

# サルコイドーシス患者における肺機能検査の 臨床的意義 —特に気管支鏡所見との関連—

河 野 宏

信州大学医学部第1内科学教室  
(主任: 草間 昌三教授)

## Clinical Significance of Pulmonary Function Tests in Patients with Sarcoidosis with Special Reference to Bronchoscopic Findings

Hiroshi KONO

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Shozo KUSAMA)

Pulmonary function was evaluated in terms of the roentgenographic stage in 70 patients with sarcoidosis. In 46 cases, the following five bronchoscopic findings in bronchial mucosa were analysed: redness, edema, swelling, nodules and engorgement of small vessels. Out of the 70 cases, 41 in roentgenographic stages 0-3 were divided into 2 groups: group A consisted of 19 cases with 4 or 5 bronchoscopic findings and group B, 22 cases with 3 or less. The relationships between pulmonary function and the bronchoscopic findings were investigated in both groups and the following results were obtained.

1) A tendency towards a decrease in %VC, %FEV<sub>1.0</sub>, %DLco,  $\dot{V}_{25}$ /Ht, and a significant increase in  $\Delta N_2$  were found as the stage advanced. 2) Frequencies of the bronchoscopic findings were as follows: redness 60.9%, edema 58.7%, swelling 52.2%, nodules 30.4% and engorgement of small vessels 87.0%. 3) Compared with group B, a significant decrease in FEV<sub>1.0</sub>% and %FEV<sub>1.0</sub>, and a significant increase in Raw were seen in group A.

These results strongly suggest that the obstructive impairment of pulmonary function in sarcoidosis may be caused by the bronchial involvement of the large airway. *Shinshu Med. J.*, 35: 601-612, 1987

(Received for publication February 19, 1987)

---

**Key words:** sarcoidosis, bronchoscopic findings, pulmonary function test

サルコイドーシス, 気管支鏡所見, 肺機能

---

### はじめに

サルコイドーシス症(以下サ症と略す)は原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。厚生省サルコイドーシス調査研究班の報告<sup>1)</sup>によると、初診時または発見時サ症患者の92%に胸部レントゲン写真(以下レ線と略

す)上異常所見がみとめられており、サ症における呼吸器病変の頻度はきわめて高率である。また、1941年 Benedict と Castleman<sup>2)</sup> が気管支サルコイドーシスを報告して以来、網目状の血管怒張などの気管支病変はサ症に特異的である可能性が示され、気管支鏡による気管支病変の検索が一般化し、さらに、経気管支

肺生検 Transbronchial lung biopsy (TBLB) が診断上かかせないものとなっている。当教室ではサ症の内視鏡的特徴について以前より報告してきた<sup>3)-5)</sup>。これらの観察の結果、レ線上の病期とは無関係に気管支病変がみられることを確認している。

一方、サ症の肺機能に関しては古くから報告があり、拘束性障害および拡散障害の存在が強調されているが、他方、閉塞性障害に注目した報告もあり、著者も1秒率などの閉塞性指標が低下している例をしばしば経験している。この成因については、喫煙の影響とする説、肺の線維化が気管支の変形・狭窄を招来するとする説、または気管支のサ症病変そのものによるとする説などがあるが、いまだ一定の見解に達していないのが現状である。そこで著者はこの点に注目し、サ症の病期別肺機能を検討し、さらに気管支鏡所見と肺機能所見との関連について検討し、興味ある知見をえたので報告する。

対象と方法

対象は信州大学第1内科で診断したサ症患者で、肺機能検査を施行した70例で、サルコイドーシス研究協議会による病型分類に準じ、レ線上、

- 0期—肺野・縦隔に病変を認めないが、他臓器病変および諸検査よりサ症としたもの。
- 1期—肺門および縦隔リンパ節腫脹のみ。
- 2期—1期に肺野病変の加わったもの。
- 3期—肺野病変のみのもの。

に分けて病期別に肺機能を検討した。この70例中、経気管支肺生検などにより組織学的に乾酪壊死をとまない類上皮肉芽腫 noncaseous epithelioid granuloma を認めた例は52例で、臨床診断例は18例であった。全例心・呼吸器の合併症はなく、また咳嗽・喀痰・喘鳴・呼吸困難などの呼吸器症状は大多数の症例ではなく、あってもごく軽度であった。

検索した肺機能検査は、%肺活量(%VC)、%全肺気量(%TLC)、1秒率(1秒量/努力肺活量:FEV<sub>1.0</sub>%)、%1秒量(%FEV<sub>1.0</sub>)、%一酸化炭素肺拡散能(%DLco)、気道抵抗(Raw)、Flow-volume 曲線より  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 、 $\dot{V}_{25}/\text{身長}(\dot{V}_{25}/\text{Ht})$ 、N<sub>2</sub> 単一呼出曲線の第3相の傾き( $\Delta N_2$ )、%クロージングボリューム比(%CV/VC)、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)および炭酸ガス分圧(PaCO<sub>2</sub>)の12項目である。

これらの検査法として、肺気量分画はベル型スパイロメーター(expirograph: Godart 社)により、FRC

表1 サ症70例の病期・性別分布

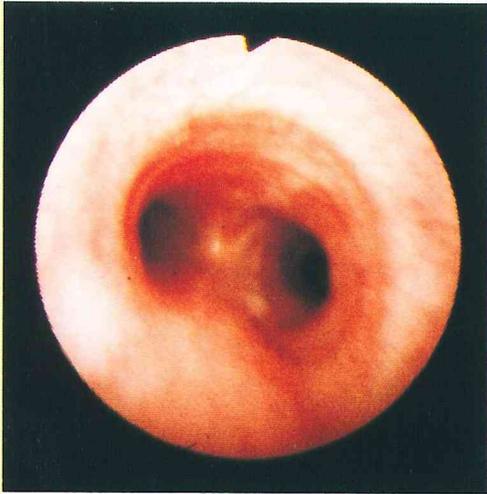
性別 \ 病期	0期	1期	2期	3期	計
男性	5	15	11	3	34
女性	8	12	11	5	36
計	13	27	22	8	70

