

## 末梢気道病変の検査法についての検討

川崎医科大学 呼吸器内科

直江 弘 昭, 副島 林 造  
松島 敏 春, 田野 吉 彦  
小林 武 彦

川崎医科大学附属病院  
中央検査部生理検査室

入江 淑 恵

(昭和50年10月13日受付)

### A Clinical Study on Tests of Small Airway Disease

Hiroaki Naoe, Rinzo Soejima, Toshiharu Matsushima

Yoshihiko Tano and Takehiko Kobayashi

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine  
Kawasaki Medical School

Shukue Irie

Department of Clinical Laboratories

(Accepted on Oct. 13, 1975)

**Spirometry, Flow-Volume curve** および **Closing Volume** を用い、通常の肺機能検査では異常の認められない若年健康者 49 例を対象として末梢気道病変の検出を行った。49 例の中喫煙者は 32 例、非喫煙者は 17 例であった。

各検査法について比較した結果、**Spirometry** による **FET**, **Flow-Volume curve** による  $\dot{V}_{25}/TLC$  および  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  比が最もよく喫煙の影響をあらわしており、とくに **FET** は極めて簡便かつ鋭敏な検査法であると考えられた。

**Closing Volume** については若年非喫煙健康者で時に **phase IV point** が認められない場合もあり、その評価は困難であった。

結論として今回の成績から末梢気道の異常をより多く検出するためには単一の検査を行うよりも、これらの検査法を組合せて行う必要があると考えられた。

Three simple tests, spirometry, flow-volume curve and closing volume were used to detect small airway diseases in 49 young subjects with normal value of routine lung function tests, 32 of which were smokers and 17 of which were nonsmokers.

In comparison of each test, FET of spirometry,  $\dot{V}_{25}/TLC$  and  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  ratio of

flow volume curve seemed to reflect the influence of smoking more sensitively, especially FET being considered to be very simple and sensitive.

The interpretation of closing volume seemed to be difficult because even in some of young healthy nonsmokers, phase IV point sometimes failed to appear for unknown cause. Conclusively, the results suggested that the combination of each parameter would detect small airway abnormalities more frequently than either test alone.

## 1. 緒 言

慢性閉塞性肺疾患は近年ますます、増加の傾向にあるが、本疾患は症状が認められた時点では、病期は可成り進行し、治療も困難となり、不可逆的な状態に進展していることが多い。この疾患の初期病変の場として、近年、末梢気道領域が注目されるようになって来た。その理由として、末梢気道領域は、分泌腺がなく腺毛上皮も少なく、気管支壁は薄く、しかも、内腔は狭くて、閉塞し易いなど、病変が起こり易い特質を有していることと、気道の総断面積が大きいので、中心気道に比して、気道抵抗が著しく小さく、従って、日常の肺換気機能検査では病変を検出し難く、又、臨床症状もないので、病気が何年間も潜在的に進行することなどによる。この領域の病変の検出方法として、生理学的には、1) Dynamic Compliance の周波数依存性の検討<sup>1)</sup> 2) Closing Volume の測定<sup>2)3)</sup> 3) Flow-Volume Curve の分析<sup>4)</sup> 4) 肺内ガス分布の研究<sup>5)</sup> 5) Spirometer の終末部分の解析<sup>6)</sup> など諸種の検査法が開発されつつある。しかしながら、鋭敏度や再現性、或いは、経済的な面などを考慮するといずれが有用であるか、決め難い面があり、また、得られた data の解釈、発現機序およびこれらの相互関係を検討した研究も少ない、そこで、我々は、日常肺換気機能検査方法に加うるに、Closing Volume の測定、Flow-Volume Curve の解析及び Spirogram の終末部分の測定を行ない、相互の成績の比較検討を行った。

