Radioisotope 体外計測法による肺血量の 動態に関する研究

宮崎 正

日本医科大学第2内科学教室(主任:新 城介教授)

緒言

呼吸器疾患の病態解明の一手段として、肺機能の重要な指標の一つである肺循環の病態生理学的研究は、臨床上重要な意義を有するものである。とりわけ肺血量の経時的測定は呼吸器疾患、とくに慢性呼吸器疾患の病変の程度を知る上に、またその治療対策の上にも重要な価値を有するものと考ええる。

Spehl (1883), Menicanti (1894), Stewart (1894), Tigerstedt (1903) らは、動物実験による肺循環諸量の測定を試み、ついで久野はイヌを使い種々な肺循環状態を作り、屠殺後、その肺血量を測定し報告している¹⁾。

ヒトの肺血量は、肺循環時間および心拍出量を同時に測定することによって算出する。肺循環時間の測定法として、特色ある味覚反応を有する物質、すなわちデコリン、サッカリンなどが応用されたが、その測定は被検者の申し出にもとづく主観的なものであった。

他方、Blumgart ら²⁾は Radium C を静注し、右心と腕にウイルソンの霧箱を置いて行う体外計測法により、右心→腕循環時間を測定する方法で、はじめに客観的に肺血量を測定した。その後 Borden ら³⁾, Kopleman ら⁴⁾はエバンスブルー (T₁₈₂₄) を使用し、色素稀釈法にて肺血量を測定し、ついで Shipley ら⁵⁾は ¹³¹I を使用し、肺血量を体外計測法にて測定している。1955 年にいたって、国枝⁶⁾は心カテーテルを肺動脈基部に挿入し、エバンスブルーを用いて経皮的左房穿刺による肺循環時間の測定と、Hamilton ら⁷⁾による心拍出量測定とから、はじめて信頼しうる肺血量の測定を行った。

その後色素も改良され反復使用が可能となり、Milnor ら⁸⁾, Dock ら⁹⁾, Levinson ら¹⁰⁾, 中村ら¹¹⁾, また Roy ら¹²⁾により追試され、色素稀釈法による肺血量測定法は一応完成されたと考えられるが、この方法は手技が煩雑なため、その解決の手段として、より簡単に測定可能なラジオアイソトープ(以下、RI と略す)を用いる体外計測法が開発されるにいたった。

この RI 体外計測法は Blumgart ら²⁾, Shipley ら⁵⁾, MacIntyre ら¹³⁾および Giuntini ら¹⁴⁾によって試みられ、いずれも色素稀釈法によく一致する測定値が報告されている。これらはいずれも Stewart-Hamilton¹⁵⁾の稀釈理論を応用した測定方法である。なお、今日一般的に行われていないが Newman ら¹⁶⁾の指示薬の濃度の下降脚指数曲線を応用する方法および Bradley ら¹⁷⁾の平衡曲線を応用する方法も報告されている。

しかしながら、これらの測定方法によってはいずれも急速に変動する肺血量を経時的に測定することは不可能である。

そこで著者は RI を用いて、肺血量の経時的測定が可能な体外計測法を考案したので、その理論と方法、ならびに本法により、若年および壮年の健康者、慢性気管支炎、気管支喘息、肺気腫などの慢性呼吸器疾患患者の肺血量の経時的変動と各種薬剤負荷による肺血量的変動を検索した成績について述べる。

研究方法

1. 測定理論

指示薬の量を I 、指示薬注入後、完全混和時の濃度を C とすれば、Stewart の理論式により、その液体の容積 V は次式で表される。

$$V = \frac{I}{C} \dots\dots\dots (1)$$

ただし、 V : 液体の容積、 I : 指示薬の量、 C : 液体の濃度

MIYAZAKI, TADASHI: Studies on the hemodynamics of pulmonary blood volume by external counting method with radioisotope.

いま RI を指示薬とし、肺各部の血管および血液分布を均等と仮定し、平均肺容積も一定と仮定すれば、肺血管床容積、すなわち肺血流量 V_L は (2) 式で表される。

$$V_L = \frac{I_L}{C_L} \dots\dots\dots (2)$$

ただし、 V_L : 肺血流量、 I_L : 肺内 RI の総量、 C_L : 血液 1 ml 中の RI の量

また、 I_L , C_L のウエル型シンチレーション計数器による計数値をそれぞれ M_L , B とすれば、前記したごとく、肺各部の血液分布は均等であるから、その一部の体外計測値を R_L で示せば、(2) 式は (3) 式のごとく変形することができる。

$$V_L = \frac{I_L}{C_L} = \frac{M_L}{B} = \frac{M_L}{B} \times \frac{R_L}{R_L} = \frac{R_L}{B} \times \frac{M_L}{R_L} \dots\dots\dots (3)$$

