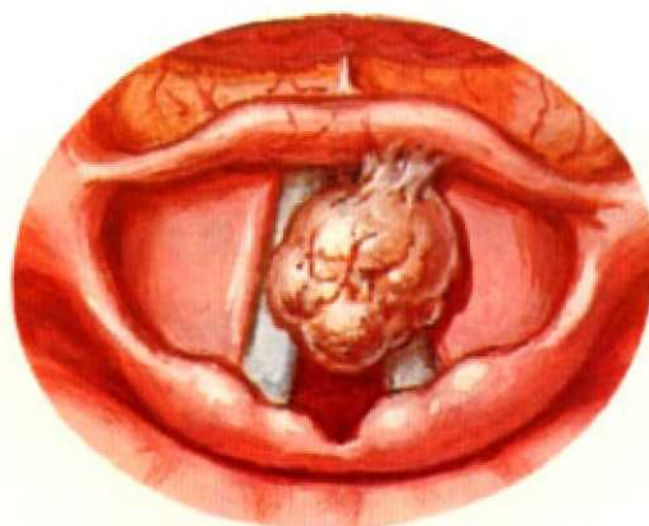


裂孔
ヘルニア
(反嚥を
伴う)

F. Netter
M.D.
© CIBA



喉頭浮腫(クループ)



喉頭腫瘍、嚢腫
(ボール弁型になることがある)



不安による過剰換気

少して胸部の音が消えるような時点では、“からぜき”の運動を反復しても無効で、換気不全の状態になっていると推定される(86頁)。

肺臓炎、肋膜炎、無気肺、心不全、肺栓塞、あるいは気胸のような疾患が合併または共存すると、喘息による所見に、これら疾患に特有の所見が加わる。不幸にして、心臓の聴診は胸腔内の他の音のため、または残気量の増大のために妨げられることが多い。しかし頻脈と肺動脈第2音(S_2P)の亢進は、認められることが多い。気管内の異物(例えば腫瘍)による喉頭性の狭窄音は、びまん性の気道閉塞と間違えられることはない。老人患者の心不全は、典型的な頸静脈の膨隆、両肺下野のラ音、チアノーゼ、奔馬調の心調律、および末梢性浮腫などの所見から容易に診断できる。鼓バチ状指は喘息患者には稀で、これがあれば、医師は化膿性、腫瘍性、その他の低酸素血をおこす疾患が共存する可能性を警戒する必要がある。

診察によって、その他の合併症を検出することもできる。耳、鼻、副鼻腔、皮膚、および腹部を注意深く診察することが大切で、それによって副鼻腔炎、鼻ポリープ、あるいは裂孔ヘルニア(吸引を伴う)など、合併あるいは誘発疾患を見つけることが可能である。

鑑別診断

喘鳴が喘息と同様語であるという誤まった考えが、いまだに多い。“喘鳴のあるものすべてが喘息とはいえない”というきまり文句は、喘鳴、呼吸困難(いずれか1つまたは両者併存)は気管支喘息の特異的徴候ではないことを思い出させるのに役立つ。喘鳴のある患者の診断を確定するには、病歴、診察所見ならびに検査所見を考え合わせる必要がある。この鑑別診断で考慮しなければならない疾患は、図21に示してある。肺疾患のうちでここに図解してない疾患としては、塵肺症と肺を侵した結節性動脈周囲炎があるが、その他、最近、木綿線維、あるいはプラスチック製造に使うトルエン・イソシアネートの吸入によって喘息発作がおこることが報告されている。他の型の塵肺症で喘

息型の経過をとるものとして“パン職人の喘息”がありこれは小麦粉によるものである。このような特異な症例では、職業的な抗原曝露とそれに続く反応についての病歴が診断の助けになる。

検査所見

種々の検査所見および診断用テストから得られる情報は、喘息発作の特異的療法に役立つ。このような診断のための検査目的は肺機能(61頁)の状態を知り、感染とアレルギーの相対的な役割を確かめ、合併症があるか否かを知ることにある。以下これについて述べるが、血液ガス、pH 検査については、喘息発作重積状態の治療の項(83頁)で論じるので、ここでは触れない。同様に、アレルギーの皮膚テストについては、長期療法(105頁)に関連して述べることとする。

X線撮影。 X線撮影は、他疾患を除外するため、ならびに肺炎、無気肺、気胸、あるいは気管支拡張症などが合併しているか否かを決定するために、最も価値がある。軽症の喘息発作では胸部X線像は特別の異常所見を示さないが、重篤な閉塞があれば、特徴的な所見として肺の可逆性の透過度亢進が著明にみられ、肋間腔の拡大、横隔膜の低位、および胸骨背面の空気の増加などもみられる。慢性の閉塞性肺気腫では血管分枝が細く捻れているのに対し、喘息における血管像は、その直径ならびに大血管の分布状態から判断する限り、一般に変化を認めない。しかし、時に肺動脈の主分枝が顕著になる。心疾患が共存していない限り、心臓の大きさは胸腔の大きさに比して正常またはやや小さい。

喘息の合併症の1つである限局性の無気肺は、粘液が硬く粘稠度を増すことによっておこるが、これは胸部X線写真で見つかることがある。小児では、1つの肺葉全部の完全な虚脱がみられることもある。この粘液栓は肺のある部分から他の部分へと移動するために無気肺の陰影は一過性で散発性である。喀痰が適当に液化し、喘息発作を抑えることに成功すれば、この無気肺の所見はもはや見られなくなる。

このように、無気肺の部位が移動し、反復するとい

気管支喘息における喀痰

F. Netter
M.D.
© CIBA

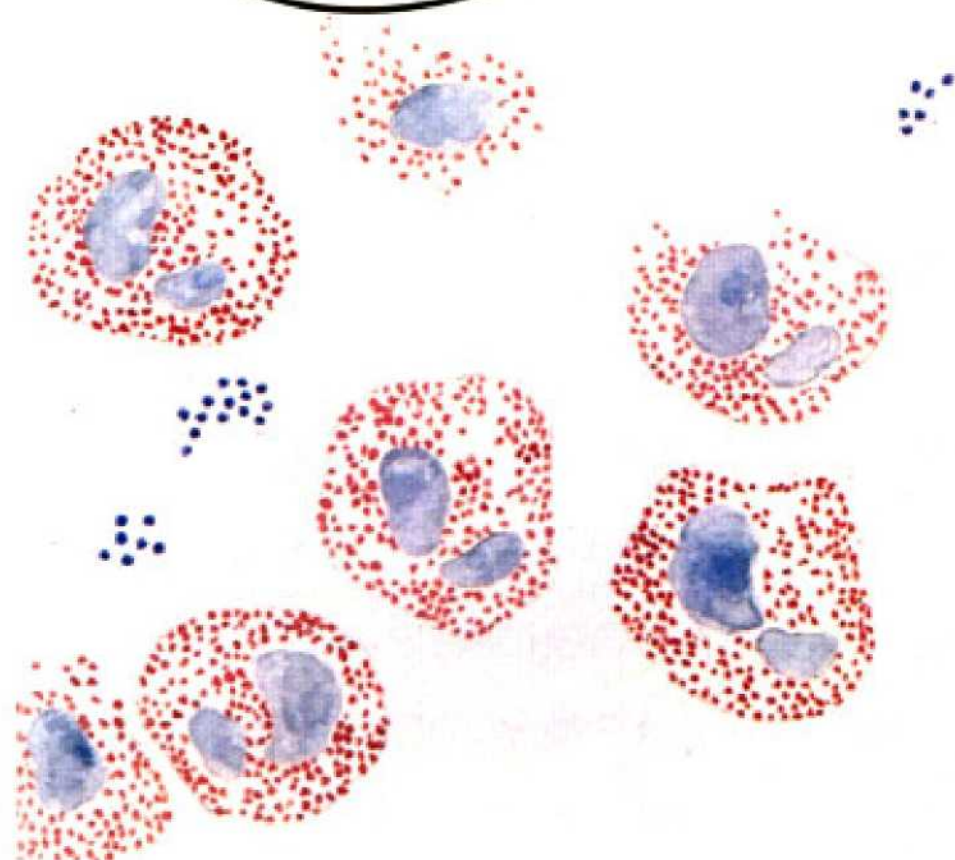


粘着性の強い
粘液性痰

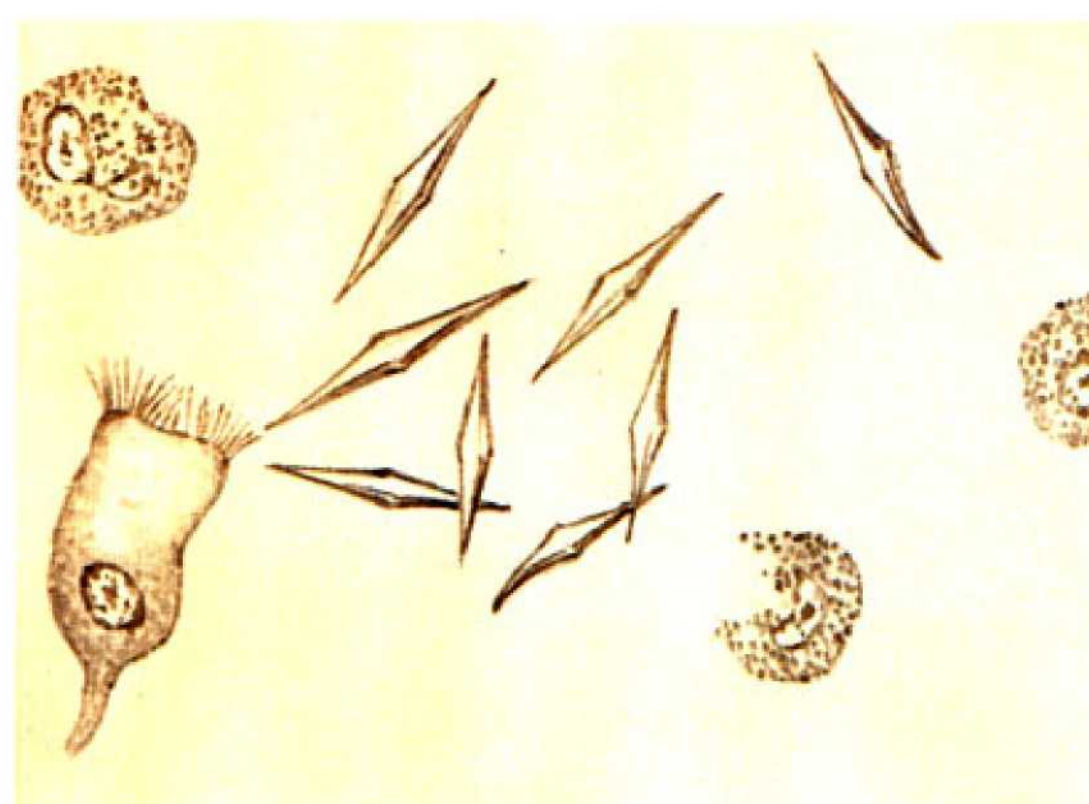


膿性痰

喘息喀痰の生鮮標本：
模型的(低倍率)



好酸球とブドウ球菌(染色標本)



Charcot-Leyden 結晶、好酸球および
上皮細胞(高倍率)

う所見は、*Aspergillus fumigatus* に関係した気管支過敏症(74頁)患者でもみられることがある。これはX線写真で一過性の、不明瞭な、肺炎様または帯状の陰影が中央部または上葉にみられるのが特徴で、その原因となる粘稠な粘液栓は真菌を含んでいる。この型の気管支過敏症患者には好酸球増多があり、この真菌に対する皮膚反応または血清沈降反応が陽性である。喀痰の塗抹標本あるいは培養でも *Aspergillus fumigatus* が証明される。このような陰影は寄生虫疾患など他の疾患によることもあるが、移動性の陰影、好酸球増多症、喀痰中の *Aspergillus fumigatus* という3つの所見がそろって、ほぼ診断ができる。

X線撮影は、副鼻腔の疾患、アデノイドの腫脹、鼻ポリープなどの共存を証明するのにも有用である。X線撮影で証明される他の合併症としては、気胸、縦隔気腫、ならびに稀であるが心膜気腫などもある。また呼気時の力学的な air trapping も胸部X線透視で証明されることがある。裂孔ヘルニアから気管内への吸引を反復して喘息をおこしたと考えられる場合には、上部胃腸透視を行なうべきであるが、こういう検査は、一般に急性発作が消退するまで延期する必要がある。肺栓塞が喘息に紛わしい症状を呈していると疑われる場合には、肺スキャンや血管造影が必要になる。

喀痰 喀痰の肉眼的および顕微鏡的な検査は、気道でおこっている病変を知るために有用である(図22)。

喘息患者の喀痰は、粘液性であったり、明らかに膿性であったり、また両者の混合であったりする。粘液性喀痰は透明または白いゼラチン様の物質で、純粋なアレルギー性発作でみられる。この粘液痰は隣接組織(気道の上皮層など)と強く粘着し、ムコ多糖類およびムコ蛋白線維を含むために粘稠である。この物理学的性質は水分含量にも関係しているようで、粘液性痰の水分量が多いほど粘稠度および粘着性が減ずる。この喀痰の性質は、その色、粘稠性、ならびに患者の舌や痰壺の壁に粘着することでわかる。臨床的には、喀痰のこのような性質によって気管支および細気管支内の分泌物がうっ滞し濃縮されて、ついには危険な細気管支の閉塞をきたし、二次的感染をおこす可能性があ

る。この型の痰の喀出は、極めて困難である。

膿性喀痰は、黄色、灰色または緑色である。粘液性痰と同様に、この膿性喀痰も濃厚あるいは粘稠であるが、この性質は、炎症性細胞、細菌、または実質細胞などの壊死物質に由来するデスオキシリボ核酸線維のためである。感染があるときには、大量の膿性痰が出るが、喀痰の色は特殊な病原菌によるものではない。

喀痰は、顕微鏡的に検査されなければならない。それにはクリスタル紫の水溶液で染色するか、またはカバーガラスをかけた生鮮標本で観察する。長さ数cmで細いラセン型の細気管支の鋳型がみられることがありこれがあれば喘息が強く疑われる。これはCurschmannのラセン体と呼ばれ、しばしば肉眼的にも見つかる。喀痰の塗抹標本には、線毛のある円柱上皮細胞がよくみられる。この型の細胞は、線毛があること、卵形の核が基底膜の方に偏位していること、顆粒状の細胞質があること、底辺が先細りになっている(尾がある)こと(これはこの細胞が基底膜に付着していることを示す)などで判定できる。顆粒状の細胞質と、生鮮標本でブラウン運動がみられることによって判定できる他の1種の細胞は、多形核好中球(PMN)である。この細胞は、直径10~15 μ である。気管支喘息が感染のみによって増悪した場合には、多形核好中球が優越する。

アレルギー性気管支喘息では好酸球増多がおこり、喀痰中細胞の10~90%を占めるに至る。好酸球の構造は多形核好中球に類似しているが、その細胞質の顆粒が大きく、形状がそろっており、極めて屈折性に富む点異なる。この屈折性は、顕微鏡の焦点を上下してみるとよくわかる。喀痰塗抹標本で、好酸球の変性による類結晶体が多数にみられる。この無色の小物体(長さ20~40 μ)はCharcot-Leyden結晶と呼ばれ、長く伸びた八面体の形をしている。生鮮標本でみられるCreola体は、運動性のある線毛を備えた気管支上皮の集団である。これは、重症気管支喘息の喀痰でみられる極めて特徴的な所見である。

大食細胞は大きな細胞(直径10~40 μ)で、多数の封入体を持つ。これが適当数(細胞の10~15%以上)あれば、細胞性防衛能が十分にあることを示す。

喀痰中に褐色の栓子または円柱があれば、これはア

アレルギー性アスペルギルス症である可能性があり、すぐに真菌を探さなければならない。なお、グラム染色は、細菌培養および感受性検査の結果がわかるまで、当初の抗菌療法の指標となるので重要である。

喀痰量は、分泌物を排出しやすくする治療法の効果を示すものである。喘息発作重積状態の初期には喀痰量が少なく、これは後述するように分泌物を排出しやすくする必要を示す。喘息発作の解消を示す顕著な所見の1つは、喀痰量の増加がおこることである。無効な咳を助け、喀痰排出を促進し、疲労を防ぐために、支持療法が必要である。

鼻汁の塗抹標本も、喀痰と同じ方法で分析できる。この検査で好酸球が10%以上であれば、アレルギー性鼻炎と診断できるので、とくに有用である。

血液検査. ストレス、脱水、あるいは感染のために白血球増多がおこるが、多形核好中球が桿核球を含め $15,000/\text{mm}^3$ 以上に増加していれば感染の併発を示す。好塩基球の増加は様々である。喘息発作の早期または感染があるときは、血中好酸球が少ないこともある。これが5%以上あれば、通常、アレルギー性喘息反応であることを示唆する。好酸球の総数はもっと定量的で、臨床的意義が大きい。これは、治療とくに副腎皮質ステロイド療法の効果を判断するために、経時的に応用することができる。正常値 $250/\text{mm}^3$ 以上の値（しばしば $800\sim 1000/\text{mm}^3$ の範囲内）は、アレルギー反応のおよその重篤さを示すものである。しかし、好酸球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上のときは、寄生虫感染があることが多い。逆に、好酸球がなくても、鑑別診断で喘息を除外することはできない。副腎皮質ステロイド療法中に好酸球数が減らないときは、ステロイド抵抗性の気管支喘息であることを示す可能性がある。

二次的な合併症がおこらなければ、血液の化学的検査所見は一般に正常である。例えば、嘔吐、下痢、あるいは重篤な脱水は、電解質の変化をきたす。また、利尿剤やステロイドを服用している患者でも、血液電解質の変化がおこることがある。低クロール/低カリウム血性のアルカローシスが合併すると、換気低下を増進する。肺栓塞、心不全、または膠原病が気管支喘息を装っているときには、適切な血液検査が診断に役

立つ。また、肝トランスアミナーゼの非特異的な上昇が低酸素症でおこり得る。反復する感染が喘息発作の基礎になっていると考えられるときには、免疫グロブリン濃度を測定しなければならない。

心電図. 120/分以上の頻脈があれば、重篤な低酸素血 ($P_aO_2 < 40\text{mmHg}$) の可能性がある。一般に、喘息発作時には洞性頻脈がおこり、改善とともに正常の洞性リズムに戻る。時に、極めて重篤な喘息発作中に、肺高血圧が可逆性の右室負荷（軸変位を伴う）、右脚ブロックおよび右房 P 波の増高を招くことがある。これと、栓塞でおこった肺高血圧との鑑別は難しいことがある。

老人の患者では、喘息発作のストレスで不整脈または心筋虚血がおこることがある。エピネフリン、イソプロテレノールなど心臓刺激剤を与えると、とくに冠動脈疾患、弁膜障害、あるいは種々の心筋障害が共存している低酸素血患者では、不整脈をきたすことがある。

治 療 の 原 則

急性喘息発作は直ちに治療することが至上命令であるが、どのような治療計画にしても、喘息の症候を防ぐことが根本である。考え得るすべての原因および増強因子を確定するために、患者を徹底的に検査する努力を払うべきである。なぜならば、長期管理（99頁）は、そのような誘発因子の影響を除去し、あるいはこれを制禦することにかかっているからである。

急性発作は、特異的な薬物療法を必要とする。急性発作の大多数は治療に反応し、入院は必要でない。しかし、どの発作でも生命に危険のある発作重積状態に発展する可能性がある。従って、もっと思いきった極端な治療法が必要となる前に、発作をその早期に治療することが望ましい。

