



呼吸器画像を4次元的に理解する 第7回 慢性閉塞性肺疾患(1) 機能異常のメカニズム

北岡 裕子

株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問

はじめに

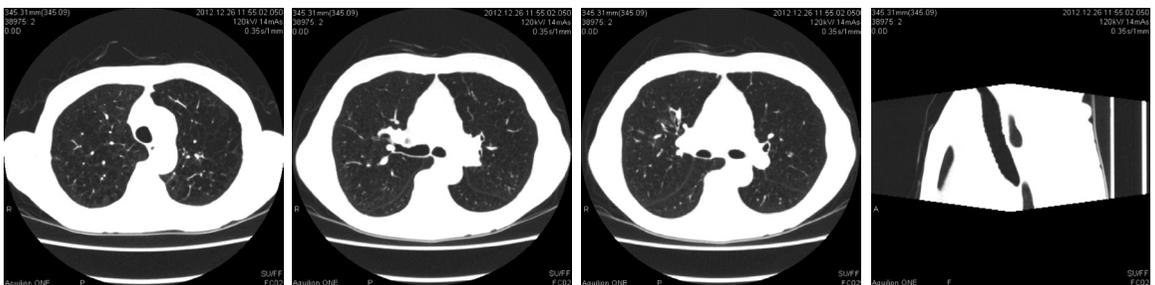
数ある呼吸器疾患のうち、腫瘍と感染症は、呼吸器以外の臓器でも発症する疾患であり、疾患自体の一般的な特性が重要視され、呼吸器という臓器個別の特性は二義的である。一方、肺気腫や肺線維症といった疾患では、呼吸器自体の特性が最重要である。また、前者の診断が静的な病理画像診断で可能なのに対して、後者の診断には、動的な機能検査が必須である。本講座から3回にわたり、後者の疾患について考察する。

スパイロメトリーで評価される肺の換気障害は閉塞性障害と拘束性障害に大別される。閉塞性障害には、発作性に障害をきたすものと恒常的に障害が認められるものがある。前者の代表が気管支喘息で、後者の代表が慢性閉塞性肺疾患(COPD)である。気管支喘息はアレルギー科で扱われることが多いが、呼吸器科医以外でCOPDを専門とする医師はいない。COPDは呼吸器学会のいわば看板疾患である。しかし、第1回講座で述べたように、現在の

COPDの疾患概念は修正を余儀なくされている。本講座第7回ではCOPDの機能異常について、臨床画像所見を中心に詳しく説明する。第8回では、現在のCOPDの疾患概念の補強に貢献した画像関連論文について論評し、画像ベース研究のあり方について考察する。

1. COPDにおける最大努力呼気時の気管虚脱のメカニズム

第6回の講座で述べたように、COPDの縦隔内気道(胸郭内気管、両主気管支、右中間幹、右葉気管支)の膜様部は、最大努力呼気中に著しく陥入する(動画1)。大阪大学医学部附属病院呼吸器内科木島貴志病院教授よりご提供。使用機種：東芝Aquillion One、管球回転速度：0.35秒、再構成フレーム間隔：0.5秒)。動画1Dを見ると、気管が胸郭に入ったところで膜様部の陥入が始まるのがわかる。また、膜様部の陥入は開始直後が最強で、後半にはわずかではあるが緩和している。努力呼気を



動画1. 肺気腫の努力呼気4DCT動画。

A | B | C | D

A = 気管中央水平断、B = 気管分岐部水平断、C = 右中間幹水平断、D = 気管中央矢状断

【画像をクリックすると、動画が閲覧可能です】

連絡先：〒104-0053 東京都中央区晴海 2-5-24

株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問 北岡 裕子

TEL：03-5859-6020 (代)

続けているにも関わらず、である。健常者(動画2)では、呼気終了近くに膜様部が軽度変位しているが、開始直後には顕著な変化は見られない。肺気腫でなぜこのようなことが起こるのか? 通常の呼吸停止下の画像では決して見られない所見である。

筆者らは約10年前、全肺気量位(TLC)と機能的残気量位(FRC)で呼吸停止下に撮像したCT画像の縦隔内気道の容積計測を行ない(胸郭内気管と両主気管支を計測対象とした)、肺気腫では、肺全体の容積増加率に比べて縦隔内気道の容積増加率が小さいことを見出した¹⁾。重症者では、容積が逆に減少する例もあった。肺気腫では過膨張肺が縦隔を圧迫するため縦隔内気道が吸気終了時に充分拡張しないためと考えられる。健常者では、肺も胸郭も同程度に拡張するので、縦隔内気道も同程度に拡張するが、肺気腫では機能的残気量位において

胸郭がすでにぎりぎりまで拡張している。その状態から全肺気量位まで肺が拡張すると、胸郭が同程度に拡張することができず、縦隔が圧迫され、縦隔内気道の容積が相対的に減少するのである(図1)。肺気腫における縦隔の圧迫は滴状心としてよく知られている。全肺気量位において気管が充分に拡張していないということは、全肺気量位から呼出する際に、気管が相対的に狭小化しているということである。この状態で最大努力呼気を行なうと、いったい何が起こるのか?