(3) 式にて $\frac{M_L}{R_L}$ は血液分布が均等で、平均肺容積が一定である限り当然定値を示すから、これを η とすれば、(3) 式は (4) 式のごとくなる。

$$V_L = \frac{R_L}{B} \times \eta \dots\dots\dots (4)$$

次に RI 完全混和時の胸部および胸壁のみの体外計測値をそれぞれ R , R_0 とすれば、その部の肺の体外計測値 R_L は (5) 式で表される。

$$R_L = R - R_0 \dots\dots\dots (5)$$

これを (4) 式に代入すれば、(6) 式のごとくなる。

$$V_L = \frac{R - R_0}{B} \times \eta \dots\dots\dots (6)$$

さらに、胸壁のみの計数値は大腿部の体外計測値 R_t に定数 ρ を乗じたものにて代替することができるから、次の (7) 式のごとくなる。

$$R_0 = R_t \rho \dots\dots\dots (7)$$

(7) を (6) 式に代入すれば (8) 式のごとくなる。

$$V_L = \frac{R - R_t \rho}{B} \times \eta \dots\dots\dots (8)$$

(8) 式にて R , R_t , B はいずれも実測可能で、 R , R_t は経時的に実測可能であるため、 ρ , η の両定数を知ることができれば、それにより V_L は経時的に測定可能となる。

著者は (8) 式における肺血流量を、被検者の steady state において、2 基の計数管をそれぞれ右室、左房に指向させ、RI 静注時にえられる 2 つの心放射図を用いて、平均肺循環時間および心拍出量より算出した。

次に CO_2 ガスを吸入させ、肺血流量が変化し、

steady state になった時の肺血流量 V'_L を同様にして次の (9) 式によって求めた。

$$V'_L = \frac{R' - R'_t \rho}{B} \times \eta \dots\dots\dots (9)$$

ただし、 V'_L : 肺血流量 (CO_2 ガスを吸入し、steady state になった時の)

R' : 胸部体外計測値 (")

R'_t : 大腿部体外計測値 (")

ここで (8) 式と (9) 式の比をとれば (10) 式のごとくなる。

$$\frac{V_L}{V'_L} = \frac{R - R_t \rho}{R' - R'_t \rho} \dots\dots\dots (10)$$

(10) 式より

$$\rho = \frac{V_L R' - V'_L R}{V_L R'_t - V'_L R_t} \dots\dots\dots (11)$$

となり、(11) 式の右辺はすべて実測可能であるから ρ を決定することができる。

また (8) 式を変形すれば、

$$\eta = \frac{V_L \times B}{R - R_t \rho} \dots\dots\dots (12)$$

となり、 η を決定することができる。

このようにして、個々の被検者の ρ , η を決定し、(8) 式により V_L の経時的測定を行った。

2. 研究対象および測定方法

研究対象は、15~45 歳の若年者 17 名 (男 11 名、女 6 名) および 55~72 歳の壮年者 16 名 (男 14 名、女 2 名) の総計 33 名である。

若年者群は健康者 9 名、気管支喘息ならびに慢性気管支炎の 8 名、壮年者群は健康者 8 名、気管支喘息、慢性気管支炎および肺気腫の 8 名である。

健康者としては、既往歴および現在に特記すべき疾患のないものを選び、気管支喘息、慢性気管支炎および肺気腫は American Thoracic Society の診断基準¹⁰⁾にもとづいて診断された患者 (以下、疾患者と略す) を選んだ。

測定実施にあたっては、被検者の甲状腺に ^{131}I の蓄積防止の目的で、検査 24 時間前に 10 滴のルゴール氏液を投与し、測定は翌日の空腹時約 30 分仰臥位安静としたのち行った。

シンチレーション計数管をそれぞれ右室、左房に指向せしめ、 ^{131}I -ヒト血清アルブミン (以下、RISA と略す) 20~30 μC を急速に肘静脈より注入し、その bolus が心臓部の指向域の中を通過するさいえられる放射図を記録するとともに、RISA が血液と完全に混和したと考えられる 5 分後に他側肘静脈より採血

図 1 測定装置のブロックダイアグラム

し、ウエル型シンチレーション計数管にて測定した血液 1 ml 中の放射能 B とにより、心拍出量、平均肺循環時間を計測した。これによってえられた計測値からその時点での肺血量 V_L を算出した。

次に、図 1 に示すように 2 基のシンチレーション計数管を右上胸部および右大腿中部に指向させ、5% CO_2 ガスの負荷を行い、それぞれの部位における体外計測値の変動を経時的に観察し、10~15 分にて計測値が定常状態になった時再び右心室、左心房部に 2 基のシンチレーション計数管を指向設置して、RISA を肘静脈より注入し、前と同様な方法にて測定した肺血量 V'_L と、最初に測定した肺血量 V_L とにより、経時的観察に必要な定数 ρ, η を決定した。