## 2. 方法及び対象

方法：Closing Volume の測定については、

既に報告したように<sup>7)</sup> 指標ガスとして、Argon を用い、被検者に、ゆっくり、最大呼出を行なわせた後、吸気の始めに Argon を bolus として吸入させた。呼気および吸気流速の測定には、Pneumotachometer を用い、積分器により、flow を自動的に算出することにより、Volume を求めた。呼気ガスの分析には mass-spectrometer を用いた。記録計は、Storage oscilloscope 及び mingograph の両者を用いて、同時に記録した。測定中の吸気及び呼気速度は終始 0.5 l/sec 以下になる様にコントロールし、吸入 Argon ガスは各人の肺活量の 2~8% の量を bolus として吸入させた。測定は立位にて各 3 回以上行ない、その 3 回の平均値を Closing Volume/Vital Capacity 比として Per cent にて現わした。Flow-Volume Curve についてはサンワ精器の Flow-Volume Curve Recorder を用い、各被検者に最大努力呼出を行わせ、1 人につき 2 回以上の測定を行ない、各測定値がよく一致することを確かめた。更に、得られた曲線については、下降脚部分の解析を行ない、肺活量の 50% 呼出した部分における flow ( $\dot{V}_{50}$ )、75% 呼出した部分における flow ( $\dot{V}_{75}$ ) を求め、これを Total Lung Capacity に対する比として現わした。

次に Spirogram については、近年、終末部分の解析が末梢気道病変の解析に有用であると言われているので、我々も、このうちの MMF 及び Forced Expiratory Time (FET) について検討した。FET は努力呼出曲線の最初から、呼出終了までの時間を秒単位で表わした。

対象：測定対象者は年令という生理的因子を出来るだけ除いて検討する目的で 19~28 歳迄の若年健康者についてのみ上記の検査を行な

い、喫煙単一の影響について調べた。

### 3. 結 果

症例構成とその身体的特徴及び Spirogram の成績は表 1 に示す通りである。対象者総数は 49 例で、このうち男は 40 例、女は 9 例であった。喫煙歴については、1 日 20 本、1 年間喫煙する場合を 1 Pack Year とし、これに基づいて、各喫煙歴を換算し、Non-Smoker, 1~4 Pack Years, 5~9 Pack Years 及び 10 Pack Years の如く分類した。女子は Smoker は 1 人もいなかったため、Non-Smoker 女性例として一括した。男子では、年齢の平均は 25 歳前後に一定しており、女子は 22 歳 ± 3 であった。身長は男子では 167~172 cm と各 Group は類似しており、女子は 155 cm ± 3 であった。これら対象者の % VC は、Baldwin の予測値に比し、全て平均 100% 以上、1 秒率も平均 80% 以上、% 1 秒量も、94% 以上であり、残気率も 30% 以下と、日常の Spirogram の成績はすべて正常であった。

Spirogram の終末部分の解析のうち、MMF については、図 1 に示す如くである。女子はすべて Non-Smoker であるが、生理的に低いのは当然であり、平均 3.5 であった。男子につい

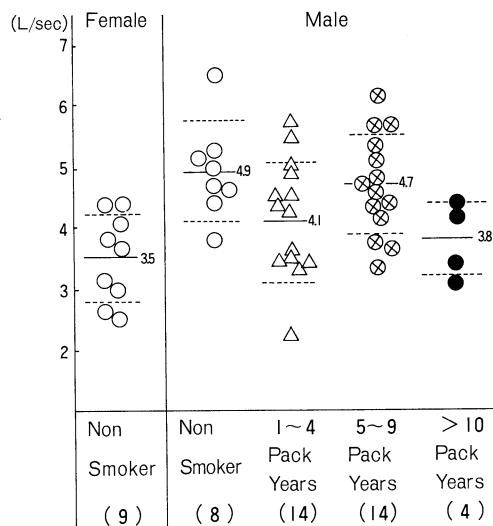


Fig. 1. Maximum Mid Expiratory Flow Rate (MMF) in Healthy Young Adults

ては、Non-Smoker の平均は 4.9 であり、1~4 Pack Years Group の平均は 4.1 とやや低下しているが、4~9 Pack Years Group は平均 4.7 と高く、10 Pack Years 以上の Group は症例は少ないながら、平均 3.8 と低下がみられた。

Forced Expiratory Time (FET) は図 2 に示す通りである。Non-Smoker では女子は平

Table 1. Smoking history, physical characteristics and spirometric data in healthy young adults.

