

びまん性汎細気管支炎における吸気不均等分布の検討 — Δ FRC と He 希釈曲線を用いて—

松 沢 幸 範

信州大学医学部第1内科学教室

(主任: 草間昌三教授)

Studies on the Uneven Distribution of Inspired Air in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Using Δ FRC and Helium Dilution Curve

Yukinori MATSUZAWA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Shozo KUSAMA)

The author examined the distribution of inspired air in 14 patients with diffuse panbronchiolitis (DPB) using Δ FRC (the difference between the thoracic gas volume by body plethysmography and the FRC by the constant volume helium dilution method in closed circuit) and TVE_x (total ventilation volume in which helium concentration reached x % in the helium dilution curve, x=75, 50, 25, 10). These values were compared with those in patients with chronic pulmonary emphysema (CPE, n=35), chronic bronchitis (CB, n=30), bronchial asthma (BA, n=32) and normal subjects (n=38). In all patients Δ FRC and TVE₂₅/Ht were positively correlated with Δ N₂ by the single-breath nitrogen method. Δ FRC was significantly higher in patients with DPB ($1.38 \pm 0.37\ell$) than in patients with CPE ($0.75 \pm 0.35\ell$), CB ($0.33 \pm 0.31\ell$), BA ($0.34 \pm 0.26\ell$) and normal subjects ($0.15 \pm 0.13\ell$). TVE_x in patients with DPB were also increased, in which TVE₂₅ was significantly higher than in the 7 patients with CPE showing more than 1 l in Δ FRC. TVE₂₅/FRC_{He} in patients with DPB was still higher than in other groups and TVE₂₅ related to sputum volume. These results suggest that the distribution of inspired air is markedly impaired in patients with DPB as a result of airway obstruction due to diffuse lesions of the respiratory bronchiole and a large amount of sputum. *Shinshu Med J.*, 35: 423-435, 1987

(Received for publication January 13, 1987)

Key words: diffuse panbronchiolitis, uneven distribution of inspired air, functional residual capacity, constant volume helium dilution method in closed circuit, body plethysmography
びまん性汎細気管支炎, 吸気不均等分布, 機能的残気量, 恒量式 He 閉鎖回路法, 体プレチスモグラフ法

I 緒 言

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) は, 山中, 谷本, 本間らによって1969年以来提唱されてきている疾患概念¹⁾⁻⁴⁾で, 呼吸細気管支に病

変の主座をおく慢性炎症が両肺びまん性に存在し, 咳, 痰, 息切れを主症状とし, 胸部X線上両肺野のびまん性散布性粒状影と肺の過膨張所見を認め, 感染を繰り返しながら次第に高度の呼吸不全に陥る予後不良の慢性疾患である。その呼吸機能に関する検討も種々行わ

れているが⁵⁾⁶⁾、厚生省 特定疾患間質性肺疾患調査研究班による全国調査によれば⁷⁾、強い閉塞性障害と中等度の拘束性障害とからなる混合性換気障害、残気率の上昇、低酸素血症が認められ、これらは本症の診断基準のひとつに挙げられている。しかし、本症の呼吸機能の特徴であり⁵⁾、低酸素血症の主たる原因のひとつと考えられる吸気不均等分布に関する検討はあまり行われていない⁸⁾。

一方、機能的残気量 (FRC) を測定する一般的な方法には、ガス希釈法と体プレチスモグラフ法がある⁹⁾。ガス希釈法が、気道と交通している肺内気量を測定するのに対し、体プレチスモグラフ法は、気道との交通の有無にかかわらず胸郭内気量として測定する。したがって健常人では両法ともほぼ同値となるが、閉塞性障害のため換気がまったくないか、あるいは非常に換気が悪い空間が存在すると、両法の差が増大することがある¹⁰⁾¹¹⁾。このことから逆にこの差は肺内ガス分布異常を示す指標として有用とされてきた¹¹⁾¹²⁾。我が国でも、1959年中村らが Dubois らの体プレチスモグラフを試作し報告しているが¹³⁾、以後体プレチスモグラフの臨床応用、普及が遅れたために、両法の比較に関する検討はほとんど行われていない。著者らは体プレチスモグラフ法と恒量式 He 閉鎖回路法の FRC の差 Δ FRC に注目し、DPB 症例では Δ FRC が高値の例が多いことをすでに報告した¹⁴⁾。本研究においては、本症における吸気不均等分布の特異性を検討する目的で、 Δ FRC に加え、新たに恒量式 He 閉鎖回路法の He 希釈曲線より算出する指標すなわち、He 希釈率 α % に達するまでに要した総換気量 (TVEx) を考案した。これらの指標を中心として、本症とその類縁疾患である慢性肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息とを比較検討した。

II 対象ならびに方法

A 対 象

対象は信州大学第 1 内科にて呼吸機能検査を施行し得た DPB 14 例 (男性 10 例, 女性 4 例, 年齢 38—77 歳 平均 57 歳) で、慢性肺気腫 35 例 (男性 32 例, 女性 3 例 平均 68 ± 6 歳), 慢性気管支炎 30 例 (男性 21 例, 女性 9 例, 平均 61 ± 13 歳), 非発作時の気管支喘息 32 例 (男性 19 例, 女性 13 例, 平均 48 ± 16 歳) の各疾患例と、臨床所見、胸部 X 線像で肺に異常を認めず、呼吸機能検査で正常範囲内であった健常例 38 例 (男性 21 例, 平均 51 ± 14 歳, 女性 17 例, 平均 52 ± 10 歳) を対照例とした。

DPB の診断は厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班の診断基準¹⁵⁾によった。全例慢性副鼻腔炎を合併または既往に認め、14 例中 12 例に血清 IgA の高値を、8 例に寒冷凝集素価の高値を認めた。14 例中 3 例は剖検により確診され、7 例に経気管支肺生検が施行された。喫煙歴を男性 5 例に認め、喀痰培養では *Haemophilus influenzae* を 5 例に、*Pseudomonas aeruginosa* を 8 例に認めた。胸部 X 線所見¹⁶⁾は III 型 4 例, IV 型 10 例であり、病期分類⁴⁾では II 期 5 例, III 期 9 例であった。慢性肺気腫の診断は肺気腫研究会の診断基準¹⁷⁾により、病歴、自他覚所見、胸部 X 線所見で肺気腫の特徴を有し、呼吸機能検査できついで基準を満たすものとし、慢性気管支炎、気管支喘息の診断は American Thoracic Society の診断基準¹⁸⁾によった。