シンチレーション計数管と計数器および記録器はいずれも東芝製 ML-401-II 型を、またコリメーターは東芝製フラットフィールド型 コリメーターを使用した。

測定成績

被検者は各群より、無作為に 14 名を選び、5% CO_2

表 1 若年健康者群の肺循環諸量 (5% CO_2 吸入による)

症例	姓名	年齢	性別	心拍出量 (l/min)	平均肺循環時間 (sec)	肺血量 (ml)	肺血量		
							最大変動時間 (min)	最大変動量 (ml)	最大変動率 (%)
1		27	♂	5.9	4.9	484	4	51	10.5
2		21	♂	5.2	5.8	505	3	27	6.5
3		23	♂	6.1	5.0	508	3	48	8.8
4		19	♂	5.8	5.0	483	2	28	5.8
5		36	♂	5.3	4.8	424	3	25	5.9
6		20	♀	6.4	4.3	448	2	18	4.0
7		31	♂	4.3	4.8	344	1	19	5.5
8		44	♀	4.7	4.5	353	5	30	8.5
9		43	♂	4.5	4.5	337	4	16	4.7
平均値	—	19~44		5.4 ± 0.7	4.8 ± 0.5	432 ± 71.9	3.0 ± 1.2	29.1 ± 11.8	6.7 ± 2.0

表 2 若年疾患者群の肺循環諸量 (5% CO_2 吸収による)

症例	姓名	年齢	性別	心拍出量 (l/min)	平均肺循環時間 (sec)	肺血量 (ml)	肺血量		
							最大変動時間 (min)	最大変動量 (ml)	最大変動率 (%)
1		36	♀	5.1	4.0	340	4	17	5.0
2		29	♂	4.0	5.0	333	7	27	8.1
3		27	♀	4.8	4.0	320	4	20	6.3
4		31	♂	4.9	4.0	326	2	14	4.3
5		28	♀	6.0	4.0	380	8	16	4.2
6		45	♀	5.3	4.0	353	2	19	5.4
7		26	♂	5.1	5.3	535	2	27	5.0
8		15	♀	4.3	3.8	272	2	10	3.7
平均値	—	15~45		4.9 ± 0.5	4.3 ± 0.5	357 ± 73	3.9 ± 1.9	18.8 ± 5.6	5.3 ± 1.3

表 3 壮年健康者群の肺循環諸量 (5% CO₂ 吸入による)

症例	姓名	年 令	性	心拍出量 (l/min)	平均肺循環 時間 (sec)	肺血流量 (ml)	肺血流量		
							最大変動時間 (min)	最大変動量 (ml)	最大変動率 (%)
1		55	♂	4.8	5.5	440	5	22	5.0
2		64	♂	3.8	6.5	412	7	19	4.6
3		64	♂	3.3	5.3	292	4	24	8.2
4		55	♂	5.7	4.3	408	6	12	2.9
5		58	♂	4.3	5.5	394	5	22	5.6
6		64	♂	5.7	4.6	436	4	28	6.4
7		55	♂	5.9	5.4	518	2	21	4.1
8		61	♂	3.0	6.5	430	2	8	1.9
平均値	—	55~64		4.6±0.9	5.5±0.5	416±58	4.4±1.7	19.5±6.1	4.8±1.8

表 4 壮年疾患患者群の肺循環諸量 (5% CO₂ 吸入による)

症例	姓名	年 令	性	心拍出量 (l/min)	平均肺循環 時間 (sec)	肺血流量 (ml)	肺血流量		
							最大変動時間 (min)	最大変動量 (ml)	最大変動率 (%)
1		59	♂	4.7	4.5	352	4	15	4.3
2		59	♂	5.7	5.2	397	4	30	7.6
3		59	♀	3.9	5.5	357	4	11	3.0
4		59	♂	3.6	6.3	388	7	11	2.8
5		57	♂	6.3	4.0	420	8	23	5.5
6		61	♂	5.3	4.6	403	6	36	4.0
7		72	♂	3.0	6.5	327	7	8	2.4
8		64	♀	3.2	5.9	315	4	9	2.9
平均値	—	57~72		4.5±1.0	5.3±0.6	370±35	5.5±1.6	17.9±9.9	4.1±1.6

負荷前後の一時点における肺血流量を測定し、その両者から経時的な肺血流量測定に必要な定数 ρ , η を算出した。

ついで被検者全員に 5% CO₂ ガスを、また一部の被検者については theophylline ethylenediamine, isosorbide dinitrate および amyl nitrite を負荷し、負荷前後の経時的肺循環動態を測定した。その成績は次のごとくである。

1. 肺循環諸量の測定値

若年健康者群、若年疾患患者群、壮年健康者群および壮年疾患患者群の心拍出量、平均肺循環時間、肺血流量などの結果は表 1~4 に示すとおりである。

心拍出量は図 2 に示すように、若年者群より壮年者群において、また健康者群より疾患患者群において減少しているが、推計学的には有意の差ではなかった。

平均肺循環時間は図 3 に示すように、若年者に比べて壮年者は健康者群、疾患患者群ともに遅延する傾向が明らかで、推計学的にも壮年健康者群は若年健康者群に比して、また壮年疾患患者群は若年疾患患者群に比して、