はヘリウム希釈法により、DLco はアニマ社製 pulmonary Model R 1551 S を使用し1回呼吸法により、気道抵抗、Flow-volume curve は Jeager 社製 Body test-junior により、closing volume は Centronic 社製 mass spectrometer 200 MGA を使用し Resident gas 法により、血液ガスは Radiometer 社製 ABL2 を用い、それぞれ測定した。

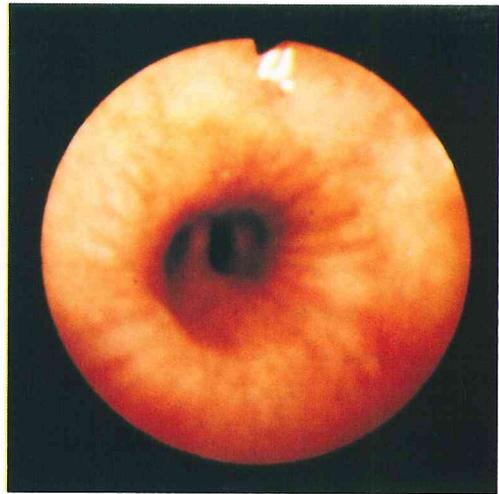
なお、予測式は、VC は Waldwin, FEV<sub>1.0</sub> は Berglund ら<sup>6)</sup>、DLco は西田ら、CV/VC は Buist と Ross<sup>7)</sup>の式をそれぞれ用いた。

表1に病期別・性別の症例数を示す。0期13例(男5例,女8例),1期27例(男15例,女12例),2期22例(男11例,女11例)および3期8例(男3例,女5例)であり、各病期の平均年齢は0期45.5歳(16歳~67歳),1期36.7歳(19歳~63歳),2期44.1歳(21歳~63歳),3期44.5歳(21歳~62歳)で、各病期間に大差はなかった。

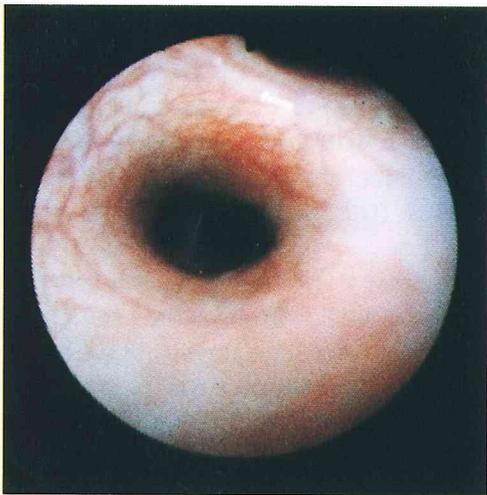
つぎに当教室で最近経験したサ症46症例の気管支所見について検討した。サ症に特徴的といわれる粘膜の網目状の血管怒張、小結節ならびに非特異的炎症所見である粘膜の発赤・浮腫および腫脹などの出現頻度について検討した。当教室小林ら<sup>4)</sup>が報告したごとく、網目状の血管怒張とは気管支粘膜表面の拡張した小血管が網目状にみられ、血管の数が増加し、しかも血管の走行が正常と異なり気管支軟骨と無関係な走行を示すものであり、その分布は気管および太い気管支に多く認めた。小結節はサルコイド肉芽腫による結節と考えられており、気管・主気管支・区域気管支などに分布した直径1mm前後の黄白色の隆起性病変でブラシによる擦過などの操作では剝離し得ないものである。気管支壁に付着した分泌物の中に外観が一見結節状のものが観察されることがあるが、これらは擦過により容易に消失し、小結節とは明らかに異なった所見と考えられる。非特異的炎症所見としての発赤は気管支粘膜の発赤で、気管支鏡の接触などによる人為的な発赤とは異なるものである。浮腫とは気管支粘膜の小血管



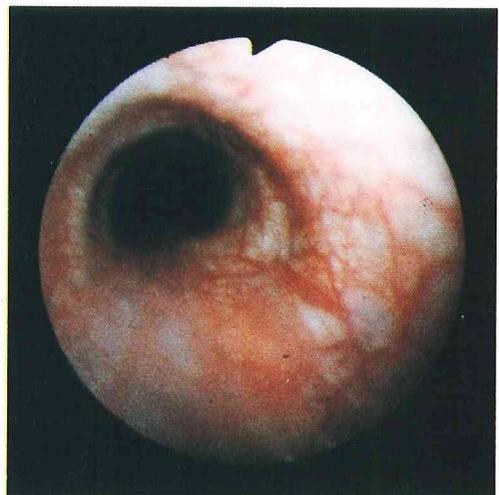
a : 発赤と小結節



b : 浮腫



c : 腫脹



d : 血管怒張

図1 気管支鏡所見

表2 A群・B群の症例数・平均年齢

	症 例 数	男 : 女	0期 : 1期 : 2期	平均年齢
A 群	19	11 : 8	2 : 10 : 7	38.9歳 (21~63)
B 群	22	13 : 9	4 : 10 : 8	36.1歳 (16~60)

表3 A群とB群の背景因子の比較

	他臓器病変	喫煙例 (喫煙者の 平均喫煙指数)	ツ反非陽性例	血沈促進例 (男>15mm/hr 女>20mm/hr)	平均 ACE 値 (正常 8~40U)
A 群	18/19 (94.7%)	10/19 (52.6%) (240)	13/18 (72.2%)	3/18 (16.7%)	55.4U (21~144)
B 群	21/22 (95.5%)	13/22 (59.1%) (220)	15/20 (75%)	4/20 (20%)	45.0U (20~75)

