総説

末梢気道の閉塞とその検出法

—環境衛生におけるその意義の検討—

横山 栄二*

THE OBSTRUCTION OF SMALL AIRWAYS, TECHNIQUES FUNCTIONALLY
TO DETECT IT—ITS SIGNIFICANCE IN THE FIELD
OF ENVIRONMENTAL HEALTH

Eiji YOKOYAMA†

It should be kept in mind that a number of gaseous and particulate pollutants in our atmospheric environment will primarily affect the small airways in the lungs possibly causing an insidious development of its obstruction. The present review is presented in the hope that it may prove helpful in understanding a unique mechanical property of the small airways. A special emphasis is laid on the fact that an early, partial obstruction of the small airways can not be detected by such routine methods for ventilatory capacity as spirometry and respiratory resistance measurement. Recent research works to develop techniques sufficient to detect functionally the obstruction of small airways and their application in the field of environmental health are reviewed.

はじめに

最近の産業医学会においては、肺機能に関する研究報告は比較的少ない。しかし産業および地域環境における大気汚染物質の多くの人体における first target が呼吸器であることを考えるならば、肺機能、およびその検査法は当分野における重要研究課題である。まして disease よりはむしろ health effect を対象とすべき現在においては、質的および量的により鋭敏な肺機能検査法の開発は急がねばならない。また現在、塵肺法下の肺機能検査は主として管理区分決定のために行なわれているのであって、少なくとも初期診断、さらには予防の観点よりは、その方法も検討されるべき段階であると考ええる。

呼吸生理学は確実に進歩しつつあり、それとともに新しい、鋭敏な、特異的な肺機能検査法が開発ないし検討されている。著者はこれら最近の知見よりとくに末梢気道の閉塞、およびその検出法をとりあげ、環境衛生分野

における意義および応用について考察を試みたいと思う。

ある種の汚染物質は吸入時に末梢気道に
到達しうること

有害ガスによる肺の病理的变化の相異の原因は、単にガス濃度、あるいは化学的性質の相異にのみ推論されることが多い。しかしガス溶解度が異なる場合、当然気道内にて吸収される率が相異し、したがって気道内到達区域は異なるはずである。

Cameron ら¹⁾は mustard ガスとホスゲンによる病理的变化の区域的相異——前者は鼻腔に高度炎症を、一方後者は肺に高度の病理的变化をきたす——に注目し、1 l/分の流量下における家兎鼻腔による吸収率が mustard には80~90%、ホスゲンのそれは25%であることを見いだした。換言すれば後者は前者より鼻を貫通して下気道により侵入しやすく、したがって病理的所見の相異に対応したのである。

著者は Frank らとともに $\text{SO}_2^{2,3)}$ 、および $\text{O}_3^{4)}$ (水100 gに対する溶解度は25°Cにてそれぞれ9.4 gおよび0.0014 g)の上気道による摂取率についておおむね同一原理の方法にて実験を行なった。その方法の詳細は原著

* 国立公衆衛生院労働衛生学部
昭和47年2月5日受付

† Department of Industrial Health, the Institute of
Public Health, Tokyo

Received for publication, February, 5, 1973

図 1. 犬上気道による SO₂ および O₃ 摂取率の比較⁴⁾

を参照していただくことにして、図 1 に流量：³⁵SO₂—3.5 l/分、O₃—3.5~6.5 l/分（当流量は犬の安静時分換気量に当る）下における、犬鼻〜気管上部径路による³⁵SO₂ (22 ppm) および O₃ (0.3 ppm) の摂取率を示したが、前者はほとんど 100% に近いのに対し後者は 72% であった。換言するならば、本条件下にては上気道の貫通率、したがって下気道への侵入率は SO₂ よりも O₃ のほうが高くなる。もちろん本実験条件は、流量および流向が cyclic に変化する自然呼吸のそれと異なるが、本成績はそれだけの推論が十分に許される定量的データと考えている。すなわち、少なくとも急性吸入時には、SO₂ の気道内での直接作用区域は上気道に限局され、一方 O₃ のそれはより下気道にまで延長されるであろう。なお NO₂ に関しても上気道による摂取率が SO₂ よりも低いことを著者は報告⁵⁾ している。

上記成績を本論にてとくに最初に述べた理由は、ある種の大気汚染質は末梢気道を障害しうることを例示したためである。すなわち、その実験濃度よりして、現実条件下においても O₃ は SO₂ よりも気道内より深部にまで侵入し、末梢気道に何らかの傷害をあたえうると考えてもそれほど不合理ではない。この場合、この末梢気道にあたえられた傷害は、環境汚染の調査研究において広く用いられているスパイロメトリー、または気流抵抗測定により検出するものであろうか？ 換気機能検査は気道内傷害区域の相異に応じて異なった方法が用いられるべきではなかろうか？ すなわち、とくに末梢気道を傷害する O₃ や NO₂ を主体とする光化学オキシダント、あるいは微細浮遊粉塵による環境大気汚染による呼吸器影響の検出方法が本論のテーマである。

