

原 著

Closing volume に関する実験的ならびに臨床的研究

第1編 Closing volume の実験的研究

特に肺循環異常が窒素洗出し曲線と圧量曲線
とにおよぼす影響について

京都大学結核胸部疾患研究所 臨床肺生理学部

山 田 久 和

(昭和52年4月10日受付)

緒 言

1967年, Dollfuss ら¹⁾は一回呼吸法を用いて呼気量— ^{133}Xe 呼気濃度曲線を描かせ、この曲線の終末部の立上り部分を第Ⅳ相と名付け、その翌年には細気管支の閉塞をしめすものであるとして、これを closing volume (以下 CV とする) と名付けた。

その後 Hughes ら²⁾は犬の剔出肺を虚脱せしめた場合、ある時点で終末細気管支に閉塞が生じることを形態学的に認めたとして、また、人においても Burger ら³⁾は低肺気量位で気道閉塞が生じる証拠があるとしている。

しかしながら、第Ⅳ相の出現がはたして形態学的な気道閉塞に起因するかどうかには、今なお疑問があるとされている。

しかし一方、この気道閉塞説にもとづく CV の臨床的な応用は近年ますます盛んになり、多方面にわたる検討がなされつつある。

その一つとして細気管支レベルの易虚脱性が CV の増加として反映されるであろうとする考え方から、いわゆる細気管支の病変を検出する目的で、CV の測定がなされている。

これに対して、重力がますと CV も増加すること⁴⁾は CV 現象が胸腔内圧によって生じる

という仮説から充分考えられるところである。

事実, Hales ら⁵⁾は急性心筋硬塞の場合、胸部レ線的にも症状的にも認められない肺水腫の初期において、CV が増加することを観察している。

すなわち、肺の重力効果が CV に影響をおよぼすことから、逆に CV を測定することによって肺の間質病変の診断が可能となりうると述べているのである。

さて、CV 測定法のうち現在広く行なわれている O_2 一回吸入法 (SBO_2 法) では、窒素ガス濃度を指標としているが、このガス濃度曲線 (以下、窒素曲線とする) を規定するものは吸入気の肺の各レベルにおける稀釈の程度の差である。

しかし一方、 SBO_2 法による窒素濃度曲線、ことに第Ⅳ相の窒素濃度は肺胞レベルにおけるガス交換を反映したものであるとも考えられる。この点に関する検討は、まだその報告を見ていない。

そこで、著者はまず基礎実験として、心停止前後における犬を用い、その呼気窒素曲線を比較することによって血流の変化が窒素曲線にどのような影響をおよぼすかについて検討を加えた。

ついで、CV が肺水腫の進展にともなう、重力効果、ガス分布およびガス交換の異常を介して、どのように変化するかを観察した。

最後に肺水腫検出のための他の換気力学的測定値、たとえば静肺コンプライアンスの変化や圧量曲線 (pressure-volume curve) の変曲点 (Inflection point, IP) の移動と CV の増減との関係を求め、これらのパラメーターが CV とどのように相関しているかを検討した。

実験方法

実験対象は体重 3.0 kg ないし 14.0 kg の雑種成犬20頭で、対照群7頭、実験群13頭である。

そして、実験群は心停止群5頭、Alloxan 投与群8頭である。

まず、Pentobarbital 10 mg/kg の静脈内投与で麻酔し、Succinylcholine 1 mg/kg の静脈内投与によって筋弛緩を行ない、気管内挿管の後、犬を立位に固定した。

ついで、Fig. 1 の模式図のように、気管チューブに五方括栓を接続し、これにハーバードポンプ (Harvard Model. 613)、ボックススパイロメーター (Ohio medical boxspirometer 840) お

よび breathing bag 等を接続した。

また、気管チューブの口端から 0.5 cm の位置に窒素分析計の sampling needle を刺入し、連続窒素測定装置で呼気中の窒素濃度を連続的に測定した。

さらに長さ 7 cm、周径 2 cm、厚さ 0.3 mm の食道バルーンを食道に挿入し、その最下端を食道下部、すなわち食道噴門接合部の上約 2 cm のところへ置いた。

次の気道内圧・食道内圧差を測定するために、気管チューブに内径 5 mm の細いチューブを接続し、このチューブと食道バルーンとを差圧計の両端に接続し、その出力を肺内外圧差 (Ptp) とした。

記録計は XYY' 記録計 (Hewlett Packard 70 46A) と4素子記録計 (日本光電工業 K. K. PMP 3004) とを用いた。

なお、食道内圧を測定するにあたっては、食道バルーン内の空気量が多いと正確な値が出ないと言われている⁹⁾。そのため著者は可及的少量の空気 (約 0.2 ml ないし 0.5 ml) をバルーン内に注気した。

次に食道バルーン的位置のちがいによって、

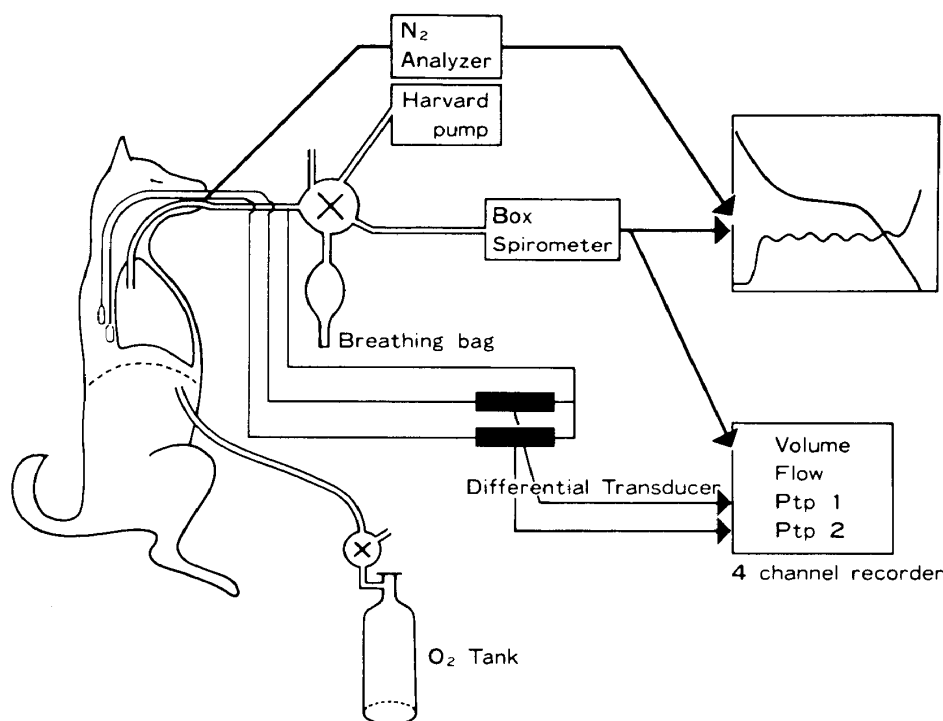


Fig. 1 Schematic representation of apparatus used for the single breath oxygen test (SBO₂) in dogs.