が透見し得ない所見である。腫脹とは全周性またはほぼそれに近い粘膜の腫脹であり、これはリンパ節の腫脹により局部的に気管支内腔の変形を示したものと区別した。腫脹が高度な例では軟骨輪が不明瞭化したものもみられた。以下の内視鏡所見と肺機能との関連についての検討項目として、上記の網目状の血管怒張・小結節・発赤・浮腫および腫脹の5所見を用いた。図1にこの5所見の内視鏡写真を示す。図1aは発赤および小結節を示した気管分岐部付近の図である。全周性の発赤と一部に血管が透見されにくい部分をみとめる。また右主気管支入口部の膜様部内側に小結節を認めた。図1bは浮腫を示した右中間気管支幹の図である。小血管が透見されず、また軟骨輪も不明瞭化していることより腫脹もあると考えた。図1cは腫脹を示した左二次分岐部周辺の所見であるが、著明な腫脹とともに網目状の血管怒張が観察された。図1dは血管怒張を示し軟骨輪に無関係に小血管が網目状に走行している。膜様部を中心に発赤も観察された。46例中粘膜所見の全くないものは3例のみであった。これは本症の診断上内視鏡検査が心要かくことのできない検査であることを示している。

つぎに0期、1期および2期症例62例のうち、気管支鏡所見および肺機能をほぼ同時期に検討しえた41例について、気管支鏡上可視範囲の気管支粘膜に発赤・浮腫・腫脹・小結節および網目状血管怒張の5所見の内4所見以上をみとめる群(以下A群)および所見以

下である群(以下B群)とに分けて肺機能を検討した。なお、これらの所見の判定には当教室の気管支鏡検査に熟練した医師2名によるdouble checkにより行った。また両群の背景因子についても比較した。表2にA群およびB群の内訳を示す。症例数はA群19例、B群22例で、男女比はA群11:8、B群13:9であり、0期1期2期の比はそれぞれ2:10:7、4:10:8で、平均年齢はそれぞれ38.9歳、36.1歳であった。表3にこの41例の背景因子として、呼吸器外病変・喫煙・ツ反・血沈および血清Angiotensin Converting Enzyme(以下ACEと略す)につき検討した結果を示す。

他臓器のサ症病変の併存はA群19例中18例(94.7%)で、その内訳は眼病変1例・筋病変1例および心病変1例であり、またB群では22例中21例(95.5%)で、その内訳は眼病変20例および筋病変1例であった。

喫煙歴のある例はA群では19例中10例(52.6%)、B群では22例中13例(59.1%)で、その喫煙指数の平均はA群240、B群220と有意な差はなかった。

ツ反非陽性例(陰性者+疑陽性者)および血沈促進例(男>15mm/hr、女>20mm/hr)の頻度にも有意差を認めなかった。

ACEの測定は、昭和58年8月以前はLieberman変法で、その後は笠原法で行われており、この2法の換算式はLieberman法によるACE値=2.19×(笠原法によるACE値)-0.57を使用して算出し、それ

サ症における肺機能検査の臨床的意義

表4 サ症70例の病期別肺機能

	0期 (n=13)	1期 (n=27)	2期 (n=22)	3期 (n=8)
%VC (%)	104.6±32.7	103.2±15.4	97.4±15.7	87.6±18.6
%TLC (%)	98.7±21.4	93.9±14.2	95.8±15.1	91.9±19.5
FEV <sub>1.0</sub> % (%)	82.6±6.4	81.6±8.3	78.8±9.0	80.5±8.5
%FEV <sub>1.0</sub> (%)	98.2±19.7	94.3±18.3	91.5±16.2	84.5±21.4
%DLco (%)	98.9±14.0	105.5±19.9	90.9±15.2	86.5±22.6
Raw (cmH <sub>2</sub> O/L/sec)	1.35±0.24	1.69±0.85	2.22±0.94	2.00±0.82
$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	3.04±0.83	2.70±0.79	3.15±0.97	2.87±0.45
$\dot{V}_{25}/\text{Ht}$ (L/sec/m)	0.72±0.31	1.02±0.48	0.80±0.44	0.63±0.23**
$\Delta N_2$ (%)	0.74±0.34	1.02±0.88	1.12±0.87	1.45±0.77*
%CV/VC (%)	105.2±25.3	96.3±33.5	109.7±33.7	101.9±27.8
Pao <sub>2</sub> (mmHg)	84.3±5.2※	85.2±11.9※※	80.9±6.8★	82.1±7.5★★
Paco <sub>2</sub> (mmHg)	36.1±5.1※	37.4±2.3※※	36.9±4.9★	36.6±2.4★★

means±SD \* : 0期に対して p<0.05 ※ : n=10, ※※ : n=15, ★ : n=18, ★★ : n=6  
\*\* : 1期に対して p<0.05

その値を比較した。ACE の平均値はA群の方が高値であったがB群との間に有意差はなかった。

なお、肺機能検査と気管支鏡検査との時間間隔は2週間以内とした。また、各検査はステロイド剤投与前に実施した。

統計学的検討は unpaired t-test により、p<0.05 をもって有意差ありとした。

結 果

A 病期別肺機能

サ症70例の病期別の12項目の肺機能検査成績を表4に示した。

%VC は、病期がすすむに従って低下する傾向を示し、%TLC もほぼ同様な傾向を示したが、ともに有意差はなかった。

FEV<sub>1.0</sub>% は各病期間に一定の傾向はみられなかったが、%FEV<sub>1.0</sub> は、病期がすすむに従って低下する傾向を認めた。

肺拡散能 %DLco は、1期から2期・3期と低下傾向であったが、1期と3期との間に有意差はなかった。

気道抵抗 Raw および  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  には一定の傾向はなかった。 $\dot{V}_{25}/\text{Ht}$  は1期から3期へ病期の進行に従って低下し、1期と3期とに危険率5%で有意差を認めた。

吸気不均等分布の指標としての  $\Delta N_2$  は、病期とともに増大し、0期と3期との間に危険率5%で有意差を

認めた。

%CV/VC には有意差はなかった。

血液ガスの Pao<sub>2</sub> および Paco<sub>2</sub> には一定の傾向はなかった。

B 気管支粘膜所見

46例の内視鏡的気管支粘膜の異常所見について表5に示した。

表5 サ症46例の気管支粘膜異常所見

血管 怒 張	40例 (87.0%)
小 結 節	14例 (30.4%)
発 赤	28例 (60.9%)
浮 腫	27例 (58.7%)
腫 脹	24例 (52.2%)