B 方 法

1) Δ FRC

体プレチスモグラフ法には、Dubois らの方法⁹⁾に準じ、圧型体プレチスモグラフ (Bodytest-junior, Jaeger 社) を用いた。まず被験者を box 内へ入れ、マウスピースを通して呼吸をさせる。安静呼吸位でマウスピース部のシャッターを閉じ、浅くて速い呼吸 (Panting) を行わせる。この時の肺胞内圧の変化量 (ΔP) を口腔内圧の測定により求め、一方胸郭内気量の変化 (ΔV) を box 内圧の変化として求め、ボイルの法則を用いて胸郭内気量を算出した。Panting は 1 Hz 前後で行わせ、3—4 回の平均を FRC_{BP} とした。

ガス希釈法には恒量式 He 閉鎖回路法¹⁹⁾²⁰⁾を用いた。器種は、ベル型スパイロメーター (Expirograph, Godart 社) に連動させた Godart 社製 FRC Computer によった。スパイロメーターに 12% 前後の He を満たし、被験者を安静呼吸位にて回路とつなぎ、7 分間安静換気をさせる。この間、回路内の酸素消費に対して一定の酸素を送り、スパイログラム上の呼吸レベルが一定になるよう調節した。He 濃度が安定した時をもって測定を終了し、FRC_{He} を算出した。7 分間で He 濃度が安定しない例ではさらに測定を続け、30 秒間に 0.02% 以内の変動となった時で測定を終了した。このようにして求めた FRC_{BP} と FRC_{He} の差から Δ FRC を算出した。

2) He 希釈曲線

恒量式 He 閉鎖回路法施行時に得られる He 希釈曲線による吸気不均等分布評価法には種々の報告がある。定性的には、Meneely と Kaltreider の He 平衡時間¹⁹⁾、定量的には、Bates と Christie の Mixing

efficiency²¹⁾, Briscoe の Slow space²²⁾等である。しかし、これらの定量的方法はやや煩雑であり、同じ多呼吸法である N₂ 洗い出し法による定量的方法に劣るといわれ、また He 平衡時間は換気数や 1 回換気量の影響を受けやすい等の問題がある。この点を考慮し、著者は、換気数や 1 回換気量の影響を受けず、定性的で簡便な指標として、He 希釈率 $x\%$ までに要した総換気量 (TVE_x) を考案した。すなわち、FRC computer の出力端子より He 濃度を継続的に記録し He 希釈曲線を得る。同時にスパイログラム上にベンチログラフを併記し積算換気量を記録する。そして初期 He 濃度を 100%，最終濃度を 0% とした時、He 濃度が 75, 50, 25, 10 の各% に達するまでに要した換気量をベンチログラフより求め、それぞれ TVE₇₅, TVE₅₀, TVE₂₅, TVE₁₀ とした。なお FRC 測定時の回路内容量は約 10 l, 初期 He 濃度は 12~13%, He メーターの response time は 15 秒であった。

3) その他の呼吸機能検査

スパイログラムより、1 秒量 (FEV_{1.0}) を努力肺活量 (FVC) で除して 1 秒率 (FEV_{1.0}%) を、肺活量 (VC) と FVC の差を VC で除して呼気閉塞指数 (air trapping index) を求めた。残気率 (RV/TLC) は He 希釈法より求めた。フローボリューム曲線は Lilly 型ニューモトグラフにより記録し、 \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} を算出した。気道抵抗 (Raw) は前述の圧型プレチスモグラフにより求め、その逆数を肺気量で除して特異的気道コンダクタンス (SGaw) を算出した。一酸化炭素肺拡散能力 (DLco) は 1 回呼吸法 (Pulmocorder Model R 1551 S, アニマ社) により求め、肺胞換気量 (VA) で除して DL/VA を算出した。 ΔN_2 は Comroe と Fowler の法²³⁾ に準じ、N₂ 1 回呼出法における N₂ 曲線の呼出開始 750ml から 1250ml までの呼気 N₂ 濃度差をもって ΔN_2 とした。なお N₂ 濃度は質量分析計 (200MGA, centronic 社) により連続測定し、吸入・呼出速度は 0.5 l/sec 前後で行わせた。動脈血ガス分析は自動分析器 (ABL 2, Radiometer 社) によった。標準式は、VC が Baldwin ら²⁴⁾, FEV_{1.0} が Berglund ら²⁵⁾, RV/TLC, DLco, DL/VA が西田ら²⁶⁾²⁷⁾の式を用いた。

4) 統計学的解析

結果はすべて平均値±標準偏差 (SD) で表示した。各平均値の比較には unpaired t test を用い、各指標間の比較には直線回帰分析を行った。いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

III 結 果

1) DPB の呼吸機能検査成績

Table 1 に DPB 例と他疾患群の呼吸機能検査成績を示した。DPB 例は年齢では慢性肺気腫例に比べ有意に低い、他の 2 群とは有意差はなく、身長では他 3 群とほぼ同値であった。一般呼吸機能検査成績では、DPB 例は換気機能においては、14 例中 % 肺活量 (%VC) が正常範囲内の 3 例を除き 11 例で混合性障害を示し、その平均と標準偏差は %VC 64.3±13.3%, FEV_{1.0}% 49.6±9.7% であった。また全例 RV/TLC の上昇と低酸素血症を認め、DPB の診断基準¹⁵⁾ の肺機能検査項目のうち 4 項目とも満足する例が 11 例、3 項目満足する例が 3 例であった。その他の指標では、 \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} , SGaw は著明に低く、また ΔN_2 は 7.64±2.62% と著明に高く、強い閉塞性障害と吸気不均等分布を認めた。一方 DLco, DL/VA, Paco₂, pH では正常範囲内を示し、以上の所見は諸家の報告⁶⁾⁷⁾ に一致した。次に他疾患群と比較すると、DPB 例では %VC, ΔN_2 , PaO₂ において最も強い異常を示した。また閉塞性障害の程度は慢性気管支炎例、気管支喘息例に比し有意に強く、慢性肺気腫例とほぼ同等であった。すなわち、FEV_{1.0}%, \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} では慢性肺気腫例でより強い異常を示しているが、FEV_{1.0}, RV/TLC, SGaw においては両群間に有意差を認めなかった。

2) Δ FRC

Table 2 に健常例と各疾患群における Δ FRC の結果を示した。健常例では男女間に有意差を認めず、38 例の Δ FRC は 0.15±0.13 l であった。FRC_{BP}(y) と FRC_{He}(x) との間には、 $y=0.04+1.03x$ ($r=0.973$, $p<0.01$) の関係があり、両法による FRC はほぼ一致した。一方疾患例 111 例においても同様に良好な正の相関が認められたが ($y=0.68+0.98x$, $r=0.894$, $p<0.01$)、 Δ FRC は健常例に比し有意に高く、111 例の平均±標準偏差は 0.60±0.47 l であった。Table 3 には 111 例の患者における Δ FRC と他の指標との関係を示した。 Δ FRC は N₂ 1 回呼出法の ΔN_2 との間にも高い相関を認め ($r=0.738$)、さらに、FEV_{1.0}, RV/TLC, SGaw, \dot{V}_{25} 等の閉塞性障害の指標や PaO₂ との間にも有意な相関を認めた。

次に疾患別に Δ FRC を比較すると、Fig. 1 に示すごとく、慢性気管支炎例、気管支喘息例 (非発作時) では 1 l 以上は 1 例もなく、平均値でも軽度高値にとどまった。一方慢性肺気腫例では 1 l 以上を 35 例中 9

Table 1 Physical data and results of pulmonary function tests in patients with diffuse panbronchiolitis and other diseases.