Ptp が異なるかどうかを調べるために、対照群 4 頭の食道に長さ 3.5 cm, 周径 2.0 cm, 厚さ 0.3 mm のバルーンを 2 個挿入し、それらを上下に並べ、その最下端を食道噴門部の上約 2 cm のところへ置き Ptp を測定した。

実験操作としては、まず腹腔内に径 1.0 cm のポリエチレンチューブを挿入した後、その一端から酸素を送気し横隔膜を挙上させ、スパイロメーターでの記録上、呼出が終了する時点での Ptp をもって残気量位とした。

ついで、腹腔内へ挿入したチューブを開放すると同時に、用手的に breathing bag からほぼ最大肺気量になると思われる気道内圧 (35 cm H₂O) になるまで酸素を吸入させて、これを全肺気量位とした。

そして、全肺気量位から残気量位までの差を肺活量 (VC) (ml) とした。

つぎに、五方括栓を切換え、気道をボックススパイロメーターに直結した後、腹腔内に再び注気してボックススパイロメーター内に呼出させ窒素曲線をえた。

その際、五方括栓と気管チューブとの間に orifice を挿入し、さらに酸素の腹腔内への注気速度を調節することによって呼出速度をほぼ一定に保つようにした。この呼出速度は各実験例においてやや異なるが、すべて 70 ml/sec から 110 ml/sec の範囲内にあった。

Lemen ら⁷⁾ は胸部に侵襲を加えない実験動物について、気道内に陰圧を加えることにより呼気を生ぜしめ、窒素曲線を測定している。

これに対して、著者はより生理的呼出に近い方法として腹腔内圧を上昇せしめ、横隔膜を挙上させ、呼気をえるという新しい方法を用いたのである。

さて、対照群および実験群共に以上の操作を 5 分ないし 10 分の間隔でくりかえし実施したが、Alloxan 投与群 8 頭については、CV 測定および Ptp 測定を 5 回ないし 10 回実施した後、体重 kg あたり 100 mg ないし 200 mg の Alloxan を蒸留水 10 ml に溶解して静脈内に投与した。

なお実験中の不感蒸泄と尿中へ排泄される水

分とを補なうため、実験全経過を通じて総量 50 ml ないし 100 ml の生理食塩水の点滴静注を行なった。

また、心停止群では、CV および圧量曲線の測定の終了後、Pentobarbital の過量投与を行なって心停止を来たしめ、その後ひきつづいて死後の CV と圧量曲線との測定を行なった。

実験成績

(1) 予備実験

著者の用いた標本での CV 測定値の再現性を検討する目的で対照群 8 頭について実験を行なったが、その結果、VC, CV(ml), % CV/VC および第 III 相の勾配等での時間の経過にともなう変動は、これを認めることはできなかった。

これらのうち CV/VC の変動の時間推移を示すと Fig. 2 のようになる。

また、対照群のうち、7 頭については窒素曲線と同時に圧量曲線をも測定した。

一般に、このような圧量曲線においては、肺気量が減少するにつれて Ptp は指数関数的に減少するが、途中この曲線がある一点で下向きの凸から上向きの凸に変化するのを観察することができる。これを著者は圧量曲線の変曲点 (IP) とした。(以下、この IP から残気量位までの肺気量を IPv(ml) であらわすこととする。)

この IPv, % IPv/VC そして Ptp の時間的変動の再現性は良好であった (Fig. 3)。

次に CV と IPv との関係を求めると $IPv = 1.04 \cdot CV + 34(\text{ml})$, $r = 0.88$ となり、正常肺では

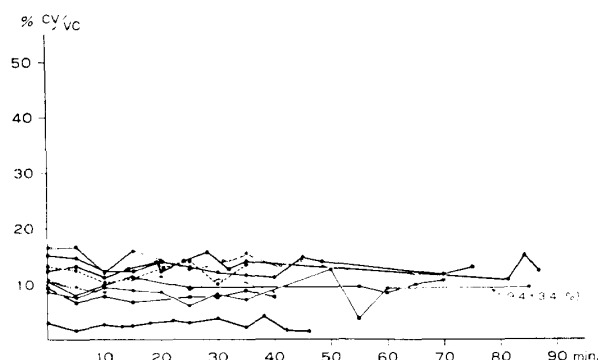


Fig. 2 Change of % CV/VC in 10 dogs.
Maximal change was $\pm 3.4\%$.

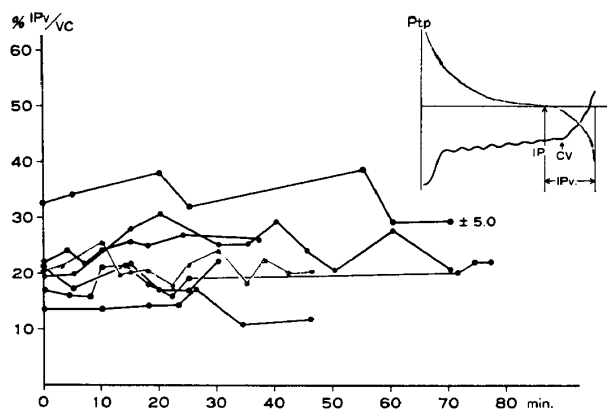


Fig. 3 Changes of % IPv/VC in 7 dogs.
Maximal change of % IPv/VC was ± 5.0 .

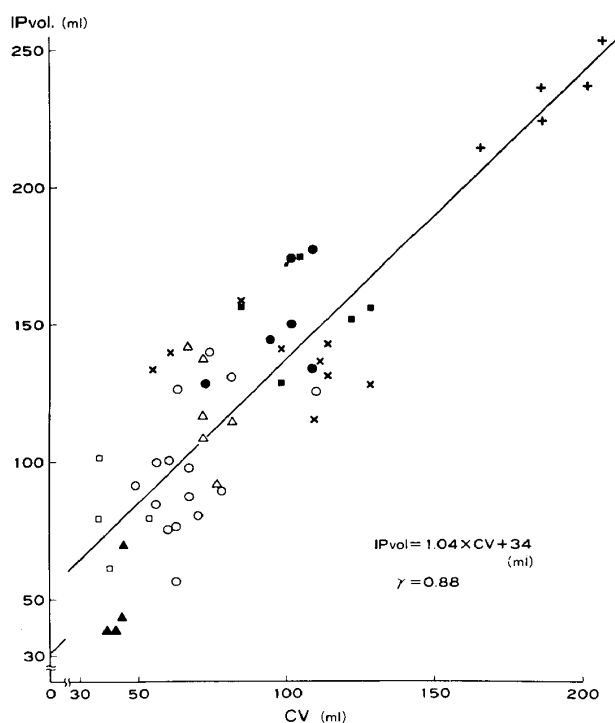


Fig. 4 Relationship between closing volume and inflection point volume (volume IP to the lower limit of VC) in 7 dogs with regression line.

常に IP が第IV相の立上り点より早期に生ずることがわかった (**Fig. 4**)。

また第IV相立上り点の Ptp, (Ptp(CV)) と IP の出現する時の Ptp, (Ptp(IP)) との関係を求めると $Ptp(IP) = 0.81 \cdot Ptp(CV) + 1.3$ (cmH₂O), $\gamma = 0.93$ となった (**Fig. 5**)。