網目状の血管怒張は40例 (87.0%) ときわめて高率に認められ注目されたが、これは当教室の従来報告とほぼ同率であった<sup>5)</sup>。

小結節は14例 (30.4%) にみとめた。

非特異的炎症所見の発赤・浮腫および腫脹は、それぞれ60.9%、58.7%および52.2%と比較的高率にみられた。

C A群およびB群間の肺機能

A群およびB群の肺機能検査成績についての比較を表6に示す。

%VC および %TLC には、ともに両群間に有意差はなかった。

表6 A群とB群の肺機能の比較

		A群 (n=19)	B群 (n=22)
%VC	(%)	103.4±19.2	101.7±14.4
%TLC	(%)	91.2±12.9	92.8±16.7
FEV <sub>1.0</sub> %	(%)	77.0±6.1*	84.6±7.6
%FEV <sub>1.0</sub>	(%)	87.5±11.9*	97.2±16.5
%DLco	(%)	99.0±23.4	98.6±18.4
Raw	(cmH <sub>2</sub> O/L/sec)	2.10±1.01*	1.42±0.36
$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$		3.02±1.03	2.71±0.75
$\dot{V}_{25}/Ht$	(L/sec/m)	0.80±0.34	1.06±0.53
$\Delta N_2$	(%)	1.09±1.10	0.86±0.40
%CV/VC	(%)	106.8±33.8	96.5±44.5
Pao <sub>2</sub>	(mmHg)	81.0±9.6★	86.5±7.7★
Paco <sub>2</sub>	(mmHg)	35.9±2.8★	36.6±4.1★

means±SD

\* : p<0.05, ★ : n=15

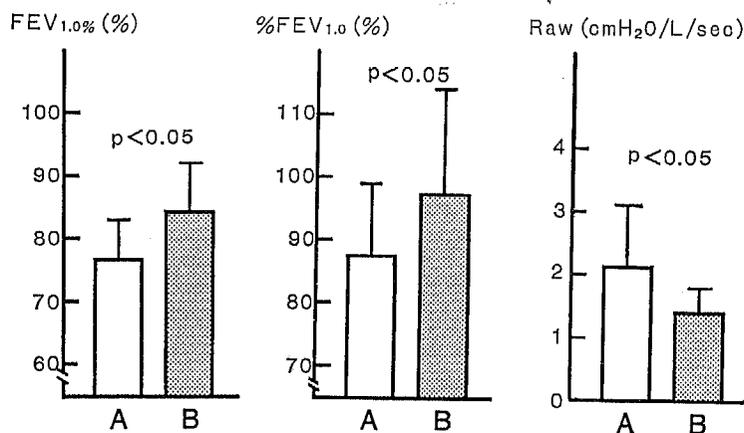


図2 FEV<sub>1.0</sub>%, %FEV<sub>1.0</sub> および Raw におけるA群B群の比較

表7 A群, B群における FEV<sub>1.0</sub>%, %FEV<sub>1.0</sub> および Raw の異常例

	FEV <sub>1.0</sub> % (70%未満)	%FEV <sub>1.0</sub> (80%未満)	Raw (2.0cmH <sub>2</sub> O/L/sec以上)
A 群	2/19 (10.5%)	5/19 (26.3%)	9/19 (47.4%)
B 群	2/22 (9.1%)	3/22 (13.6%)	1/22 (4.5%)

FEV<sub>1.0</sub>% および %FEV<sub>1.0</sub> はともにA群で有意に低値であった。(p<0.05)

%DLco は、有意差を認めなかった。

Raw はA群が有意に高かった。(p<0.05)  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  および  $\dot{V}_{25}/Ht$  は、A群では  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  が高く、 $\dot{V}_{25}/Ht$  が低く、B群に比し末梢気道の変化が強いことを示唆する傾向があったが、有意差はなかった。

$\Delta N_2$  についても有意差はなかった。

%CV/VC はA群でやや高かったが有意差はなかった。

Pao<sub>2</sub> および Paco<sub>2</sub> はA群で低値であったがともに有意な差はなかった。

図2に有意差のあったFEV<sub>1.0</sub>%, %FEV<sub>1.0</sub> およびRawを示した。この3項目についてFEV<sub>1.0</sub>% 70%未満, %FEV<sub>1.0</sub> 80%未満およびRaw 2.0cmH<sub>2</sub>O/L/sec以上の異常値を示した例の出現頻度を表7に示す。FEV<sub>1.0</sub>% はA群19例中2例(10.5%), B群22例中2例(9.1%), %FEV<sub>1.0</sub> はA群19例中5例(26.3%) B群22例中3例(13.6%), RawはA群19例中9例(47.4%) B群22例中1例(4.5%)であり、RawにA群で特に高率であった。

## 考 案

サ症の病期別の肺機能の異常については以前より肺気量の減少および拡散能の低下が指摘されている。著者の今回の検討では、肺気量については有意差はなかったが、%VC および %TLC は病期がすすむに連れて低下しており、これは肺の線維性病変の存在およびその進展に起因する所見と考えられる。この点に関してGoldsteinとWilliams<sup>8)</sup>はサ症のステロイド治療の際の経過観察の指標として%VCを用いており、またWinterbauerとHutchinson<sup>9)</sup>も経時的に%VCを測定することはサ症の経過観察に有用であるとしている。

肺拡散能については、年代によってその成績が異なってきた。Svanborg<sup>10)</sup>は1期11例中10例(91%)で%DLcoが70%以下であったと報告し、Sharmaら<sup>11)</sup>は%DLco 80%以下であった例は1期18例中13例(72%)であったとし、RenziとDutton<sup>12)</sup>も0期1期計14例中9例(64%)が80%以下であったとし、さらにMillerら<sup>13)</sup>は1期22例中12例(55%)が%DLco 75%以下であったとし、サ症においてはレ線上肺野病変が現れない早期にもすでにDLcoが低下していることを報告している。一方、MarshallとKarlsh<sup>14)</sup>