	Diffuse Pan-bronchiolitis (n=14)	Chronic Pulmonary Emphysema (n=35)	Chronic Bronchitis (n=30)	Bronchial Asthma (n=32)
Age (yr)	57±12	68±6*	61±13	48±16
Height (cm)	158±8	158±7	158±9	161±8
Weight (kg)	47.3±6.0	48.3±8.3	53.8±8.9**	59.0±8.0*
% VC (%)	64.3±13.3	82.8±13.9*	86.5±15.2*	99.3±18.6*
FEV _{1.0} (% predicted)	49.6±9.7	38.6±7.78*	61.5±11.2*	63.2±8.8*
FEV _{1.0} (% predicted)	37.5±12.6	40.9±13.9	69.7±20.5*	72.7±23.6*
RV/TLC (% predicted)	173±31	160±21	139±22*	139±30*
Air trapping index (%)	12.2±8.0	14.6±12.9	3.9±7.9*	6.8±9.7
\dot{V}_{50} (L/sec)	0.68±0.40	0.39±0.17**	1.62±0.99*	1.73±1.02*
\dot{V}_{25} (L/sec)	0.29±0.14	0.17±0.07*	0.57±0.31*	0.63±0.34*
ΔN_2 (%)	7.64±2.62	4.62±1.53*	3.08±2.21*	1.67±0.96*
SGaw (sec ⁻¹ , cmH ₂ O ⁻¹)	0.059±0.032	0.046±0.024	0.147±0.088*	0.121±0.086*
DLco (% predicted)	82.9±20.8	54.3±20.9*	95.2±21.3	109±23**
DLVA (% predicted)	90±23	49±19*	95±22	100±20
Pao ₂ (Torr)	61.7±7.1	70.4±9.6* (n=32)	76.1±8.9* (n=25)	78.1±6.9* (n=24)
Paco ₂ (Torr)	38.5±4.8	40.9±5.1 (//)	37.3±4.1 (//)	35.7±4.1 (//)
pH	7.42±0.03	7.40±0.04 (//)	7.41±0.03 (//)	7.41±0.04 (//)

Values are means±SD. %VC, % predicted value of vital capacity; FEV_{1.0}%, ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity; RV/TLC, ratio of residual volume to total lung capacity; \dot{V}_{50} , maximal expiratory flow at 50% of forced vital capacity; \dot{V}_{25} , maximal expiratory flow at 25% of forced vital capacity; ΔN_2 , percent N₂ change from 750ml to 1250ml expired volume; SGaw, specific airway conductance; DLco, carbon monoxide diffusion capacity of the lung; DLVA, lung diffusion per unit of alveolar volume; Pao₂, arterial oxygen partial pressure; Paco₂, arterial carbon dioxide partial pressure. *p<0.01, **p<0.05 significantly different from diffuse panbronchiolitis.

Table 2 FRC_{BP} and FRC_{He} in normal subjects and patients

Subjects	n	FRC _{BP} (L)	FRC _{He} (L)	Δ FRC (L) (FRC _{BP} -FRC _{He})	Correlation between FRC _{BP} and FRC _{He}	
Normal	Male	21	3.31±0.55	3.15±0.50	0.16±0.14	r=0.964 p<0.01
	Female	17	2.78±0.42	2.67±0.41	0.12±0.11	r=0.969 p<0.01
	Total	38	3.07±0.55	2.93±0.52	0.15±0.13	r=0.973 p<0.01
Patients	BA	32	3.78±0.79	3.44±0.76	0.34±0.26	r=0.942 p<0.01
	CB	30	3.75±0.77	3.43±0.31	0.33±0.31	r=0.885 p<0.01
	CPE	35	5.32±0.83	4.57±0.87	0.75±0.35**	r=0.914 p<0.01
	DPB	14	4.69±0.77	3.31±0.76	1.38±0.37*	r=0.886 p<0.01
	Total	111	4.37±1.06	3.78±0.97	0.60±0.47*	r=0.894 p<0.01

Values are means±SD. FRC_{BP}, thoracic gas volume measured by body plethysmography; FRC_{He}, functional residual capacity measured by closed circuit method; r, correlation coefficient; BA, bronchial asthma; CB, chronic bronchitis; CPE, chronic pulmonary emphysema; DPB, diffuse panbronchiolitis. * Significantly different (p<0.01) from normal subjects. **Significantly different (p<0.01) from BA, CB and CPE. ***Significantly different (p<0.01) from BA and CB.

Table 3 Correlation of Δ FRC with other parameters in 111 patients

Relationship	Correlation coefficient	Probability
Δ FRC and FEV _{1.0} %	-0.468	p<0.01
Δ FRC and FEV _{1.0} (%pred.)	-0.600	p<0.01
Δ FRC and RV/TLC (%pred.)	0.387	p<0.01
Δ FRC and Air trapping index	0.473	p<0.01
Δ FRC and Δ N ₂	0.738	p<0.01
Δ FRC and SGaw	-0.390	p<0.01
Δ FRC and \dot{V}_{25}	-0.492	p<0.01
Δ FRC and Pao ₂ (n=95)	-0.530	p<0.01

For all abbreviations see Table 1 and Table 2.

Table 4 Values of TVE₇₅, TVE₅₀, TVE₂₅ and TVE₁₀ in normal subjects and patients

Subjects	n	TVE ₇₅ (L)	TVE ₅₀ (L)	TVE ₂₅ (L)	TVE ₁₀ (L)	
Normal	Male	21	1.65±0.43	3.40±0.54	6.58±1.00	11.6±2.50
	Female	17	1.33±0.32	3.12±0.59	6.22±0.78	10.7±2.27
	Total	38	1.50±0.41	3.27±0.56	6.41±0.91	11.1±2.40
Patients	BA	27	1.72±0.45	4.17±0.97	9.20±2.43	17.5±6.00
	CB	17	2.20±0.58	5.22±0.96	11.6±3.10	21.8±5.90
	CPE	25	2.49±0.71	6.09±1.22	14.0±3.06	25.4±6.63
	DPB	7	3.03±0.74*	9.14±2.84**	24.1±4.80***	46.5±11.5***
	Total	76	2.20±0.72*	5.52±1.92*	12.7±5.11*	23.3±10.9*

Values are means±SD. *Significantly different (p<0.01) from normal subjects.