ついで、心停止群のうち3頭について生存中の窒素曲線と死後の窒素曲線とを比較したが、全例とも、心停止後には当然のことながら car-

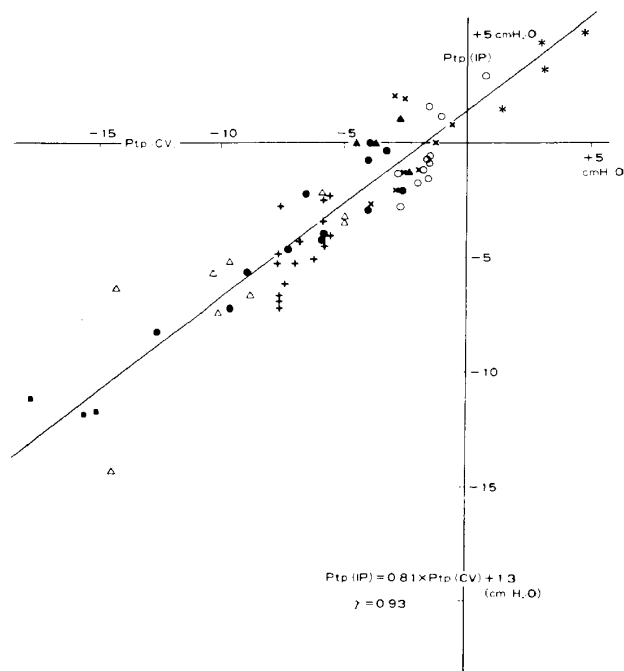


Fig. 5 Relationship between Ptp (CV) and Ptp (IP) in 8 dogs with regression line.

diogenic oscillation が消失し、かつ第III相の窒素濃度は生存時に比べ2%ないし3%高値を示すことがわかった。

しかし第III相の勾配については心停止前後で変動は認められなかった。

また、生存中の CV と心停止後のそれとをくらべてみると両者の間に差は認められなかった。しかし心停止後の第IV相の勾配は生存中のそれにくらべてなだらかになる傾向を示した。

次に、対照群のうち4頭においてバルーンの食道内での高さ と IP との関係を検討する目的で、2個のバルーンを食道下部に上下にならべて挿入し圧量曲線を記録したが、その結果は **Fig. 6** に示すように、同じ肺気量位で上部のバルーンの示す Ptp は下方のバルーンで得られた Ptp より常に高値を示した。

また、下部のバルーンから得られた圧量曲線は上部のそれにくらべて、より高肺気量位において IP が認められた。そして、上部バルーンおよび下部バルーンが示すそれぞれの IP と第IV相の立上り点については、IP は常に第IV相立上り点より高肺気量位で出現する傾向を示した。

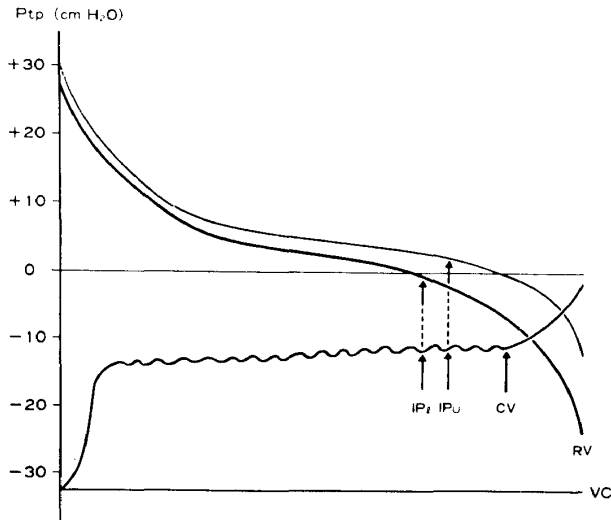


Fig. 6 Tracing of 2 transpulmonary pressure volume (PV) curves (Upper curve was obtained from the upper esophageal balloon, lower curve simultaneously was obtained from lower one.) and the expired nitrogen volume curve. IPi and IPU indicate respectively inflection points from lower and upper lung, the former occurred earlier than the latter.

つぎに、両バルーンが示すそれぞれの Ptp (IP) を比較した場合、上部バルーンの Ptp(IP) が高い値を示したのが 2 例、下部バルーンの Ptp(IP) が高い値を示したのが 2 例となり、一定の傾向は認められなかった。

人においては、食道バルーン的位置のちがによって Ptp(IP) に差が認められるとされている^{8),9)}が著者らの得た犬での成績でも同様であった。

(2) Alloxan 肺水腫

Alloxan 投与群 8 頭の全例において、投与後

10分以内に CV および CV/VC の増加を認めた。そして投与後40分以内にそれらは最高値に達し、その後は次第に減少して、ほぼ Alloxan 投与前の値に復するか、あるいはそれ以下の値をとった。(以下 CV の増加する時期を第 1 期、減少する時期を第 2 期と呼ぶことにする。)

Alloxan 投与群 8 頭の成績を **Table. 1** に示した。

このうち、No. 6 についての Alloxan 投与前後の窒素曲線を示すと **Fig. 7** のようになる。すなわち、全経過を通じて VC は徐々に減少し、第Ⅲ相の窒素濃度は高値をとると共にその勾配は急峻となった。

また、CV は経過と共に次第に増加し、この例では 17 分を境にして減少しはじめることがわかる。29 分後には気道内滲出液の増加のため窒素曲線の観察が不可能となった。さらに、17 分以後は cardiogenic oscillation が不鮮明になるのが観察された。

次に、静肺コンプライアンスの変動を推測するために、一回換気量を一定にした時の Ptp の変動を測定した No. 3 の結果を **Fig. 8** に示す。これでは Ptp は CV が一旦増加しはじめた時点からややおくれで漸次増加しはじめ、CV が減少しつつある時でも増加し続けるのが観察された。

また、Alloxan 投与前、第 1 期および第 2 期における窒素曲線と圧量曲線との関係を No. 5 を例にとって比較すると **Fig. 9** のようになる。

すなわち、Alloxan 投与前に第 2 期において

Table 1 CV, Ptp (CP) and IPv, Ptp (IP) at each stage

No.	Body Weight kg	Alloxan Doses mg/kg	control stage				at maximal CV _{VC} in stage I					at minimal CV _{VC} in stage II				
			CV _{VC} %	Ptp(CV) cmH ₂ O	IP _{VC} %	Ptp(IP) cmH ₂ O	CV _{VC} %	Ptp(CV) cmH ₂ O	IP _{VC} %	Ptp(IP) cmH ₂ O	Time after all. inj. min	CV _{VC} %	Ptp(CV) cmH ₂ O	IP _{VC} %	Ptp(IP) cmH ₂ O	Time after a. inj. min
1	5.5	100	7.8 ± 2.0	3.1 ± 1.6	10.2 ± 3.0	4.2	18.2	4.7	14.0	4.0	24	5.9	-1.4	10.9	-0.5	59
2	7.5	200	11.6 ± 2.2	-8.4 ± 4.3	19.5 ± 2.7	-6.2 ± 2.1	20.7	3.3	20.6	3.2	23	8.8	-5.9	10.8	-4.0	39
3	7.0	200	6.3 ± 1.2	-18.2 ± 3.1	11.4 ± 3.4	-13.2 ± 2.0	12.5	-5.0	3.0	-11.8	10	5.7	-11.5	—	—	20
4	7.5	150	13.4 ± 2.3	-6.7 ± 1.2	19.8 ± 3.0	-5.6 ± 1.5	33.8	—	—	—	32	31.2	-2.2	39.5	-0.9	41
5	6.0	150	21.3 ± 2.6	-2.3 ± 0.6	24.9 ± 2.3	-1.7 ± 1.1	34.5	0	21.6	-1.2	33	8.3	-4.2	13.0	-3.1	55
6	11.0	150	8.1 ± 2.4	-0.6 ± 0.6	15.7 ± 1.8	2.2 ± 1.1	18.8	2.1	15.0	1.5	17	10.4	-1.4	20.8	0.6	26
7	3.0	150	2.8 ± 1.2	-6.5 ± 4.0	19.6 ± 4.5	-0.3 ± 2.5	20.0	0.4	18.6	0.2	37	7.6	-5.0	19.6	-2.8	58
8	5.0	150	11.6 ± 1.2	-10.0	36.2 ± 1.7	-0.7 ± 0.1	17.5	—	—	—	8	2.6	-3.4	15.9	-1.7	58

