

原 著

慢性閉塞性肺疾患における Fowler 法を応用した
窒素洗い出し過程での死腔量の検討

松 岡 健
信州大学医学部第一内科学教室
(主任: 草間昌三教授)

MEASUREMENT OF FOWLER'S DEAD SPACE DURING A WASH OUT
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Takeshi MATSUOKA

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

MATSUOKA, T. *Measurement of Fowler's dead space during a wash out in patients with chronic obstructive lung disease.* Shinshu Med. J., 28: 498—505, 1980

The measurement of anatomical dead space (V_D) by Fowler's method is often unavailable in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). An application of Fowler's method was used, measurement of V_D and tidal volume (V_T) on early and late expiration during a nitrogen wash out have been done in seven normal cases and nineteen patients with COLD.

1) V_D can be estimated easily by Fowler's method in the normal subjects, but can not be estimated by the method in the patients with COLD.

2) V_D of late expiration was significantly higher than V_D of early expiration during a wash out in both of normal and COLD subjects ($P < 0.01$).

3) There was no relation between normal and COLD subjects of V_D on early and late expiration during a nitrogen wash out.

4) There was no statistical correlation between V_D and V_T of early and late expiration in COLD or normal subjects.

5) Correlation between V_D and body height or body weight was found in early expiration of normal subjects.

No correlation between V_D and height or weight was found in late expiration of COLD subjects.

There was no correlation between V_D and height or weight in early or late expiration of COLD subjects.

(Received for publication ; June 10, 1980)

Key words; 慢性閉塞性肺疾患 (COLD)
死腔 (dead space)
窒素洗い出し (N_2 wash out)
Fowler 法

緒 言

現在気道の解剖学的死腔量 anatomical dead space (V_D) の測定は Fowler 1) の 1 回呼出法および Bohr 2) の方程式により算出する方法が主に用いられている。しかし Fowler の 1 回呼出法は、慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive lung disease (COLD) においては窒素濃度曲線の第 3 相 (alveolar plateau) が直線とならない例が多い点に問題があり、したがって COLD の解剖学的死腔量は Fowler 法では多くの場合測定不可能か、あるいは不正確な値しか得られないと考えられる。そこで著者は健康人および COLD 患者における N_2 洗い出し過程での各呼出についての呼出曲線の第 3 相の検討を行い、さらに直線的な alveolar plateau が得られた呼出曲線につき Fowler 法を応用して求めた N_2 洗い出しの初期および後期の死腔量を比較検討して得られた知見について報告する。

対象および方法

対象は臨床的に心肺系に異常所見を認められない健康人 7 例 (年齢 28~50 才, 平均 34 才, 男性 4 例, 女性 3 例) および COLD 患者 19 例でその内訳は慢性気管支炎 chronic bronchitis (CB) 16 例 (年齢 32~68 才, 平均 53 才, 男性 12 例, 女性 4 例) と慢性肺気腫 chronic pulmonary emphysema (PE) 3 例 (年齢 48~64 才, 平均 55 才, 男性 2 例女性 1 例) である。測定装置は Fig. 1 に示すごとく、マウスピースで被検者は

装置と連結されており、30ml の dead space を有する 4 方向活栓で O_2 連続吸入を可能にした。1 回換気量 tidal volume (V_T) は Fleisch 型流量計にて測定し積分した。 N_2 濃度は mass spectrometer (Centronic 200MGA) で測定し、それらのシグナルはオシロメーターに直接記録し、かつデータレコーダーにストックしておく。検査後 x-y 記録計上へ各呼出曲線を描いた。

(1) 測定順序

- 1 Mass spectrometer の calibration を施行する。
- 2 自然呼吸後 100% O_2 を連続的に呼吸させる。
- 3 経過中の各呼出における N_2 濃度を mass spectrometer でまた V_T を flow meter でそれぞれの測定を連続的に繰り返して行いデータレコーダーにストックする。
- 4 再び mass spectrometer の calibration を行う。
- 5 データレコーダーにストックしておいた data より X-Y 記録計上に各呼出における呼出曲線を描き分析する。