図 2 心拍出量

その差はともに 5% 以下の危険率で有意であった。

肺血流量は図 4 に示すように、若年者群においても、壮年者群においても、疾患患者群はともに低値を示し、若年者では推計学的に有意の差を認めた。

図 3 平均肺循環時間

図 5 体表単位面積当り肺血流量

図 4 肺血流量

体表単位面積当りの肺血流量は図 5 に示すように、若年者群においても、壮年者群においても、疾患者群はともに低値を示し、若年者では推計学的に有意の差を認めた。

2. ρ と η の決定

肺血流量の経時的測定に必要な定数 ρ , η の決定にあたって、無作為に男女各 2 名を選び、前述の方法で ρ , η を決定し、第 1 回測定終了 1 時間後にまったく同様の方法で第 2 回目の ρ , η を決定したが、表 5 に示したごとく、その値には再現性が認められる。また、表 6 は 14 例についての ρ , η を示したもので、

ρ はその平均値が 0.65 ± 0.09 であり、 ρ を決定すれば、それから計算される定数 η は 216 ± 34.5 であった。 ρ は胸壁の体外計測値を大腿部の体外計測値をもって代替する時に必要な定数であるから、 ρ が 0.65

表 5 ρ , η の再現性

症例番号	第 1 回		第 2 回	
	ρ	η	ρ	η
2	0.74	213	0.78	220
8	0.65	230	0.61	245
9	0.60	295	0.62	278
14	0.61	239	0.64	255
平均値	0.65 ± 0.12	244 ± 33.1	0.66 ± 0.14	250 ± 20.8

表 6 14 症例の ρ , η の実測値

症例	姓名	年齢 性	ρ	η
1		27 ♂	0.50	210
2		21 ♂	0.74	213
3		23 ♂	0.73	172
4		19 ♂	0.62	223
5		36 ♀	0.75	226
6		59 ♂	0.62	199
7		59 ♂	0.57	212
8		36 ♂	0.65	230
9		20 ♀	0.60	295
10		31 ♂	0.86	249
11		49 ♀	0.48	186
12		29 ♂	0.75	226
13		44 ♂	0.65	144
14		27 ♀	0.61	239
平均値	—	19~59	0.65 ± 0.09	216 ± 34.5

± 0.09 という値を示すことは、胸壁のみの体外計測値が大腿部の体外計測値の 65% 前後であることを示している。 η は測定理論の項で (4) 式に示したように $\frac{M_L}{R_L}$ であり、個々の被検者の肺内 RI の総量のウエル型シンチレーションカウンターによる計数値 M_L と、肺の一部の体外計測値 R_L との比であり、それらの平均値が 216 ± 34.5 であることを示している。

3. 肺血量の経時的観察

(1) 薬剤負荷による肺血量の変動

10~15 分の 5% CO_2 負荷時の肺血量は、図 6 に示すように多少増加の傾向を示す例もあるが、大多数の例では減少し、3~6 分後に最大の変動値に達し、以後は多少の変動を示し 8~15 分にて定常状態となる。

図 6 肺血量の経時的観察 (5% CO_2 吸入33例中19例)

図 7 は theophylline ethylenediamine 250 mg を 20% ブドウ糖液にて希釈し、5 分間かけて静注した時の肺血量の変動を示したものであるが、総じて減少傾向を示した。

図 8 は isosorbide dinitrate 舌下錠 5mg を投与した場合の肺血量の経時変化であるが、総じて肺血量は減少傾向を示した。同様に図 9 は amyl nitrite 吸入による肺血量の経時変化であるが、肺血量は変動しないか、数分間にわたる増加を示すことを認めた。

(2) 各群の肺血量変動の比較

図 7 肺血量の経時的観察 (theophylline ethylenediamine 静注 11 例)

図 8 肺血量の経時的観察 (isosorbide dinitrate 投与 3 例)

図 9 肺血量の経時的観察 (amyl nitrite 吸入 4 例)

各群における 5% CO_2 吸入による肺血量の最大変動量 (負荷前値と肺血量最大変動時点での値との差) の平均値は、図 10 に示すように、若年健康者群が他

図 10 肺血量の最大変動量 (5% CO₂ 吸入による) 図 12 肺血量の最大変動時間 (5% CO₂ 吸入による)