急性発作の治療

急性の喘息発作をおこしている患者は、特異的な薬剤を用いて即刻治療しなければならない。エピネフリ

急性喘息発作の治療

1. $\frac{1}{1000}$ エピネフリン水溶液を皮下注射(小児0.1ml、成人0.3ml) 初回の反応がよければ必要に応じて30~60分毎に反復する。必要なら酸素吸入；高血圧、甲状腺機能亢進、心疾患のある患者ではエピネフリンの使用は嚴重な注意が必要(アミノフィリンと酸素の方がよい)。

2. エピネフリンに対する反応がよくないか、または患者がこれに抵抗性になったときには、アミノフィリンを静注(250~500mg をごく緩徐に、10分以上かけて)。酸素吸入。



3. 副腎皮質ステロイドを必要に応じて与えてもよい。その効果は緩徐に現われる(プレドニゾン40~80mg 静注、初日に計200~400mg)。

4. 患者が薬剤に反応しないときには、入院が必要

集中呼吸
治療部



F. Netter
M.D.
© CIBA

表 V
低酸素血症と呼吸性アシドーシスの症候

低酸素血症	過炭酸ガス血 (pHの低下)
不眠、判断力の変化、多幸症	錯乱、傾眠、昏睡
落ち着きがない、錯乱、不安	頭痛、乳頭浮腫、縮瞳
昏 睡	筋痙攣、羽ばたき振戦
頻呼吸、不整脈	高血圧(後に低血圧)
中枢性チアノーゼ、発汗	発 汗
高血圧または低血圧	心不全
心不全または腎不全	

ン1/1000 水溶液はその作用が速やかなためによく用いられる。有効時間の長いエピネフリン製剤は吸収も遅く、一方エロソール（噴霧）剤は効果が少ない。

エピネフリン水溶液は、小児では0.1ml、成人では0.3mlまで増量して皮下に与え、それに対する反応が適当であれば、これを30～60分毎に反復投与する。小児では、投与量を体重あたり（0.01ml/kg）で決めてもよい。小児でも成人でも、時には15分毎というように頻回投与することがある。呼吸困難の程度によっては、同時に酸素を与えなければならない（図23）。

高血圧、甲状腺機能亢進症、あるいは心疾患のある患者では、エピネフリンは注意深く与えなければならない。また、エピネフリンの静注は、どの患者に対しても薦められない。

第1回目のエピネフリン皮下注射に対する反応が不適当であったり、または患者がこの薬剤に反応しなくなり、急性発作が進行することがある（この無反応性は、一部は同時に存在する呼吸性アシドーシスによるもので、これは重炭酸塩の静脈内投与で回復する（99頁）。もし患者がエピネフリンの皮下注射に反応しなければ、これを反復注射することは無用であるばかりでなく、副作用のために有害でさえある。この場合には、作用時間が長く、交感神経刺激剤との併用効果があるアミノフィリンの250～500mgを静注することができる。この薬剤は、10～15分以上かけて極めて徐々に注射しなければならない。なぜならば、注射速度が速すぎると重篤な低血圧をおこし、死亡することさえあるからである。

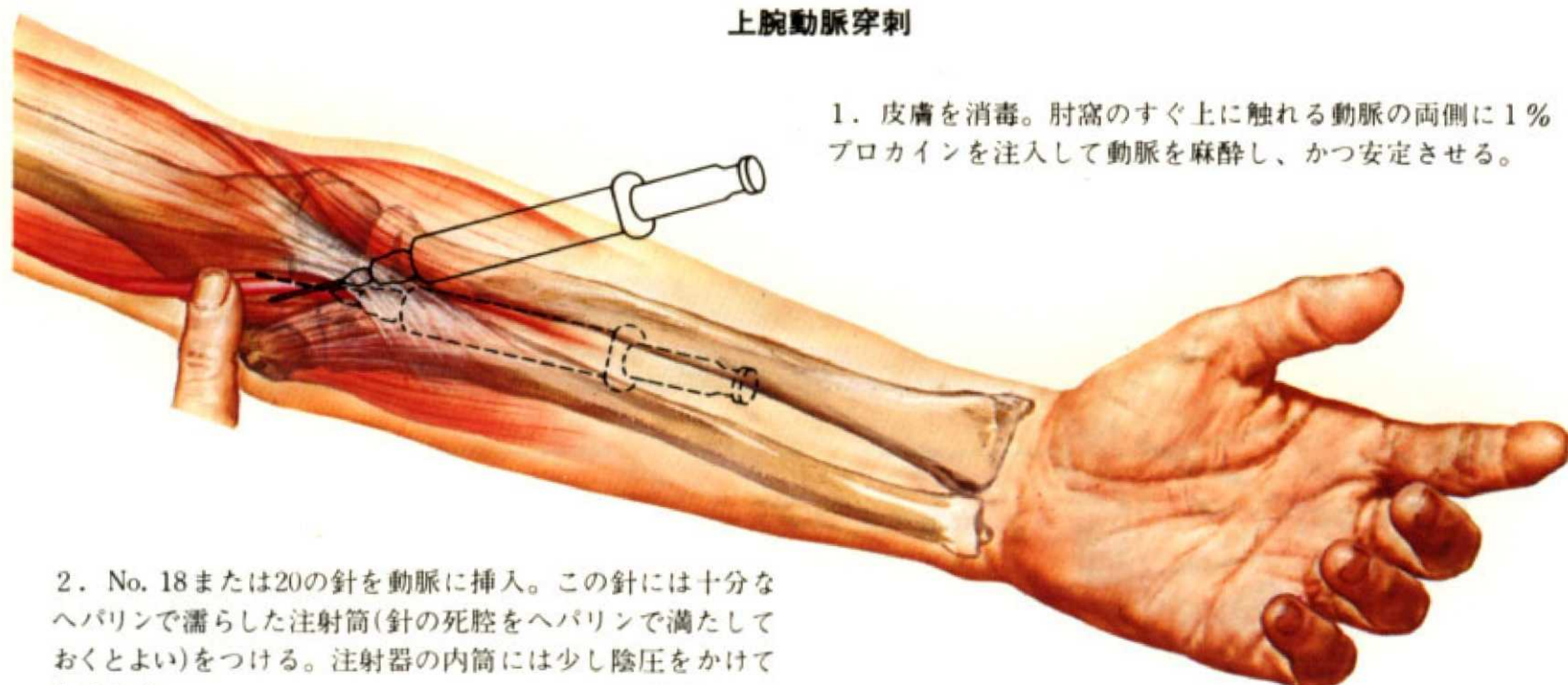
個人差があることを考慮しなければならないが、一般に、アミノフィリンの気管支拡張効果は血清中濃度と関係し、有効濃度は10～20 μ g/mlである。成人では、通常初回5～6mg/kgを静注し、その後0.9mg/kg/時間を維持量とすれば、この血清中濃度を達成できる。一日の総投与量は2gを越えてはならない。小児では、アミノフィリンの初回投与量は7mg/kgで、これを15分以上かけて静注する。小児で維持療法が必要ならば、4mg/kgを6時間毎に静注する。

成人でも小児でも、臨床効果あるいは毒性の発現があれば、投与量を最少必要量にまで減らさなければならない。吐気、嘔吐、神経過敏、睡眠障害、あるいは下痢などが続発すれば、投与を中止するよりも投与量を減らすべきである。投与量が多すぎると、痙攣、昏睡、心拍不整をきたし、死亡することもある。

エピネフリンは、副作用として高血圧、低酸素血、心悸亢進、不安、振戦、頻脈、さらに不整脈さえもおこすことがあるので、老人の患者にはアミノフィリンの方がよい。“心臓性喘息”、あるいは気管支喘息以外の原因で喘鳴のある患者には、とくにアミノフィリンの方を選ぶべきである。アミノフィリンの経口投与または溶液や坐薬の形で直腸から与えることは、急性発作には一般に無効である。

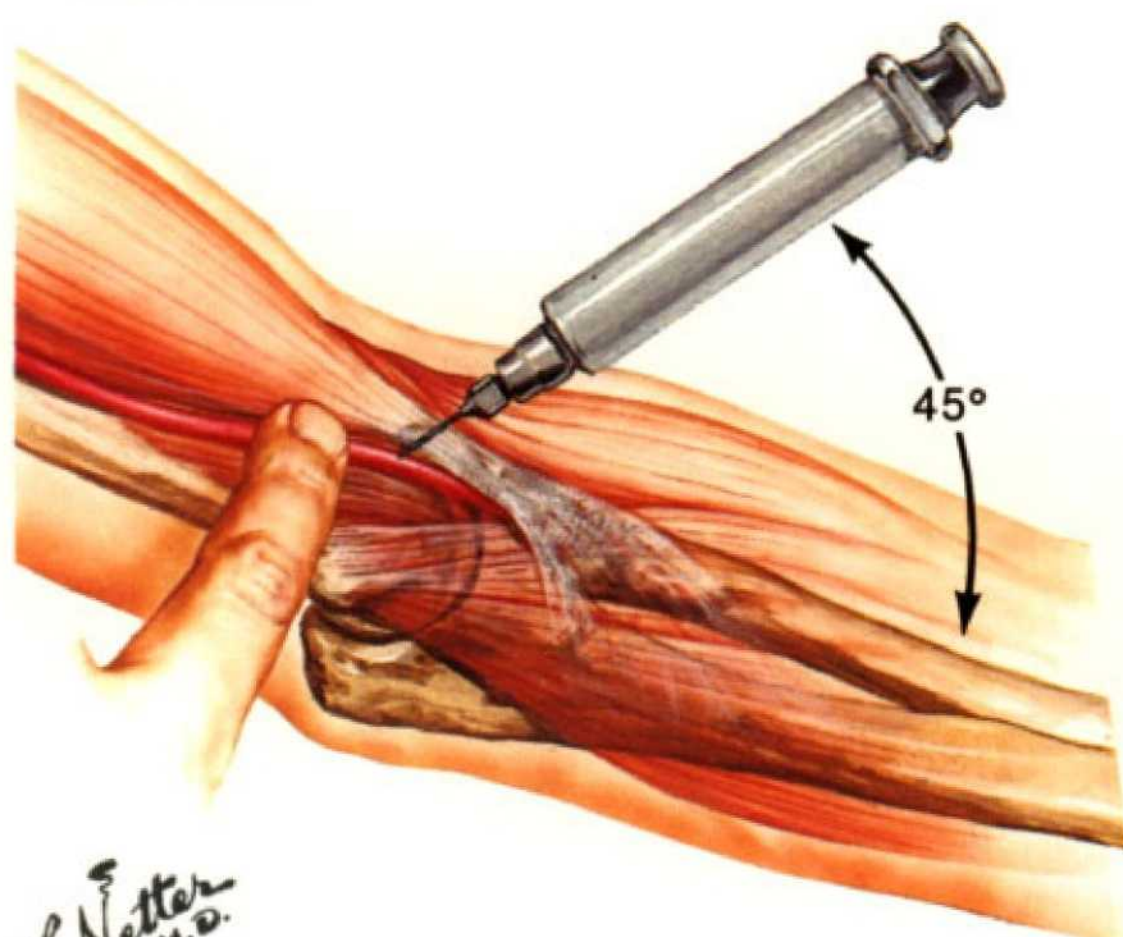
喘息発作が上述の治療に反応しない場合には、副腎皮質ホルモンを与えてもよい。しかし、副腎皮質ステロイドの最大効果は、静注または筋注後数時間経ないと現われないのが普通である。プレドニゾン（他の副腎皮質ステロイドはこれに換算する。表VI、91頁）を

上腕動脈穿刺



1. 皮膚を消毒。肘窩のすぐ上に触れる動脈の両側に1%プロカインを注入して動脈を麻酔し、かつ安定させる。

2. No. 18または20の針を動脈に挿入。この針には十分なヘパリンで濡らした注射筒(針の死腔をヘパリンで満たしておく)をつける。注射器の内筒には少し陰圧をかけておく。



3. 血液が入ってこないときには、針を徐々に抜き、拍動性の血液が現われるまで操作する。血液が出てくれば、注射筒をしっかり持ち、検査に必要な量の血液を採取する。気泡を入れないようにする。



4. 針を動脈から抜いたら、出血を防ぐために指で5分間穿刺部を圧迫する。血液の入った注射筒は、蓋をして氷の上に置き、直ちに測定に供する。

F. Netter M.D.
© CIBA

成人では初め40~80mgを静脈内に投与する。治療第1日中に、プレドニゾン200~400mgまで与えてもよい。患者の反応を見ながら、投与量を加減する(小児用量は92頁に記載)。

急性発作の治療にあたり、感染があれば適当な抗菌療法を始めること、水分量を補正し酸素を吸入させることなどは、補助的な療法として極めて重要である。その他、去痰剤、エフェドリンの経口投与などを行ない、また、もし患者が注意深い監視下にある場合にはイソプロテレノールの吸入を行なってもよい。しかし患者が上記のエピネフリンおよびアミノフィリンを用

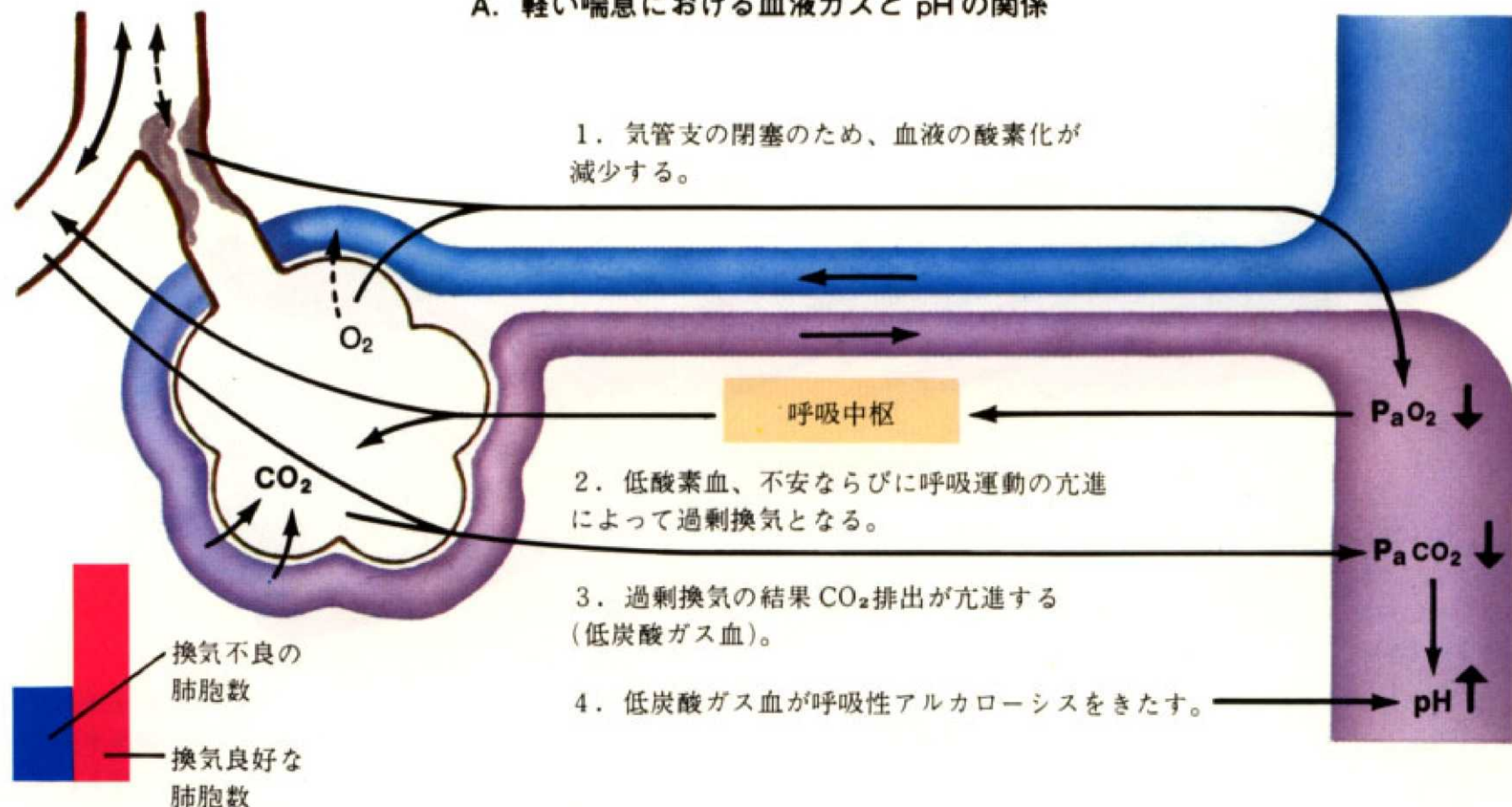
いる療法に反応しない場合には、入院の適応となる。

喘息発作重積状態の治療

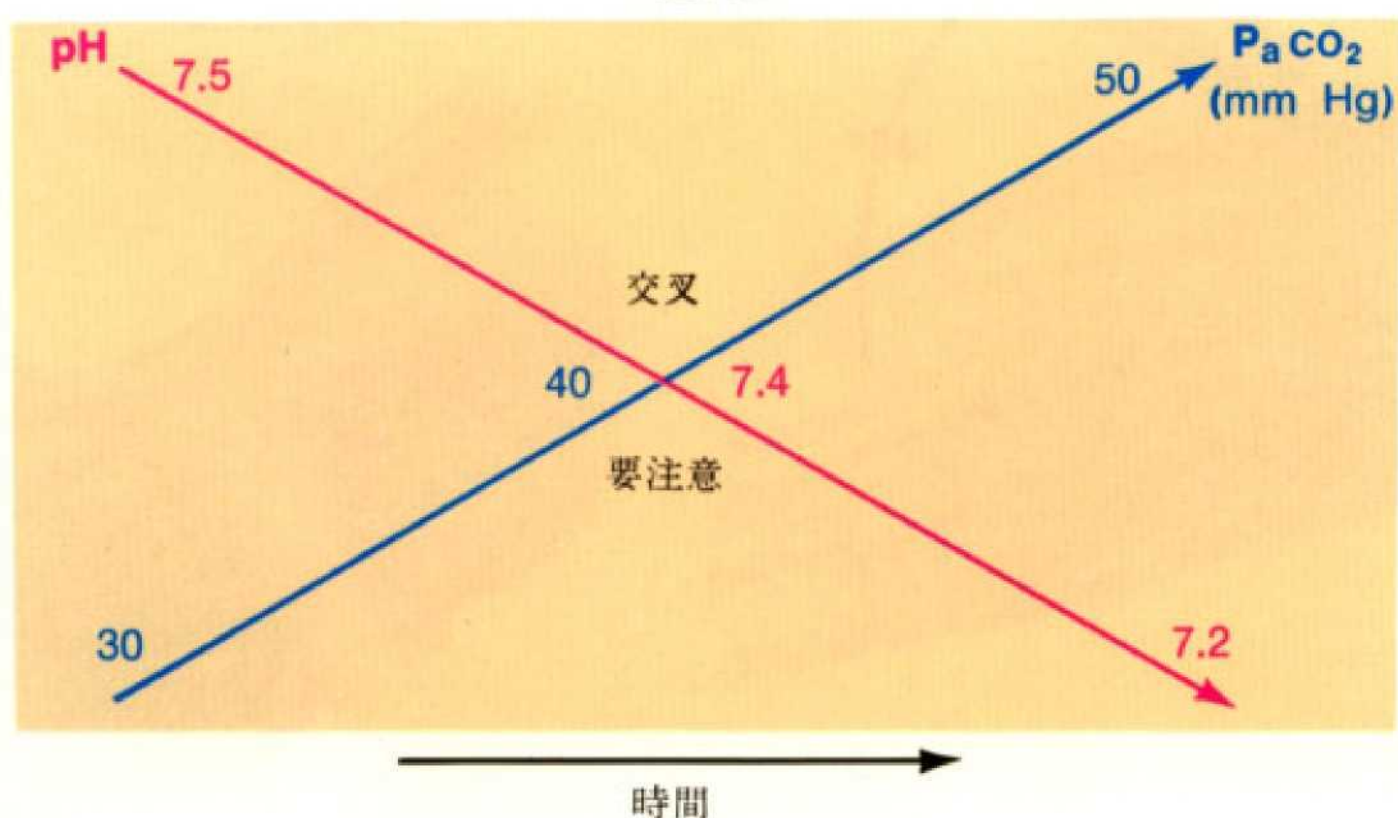
喘息発作重積状態(status asthmaticus)は、呼吸窮迫を伴う緊急事態で、しかも急性発作に対する一般的な治療法に抵抗し、患者と医師の双方に負担をかけるものである。発作重積状態の患者は集中的な看護と持続的な監視を必要とするので、集中医療ができる施設または呼吸器専門施設に入院させる必要がある。