(2) 計算方法⁷⁾

Fig. 2 に示した曲線は COLD の患者から得た N_2 洗い出しの呼出曲線である。A は 100% O_2 吸入後第 1 回目の呼出曲線であり、Fowler の 1 回呼吸法の呼出曲線に相当するものであるが、alveolar plateau が直線にならず、したがってこの場合には Fowler 法

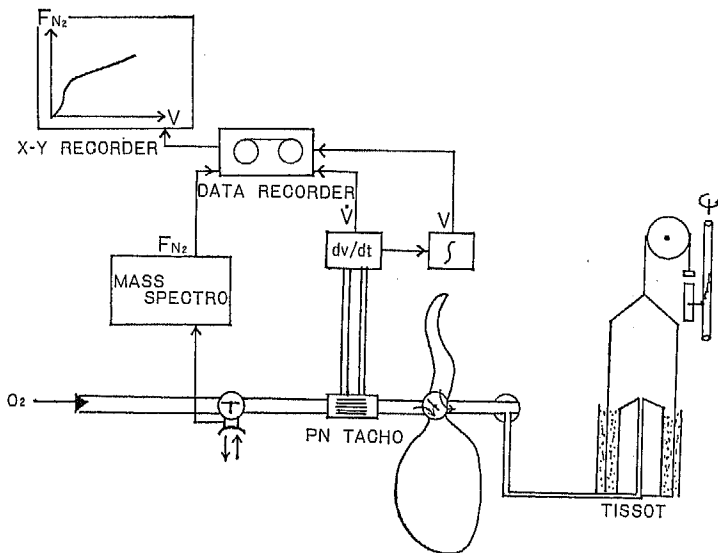


Fig. 1. Block diagram

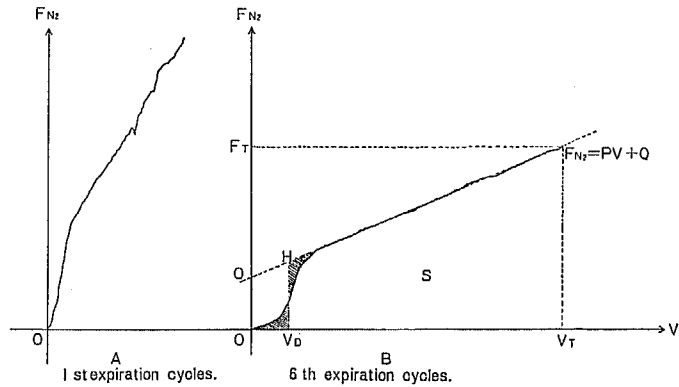


Fig. 2. Figure shows a trace of fraction N_2 in the 1st expiration cycles (A) and 6th expiration cycles (B)
ordinate- N_2 concentration
abscissa-volume

では V_D を正確に規定できない。Bはその第6回目の呼出曲線であるが、6回目にいたってはじめて傾きはあるがほぼ直線的な alveolar plateau が得られた。この呼出曲線にもとづき下記の Fowler の方程式より V_D を計算した。

$$V_D = \frac{PV_T - F_T + \sqrt{F_T^2 - 2PS}}{P}$$

ただし V_D =Fowler 法による dead space

F_T =呼気の終わりの窒素濃度縦座標 T

V_T =1 回換気量

$S=H \cdot V_D, V_T$ の点および F_{N_2} の曲線にかこまれた面積

P =alveolar plateau の傾き

なお計算の際 mass spectrometer の反応速度のずれである dead time, 0.1 sec を考慮した。

上記したごとく各例における N_2 洗い出し初期の測定可能な呼出曲線が得られてから、すなわち alveolar plateau が規定可能な呼出曲線が得られてから約1分間の各呼出曲線 (A群) より求めた死腔量の平均値と、また同様 N_2 洗い出しの後期における約1分間の各呼出曲線 (B群) より求めた死腔量の平均値を比較検討した。また同様に、A, B群の1回換気量 V_T , 死腔率 V_D/V_T , 測定時呼吸回数 f , 分時換気量 \dot{V}_E のそれぞれの平均値についても比較検討した。

結 果

(1) 健常人 (n = 7)

Table 1. $V_D, V_T, V_D/V_T, f$ and \dot{V}_E of early (A) and late (B) expiration during a wash out in normal subjects