*Significantly different (p<0.05) from bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB).

p<0.05, *p<0.01 significantly different from other three diseases.

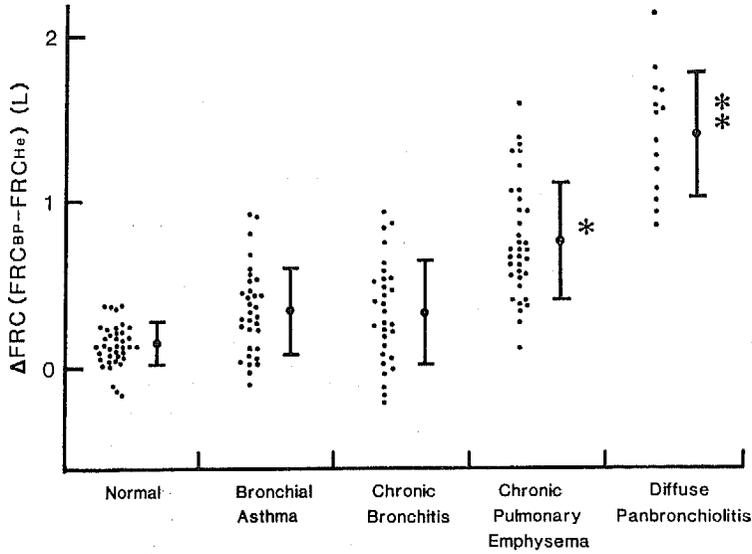


Fig. 1 Δ FRC ($FRC_{BP}-FRC_{He}$) in normal subjects and patients with bronchial asthma (BA), chronic bronchitis (CB), chronic pulmonary emphysema (CPE) and diffuse panbronchiolitis (DPB). * Significantly different ($p < 0.01$) from other four groups. * Significantly different ($p < 0.01$) from normal subjects, BA and CB.

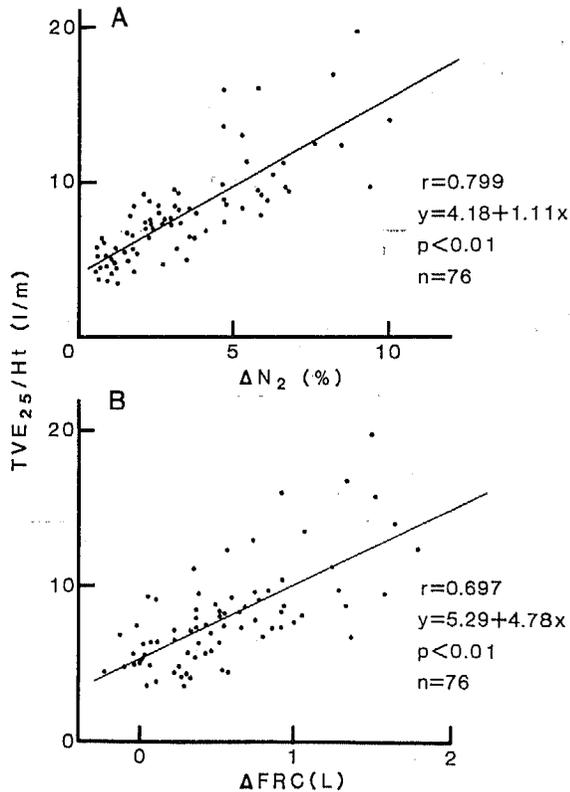


Fig. 2 Relationships of TVE_{25}/Ht with ΔN_2 (A), or Δ FRC (B) in 76 patients. Ht: height.

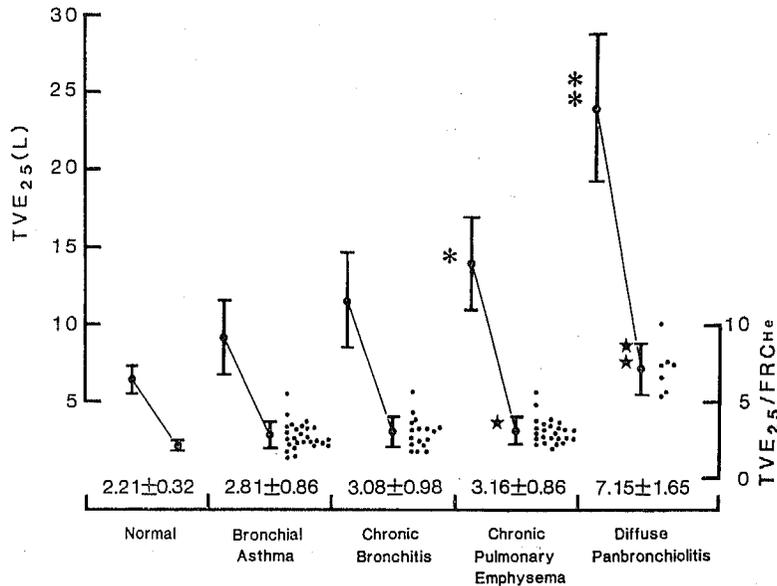


Fig. 3 TVE₂₅ (upper) and TVE₂₅/FRC_{He} (lower) in normal subjects and patients. TVE₂₅: †significantly different (p<0.01) from other four groups, *significantly different (p<0.05) from bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB). TVE₂₅/FRC_{He}: †significantly different (p<0.01) from other four groups, *not significantly different (p>0.05) from BA and CB.