重篤な喘息患者にみられる極度の気道閉塞は、多数

A. 軽い喘息における血液ガスと pH の関係

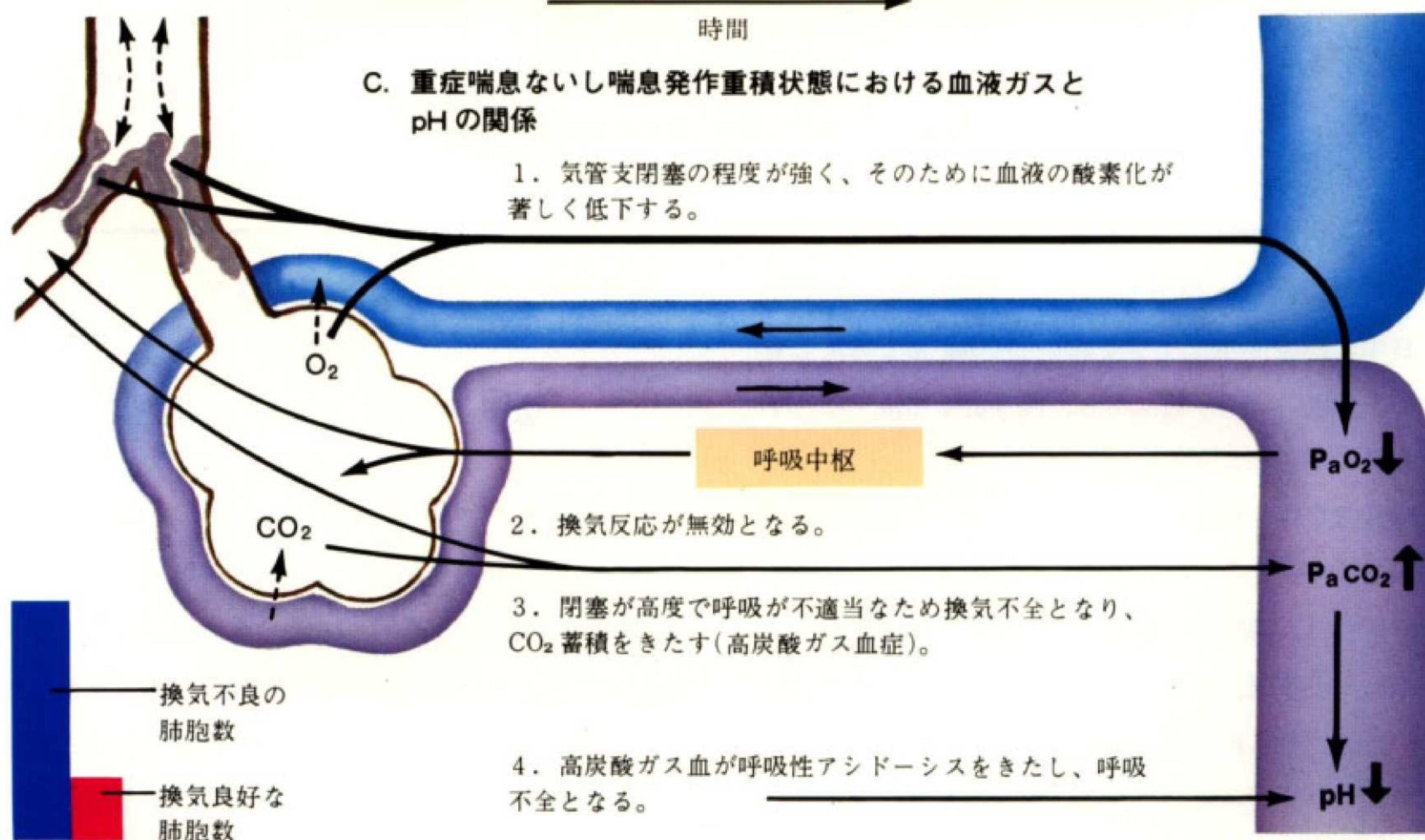


B. 交叉相



F. Netter M.D.
© CIBA

C. 重症喘息ないし喘息発作重積状態における血液ガスと pH の関係



の因子によっておこっている場合が多い。こういう閉塞は呼吸不全を招くおそれがあるので、基盤にある原因をつきとめ、それを修整するべくあらゆる努力を傾ける必要がある。

血液ガスおよび pH の変化

と、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ の重大な障害 (73頁) がおこり、その結果として、動脈血の酸素ならびに炭酸ガス分圧および pH に一定の変化がおこる。実際、重症喘息患者では、驚くべき速さで低酸素血が危険な程度にまで発展し、しかも、少なくとも初期には炭酸ガスの貯留はみられない。この状態から突然死に至ることがある。

血液ガスおよび pH の変化は、簡単な臨床的観察で定量的に知ることができないが、一定の非特異的な症候からこれを推定することはできる (表 V)。なお血液ガス像と FVC および $FEV_{1.0}$ の変化とは、必ずしも平行しておこるとは限らない (それでも、一般に FVC と $FEV_{1.0}$ が低下すると P_aO_2 が下がる傾向があり、また FVC が 1 リットル以下になれば高炭酸ガス血がしばしばみられる)。このような非定量的症候との関連はかなりの変動があり、さらに生化学的状态を正確に記録する必要もあるので、どうしても血液ガスと pH とを測定しなければならない。この測定は、ガス交換の変動、ことに治療に対する反応を経時的に知るために、反復実施する必要がある。

動脈血を採る最も便利な方法は、上腕動脈または橈骨動脈の穿刺である。その正しい方法は、図 24 に示した。そこに図示してある諸々の注意事項は、血液中の酸素および炭酸ガスの測定に重大な誤まりを来たさなために必要なものである。血液ガスと pH の測定結果を読むための参考に、採血時に呼吸している空気中の酸素濃度を記録しておかなければならない。

動脈血ガスと pH とのデータに基づいて、喘息患者の臨床状態は次のように分類できる。

第 I 相 P_aO_2 は正常 ($\geq 85\text{mmHg}$) または軽度 to 減少 ($75\sim 84\text{mmHg}$)。ヘモグロビン酸素飽和度 (S_aO_2) は保たれている ($\geq 94\%$)。 P_aCO_2 は正常 (40mmHg) または軽度 to 減少。 pH は正常 (7.40) あるいはややアルカリ性 (> 7.42)。これらの所見は、無症状の患者あるいは非常に軽い小発作のときにみられる典型的

な所見である。肺活量測定、ことに呼吸速度の検査でも、肺機能の軽い障害がみられる。

第 II 相 早期には、低酸素血 および低炭酸ガス血 ($P_aCO_2 < 35\text{mmHg}$) とがみられる (図 25A)。呼吸性アルカローシスがあるが、これは種々の程度まで代償され得る。このような像は、かなり重症の慢性喘息状態あるいはかなり重症の急性発作でみられる。肺機能も障害されている。この程度の閉塞は、気管支拡張剤投与などの治療にしばしば反応する。

さらに強い閉塞がおこると、 P_aO_2 は $55\sim 70\text{mmHg}$ の範囲まで低下し、 S_aO_2 は $85\sim 90\%$ の間にあり P_aCO_2 は 30mmHg 以下となる。呼吸性アルカローシス ($pH > 7.50$) が発現してくる。この像は、急性のかなり重症の発作、あるいは発作重積状態の初期にみられる。肺活量測定では、流量および肺気量の諸指数が著明に悪く、気管支拡張剤に対する反応は不定である。

第 III 相 これは交叉相 (crossover phase、図 25B) で、患者が酸素を補われない限り低酸素血が著明で、 P_aCO_2 は逆に正常範囲にあり、pH も同様である。肺活量測定値は著明な異常を示す (この第 III 相の重要性については 86 頁で論ずる)。

第 IV 相 換気低下に重篤な低酸素血 ($P_aO_2 < 55\text{mmHg}$ 、 $S_aO_2 < 85\%$)、高炭酸ガス血 ($P_aCO_2 > 45\text{mmHg}$)、および呼吸性アシドーシス ($pH < 7.35$) が合併する。この像の典型的なものは、喘息発作重積状態がさらに進行した段階でみられる (図 25C)。この時期では、気管支拡張剤投与に対する反応は弱い、またはまったくみられない。

第 I 相では、無症状の患者でも、ガス分布の小さな異常と $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ 比の障害のために、軽い低酸素血症を示すことがある。軽度の慢性喘息患者もこのカテゴリーに入るが、この場合には、 P_aO_2 は一般に第 I 相の症例に比べると低い ($60\sim 70\text{mmHg}$) 傾向がある。患者でも、一過性にもっと強い低酸素血になることがあふ。通常、こういう発作は気管支拡張剤による治療に反応するが、この時期には酸素吸入を行なうことが望ましい。

喘息発作重積状態の初期には第 II 相の像がみられ、

気道閉塞過程の重篤度と動脈血の低酸素血症の程度が密接に平行する。発作のこの時期には、患者は必ず肺細胞過剰換気をきたす。これは頻呼吸（呼吸数の増加）とは異なり混同してはならない。実際には、過剰換気と頻呼吸とは共存することがある。

肺細胞過剰換気は、動脈血の炭酸ガス分圧が減少したとき（低炭酸ガス血症）におこると考えられている。

炭酸ガスの産生（ $\dot{V}CO_2$ ）が一定であると仮定すれば正味の肺細胞換気量（ $\dot{V}_A$ ）は動脈血炭酸ガス分圧（ P_aCO_2 ）におよそ反比例する。従って、正味の肺細胞換気量が適当であるか否かは、臨床的には P_aCO_2 による換気は正常であり、 $P_aCO_2 > 40\text{mmHg}$ ならば肺細胞換気の低下を、 $P_aCO_2 < 40\text{mmHg}$ ならば正味の肺細胞過剰換気があると考えられる。

過剰換気をきたす因子としては、肺内の伸展受容器から始まる反射、低酸素血症、呼吸運動の増大、代謝性需要、不安状態、恐怖などがある。この過剰肺細胞換気から低炭酸ガス血および急性（あるいは慢性）呼吸性アルカローシスに至る。このような代償的に増大した換気によって、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ 比正常の肺細胞・毛細管単位から炭酸ガスが効果的に除去されるが、動脈血の酸素分圧を著明に上昇させることはできない。すなわち、正常の換気が行なわれている（ $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ が正常の）肺細胞・毛細管単位は S 型の酸素解離曲線の平坦部の所ですでに最大限に働いているが、一方、換気の悪い肺細胞・毛細管単位は酸素分圧を効果的に上げるほど働くとができない。その結果としての動脈性低酸素血の程度は、換気の悪い肺細胞・毛細管単位と換気の良いそれとの比率によって決定されるものであり、従って、低酸素血の程度は閉塞の量と直接平行する。

第Ⅱ相の後期においては、動脈血の炭酸ガス分圧は 35mmHg から $20\sim 15\text{mmHg}$ という低値にも下がることがあり、このような低値はしばしばさらに重大な発作であることを示す。発作重症状態の患者は、この時期には次のような像を示す。すなわち P_aO_2 50mmHg 、 P_aCO_2 20mmHg 、 pH 7.55 、 S_aO_2 $75\sim 80\%$ （図25B）。気道狭窄が進行すると、多数の肺細胞・毛細管単位におけるガス交換が障害されるようになり、呼吸運動がおける

強められて患者の能力を越えるに至る。分時肺細胞換気量と有効肺細胞換気量とともに低下すると、肺細胞の換気低下がおこる（図25C）。これが第Ⅳ相で、その特徴は、著明な低酸素血、高炭酸ガス血（第Ⅱ相の低炭酸ガス血と対照的）、および急性の呼吸性アシドーシス（第Ⅱ相後期の呼吸性アルカローシスと対照的）である。これらの不吉な現象は、徐々にまたは急激におこる。pH が急変すると、通常、身体の緩衝作用はこれに対処できない。

重症の喘息患者が第Ⅳ相の像を示すときには、一般に人工呼吸をしてやる必要がある（95頁）。なぜならば、このような重大な臨床的および生化学的な状態は死亡率が高いからである。治療すれば、呼吸不全とその機能的影響を必ず補正し得る。経時的に、血液ガスと pH の測定を行なわなければならない。

早期の効果的な過剰換気の時期（第Ⅱ相）から肺細胞換気低下の時期（第Ⅳ相）へ進行する途中で一過性の交叉相になるが、この時期の動脈血の炭酸ガス分圧と pH は比較的正常値に近い（図25B）。この臨界期は診断上重要な時期で、その間、酸素分圧は低い。しかし患者が酸素補給を受けている場合には、ヘモグロビン酸素飽和度は奇しくも正常値を保っていることがあ

る。この一過性の交叉期には、動脈血の炭酸ガス分圧と pH は、それぞれ低炭酸ガス血、呼吸性アルカローシスから高炭酸ガス血、呼吸性アシドーシスへと移行するので、この時期の血液ガスと pH 値が正常である。医師は、これがおそらく第Ⅳ相の始まりを示すものであると認識しなければならぬ。そして治療法を適切に改変し、または強化しなければならぬ。このような警告は、臨床的に改善しつつあるために動脈血の炭酸ガス分圧と pH が正常値を示す患者には、あてはまらないことはいふまでもない。

多くの患者で、無制御な酸素療法のため、あるいは鎮静剤やトラソキマイザーが呼吸を抑制するために、進行性の肺細胞低換気が医原性に惹起されたり増悪される（93頁）。

喘息発作重症状態における動脈血の血液ガスおよび pH の変化は、もともと気管支と細気管支の閉塞によるものであるから、気道の開通性を確立し維持するこ

分泌物の排出と気道の清掃

A. 適当な水分補給(経口、静注、気道に湿気を与える)



B. 去痰剤、粘液溶解剤(経口、静注、エロゾル)



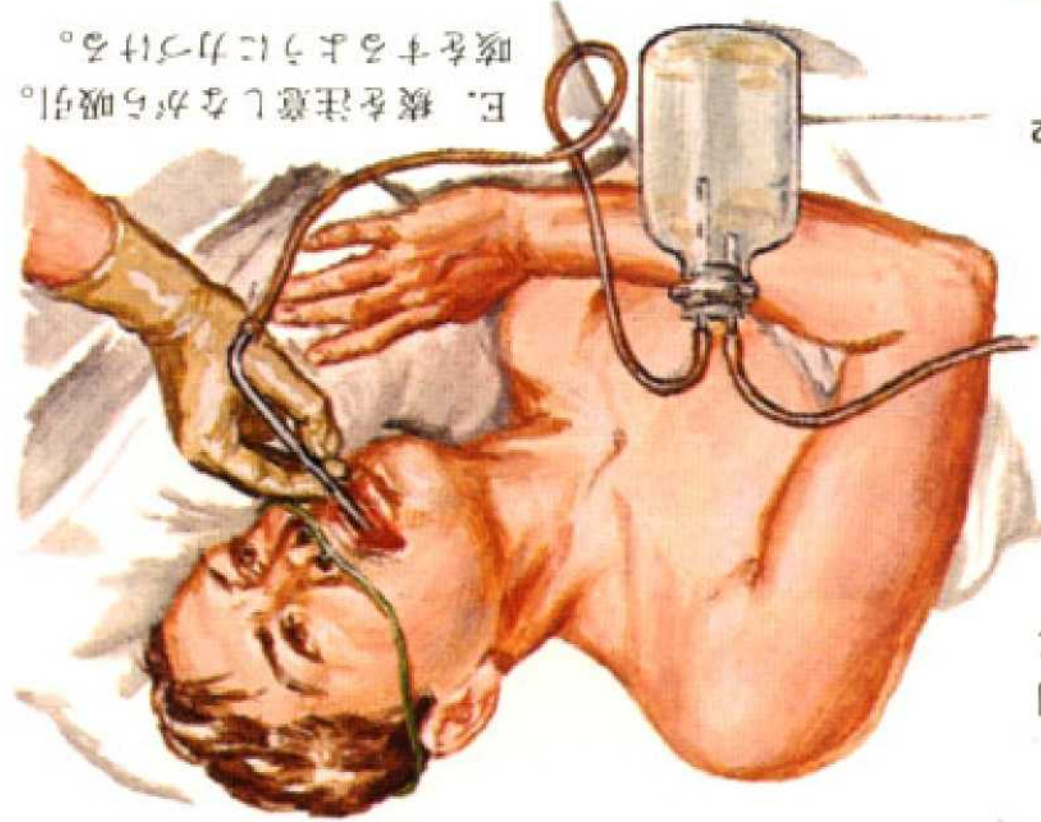
C. 喀痰の培養と感受性検査。結果がわかりあえ、抗生物質



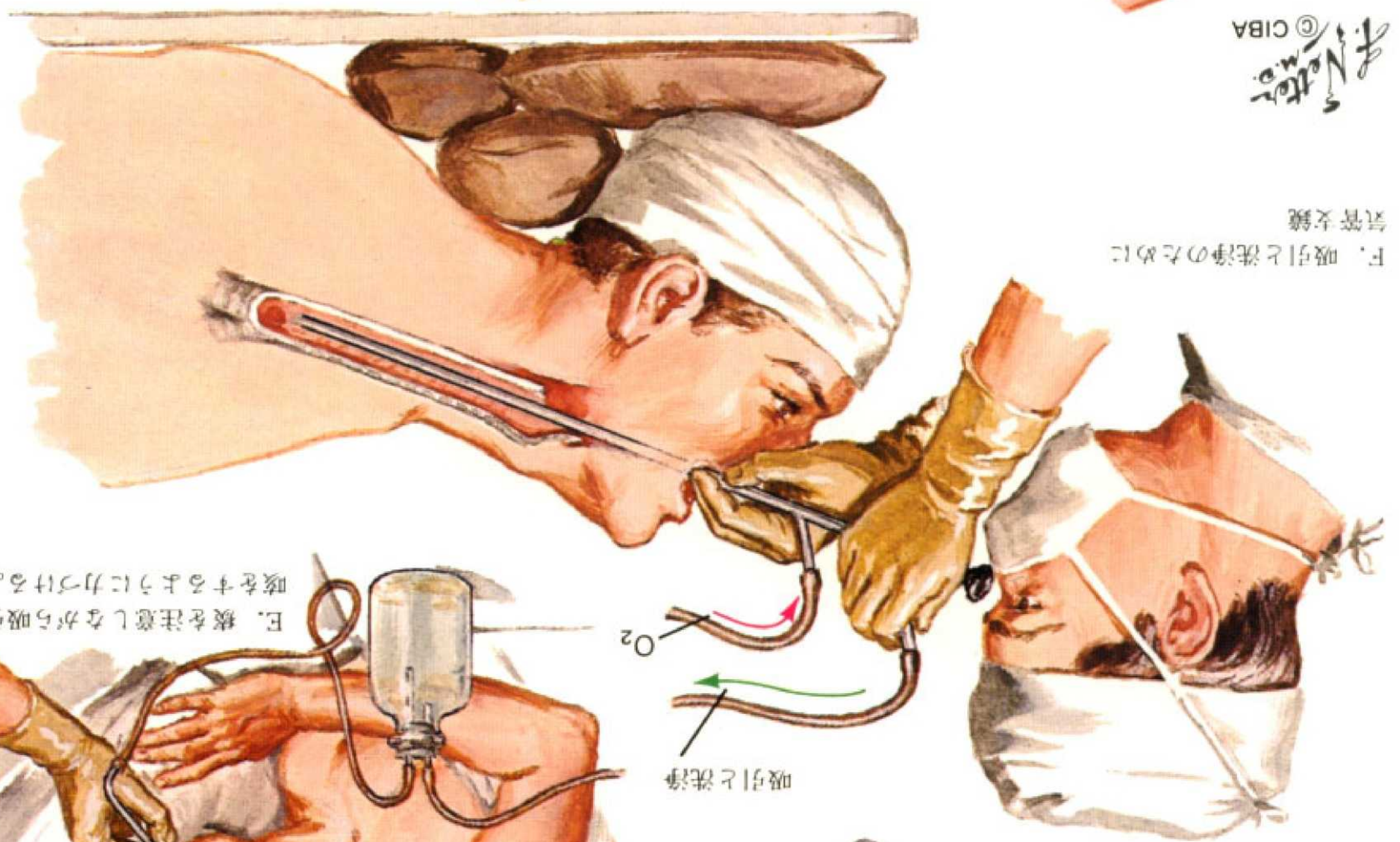
D. 気管支拡張剤(IPPBを用いることもある)