計学的には有意の差ではなかった。

考案

ヒトについての肺血量の測定法は色素稀釈法によるものと、RI を用いるものとに大別することができる。色素稀釈法は Borden ら⁹⁾, Kopleman ら⁴⁾ より国枝⁸⁾ にいたって、初めて信頼しうる測定が可能となったが、その後色素が改良されて反復使用が可能となり、Milnor ら⁸⁾, Dock ら⁹⁾, Levinson ら¹⁰⁾, 中村ら¹¹⁾, および Roy ら¹²⁾により一応完成されたと考えられる。しかし、本法は手技が煩雑なため、その経時的測定には制限がある。一方、その煩雑な手技を解決し、より簡単に測定を可能にした Shipley ら⁸⁾, MacIntyre ら¹³⁾および Giuntini ら¹⁴⁾による従来の RI 体外計測法による方法も、その経時的測定には RI のその都度の使用を必要とし、その測定間隔にも強い制限がある。事実上経時的測定は不可能である。しかしながら時々刻々変動する肺血量を捉えることは、呼吸器疾患の病態解明の一手段として臨床上重要な意義を有し、不可欠のものと考えられる。

これらの問題点を考慮した著者の RI 体外計測法による肺血量の経時的測定法は、CO₂ 負荷の前後の定常状態で肺血量を測定し、それらより ρ, η なる定数を算出することにより、胸壁の血量を除外し、毎回心拍出量および肺循環時間を測定することなく、肺血量の変動のみを経時的に測定することが可能である。しかし肺の血液分布を均等と見做し、さらに胸壁および大腿中部の血液分布を均等と見做している点には問題

図 11 肺血量の最大変動率 (5% CO₂ 吸入による)

群に比べてとくに大きいが推計学的には有意の差ではなかった。

肺血量の 5% CO₂ 吸入時の最大変動値を負荷前値で除した変動率をみると、図 11 に示すように、肺血量変動率は若年健康者群、若年疾患患者群、壮年健康者群、壮年疾患患者群の順に小さくなっているが、これも推計学的には有意の差ではなかった。

肺血量の最大変動値に達するまでの時間、すなわち血管反応速度の平均値は、図 12 に示すように、若年健康者群でもっとも短く、若年疾患患者群、壮年健康者群、壮年疾患患者群と、その時間は延長しているが、推

が残るが、今後複数の計数管を使用し、両肺全域より計測することによる解決が考えられる。いずれにしても著者の方法は患者に与える侵襲が少なく、比較的簡単に、しかも経時的に肺血量を測定することが可能で、臨床的にも用いられる適当な方法と考えられる。

肺血量の経時的計測にあたって必要な定数 ρ , η の問題であるが、表 5 に示したように、同一個体については ρ , η の値はほとんど不変である。本法におけるもっとも煩雑な手技はこの ρ の測定算出であって、14 症例について測定算出した ρ およびそれより算出される η は表 6 に示したように、 ρ の平均値は 0.65 ± 0.09 で、 η は 216 ± 34.5 である。この ρ の平均値を使用してえた肺血量は、煩雑な手技および計算からえた個々の ρ を使用してえた肺血量の値とたかだか 2% 前後の誤差範囲内にあることが計算上判明した。したがって煩雑な手技および計算を避けて ρ の平均値 0.65 ± 0.09 を使用しても十分満足する肺血量の測定が可能であると考へた。

次に本法を用いて測定した心拍出量の平均値は、若年健康者群、若年疾患者群、壮年健康者群および壮年疾患者群の順に減少している。すなわち、19~44 歳の若年健康者群の心拍出量の平均値 5.4 ± 0.7 l/min であるのに対し、55~64 歳の壮年健康者群のそれは 4.6 ± 0.9 l/min と減少しており、この値は稲垣¹⁹⁾の日本人健康者 203 名における心拍出量の年齢別変化の報告にある 5.41 ± 1.56 l/min と 4.36 ± 1.30 l/min にほぼ一致し、その壮年者における減少は、Guyton²⁰⁾の外国人における心係数が幼年期より壮年期になるにつれて少しずつ減少するという報告に一致する。

平均肺循環時間については、Shipley ら⁵⁾の 5.8 sec, Eich ら²¹⁾の 7.6 ± 1.34 sec, Dock ら⁹⁾の 5.25 ± 1.65 sec, また McGuire ら²²⁾の 5.42 ± 0.55 sec などの報告がある。著者の測定では若年健康者群のそれは 4.8 ± 0.5 sec, 壮年健康者群では 5.5 ± 0.5 sec であって、測定方法に差があるにもかかわらず諸家の成績と大差はない。若年健康者群に比し、壮年健康者群の平均循環時間の平均値が延長しており、推計学的にも 5% 以下の危険率で有意の差を示した。これは加齢に起因する肺血管血流抵抗の増大を示している。

心拍出量と平均肺循環時間より著者が算出した体表単位面積当りの肺血量は図 5 のごとくで、これは有意の差ではなかった。肺血量については Dock ら⁹⁾は 246 ± 19 ml/m², McGuire ら²²⁾の 251 ± 23 ml/m² と Donato ら²³⁻²⁵⁾の 312 ± 58 ml/m² の報告があるが、