例 (25.7%) に、DPB 例では14例中11例 (78.6%) に認めた。特に、DPB 例では全例高値を示しており、平均値も $1.38 \pm 0.37 \ell$ と慢性肺気腫例の $0.75 \pm 0.35 \ell$ に比し有意に高かった (p<0.01)。

3) TVE_x

今回 He 希釈曲線の検討を併用し得た例は、健常例 38例と疾患例111例中76例 (DPB 7例, 慢性肺気腫25例, 慢性気管支炎 17例, 気管支喘息 27例) であり、Table 4 にその結果を示した。疾患例全 76例の TVE_x の平均はいずれも健常例の平均に比し有意に高かった。このうち、TVE₂₅ を身長 (Ht) で補正した指標 TVE₂₅/Ht は ΔN_2 と最も良好な正の相関を示し (r=0.799, p<0.01), また ΔFRC との間にも有意な正の相関 (r=0.697, p<0.01) を認めた (Fig. 2)。

疾患別に比較すると、慢性肺気腫例と DPB 例で高値を示したが、特に DPB 例では TVE₇₅ で慢性肺気腫例と有意差を示さなかった以外は、すべて他疾患群に比し有意に高値を示した (Table 4)。一方 TVE_x に及ぼす FRC の影響を、TVE₂₅ を FRC_{He} で補正した指標 TVE₂₅/FRC_{He} で検討すると、慢性肺気腫例

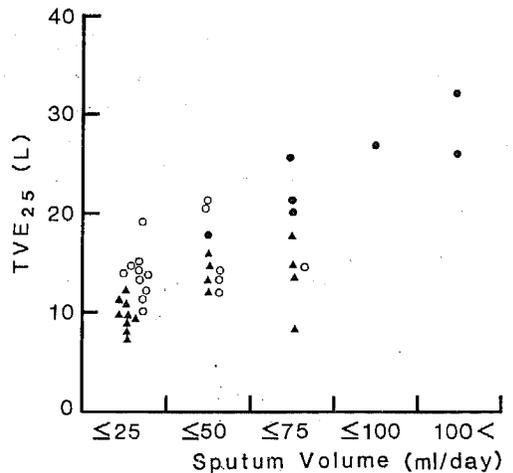


Fig. 4 Relationship between TVE₂₅ and sputum volume in 40 patients with diffuse panbronchiolitis (●), chronic bronchitis (▲) and chronic pulmonary emphysema (○).

では慢性気管支炎例や気管支喘息例と同程度の低値となったが、DPB 例では 7.15 ± 1.65 と他群に比しなお有意に高値を示した (Fig. 3)。また、 TVE_{25} と喀痰量との関係を見ると、Fig. 4 に示すごとく DPB 例では多量の喀痰を有する例が多く、しかも喀痰量が多い程 TVE_{25} が高い傾向を認めた。慢性気管支炎例でも同様の傾向を認めるが、慢性肺気腫例でははっきりとした傾向は認められなかった。

IV 考 察

今回の研究で特徴的であったことは、DPB 症例において、 ΔFRC 、 TVE_x が慢性肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息の各群に比し著明に高値を示していたことである。

体プレチスモグラフィ法とガス希釈法の比較は、体プレチスモグラフィを考案した Dubois らの報告においてすでに検討されている⁹⁾。彼らは、ガス希釈法が気道と交通のある肺内気量を測定するのに対し、体プレチスモグラフィ法は気道と交通の有無にかかわらず胸郭内気量を測定するため、両法を併用すると、その差から、気道と交通のない肺内気量すなわち、non ventilated gas を測定できるとした。その後、慢性肺気腫や気管支喘息における検討が数多く行われ¹⁰⁾⁻¹³⁾²⁸⁾²⁹⁾、高度の慢性肺気腫患者や発作時の気管支喘息患者で、両法の FRC の差が大となることが示された。そして、ガス希釈法を通常の 7 分間以上長時間行くと体プレチスモグラフィ法の値に近づいたり¹¹⁾、あるいは一致する³⁰⁾等の報告から、両法の差は、non ventilated gas に加え、7 分間で充分洗い出せない換気の非常に悪い空間 (poorly ventilated space) が存在するために大となることが明らかにされた。このことから逆に、両法の差は吸気不均等分布を評価する指標として有用とする報告も多い¹¹⁾¹²⁾。

一方、近年ガス希釈法の過少評価以外に、体プレチスモグラフィ法の過大評価の問題が指摘された。体プレチスモグラフィ法では、口腔内圧変化は肺胞内圧変化に等しいという仮定に基づいているが、気道閉塞が生じた場合、肺胞内圧や胸腔内圧が不均等に分布したり³¹⁾³²⁾、胸郭外気道のコンプライアンスが増大すること³³⁾⁻³⁵⁾により口腔内圧は肺胞内圧よりも低く測定され、そのために肺気量は過大評価されるという。Rodenstein と Stănescu に よれば、体プレチスモグラフィ法の過大評価は気道閉塞の程度と相関し、SGaw が $0.09 \text{ sec}^{-1} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$ 以上では過大評価は無視できると

している³⁶⁾。また、過大評価を避けるためには、口腔内圧のかわりに食道バルーンによる食道内圧を用いること³⁶⁾、過大評価の程度は panting の頻度に依存するので 1 Hz 以下の low frequency で行うこと³⁷⁾等が望ましいとされている。しかし食道バルーンの使用はルチン検査内では困難であり³⁸⁾、著者は panting を 1 Hz 前後で行わせた。またガス希釈法では、基本的には 7 分間の標準法によったが、7 分間でも He 濃度が安定しない例では、He 濃度が 30 秒間で 0.02% 以内の変動になるまで測定を行った。以上の方法でも測定は 10 分以内に終了しており、長時間の測定による患者への負担、ガスの漏れ、ガスの胃内誤飲等の問題³⁸⁾は回避されたと考える。

以上の条件下で、体プレチスモグラフィ法と恒量式 He 閉鎖回路法の FRC の差 ΔFRC を検討した結果、健常者では両者はほぼ一致した。一方疾患例においては、全 111 例の ΔFRC の平均は $0.60 \pm 0.47 \ell$ と健常者に比し有意に高く、しかも ΔFRC は、吸気不均等分布の 1 指標である N_2 1 回呼出法の ΔN_2 と良好な正相関を認めた。このことは ΔFRC が吸気不均等分布を評価する指標として有用であることを示している。さらに ΔFRC と他の閉塞性指標や PaO_2 との間にも有意な相関を認めた。これは、気道閉塞の重症度は、non or poorly ventilated space の結果おこる吸気不均等分布の程度と相関するとした Malmberg らの報告³⁹⁾とよく一致する。

次に疾患別に ΔFRC を検討すると、慢性気管支炎や非発作時の気管支喘息症例では軽度の異常にとどまったが、慢性肺気腫や DPB 症例において高値を示した。 ΔFRC が慢性肺気腫例で高値を示すことはすでに多く報告されている。中村ら¹³⁾によれば、健常者の 0.07ℓ に比し、慢性肺気腫 11 症例中 9 例で 0.5ℓ 以上を示し、平均値は 1.13ℓ と最も高値であったと報告し、その成因として、肺胞壁の破壊による肺コンプライアンス増加の重要性を想定している。この結果病的肺胞群の時定数が増大し、吸気不均等が生ずるため ΔFRC が高くなるとしている。一方 DPB における ΔFRC の検討はほとんどなく、わずかに中井と石原⁴⁰⁾の報告があるのみである。彼らは He 開放回路法による ΔFRC を検討し、慢性肺気腫で 2.07ℓ 、DPB で 2.32ℓ とともに高値を呈したとしている。しかし健常例でも 0.65ℓ と高値を示しており、諸家の報告と異なる。著者の検討では、 ΔFRC が 1ℓ 以上を示した例を慢性肺気腫で 35 例中 9 例に認めたのに対し、DPB では 14 例中 11