CASE	$V_D \pm SD$ (ml)		$V_T \pm SD$ (ml)		V_D/V_T		f		\dot{V}_E (ml)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	98 ± 6	114 ± 3	375 ± 23	416 ± 4	0.26	0.27	14	15	4,892	5,801
2	111 ± 3.8	164	421 ± 34	357	0.27	0.46	21	21	9,876	7,499
3	135 ± 0.8	275 ± 25	880 ± 19	998 ± 75	0.15	0.28	10	9	8,860	10,499
4	193 ± 16.6	252 ± 17	643 ± 62	744 ± 29	0.30	0.34	18	18	11,636	9,333
5	182 ± 17	242 ± 17	436 ± 41	637 ± 35	0.42	0.39	19	18	11,824	10,300
6	165 ± 7.5	301 ± 21	758 ± 25	1112 ± 173	0.21	0.28	10	10	12,059	10,500
7	149 ± 3.1	207 ± 13	613 ± 23	625 ± 35	0.25	0.33	13	13	8,444	8,621
MEAN ± SD	147 ± 38.5	222 ± 65	589 ± 188	698 ± 279	0.26 ± 0.08	0.33 ± 0.08	15 ± 4	15 ± 4	9,655 ± 2,557	8,936 ± 1,775

P

$P < 0.01$

$P > 0.5$

$P < 0.01$

$P > 0.5$

$P > 0.2$

健常人全例において第1回の呼出で呼出曲線の第3相が直線となり、alveolar plateauを規定できた。Table 1は健常人7例のA群およびB群における著者の方法により求めた死腔量 V_D 、1回換気量 V_T 、死腔率 V_D/V_T 、呼吸数 f 、分時換気量 \dot{V}_E の平均を示した表である。全例の V_D の平均値はA群では 147 ± 38.5 ml、B群では 222 ± 65 mlで、両者の間には危険率1%以下でB群が有意に大であった。1回換気量の平均値はA群では 589 ± 188 ml、B群では 698 ± 279 mlで、両者の間には $P > 0.5$ であり有意の差は認めなかった。 V_D/V_T の平均値はA群では 0.26 ± 0.08 、B群では 0.33 ± 0.08 で、両者の間には危険率1%以下でB群が有意に大であった。分時換気量 \dot{V}_E の平均値はA群とB群の間に有意差は認められなかった。

Fig. 3は健常人のA群およびB群における V_D および V_T のそれぞれを比較したものであるが、 V_D はA群に比較しB群が有意に大であるが、($P < 0.01$)、 V_T では有意差は認められなかった。なお V_D と V_T の間にはA群B群共に相関を認めていない。

Fig. 4は健常人のA群における平均死腔量と身長ならびに体重とのそれぞれの間の関係を図示したものであるが、それぞれ相関係数0.93および0.89で、両者共に強い相関を示した。

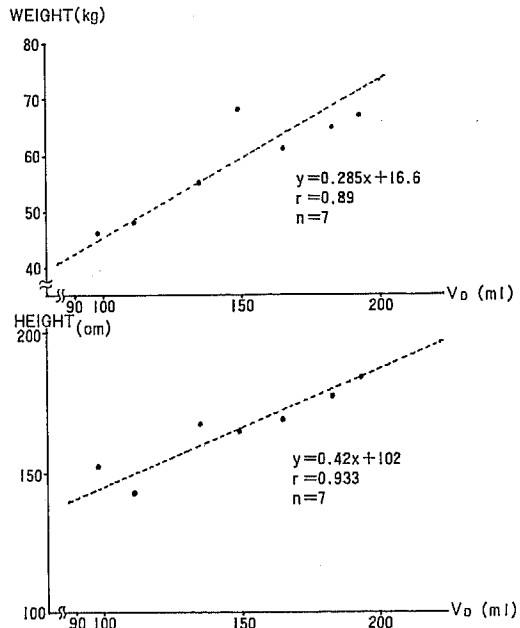


Fig. 4. Relationships of V_D to weight and height in normal subjects

(2) 慢性閉塞性肺疾患 COLD ($n = 19$)

COLDにおいては第1回の呼出での呼出曲線の第3相が直線とならず、したがって alveolar plateauが規定できなかったものが、19例全例であり、数回の呼出後にはじめて規定可能な alveolar plateauが得られた。