末梢気道病変の検出方法

現在汎用されているスパイロメトリーは呼気流量より気道内の気流抵抗を間接的に知ろうとする方法であり、気流抵抗測定法はとくに中心部気道の閉塞、または狭窄の初期検出に対してはスパイロメトリーよりは確かに鋭敏である。しかし、ここで最近の知見より強調したいことは、内径約 2 mm 以下の末梢気道の閉塞はそれが高度にあらざる限り、気流抵抗値に有意の上昇をきたさないことである。たとえば迷走神経刺激⁶⁾、またはヒスタミン等⁷⁾ によって末梢気道を選択的に閉塞させても、肺気流抵抗の上昇はきわめて軽度である。また最近、Brown ら⁸⁾ は、犬および豚肺において内径 5~11 mm のビーズにより気道を閉塞した場合には肺気流抵抗は上昇するも、内径 2 mm のビーズによって末梢気道に広汎な閉塞を起こしても、少なくとも 40% VC**（ほぼ機能的残気量、FRC、にあたる）、すなわち安静呼吸下においては、気流抵抗の上昇はほとんどみられないことを報告している。末梢気道は種々の病変により傷害され、結果としての閉塞は吸入気肺内分布の異常をきたし、最終的には動脈血酸素濃度の低下を導くであろう。この末梢気道閉塞がわれわれが通常使う方法によっては検出されないとすれば問題は大本となる。最近この分野に関し山林⁹⁾ および滝島¹⁰⁾ が懇切なレビューを発表しているが、著者も環境衛生上でのその重要性を考慮しつつ、以下に考察を進めたい。

(1) 末梢気道の気流抵抗

気道系がもしも一本の管、すなわち気管支—細気管支が直列にのみ連結されているものであれば、その内径変化より考えて気道の気流抵抗の大部分は末梢気道にあらう。しかし気道系は分岐を繰り返し、直列と並列の組み合わせであるゆえに、各区域気道の気流抵抗を左右するものは、その断面積の総和である。しかしかかる形態的条件下にあっても、従来は虚脱肺を使用した Rohrer¹¹⁾ の成績を基にして、気道抵抗の大部分は末梢気道にあると考えられてきている。その説に立つ一例として、SO₂ の肺気流抵抗上昇作用に対する submicron NaCl エロゾルの相乗効果に対する一つの解釈—SO₂ がエロゾル表面に吸着されて運搬されより深部気道に作用することによる—がある。

肺組織標本の固定法を基準化し、計測に統計的方法を

**肺気量を示すのに、各人における絶対値の相異を除くため、肺活量 (VC) 上のどの点にあるかを使用する。したがって 100% VC とは最大吸気位であり、0% VC とは最大呼気位である。

図 2. 気道の一般的構築¹²⁾ 図 3. 人気道各分岐次元の全断面積¹²⁾ (横軸: 気道分岐次元, 縦軸: 全断面積)

応用して、本格的な肺形態計測 (morphometry) を発表したのは Weibel¹²⁾ であるが、彼の成績は気道抵抗分布に関する Rohrer の説に根本的な訂正をあたえた。図 2 に示されるごとく、気道系は気管より不規則に 2 分岐 (dichotomy) を繰り返す、約 9~25 回の分岐後に内径 1~2 mm 以下の細気管支に達し、さらに終末気管支、呼吸細気管支、肺胞道、肺胞囊と連なる。当然ながら気道分岐次元とともに内径は減少する。しかし図 3 に示さ

図 4. 犬の各肺気量位における、内径 2 mm 以下の気道の抵抗 (R_p) と全抵抗 (R_l) との比率¹³⁾

れるごとく、気道断面の総和は 3~4 分岐より末梢に向かって急激に増加する。この場合、抵抗は断面の 2 乗に反比例するので、気道抵抗は 3~4 分岐 (区域気管支に当たる) を最高として末梢に向かって図 3 より遙かにつよいスロープをもって減少することになる (山林⁹⁾ はトランペット型分布と表現している)。

一方 Macklem および Mead¹³⁾ は retro grade catheter 法を開発し、犬および人肺の内径 2 mm 以下の末梢気道の抵抗がきわめて低いことを明らかにした。犬における末梢気道抵抗の全抵抗に占める割合 (図 4) は、80% VC ではほとんど 0 に近く、10% VC にてもわずか 15% を占めるにすぎない。すなわちここにおいて、形態計測、および生理学的計測の両者により、末梢気道抵抗は全抵抗に比しきわめて低いことが確認されたのである (ただ 5 歳以下の幼児¹⁴⁾、また慢性閉塞性肺疾患患者のある者¹⁵⁾ においてはその率の高いことが報告されている)。

しかし Macklem らのモデル計算によれば、全末梢気道の半数が完全閉塞したとしても、それによる全抵抗の上昇はわずか 10% にしかすぎず、前に引用した Woolcock ら^{6~8)} の実験データと一致した。