著者の測定値はこれらとほぼ一致する。

健康者に比べて慢性呼吸器疾患群では心拍出量は減少の傾向を認めた。平均肺循環時間は若年者、壮年者いずれにおいても、疾患者群で短い傾向があったが推計学的に有意の差がなく、Giuntini ら¹⁴⁾が健康者と、主として慢性呼吸器疾患患者で測定した平均肺循環時間の測定成績でも 5.6 ± 0.6 sec および 5.8 ± 0.7 sec であってほとんど差がない。肺血量は健康者群に比べて疾患者群では低値を示しており、若年者ではその差は 5% 以下の危険率で有意であった。

Giuntini ら¹⁴⁾の報告でも疾患者は健康者に比して低値を示しており、これと一致する。

ヒトによる 5% CO₂ 吸入による肺血量の経時的変動については、現在まで報告はみられないが、著者の検索では大部分の症例で減少していた。Euler ら²⁶⁾, Duke²⁷⁾ および中村ら²⁸⁾も CO₂ 吸入実験の成績から anoxia とともに hypercapnia にも肺動脈系の収縮作用があることを報告している。Yu ら²⁹⁾, 石川ら³⁰⁾および藤野³¹⁾も hypercapnia にて肺血管血流抵抗が増大することを認め、そのメカニズムに肺動脈系の収縮を考えている。石川ら³⁰⁾は肺動脈系収縮と肺血量との間に一定の相関ははまだ認められないとしながらも、肺血量の減少は肺動脈系の収縮によるものと推測しており、この報告は著者の成績と一致する。

Theophylline ethylenediamine は xanthin 類と同様に、心血管系、腎血管系の拡張、呼吸増強作用などを有するが、とくに呼吸促進効果の強い点において特徴がある。Borst ら³²⁾および Quimby ら³³⁾は遊離肺による実験で、本剤により肺血管の拡張を認めたとしているが、原沢ら³⁴⁾は麻酔イヌを使用した実験で積極的に肺血管の拡張をきたすとの結果はえられなかったと述べている。著者の実験では肺血量は総じて減少の傾向を示したが、これは、ヒトにおける非観血、非麻酔下の成績であって、Borst ら³²⁾および Quimby ら³³⁾の報告とは条件を異にすることによると考えられる。

冠動脈拡張剤とされている isosorbide dinitrate 使用のさいの経時的測定でも肺血量は減少の傾向を示し、5% CO₂ および theophylline ethylenediamine と同様に本剤は肺血管収縮作用のあることを認めた。

Amyl nitrite では不変か、多少とも拡張傾向を認めた。Amyl nitrite は平滑筋の弛緩と全身血管の拡張、ことに細小血管の拡張作用があるとされており、Beck ら³⁵⁾はヒトにおいて Amyl nitrite を使用し、肺血管血流抵抗の著明に減少することを報告してい

る。著者の成績も肺血管の拡張作用を示したものと考えられ、Beck ら³⁵⁾の報告に一致する。

次に各群における 5% CO₂ 吸入による肺血量の最大変動値は、若年健康者群でもっとも大きく、若年疾患患者群、壮年健康者群、壮年疾患患者群ではいずれもより低値で、その間に有意の差を認めなかった。これを把握しやすくするために、5% CO₂ 吸入時の肺血量の最大変動値と 5% CO₂ 吸入前の肺血量の値の比、すなわち最大変動率をみると若年健康者群より若年疾患患者群、壮年健康者群、壮年疾患患者群と次第に小さくなっている。また、肺血量的変化が最大に達するまでの時間も若年健康者群で最も短く、若年疾患患者群、壮年健康者群、壮年疾患患者群と次第に長くなっている。

これらの成績は肺血管の反応性が、加齢および慢性呼吸器疾患の存在により制限されることによると考えられる。

この肺血管の反応性の低下は、第 1 に加齢により徐々に進行する肺血管の動脈硬化³⁶⁾、慢性呼吸器疾患による血管周囲組織の線維化³⁷⁾、第 2 には加齢による脊柱後湾³⁸⁾ および慢性呼吸器疾患による低換気が常に hypercapnia をきたすことによる血管収縮、第 3 には神経性反応の鈍麻などによると考えられる。

結論

RISA 使用による肺血流量動態体外計測法を考案し、それを用いて、若年の健康者と慢性呼吸器疾患患者および壮年の健康者と慢性呼吸器疾患患者につき肺循環諸量を測定し、また 5% CO₂、theophylline ethylenediamine, isosorbide dinitrate, amyl nitrite 負荷時の肺血流量変動の様相を検討し、次の結果をえた。