E. 痰を注意しながら吸引。咳をするようにカフする。

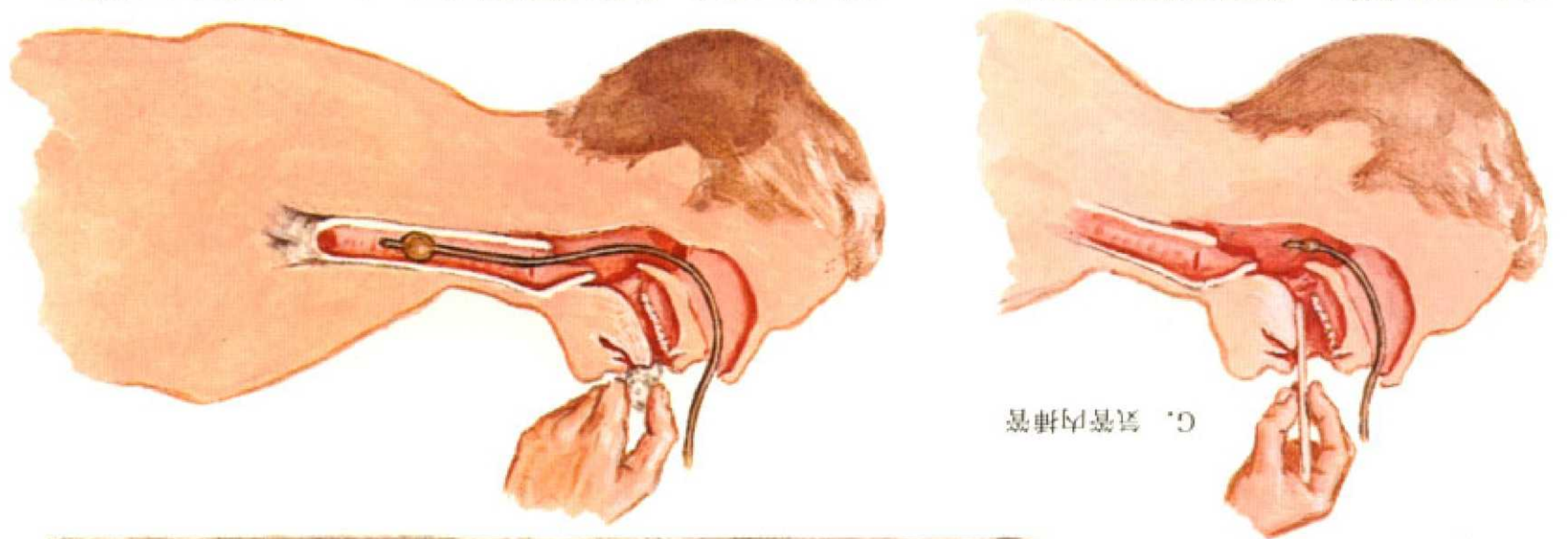


F. 吸引と洗浄のために気管支鏡



© CIBA
F. Notter

G. 気管内挿管



カテテルを挿入。喉頭内の位置を舌圧子と光で確認

舌を前方に引く。患者に深呼吸をさせ、チューブを速やかに気管に進入させる。先のバルーンを膨らませる。以後、人工換気を行なうことができる。

とが基本的に重要である。前述したように、この閉塞は、本質的に気管支収縮、炎症、ならびに分泌物の存在によっておこるものである。

分泌物の可動化と気道の浄化。 気管支および細気管支の分泌物は、細菌またはウイルスの感染あるいは免疫学的に生じたものである。感染は、直接の炎症過程あるいはアレルギー機序によって喘息発作重積状態を惹起することがある。また、二次感染がすでにおこっている発作を増悪したり、引き延ばしたりすることがある。正確な病因菌をすぐに同定できない場合が多いので、喀痰標本のグラム染色所見と病歴から得られる情報に基づいてまず最初に用いる抗生剤を選択する。その後の治療は、喀痰培養と菌の感受性検査の成績に基づいて行なう。耳および副鼻腔の感染の有無を徹底的に探索する必要がある。というのは、このような肺外感染巣が喘息発作重積状態の引き金になったかも知れないからである。

アレルギーと感染を制御すると同時に、分泌物および細胞崩壊産物を早く排出させることが、喘息発作の終息に役立つ。図26に示したように、気道の浄化には多くの方法を試みる必要がある。

1. 適当な水分補給。喘息発作重積状態の患者は、しばしば脱水状態にある。それは、水分摂取の不足、不感蒸泄による水分喪失（発熱や頻呼吸および過呼吸による）、また小児では咳のあとの嘔吐によるものでその結果、分泌物は濃縮される。吸気あるいは治療に用いた酸素の水分含量が低いと、この乾燥機序が増強され分泌物が停滞されやすくなる。喘息発作重積状態における死亡の原因は、脱水と血液量の減少に関連しているとされている。従って適当量の水分を、経口的または静脈内に与えなければならない。体重70kgの平均的な成人なら、一般に1日3～4リットルで十分である。同時に、吸気または酸素には、湿度を一層高めるために加温された噴霧加湿装置を利用する。超音波ネブライザーは辛抱できない患者がよくあるが、間歇的になら使用できる。

2. 去痰剤ならびに粘液溶解剤。分泌物を軟らかくするには、適当な水分補給と吸気の加湿とが最も有効なようであるが、去痰剤も用いられる。ヨードカリ液の

経口投与、ヨードナトリウムの静注は、効果があるようである。ただし、痒感や発熱などのアレルギー症候つまり副作用がおこることがある。塩化アンモニウムグアヤゴール・グリセリン、その他の経口去痰剤がしばしば用いられるが、有効性についての確実な証拠はない。

粘液溶解剤も、噴霧または気管内注入の形で投与される。粘液性あるいは膿性の分泌物には、N-アセチルシステインが用いられる。DNA線維（壊死に陥った細菌、炎症細胞に由来する）を含む膿性分泌物には、膵臓由来のDNA分解酵素を用いて酵素的に液化することが試みられる。N-アセチル・システインの投与は、気管支過敏症患者に気管支収縮をおこすことがよくあるので、注意深く用いなければならない。噴霧（ネブライザー）で与える場合、5～10%のN-アセチル・システイン3～5mlに200倍イソプロテレノール0.5mlを混じて用いる。この薬剤は、気管支鏡の実施中に注入して後に吸引するというも行なわれる。DNA分解酵素療法も、時に気管支収縮をおこすことがある。その投与法は、5万単位（生食水溶液）を1日4回エロゾールとして、または直接注入する。

3. 分泌物の除去。分泌物が軟らかくなったら、これを咳嗽、吸引、あるいは気管支鏡下での洗浄などによって除去しなければならない。痰を伴った効果的な咳が出る場合には、体位を頻繁に変えたり、胸部を軽く叩いたり、また咳をすることを勧めたりすることによって、分泌物を排出しやすくする。咳を抑えることは、呼吸の抑制と分泌物の濃縮とをきたすおそれがあるので、一般的には薦められない。しかし、咳によって気管支収縮がさらに増悪することがあるので、稀には注意しながら咳を抑制することもある。

吸引は、有効な咳ができない患者や衰弱した患者、あるいはすでに気管内に挿管されている患者では行なう必要がある。規則正しい時間間隔で分泌物を吸引する。この操作の間に低酸素血がおこるのを防ぐためには、酸素を補給し、また吸引操作が適切でなければならない。気道粘膜を傷つけるような操作をしてはいけない。

気管支鏡下の洗浄は、分泌物を排出できず、吸引も

A. 手動式ネブライザー： $\frac{1}{200}$ イソプロテノール0.25~0.5mlを2~5ml生食水に溶解して用いる。2回分を毎6時間まで

深い吸気と同時にバルブを搾る。息をとめる。



B. ガス噴射式ネブライザー：

心臓に対する中毒作用を知っておくこと

過剰投与に注意

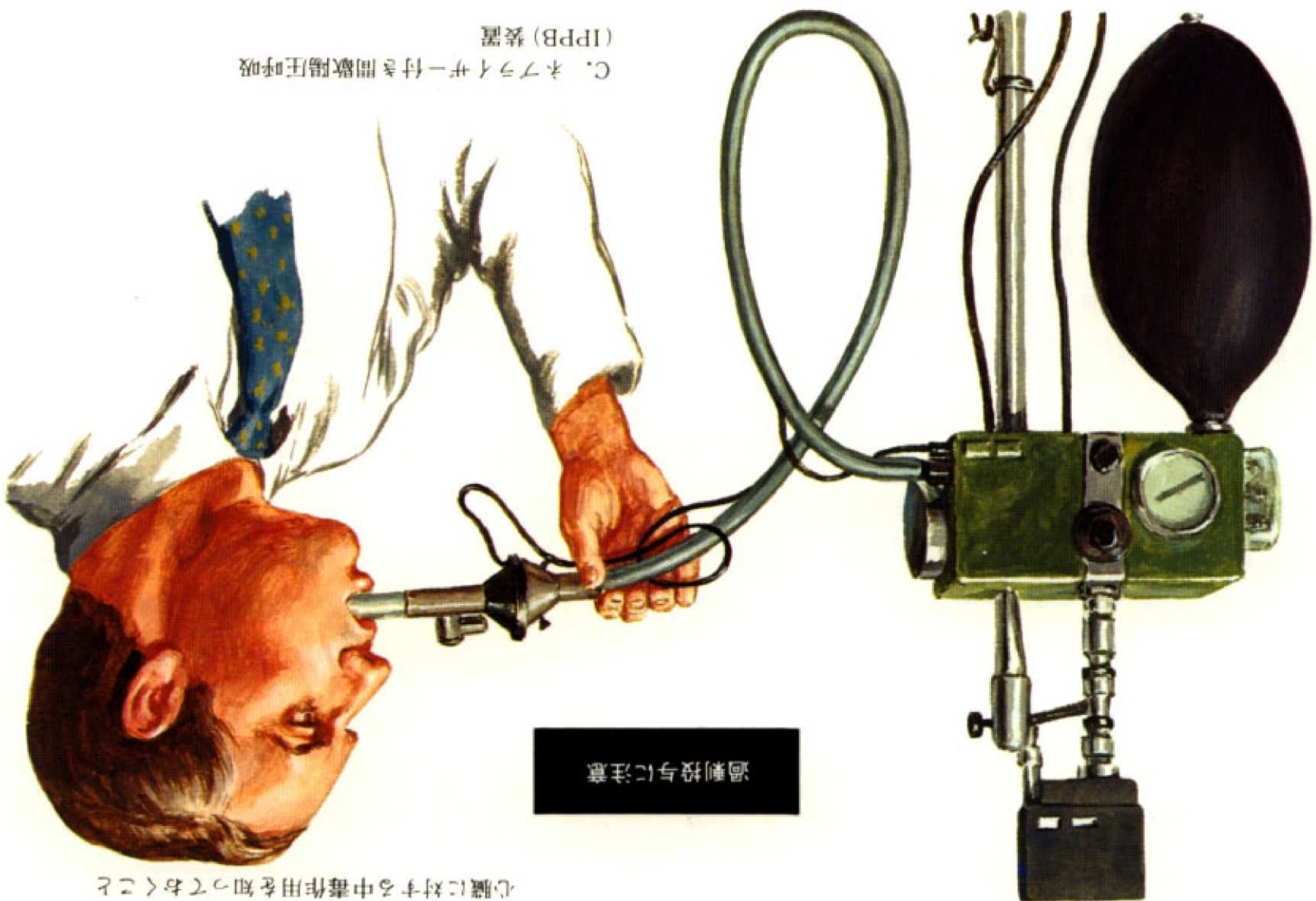
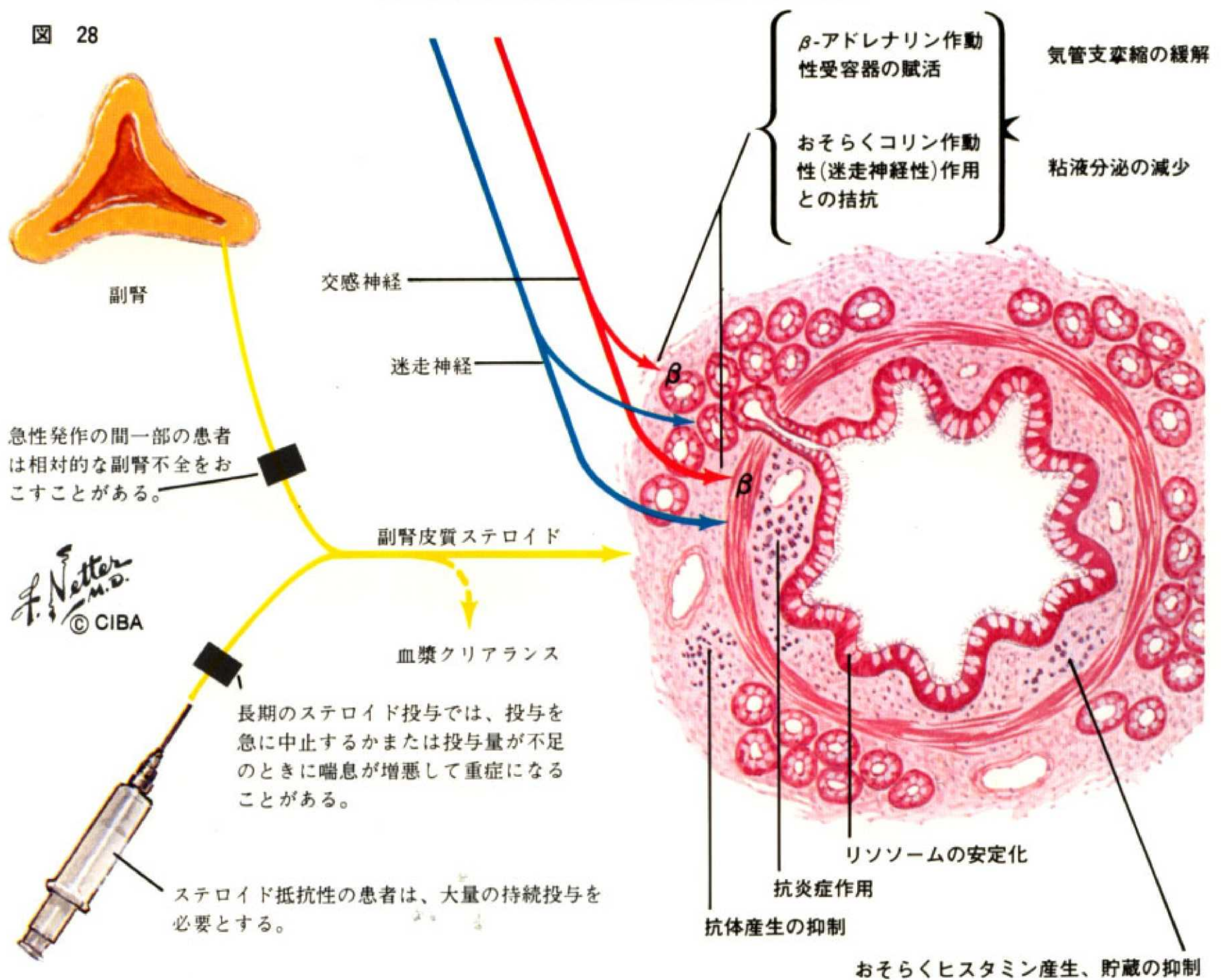


図 28



成功しなかったような患者（例えば、粘液栓のために1つの肺葉が無気肺になったような場合）で必要となる。極度に衰弱し、また重症の閉塞がある患者では気管支鏡で分泌物を除去すると劇的な改善がみられる。等張食塩水や粘液溶解剤を気管支鏡を通して注入し、分泌物を液化して、直ちに吸引する（図26）。

気道閉塞が重篤な場合には、気道の開通性を確保するために気管内挿管が必要になる。気管内挿管をすれば、分泌物除去、酸素補給の直接通路ができ、また人工呼吸にも便利である。患者にとっては、経鼻気管挿管の方が経口気管挿管よりも楽である。気管内に管が入っていることによる合併症は、一般に避け得るものである。この合併症としては、喉頭、気管の圧迫による壊死とその二次感染、さらに狭窄をおこす可能性などである（軟らかいカフ cuff をつけた管は粘膜損傷をおこしにくい）。管を深く入れすぎて、一方の主気管支にまで入ることのないように注意しなければなら

ない。注意深い看護が必要で、分泌物が管の中に付着することは避けなければならない。

気管切開は、通常は必要ない。実際、気管支喘息患者では、なるべく気管切開を行なわない方がよい。救急の場合でも、これが適応になることは稀である。しかし、上部気道の閉塞のため、あるいは気管内挿管の長期使用による合併症のために気管切開が必要になったときには、手術室で、気管内チューブをそのままにして手術を行なう。

気管支収縮の治療。 喘息の治療では、気管支収縮を解除する薬物療法が基本になる。前述（図13、59頁）のように、臨床で用いられる気管支拡張剤は、2つのカテゴリーに分けられる。1つはカテコラミンのように β 受容器に作用するもの、他の1つはホスホジエステラーゼという酵素を阻害するものである。どちらの型の薬剤とも、cyclic AMP の組織内濃度を高める。

1. カテコラミン類。エピネフリンは α -および β -

アドレナリン作動性効果を併有しているが、 β 作用が優越する。急性喘息発作時のこの薬剤の使用法については、既に述べた（59頁）。

イソプロテレノールは、速効性で強力な β -アドレナリン作動系刺激剤であるが、通常エロゾールとして用いられる。投与法は200倍液0.25～0.5mlを2mlの生食水に混じ、普通の噴霧器または間歇陽圧呼吸（IPPB）器で、例えば毎6時間というようなスケジュールで与える（図27）。小児では、イソプロテレノールの静注が有効なようである。エピネフリンと同様、イソプロテレノールも注意深く投与しなければならず、過剰投与は避けねばならない。実際、頻脈とか他に説明のつかない不整脈が、この過剰投与によると考えられることが多い。従って、喘息発作重積状態の患者を治療している間は、投薬記録を常に検閲する必要がある。