(2) 末梢気道病変—small airway disease

末梢気道 (むしろ functional に規定されるものであるが、内径約 2 mm 以下、主として細気管支以下、ただし小葉内小気管支の一部も含まれるであろう) は、以下のごとき解剖学的特殊性により外界よりの侵襲をうけやすい。a) 分岐が大で、その断面は気管の 2.5 cm² に比し、たとえば終末細気管支では 300 cm² と大である¹⁶⁾。したがって吸気流速は著しく低下し、外来異物の壁に対する沈着傾向を促進する。b) 繊毛細胞は呼吸細気管支にまで認められるが、その数は減少し、杯細胞、さらに気管支腺は細気管支にてほとんど消失する。

そこでこの区域においては気管支内の自浄作用は低下し、a)の効果とともに外来異物の沈着をきたしやすい。c)細気管支には軟骨は無く、薄い筋層が比較的よく発達しているのみでつぶれやすく、閉塞狭窄を起こしやすい。また気管支壁が一般に薄いことは、この区域に生じた炎症は周辺組織に波及しやすいことを意味する。

かかる末梢気道に傷害をきたす疾病としては臨床上各種の疾患が存在するが、職業性に起こることの多いのは閉塞性細気管支炎である。McAdams¹⁷⁾は細気管支炎は肺感染症とともに刺激性化学物質、とくにNO₂によるものの多いことを強調している。たとえば silo-filler's disease¹⁸⁾は新鮮牧草を充した silo 内で働く農夫に起こる致命的呼吸器疾患であるが、その本態は、牧草より発生したNO₂による bronchiolitis fibrosa obliterans である。最近の慢性細気管支炎報告例¹⁹⁾をみてもそのほとんどは職業的な有害ガス（塩酸、アンモニア）の長期吸入による。一方ある種の塵肺は閉塞性細気管支炎を伴うことが知られている。

細気管支区域の病変は一般に潜在的に進行し、レ線単純撮影ではもちろん造影剤の使用によっても、また内視鏡によってもその診断はきわめて困難である。しかし結果的に末梢気道に閉塞が生じたとしても、前述のごとく気道抵抗の上昇はおそらく僅かである。かくして末梢気道病変は自覚症や各種検査方法にて臨床的に把握しようときには、相当に進行した段階に達しているであろう。このような理由より Mead²⁰⁾はこの区域を quiet zone と名づけており、また small airway disease¹⁵⁾ という概念が提唱されている。しかし滝島¹⁰⁾も指摘するごとく、たとえば、今日塵肺はレ線上明瞭な陰影の出現によって診断されているが、その線維化は常に進行性であることを考慮するならば、より初期の段階にて診断し得る方法を開発することは緊急の課題である。

(3) 末梢気道に対する環境汚染物質の作用

上記の問題は、disease というよりも health effect として環境汚染物質による末梢気道に対する影響を考えるときにはより深刻となる。多くの汚染物質は末梢気道に作用する。前章における著者の実験成績は、光化学オキシダント汚染時の気道侵襲個所を示唆する。事実、低濃度NO₂長期暴露時にまず病理的变化の出現するのは、細気管支区域である²¹⁾。また微細粒子の最も沈着するのも同区域である。しかし、それによりたとえ末梢気道に閉塞が起こったとしても、前述の disease に至る過程よりは、より軽度、より緩慢であり、気道抵抗測定法による検出の困難であろうことは前述より明らかであり、他

の敏感なる検査法が必要となる。

一方、同じことであるが、気道抵抗値変化の生理的意義が、気道内閉塞区域により異なることを認識しなくてはならない。滝島が指摘するごとく、気道抵抗が10%上昇しても、もしもそれが中心部気道の変化によるものであれば、軽度の障害であろうが、末梢気道のための閉塞によるものであれば、かなり進行した傷害の存在を意味する。著者²²⁾はすでに健康人に対する3~17 ppmのNO₂10分間暴露時の肺気流抵抗上昇が、Frankら²³⁾の発表したSO₂暴露時の上昇よりかなり低いことより、NO₂はSO₂によるよりも末梢の気道の狭窄をきたしたことの可能性を指摘した。

(4) 末梢気道閉塞の呼吸生理学的検出方法

現在、呼吸生理学的に研究されている方法について以下に検討する。

a) 呼出時の airway closure

換気分布の均等性の問題と関連して、低肺気量位における気道閉鎖の発生は、現在呼吸生理学のトピックの一つであり、Milic-Emiliらは¹³³Xeを使用して研究を進めている²⁴⁾。最大呼気位、すなわち残気量(RV)位よりまず1~2 mlの¹³³Xe(1~2 mc)を、次いで空気を最大吸気位まで吸入した後、ゆっくりと最大呼出する。このとき呼気¹³³Xe濃度をシンチレーション・カウンターにて連続測定する。その濃度記録(図5)をみると、plateauに達したのち呼気終末近辺にて上昇(terminal rise)がみられる。これは次のように解されている:RV位にて吸入された¹³³Xeは上肺野に強く分布することが実験的に確かめられている。呼出進行とともに¹³³Xe濃度は死腔洗い出し分をすぎてよりplateauに達するが、ある低肺気量位にて下肺野気道に閉鎖が生じ始め、この点より上肺野よりの呼出分の割合が増加し、結果的に呼気¹³³Xe濃度は上昇する。このterminal riseの生ずる点にあたる肺気量を“closing volume”とよぶ。なお、Hughesら²⁵⁾の組織学的研究より考えるに、閉鎖部位は終末細気管支レベルにある。このclosing volumeは気道の弾性と、気道壁外側と内側の圧差(trans mural pressure)により支配されるが、興味ある点は、それが年齢とともに増加し、臥位においては44歳にて、また坐位においては65歳にてFRCを超えることである²⁶⁾。このことは65歳以上においては、安静換気時にも、若干の気道は閉鎖したまま、あるいは換気のある段階にて閉鎖することを意味する。この過程は当然、下肺野に換気分布の障害、換気——血流比($\dot{V}/\dot{Q}$)の低下、さらに肺胞気——動脈血酸素較差(A-aDO₂)の増加をきたすであら