1) 心拍出量は若年健康者より若年疾患患者、壮年健康者、壮年疾患患者と次第に減少しているが、推計学的には有意の差ではなかった。

2) 平均肺循環時間は、若年者に比べて壮年者は健康者、疾患患者いずれも遅延の傾向が明らかで、その差は 5% 以下の危険率で有意であった。

3) 肺血流量および体表単位面積当りの肺血流量はともに、若年者も壮年者も疾患患者が健康者に比べて低値を示し、その差は若年者ではともに有意であった。

4) 10~15 分間の 5% CO₂ 負荷時の肺血流量は、3~6 分後に最大の変動値に達し、以後は、多少の変動を示しつつ 8~10 分にて定常状態となった。

5) Theophylline ethylenediamine 250 mg 静注では肺血流量は総じて減少の傾向を示した。

6) Isosorbide dinitrate 舌下錠 5 mg を投与した場合の肺血流量は、総じて減少の傾向を示した。

7) Amyl nitrite 吸入によっては、肺血流量は変動しない場合と、数分間にわたる増加を示す場合とがあった。

8) 各群における 5% CO₂ 吸入による肺血流量の最大変動量の平均値は、若年健康者では若年疾患患者、壮年健康者および壮年疾患患者に比べてとくに大きかったが、推計学的には有意の差ではなかった。

9) 肺血流量の 5% CO₂ 吸入時の最大変動量を負荷前値で除した最大変動率は、若年健康者、若年疾患患者、壮年健康者、ついで壮年疾患患者と順次小さくなっているが、推計学的には有意の差ではなかった。

10) 肺血流量が最大変動値に達するまでの時間、すなわち血管反応速度の平均値は若年健康者が最も短く、若年疾患患者、壮年健康者、壮年疾患患者と、順次その時間は延長していたが、推計学的には有意ではなかった。

本論文の要旨は第 3 回胸部疾患学会 (1963)、第 3 回核医学会 (1963)、第 4 回核医学会 (1964)、第 6 回老年医学会 (1964)、第 8 回老年医学会 (1966) および第 6 回核医学会 (1966) において発表した。

文献

- 1) Kuno, Y.: On the amount of blood in the lungs. *J. Physiol.*, **51**, 154, 1917.
- 2) Blumgart, H.L., Weiss, S.: Studies on the velocity of blood flow, VII. The pulmonary circulation time in normal resting individuals. *J. Clin. Invest.*, **4**, 399, 1927.
- 3) Borden, C.W., Ebert, R.V., Wilson, R.H., and Wells, H.S.: Studies of the pulmonary circulation, II. The circulation time from the pulmonary artery to the femoral artery and the quantity of blood in the lungs in patients with mitral stenosis and in patients with left ventricular failure. *J. Clin. Invest.*, **28**, 1138, 1949.
- 4) Kopleman, H., Lee, G. de J.: The intrathoracic blood volume in mitral stenosis and left ventricular failure. *Clin. Sc.*, **10**, 383, 1951.
- 5) Shipley, R.A., Clerk, R.E., Liebowitz, D., and Krohmer, J.S.: Analysis of the radiocardiogram in heart failure. *Circulation Res.*, **1**, 428, 1953.
- 6) 国枝亮: T_{199m} 法による僧帽弁閉鎖症に於ける肺血流量の検討. 呼吸と循環, **3**, 510, 1955.
- 7) Hamilton, W.F., Riley, R.L., Attyah, A.M., Cournand, A., Fowell, D.M., Himmelstein, A., Noble, R.P., Remington, J.W., Richards, D.W. Jr., Wheeler, N.C., and Witham, A.C.: Comparison of the fick and dye injection methods of measuring cardiac output in man. *Am. J. Physiol.*, **153**, 309, 1948.