Table 2は健常群と同様にCOLD 19例のA群とB群における各項の平均値を比較した表である。死腔量 V_D の平均値はA群では 150 ± 31.3 ml、B群では 204 ± 31.3 mlで両者の間には危険率1%以下でB群が有意に大であった。なおCOLDのA群およびB群における V_D は健常人のそれとの間に特に差を認めなかった。1回換気量 V_T の平均値はA群では 712 ± 239 ml、B群では 668 ± 202 mlで、両者の間には有意の差は認めなかった。($P > 0.1$)。COLDにおける V_D/V_T の平均値はA群では 0.23 ± 0.07 、B群では 0.32 ± 0.07 で、両者の間には危険率1%以下でB群が有意に大であった。分時換気量 \dot{V}_E の平均値はA群とB群の間に有意差は認められなかった。

Fig. 5はCOLDのA群およびB群における V_D および V_T をそれぞれを比較したものであるが、 V_D はA群に比較しB群が有意に大であるが V_T では有意差

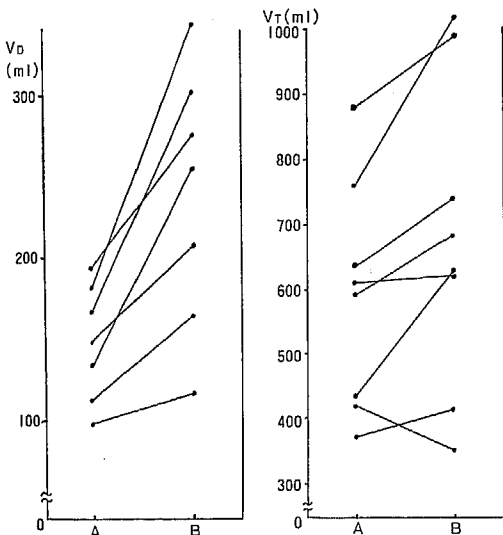


Fig. 3. Dead space and tidal volume of early (A) and late (B) expiration during a wash out in normal subjects

Table 2. V_D , V_T , V_D/V_T , f and \dot{V}_E of early (A) and late (B) expiration during a wash out in COLD

CASE	$V_D \pm SD(\text{ml})$		$V_T \pm SD(\text{ml})$		V_D/V_T		f		$\dot{V}_E(\text{ml})$	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	168±13.3	240±17	935±128	885± 94	0.18	0.27	10	13	9.341	11.346
2	156±16.5	192±18	1100± 91	659± 46	0.12	0.29	13	16	10.849	10.668
3	90± 6.1	152± 8	713± 60	657± 54	0.13	0.23	17	13	12.179	10.200
4	126±12.9	203± 4.9	771±124	674± 37	0.17	0.30	14	14	11.115	10.953
5	152± 7.8	204±20	408± 16	535± 47	0.37	0.38	30	20	10.000	7.030
6	146± 8.2	141± 8	464± 67	404± 42	0.32	0.37	11	13	7.823	7.272
7	145± 7.2	208±23	706± 58	629± 50	0.21	0.34	16	15	11.639	10.679
8	100± 7	164±25	478± 36	385± 28	0.21	0.42	18	15	10.121	6.424
9	215± 3.7	194±14	965± 13	952±180	0.22	0.21	10	10	9.454	8.182
10	168±17	242±15	725± 67	705±104	0.23	0.35	17	19	12.719	13.200
11	180±13.4	190±12.5	608± 40	577± 53	0.29	0.33	12	12	7.524	7.623
12	193± 8.4	279±39	1092±134	1072±141	0.18	0.26	13	13	12.485	13.579
13	118±11.6	229±17	866± 83	1105±178	0.14	0.21	10	8	9.091	7.515
14	157± 3.7	202±13	549± 31	544± 29	0.29	0.37	21	21	12.659	11.219
15	170± 4.4	220±26	509± 50	498± 34	0.34	0.43	24	24	11.039	12.600
16	159±10	216±19	624± 72	579±171	0.26	0.35	16	18	9.555	9.960
17	158±5	199±20	537± 65	597± 72	0.30	0.34	22	22	12.779	12.959
18	110± 9.3	190±20	804± 70	964± 69	0.14	0.26	14	20	13.619	11.879
19	140± 1.8	215± 1	469± 14	545± 17	0.30	0.39	14	14	7.357	9.136
MEAN±SD	150±31.3	204±31.6	712±239	668±202	0.23 ±0.07	0.32 ±0.07	16±5	16±5	10.597 ±1.89	10.127 ±2.25
P	P<0.01		P>0.1		P<0.01		P>0.3		P>0.2	