図 5. 口にて測定された呼気 ^{133}Xe 濃度と呼出量の関係²⁴⁾

う。たとえば、横臥老齢患者にみられる動脈血酸素分圧の低下は主としてこの気道閉鎖機構によると考えられている。

Bates²⁷⁾ は最近この気道閉鎖と喫煙の関係を指摘している。彼の引用した Milic-Emili と McCarthy の成績によれば、43人の喫煙者の中、 $\text{FEV}_{1.0}$ (一秒量) の異常 5 人に対し、closing volume の上昇せるものは 28 人に達している。さらに Anthonisen らは、 $\text{FEV}_{1.0}$ が正常で無症状の 25 歳喫煙者の末梢気道時定数 (後述) が異常であることを見だし、煙草の第一作用区域はほとんど確実に終末細気管支レベルであることを示している。大気汚染質との関連にて closing volume を実験的に検討した報告はいまだみられないが、Bates は喫煙の影響よりして、大気汚染物質にても同様の過程を考慮すべきことを強調している。

b) 動肺コンプライアンス (C_{dyn}) の frequency dependence

肺はコンプライアンスおよびレジスタンスの直列連結経路が並列に配置された機能的構造を持つと考えられるが、Otis らは²⁸⁾これを単純化した肺胞気道モデル、およびそれに analogous な電気回路 (図 6) の検討より、肺モデルの各並列回路の時定数——レジスタンス (R) × コンプライアンス (C)——が異なる場合には呼吸数増加とともに各経路の気流は、out of phase となり、全体としての C_{dyn} は低下する (frequency dependent) ことを理論的に示し、さらにモデル実験および閉塞性肺疾患患者において実証した。

この場合、 C_{dyn} は中心部気道の不均等閉塞によっても frequency dependent になる⁸⁾ が、その場合は抵抗の気道内分布よりして、全体としての肺気流抵抗は上昇するであろう。一方、Woolcock ら²⁹⁾は、肺気流抵抗が正

図 6. 一本 (A) および二本 (B) の径路よりなる肺モデルとその analogous な電気回路²⁸⁾

常か軽度にもみ上昇している慢性気管支炎および無症状時の気管支喘息患者の C_{dyn} が、frequency dependent であり、一方健康人ではしからざることより、これが不均等な末梢気道閉塞を意味するとし、本法を末梢気道閉塞の検出方法として提案した。

一方、Brown らは前に引用した実験⁸⁾において、2 mm 径のビーズで末梢気道を閉塞するとき、豚の C_{dyn} は frequency dependent になるが、犬のそれはしからざることを見だし、その理由として豚肺には副行換気が乏しいのに対し、犬肺にはそれが発達していることをあげている。すなわち、この方法にて問題になるのは副行換気 (collateral ventilation) の存在である。たとえ末梢気道に完全に近い閉塞が生じても、副行換気が多く、その径路の時定数が十分に低ければ (たとえば Hogg ら³⁰⁾によれば 0.1 秒以下)、呼吸数増加時にもそれを通じ

図 7. MEFV 実測例

て換気は閉塞個所より末梢の肺胞にいきわたり、Cdyn は frequency dependent にはならないであろう。犬における副行換気路の時定数は 0.1 秒以下、それに対し豚のそれは、1.0 秒以上と報告³¹⁾されているが、滝島の成績¹⁰⁾によれば、犬の副行換気路の抵抗はきわめて高い。人間のそれはおそらく犬と豚の中間にあると考えられており、また年齢とともに増加する。

また問題とすべきは抵抗が低くガス分布にはつごうのよい末梢気道にどの程度の閉塞が生じたときに Cdyn が frequency dependent になるかという、すなわち方法としての感度の点、である。Macklem および Mead¹³⁾ の Otis らのモデルについての計算によれば、内径 2 mm 以下の末梢気道時定数間の 4 倍の相異では不足であり、相当に大きな相異が必要である。また滝島¹⁰⁾の計算によっても細気管支レベルの時定数は 0.03 秒、しかして Cdyn が frequency dependent になるには、その抵抗の 7 倍の上昇が必要である。

これらの点を考慮するとき、Woolcock ら²⁹⁾の成績よりして末梢気道閉塞の診断に Cdyn の frequency dependence は有用であろうが、少なくとも初期診断としての適切性にはまだ問題が残されている。