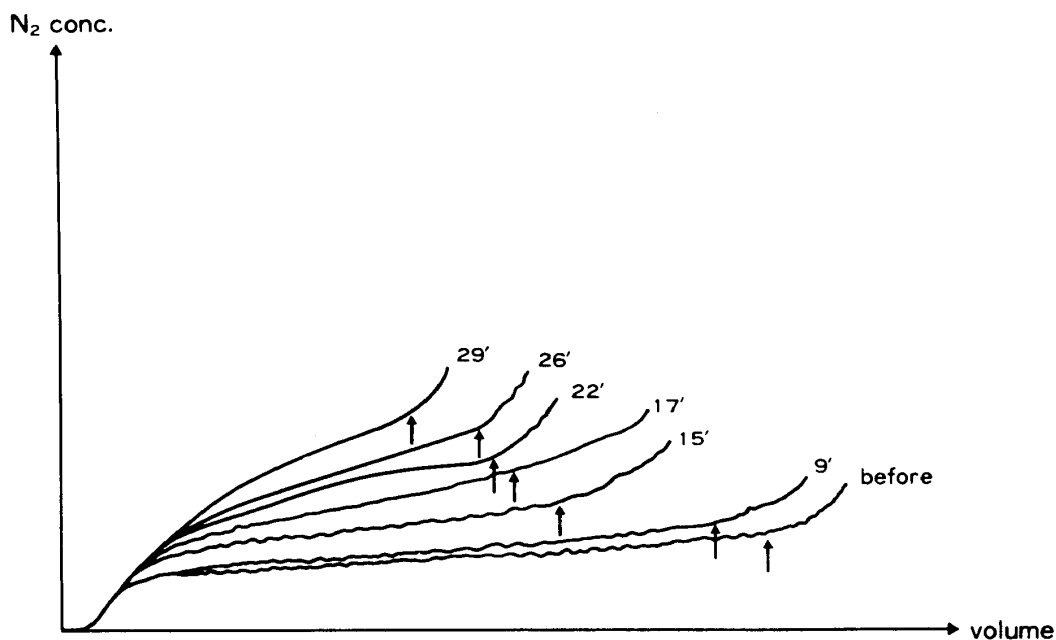


Fig. 7 Nitrogen washout curves (SBO_2) after 150 mg/kg of alloxan was given. Numbers indicate minutes after alloxan injection. VC decreased and both nitrogen concentration and slope of phase III and IV increased gradually. CV increased and cardiogenic oscillation was clear until 17 minutes, but thereafter CV decreased and cardiogenic oscillation was obscure. No curve after 29 minutes could be obtained due to frothing.

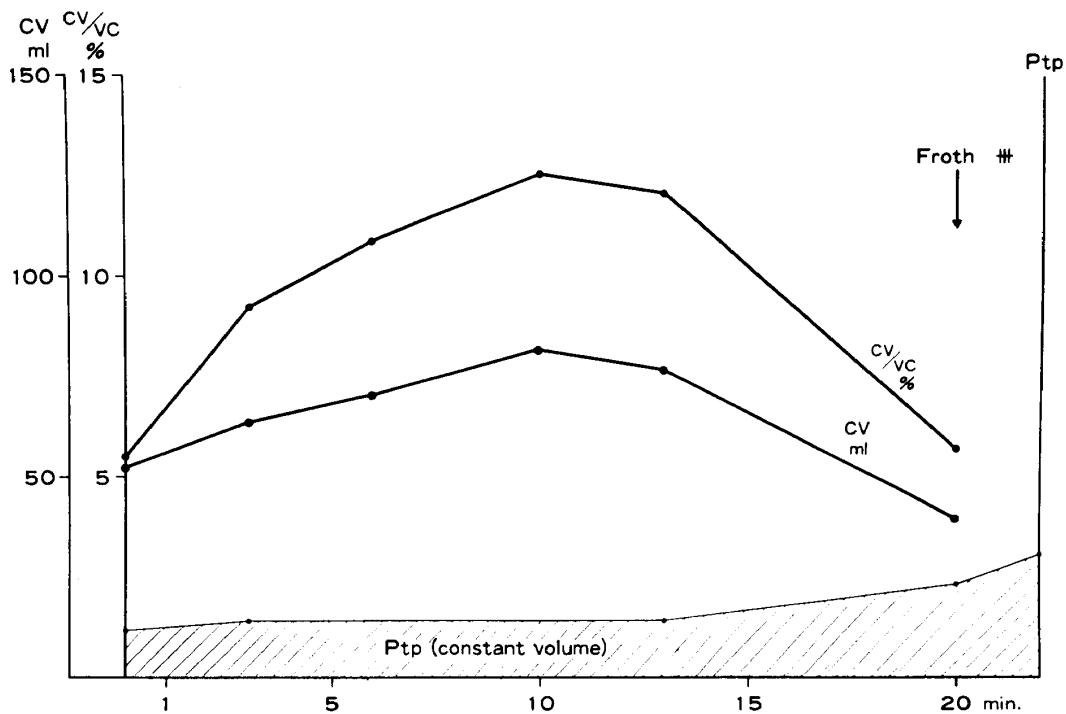


Fig. 8 Change of CV and % CV/VC and transpulmonary pressure (Ptp) under constant volume ventilation. Ptp continued to increase throughout whole procedure.

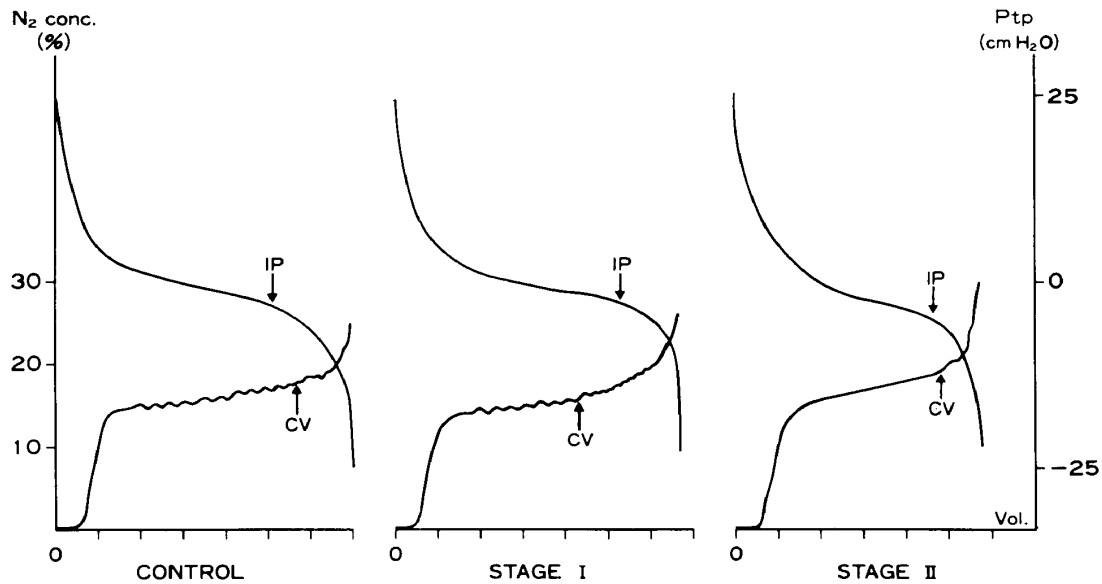


Fig. 9 Representative curves of simultaneous expired nitrogen concentrations and transpulmonary pressure in a single breath oxygen test before and after alloxan injection. In contrast with control, the slope of phase III and IV increased and VC decreased in stage I and II. CV increased (stage I), and then decreased (stage II). IPs precede CVs in control and stage II, but CV does IP in stage I.