Sex	Smoking history	Subjects number	Age	Ht cm	Wt kg	%VC	FEV <sub>1.0</sub> %	%FEV <sub>1.0</sub>	RV/TLC ratio
Male	Non-smokers	8	25 ± 2	169 ± 6	62 ± 9	111 ± 13	88 ± 5	108 ± 13	24 ± 3
	1~4 Pack years ※	14	25 ± 1	171 ± 6	61 ± 7	106 ± 12	84 ± 8	95 ± 15	28 ± 5
	5~9 Pack years	14	25 ± 1	172 ± 5	66 ± 8	111 ± 11	84 ± 6	101 ± 10	27 ± 5
	>10 Pack years	4	26 ± 2	167 ± 2	64 ± 12	108 ± 9	82 ± 5	94 ± 7	29 ± 4
Female	Non smokers	9	22 ± 3	155 ± 3	48 ± 5	100 ± 14	91 ± 5	99 ± 13	27 ± 8

※ One pack-year is equivalent to 20 cigarettes per day for one year.

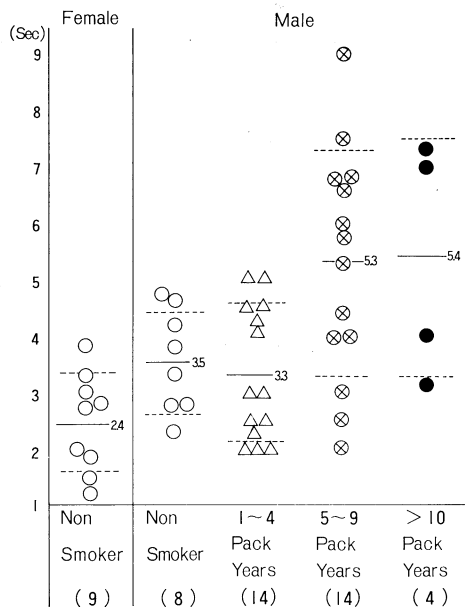


Fig. 2. Forced Expiratory Time in Healthy Young Adults

均 2.4 秒, 男子 3.5 秒であり, 又, 喫煙本数の少ない 1~4 Pack Years Group では 3.3 秒であるに対し, 喫煙歴 5.0 Pack Years を越えると FET の延長する例が増え 5~9 Pack Years Group では平均 5.3 秒, 10 Pack Years 以上では平均 5.4 秒と喫煙の影響が明らかに認められた。

次に, Flow-Volume Curve の解析については,  $\dot{V}_{50}/TLC$  は 図 3 に示す通りである。女子では平均 0.97 と高い値を示したが, 男子では Non-Smoker で平均 0.87, 1~4 Pack Years Group 0.76, 5~9 Pack Years Group 0.82 であり, ほとんど差が認められなかったが, 10 Pack Years 以上では 0.70 とやや低下を示す傾向がみられた。  $\dot{V}_{25}/TLC$  は 図 4 に示す如く, 女子では平均 0.57, 男子 Non-Smoker では平均 0.41 であるに対し, 1~4 Pack Years では 0.36, 5~9 Pack Years では 0.36, 10 Pack Years 以上では 0.30 と喫煙量に比例してわずかではあるが低下する傾向を示した。  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  比については 図 5 に示す如く, Non-Smoker では女子の平均 1.8, 男子で 2.1 であり, ばらつ

