トピックス

II. 診断と検査

1. COPD診断のための肺機能検査

星野 友昭 平井 良 井上 譲

要 旨

COPDの診断には気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで1秒率(FEV_1/FVC)70%未満がCOPD診断の必要条件である。%1秒量(1秒量の予測値に対する比)によって、80%以上をI期(軽度)、50%以上～80%未満をII期(中等度)、30%以上～50%未満をIII期(高度)、30%未満をIV期(きわめて高度)と分類する。COPDのガス交換機能の低下は、DLcoの測定により評価できる。

〔日内会誌 101：1543～1548, 2012〕

Key words スパイロメトリー, フローボリューム曲線, DLco, 残気量(RV)

はじめに

COPD(慢性閉塞性肺疾患)は完全には可逆的ではない気流制限によって特徴付けられる肺の炎症性疾患であり、気道病変と肺病変が混在し、その病態異常を形成している^{1,2)}。すなわち、気道閉塞、肺弾性収縮力の低下、肺血管床の破壊などの異常が様々な程度に関与し、呼吸機能障害を引き起こしている。

COPD患者にみられる呼吸機能障害は

- 1 気流閉塞(閉塞性換気障害)
- 2 肺弾性収縮圧の減少と肺気分画の異常
- 3 換気および血流の不均等、動脈血ガスの異常
- 4 拡散能(DLco: carbon monoxide diffusing

capacity)の低下

などがあげられる²⁾。本文では肺機能検査のうちスパイロメトリー、フローボリューム曲線、肺気量分画、拡散能検査とクロージングボリュームについて述べる。

1. スパイロメトリー

日常診療にはスパイロメトリーとフローボリューム曲線が最も用いられる。スパイロメトリーを施行するに際し、GOLD2011¹⁾ではCOPDは400マイクログラムの短期作用型 β_2 刺激薬(SABA)を吸入する。吸入10～15分後に測定を行う。もしくは160マイクログラムの抗コリン薬もしくは400マイクログラムの短期作用型 β_2 刺激薬との同時吸入を行う。この場合は吸入30～

久留米大学第一内科内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: II. Diagnosis and Examinations; I. Pulmonary function test for COPD Diagnosis.

Tomoaki Hoshino, Ryo Hirai and Yuzuru Inoue: Division of Respiratory, Neurology, and Rheumatology, 1st Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Japan.

トピックス

図 1. COPD患者の胸部X線, CTとフローボリューム曲線

45 分後に測定を行う。しかし、日本では塩酸サルブタノール（サルタノールインヘラー[®]）の吸入を 200 マイクログラム（2 吸入）か塩酸プロカテロール（メプチンエアー[®]）20 マイクログラム（2 吸入）を使用する施設が多い²⁾。

FEV₁% (FEV₁/FVC) が 70% 未満 (<70%) であり、閉塞性障害を来す他の疾患の否定により診断される。また、気流閉塞 (Air flow limitation) の重症度は標準値に対する FEV₁ の割合 (%FEV₁) をもって判定し、GOLD I 期：軽症 (Mild) (FEV₁ ≥ 80% 予測値), II 期：中等症 (Moderate) (50% ≤ FEV₁ < 80% 予測値), III 期：重症 (Severe) (30% ≤ FEV₁ < 50% 予測値), IV 期：最重症 (Very Severe) (FEV₁ < 30% 予測値) とされている。診断基準として用いられた FEV₁% が

病期分類に用いられない理由は、COPD が進行するとエアートラッピングにより FVC も低下するため、中等症 (II 期) 以上では必ずしも重症度を適切に反映しないからである。重症 (III 期) 以上では右心不全/肺性心あるいは呼吸不全を有する患者の割合が多くなり、これが進行すると気流制限を示すスパイロメトリーの値だけでは患者の全体像を反映しない。

最近の研究で %FEV₁ (予測値) と健康状態 (SGRQ score) が正の相関を示すことが判明した³⁾。また、TORCH⁴⁾, UPLIFT⁵⁾, ECLIPSE 研究⁶⁾により気流閉塞の重症度が一年あたりの COPD の増悪、一年あたりの入院回数、3 年間の致死率と正に相関していることが判明している。つまり、肺機能が悪ければ健康状態だけで予後