は1期症例44例中2例のみに%DLcoが80%以下であったとし、また堀江<sup>15)</sup>も1期9例中1例に低下を認めたのみであったとしている。今回の著者の成績では%DLcoが80%以下の例は1期27例中2例のみであった。Marshallおよび堀江らのそれとほぼ同様の成績であり、早期よりDLcoの低下している例は少なかった。

肺の拡散能を%DLcoで検討する場合、その測定方法および予測式が問題となる。SvanborgらおよびRenziらの拡散能は恒常状態法による測定であるので、著者の行った1回呼吸法による測定値とを直接比較することは妥当ではないと思われる。またMillerら、SharmaらおよびMarshallらは1回呼吸法で測定しているが、Sharmaらは予測式としてDLco=(Height in meter)<sup>3</sup>×6(1- $\frac{age-34}{100}$ )を用いて%DLcoを算出している。この予測式と著者が用いた西田らの予測式との相関係数は $\gamma=0.818$ であった。またMillerらはOgilvieらの予測式DLco=18.85×体表面積(m<sup>2</sup>)-6.8を用いている。この予測式と西田らの式との相関係数は $\gamma=0.823$ で、両式とも西田らの予測式とよい相関を示した。さらにMarshallらはMillerらと同じOgilvieらの予測式を使用してMillerらと異なった結果を得ている。これらのことから%DLcoの相異は測定法・予測式の問題ではなく、実測値そのものに差があるものと考えられる。%DLcoが低下する原因としてMarshallらはperfusionの不均等をあげているが、膜拡散の因子も要因の1つと考えられる。

つぎに $\Delta N_2$ は病期の進行とともに増大し0期と3期との間に有意差を認めた。この点に関してRadwinら<sup>16)</sup>は25例のサ症1期2期症例で48%に $\Delta N_2$ の異常を認めたことにより比較的早期より $\Delta N_2$ の異常がおこるとしているが、著者の1期および2期例では49例中8例(16.3%)に異常を示したのみであった。この $\Delta N_2$ の異常は、肺野のサ症病変が不均一に存在することに起因するものと思われる。

Closing volumeは末梢気道の病変を検出するのに有用であるとの報告がある。Levinsonら<sup>17)</sup>は2期および3期の18例中16例でCV/VCが予測値以上であったとし、Radwinらは1期2期25例中3例に異常があったとのべている。またMcCarthyら<sup>18)</sup>は呼吸器疾患のない喫煙者と非喫煙者を比較し、喫煙によりCV/VCが増大するとのべている。Levinsonらの報告ではCV/VCの異常16例中11例が喫煙者であり、

Radwin らの異常3例はすべて喫煙経験者であり、喫煙の影響は否定できない。さらに Argyropoulou ら<sup>19)</sup>は非喫煙サ症患者において1期の30% 2期の44%の例に%CV/VCが増加していたと報告している。著者の例では%CV/VCの病期別の平均値に差はなかった。しかし異常値を呈した例の頻度は1期で15%、2期で36%と差をみとめたが、これは喫煙の影響を完全には否定できない。Lamberto ら<sup>20)</sup>は末梢気道病変の検索にCC/TLCpre (TLCpre: TLCの予測値)を用いているが、今回の検討では差がなかった。

Pao<sub>2</sub>は3期でも肺の高度の線維性変化をきたさない限り、著明な低下はないと思われる。

$\dot{V}_{25}/Ht$  ( $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ )の異常は末梢気道の病変を示唆するといわれているが、今回の成績では病期が進むにしたがい低下し1期と3期との間に有意差がみられた。これに関してはHoneyとJepson<sup>21)</sup>、Miller ら<sup>22)</sup>がのべているごとく、肉芽腫などの気道病変によって $\dot{V}_{25}/Ht$ が影響をうける機序は線維化により気道のねじれ・変形をきたすことによると考えられる。

FEV<sub>1.0</sub>%は各病期間に差はなかったが、若年者にも70%台の例があった。現在FEV<sub>1.0</sub>%は年齢に無関係に70%以上を正常値としているが、すべての年齢を含めて一律に正常値を規定することは妥当ではないと思われる。このため著者はBerglund らの予測式を用いて%FEV<sub>1.0</sub>を算出したが、それは病期がすすむにしたがって低下する傾向を示した。Sharma<sup>23)</sup>はサ症で閉塞性障害がみられるものはプラなどの合併した例であるとしているが、Miller ら<sup>22)</sup>は肺の線維化の進んだ例ではそれらによる気管支の変形・ねじれなどのために、閉塞性障害は多数例にみられるとしている。一方Young ら<sup>24)</sup>は早期よりFEV<sub>1.0</sub>%が低下する例のあることを報告しており、中俣ら<sup>25)</sup>も0期1期のサ症44例中5例(11%)にFEV<sub>1.0</sub>%が低下していたと報告している。著者の例でも肺野にレ線上病変のない若年例でしかも非喫煙者においても閉塞性指標の悪化している例を認めた。Scadding<sup>26)</sup>はその原因を喫煙に求めているが、Hadfield ら<sup>27)</sup>およびArgyropoulou ら<sup>19)</sup>は非喫煙サ症患者の中にもFEV<sub>1.0</sub>%の低下した例のあることを報告している。また、BenatarとClark<sup>28)</sup>およびHadfield ら<sup>27)</sup>は気管支造影上末梢気道の狭窄所見のある例を報告している。