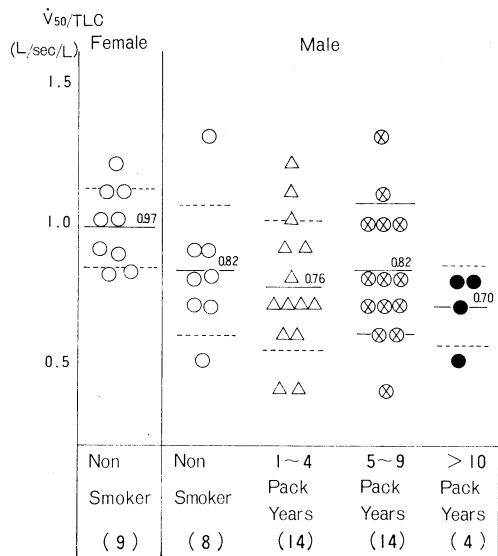


Fig. 3.  $\dot{V}_{50}/TLC$  in Healthy Young Adults

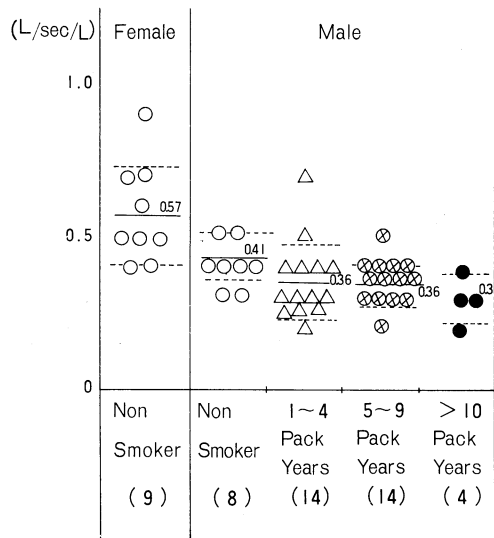


Fig. 4.  $\dot{V}_{25}/TLC$  in Healthy Young Adults

きも小さいが, Smoking Group では, 1~4 Pack Years Group の平均は 2.1, 5~9 Pack Years Group では 2.2, 10 Pack Years 以上では 2.4 とわずかではあるが, 喫煙量と比例して増加する傾向を示した。

次に Closing Volume については 図 6 に示す如くである。 Phase 4 point がどうしても現

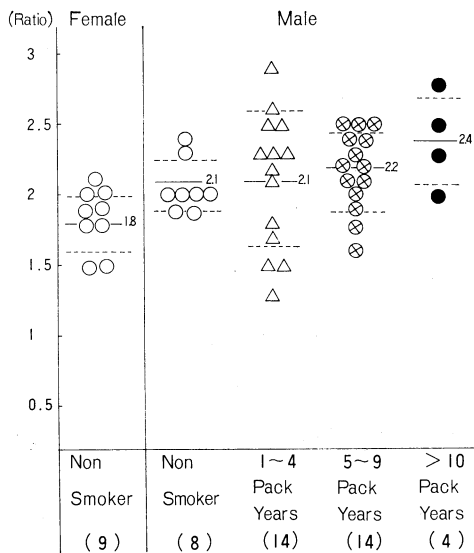


Fig. 5.  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  Ratio in Healthy Young Adults

われなかった例が3例にみられたが、残りの、CV現象がみられた例のみについて検討したところ、女性 Non-Smoker では平均 6.2%と低く、男性では Non-Smoker 例の平均は 10.4, 1~4 Pack Years Group の平均は 6.7であるに対し、5~9 Pack Years Group では 10.1,