図 2. スパイログラムと肺気量分画

も悪いということが明らかにされている。

2. フローボリューム曲線

日常診療においては、フローボリューム曲線は気道病変の評価に役立つ。フローボリューム曲線の下降脚の後半約 2/3 は呼出努力に依存しない呼気流量となっている。COPDの気流制限には主に①肺弾性収縮力の低下、②区域、亜区域レベルの気管支断面積の減少、③区域、亜区域レベルの気管支のつぶれやすさの増大が関与し呼気流量が低下する。COPDにおけるフローボリューム曲線は、呼気早期においては一過性にピークを示した後、急激な流量の低下を示し、その後は低流量が持続するというパターンを示す。図 1 にはCOPD GOLD Stage IVの胸部X線写真、CTとフローボリューム曲線を示す。肺内気道の閉塞障害早期には肺活量の 50% における呼気流量 ($\dot{V}_{50}$)、25% における呼気流量 ($\dot{V}_{25}$) が低下し、進行してくるとPEF (Peak Expiratory

Flow：最大呼気流量) からすべての肺気量位でのフローの低下が認められるようになる。 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の増加 (4 以上) を末梢気道の早期診断の指標として用いることもある。しかし閉塞性細気管支炎やびまん性汎細気管支炎など気道病変を主体とした他の疾患との鑑別は呼吸機能検査だけでは難しく、臨床所見、画像所見などを参考に総合的な診断が必要である。

3. 肺気量分画

図 2 にスパイログラムと肺気量分画を示す。スパイロメトリーで測定できる項目は残気量 (RV：residual volume) を除く肺気量分画である。機能的残気量 (FRC：functional residual capacity) を測定することによってすべての肺気量分画が測定できる。この中で特に重要な項目はRV、FRCと全肺気量 (TLC：total lung capacity) である。TLCは予備吸気量 (IRV：inspiratory reserve volume)、1 回換気量 (TV：tidal volume)、

トピックス

図 3. ヘリウム希釈法（閉鎖回路法）

V1：開始前の回路容積，V2：平衡後の回路容積，FRC：機能的残気量，
C1：測定平衡前装置内の指示ガス濃度，C2：測定平衡後の指示ガス濃度

予備呼気量 (ERV：expiratory reserve volume) と残気量 (RV：residual volume) の4つの単分画に分けられる (用語的にはvolumeと表現)．もしくは2つ以上の複合 (用語的にはcapacityと表現) が肺気量分画の構成成分となる．

つまりこの関係は $TLC = \text{予備吸気量} + 1 \text{ 回換気量} + \text{予備呼気量} + \text{残気量}$ もしくは $TLC = \text{最大吸気量 (inspiratory capacity：IC)} + \text{機能的残気量 (FRC)}$ である (図1)．緩徐な呼吸で測定される肺気量分画は静的 (static) な肺気量分画と呼ばれる．一方，特殊な状況に置ける一過性の肺気量位の変化が生理的な意味を持つ場合は，動的 (dynamic) な肺気量分画と呼ばれる．

TLCの測定法にはヘリウム希釈法 (閉鎖回路法)，窒素洗い出し法 (解放回路法)，体プレスチモグラフィー法と胸部CTを用いた測定法が用いられる．代表的な検査法であるヘリウム希釈法を説明する．ヘリウムは不活性ガスであり，生体に吸収されずに反応も起こさない．従って，図3の様な閉鎖回路でヘリウムを含む気体の再呼吸を繰り返してもヘリウムの量は変化しない．

C1を既知のヘリウム濃度 (例 10%)，C2を平衡後のヘリウム濃度，V1を開始前の回路容積，V2を平衡後の回路容積とする．再呼吸する前のヘリウム量である $C1 \times V1$ は再呼吸を繰り返し平衡状態に達した後のヘリウム量である $C2 \times (V2 + FRC)$ と同じである (図3)．

そこで以下の式が成り立つ

$$C1 \times V1 = C2 \times (V2 + FRC)$$

よって $FRC = (C1 \times V1 - C2 \times V2) / C2$ となる．

実際に行う場合，装置の死腔，平衡に達するまでの呼吸で呼出される二酸化炭素及び摂取される酸素の補正が必要である．

COPD患者では，過膨張による肺気量分画の異常も認められる．肺胞壁破壊による静肺コンプライアンスの増加を反映し全肺気量 (TLC) は増加する (特に気腫優位型)．そして肺弾性力減少による気流制限，末梢気道の狭窄を反映して機能的残気量 (FRC)，残気量 (RV) の増加が見られる．重症化したCOPDではTLCの増加よりRVの増大がより大きく，肺活量 (VC) は減少し，スパイロメトリー上では混合性換気障害と判定