単純型の coal workers' pneumoconiosis (CWP) には、石炭塵は細気管支に蓄積し、その拡張（局所性肺気腫）をきたすが、スパイロメトリーに異常所見は通常見いだされず、それにもかかわらずガス交換障害が時に証明される。Seaton ら³²⁾の成績によれば、レ線的に単純型 CWP の陰影のもつスパイロメータおよび気道抵抗値正常の非喫煙 25 例（平均年齢 55 歳）の大部分にて、Cdyn は呼吸数増加とともに低下し、small airway disease の存在が示唆されている。

図 8. MEFV と FVC の対比

c) 最大呼出 Flow-Volume 曲線 (MEFV)

MEFV とは最大吸気位よりの最大呼出中（すなわち強制肺活量）における、肺気量 (V) 変化と各肺気量位において生ずる気流量 ($\dot{V}$) との関係を直角座標軸上に示したものである。この場合、とくに呼出初期には肋膜腔圧は高度に陽圧であり、肺胞ガスは圧縮されている³³⁾ため、真の肺気量変化は口からの呼出分より測定されたものと異なり、ボディプレチスモによる胸部容積変化を使用するのが正確であるが、多くはその影響を無視して口よりの流出呼出量を使用している。図 7 に著者の実測例 (Box Spirometer, Electro Med. 製による)、また図 8 に MEFV とスパイロメータ上の強制肺活量曲線を対比し、またスパイログラムより得られる各示標が、どこ

図 9. (a) IVPE 曲線 (1 : 最大呼出位より 0.6 l 吸入位, 2 : 1.2 l, 3 : 1.7 l, 4 : 2.8 l) および (b) IVPF 曲線上の最大呼気流量と肺気量との関係³⁷⁾

図 10. 安静および強制呼気時の気道モデル⁴¹⁾

の位置における気量の時間的変化をみているかを示した。後述することくすべては、effort dependent の部分に全部、または一部かかっており、被検者が最大努力しているかに左右され、気道系の力学的特性の外に、呼吸筋、胸廓等、肺外因子の影響をも反映する³⁴⁾に対し、MEFV 曲線の下行脚後半部は、effort independent であり、一定度の努力以上では被検者努力の程度によっては左右されがたく、真の気道の力学的特性を反映する。以下まずこの客観性がいかにして生ずるのかを示してみよう。

換気力学において、基本的情報は、圧 (pressure)、気流量 (flow) および気量 (volume) である。この三者の dynamic な関係を isovolume 圧—気流量曲線 (IVPF) として構成したのは、Fry^{35,36)} および Hyatt³⁷⁾ である。この曲線は、ある肺気量における transpulmonary pressure または transairway pressure と、それにより生ずる気流量との関係である (図 9・左)。興味ある所見は高肺気量位 (図中 D) では圧増加、いうならば努力につれて気流量は増加する (effort dependent) が、低肺気量位 (図中 C, B, A) ではある一定の圧にて気流量は plateau に達し、すなわち最大気流量 ($\dot{V}_{\max}$) が存

在することである (この plateau- $\dot{V}_{\max}$ の出現機構として各説³⁸⁻⁴⁰⁾ が発表されているが、原理的には図 10⁴¹⁾ に示すごとく、最大呼出時には胸腔内気道のある点が肋膜腔圧と気道内圧との関係で dynamic compression をうけるとするにある)。しかしてそれ以上圧を増加しても気流量が増加しないという意味において、この $\dot{V}_{\max}$ は気道の力学的特性にのみ支配される、すなわち effort independent である。

この $\dot{V}_{\max}$ をその肺気量に対しプロットすると図 9・右のごとくなるが、曲線上 α - β 部は前述より明らかなごとく、effort independent であり、理論的にはその傾斜は (下位気道のレジスタンス) $\times$ (肺コンプライアンス)、すなわち時定数に反比例する⁴²⁾。かくのごとく IVPF 曲線は客観性にともむものであるがその構成⁴³⁾は決して容易ではない。しかし Hyatt ら³⁷⁾は MEFV を描いたとき、肺活量の下 1/3 の肺気量に当たる部分の曲線が上記 α - β 曲線ときわめて近似し、しかも再現性の高いことを見だし、かくして MEFV の意味が基礎づけられ、その実用化への道が開かれたのである。

現在、MEFV 曲線の定量化はまだ一般化されたものではなく、一定気量位におけるスロープ⁴⁴⁻⁴⁷⁾、または気

図 11. 各職場における MEFV 調査成績 (黒丸: % FEV₁<70%)