エピネフリンならびにイソプロテレノールは、気道閉塞を救い呼吸の機械的仕事量を軽減する治療剤として有効なことは明らかであるが、次のような3つの有害な副作用をおこすことがある。すなわち、患者が治療に抵抗性となる可能性があり、また気道閉塞の増強、ならびに動脈血酸素分圧の低下がおこる。

エピネフリンを投与されている患者が抵抗性になるのは、同時に呼吸性アシドーシスが存在することに関係しているかもしれない。呼吸性アシドーシスを重炭酸ソーダの投与で補正し、動脈血炭酸ガス分圧を他の

支持療法で低下させると、この問題は解決することが多い（95頁、99頁）。

イソプロテレノール使用による気道閉塞の増強が報告されている。予期されなかったこの気管支収縮作用は、おそらく β 遮断作用をもつ代謝物の生成によるもので、これが患者の状態を悪くし、症状の持続をもたらす原因であろう。イソプロテレノールを中止すると症状は改善する。

イソプロテレノールを投与されている患者の一部で気道閉塞が減退し、換気が改善しているのに、動脈血酸素分圧が逆に低下するのがみられることがある。これは、心臓の β_1 受容器が刺激され、肺血管床が拡張することと相まって肺血流量が増大するが、この増大した血流は、なお換気不十分な肺胞・毛細血管単位をも灌流するために、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ 障害を増強する結果となるものと考えられる。病院では、動脈血酸素分圧の低下は酸素療法で容易に補正することができる。

2. メチルキサンチン類。アミノフィリン（テオフィリン・エチレンジアミン）は、最も有用で強力なキサンチン製剤である。前述（図13、61頁）のように、これは、ホスホジエステラーゼを阻害することによってcyclic AMPの細胞内濃度を高める。アミノフィリン投与後、肺活量は増加し、気道抵抗は低下する。この効果は数時間持続する。アミノフィリンの心血管系における副作用はカテコラミンより少ないので、この薬剤は、とくに高血圧、甲状腺機能亢進あるいは心疾患のある患者に有用である。アミノフィリンの投与量については、既述（82頁）のとおりである。

3. 副腎皮質ステロイド剤・副腎皮質ステロイドは多彩な作用を有し（図28）、それによって他の治療法が無効な喘息症状を著明に消退させることがある。薬理的には、 β -アドレナリン作動性受容器におけるカテコラミンの効果を増強し、またホスホジエステラーゼを阻害する可能性がある。喘息発作重積状態では、副腎皮質ステロイドは正に救命的であるといわねばならない。早期に投与するのが望ましいが、ことに危険な状態にある患者、あるいは発作重積状態に陥る前にこの療法を受けていた患者では、とくに早期に与えねばならない。

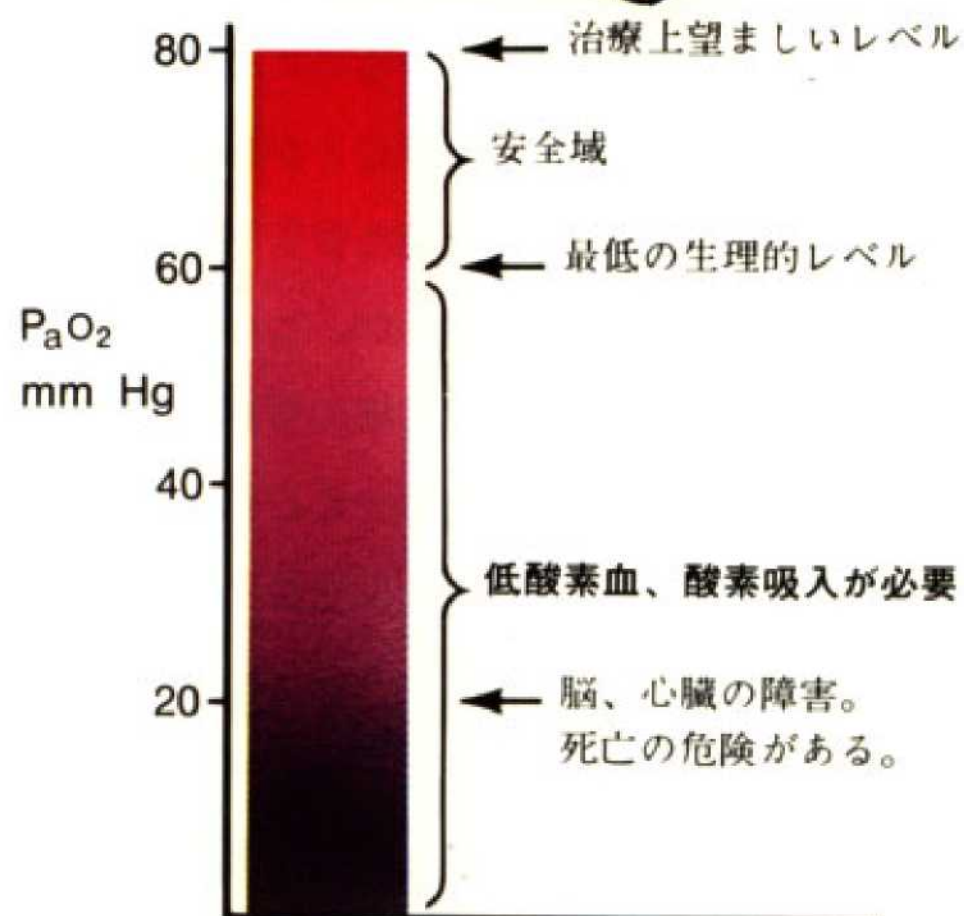
表 VI
種々の副腎皮質ステロイドの相当量

	相当量 (mg)
Hydrocortisone	20
Prednisolone	5
Methylprednisolone	5
Prednisone	5
Methylprednisone	4
Triamcinolone	4
Dexamethasone	0.75



PaO₂、PaCO₂およびpHは血液ガス分析器で読みとる

F. Netter M.D.
© CIBA



酸素による換気抑制に注意。酸素供給量の調節で直ちに調整できなければ人工呼吸を開始しなければならない。

一般に大量投与が行なわれる。プレドニゾン40～80mg（他の製剤の相当量については表Ⅵを参照）を、当初に静注で与えなければならない。1日量は300～400mgの範囲である。必要な場合には、1日量をさらに増量する。小児の喘息発作重積状態におけるプレドニゾン投与量は2mg/kg/24時間である。投与量は臨床症状が軽快して減量しても差支えないと考えられるようになるまでは、この量を持続すべきである。副腎皮質ホルモンは、突然に中止してはならず、投与量は漸減すべきである。この注意は、小児では副腎皮質の抑制が成人よりもはやくおこるので、とくに重要である。

副腎皮質ステロイドの正確な投与量を決めることは難しいが、血漿中の11-ヒドロキシコルチコステロイド量を最低1.5μg/mlにするような投与量ならば、浮腫と炎症を抑制し、肥満細胞を安定化するのに十分なようである。副腎皮質ステロイド投与の生物学的な効果の判断に有用な今1つの指標は、好酸球数が100/mm³以下に減少することである。すなわち好酸球減少をきた

し、これを持続するように投与量を加減することが可能である。ACTHは、喘息発作重積状態の患者にはすすめられない。それは、副腎皮質がすでに最大限まで刺激されていると考えられるからである。

喘息発作重積状態の患者を短期間副腎皮質ステロイドで治療する場合には、その望ましからぬ副作用はそれほどみられない。しかし、長期療法を行なうと、副腎機能抑制、浮腫、高血圧、糖尿病の悪化、感染の増悪または拡大、骨粗鬆症、筋障害、大腿骨または上腕骨骨頭の無菌性壊死、被膜下白内障、出血を伴う消化性潰瘍、精神病、偽脳腫瘍、低カリウム血性アルカローシスなどをきたすことがある。これらの副作用をいくらかでも防ぐべく、カリウムを投与し、ナトリウムを制限（1g/日以下）し、血清電解質や血糖を測定し、制酸剤を投与しなければならない。患者を注意深く継続的に監視することによって、初めて副作用の発現を最小限に止めることができる。

価値の少ない薬物療法。 喘息発作重積状態の治療において、理論的または経験的な理由から時々用いら

れるが、必ずしも有効とは限らない薬物療法がいくつもある。例えば、抗ヒスタミン剤はヒスタミンの拮抗物質としての作用から有効であろうと期待されるが、明白な効果はみられない。実際、抗ヒスタミン剤は粘液性分泌物を乾燥させるので、一般には用いるべきでない。同様に、抗コリン作動性薬物も粘液性分泌物を乾燥させるので、アトロピンなど市販のこの系統の薬物も喘息発作重積状態の患者には用いるべきでない。この注意は、ある種の抗コリン作動性物質に気管支拡張作用が証明されているにもかかわらず、守らなければならない。

鎮静剤は、喘息発作重積状態の患者には注意して用いなければならない。それは、時に死亡の補助的原因となり得るからである。急性喘息発作時には、不安状態が極めて顕著な徴候であるため、鎮静剤が誤用されやすい。しかし、この不安状態を抑えても、基盤にある気道閉塞やそれに伴う血液ガスの異常は補正されない。実際、呼吸抑制が気づかれないことの危険さは、いかに強調してもしすぎることはない。鎮静された患者は、静かで、不安を表現することも少なく、呼吸運動も激しくないし、喘鳴も軽い。こういう所見は、うっかりすると患者の状態がよくなったものと誤解される。特別の場合に鎮静剤またはトランキライザーが必要であると考えられたならば、最少量を与え、血液ガスの変動を監視しなければならない。患者がレスピレ

ーター(96頁)で管理されている場合には、鎮静剤の害は一般にずっと少ない。

鎮静剤の場合と同じような注意が、モルヒネやメペリジンなどの麻酔剤についてもあてはまる。こういう薬剤の利点よりも、呼吸中枢の抑制あるいは咳嗽の抑制という欠点の方がはるかに大きい。

サリチル酸剤、ペニシリン、ヨード剤、インドメサシンは、薬剤アレルギー反応をおこす可能性があるので、注意して使用しなければならない。

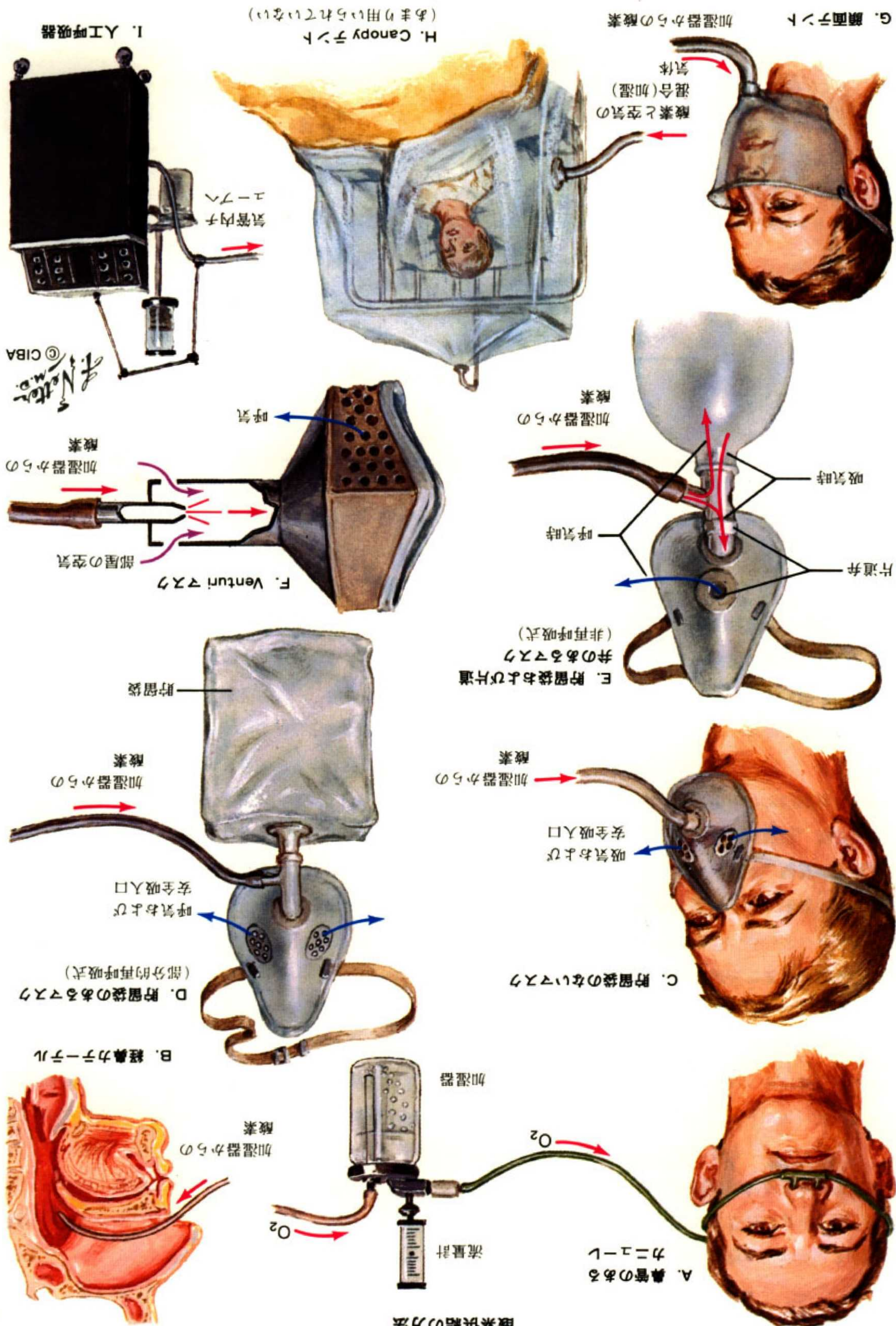
酸素療法 酸素を与えることは、喘息発作重積状態の患者に対する基本的な治療法である。動脈血酸素分圧(P_aO_2) 20~25mmHg 以下の値が2~4分間以上続くと、脳、心臓、腎臓に非可逆的な傷害をきたし、これがさらに続くと死亡するに至る。軽度の低酸素血でも、脳症、肺高血圧、心不全、肝障害、気道抵抗の増大など、数えきれないほどの生理学的障害ならびに代謝の変調をきたすことがある。

赤血球量、酸素・ヘモグロビン親和性、心拍出量、全身循環が正常である場合、 P_aO_2 が60~70mmHg、それに平行してヘモグロビン酸素飽和度(S_aO_2)が85~90% という値が最低の生理的な標準値と考えられる。しかし、 P_aO_2 値はもっと高い値(80~100mmHgの範囲)を選ぶ方がよい(図29)。こういう高い値にしておくと、とくに吸引を行なう場合とか、気管支拡張剤で P_aO_2 が下がる傾向のある場合(91頁)のため

表 VI
酸 素 補 給

装置の種類	O_2 濃度(%)	特 徴
経鼻カニューレ、鼻管	22~35	快適であるが湿度が低い
Venturi マスク	24、28、または35	供給量正確、特定の流量において濃度が一定、時に不快、加湿可能
貯留袋のないマスク	35~65	使用簡便、やや不快
貯留袋のあるマスク	40~100	片道弁をつけなければ、炭酸ガスを再呼吸させることになる
非再呼吸式貯留袋のあるマスク	希望通り	適当な加湿が可能
顔面テント	30~55	辛抱しやすい、湿度十分
Canopy テント	可変(50まで)	湿度十分であるが、患者に近づきにくい。小児の方が適当
人工呼吸器	可変(100まで)	酸素濃度を適宜調節できる。湿度適当