は IP が第Ⅳ相の立上り点に先行したが、第Ⅰ期においては逆に第Ⅳ相の立上り点が IP に先行する傾向が認められた。

Alloxan 投与後の VC, CV, Ptp(CV), IPv および Ptp(IP) などの変動を No. 5 の場合を例にとって図示すると **Fig. 10** のようになる。

図で明らかなように、**Fig. 7** で示した No. 6 の場合と同様に VC は時間の経過と共に徐々に減少するのである。

すなわち、実験方法の項で述べたように、気道内圧が 35 cm H₂O となった時点での肺容量をもって、全肺気量位とした結果ではコンプライアンスの低下とともに VC が減少するわけである。

また、CV の絶対量と CV/VC についてみると、これらは一旦増加し、その後減少する傾向にあった。

CV と IPv および Ptp(CV) と Ptp(IP) を比較すると、Alloxan 投与群全例において、Alloxan 投与前は後者が前者にくらべて高値をとり、第Ⅰ期の途中で値は逆転し、ついで第Ⅱ期に入ると再度逆転して後者の値が高くなる傾向があった。

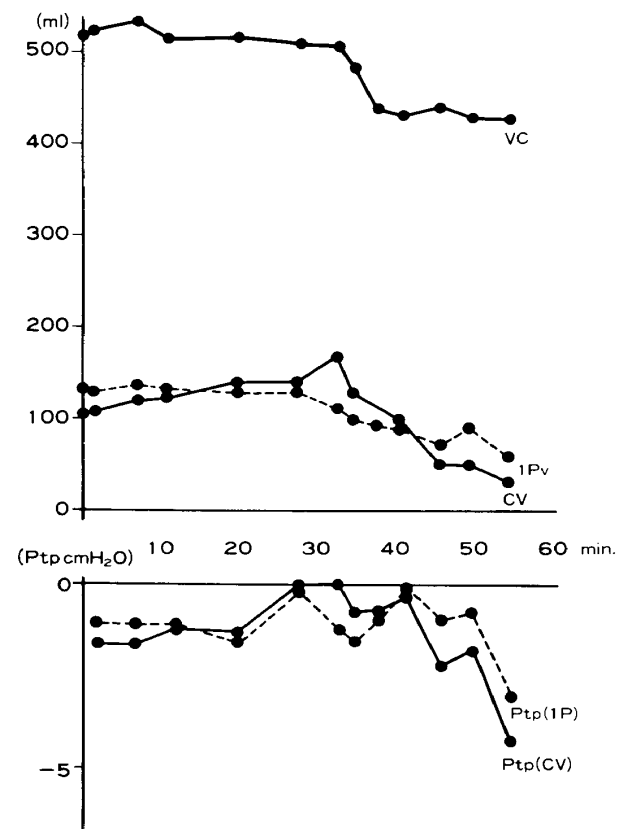


Fig. 10 An example of transition of VC, CV, Ptp(CV), IPv and Ptp(IP) after alloxan injection.

IPv and Ptp(IP) were respectively higher than CV and Ptp(CV), but after that these relation inverted, then restored again.

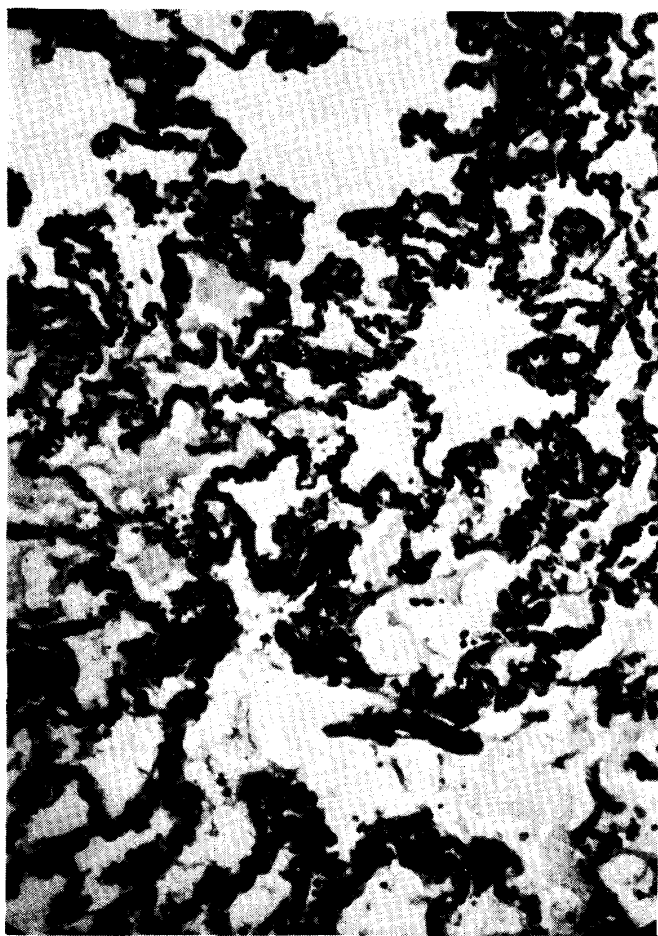


Fig. 11 Microscopic finding of alloxan edema.
(Stage II)

その一例を No. 5 で **Fig. 10** に示す。

実験終了後、肺を剔出して、肉眼的および組織学的に肺水腫の存在を確かめたが、全例に **Fig. 11** に示すように、明らかに肺水腫の像がえられた。

考 案

1) 窒素曲線におよぼす肺血流の影響

心停止を来たさしめた胸郭非侵襲実験動物における窒素曲線を検討した報告は見あたらないようであるが、著者が生存中と心停止後の犬における窒素曲線を比較した結果では、まず、生存中のものにくらべて心停止後の第Ⅲ相の窒素濃度は2%ないし3%減少することがわかった。

これは、血流が停止した結果、心停止後の肺内窒素濃度が減少するためと考えられる。

次に、第Ⅳ相の立上り点では両者が一致する

が、その勾配には差があり、生存中の方が急峻となる。すなわち、気道閉塞開始点から残気量位に至るまでの呼出時間を考慮に入れると、生存犬ではその間に肺胞ガス交換が行なわれ、窒素濃度が増加し、そのために第Ⅳ相の勾配が急峻になるものと考えられる。

さらに考えられることは気道閉塞が生じる状態は胸腔内圧の関係上、気道閉塞が生じている部位から血液を排除しようとする力が働くものと思われる。

その結果血液は気道閉塞がまだ生じていないより上方へと移動すると考えられる。

そして上方での肺胞ガス交換がさらに進む可能性があると思われる。

結局、これらの要素が SBO_2 法によって得られた生存動物の窒素曲線の第Ⅳ相をより顕著にするものと思われる。

さらに著者が行なった次のような実験結果がある。

すなわち、側臥位または仰臥位の被験者において、残気量位から全肺気量位まで酸素を吸入させ、ひきつづいて体位を重力方向に対して、180度転換させた後呼出を行なわせて窒素曲線を記録した¹⁰⁾。

その際の呼出直前の肺の窒素濃度分布は通常の SBO_2 法の場合とちがい、重力方向に対して上下が逆転しているわけであるから、体位を変換した場合の窒素曲線の第Ⅳ相は体位変換をしない時の第Ⅳ相にくらべると鏡面像をとるはずである。