流量⁴⁸⁻⁵⁰⁾が試みられているが、一般的にその下行脚後半部は健康人にてはおおむね直線状、あるいは軽度上方に凸、それに対し末梢気道閉塞とともに気流量の低下する方向、すなわち上方に凹の方向に変化すると理解されている。しかしこの理解の基礎は理論的検討に多くは基づいている。たとえば Mead の等圧点理論³⁹⁾によれば、一定肺気量位における $\dot{V}_{\max}$ は、肺の静的収縮圧 ($P_{st(l)}$) と dynamic compression 部 (等圧点) より肺胞にいたる末梢気道の抵抗 (R_{us}) により規定される: $\dot{V}_{\max} = R_{st(l)} / R_{us}$, ゆえ、 R_{us} が上昇すれば $\dot{V}_{\max}$ は低下することになる。一方病理組織的に確認された末梢気道病変存在下での MEFV 曲線の検討はまだそれほど多くはない。しかし最近滝島⁵¹⁾は、犬摘出肺に径 2 mm のビーズを 100~300 個注入し、細気管支部に不均等閉塞を作製したとき、MEFV 曲線下行脚後半部にて気流量が低下するとの結果を得ている。

従来の MEFV 曲線を使用しての研究のうちまず第一にあげたいと思うのは、Seely ら⁵²⁾の喫煙高校生、に関する成績である。非喫煙者の多くは上方に凸の曲線を示したに対し、喫煙者の多くは下方に凸の曲線を示し、また、50% VC および 25% VC における気流量は 1 日 10~15 本の喫煙者にて有意に低下している。一方 FVC, FEV_{1.0} はほとんど変化していない。彼らはこの結果より、僅か 1~5 年間の喫煙により末梢気道の部分的閉塞が起こりうると解しているが、本実験は、1) 従来喫煙の影響は主として高齢者にて論じられてきたに対し、肉体的成長期にある 10 代後半にても起こりうることを、2)

MEFV 曲線は従来のスパイロメトリーでは検出しないような初期の末梢気道閉塞をも検出可能であることを示したうえで価値の高いものと考え、Bouhuys ら^{53,54)}の byssinosis に関する一連の研究によれば、麻粉塵暴露作業者を、月曜日の作業後に胸部緊縛感、せき、および呼吸困難等のあるものとなないものに分類するとき、おのおの肺機能は特徴的な変化を示す。すなわち、前者は MEFV にて気流量は減少するも気道コンダクタンス (抵抗の逆数) はほとんど下降せず——“flow rate response”——、それに対して後者は MEFV はほとんど変化せず、気道コンダクタンスが有意に下降する——“conductance response”——。彼らの説によれば flow rate response は粉塵中のある物質により遊離されたヒスタミンによる比較的末梢気道の収縮により、また conductance response は比較的中心部の気道の収縮によるが、ただし気道の剛度増加を併せきたすことにより MEFV 上にて気流量の低下は起こらない。また Peters ら⁴⁹⁾は 0.0002~0.012 ppm トルエンジイソシアネート暴露作業における MEFV 上 25% VC での気流量の低下を報告している。

疫学的に MEFV の使用を最初に試みたのは Branscomb⁴⁸⁾であるが、現在とくに米国における大気汚染の疫学的研究には広く使用されている。その汎用される理由は、1) スパイロメーターでは検出されない程度の気道閉塞、とくに末梢気道閉塞を検知しうる、2) 一定程度以上の努力に対してはそれは independent であり、被検者の協力を得やすい点にあると著者は理解している。

著者は box spirometer (無水式スパイロメータ (V) とその電氣的微分装置 ($dV/dt=\dot{V}$) よりなる) を使用して MEFV を描き、その定量的示標としては 35% VC 位 (FRC に相当する) でのスロープ ($d\dot{V}/dV$) を使用している。ただ現在までのところ、事務作業や粉塵作業等における成績 (図11) では、 $d\dot{V}/dV$ の低いものはまた一秒率も低下しており、 $d\dot{V}/dV$ の力学的特性の示標としての適切性、対象者の選択、または喫煙歴等についてさらに検討しなくてはならないと思っている。

おわりに

再び繰り返すようであるが、末梢気道は quiet zone にあり、少なくともその初期閉塞はスパイロメトリーや気道抵抗測定では検出しえないであろうことを強調したい。もしもこれらの方法にて異常の認められる段階には、小葉中心型肺気腫、また、職業病的発生の多い閉塞性細気管支炎等の病変は相当に進行し、その治療も容易でない。一方、われわれは現在、individual に、domestic に、industrial に、また community において、低濃度長期暴露という型にて各種汚染物にさらされ、多くのものは末梢気道に作用する可能性を否定しえない。この health effect がいかなる過程にて進行するのか、その effect が生理学的に検出するであろうか、ということに関してはまだ必ずしも明らかではないが、もしその effect が蓄積するものとしてもそれは潜在的に進行することは確実であり、初期の段階にてとらえるべき対策を必要とする。本論にて示したごとく、検出法として確立されたものはまだないが、呼吸生理学の今後の発展を期待し、われわれも努力を進めたい。

環境衛生の分野においては「簡易法」の開発が常に要求される。しかし簡易法に固執するあまり、生体内に進行している病変を見落してはいないだろうか？ 敢えて誤解を恐れずいうならば、必要なのはより鋭敏な検出法の開発であり、またそれを許す基礎的研究の進展である。本論文が環境衛生分野における肺、および肺機能研究の進展にいささかの役にたてば著者望外の幸いである。