酸素供給の方法



の安全域ができる。

適当な酸素濃度を得るために、種々の装置が用いられる(図30)。こういう装置は、すべて吸気中の酸素濃度を21%以上にすることができる(表Ⅶ)。

喘息発作重積状態にある患者の P_aO_2 は、平均する

と50～70mmHgの範囲にある。従って、吸気中の酸素濃度は30～50%が一般に適当である。しかし多く

の患者は P_aO_2 が50mmHg以下にもなり、この場合に

は吸気中の補給酸素の濃度をもっと高くする必要があ

る。吸気中の酸素濃度とは別に、経時的に動脈血酸素

の測定を行なって、酸素療法が適切に行なわれている

という証拠をつかんでおかなければならない。それ

は、患者の P_aO_2 が酸素・ヘモグロビン解離曲線の下

降部に一致する場合には、低酸素血が急激に進行する

からである。

タンクあるいは壁の供給口から出てくる酸素は完全

に乾燥しているので、分泌物の乾燥を防ぎ、それによ

る気管支の刺激を最小限に抑えるために、これに湿度

を与えることが絶対に必要である。

多く一部の喘息患者で、酸素を与えたために換気が

低下することがある。これは、小児の方に頻度が高い

ように思われる。その機序は複雑であるが、呼吸調節

における P_aCO_2 と P_aO_2 との相対的な重要性による

ものである。少数の喘息患者では炭酸ガスに対する化

学受容器の感度が低下していると推測され、その結果

P_aCO_2 が上昇しても呼吸が刺激されず、それに代わ

って低酸素血が主要な刺激となる。しかし不幸にして

換気を増大するための刺激としては、 P_aO_2 は極めて

低値(50～60mmHg以下)にならなければならない。酸

素を与えて P_aO_2 が上昇すると、呼吸に対する唯一の

刺激がそこで除かれたことになる。そうして、低酸素

血があり、炭酸ガスがますます蓄積するにもかかわらず

ず、換気は低下したままとなる。こういう場合には、

即刻、患者の状態を再検討し、その上で適当な酸素化

と炭酸ガス除去を確保するために、人工呼吸器を装置

する必要がある。しかし、ここで強調しておかなけれ

ばならないのは、換気抑制をおこすおそれがあるから

といて、酸素補給を止めてはいけないということ

である。治療の最終目標は、 P_aO_2 を生理的範囲に上

けるまで酸素を与えることに他ならない。酸素による換気低下がおこれば、それは別の合併症として、それに応じた治療を行なえばよい。

酸素濃度が50～60%以上の空気を数日吸入させる

と、酸素中毒(上皮の損傷、無気肺)がおこり得る。

P_aO_2 が100mmHg以上になっても、酸素中毒の危険

性に比べると利益は少ない。従って、 P_aO_2 の生理的

範囲を保つのに必要な最小濃度の酸素を吸入させる

ことが望ましい。なお、混合弁を使わないで圧規定型の

人工呼吸器を使用するときには、注意が必要である。

このような装置は、40%にセットしておいても90%の

酸素を供給することがあるからである。場合によって

ヘリウムと酸素の混合気体(ヘリウム濃度75%)を用

いることができる、これによって酸素中毒の発生を防ぐ

ことができるであろう。

機械による換気 換気不全は、喘息発作重積状態

の危険で、しばしば致死的な時相であり、機械による

換気が必要とする。換気不全は急速におこり得る。こ

とに小児では気道が細く粘液栓で容易に閉塞されるの

で、急激に換気不全に陥りやすい。喘息発作に対する

他のすべての治療に抵抗し、しかも P_aCO_2 が50mmHg

pHが7.20かまたはそれ以下ならば、補助換気が必要

があると考えられる。また P_aCO_2 が毎時5～10mmHg

上昇し、これを制御し得ないときも、 P_aCO_2 がほぼ

50mmHgになれば、人工換気が必要である。時には、

患者の臨床状態(前述の酸素による換気低下または無

呼吸)によって、生化学的測定値がそれほどになる

前に補助換気が適応となり得る(図29)。しかし、人

工呼吸器の使用は、あわてて向こう見ずに決めるてはな

らない。臨牀的ならびに生化学的観察を持続的に行な

った結果に基づいて、決定すべきである。

人工呼吸装置の型には、補助呼吸型と調節呼吸型と

がある。前者では、呼吸器は患者自身の呼吸努力によ

って動かされ、またこれと同調して働く。後者では、

呼吸の力と時間調節とは人工呼吸器が引受ける。

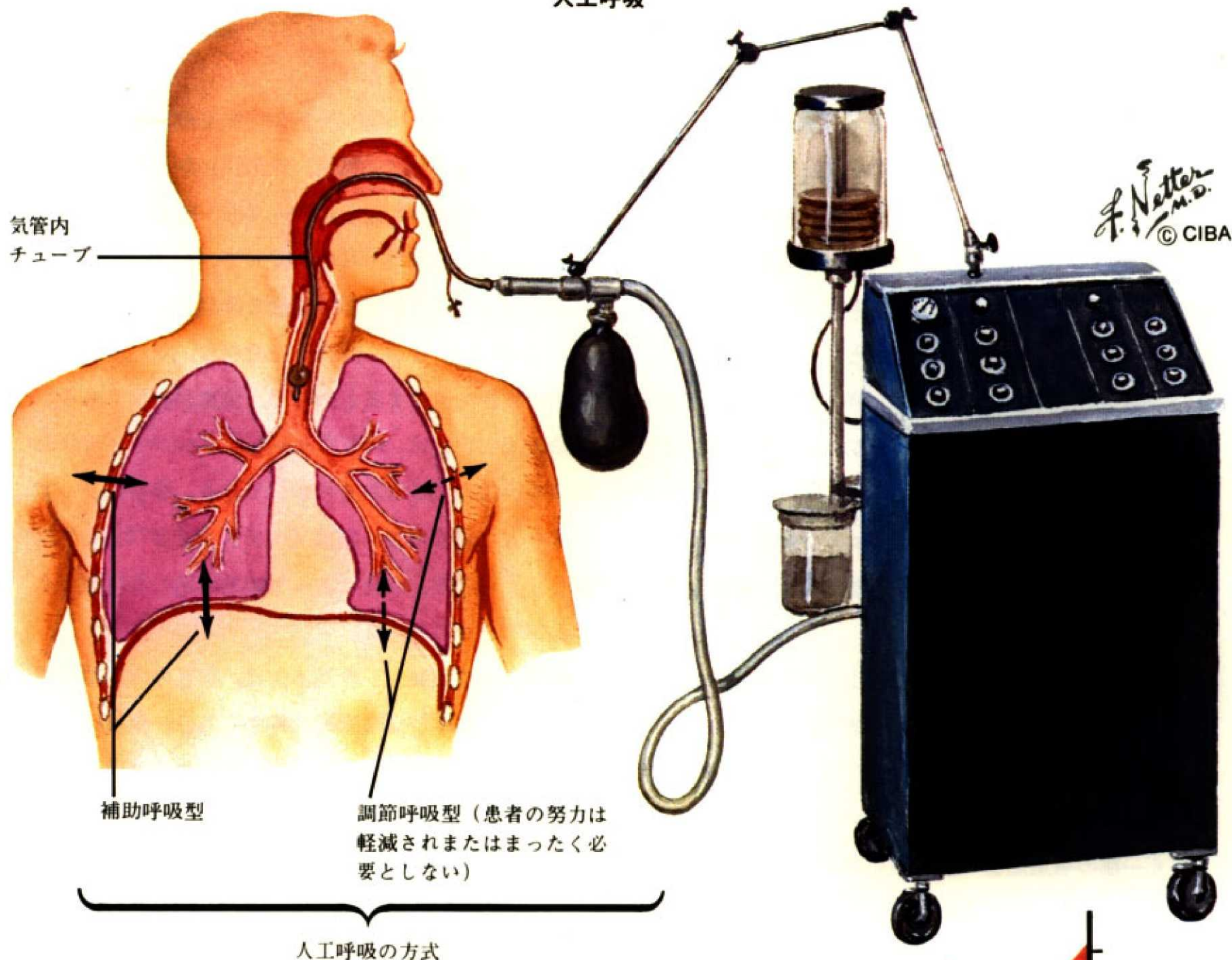
協力的な患者ならば、一般のIPPB装置を間歇的に使

用する(例えば2～4時間毎に10分間)と、エロゾー

ル投薬(とともに気管拡張剤)を行ない、また換気を改

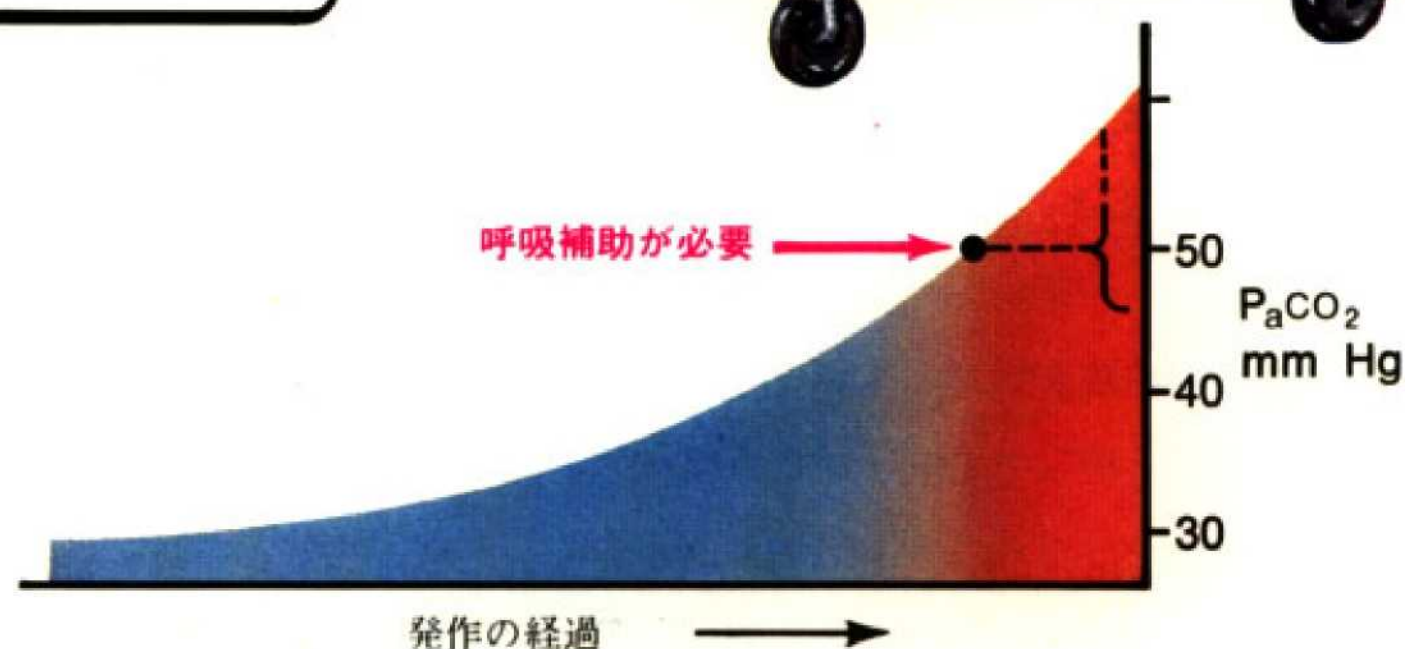
善し、胸部の運動を軽減するのにある程度役立つ。し

人工呼吸



人工呼吸の方式

原則的基準：急性発作中、 PaCO_2 が 50 mmHg まで上昇したとき



かし、協力を拒否する患者が呼吸不全に陥ったときには、持続的な換気装置が必要となる。

補助呼吸型人工呼吸器は、患者が協力的な場合にのみ、持続的に使用できる。亢奮、疲労困憊、錯乱あるいは頻呼吸がおこり、動脈血ガス状態の悪化が進行する場合には、調節型人工呼吸器が必要となる。それによって、喘息発作の基盤にある病変が解消するまでの間、無効な呼吸パターンを減らし、過大な胸郭運動を楽にしておくことができる。

容量規定型の装置はより均一な換気ができ、回路の圧を高くすることができる。換気速度を低くし、1回

換気量を大きくすることによって気流の乱れを少なくし、換気が一層均一に分布するようになる。閉塞した肺区域からのガス排出が適当に行なわれるためには、吸気：呼気の時間比を1：2または1：3にするのが望ましい。例えば、成人では1分間の呼吸数を10～12とし、1回換気量を800～1200ml (15～25ml/kg) とする。

多くの患者は、人工呼吸器とよく同調する。しかし一部の患者は装置の作動に抵抗し、硫酸モルヒネ、鎮静剤、あるいはクラーレ様の薬剤までも用いないと換気装置に適応しないことがある。

このような場合の呼吸抑制を達成するには、モルヒネの投与量を注意深く決定しなければならない。成人患者では、初回に2～5mgを静注するのが適当で、後は少量を周期的に与える。総量で30mg以上のモルヒネを必要とすることは稀である。ジアゼパムまたはバルビタール剤の適正量でも、鎮静させることができる。サクシニル・コリンは、1mg/kgを静注すると筋麻痺をきたすことがある。最近、パンクロニウム・ブロミドは非分極性の筋弛緩剤として喘息患者に有用であるとされている。

換気補助に関連する種々の問題についての詳細な論議はこの論文の範囲を越えるが、いくつかの危険については強調しておかなければならない。薬剤の使用は副作用がおこる可能性を伴っている。これらの副作用としては、低血圧、持続的な呼吸抑制、心拍出量の減少などがあるが、注意深い検査によってこれらを見出しなければならない。人工換気の際に予期されるその他の合併症としては、胃腸出血、胃拡張、腎不全、分泌物による気管内チューブの閉塞、喉頭や気管の傷害または壊死、無気肺、不整脈、心筋梗塞、気胸、肺塞栓、院内感染と菌血症、低血圧（平均肺血圧の高値によって静脈環流が妨げられることによる）、医原性過剰換気（人工呼吸器によっておこり、低炭酸ガス血症を伴うことがある）医原性低酸素血または高酸素血、気管内チューブの偶発的な不正位置などがある。

患者の継続的な検査によって、次の3つの目的を達成しなければならない。それは、（1）機械による換気の有効性を決定すること、（2）薬剤の副作用あるいは換気による合併症の発生を早期に検出または予見すること、（3）基礎にある喘息発作の適切な治療方針を決定すること、以上の3つである。

人工呼吸装置の有効性は、経時的な動脈血ガス測定によって確認しなければならない。さらに、患者の臨床的な一般状態を知るために、診察を頻繁に反復する必要がある。その際、次のような特異的な指標も反復チェックすべきである。すなわち、生命徴候、心電図、胸部X線写真、喀痰（量、肉眼的特徴、培養）、血清電解質および浸透圧、分時換気量（呼吸数と1回換気量の積、すなわち $\dot{V}_E = f \times V_T$ ）、有効肺コンプライアンス

（1回換気量の流量0の時点における換気装置の最大圧、すなわち $C_{eff} = V_T / P_{peak}$ ）、体重、摂取水分ならびに排泄水分の総量、および必要な場合には中心静脈圧などである。

生理的死腔の1回換気量に対する比（ V_D / V_T ）は $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ 障害の指標となるもので、しかも経時的な検査が可能である。この比は、呼気の炭酸ガス分圧（ $P_E CO_2$ ）と動脈血炭酸ガス分圧（ $P_a CO_2$ ）とを同時に測定し、Bohrの式を生理的死腔計算用に改変した計算式を応用して、次のように算出できる。

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{[P_a CO_2 - P_E CO_2]}{P_a CO_2}$$

この比が正常値の0.3以上に上昇することは、無効換気が多いことを示す（死腔が病的に増大することは、分時換気量がそれに比例して増加しない限り、肺泡換気の相対的な減少を意味する）。この値が0.5～0.6あるいはそれ以上になるということは、1回換気量の50～60%が効果的ガス交換に参加していないスペースに分布していることを示す。 V_D / V_T 比を経時的に追跡するならば、これは患者を人工呼吸器から離すための指標として用いられる。すなわち、臨床症状の改善が同時にみられ、この値が0.5未満になれば患者を人工呼吸器から離し始めてもよいことを示す。

患者のガス交換状態を示す今1つの指標は、酸素勾配（oxygen gradient）である。これは、肺泡空気（ $P_A O_2$ ）と動脈血のそれ（ $P_a O_2$ ）との差であり、 $A-aDO_2$ と表現される。この勾配を経時的に測定することによって基礎にある $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ 障害の程度がわかり、従って患者の経過を知り得る。例えば、もしも動脈血酸素分圧（ $P_a O_2$ ）が前値の60mmHgから100mmHgに上昇し、一方、その時点で分時換気量および吸気の酸素濃度が不変ならば、肺泡空気から動脈血への酸素移送は増大しているに違いない。すなわち、 $A-aDO_2$ の低下は、酸素移送の改善を反映する。このような改善は、 $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ 障害の改善ならびに閉塞機転の消失を示すものである。

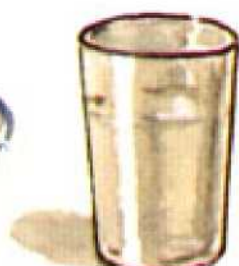
肺泡の酸素分圧（ $P_A O_2$ ）を、直接測定することはできない。それで、 $A-aDO_2$ を計算するには肺泡の酸素分圧（ $P_A O_2$ ）を、次のような肺泡気算出式によ

喘息患者の一般管理原則

良い生活法



栄養に富み、
アレルギーの
ない食餌



自由な液体
摂取



適当な休養
と睡眠



合理的な肉体的活動と
運動

一般に避け
るべきもの



過 労



湿 気



揮発性化学物質



タバコの煙



極端な温度



人ごみや感冒にかかって頭痛と
か呼吸器症状のある人



カビの生えた地下室



職場でおこる障害

避けるべき
環境因子



花粉、その他
のアレルゲン



掛布



縫いぐるみの玩具



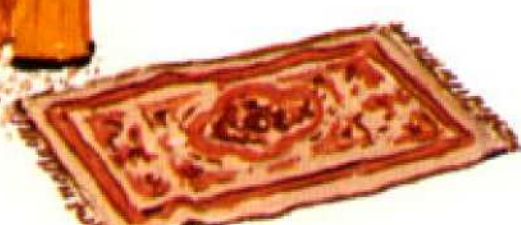
塵埃



羽毛の枕



誘発する薬剤



絨緞、膝掛

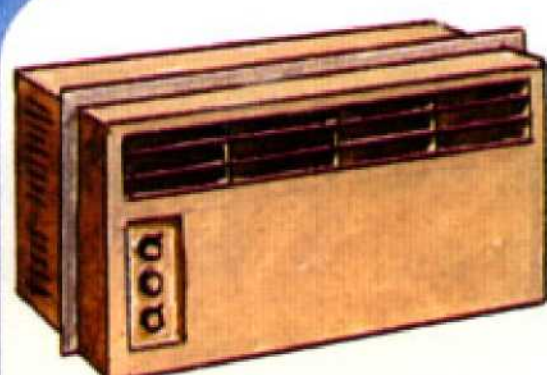


毛布



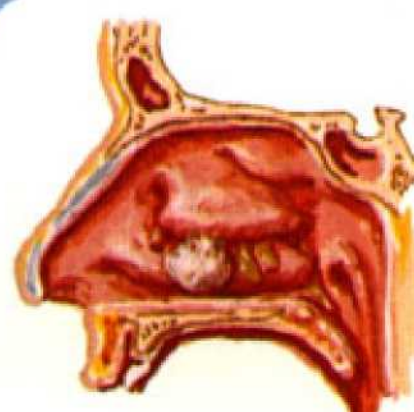
ペット

機械的また
はエレクト
ロニクスに
よる方法

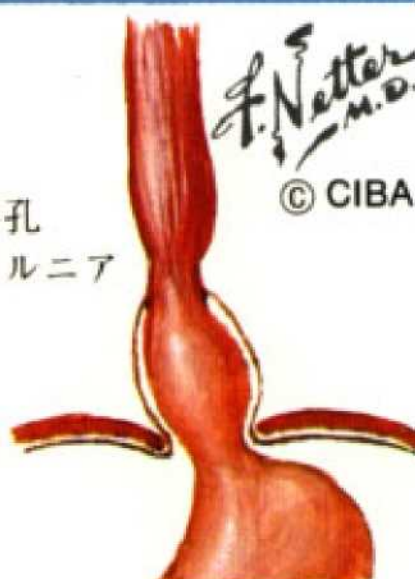


エアコンディショナー、
加湿器、フィルター、
電子空気清浄器

誘発因子の除去
または制御



副鼻腔の感染、
鼻ポリープ



裂孔
ヘルニア

F. Netter
M.D.
© CIBA

って計算する。

$$P_A O_2 \cong P_I O_2 - \frac{P_A CO_2}{RQ}$$

$P_A CO_2$ は $P_a CO_2$ に等しく、呼吸商 (respiratory quotient, RQ) は1と仮定することができるので、上の式は次のようになる。

$$P_A O_2 \cong P_I O_2 - P_a CO_2$$

$P_I O_2$ を知るためには、酸素濃度(%)に、大気圧から水蒸気分圧 (47mmHg) を引いた数値を掛ける。これを簡単な式で表わすと、

$$P_A O_2 \cong [吸気中の O_2 (\% \times) (大気圧 - 47)] - P_a CO_2$$

となる。

実際には、 $P_a O_2$, $P_a CO_2$, ならびに吸気中の酸素濃度を同時に測定しなければならない。 $P_A O_2$ が算定されれば、 $A-aDO_2$ の計算は $P_A O_2$ から $P_a O_2$ を差引けばよい。大気を呼吸しているときのその正常値は10~15mmHg である。この $A-aDO_2$ を経時的に測ることは、患者の経過を知るのに有用である。

喘息発作重積状態における酸塩基平衡障害。 呼吸性アルカローシスまたは呼吸性アシドーシスをきたす機序については、すでに詳述した(83~86頁、図25)。激しい人工換気による過剰換気で $P_a CO_2$ が急激に低下して呼吸性アルカローシスになると、患者は痙攣、低血圧、無呼吸をきたし、死に至ることさえある。こういう結果になることは、人工呼吸器の送気量を適正な分時換気量にまで下げることで回避できる。

呼吸性アシドーシスについては、論理的な治療法は肺胞換気を改善することである。しかし、もし重症のアシドーシス ($pH < 7.20$) があれば、重炭酸ソーダ (初回量45~90mEq) を換気の改善がみられるまで、徐々に静注する。あるいは、成人の重炭酸ソーダの全投与量をミリ当量で計算することもできる。正常の重炭酸塩濃度 (25mEq/L) と測定した重炭酸塩濃度との差に体重 (kg) の $\frac{1}{2}$ を掛ける。当初、全量の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ を与えてよい。 pH は約 7.30 にまで修正するのがよい。ナトリウムの制限が必要な場合には、ナトリウムを含まないトロメタミン溶液を代用することができる。しかし、この薬剤は換気を抑制することがあるので、

注意する必要がある。

心血管系の虚脱、あるいは重篤な低酸素血がおこると、とくに幼児や小児では代謝性アシドーシスがおこることがある。また、喘息と無関係に下痢その他がおこった場合にも、代謝性アシドーシスを招くことがある。治療は、臨床症状と生化学的所見の両方を勘案して行なわなければならない。

代謝性アルカローシスは、嘔吐や胃内容の吸引、利尿剤、副腎皮質ステロイドの長期投与などによる塩素イオンまたはカリウムイオンの欠乏によっておこり、適切な補充療法が必要である。他に説明のしようのない換気低下は、非代償性の代謝性アルカローシスに関連していることがある。医師がこのような酸塩基平衡障害を解析するには、ノモグラムを用いると便利である。