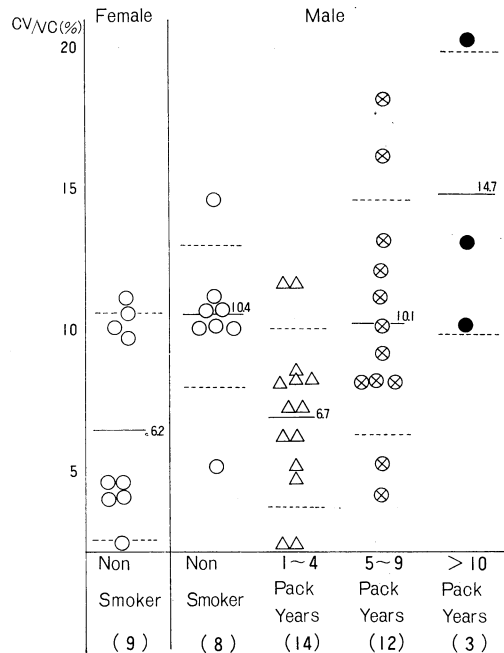


Fig. 6. Closing Volume in Healthy Young Adults

10 Pack Years 以上の平均は 14.7と、喫煙量が多くなると CV/VC 比も高値を示した。

以上の検査法を一括して、これを、正常 Control の値と比較してまとめると 図 7 に示す

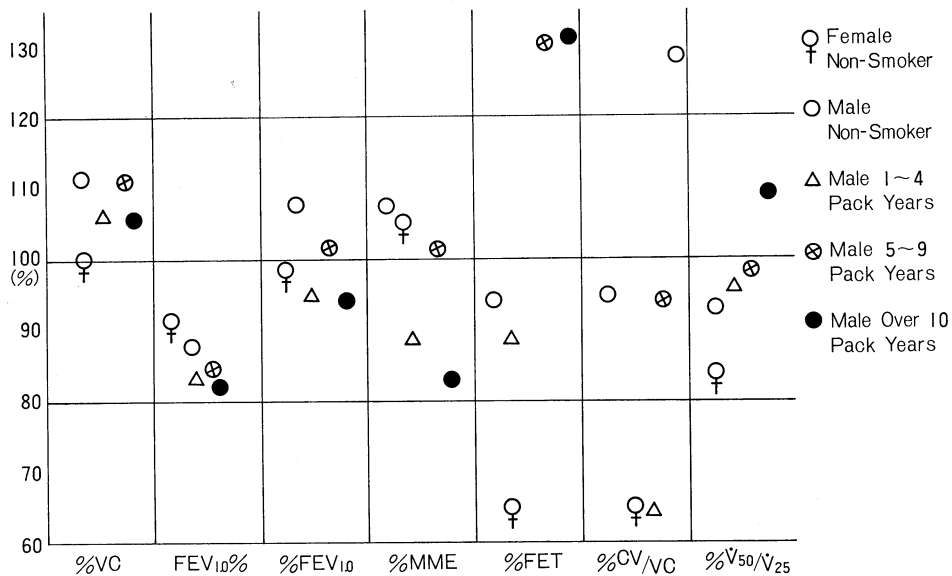


Fig. 7. Mean Values of Each Parameter, Expressed as Percent Predicted

如くである。VC の予測値は Baldwin を規準とし、FEV 1.0% は1秒量 (FEV 1.0) を実測肺活量で割った値とし、% FEV 1.0 は実測1秒量 (FEV 1.0) を Ferris<sup>9)</sup> の予測値で割った値とした。MMF の標準値は中村等の標準値<sup>9)</sup> を用い、又 CV/VC の標準は McCarthy<sup>2)</sup> を、 $V_{50}/V_{25}$  の標準は滝島の規準<sup>10)</sup> に従い、FET の標準は Cochrane<sup>11)</sup> に従った。% VC, 1秒率, % 1秒量共に Non-Smoker, Smoker の間には差がみられなかったが、MMF では Smoking の影響は、10 Pack Years 以上の Group に認められる程度に過ぎなかった。しかし FET は最も顕著に Smoking の影響を現わしており、5 Pack Years 以上例では、FET の延長が明らかに認められた。CV/VC 比では、10 Pack Years 以上例では、増加が認められ、また、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  比は、差は少ないながら、Smoking の量と比例して、徐々に増加する傾向が認められた。

#### 4. 考 案

末梢気道領域は、閉塞性肺疾患の初期の病変の場であり、最も犯され易い部位であるにもかかわらず、臨床的には非常に診断が困難であるという点で、最近迄は、臨床的にあまり、問題にされなかった。しかし Milic-Emili<sup>12)</sup> Macklem<sup>13)</sup> Woolcock<sup>1)</sup> 等がこの領域の研究に着手して以来、この領域の病変の検査法について、肺生理学的に活発な研究がなされているが、未だ結論をみていない。現在迄報告されている測定方法を比較する場合、その再現性、鋭敏性、簡易性および経済性を考慮する必要がある。又、各測定値のもつ生理的意義や mechanism を検討することが必要である。これらの検討を行うに際し、今回は末梢気道病変に影響を与える因子として、喫煙と言う単一因子を選び出したが、その理由としては、1) 喫煙者に通常の lung function test を行なった際中心気道の変化を表現する1秒量、Specific conductance, airway resistance で異常がない場合にも末梢気道病変測定法としての上記 Para-