されることが多い。

また、努力呼出時の胸腔内圧の上昇に伴う末梢気道の動的閉塞のため、エアートラッピング現象（空気捉え込み）が起こる。ゆっくりと呼出を行うと気道のつぶれが緩和されるので、COPD患者ではVCに比べFVCは小さくなり、エアートラッピング指数 $((VC-FVC)/VC)$ 、正常5%以下）は大きくなる。さらに、肺胞からの空気と呼出時間は、時定数（抵抗×コンプライアンス）に依存するため、末梢気道抵抗が高くコンプライアンスの大きいCOPD患者では肺胞からの呼出時間が長くなり、呼吸数が増加する（呼吸が速くなる）とともに呼出できない気量が増えてくる。これを動的過膨張といい、運動時に呼気終末期量（EELV）が増加し、最大吸気量（IC）が減少し、COPD患者の運動制限因子となっている⁷⁾。そのためCOPDではICの評価⁸⁾、lung volume reduction surgery（LVRS）の手術適応決定⁹⁾などで肺気量分画の情報は重要である。加えて、肺気量分画測定は以下に述べる肺拡散能力検査（DLco）とクロージングボリューム（CV）検査に必須である。

4. 肺拡散能力

肺気腫におけるDLcoの低下は、肺胞壁の破壊による肺胞ガス交換面積の減少と肺の毛細血管床の破壊による血流減少のためである。肺容量（ V_A ）がガス交換面積を反映すると仮定したとき、DLco/ V_A は単位ガス交換面積あたりのDLcoを示す。実際の測定では肺容量（ V_A ）の代わりに全肺気量（TLC）を用いる。例えば、DLcoは広範な無気肺や肺切除後は低下するがDLco/ V_A は正常である。一方、肺気腫（COPD）においてはDLcoの低下がマスクされることがある。しかし、肺気腫において肺容量（ V_A ）は大きくなるのでDLco/ V_A はさらに低下し、DLco/ V_A はより診断的意義が高い。これに対し、間質性肺炎でDLcoが低下

する場合は肺気量の低下も加味されているため、DLco/ V_A の低下は肺気腫の場合とは逆に軽減する。このため間質性肺炎ではDLco/ V_A で評価するとDLcoの低下が過小評価されやすいので注意が必要である。また、DLco、DLco/ V_A は肺実質破壊の程度を表しているため、COPDと気管支喘息との鑑別にも有用である。また気腫優位型の診断には高分解能CTが最も有用であるが、これは肺拡散能（DLco）の低下の程度とよく相関する¹⁰⁾。

5. クロージングボリューム（closing volume：CV）

クロージングボリューム（CV）の測定には N_2 法等で測定する。 N_2 法は換気の不均等分布と末梢気道の閉塞現象を調べる検査で、特に末梢気道病変の早期発見には最も鋭敏な臨床検査とされている。 N_2 法では第1から4相を形成する。CVは第4相の呼気量である。第4相が形成するのはRV近くで肺底部の気道が閉塞することが主たる原因と考えている研究者が多い。喫煙者やCOPDではCVが増加することが知られているが、COPDが重症になると第III相の傾きである ΔN_2 が大きくなり、その結果CV（第4相）が出現しなくなることがあるので、臨床的には ΔN_2 がよい指標となる。肺内ガス分布異常を反映するものとして第3相の傾きである ΔN_2 、末梢気道閉塞の指標としてCV/VC、 $CC(RV+CV)/TLC$ がある。残念ながら、COPDを含むほとんどの肺疾患で評価可能なCVを測定するのが困難である。

おわりに

COPDは、気道、肺胞、肺血管を含めた炎症性疾患であり、様々な異常が組み合わさって、全体としての機能異常を呈している。COPD患者の診断、病態把握、病期判定、治療、経過観察、

トピックス

予後判定には種々の呼吸機能検査が必要不可欠であり、その結果から多くの情報が得られる。画像検査、血液検査などと組み合わせて、目的に合わせた検査を行いその評価、管理の精度を向上させる努力が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop report. Rev. ed. 2011 (<http://www.goldcopd.com>) 2011
- 2) COPDガイドライン第3版作成委員会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン。日本呼吸器学会，2009.
- 3) Jones PW : Health status and the spiral of decline. COPD 6 : 59–63, 2009.
- 4) Jenkins CR, et al : Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease : analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 10 : 59, 2009.
- 5) Decramer M, et al : Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 374 : 1171–1178, 2009.
- 6) Hurst JR, et al : Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 363 : 1128–1138, 2010.
- 7) O'Donnell DE, et al : Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 164 : 770–777, 2001.
- 8) Casanova C, et al : Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 171 : 591–597, 2005.
- 9) Fishman A, et al : A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 348 : 2059–2073, 2003.
- 10) Kuwano K, et al : The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. Am Rev Respir Dis 141 : 169–178, 1990.