しかしながら、実際には第Ⅳ相は急激な窒素濃度の減少を示さず平坦になる傾向が認められた。

つまりこの現象は肺胞ガス交換が第Ⅳ相の勾配に影響を与える証左とみることができる。

結局、血流は CV の値そのものには影響を与えないが、第Ⅲ相および第Ⅳ相の窒素濃度に影響を与えるといえる。

2) 食道バルーン的位置と Ptp との関係

CV と圧量曲線上の IP との間には一定の関係があるといわれている^{9), 11)}。しかし、この問題には種々、検討の余地がある。

今、気体でふくらませた食道バルーンを水に浸せばバルーン内の気体は水中の上方へ、すなわち、より陰圧の部位に移動しバルーンの下方は虚脱してしまう¹²⁾。

そしてバルーン圧は気体の存在する部位の圧となる。このことから立位の犬の食道内圧はバルーンの最上端を示していることになる¹³⁾。

次に、犬の肺では上下方向に $0.21 \text{ cm H}_2\text{O}/\text{cm}^{14)}$ ないし $0.3 \text{ cm H}_2\text{O}/\text{cm}^{15)}$ の重力勾配があるといわれ、長さ 3.5 cm のバルーンを2箇上下にならべ、ほぼ同量の気体を注入した場合、上下のバルーンの示す圧差は約 $1 \text{ cm H}_2\text{O}$ になる。

Fig. 6 に示したように上下のバルーン圧の関係は単に上下に並行移動しただけのものではなく、残気量位に近付くと上下の圧差が著明になることがわかる。

この原因は単に重力勾配のみではなく、食道や縦隔によるアーティファクトや2箇のバルーンに含まれる気体量の差違も関係しているものと思われる^{6), 16)}。

また、下部バルーンは上部のものにくらべ早期に IP を生じる。

Glaister ら¹¹⁾ は IP は気道閉塞を示すものであると述べているが、より下方にあるバルーンに、より早期に気道閉塞に一致して IP が出現することは当然であろうと思われる。

すなわち、窒素曲線は肺全体を示しているが、圧量曲線はバルーンが置かれている部位、特にバルーンの上端のレベルの肺の状態を示しているからである⁶⁾。

なお、著者の実験ではバルーン的位置がかなり上方の場合、IP が生じないことがあった。このことは肺上部では気道閉塞をおこしていない可能性を示唆するものと思われる。

次に、Ptp(IP) を上方と下方のバルーンが示すそれぞれの圧量曲線で調べたが、上方のバルーンの Ptp(IP) が2例において下方のバルーンの Ptp(IP) より大きく、他の2例においては小さかった。小数例ではあるが気道閉塞を生じる Ptp は肺の上下であまり差はなく、下部程より早期に気道閉塞を生じる Ptp に到達する

ということを示していると考えられる。

以上より、IP はバルーン最上端の肺のレベルの気道閉塞を示しているといえるであろう。

3) CV と IPv との関係

Demedts ら⁸⁾ は (IPv+RV) と Closing capacity (CV+RV) は相関するが、IPv と CV とは相関しないと述べている。しかし、同じ実験で IP は第IV相立上り点に常に先行することを認めている。

一方、Ingram ら⁹⁾ は (IPv+RV) と Closing capacity とは相関し、IP と第IV相の立上り点とは同時に生じると述べている。

IP が気道閉塞の開始点を示しているのならば、IPv と CV の差が生じる原因として、次の2つの要因をあげることができよう。

すなわち、第1には死腔、第2にはバルーン的位置がまず最初に気道閉塞を生じはじめる部位と一致しないために、実際の気道閉塞開始点との間に生じるずれをあげることができる。

すなわち、食道内のバルーン位置の差によって、IPv は増減するためバルーンを一定のレベル、たとえば食道の最下端に置く必要があらう。

著者らがえた IPv と CV との関係を **Fig. 4** に示したが、これから明らかなように、IPv と CV とは相関した。

4) 肺水腫の進展と CV との関係

Alloxan 投与後の肺の組織学的変化については Staub ら¹⁷⁾ の報告がある。それによると、Alloxan を投与すると最初、気管支周囲と血管周囲の間質腔への浮腫が生じ、次に肺胞間質腔への浮腫、肺胞壁の肥厚、最後に肺胞腔への液の充満が順次生じてくる。

Iliff ら¹⁸⁾ は血液で灌流した剔出肺による実験から、肺水腫の早期では間質腔への液体貯溜が生じ、肺胞外血管と末梢気道の直径が変化すると示唆している。また気管支周囲と血管周囲の間質腔の浮腫は上部の肺葉より下部の肺葉においてより顕著であったと述べている。

著者も Alloxan 投与犬の肺の上中下各部の浮腫の程度をくらべたところ、肉眼的、組織学的に肺下部程水腫の進展が早いことを認めた。

この理由としては肺の下部程血流量が大きい
ため、肺の単位当りの Alloxan 分布量が多
くなることと、静水力学的な作用などが考えら
れる。

以上のことから、著者の方法による Alloxan
肺水腫においても、水腫の発生進展に対して重
力が影響をおよぼしていることが充分予想され
る。

さらに、肺水腫が各種の要因を介して、肺内
ガス分布に影響を与えるであろうことも予想さ
れることであって、これに関しては、すでに
Marshall ら¹⁹⁾ の生理的食塩水負荷による実験
や Lemen ら⁷⁾ の Alloxan 肺水腫についての
CV 測定実験などがある。

著者の実験においては、CV 増加期である第
1 期において、気管支周囲への浮腫が気道の狭
小化をもたらす、浮腫がさらに進展した一部の
肺胞では、この水腫が表面活性物質被覆層を変
化させ、くわえて肺重量を増大させていること
などが考えられる。

肺底部での末梢気道閉塞の開始点を第IV相の
立上り点、最上部での閉塞終了点を第IV相の終
末点であると考えれば、前述したように、
肺底部における閉塞開始が重力効果によって早
期に起るのに対して、水腫の進展が上部におよ
んでいない分だけ呼出量が増加する。その結果
CV が増加するものと考えられる。

次に、第2期での窒素曲線を調べた結果、第
IV相に関しては次の3点が確かめられた。

すなわち、(1)CV の減少、(2)第IV相の勾配
の急峻化、(3)第IV相の窒素濃度の増加等であ
る。

第2期では第1期より肺水腫の変化がより広
範に進展し、ついには肺胞内へ水の貯溜が始ま
り airspace としての性質が失なわれる。

さらに、末梢気道にはメニスクスが形成さ
れ¹⁸⁾、肺コンプライアンスの低下^{7), 17)} などと
あいまって VC の著明な減少が招来される。

この第2期では、肺水腫の進展のために肺の
広範な部分で気道閉塞が生じ易い状態になって
いることから、呼出中に肺下部で気道閉塞が生
じると、第1期と比較して、より急速に、すな

わち少量の呼出量で気道閉塞が上部にまで均等
に進展することが予想される。

以上のことが第IV相の勾配の急峻化と CV
の減少をもたらす原因であると思われる。

この広範囲でしかも均等に気道閉塞が生じ易
いということはとらえこまれた空気量を増大さ
せると思われる。そしてこのことと肺コンプラ
イアンスの低下によって生じる VC の減少と
が相対的に肺内窒素濃度を増加させ、第III相と
第IV相の窒素濃度を上昇させる要因となるので
あろう。