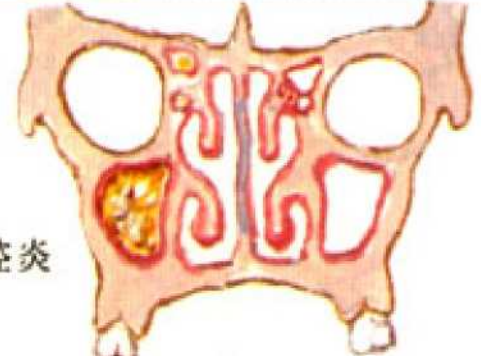
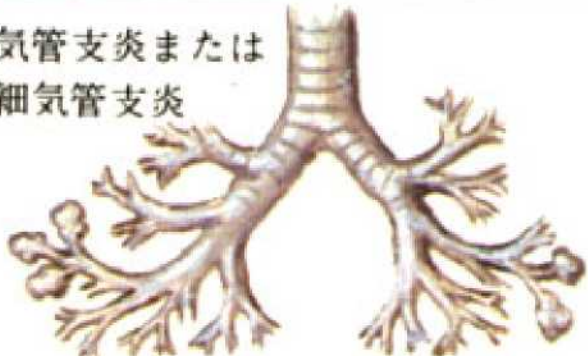
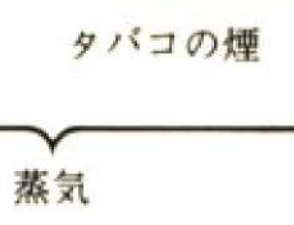
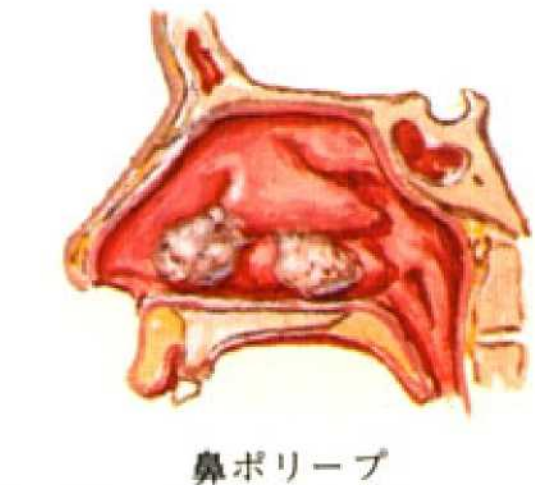
長 期 管 理

喘息患者の長期管理の目的とするところは、喘息症状の発来と呼吸機能障害の進展とを防ぐことにある。もし予防が不可能なら、対症療法が目標となる。いうまでもなく、初診患者が喘息発作重積状態、またはそれほど重症でなくても急性発作をおこしている場合には、発作を解消することを優先しなければならない。その他、適切な検査と鑑別診断 (図21、77頁) を考慮することが必要である。

前述 (44頁) のように、喘息をおこすについては多くの異なった刺激が相互に関連している可能性がある。ので、長期管理のためには多種の治療法を試みる必要がある。こういう多種の試みは、次のカテゴリーに分けることができよう。すなわち、一般的健康法、環境の整備、ならびに逃避療法 (avoidance therapy)、心理学的管理、薬物療法、減感作療法、その他種々の療法などである。

一般健康法、環境整備、逃避療法。 一般健康法は、喘息患者の生活様式の一部に組み込まなければならない。これには、栄養の改善、アレルゲンのない食餌、液体の自由な摂取、適当な休息と睡眠、ならびに適当な肉体的活動と運動などがある (図32)。なお、患

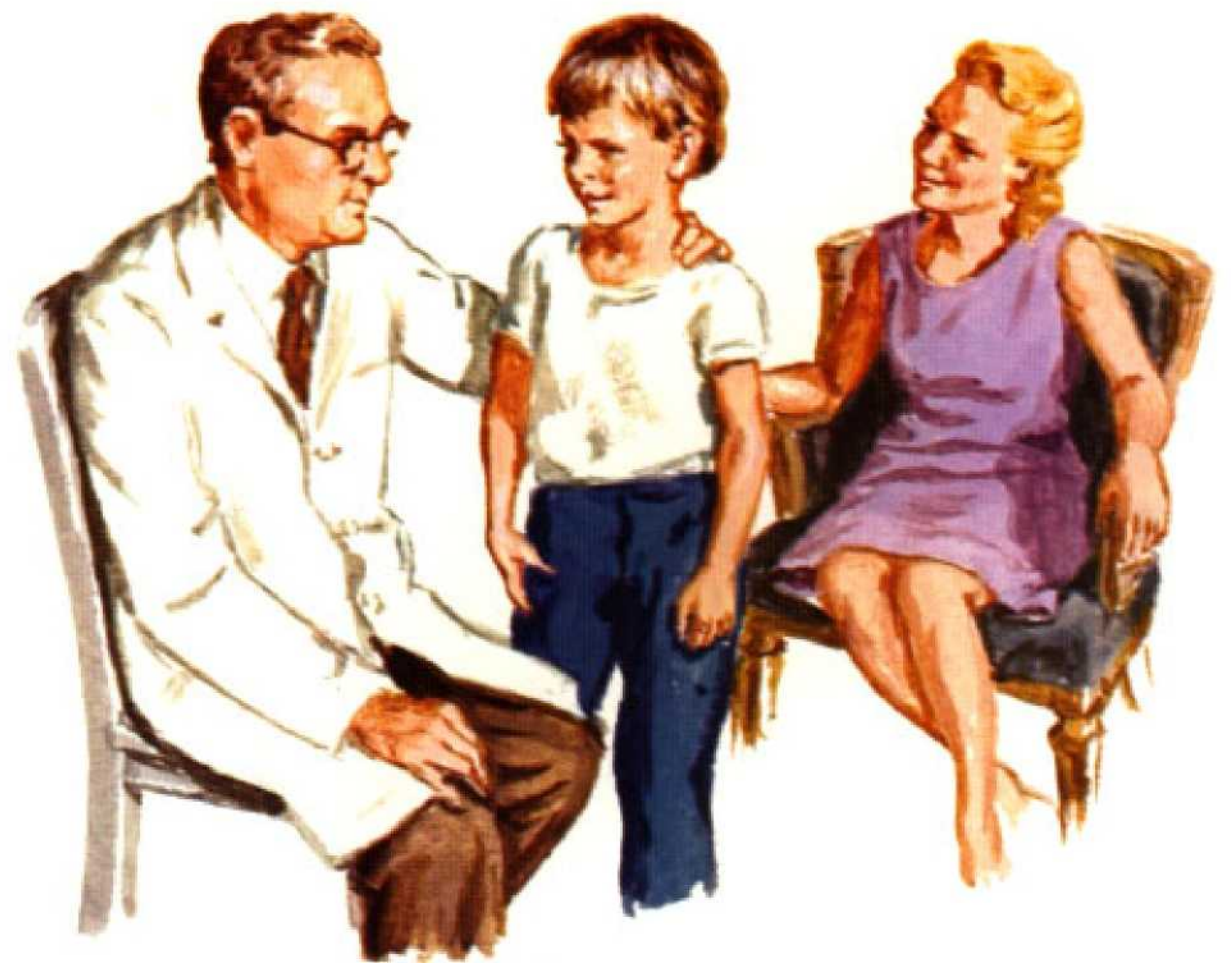
気管支喘息の発症に関係する主要誘発因子

感 染	普通、感冒 その他のウ イルス感染  副鼻腔炎  気管支炎または 細気管支炎 
吸入 アレルゲン	花粉、 雑草、 牧草、 樹木  家屋塵  羽毛  動物垢  家具の 充填物  真菌胞子 
刺激性 吸入物質	ベンキ  ガソリン  タバコの煙  工業化学薬品  蒸気  冷い空気  空気汚染物質 
食物 アレルゲン	牛乳  卵  木の実  チョコレート  魚  貝  トマト、 イチゴ 
引金となる 機序	鼻ポリープ  哄笑  温度変化  肉体的努力 
心理的 ストレス	薬剤 ワクチン  ペニシリン  種々の 薬剤  アスピリン  麻酔剤 

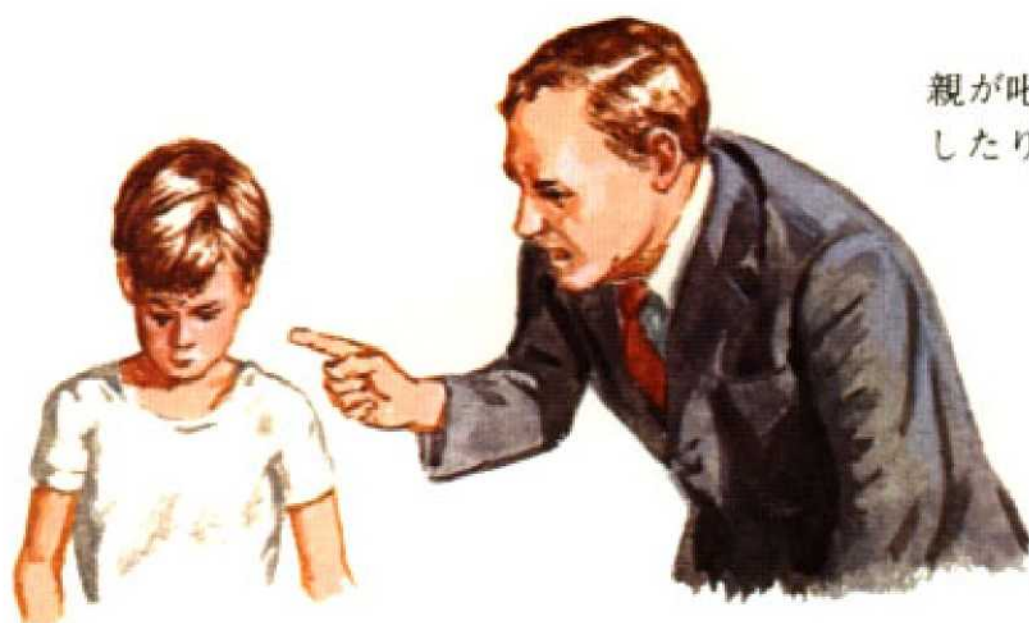
アレルギー患者の管理における心理的、情動的因子



楽しく理解のある家庭環境



やさしい医師による定期的観察



親が叱責したり過保護にしたりすることを避ける



者には、日常活動について節制を守り、同時に喘息の病態発生において誘発因子となるとされているものに曝露しないように教えておく必要がある。従って、患者は、例えば疲労、湿気、揮発性化学物質の吸入、タバコの煙、極端な温度、活動性呼吸器感染患者との接触、かびの生えた地下室、種々の職業的な傷害性物質などを避けるように心がけねばならない。同様に、患者の家庭とくに寝室の環境についても、図32に示した因子の大多数が除かれていなければならない。できるなら、花粉その他の空気中のアレルギーもエアーコンディショナー、窓フィルター、電子空気清浄器（空気中の粒子を静電的に沈降させる）などを用いて除去する。とくに冬期には湿度が低下して粘膜を刺激するので、湿度の保持が大切である。相対湿度を50%以上に保つことが望ましい。

喘息患者で鼻、副鼻腔、咽喉に感染やポリープなど

の疾患が発見されたら、それを精力的に治療する必要がある。その診断と治療には、しばしば耳鼻科医の協力が必要である。鼻ポリープが鼻閉をきたし、喘息発作の引き金となり、あるいは副鼻腔からの排液を妨げている場合は、ポリープ摘除手術の適応である。

誘発因子をすべて避けることは、必ずしも可能でない（図33）。しかし、誘発薬剤や食物を避けることは空気中の吸入物質を避けるよりも一般に容易である。患者の喘息の原因が塵や動物の垢など1つだけのアレルギーであれば、逃避療法は有効である。なお、患者は都市あるいは職場の空気汚染が強い時期には、曝露時間と活動量を減らすよう指導しなければならない。

心理学的管理 喘息患者の心理的ならびに情動的環境については、特記する価値がある（図34）。医師は、喘息が患者とその家族に重大なストレスを与えることを理解しなければならない。医師は、患者や家族

との間に良い人間関係を作り、連絡をよくして、このストレスを軽くするように助けてやる必要がある。関係のある人にはすべて、喘息が一般的にどういう疾患であるのか、よくある誘発因子を避ける必要があることとならびに一般健康法を守らなければならないことなどについて適切に指導しておかなければならない。最も大切なのは、新しいあるいは進行性の症状が出て、普通の治療法では軽快しない場合には、いつでも医師の注意を促してもらいたいということを、患者自身が心得ていなければならないということである。喘息発作を治療するよりも、喘息発作を避けることの方が簡単である。

“楽しい家庭環境と理解のある家族”は、ことに患者が小児の場合には必須のことである。外因性喘息は小児が成熟すれば消退することが多いから、患者に楽観的な態度を養わせるのがよい。親が叱ったり過保護にしたりすることは、極力避けなければならない。子供の教師と相談することもよい。もし重大な情動障害があれば、精神科医の診断および治療を受けるべきである。社会的経済的な問題は、ソーシャルワーカーの世話になる必要があろう。成人の場合は、職場でのカウンセリングを必要とする。

喘息における不安や恐怖に関して、一言注意しておく必要がある。こういう症状は、急性喘息発作時にはすべての患者にみられるが、時にはこれが持続したり、またこれが誘発因子になることさえある。しかし、重症の発作や発作重積状態では、心因性因子は一次的な原因であるよりは二次的なものと考えるべきである。医師は、気管支や細気管支の閉塞をまず治療すべきである。

薬物療法. 症状の軽い喘息は、前述のような一般的な方法とか簡単な薬物療法で容易に治せることが多い。薬物療法としては、気管支拡張剤（経口またはエロソール）、抗ヒスタミン剤、エフェドリンなど抗うつ血剤、必要なら去痰剤などがある。毎日服用すると発作を防ぎ、慢性症状を軽減することが多い。

中等度の喘息がある患者は、アミノフィリンの維持療法によく反応する。この場合、アミノフィリンは、成人には250mgを必要に応じて1日4～6回、経直腸

的または経口的に与える。必要なら、もっと大量を与えてもよい。小児では10~12mg/kgを1日3~4回に分割投与する。こういう療法が、外来での長期管理の基礎になる。

エフェドリンまたはイソプロテレノールを含有するエロゾール製剤は、薬剤療法の基本的なものでなく、また正しい用法や用量、および過大用量の危険について十分に教えてからでなければ与えるべきでない。普通の用量としては、2回分の吸入を必要なら1日3回行なう。こういう吸入剤を1～2回用いると、小発作ならすぐによくなる。喘鳴、胸部圧迫感とか呼吸困難がこれでよくなるか、または症状がすぐに再発するならば、直ちに受診する必要がある。

有害なものとして患者に警告すべきことに、ガス噴射式エロゾール吸入器を持続的に使うことがある。患者はこういう吸入器に依存性となり、気管支痙攣の症状がなくても5分位毎に吸入したりする。こんな使い方に陥るのは、治療上の必要性よりもむしろ習慣である。いうまでもなく、このような患者では過大用量の危険が大きいが、“噴射式吸入器による心臓の中毒性障害”はことにおこりやすい。

喘息発作重積状態で、突然死がおこり得る。英国で行なわれた調査では、これは10~14才の小児にとくに多かった。こういう死亡は、ガス噴射式のイソプロテレンール・ネブライザーの濫用によるとされた例が多かった。これには、吸入剤の心筋に対する直接毒性によるものもあろうし、または過大用量による心拍不整あるいは P_aO_2 が逆に低下(91頁)したことによるものもあると考えられる。なお、このような小児の大多数は、分泌物によって重症の広汎な気道閉塞をおこしていた。

こういう合併症とそれによる死亡を予防するには、
 ネブライザーの正しい使用法と、過大量にならないよ
 うにすることについて、患者を適切に指導すべきであ
 る。患者には、ネブライザーの使用回数が増えたのに
 効果が少なくなった場合には、必ず医師に報告するよ
 うに指示すべきである。このように、効果がおちる
 ということは、喘息の重症度が進んだことの指標とな
 る。

エフエブリンを成人に25mg 1日3回与えた場合、その気管支拡張作用は、エロゾールで与えたエピネフリンまたはイソプロテレノールのいずれよりも弱い。エフエブリンは、その他抗うつ血作用があるので、鼻炎の治療にも用いられる。エフエブリン、エピネフリン、あるいはイソプロテレノールとカトラソキライザードの副作用は、穏やかな鎮静剤とカトラソキライザードは、培養および感受性検査成績によって、後で他の抗菌剤に変更する。しかし、種々のベニシリン剤は薬剤レベルキーの危険があるので、その使用には慎重を要する。

一部の患者では、慢性または反復性感染が喘息の原因的な因子になっている。こういう患者の多くには、菌ウクチン(市販または自家ウクチン)の効果について、なお議論がわかれている。

重症喘息の外來患者では、副腎皮質ステロイドが一般に必要となる。これは、常に医師の厳しい監視下に使用しなければならない。副腎皮質ステロイドは、普通の治療法を強力に行なっても効果不十分または無効の場合に限り、常に長期投与を原則として使用すべきである。小児では、副腎皮質ステロイドの長期投与は長軸方向の発育を阻害するので、できる限り避けなければならない。

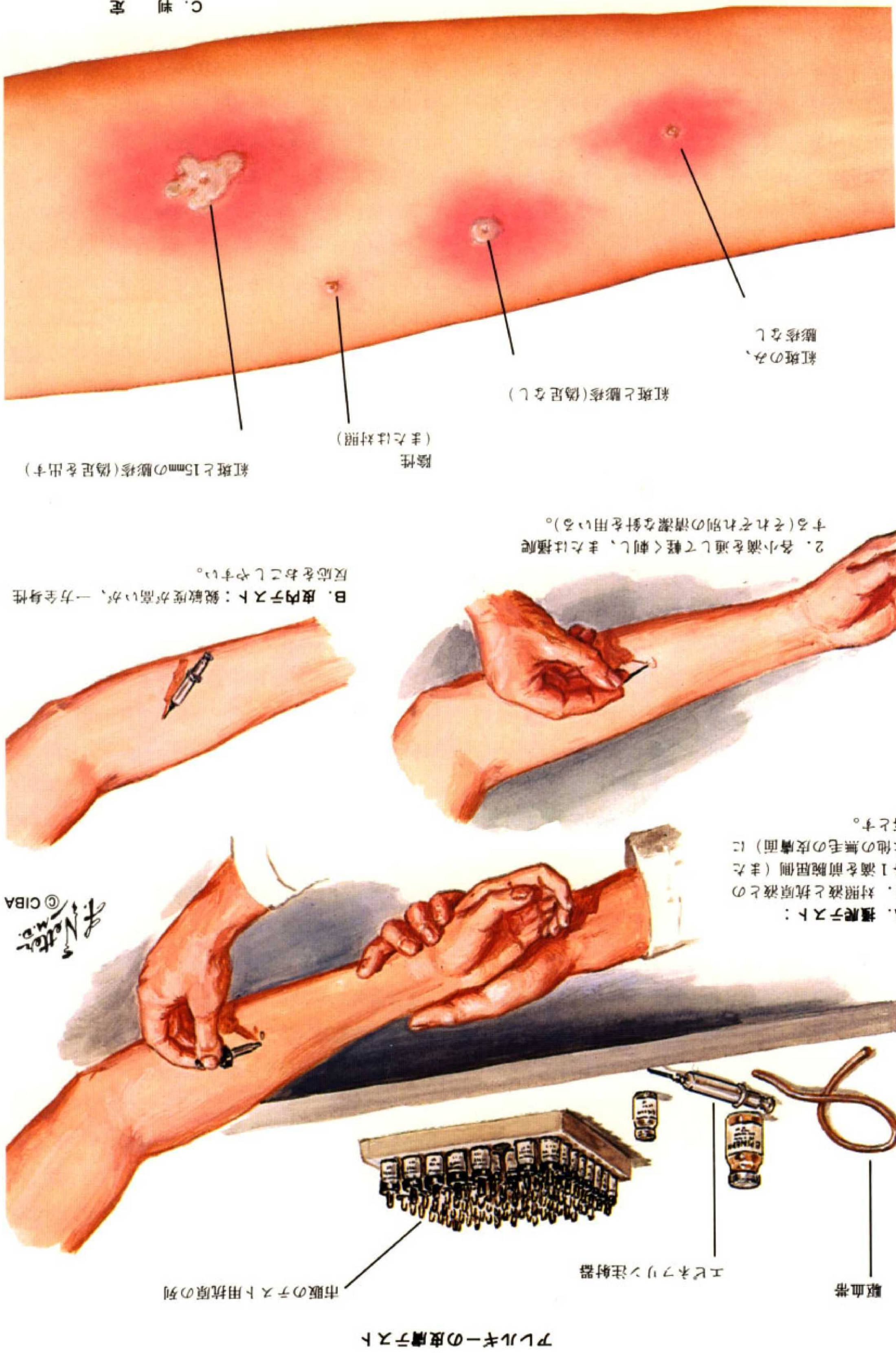
副作用を最小限に抑え、とくに副腎皮質抑制を防ぐためには隔日投与とし、カリウム補給、食餌のナトリウム制限ならびに制酸剤の投与を併用する。投与量は有効最少量としなければならない。一般にプレドニゾン7.5~10mg(他の製剤ではこれに相当する量)を隔日の朝に服用すれば十分である。急性喘息発作がおこれば、投与量を増すか他の適当な治療法を開始する(副腎皮質ステロイド量が適正量よりも少ない場合、またはステロイド依存性の患者で急に投薬を中止した場合