執筆を終えるにあたり、国立公衆衛生院次長鈴木武夫先生の長年にわたるご指導ご鞭達に感謝いたします。

文 献

- 1) Cameron, G. R., Gaddum, J. H. and Short, R.
- 2) Frank, N. R., Yoder, R. E., Yokoyama, E. and Speizer, F. E.: The diffusion of $^{35}\text{SO}_2$ from tissue fluids into the lungs following exposure to $^{35}\text{SO}_2$, Health Phys., 13: 31—38, 1967.
- 3) Frank, N. R., Yoder, R. E., Brain, J. D. and Yokoyama, E.: SO_2 (^{35}S labeled) absorption by the nose and mouth under conditions of varying concentration and flow, Arch. Environ. Health, 18: 315—322, 1969.
- 4) Yokoyama, E. and Frank, N. R.: Respiratory uptake of ozone in dogs, Arch. Environ. Health, 25: 132—138, 1972.
- 5) Yokoyama, E.: Uptake of SO_2 and NO_2 by the isolated upper airways, 公衛院研究報告, 17: 302—306, 1968.
- 6) Woolcock, A. J., Macklem, P. T., Hogg, J. C., Wilson, N. J., Nadel, J. A., Frank, N. R. and Brain, J.: Effect of vagal stimulation on central and peripheral airways in dogs, J. Appl. Physiol., 26: 806—813, 1969.
- 7) Colebatch, H. J. H., Olsen, C. R. and Nadel, J. A.: Effect of histamine, serotonin and acetylcholine on the peripheral airways, J. Appl. Physiol., 21: 217—226, 1966.
- 8) Brown, R., Woolcock, A. J., Vincent, N. J. and Macklem, P. T.: Physiological effects of experimental airway obstruction with beads, J. Appl. Physiol., 27: 328—335, 1969.
- 9) 山本 一: 気道閉塞現象、呼吸と循環, 20: 555—562, 1972.
- 10) 滝島 任: 末梢気道の閉塞現象とその把握、呼吸と循環, 20: 563—571, 1972.
- 11) Rohrer, F.: Die strömungs Widerstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verweigung des Bronchialsystems auf den Atemungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken, Arch. Ges. Physiol., 162: 225—259, 1915.
- 12) Weibel, E. R.: Morphometrics of the lung. Handbook of Physiology, Respiration, Vol. 1., Fenn, W. O., and Rahn, H. (eds.), pp. 285—307, American Physiological Society, Washington, D. C., 1964.
- 13) Macklem, P. T. and Mead, J.: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter, J. Appl. Physiol., 22: 395—401, 1967.
- 14) Hogg, J. C., Williams, J., Richardson, J. B., Macklem, P. T. and Thurlbeck, W. M.: Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease, New Eng. J. Med., 282: 1283—1287, 1970.
- 15) Hogg, J. C., Macklem, P. T. and Thurlbeck, W. M.: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease, New Eng. J. Med., 278: 1355—1360, 1968.
- 16) Cumming, G., Crank, J., Horsfield, K. and Parker, I.: Gaseous diffusion in the airways of