サ症における気管支鏡所見と肺機能検査成績との関連についての報告は少ない。そこで著者はこの点について注目し、その関連について検討した。なお、これ

に関する報告が少ないのは、気管支鏡所見の定量化が困難なためと思われる。Olsson ら<sup>29)</sup>、StjernbergとThunell<sup>30)</sup>は気管支鏡にてサ症99例中9例に気管支の狭窄ないし閉塞を認め、そのうち5例は肺機能上閉塞性障害を示したと報告している。Corsello ら<sup>31)</sup>も、結節性病変により気管支が狭窄したサ症例を報告している。本邦においても、斎藤ら<sup>32)</sup>、滝沢ら<sup>33)</sup>および鈴木ら<sup>34)</sup>により高度の気管支狭窄を示したサ症が報告されている。また、本邦におけるサ症患者の気管支鏡検査による気管支の狭窄所見の頻度について立花ら<sup>35)</sup>は47.9%、市川ら<sup>36)</sup>は17%および前里ら<sup>37)</sup>は39.3%としている。しかしこの狭窄の程度の判定基準はまだ一定の見解が得られていないと思われる。

著者は日常の気管支鏡検査施行時、気管支粘膜所見の強い症例に閉塞性指標が低下している例の多いことに注目した。図1bの浮腫所見を示した症例は、サ症以外に呼吸器病変を全くみとめない21歳非喫煙女性の1期症例である。気管支粘膜に浮腫・発赤が強く、左右主気管支を中心に網目状の血管怒張および一部に腫脹を認めた。図は右中間気管支幹の所見である。これと同時期の肺機能はFEV<sub>1.0</sub>% 78.1%、%FEV<sub>1.0</sub> 75%およびRaw 1.82cmH<sub>2</sub>O/L/secであった。図1cに腫脹所見を示した症例は、29歳の非喫煙女性1期の症例である。この例では著明な粘膜の腫脹および網目状の血管怒張が気管分岐部から二次分岐部にわたり広範囲にみられ、発赤・浮腫も同時に観察された。この時期の閉塞性指標はFEV<sub>1.0</sub>% 79%、%FEV<sub>1.0</sub> 78.5%およびRaw 3.01cmH<sub>2</sub>O/L/secであった。これらの知見にもとづいて著者は発赤・浮腫・腫脹・小結節・血管怒張などの気管支粘膜所見を中心に、それと肺機能との関連について検討した。この5所見のうち血管怒張の出現の頻度が特に高率であった。当教室の小沢ら<sup>38)</sup>はサ症ではステロイド治療によって発赤・浮腫・腫脹などの炎症所見消失後もなおこの血管怒張は残存し、持続する傾向を報告している。したがってこの血管怒張は自然経過中の多くの時期のサ症において見られる可能性があり、このために血管怒張の頻度が高いものと考えられる。強い炎症所見のある例にも小結節は観察されない例があった。また、この比較検討に際して3期を除いたが、その理由は前述のMiller ら<sup>22)</sup>の報告のごとく3期で線維化がある例ではそれによる閉塞性障害が稀ではないとしており、閉塞性指標を比較するのには不相当と考えたためである。

著者はサ症以外に呼吸器疾患の合併のない0期、1

期および2期の計62例の内、2週間以内に気管支鏡および肺機能検査の両者を行いえた41例について、気管支鏡にて粘膜の発赤・浮腫・腫脹・小結節および網目状血管怒張の5所見の内、4所見以上の所見がみられたA群ならびにこれらの内の3所見またはそれ以下の所見を示したB群とに分けて両群間の肺機能を比較検討した。

両群の背景因子は症例数・病期・平均年齢に差はなく、呼吸器以外のサ症病変の併存はそれぞれ95%、96%と高率で、特に眼病変がともに高頻度であった。このサ症眼病変の頻度について小林<sup>39)</sup>は70%以上あるとし、三上<sup>40)</sup>は41.4%と報告している。著者の成績でこれが特に高率であった理由として、胸部異常陰影の発見例に比し眼症状にて発症し、眼科より紹介される例が多かったことによると思われる。喫煙に関しては喫煙者はむしろB群に多く、その喫煙指数にとくに差がなかったので、両群間の比較において喫煙の影響は無視しうると考えた。ツ反非陽性者および血沈促進例の頻度にはともに有意差はなかった。ACEはA群で比較的高値であったが、有意差はなかった。

肺機能の内、図2に示したごとく、 $FEV_{1.0}$ 、 $\%FEV_{1.0}$  および Raw が両群間に有意差がみられた。同一病期の症例であっても気管支鏡所見で粘膜の炎症所見および血管怒張の高度な例ほど、閉塞性指標の有意の悪化がみとめられることは注目された。Macklem と Mead<sup>41)</sup> がのべているごとく気道抵抗の約90%は中枢側気道 large airway の抵抗に起因するとされており、サ症においても、中枢側気道の炎症性病変がその閉塞性障害発生の主因となっていると考えられた。一方、有意差はなかったが、A群で  $\dot{V}_{25}/Ht$  が低く、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  が高い傾向を示したことより、A群ではB群に比し末梢気道病変がより強いことが推定され、この末梢気道病変および前述の中枢側気道病変の影響の総和として閉塞性指標に有意差をきたしているものと思われる。しかし両群間に有意差を認めた  $FEV_{1.0}$  および  $\%FEV_{1.0}$  は、その平均値そのものとともに正常範囲内であり、これはサ症に起因する閉塞性障害は軽度であることを示している。

$FEV_{1.0}$ 、 $\%FEV_{1.0}$  および Raw の3項目について異常を呈した症例の頻度を表7に示したが、それぞれA群では19例中2例(10.5%)、5例(26.3%)および9例(47.4%)であり、B群では22例中2例(9.1%)、3例(13.6%)、および1例(4.5%)であり、A群で  $\%FEV_{1.0}$  および Raw が高頻度であった。

以上の結果は閉塞性障害と気管支鏡所見との間に有意の関連があることを示唆しており、とくに Raw が  $2.0\text{cmH}_2\text{O/L/sec}$  以上を示した10例中9例(90%)はA群であり、サ症で Raw が異常高値であった例の大多数が気管支鏡的に中枢側気道病変が強いことを認めた。この事実から、サ症において閉塞性指標を測定することにより、その中枢側気管支における病変の強さを類推することが可能であり、これは臨床的に有用な所見と考えられる。