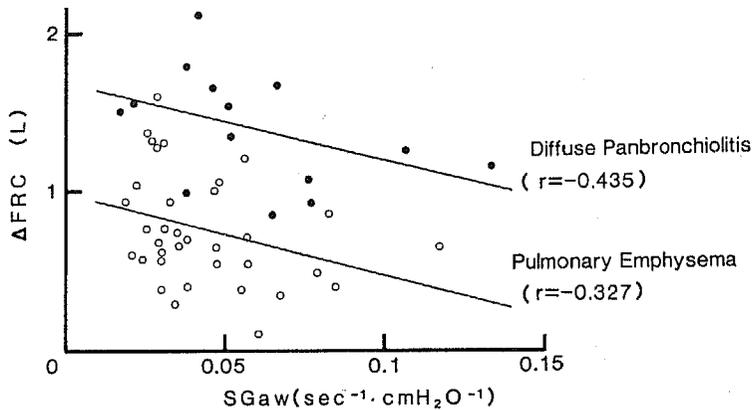


Fig. 5 Relationship between Δ FRC and SGaw in patients with diffuse panbronchiolitis (●) and chronic pulmonary emphysema (○).

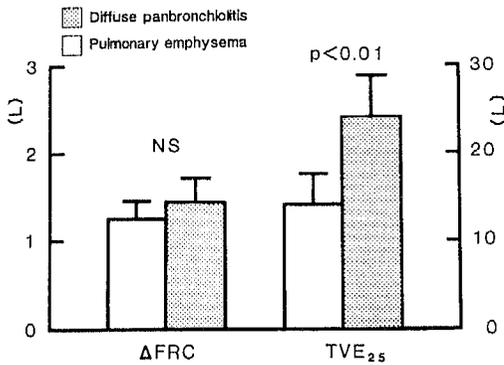


Fig. 6 Comparison of Δ FRC and TVE₂₅ between 7 patients with chronic pulmonary emphysema showing more than 1ℓ in Δ FRC and 7 patients with diffuse panbronchiolitis.

例に認め、平均値でも、慢性肺気腫の 0.75 ℓ に対し 1.38 ℓ と有意に高値を示した。Fig. 5 には両群における Δ FRC と SGaw との関係を示した。両群とも SGaw が低い程 Δ FRC が高値の傾向を認めるが、DPB は慢性肺気腫に比し SGaw が同じでも Δ FRC がさらに高値を示していた。この差は He 希釈曲線による TVE_x の検討でさらに顕著であった。すなわち、DPB 7 例においては TVE₇₅ を除く TVE₅₀、TVE₂₅、TVE₁₀ で慢性肺気腫例に比し有意に高値を示していた。Fig. 6 には DPB 7 例と、 Δ FRC が 1 ℓ 以上を示した慢性肺気腫 7 例における Δ FRC と TVE₂₅ の比較を示した。 Δ FRC においては、慢性肺気腫群 1.24 ± 0.21 ℓ、DPB 群 1.43 ± 0.29 ℓ と両群間に有意差を認

めないが、TVE₂₅ では慢性肺気腫群の 14.1 ± 3.54 ℓ に対し、DPB 群では 24.1 ± 4.76 ℓ と有意に高値を示した。これは Δ FRC が等しくても、DPB 症例では He 希釈により多くの換気量を必要としたことを意味している。以上の結果から、DPB においては、吸気不均等分布が慢性肺気腫以上に高度であることが考えられた。

本研究において、著者が考案した TVE_x は、He 希釈に要する換気量に注目した点において、多呼吸法による吸気不均等分布評価法のうち、変量式 He 閉鎖回路法の平衡換気量⁴¹⁾、多呼吸 N₂ 法⁴²⁾の lung clearance index⁴²⁾等と同じ意味をもつ指標と考えられる。本指標は、解剖学的死腔の影響を除外できない欠点をもつが、換気数や 1 回換気量の影響を受けにくい利点を有し、測定も簡単である。本研究では疾患例全 76 例において TVE_x のうち TVE₂₅/Ht が、 Δ N₂ や Δ FRC と最も良好な相関を示し、吸気不均等分布を評価する指標のひとつになりうる可能性が示唆された。

DPB における吸気不均等分布の成因について、本間は、呼吸細気管支壁の肥厚およびそれに基づく内腔狭窄が両肺びまん性に生ずる結果、残気量の増加、ガス不均等分布、血流分布不均等が生ずるとしている⁴⁾。一方 DPB では肺の過膨張を示すものの、慢性肺気腫にみられる肺胞壁の破壊、気腫化はほとんど認められず、肺コンプライアンス増加もないとされる。本研究でも DPB 症例では FRC の増加は慢性肺気腫例に比し軽度で、TVE₂₅ を FRC_{He} で補正してもなお高値を示していた。このことから、DPB においては残気

量の増加以上に、気道病変に伴う気道内ガス通過障害が吸気不均等分布の主因であると考えられる。

しかし本症の気道内ガス通過障害に関しては、喀痰の影響も大であると考えられる。すなわち、DPBでは多量の喀痰を有する例が多く、しかもTVE₂₅は喀痰量の多い症例程高い傾向を認めた。DPBにおける細菌感染は、その経過、予後に大きな影響を与えるといわれる。特に緑膿菌交代症発症後の5年生存率は8%とされ⁴⁾、本研究でも14例中8例に緑膿菌感染を認めている。滝島は気管支拡張症における検討で、肺内ガス混合率は喀痰量に大きく影響され、一方肺換気運動障害にはあまり影響を受けないとしている⁴³⁾。また龍神らは、DPB、慢性肺気腫、慢性気管支炎症例におけるエロゾル吸入シネンチグラフィの検討で、DPB症例では気管上のbolusの経時的移動がまったくみられず、粘液線毛輸送機構の障害が強度であることを想定している⁴⁴⁾。以上のことから、本症においては、繰り返す感染による多量の喀痰の存在が吸気不均等分布の成因のひとつとして重要と考えられた。