- the human lung, *Resp. Physiol.*, 1: 58—74, 1969.
- 17) McAdams, A. J. Jr.: Bronchiolitis obliterans, *Am. J. Med.*, 19: 314—322, 1955.
 - 18) Lowry, T. and Schuma, L. M.: "Silo-filler's disease"—A syndrome caused by nitrogen dioxide, *J. Amer. Med. Assoc.*, 162: 153—160, 1956.
 - 19) 松葉健一および杉山浩太郎: 細気管支炎——small airway disease との関連において, 呼吸と循環, 20: 1061—1065, 1972.
 - 20) Mead, J.: The lung's "quiet zone", *New Eng. J. Med.*, 282: 1318—1319, 1970.
 - 21) Stephens, R. J., Freeman, G. and Evans, M. J.: Early response of lungs to low levels of nitrogen dioxide. Light and electron microscopy, *Arch. Environ. Health*, 24: 160—179, 1972.
 - 22) Yokoyama, E.: Effects of acute controlled exposure to NO_2 on mechanics of breathing in healthy subjects, 公衛院研究報告, 17: 337—346, 1968.
 - 23) Frank, N. R., Amdur, M. O., Worcester, J. and Whittenberger, J. L.: Effects of acute controlled exposure to SO_2 on respiratory mechanics in healthy male adults, *J. Appl. Physiol.*, 17: 252—258, 1962.
 - 24) Dollfuss, R. E., Milic-Emili, J. and Bates, D. V.: Regional ventilation of the lung, studied with boluses of $^{133}\text{Xenon}$, *Resp. Physiol.*, 2: 234—246, 1967.
 - 25) Hughes, J. M. B., Rosenzweig, D. Y. and Kivitz, P. B.: Site and determination of airway closure in perfused dog lungs, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 101: 455—456, 1970.
 - 26) Leblanc, P., Ruff, F. and Milic-Emili, J.: Effects of age and body position on "airway closure" in man, *J. Appl. Physiol.*, 28: 448—451, 1970.
 - 27) Bates, D. V.: Air pollution and the human lung, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 105: 1—13, 1972.
 - 28) Otis, A. B., McKerrow, C. B., Bartlett, R. A., Mead, J., McIlroy, M. B., Selverstone, N. J. and Radford, E. P. Jr.: Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation, *J. Appl. Physiol.*, 8: 427—443, 1956.
 - 29) Woolcock, A. J., Vincent, N. J. and Macklem, P. T.: Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways, *J. Clin. Invest.*, 48: 1097—1106, 1969.
 - 30) Hogg, J. C., Macklem, P. T. and Thurlbeck, W. M.: The resistance of collateral channels in excised human lungs, *J. Clin. Invest.*, 48: 421—431, 1969.
 - 31) 8) より引用.
 - 32) Seaton, A., Lapp, N. L. and Morgan, W. K.: Lung mechanics and frequency dependence of compliance in coal miners, *J. Clin. Invest.*, 51: 1203—1211, 1972.
 - 33) Ingram, R. H. Jr. and Schilder, D. P.: Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow and volume relationships, *J. Appl. Physiol.*, 21: 1821—1826, 1966.
 - 34) Stein, M., Tanabe, G., Rege, V. and Khan, M.: Evaluation of spirometric methods used to assess abnormalities in airway resistance, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 93: 257—263, 1966.
 - 35) Fry, D. L., Ebert, R. V., Stead, W. W. and Brown, C. C.: The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema, *Am. J. Med.*, 16: 80—97, 1954.
 - 36) Fry, D. L.: Theoretical considerations of the bronchial pressure-flow-volume relationships with particular reference to the maximum expiratory flow volume curve, *Phys. Med. Biol.*, 3: 174—194, 1958.
 - 37) 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—336, 1958.
 - 38) Fry, D. L. and Hyatt, R. B.: Pulmonary mechanics. A unified analysis of the relationships between pressure, volume and gasflow in the lungs of normal and diseased human subjects, *Am. J. Med.*, 29: 672—689, 1960.
 - 39) Mead, J., Turner, J. M., Macklem, P. T. and Little, J. B.: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow, *J. Appl. Physiol.*, 22: 95—108, 1967.
 - 40) Pride, N. B., Permutt, S., Riley, R. L. and Bromberger-Barnae, B.: Determination of maximum expiratory flow from the lung, *J. Appl. Physiol.*, 23: 646—662, 1967.
 - 41) Gulesian, P. J. Jr., and Bouhuys, A.: Computerized pattern recognition in the early detection of lung disease. *Proceedings IEEE Systems Science and Cybernetics Conf.*, 48—54, Pittsburgh, Oct. 14 16, 1970.
 - 42) Fry, D. L.: The physics of air flow in emphysema, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 80: 123—127, 1959.
 - 43) 木村謙太郎, 原 弘道, 一之沢昭夫, 外村舜治, 山林 一, 藤本 淳, 大櫛陽一, 高橋 隆: IVPF 曲線, 呼吸と循環, 20: 1053—1060, 1972.
 - 44) Dayman, H.: The expiratory spirogram, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 83: 842—855, 1961.
 - 45) 佐竹辰夫, 飯田幸雄, 高橋順也, 水谷 明, 臼井明生, 飯田威夫, 大林秀幸: Spirogram による呼出障害度の指標に関する検討, とくに機残量位における流速流量比 ($\dot{V}/\dot{V}_{\text{FRC}}$) の意義について, 日胸疾会誌, 4: 205—214, 1966.
 - 46) 横山栄二: 呼吸 Flow-Volume 関係の検討, 大気汚染研究, 3: 23, 1968.
 - 47) 山林 一, 原 弘道, 木村謙太郎: 流量—気量曲線 ($\dot{V}-V$ curve) と不均等換気, 呼吸と循環, 19: 635—637, 1971.
 - 48) Branscomb, B.: The application of the respiratory flow-volume loop in epidemiologic surveys, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 86: 697—698, 1962.
 - 49) Peters, J. M., Mead, J. and Van Ganse, W. F.: A simple flow-volume device for measuring ventilatory function in the field, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 99: 617—622, 1969.
 - 50) 滝島 任, 佐々木孝夫: Flow-Volume 曲線, 呼吸と循環, 19: 327—330, 1971.
 - 51) 滝島 任, 佐々木孝夫, 佐々木英忠, 高橋敬治, 金原章

- 郎, 中村 隆: 肺内 "silent zone" 病変の早期診断に関する研究 (第1報)ーピーズによる細気管支閉塞が Flow-Volume 曲線に及ぼす影響, 日胸疾会誌, 10: 663—664, 1972.
- 52) Seely, J. E., Zuskin, E. and Bouhuys, A.: Cigarette smoking; Objective evidence for lung damage in teen-agers, *Science*, 172: 741—743, 1971.
- 53) Bouhuys, A. and van de Woestijne, K. P.: Respiratory mechanics and dust exposure in byssinosis, *J. Clin. Invest.*, 49: 106—118, 1970.
- 54) Bouhuys, A.: Airway dynamics and bronchoactive agent in man, In "Airway dynamics", A. Bouhuys (ed.), 263—282, Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, 1970.