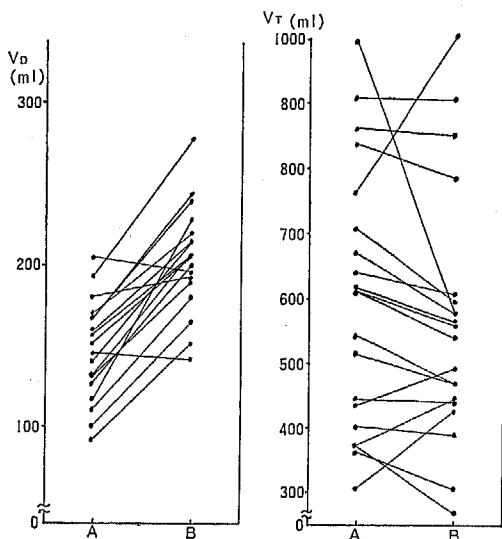


Fig. 5. Dead space and tidal volume of early (A) and late (B) expiration during a wash out in COLD

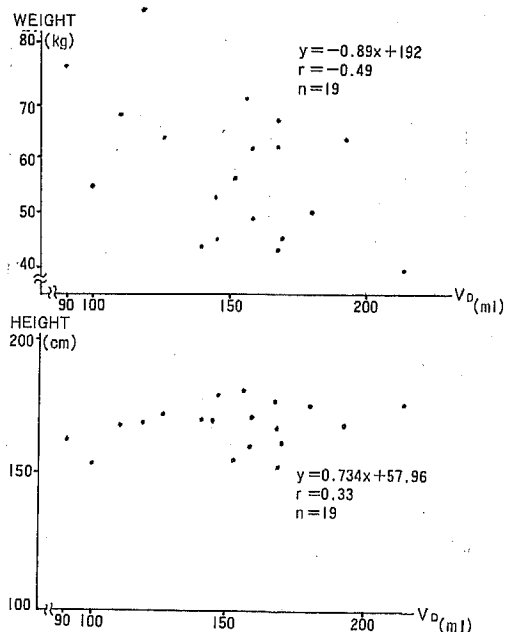


Fig. 6. Relationships of V_D to weight and height in COLD

は認められなかった。なお V_D と V_T との間には A 群 B 群共に相関を認めていない。

Fig. 6 は COLD の A 群における平均死腔量と身長ならびに体重とのそれぞれの間の関係を図示したものであるが、両者とも相関を認めず、また、B 群についても死腔量と身長および体重との間に相関を認めなかった。

考 察

気道の解剖学的死腔量の測定は 1891 年 Bohr²⁾ の公式が発表されて以来この式を用いて測定されている。しかし Dubois⁴⁾ が示しているごとく呼吸 cycle 中 R , $P_{A_{O_2}}$, $P_{A_{CO_2}}$ は変動するため、Bohr 式で解剖学的死腔量を求めようとする場合、肺胞ガスの平均濃度を正確に測定するためには spot sample を測定する必要があり測定が複雑である。ガス分析装置 N_2 meter, mass spectrometer を用い解剖学的死腔量を測定する方法は、1928 年 Aitken と Clark-Kennedy⁵⁾ により最初に試みられ、その後 1948 年 Fowler¹⁾ により N_2 を使用した 1 回呼吸法が発表され、現在広く用いられている。この方法の長所は呼吸性変動を示す肺胞気の spot sample を測定しなくてよい点ですぐれているが、COLD においては N_2 濃度曲線の alveolar plateau が直線とならない例が多く、したがって分析可能な曲線が画かれないことが多い点で問題がある。著者は N_2 洗い出し過程における alveolar plateau の規定可能な各呼出曲線の分析により各呼出におけるそれぞれの V_D , V_T , \dot{V}_E 等を測定し、その呼出初期の 1 分間の各呼出曲線から得たそれぞれの平均 (A 群) と後期のその平均 (B 群) とを比較検討したが、その結果健常人および COLD 共に A 群と B 群の間に 1 回換気量には有意差がなかったにもかかわらず、死腔量は A 群に比し B 群が有意に大である所見を得た。この事実からしても Fowler 法による 1 回呼出法より求める死腔量には大きな問題があることが示唆される。またこの A 群と B 群の死腔量のそれぞれの意義についてはまだ明らかではないが、著者は A 群は fast space の洗い出し部分の死腔量であり、B 群は slow space の洗い出し部分の死腔量を表しているものと現在のところ推定しているが、これは興味ある事実であり、死腔量の意義および測定法上今後検討すべき問題を提起している所見と考える。