慢性閉塞性肺疾患における換気血流比(\dot{V}_A/\dot{Q})不均等について、多種類不活性ガスによる検討を行ったWagnerら⁴⁵⁾の報告によると、Burrows分類⁴⁶⁾のtype A(肺気腫型)では、肺胞壁の破壊により毛細血管床の破壊や血管収縮がおこるため血流も減少し、死腔効果の大きい換気領域すなわち高 \dot{V}_A/\dot{Q} が増加してくる。一方type B(気管支炎型)では粘液、浮腫、ねじれ等による気道閉塞のためシャント様効果の大きい換気領域すなわち低 \dot{V}_A/\dot{Q} が増加してくる。このことは、type AではPaO₂の低下が軽度であるが、type Bでは低下が著しいことをよく説明するとしている。DPBでは肺胞壁の破壊や弾性収縮力の低下を認めないこと⁴⁾、今回の検討で気道病変や喀痰貯留による気道内ガス通過障害が著明と考えられること、PaO₂が低値であり、DLcoが正常範囲内であったこと等から、本症はtype Bに類似した疾患と考えられる。この意味において、本症と慢性気管支炎との異同が議論されている⁴⁷⁾。今回の検討では、慢性気管支炎例は一般呼吸機能、 Δ FRC、TVE_xのいずれにおいてもDPB例より軽度の異常にとどまっており、DPBに比し気道閉塞の程度が軽度であると考えられた。

以上、 Δ FRCとHe希釈曲線のTVE_xを用いた今回の検討により、DPB症例においては高度の吸気不均等分布が存在することが示され、その原因として、呼吸細気管支病変による気道狭窄や多量の喀痰による

気道内ガス通過障害の重要性が示唆された。これらの指標は、FRC測定というルチンの検査内で簡単に求めることができ、これらを総合的に検討することにより、本症の病態の把握、他の類縁疾患との鑑別等に有用な情報が得られるものと考えられた。しかし、今回検討したDPBはいずれも感染を合併したII期、III期症例であり、I期症例については未だ検討していない。今後、病期や感染の消長との関連、胸部X線所見の増悪寛解との関連等について、個々の症例における詳細な検討の蓄積が必要と思われた。

V 結 語

DPBの吸気不均等分布を評価する指標として、 Δ FRC(FRC_{BP}-FRC_{He})と恒量式He閉鎖回路法のHe希釈曲線からTVE_x(初期He濃度を100%、平衡濃度を0%とした時、 $x\%$ にHeが到達するのに要した総換気量)を算出し、慢性肺気腫、慢性気管支炎、非発作時の気管支喘息、健常者と比較検討し、以下の成績を得た。

1 全患者群における Δ FRC、TVE_x($x=75, 50, 25, 10$)の平均値は、いずれも健常者に比し有意に高値を示した。 Δ FRCとTVE₂₅/HtはともにN₂1回呼吸法の Δ N₂との間に良好な正の相関を示した。

2 DPBにおける Δ FRCは、14例中11例で1ℓ以上であり、平均値(1.38ℓ)でも、他群(慢性肺気腫0.75ℓ、慢性気管支炎0.33ℓ、気管支喘息0.34ℓ、健常者0.15ℓ)に比し有意に高値を示した。

3 DPBではTVE_xもすべて高値を示した。そのうち、TVE₂₅については、 Δ FRCが1ℓ以上の高値を示した慢性肺気腫7例の平均14.1ℓに対し、DPBでは平均24.1ℓと有意に高値を示した。

4 DPBでは、TVE₂₅/FRC_{He}も他群に比し高値であり、また喀痰量の多い症例程TVE₂₅が高値の傾向を認めた。

以上の成績から、DPBにおける高度の吸気不均等分布の成因として、びまん性の呼吸細気管支病変による気道狭窄や、多量の喀痰貯留に基づく気道内ガス通過障害の重要性が示唆された。この意味において、 Δ FRCやTVE_xは、本症の吸気不均等分布を評価する指標として有用と考えられた。

稿を終えるにあたり、懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師草間昌三教授に深謝致します。また本研究に際し、助言、御協力をいただきました信州大学医療

短期大学部望月一郎教授，肺機能検査に際し御協力いただきました信州大学医学部付属病院中央検査部牛山喜久講師，第1内科学教室の諸先生方に深謝致します。

本論文の要旨は，第25回日本胸部疾患学会総会(1985年4月，名古屋)，第22回日本臨床生理学会総会(1985年10月，千葉)において発表した。

文 献

- 1) 山中 晃，斉木茂樹，田村静夫，斉藤 健：慢性気管支閉塞性疾患の問題点—とくにびまん性汎細気管支炎について—。内科，23：442-451，1969
- 2) 谷本普一，岡野 弘，田村昌士，望月博之，本間日臣，田村静夫，斉藤 健，山中 晃：慢性びまん性汎細気管支炎の臨床像。日胸，29：430-440，1970
- 3) Homma, H., Yamanaka, A., Tanimoto, S., Tamura, M., Chijimatsu, Y., Kira, S. and Izumi, T. : Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest, 83 : 63-69, 1983
- 4) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎。日内会誌，75 : 1347-1364, 1986
- 5) 大杉隆史，古林栄次郎，外村舜治，越智規夫，大櫛陽一，高橋久雄：いわゆるびまん性汎細気管支炎の呼吸機能。日胸，40 : 999-1004, 1981
- 6) 荒木高明，森川泰江，鈴木光子，工藤英俊，稲富恵子，本間日臣：びまん性汎細気管支炎の呼吸機能障害の特徴と鑑別診断。日胸，42 : 1043-1046, 1983
- 7) 本間行彦：びまん性汎細気管支炎全国調査成績，呼吸機能。厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和57年度研究報告書，pp. 14-23, 1983
- 8) 石原享介，岩崎博信，片上信之，坂本広子，季 英徹，梅田文一，中井 準：びまん性汎細気管支炎，慢性肺気腫の気道抵抗およびその不均等換気の特異性について。呼と循，32 : 627-632, 1984
- 9) Dubois, A.B., Botelho, S.Y., Bedell, G.N., Marshall, R. and Comroe, J.H. Jr. : A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume : a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. J Clin Invest, 35 : 322-326, 1956
- 10) Bedell, G.N., Marshall, R., Dubois, A.B. and Comroe, J.H. Jr. : Plethysmographic determination of the volume of gas trapped in the lungs. J Clin Invest, 35 : 664-670, 1956
- 11) Corbeel, L. J. : Comparison between measurements of functional residual capacity and thoracic gas volume in chronic obstructive pulmonary diseases. Prog Resp Res, 4 : 194-204, 1968
- 12) Herzog, H., Keller, R., Amrein, R., Matthys, H. and Joos, J. : Patterns of correlation of pulmonary function values determined by spirometry and body plethysmography. Prog Resp Res, 4 : 205-214, 1968
- 13) 中村 隆，滝島 任，菅野光洋，中村 寔：肺換気のレオロジー(3)肺嚢胞内気量の測定とその意義。呼と循，7 : 603-613, 1959
- 14) 草間昌三，松沢幸範，原田和郎，河野 宏，望月一郎，小沢克良：びまん性汎細気管支炎の呼吸機能の検討(ΔFRCを中心として)。厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和57年度研究報告書，pp. 107-110, 1983
- 15) 谷本普一，本間日臣：びまん性汎細気管支炎診断の手引きについて。厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和57年度研究報告書，pp. 49-50, 1983
- 16) 谷本普一，中田紘一郎：びまん性汎細気管支炎の現況。医学のあゆみ，121 : 257-263, 1982
- 17) 中村 隆：慢性肺気腫の現状と診断基準。日胸疾会誌，1 : 43-48, 1963
- 18) American Thoracic Society : Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standard for nontuberculous respiratory disease. Am Rev Respir Dis, 85 : 762-768, 1962
- 19) Meneely, G.R. and Kaltreider, N.L. : The volume of the lung determined by helium dilution. Description of the method and comparison with other procedures. J Clin Invest, 28 : 129-139, 1949
- 20) American Thoracic Society : Epidemiology standardization project. III. Recommended standardised procedures for pulmonary function testing. Am Rev Respir Dis, 118 : 55-88, 1978