- 8) Milnor, W.R., Jose, A.D., and McGaff, C.J. : Pulmonary vascular volume, resistance, and compliance in man. *J. Clin. Invest.*, **40**, 317, 1961.
- 9) Dock, D.S., Kraus, W.L., McGuire, L.B., Hyland, J.W., Haynes, F.W., and Dexter, L. : The pulmonary blood volume in man. *J. Clin. Invest.*, **40**, 317, 1961.
- 10) Levinson, G.E., Frank, M.J., and Hellems, H.K. : The pulmonary vascular volume in man. Measurement from arterial dilution curves. *Am. Heart J.*, **67**, 734, 1964.
- 11) 中村隆, 香取謙, 渡辺哲也 : 指示薬稀釈法の臨床応用. p. 1, 中山書店, 東京, 1966.
- 12) Roy, S.B., Bhardwaj, P., Bhatia, M.L. : Pulmonary blood volume in mitral stenosis. *Br. Med. J.*, **2**, 1466, 1965.
- 13) MacIntyre, W.J., Pritchard, W.H., and Moir, T. W. : The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling. 1. Analytical concept. *Circulation*, **18**, 1139, 1958.
- 14) Giuntini, C., Lewis, M.L., Luis, A.S., and Harvey, R.M. : A study of the pulmonary blood volume in man by quantitative radiocardiography. *J. Clin. Invest.*, **42**, 1589, 1963.
- 15) Hamilton, W.E., Moore, J.W., Kinsman, T.M., and Spurling, R.G. : Studies on the circulation, IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am. J. Physiol.*, **99**, 534, 1932.
- 16) Newman, E.W., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W.R., and McKeever, W.P. : The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, **4**, 735, 1951.
- 17) Bradley, S.E., Marks, P.A., Reynell, P.C., and Meltzer, J. : The circulating splanchnic blood volume in dog and man. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **66**, 294, 1953.
- 18) Meneely, G.R., Renzetti, Jr. A.D., Steele, J.D., Wyatt, J.P., and Harris, H.W. : American Thoracic Society. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **85**, 762, 1962.
- 19) 稲垣義明 : 心拍出量. 呼吸と循環, **14**, 972, 1966.
- 20) Guyton, A. C. : Circulatory physiology. Cardiac output and its regulation. p. 9, Sanders, Phil., 1963.
- 21) Eich, R.H., Chaffee, W.R., and Chodos, R.B. : Measurement of central blood volume by external monitoring. *Circ. Res.*, **9**, 626, 1961.
- 22) McGuire, L.B., Dock, D.S., Hyland, J.W., Harrison, D.C., Haynes, F.W., and Dexter, L. : Evaluation of slope method for measuring pulmonary blood volume in man. *J. Appl. Physiol.*, **17**, 497, 1962.
- 23) Donato, L., Giuntini, C., Lewis, M.L., Durand, J., Rochester, D.F., Harvey, R.M., and Courmand, A. : Quantitative radiocardiography. I. Theoretical considerations. *Circulation*, **26**, 174, 1962.
- 24) Donato, L., Rochester, D.F., Lewis, M.L., Durand, J., Parker, J.O., and Harvey, R.M. : Quantitative radiocardiography. II. Technique and analysis of curves. *Circulation*, **26**, 183, 1962.
- 25) Lewis, M.L., Giuntini, C., Donato, L., Harrey, M., and Courmand, A. : Quantitative radiocardiography. III. Results and validation of theory and method. *Circulation*, **26**, 189, 1962.
- 26) Euler, V.S. Von, and Liljestrand, G. : Observation on the pulmonary arterial blood pressure in cat. *Acta. Physiol. Scand.*, **12**, 301, 1946.
- 27) Duke, H.N. : Pulmonary vasomotor responses of isolated perfused cat lungs to anoxia and hypercapnia. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **36**, 75, 1951.
- 28) 中村隆, 山上次郎, 木村健一, 本間忠, 半沢重彦, 浅野薫, 香取謙, 宮沢光瑞 : 血中 CO₂ の肺動脈圧に及ぼす影響に就いて (第2報). *日循誌*, **20**, 213, 1956.
- 29) Yu, P.N., Lovejoy, F.W., Jr., Joos, H.A., Nye, R.E., Jr., and McCann, W.S. : Studies of pulmonary hypertension. I. Pulmonary circulatory dynamics in patients with pulmonary emphysema at rest. *J. Clin. Invest.*, **32**, 130, 1953.
- 30) 石川高明, 種本基一郎, 藤原譲, 安藤武司, 吉田稔, 池芳彦, 松尾修 : 肺気腫, 肺結核における肺高血圧症の成因について. *日内会誌*, **47**, 562, 1958.
- 31) 藤野巖 : Hypercapnia における肺動脈圧反応. *Jap. Circ. J.*, **27**, 835, 1963.
- 32) Borst, H.G., Berglund, E., and McGregor, M. : The effects of pharmacologic agents on pulmonary circulation in dog. Studies on epinephrine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, acetylcholine, histamine and aminophylline. *J. Clin. Invest.*, **36**, 669, 1957.
- 33) Quimby, C.W., Jr., Aviado, D.M., and Schmidt, C.F. : The effect of aminophylline and other xanthines on the pulmonary circulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **122**, 396, 1958.
- 34) Harasawa, M., and Robard, S. : Pulmonary blood flow, pressure and resistance following tetraethylammonium and aminophylline. *Am. J. Physiol.*, **200**, 287, 1961.
- 35) Beck, W., Schrire, V., and Vogelpoel, L. : The hemodynamic effect of amyl nitrite and phenylephrine in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Am. Heart J.*, **64**, 631, 1962.
- 36) Heath, D. : Structural changes in the pulmonary vasculature associated with aging. Aging of the lung. p. 70, Grune and Stratton N.Y., 1964.
- 37) Spain, D.M. : Pulmonary diseases; structural effect on the pulmonary vascular tree, pulmonary circulation. p. 99, Grune and Stratton, N.Y., 1959.
- 38) Bergofsky, E.H., Turino, G.M., and Fishman, A.P. : Cardiorespiratory failure in Kyphoscoliosis. *Medicine*, **38**, 263, 1959.

(受付 : 1977 年 3 月 28 日)