1 回換気量と死腔量との関係は、古くは Haldane と Priestley⁶⁾ が CO_2 を用い両者の間に密接な関係が

あると報告しているが、Krogh と Lindhard⁸⁾, Mundt ら⁹⁾, Fowler³⁾, Severinghaus と Stupfel¹⁰⁾ らは inert gas を用いて検討し、解剖学的死腔量は 1 回換気量と無関係であることを報告している。著者の成績でも Fig. 3, Fig. 5 に示すごとく、健常人、COLD 共に A 群と B 群の間に 1 回換気量には有意差がないのに、解剖学的死腔量は A 群に比し B 群では有意に大であり、1 回換気量と死腔量との間には関連がないことを認めた。一定の 1 回換気量を保ちながら lung volume を変化させ、生理学的死腔 (physiological dead space) を測定した結果、両者は無関係であることが Severinghaus と Stupfel¹⁰⁾ により報告され、最近 Lewis と Martin¹¹⁾ も同様の結果を得ている。一方 1971 年 Lifshay ら¹²⁾ は end-inspiratory lung volume (EILV) と physiological dead space は相関することを認めており、相反する報告がなされており、未だ両者の関係は解明されていない。

この他の dead space 測定法として Young ら¹⁴⁾¹⁵⁾ により開発された compartment アナライズ法および lung compartment の呼出パターン (sequence of emptying) 法がある。この方法は、lung compartment¹³⁾ の換気の程度を示す指標として肺胞希釈率 (alveolar dilution ration = ADR) を用い、各呼出パターンの換気の不均等性の程度を知る方法である。COLD の場合 dead space の関与が非常に多いため alveolar plateau が直線とならず、Fowler 法では V_D を測定できないことを Young ら¹⁴⁾¹⁵⁾ も指摘している。彼らの方法は Fowler 法を使用せず V_T を一定にして V_D を測定する点で興味ある方法である。

V_D 測定の臨床的意義の一つは、 V_D と V_T との比、すなわち死腔換気率 V_D/V_T を求めて、ガス交換に関与しない換気の状態を把握することによって、肺内のガス交換の効率を判定する指標の一つとして用いられることである。この V_D/V_T 値は健常人では約 30% であるが、呼吸不全患者では 50% 以上となるとされており、肺の機能障害の重症度を判定する上で重要なパラメーターとなる。しかし V_D の測定には前述した如く問題点があり、また著者の方法による今回の検討でも Table 1, 2 に示した如く、同一個体における A 群の V_D と B 群の V_D のそれぞれの意義およびこのいずれをもつてその個体の V_D とすべきかは即断できないが、この両者の間に有意差を認めており、真の V_D を測定

する方法はまだ確立されているとはいえない。したがって V_D/V_T 値も正確には求められないのが現状であるが、正確な V_D および V_D/V_T を知ることは呼吸生理学的にも臨床的にも重要な意義があり、その測定方法の確立が強くのぞまれる。

なお本論でのべた著者の V_D 測定方法は Fowler 法を応用しているので、 N_2 洗い出し過程における各呼出曲線の alveolar plateau の分析が可能であり、この分析によって alveolar air (V_A) の検索に利用しうると考えられる。よって本法は COLD の死腔量測定のみならず、さらに詳細な肺機能検査法に寄与するものといえよう。