meter で異常を示す例が多いこと<sup>2)</sup>、2) 喫煙を中止すると、これら parameter の異常がもとへ戻る例があること<sup>6)</sup>、3) 喫煙歴を有する若者の末梢気道は形態学的にも変化が起きていること<sup>14)</sup> などによる。次に、末梢気道病変の各測定値の比較に関しての研究では、Dynamic Compliance が最も鋭敏であるとの報告があるが<sup>15)</sup>、これに用いられる器械が高価なことで、手技が繁雑であるなどの点であまり使用されておらず、我々も残念ながら、今回は検討し得なかった。次に、簡易性や経済性という点では、従来から使用されている Spirometer を用い、これから得られた情報をさらに新しい方法により分析することも重要なことであり特に MMF や FET による再検討は価値のあるものと思われる。MMF は比較的古くから計測されていたのであるが McFadden<sup>6)</sup> が健康成人で heavy smoker の肺機能検査を施行し、日常肺換気機能検査の中では、末梢気道病変の異常を検出する唯一の方法であると報告し、その後も各種の検討がなされており、その生理学的機序として、末梢気道の抵抗と肺実質の変化の両者が関係しているとされているが<sup>15)</sup>、正常値が各研究者間で異なっているので、被検者の性別、身長、年齢さらに喫煙の有無など種々の背景因子を考慮した上で、標準値を決める必要がある。今回、我々も若年者のみを対象として測定した場合図1の如く喫煙の影響はあまりはつきりとは認められなかったのである。

FET については1974年 Cochrane が喫煙者と非喫煙者を比較して、非常に簡便で優れていると報告している<sup>11)</sup>。その生理学的意義として、通常1秒率が正常の場合、肺活量の75~80%以上が1秒以内に呼出され、残り20~25%を呼出するのに約2秒を要する。もし、Small airway disease があれば、努力肺活量の終末部分の flow rate が減少し、Terminal Volume を呼出するのに時間がかかり、終末部分だけを呼出するのに10~15秒もかかることになる。Cochrane<sup>11)</sup> は非喫煙者の平均が3.6秒であるに対し、1秒量の減少がみられない喫煙者の平均は7.8秒にも延長していたとしてその意義を

強調している。今回の成績でも標準値を3.6秒とすると、5 Pack Years以上の喫煙者では図2にみる如くFETの明らかな延長が認められた。FETは計測も簡単であり、再現性もよく、今後、有用な検査法と思われる。但し、FETも標準値を決めることが急務であろう。

次にFlow-Volume Curveの測定も簡易かつ経済的な面で優れており、理論的にも解析がなされている<sup>4)</sup>すなわち、Flow-Volume Curveの下行脚の勾配はTime Constant (R. C)の逆数(Flow/Volume)を表わしており、各肺気量における時定数の逆数を示すとされている。肺内に時定数の不均等分布が存在する時には、Flow-Volume Curveでは終末部分の異常として検出される。Flow-Volume Curveの実際の解析には、色々の指標が報告されている。このうち $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 比などが特に用いられて来た<sup>10)</sup>。しかし、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ は個人差が現われるので、これをTLCやVCで割った値( $\dot{V}_{50}/TLC$ 、 $\dot{V}_{50}/VC$ など)で表現すべきとの意見があり<sup>16)17)</sup>、著者等も $\dot{V}_{50}/TLC$ 、 $\dot{V}_{25}/TLC$ を用いて検討したところ、 $\dot{V}_{50}/TLC$ では喫煙の影響を検出し難く、一方、 $\dot{V}_{25}/TLC$ 及び $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 比は、小差ながら図4、5にみる如く、喫煙量と比例して、明らかな変化を示しており、これも有用な指標と思われた。