つぎに最近サ症における気道の過敏性について関心がたかまっている。気道の過敏性は気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患・気道の炎症<sup>42)</sup> およびオゾンの吸入<sup>43)</sup> などで亢進するといわれているが、Bechtel ら<sup>44)</sup> はサ症患者20例の半数にメサコリンに対する気道過敏性の亢進を認め、本邦でも星野<sup>45)</sup> および岳中<sup>46)</sup> により追試され、同様な結果が得られており、それによると気管支鏡の異常所見の強いものに反応者が多かったとしており、これはサ症の閉塞性障害の機序を解明するうえで興味深い所見と思われる。

以上、サ症における肺機能検査所見およびそれと内視鏡的気管支粘膜所見との関連を詳細に検討することは臨床的に本症の病態解明上、有意義であることを認めた。

## 結 語

1) サルコイドーシス患者を対象に、その肺機能を病期別に比較し、また気管支鏡下の気管支粘膜の異常所見の出現頻度について検討した。さらに0期、1期および2期の症例について、その気管支粘膜の発赤・浮腫・腫脹、小結節および網目状血管怒張の5所見の内4所見以上の所見を有するA群と3所見以下の所見を示したB群とに分けて、これと同時期に行ったそれぞれの肺機能検査成績を比較し、肺機能と気管支鏡所見との関連を検討し、その臨床的意義を評価した。

2) 70例についての病期別肺機能検査成績は、病期がすすむにしたがって  $\%VC$ 、 $\%TLC$ 、 $\%FEV_{1.0}$ 、 $\%DLco$  および  $\dot{V}_{25}/Ht$  は低下する傾向を示し、一方  $\Delta N_2$  は有意の上昇 ( $p < 0.05$ ) を示した。

なお、 $FEV_{1.0}$ 、Raw、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 、 $\%CV/VC$ 、 $Pao_2$  および  $Paco_2$  には各病期間に差はみられなかった。

3) 46例における気管支粘膜異常所見の出現頻度は、網目状血管怒張が40例(87.5%)ときわめて高率であった。また発赤は28例(60.9%)、浮腫は27例(58.7%)、腫脹は24例(52.2%)と比較的高率であったが、小結

節は14例(30.4%)と低率であった。

4) 気管支粘膜所見と肺機能検査成績との関連は、A群19例では、B群22例に比し、FEV<sub>1.0</sub>% および % FEV<sub>1.0</sub> の有意の低下 ( $p < 0.05$ ) および Raw の有意の増加 ( $p < 0.05$ ) を示し、サ症における閉塞性肺機能障害の発生要因として中枢側気道の病変の関与が大きいことが示唆された。

5) 以上の結果、サ症の肺機能の詳細な検討、特にそれと気管支鏡下気管支粘膜所見とを対比することは、本症の病態を臨床的に解明するために有意義と考えられた。

なお、本論文の要旨は、第26回日本胸部疾患学会総会(1986年4月、福岡)および第6回サルコイドーシス研究会総会(1986年10月、松本)にて発表した。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導・ご校閲をたまわりました恩師草間昌三教授に深謝いたします。また本研究にご助言ご協力をいただきました本学医療短期大学望月一郎教授に深謝いたします。肺機能測定に際しご協力いただきました本院中央検査部牛山喜久講師に感謝いたします。

### 文 献

- 1) 昭和53年度厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班研究業績，第6回全国統計成績，pp.11-31, 1979
- 2) Benedict, E.B. and Castleman, B. : Sarcoidosis with bronchial involvement. *N Engl J Med*, 224 : 186-192, 1941
- 3) Kobayashi, T., Seki, T., Maruyama, A., Wada, R., Ozawa, K., Mochizuki, I. and Kusama, S. : Bronchial involvement in sarcoidosis. *Bronchoscopy*, pp.228-232, The world congress on bronchoscopy, Tokyo, 1978
- 4) 小林俊夫, 小沢克良, 望月一郎 : サルコイドーシス「肉眼所見と組織所見との対比」. *気管支学*, 4 : 52-57, 1982
- 5) 小林俊夫, 平賀洋明, 萩原正雄 : サルコイドーシスの気管支鏡所見—とくに小血管変化について—. 昭和55年度厚生省特定疾患肉芽腫性肺疾患調査研究班研究業績. pp.265-266, 1981
- 6) Berglund, E., Birath, G., Bjure, J., Grimby, G., Kjellmer, I., Sandqvist, L. and Soderholm, B. : Spirometric studies in normal subjects. *Acta Med Scand*, 173 : 185-192, 1963
- 7) Buist, A.S. and Ross, B.B. : Predicted values for closing volume using a modified single breath nitrogen test. *Am Rev Respir Dis*, 107 : 744-752, 1973
- 8) Goldstein, D.S. and Williams, M.H. : Rate of improvement of pulmonary function in sarcoidosis during treatment with corticosteroids. *Thorax*, 41 : 473-474, 1980
- 9) Winterbauer, R.H. and Hutchinson, J.F. : Clinical significance of pulmonary function tests. *Chest*, 78 : 640-647, 1980
- 10) Svanborg, N. : Studies on the cardiopulmonary function in sarcoidosis. *Acta Med Scand*, 109 : 5-38, 1961
- 11) Sharma, O.P., Colp, C. and Williams, M.H. : Pulmonary function studies in patients with bilateral sarcoidosis of hilar lymph nodes. *Arch Intern Med*, 117 : 436-439, 1966
- 12) Renzi, G. and Dutton, R.E. : Pulmonary function in diffuse sarcoidosis. *Respiration*, 31 : 124-136, 1974
- 13) Miller, A., Chuang, M., Teirstein, A.S. and Siltzbach, L.E. : Pulmonary function in stage 1 and 2 pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci*, 278 : 292-300, 1976
- 14) Marshall, R. and Karlish, A.J. : Lung function in sarcoidosis. *Thorax*, 26 : 402-405, 1971
- 15) 堀江孝至 : サルコイドーシス. *肺と心*, 30 : 178-185, 1983
- 16) Radwan, L., Grebska, E. and Koziorowski, A. : Small airways function in pulmonary sarcoidosis. *Scand J Resp Dis*, 59 : 37-43, 1978
- 17) Levinson, R.S., Stanley, N.N., Kelsen, S.G., Altose, M.D., Cherniach, N.S. and Brody, J.S. : Airway function in sarcoidosis. *Am J Med*, 62 : 51-59, 1977
- 18) McCarthy, D.S., Spencer, R.S., Greene, R. and Milic-Emili, J. : Measurement of "Closing Volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am J*