次に、第2期における第III相については第IV
相と同様に勾配の急峻化と cardiogenic oscilla-
tion の不鮮明化および窒素濃度の増加が観察さ
れた。

cardiogenic oscillation は心臓近辺の肺内窒
素濃度の連続的な勾配が存在している時に、心
拍動にあわせて生じるものである。

Lemen は第2期で第III相の勾配の水平化と
cardiogenic oscillation の消失がみられると報
告しているが、一方われわれの実験結果ではそ
の消失はみられるが、第III相の勾配は明らかに
上昇する傾向がみられた。

したがって、cardiogenic oscillation の消失
は Lemen らのいうように、肺内の窒素濃度の
均等化によるものと解釈するよりも他の要因、
たとえば、肺の硬化や心のうへの水の貯溜²⁰⁾
などが cardiogenic oscillation の消失の原因に
なっていると考えたい。

第III相の勾配の急峻化は一つには、濃度勾配
が存続し、しかも肺気量の減少した結果と考え
られるが、さらに加えて、すでに第III相におい
て肺の一部で気道閉塞が発生したために生じた
可能性も考えに入れなければならない。

すなわち、この時期においては、いわゆる第
IV相立上りが必ずしも厳密な意味で末梢気道
閉塞の開始を示すものではないと考えなければ
ならない。

以上各時期の肺水腫の進展様式と窒素曲線
の変化を模式図として **Fig. 12** に示した。

5) 肺水腫の進展と圧量曲線

第1期における圧量曲線をみると、高肺気量

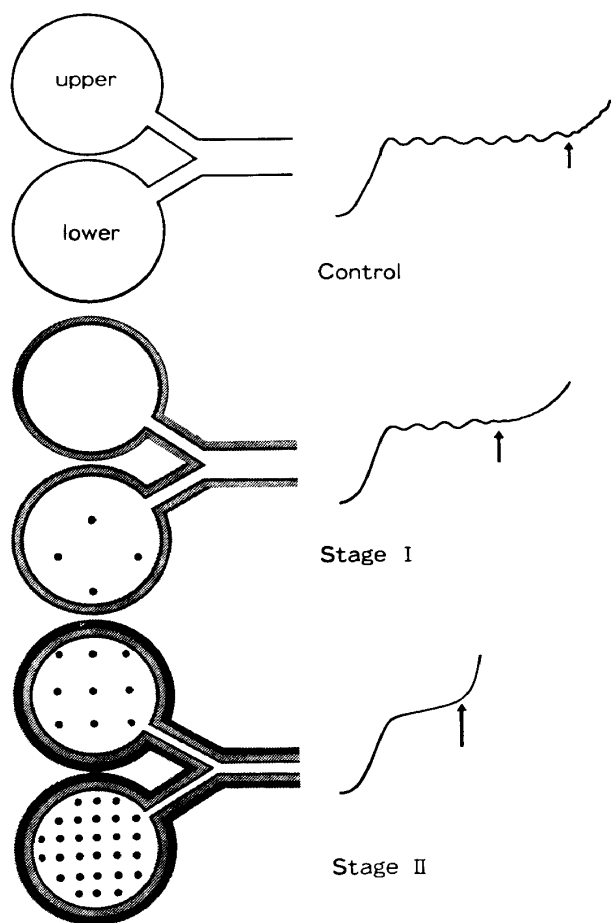


Fig. 12 Schematic representation of relationship between the sequence of fluid accumulation and nitrogen washout curve.

Stage I: The stage where perivascular and peribronchial edema, especially in the lower lobes develops. Therefore closure tends to occur in the early expiration, especially in the lower parts due to gravity effect.

Since compliance decreases, VC decreases. Stage II: Changes in stage I progress further.

Alveolar wall edema increases, too. At last alveolar fluid accumulation begins.

CV occurs earlier both in the lower and upper parts.

Therefore CV diminishes and the slope steepens.

Lowered compliance and increased trapped air increases N_2 concentration of phase III and IV.

Changes of phase III such as, obscurity of cardiogenic oscillation and steepening slope suggest the results of uneven ventilation and increased trapped air due to edema.

位では対照期とくらべてほとんど差異が認められないのに対して、低肺気量位では低コンプライアンスの傾向を示していることがわかる。

このことは特に、低肺気量位で肺低部の末梢

気道閉塞が進展するため、圧量曲線に關与する肺胞単位が減少する結果であると考えられる。そして第IV相立上り点が高肺気量位に移動するため $P_{tp}(CV)$ が増加する。

さらに、この第1期には肺胞壁に浮腫が発生しはじめ、その影響がすべての肺気量位における肺コンプライアンスの低下を招く^{7),17)}。そしてそれぞれの CV 測定操作において、残気量位から全肺気量位まで酸素を吸入させる際の気道内圧の最高値を常に 35 cm H₂O とするために VC が減少する^{17),18)}。

次に、第2期の $P_{tp}(CV)$ は第1期のそれとくらべると低下する傾向にあった。

これは肺水腫の進展にともなって、肺重量が増加し圧量曲線全体が陰圧方向に移動したためと考えられる。

次に、第1期において第IV相立上り点 IP に先行した。第1期では肺下部において、高肺気量位で気道閉塞をおこすため CV が増加することと IP がバルーンの存在するレベルの肺の気道閉塞を示していることの2点については前述したとおりである。

食道バルーンの上端は気道閉塞が最初に生じると思われる肺の最下部よりかなり上方に位置している。このことが、第IV相の立上り点 IP よりも高肺気量位で生じる原因であると思われる。

第2期においては対照群と同じように、IP が第IV相立上り点に先行するようになる。

すなわち、第2期では肺水腫が肺全体に進展し、肺の最下部とバルーンの存在するレベルの肺との浮腫の程度差は第1期にくらべて小さくなり、両者間での気道閉塞の開始する肺気量の差は小さくなっている。

IP の測定に関しては、CV 測定時におけるような死腔に対する考慮を払う必要のないことは前述したとおりであり、このことは IP は CV にくらべて鋭敏であるといえる。そのため第2期では対照群と同様に IP が第IV相立上り点に先行するものと思われる。

6) CV と肺コンプライアンスとの関係

Hughes ら^{21),22)}, Staub ら¹⁷⁾, Lemen ら⁷⁾

は肺コンプライアンスが肺水腫の進展度と相関することを認めている。

著者の実験においても Alloxan 投与後 CV が増加しだした後、ややおくれで肺コンプライアンスが低下しはじめるのを認めた。すなわち、肺水腫の早期ではコンプライアンスの低下は少なく、肺水腫が進展してはじめて著しくなるようである。

以上の事実は Cook ら²³⁾ の成績と一致している。このことから、肺水腫の早期検出には CV は肺コンプライアンスより鋭敏ですぐれた方法であろうと思われる。

結 語

麻酔した犬20頭を用い、横隔膜を挙上させて呼気を得るという新しい方法によって呼気窒素曲線を測定した。

まず、心停止前後の窒素曲線をくらべることにより、肺血流がこの曲線にいかなる影響をおよぼしているかを検討した。

次に、この窒素曲線と食道内バルーン・気道圧差から得られた Ptp との関係について検討を加えた。

さらに、Alloxan を投与した場合の CV と Ptp の変動について検討した。

その成績をまとめると以下ようになる。すなわち、

1) 本法における CV, IPv および Ptp の再現性は良好で経時的变化はすくなかった。

2) 肺血流は CV そのものに影響を与えないが、呼気窒素曲線の第Ⅲ相および第Ⅳ相の窒素濃度に影響を与えるといえる。

3) IP は食道バルーンの位置によって変動し、下部に置くほど早期に出現する。

このことから、IP はバルーンの存在するレベルの肺における気道閉塞の開始を示していると考えられる。

4) Alloxan 投与後10分以内に CV は増加しはじめる。その増加する時期においては、第Ⅳ相の立上り点は IP より高肺気量位である。

その後 CV は減少し、対照群と同様に IP は CV より高肺気量位で生じるようになる。この

主因は肺水腫の進展であるが、バルーンの位置も影響している。

本質的には正常肺において IP と CV とは一致している。

5) CV の変化と肺コンプライアンスとの間には密接な関係が認められた。しかし CV にくらべ肺コンプライアンス測定は早期の肺水腫を検出するには敏感な方法ではない。