結 語

Fowler 法を応用して健常人 7 例および COLD 19 例の N_2 洗い出し過程における各呼出曲線を分析し、解剖学的死腔量 (V_D) および 1 回換気量 (V_T) などについて検討し、次の結果を得た。

(1) N_2 洗い出し呼出曲線の alveolar plateau は健常人では全例第 1 回目の呼出曲線で規定できたが、COLD の 19 例全例では、数回の呼出後に初めて alveolar plateau の規定が可能なる呼出曲線が得られた。

(2) N_2 洗い出しの初期の規定可能な約 1 分間の呼出曲線 (A 群) より求めた V_D の平均と後期の約 1 分間の呼出曲線 (B 群) より求めた V_D の平均は、健常人および COLD 共に B 群の方が有意に大であった。

(3) A 群より求めた V_D の平均は健常人と COLD との間には特に差はなく、B 群においても同様に差はなかった。

(4) V_D と V_T との間には、健常人および COLD のそれぞれの A 群および B 群において共に相関がないことを認めた。

(5) 健常人では A 群における V_D と身長ならびに体重の間にはそれぞれ強い正の相関を示したが、B 群における V_D と身長ならびに体重の間には相関を認めなかった。COLD では A 群 B 群ともに V_D と身長ならびに体重との間に相関を認めなかった。

なお本論文の要旨は第 19 回 (昭和 54 年 4 月) 日本胸部疾患学会総会および第 28 回 (昭和 55 年 7 月) プタペスト) 国際生理学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました信州大学第一内科 草間昌三教授、フランス国パリ大学附属 Saint-Antoine 病院 呼吸生理学科主任

Claire HATZFELD 先生、信州大学第一内科 半田健次郎助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Fowler, W. S. : Lung function studies. II. The respiratory dead space. *Am J Physiol*, 154 : 405-416, 1948
- 2) Bohr, C. : Über die Lungenatmung. *Skand Arch Physiol*, 2 : 236-268, 1861
- 3) Fowler, W. S. : Lung function studies. V. Respiratory dead space in old age in pulmonary emphysema. *J Clin Invest*, 29 : 1439-1444, 1950
- 4) Dubois, A. B. : Alveolar CO_2 and O_2 during breath holding, expiration and inspiration. *J Appl Physiol*, 5 : 1-12, 1952
- 5) Aitken, R. S. and Clark-Kennedy, A. E. : On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular exercise. *J Physiol (Lond)*, 65 : 389-411, 1928
- 6) Haldane, J. S. and Priestley, J. G. : *Respiration*, 2nd (ed.), Oxford, Clarendon Press, 1935
- 7) Hatzfeld, C., Zielinski, J., Bonnet, J. C., Bres, M. and Nury, A. M. : Measurement of Fowler's dead space in patients with chronic obstructive lung disease. *Bull Physio-pathol Respir (Nancy)*, 10 : 610-611, 1974
- 8) Krogh, A. and Lindhard, J. : The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs of man. *J Physiol (Lond)*, 51 : 59-91, 1917
- 9) Mundt, E., Shoedel, W. and Schwerz, H. : Über den effektiven schädlichen Raum der Atmung. *Arch Ges Physiol*, 244 : 107-119, 1940
- 10) Severinghaus, J. W. and Stupfel, M. : Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*, 10 : 335-348, 1957
- 11) Lewis, S. and Martin, C. J. : Characteristics of the washout dead space. *Respir*

- Physiol, 36 : 51-63, 1979
- 12) Lifshay, A., Fast, C.W. and Glazier, J. B. : Effects of changes in respiratory pattern on physiological dead space. J Appl Physiol, 31 : 478-483, 1971
- 13) Bashoff, M.A., Ingram, A.Jr. and Schilder, D. : Effect of expiratory flow rate on the nitrogen concentration vs. volume relationship. J Appl Physiol, 23 : 895-901, 1967
- 14) Young, A.C. and Martin, C.J. : The sequence of lobar emptying in man. Respir Physiol, 1 : 372-381, 1966
- 15) Young, A.C., Martin, C.J. and Tsunoda, S. : Lung volumes in diffuse obstructive pulmonary syndromes. J Clin Invest, 53 : 1178-1184, 1974

(55.6.10 受稿)