- Med, 52 : 747-753, 1972
- 19) Argyropoulou, P.K., Patakas, D.A. and Louridas, G.E. : Airway function in stage 1 and 2 pulmonary sarcoidosis. *Respiration*, 46 : 17-25, 1984
  - 20) Lamberto, C., Saumon, G., Loiseau, P., Battesti, J.P. and Georges R. : Respiratory function in recent pulmonary sarcoidosis with special reference to small airways. *Clin Respir Physiol*, 21 : 309-315, 1985
  - 21) Honey, M. and Jepson, E. : Multiple bronchostenoses due to sarcoidosis. *Br Med J*, 2 : 1330-1334, 1957
  - 22) Miller, A., Teirstein, A.S., Jackler, I., Chuang, M. and Siltzbach, L.E. : Airway function in chronic pulmonary sarcoidosis with fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 109 : 179-189, 1974
  - 23) Sharma, O.P. : Airway obstruction in sarcoidosis. *Chest*, 73 : 6-7, 1978
  - 24) Young, R.C., Carr, C., Shelton, T.G., Mann, M., Ferrin, A., Laurey, J.R. and Harden, K.A. : Sarcoidosis : relationship between changes in lung structure and function. *Am Rev Respir Dis*, 95 : 224-238, 1967
  - 25) 中俣正美, 伊藤慶夫, 保坂公徳, 星野重幸, 佐野 清, 五十嵐英夫, 齊藤 元, 来生 哲, 荒川正昭 : サルコイドーシスにおける末梢気道傷害について. *日胸疾会誌* 20 : 84-88, 1982
  - 26) Scadding, J.G. : The late stages of pulmonary sarcoidosis. *Postgrad Med J*, 46 : 530-534, 1970
  - 27) Hadfield, J.W., Page, R.L., Flower, C.D.R. and Stark, J.E. : Localised airway narrowing in sarcoidosis. *Thorax*, 37 : 443-447, 1982
  - 28) Benatar, S.R. and Clark, T.J.H. : Pulmonary function in a case of endobronchial sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, 110 : 490-496, 1974
  - 29) Olsson, T., Bjornstad-Pettersen, H. and Stjernberg, N.L. : Bronchostenosis due to sarcoidosis. *Chest*, 74 : 663-666, 1979
  - 30) Stjernberg, N. and Thunell, M. : Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. *Acta Med Scand*, 215 : 121-126, 1984
  - 31) Corsello, B.F., Lohaus, G.H. and Funahashi, A. : Endobronchial mass lesion due to sarcoidosis : complete resolution with corticosteroids. *Thorax*, 38 : 157-158, 1983
  - 32) 齊藤 元, 中俣正美, 伊藤慶夫, 荒川正昭, 寺田治男, 熊野英典, 貝沼知男 : 多発性の気管支狭窄をきたしたサルコイドーシスの1例. *日胸疾会誌*, 20 : 814-820, 1982
  - 33) 滝沢 始, 宮地純樹, 日高紀子, 宮永 健, 久富龍夫, 小須田達夫 : 高度かつ広汎な気管支狭窄をきたしたサルコイドーシスの1例. *日胸疾会誌*, 22 : 335-339, 1984
  - 34) 鈴木俊光, 大谷直史, 鈴木恒雄, 松田美彦, 田島 洋 : 区域気管支閉塞を生じたサルコイドーシスの1例. *サ症研会誌*, 2 : 125-127, 1976
  - 35) 立花暉夫, 人見滋樹, 岡田賢二, 上田英之助, 岡田静雄 : 気管支鏡所見とサルコイドーシスの臨床. *サ症研会誌*, 3 : 91-93, 1977
  - 36) 市川洋一郎, 林 俊治, 光武良幸, 藤野和馬, 田中二三郎, 加地正郎 : サルコイドーシスの気管支病変, とくに網目状血管変化についての1考察. *日胸疾会誌*, 23 : 215-219, 1985
  - 37) 前里和夫, 人見滋樹, 岡田賢二, 立花暉夫, 上田英之助 : サルコイドーシスにおける気管支鏡検査の意義. *京大胸部研紀要*, 17 : 86-97, 1974
  - 38) 小沢克良, 小林俊夫, 望月一郎, 草間昌三 : サルコイドーシスの気管支鏡所見. *サ症研会誌*, 1 : 72-77, 1981
  - 39) 小林フミ子 : 眼病変. *臨床医*, 7 : 1838-1843, 1981
  - 40) 三上理一郎, 細田 裕, 小高 稔 : サルコイドーシス. *日本臨牀*, 41 : 1443-1471, 1983
  - 41) Macklem, P.T. and Mead, J. : Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*, 22 : 395-401, 1967
  - 42) Empey, D.W., Laitinen, L.A., Jacobs, L., Gold, W.M. and Nadel, J.A. : Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis*, 113 : 131-139, 1976

- 43) Golden, J. A., Nasel, J. A. and Boushey, H. A. : Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis*, 118 : 287-294, 1978
- 44) Bechtel, J. J., Starr, T., Dantzker, D. R. and Bower, J. S. : Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, 124 : 759-761, 1981
- 45) 星野重幸, 五十嵐英夫, 重原秀樹, 保坂公徳, 成田昌紀, 河本宏志, 俵谷幸蔵, 齊藤 元, 来生 哲, 荒川正昭, 伊藤慶夫 : サルコイドーシスの過敏性. *サ症研会誌*, 2 : 128-130, 1976
- 46) 岳中耐夫, 樋口定信, 志摩 清 : サルコイドーシス患者における過敏性について. *サ症研会誌*, 3 : 88-90, 1977

(62. 2. 19 受稿)