Closing Volumeについては末梢気道病変の診断に有用であると言う報告は多くなされ、我々もすでに報告したので、詳細は省略するが最

近では、これについての詳細な検討や反省が行なわれ、phase IVが健康人でも認められないことがあることと、又、疾患例ではrising現象が起こったり、phase IVのみられない症例の頻度が増えるなどの報告がある<sup>18)</sup>。測定方法にResident gas method (N<sub>2</sub>法)とforeign gas methodと異なった種類があることや測定手技がややむずかしい点などに留意する必要がある。しかし、最近ではHe Gas<sup>19)</sup>やN<sub>2</sub> gasを用いて簡単な方法も考案されつつあり、有用な検査法であることは間違いないであろう。又、Closing Volumeが上肺と下肺の解剖学的及び生理的違いに基づいてなされる検査であるので<sup>2)</sup>、通常の肺機能で異常のみられない肥満者や腹部の疾患及び末梢気道病変のある症例のPao<sub>2</sub>低下やA-aDo<sub>2</sub>の大きさを説明するmechanismとしては特有な検査法であるとも言えよう。

今回の成績では、MMF、 $\dot{V}_{50}/TLC$ は比較的感度が鈍く異常出現頻度も低く、また、Closing Volumeはphase IVが認められない例などがあり、FETと $\dot{V}_{25}/TLC$ 、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 比が喫煙の影響を最もよく表わしていると考えられた。しかしこれら検査法は同じmechanismによるのではないので、それぞれを組合せることにより、さらに有用な検査法となると思われた。

成績の一部は第15回日本胸部疾患学会総会において発表した。本研究は川崎医科大学プロジェクト研究費より部分的に援助を受けたものである。

## 文 献

- 1) Woolcok A. J., Vincent N. J., Macklem P. T.: Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. J clin. Invest. 48: 1097, 1968.
- 2) McCarthy D. S., Spencer R., Greene R., Milic-Emili J.: Measurement of "Closing Volume" as a simplified and sensitive test for early detection of small airway disease. The American Journal of Medicine. 52: 747-752, 1972.
- 3) Buist A. Sonia and Benjamin B. R.: Predicted values for closing volumes using a modified single breath nitrogen test. Amer. Rev. Resp. Dis. 107: 744-752, 1973.
- 4) Hyatt R. E., Schilder D. P. and Fry D. L.: Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. J. Appl. Physiol. 13: 331, 1958.
- 5) Dollfuss R. E., Milic-Emili J. and Bates D. V.: Regional ventilation of the lung, studied with

- boluses of 133 xenon. *Respiratory Physiology*. 2: 234—246, 1967.
- 6) McEadden E. R. Jr. and Linden D. A.: A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. *The American Journal of Medicine* 52: 725—737, 1972.
  - 7) 副島林造, 直江弘昭, 松島敏春, 田野吉彦: Argon bolus method による closing Volume の測定についての検討, *日本胸部疾患学会雑誌* 13巻 94—100, 1975.
  - 8) Ferris B. G. Jr. et al: Prediction values for screening tests of pulmonary function. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 91: 252—262, 1965.
  - 9) 中村 隆, 滝島 任: 肺機能とその臨床, 東京, 文光堂, 1960.
  - 10) 佐々木英忠, 滝島 任: Flow-volume 曲線とその臨床的意義, *内科* 32: 862, 1973.
  - 11) Cochrane G. M., Benatar S. R. et al: Correlation between tests of small airway function. *Thorax* 29: 172, 1974.
  - 12) Milic-Emili J. et al: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 21: 749, 1966.
  - 13) Macklem P. T. et al: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol.* 22: 395, 1967.
  - 14) Niewoehner D. E., Kleinerman J. and Rice D. B.: Pathologic changes in the peripheral airway of young cigarette smokers. *The New England Journal of Medicine.* 29: 755, 1974.
  - 15) McFadden E. R., Kiker L. V. N. et al: Small Airway Diseases: An Assessment of the tests of peripheral airway function. *The American Journal of Medicine.* 57: 171, 1974.
  - 16) Gelb A. F. and MacAnally B. J.: Early Detection of Obstructive Lung Disease by analysis of maximal expiratory flow volume curve. *Chest.* 64: 749, 1973.
  - 17) Mead J., Turner J. M., Machlem P. T. et al: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 22: 95, 1967.
  - 18) Abboud R. J. and Morton J. w.: Comparison of MMF, Flow volume Curves and nitrogen closing volumes in patients with mild airway obstruction. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 111: 405, 1975.
  - 19) McClelland K. and Mittman C.: A Simplified Method for Measuring Helium Closing Volume. *Chest.* 67: 110, 1975.