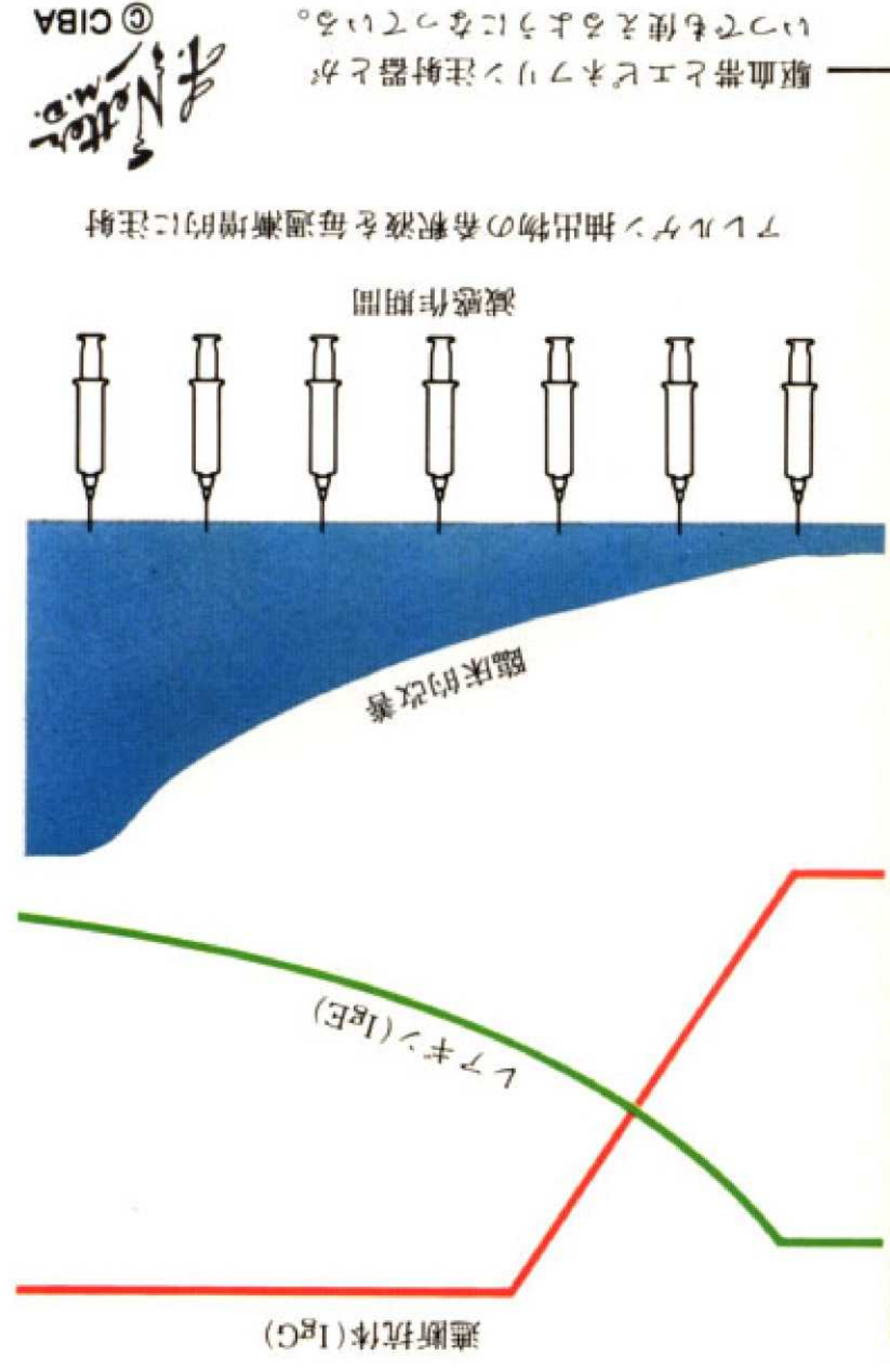
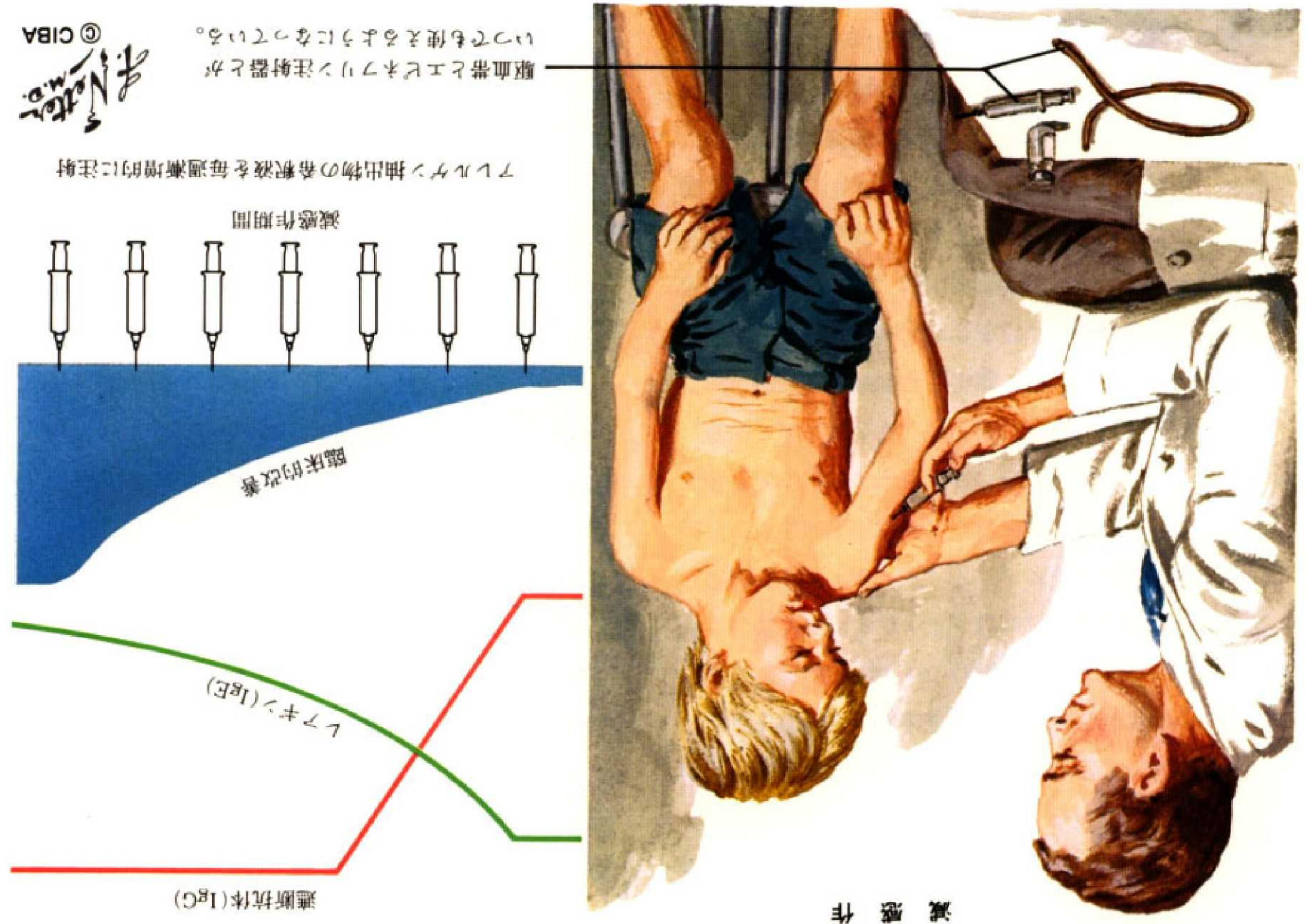
には、喘息発作重積状態がおこることがある)。急性発作が軽快したら、投与量を漸減して維持量にいたる。前述のように、副腎皮質ステロイドの投与量調節は、好酸球数を基礎に行なうことができる。外科手術などステロイドの期間には、副腎皮質ステロイドの投与量は一時的に増量しなければならない。プレドニゾンを1日15mg以上必要とする患者はステロイド抵抗性と考え大量持続投与を行なうべきである。こういうステロイド抵抗性は、血漿クリアランスの促進によることがある。

現在、いくつかの薬剤が喘息治療剤として評価を受けている。その多くのは、喘息発作重積状態には使えないが、長期管理または急性発作の防止に使える可能性がある。クロモリソナトリウムは、肥満細胞からの気管支収縮性 mediator の遊離を抑制するとによって効果を發揮するので、気管支拡張剤には分類できない。その作用発現は遅いので、原則として外來患者の発作予防に限って用いられる。クロモリソナトリウムは、外因性喘息または運動性喘息のある若い患者に最も有効である。これは、副腎皮質ステロイドの維持量節減にとくに有用であり、急性増悪には価値のないものである。

選択的 β_2 刺激剤は、心臓には β_2 受容器が存在しないので、心血管系の副作用が少くないものと期待される。またこの種の薬剤は、逆に P_aO_2 を低下させる (91頁) ようなことはないと考えられる。この系統の薬剤であるテルブタリンとサルメテロールの2剤は、イソプロテレノールよりも作用時間が長い。

プロスタグランジンの役割については、前に述べた(61頁、図13)。 PGI_1 のエロゾール剤は、気道閉塞を軽減することが証明されている。今後の研究によって、プロスタグランジンの臨床的役割が明らかにされて、副腎皮質ステロイドのエロゾール剤は、気道に沈着し、そこで適切な治療効果を發揮することが最近証明された。この投与経路を用いれば、経口投与の必要性が少なくなり、それによって副腎皮質ステロイドの全身性合併症を減らすことができる。しかし、副腎皮質ステロイドのエロゾール剤は、交感神経刺激性の気





いて、アレルギーになつてゐる可能性が最も高いものを選ぶなければならない。例えば、米国北東部に住む患者が、8月末の2週間ないし9月初めの2週間の間に喘息をおこした場合、それはおそらくゾタクサの花粉によるものであると考える。

空気中の抗原への曝露と症状発現との関連は、その特異抗原に対する皮膚反応と相關することが多い。一方、ある特定の食物を摂ったときに症状が出て、これを皮膚反応で確認することは比較的困難である。食品アレルギーは、病歴および献立の操作による診断の方が容易である。

皮膚テストは、掻爬 (scratch) 法あるいは単刺 (prick) 法で行なうのがよい。抗原としては、腐植土、花粉、真菌、家屋塵、羽毛、食物、動物垢など、ありふれた抗原の市販の水溶液を用いる。無関係な抗原を混合して用いるのはよくない。無菌の抗原水溶液の1滴を前膊屈側におき、その滴を通して無菌の針で皮膚を掻爬 (scratch) または軽く突く (prick) と、抗原の少量が皮内に入る。その抗原に対する皮膚感受性

抗体があれば、15～30分以内に膨疹と発赤との反応がおこる。その際、食塩水による対照テストは、陰性またはごく僅かな反応にとどまる必要がある。反応の程度の表現には、種々の方式がある。すなわち、0（陰性）から4+までの分類がよく行なわれている（図35）。反応が陰性でも、必ずしもアレルギー症状の原因でないとはいえない。例えば、家屋塵に対する皮膚テストが陰性であっても、他の証拠からこれがアレルギーであると考えられることがある。逆に、アトピーの家族歴がある人は、種々の抗原に対して皮膚反応が陽性で、しかもアレルギー疾患をまったくもっていないことがよくある。

病歴と皮膚反応性とが一致するとよいが、一部の患者では、病歴では陽性であるが、皮膚テストは陰性または疑陽性のことがある。また他の患者では、病歴陰性で皮膚反応は免疫学的に特異反応を示すが、臨床的に有意でないことがある。このような疑わしい場合には、再検討の必要がある。この際、次のような技術的因子を考慮しなければならない。すなわち、抗原抽出液の力価あるいは古さ、正しい抗原が用いられたか、テストの技術、非特異的な皮膚刺激物質の存在、用いた抗原の濃度、前に投与された交感神経刺激剤、抗ヒスタミン剤、アミノフィリンによる反応性の一部抑制などである（副腎皮質ステロイドには皮膚テストの反応性に対する抑制効果はない）。

病歴および臨床症状からアレルギー性過敏症が考えられるのに、掻爬テストが陰性または疑陽性であるために再度のテストが必要になった場合には、皮内テストを行なうべきである。皮内テストは、掻爬テストよりずっと鋭敏であるが、時間がかかる。それよりさらに重要なことは、皮内反応は全身性反応または喘息発作を惹起しやすいことである。掻爬テストが陰性の場合には、1000～1500倍濃度の抗原で、小口径（26ゲージ）の針を用いて皮内テストを行なう。

また、アレルギーを確認するために、腐植土、真菌あるいは家屋塵の気管内吸入誘発試験と経時的な肺活量測定とを併用する方法もある。この気管支内誘発法は、特定のアレルギーが発症原因であることを確認するために、最も直接的な方法である。これは、皮膚テ

ストは陰性であるが臨床的な既往からは強陽性であるという患者の診断に、とくに有用である。

どの方法でテストするにせよ、エピネフリンを入れた注射器と駆血帯（テスト部位より近位の部分に使用できるもの）とは、全身性（アナフィラキシー）、あるいは喘息性反応がおこれば直ちに使用できるよう、準備しておくべきである。なお、静脈用輸液、救急薬（副腎皮質ステロイド、アミノフィリン、非経口的に投与できる血管収縮剤）、ならびに気道確保に必要な器具などが、常に手近になければならない。

皮膚テストの成績、あるいは必要なら経気管支誘発反応の成績を臨床経過と関連づけてみる必要がある。そうして、減感作療法が患者に利益をもたらすか否かを決定する。減感作療法は、原因アレルギーが花粉である場合に、最もよく奏効する。かびや塵が関係しているときには、その効果は少ない。

減感作は、医師の監督下に行なうべきである。原則として週1回、抗原の希釈液を漸減しながら注射し、最大の抑制効果が得られるまで続ける（図36）。減感作のスケジュールには、年間法、季節法、前季節法などがある。いうまでもなく、年間法は年間を通じて行なうものであり、季節法は特定の抗原が多い季節の間だけ行なうものである。前季節法は、特定のアレルギーシーズンの2～3カ月前に始め、そのシーズンが終わるまで止めない方法である。患者の反応は周期的に再評価し、期待通りの反応がなければ、他の抗原に対して新たに過敏になった可能性を考える必要がある。

遮断抗体（IgG）の産生が、抗原注射に反応しておけるといわれている。IgGの抗原との親和性はIgEのそれよりも高いので、IgGがIgEより先に抗原と結合する。IgG力価と臨床的軽快との間に関連があることが、枯草熱患者でみられるようである。こういう患者では、血清IgE濃度は明らかに低下しており、細胞からのヒスタミン遊離もたぶん低下しているものと思われる。

比較試験の結果では、花粉アレルギー患者の70%までが減感作によって著明に軽快したことが認められている。若い喘息患者がこれによく反応する可能性が高いが、臨床的に適応があれば、成人患者にも試みるべ

き価値がある。

この他、種々の治療スケジュールがあり、抗原についても種々の製品が入手可能である。例えば、ミョウバンで沈澱させたものや、油性の貯蔵型の抗原も場合によっては使用できる。細菌または真菌のワクチンについては既述した(103頁)。

その他の治療法。 喘息症状が治療に抵抗する患者の中には、気候の違うところに転住するとよい例がある。どこの地域でも空気中にアレルゲンがないところはないから、このような転地の効果は極めて不定である。しかし、湿気の少ない、工業化の少ない地方の方がよい傾向はある。すべての条件を考慮しなければならない。見込みのありそうな地方に試験的に休暇で行くとか、しばらく住むとかしてみれば決定を下しやすく、これが一番よい方法である。

物理療法も、一部の患者には有効である。それには呼吸運動法(運動に耐える力を改善する)、緊張をゆるめる技術(それによって急性発作時の苦しみを和らげる)などがある。多量の分泌物がある患者では、体位変換による排出法を応用することもできる。

喘息では、外科的処置が適応となるのは稀である。頸動脈体摘出(glomectomy)の効果は、まだ科学的に実証されていない。しかし、裂孔ヘルニア、限局性の気管支拡張症、鼻ポリープ、副鼻腔炎など、引き金となる病巣を外科的に治療することは、患者を選択すれば考慮してもよい。

結 論

米国では、年間4000~7000人の喘息患者が死亡している。しかし、小児の死亡は、小児期の患者数の割合には少ない。米国の喘息患者 600万~800万人のうち150万人が小児であるが、年間の喘息に関連した小児の死亡は200人以下である。

喘息で最も死の危険が高いのは、重症の発作時または発作重積状態のときである。このような死亡を防ぐには、次に述べる原則に基づいて、強力な、個人に適した治療を行なう必要がある。

1. 急性発作が重症であることは、患者、家族、医

師のいずれもが認識し、直ちに適切な治療を開始しなければならない。

2. 治療法は、気道の清浄化、分泌物の排出、気管支収縮の解除、および血液ガスと pH の障害を予防あるいは補正することに向けなければならない。

3. 患者の臨床的および生理学的な観察を続ける。これによって初めて発作の進展を追跡し、治療の有効性を判断し、合併症の発生を予測することができる。

長期管理の基本は、予防の原則に基づいている。この原則は3つの方面に応用される。すなわち、急性発作を予防し、慢性症状を予防(または改善)し、さらに呼吸機能障害の発現ないし進展を予防することである。いうまでもなく、各患者に適した治療計画をたてる必要がある。この計画をたてるには、患者の喘息症状の特定の原因をつきとめること、また、患者と医師および家族の間に、開放的な連絡と信頼が確立されるような環境を作ることが基本となる。

若い喘息患者は、思春期に達すれば症状の著しい軽快が期待できる。成人でも、治療によって喘息症状を著明に軽快させることが可能である。気管支喘息は、適切な管理を行なえば可逆性の疾患であり、永続的な呼吸機能障害の発現および進展を防止することは可能である。