- 21) Bates, D. V. and Christie, R. V. : Intrapulmonary mixing of helium in health and in emphysema. *Clin Sci*, 9 : 17-27, 1950
- 22) Briscoe, W. A. : Further studies on the intrapulmonary mixing of helium in normal and emphysematous subjects. *Clin Sci*, 11 : 45-58, 1952
- 23) Comroe, J.H. and Fowler, W.S. : Lung function studies. VI. Detection of uneven alveolar ventilation during a single breath of oxygen. *Am J Med*, 10 : 408-413, 1951
- 24) Baldwin, E. D., Courmand, A. and Richards, D. W. Jr. : Pulmonary insufficiency. Physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. *Medicine*, 27 : 243-278, 1948
- 25) Berglund, E., Birath, G., Bjure, J., Grimby, G., Kjellmer, J., Sandpvist, L. and Södenholm, B. : Spirometric studies in normal subjects. 1. Forced expirograms in subjects between 7-70 years of age. *Acta Med Scand*, 173 : 185-192, 1963
- 26) 西田修実, 瀬分曲雄, 神辺真之, 岡本卓三, 高野光弘, 荒谷義彦, 重藤えり子, 瀬分 裕, 西本幸男 : 健康者の肺機能とその予測式, その4, 成人の肺気量分画. *臨床病理*, 24 : 837-841, 1976
- 27) 西田修実, 神辺真之, 瀬分典雄, 高野光弘, 川根博司, 小洋好幸, 有田健一, 那須野比早子, 西本幸男 : 健康者の肺機能とその予測式, その5, 成人の肺拡散能力. *臨床病理*, 24 : 941-947, 1976
- 28) Ross, J. C., Copher, D. E., Teays, J. D. and Lord, T. J. : Functional residual capacity in patients with pulmonary emphysema. A comparative study using gas dilution and plethysmographic techniques for measurements. *Ann Int Med*, 57 : 18-28, 1962
- 29) Woolcock, A. J., Rebuck, A. S., Cade, J. F. and Read, J. : Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am Rev Respir Dis*, 104 : 703-709, 1971
- 30) Tierney, D. F. and Nadel, A. J. : Concurrent measurements of functional residual capacity by three methods. *J Appl Physiol*, 17 : 871-873, 1962
- 31) Brown, R., Scharf, S. M. and Ingram, R. Jr. : Nonhomogeneous alveolar pressure swings in the presence of airway closure. *J Appl Physiol*, 49 : 398-402, 1980
- 32) Brown, R., Scharf, S. M. and Ingram, R. Jr. : Nonhomogeneous alveolar pressure swings : effects of different respiratory muscles. *J Appl Physiol*, 52 : 638-641, 1982
- 33) Stănescu, D. C., Rodenstein, D. O., Cauberghs, M. and Van de Woestijne, K. P. : Failure of body plethysmography in bronchial asthma. *J Appl Physiol*, 52 : 939-948, 1982
- 34) Rodenstein, D. O., Stănescu, D. C. and Francis, C. : Demonstration of failure of body plethysmography in airway obstruction. *J Appl Physiol*, 52 : 949-954, 1982
- 35) Shore, S., Milic Emili, J. and Martin, J. G. : Reassessment of body plethysmographic technique for the measurement of thoracic gas volume in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 126 : 515-520, 1982
- 36) Rodenstein, D. O. and Stănescu, D. C. : Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and by body plethysmography in chronic air flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 126 : 1040-1044, 1982
- 37) Rodenstein, D. O. and Stănescu, D. C. : Frequency dependence of plethysmographic volume in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol*, 54 : 159-165, 1983
- 38) Laszlo, G. : Standardized lung function testing. *Thorax*, 39 : 881-886, 1984
- 39) Malmberg, R., Simonsson, B. and Berglund, E. : Airways obstruction and uneven gas distribution in the lung. *Thorax*, 18 : 168-171, 1963
- 40) 中井 準, 石原享介 : DPB の気道抵抗及びその不均等換気検出の試み—BTPS バック付 Body plethysmograph を用いて—. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和56年度研究報告書, pp. 59-62, 1982
- 41) 金上晴夫, 白石晃一郎, 桂 敏樹, 馬場健児, 尾形和夫, 田中元直 : 変量式ヘリウム閉鎖回路法による肺内ガス分布測定に関する研究. 呼と循, 9 : 755-768, 1961
- 42) Becklake, M. R. : A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*, 7 : 111-116, 1952

びまん性汎細気管支炎の吸気不均等分布

- 43) 滝島 任：閉鎖回路法による肺内ガス分布異常検出法について—各種肺疾患における所謂解剖学的死腔量。呼と循，4：749-754，1956
- 44) 龍神良忠，伊藤新作，春日宏友，沢木政好，堅田 均，成田亘啓，浜田信夫，三上理一郎：エロゾル吸入肺シンネンチングラフイーによる気道粘液線毛輸送機構の研究—びまん性汎細気管支炎，肺気腫症および慢性気管支炎の比較検討—。日胸疾会誌，22：479-485，1984
- 45) Wagner, P.D., Dantzker, D.R., Dueck, R., Clausen, J.L. and West, J.B. : Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest, 59 : 203-216, 1977
- 46) Burrows, B., Fletcher, C.M., Heard, B.E., Jones, N.L. and Wootliff, J.S. : The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. Lancet, 1 : 830-835, 1966
- 47) 本間日臣，滝沢敬夫，谷本普一，横山哲朗，吉良枝郎，滝島 任，田中元一，山林 一：びまん性汎細気管支炎をめぐる。呼と循，31：134-149，1983

(62. 1. 13 受稿)