終りにのぞみ、実験にご協力いただいた同僚坪井裕志先生に深謝する。

なお本論文の要旨は第16回日本胸部疾患学会総会で報告した。

文 献

- 1) Dollfuss, R. E., Milic-Emili, J. and Bates, D. V.: Regional ventilation of the lung studied with boluses of ^{133}Xe enon. *Resp. Physiol.* 2: 234. 1967.
- 2) Hughes, J. M. B., Rosenzweig, D. Y. and Kivitz, P. B.: Site of airway closure in excised dog lungs, histologic demonstration. *J. Appl. Physiol.* 29(3): 340-344. 1970.
- 3) Burger, E. J., Jr. and Macklem, P.: Airway closure, demonstration by breathing 100% O_2 at low lung volumes and by N_2 washout. *J. Appl. Physiol.* 25: 139-148. 1968.
- 4) Jones, J. G., Clark, S. W. and Glaister, D. H.: Effects of acceleration as regional lung emptying. *J. Appl. Physiol.* 26: 827-832. 1969.
- 5) Hales, C. A. and Kazemi, H.: Small airways function in myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 290: 761-765. 1974.
- 6) Milic-Emili, J., Mead, J., Turner, J. M. and Glauser, E. M.: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 19(2): 207-211. 1964.
- 7) Lemen, R., Jones, T. G., Graf, P. D. and Cowan, G.: "Closing volume" changes in alloxan-induced pulmonary edema in anesthetized dog. *J. Appl. Physiol.* 39(2): 235-241. 1975.
- 8) Ingram, R. H., Jr., Charles, F. O'cain and Fridy, W. W., Jr.: Simultaneous quasi-static lung pressure-volume curves and "closing volume" measurements. *J. Appl. Physiol.* 36(2): 135-141. 1974.

- 9) Demedts, M., Clément, J., Stănescu, D. C. and van de Woestijne, K. P.: Inflection point on transpulmonary pressure-volume curves and closing volume. *J. Appl. Physiol.* 38(2): 228-235. 1975.
- 10) 山田久和: Closing volume の臨床的研究 京大胸部研紀要 9:60-67. 1976.
- 11) Glaister, D. H., Schroter, R. C., Sudlow, M. F. and Milic-Emili, J.: Transpulmonary pressure gradient and ventilation distribution in excised lungs. *Resp. Physiol.* 17: 365-385. 1973.
- 12) Mead, J.: Mechanical properties of lungs. *Physiol. Rev.* 41: 304. 1961.
- 13) Trop, D., Peeters, R. and van de Woestijne, K. P.: Localization of recording site in the esophagus by means of cardiac artifacts. *J. Appl. Physiol.* 29(3): 283-287. 1970.
- 14) Krueger, J. J., Bain, T. and Patterson, J. L., Jr.: Elevation gradient of intrathoracic pressure. *J. Appl. Physiol.* 16 (3): 465-468. 1961.
- 15) Hoppin, F. G., Jr., Green, I. D. and Mead, J.: Distribution of pleural surface pressure in dogs. *J. Appl. Physiol.* 27: 863. 1969.
- 16) Milic-Emili, J., Mead, J. and Turner, J. M.: Topography of esophageal pressure as a function of posture in man. *J. Appl. Physiol.* 19(2): 212-216. 1964.
- 17) Staub, N. C., Nagano, H. and Pearce, M. L.: Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. *J. Appl. Physiol.* 22(2): 227-240. 1967.
- 18) Iliff, L. D., Greene, R. E. and Hughes, J. M. B.: Effect of interstitial edema on distribution of ventilation and perfusion in isolated lung. *J. Appl. Physiol.* 33(4): 462-467. 1972.
- 19) Marshall, B. E., Soma, L. R. and Neufeld, G. R.: Closing capacity in anesthetized dogs: Effect of fluid loads and expiratory pressures. (Abstract) *Federation Proc.* 32: 445. 1973.
- 20) Fukuchi, Y., Cosio, M., Kelly, S. and Engel, L. A.: Influence of pericardial fluid on cardiogenic gas mixing in the lung. *J. Appl. Physiol.* 42(1): 5-12. 1977.
- 21) Hughes, R., May, A. J. and Widdicombe, J. G.: Mechanical factors in the formation of edema in perfused rabbits' lungs. *J. Physiol.* 142: 292-305. 1958.
- 22) Hughes, R., May, A. J. and Widdicombe, J. G.: The effect of pulmonary congestion and oedema on lung compliance. *J. Physiol.* 142: 306-313. 1958.
- 23) Cook, C. D., Mead, J., Schreiner, G. L., Frank, N. R. and Craig, J. M.: Pulmonary mechanics during induced pulmonary edema in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* 14(2): 177-186. 1959.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY ON CLOSING VOLUME

Part 1: Experimental study on relationship between closing
volume and transpulmonary pressure
Effect of pulmonary circulatory disturbances on nitrogen
washout curve and P-V curve

Hisakazu YAMADA

*Department of Clinical Pulmonary Physiology, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University*

Experiments were performed to elucidate the effect of gravity on the P-V curves, single breath nitrogen washout curves and closing volume in the lung with circulatory disturbances.

Single breath nitrogen washout curves were studied in 20 anesthetized dogs using a newly

devised method in which active expiration was conducted by elevating diaphragm through the changes of intraperitoneal pressure.

Expiratory nitrogen concentrations were compared between alive and dead on each single animal for the purpose of detecting the effect of gas exchange on nitrogen curve.

The interrelationship between nitrogen curves, closing volume (CV) and transpulmonary pressure (Ptp) volume curves in circulatory abnormalities were also studied in various stages of alloxan induced pulmonary edema.

The results were as follows.

- 1) The assessed reproducibilities of CV, Ptp and inflection point volume (IPv) (volume from inflection point to RV point) were good and each value did not change much within the time course of experiments.
- 2) While the nitrogen concentration measured over the phase III and IV of the dead animals were lower than that of the alive, the measured closing volume were identical in both states.
- 3) Inflection point (IP) was likely dependent on the level of balloon position in esophagus, since the higher the level of balloon position was, the higher the lung volume at which IP occurred.

The IP likely indicates the onset of closure at the level of lung where the balloon was situated.

- 4) CV started to increase 0–10 min. after alloxan administration.

In the stage where CV was increasing, starting point of phase IV always occurred at higher lung volume compared with IP.

On the contrary, as CV was decreased in the time course of edema formation, IP was found to occur at higher lung volume than CV as in control stage.

No discrepancy between IP and CV was found in intact lung.

- 5) A close relation between change of CV and pulmonary compliance was demonstrated during the entire course of induced pulmonary edema.

The experiment showed that measurement of pulmonary compliance was not sensitive enough to detect incipient pulmonary edema compared with CV measurement.