流体力学では、管を通る気流の速度が大きいと内圧が低下することが知られており、「ベルヌイ効果」と呼ばれる。ピトー管による流速の計測は、この原理を利用したものである。ベルヌイ効果を起こすのは第5回講座で説明した「対流加速度」である。健常者の最大努力呼気時の気管内の気流速度は10m/sを超えるが、気管壁組織の支持力が気流による内圧の低下に対抗するので虚脱を免れる。しかし、過膨張した肺によって膜様部が圧迫されていると、管壁の支持力が対抗しきれず、膜様部がさらに内側に引き込まれてしまうのである。後半で虚脱が軽度回復するのは、気流量が激減すると、ベルヌイ効果が弱まるからである。努力呼気を続けている間は、胸腔内圧が減少することはないので、単なる圧迫では説明できない現象である。



動画2. 非喫煙健常男性の4DCT動画(気管中央水平断)
【画像をクリックすると、動画が閲覧可能です】

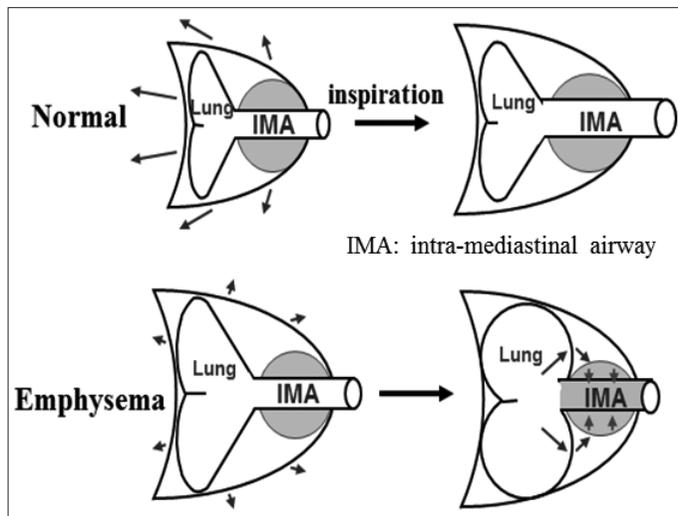


図1. 胸郭と肺、縦隔内気道の呼吸中の容積変化

この現象は、折り紙でつくる簡単な気管モデルによって再現できる(図2、動画3)。A4のコピー用紙で3角形の管をつくり、面の中央に折り目を入れる。折り目を外側に向けた状態(図2左、動画3A)で息を吹き込んでも形は変わらないが、折り目を少し内側に向けた状態(図2右、動画3B)だと、折り目が内側に引き込まれる。折り目を内側に向けると断面

積が減少するので、流速が増加することもベルヌイ効果を増強させている。ヒトの縦隔内気道の膜様部は気道が肺内に入るまでの10数センチの間、軟骨による支持が全くないので、どこか1ヶ所が内側に引きこまれると虚脱が容易に全体に波及すると考えられる。図3は、縦隔内気道の容積変化率(呼息開始直前の胸郭内気管と両側主気管支の容積の和を

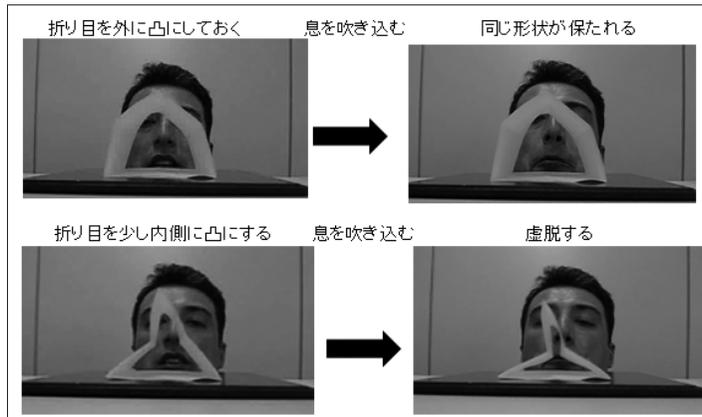
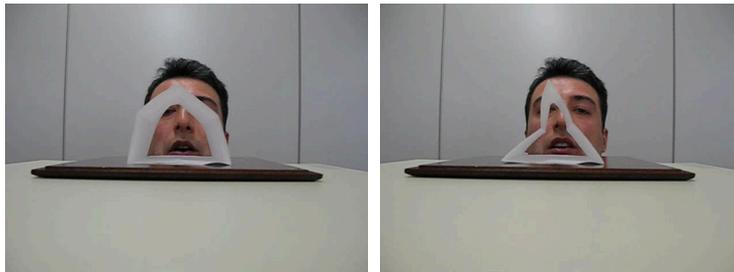


図2. 折り紙気管モデルによるベルヌイ効果実験



動画3. 折り紙気管モデルによるベルヌイ効果実験画像。 A | B
A= 折り目が外に凸のとき、B= 折り目が内に凸のとき。

【画像をクリックすると、動画が閲覧可能です】

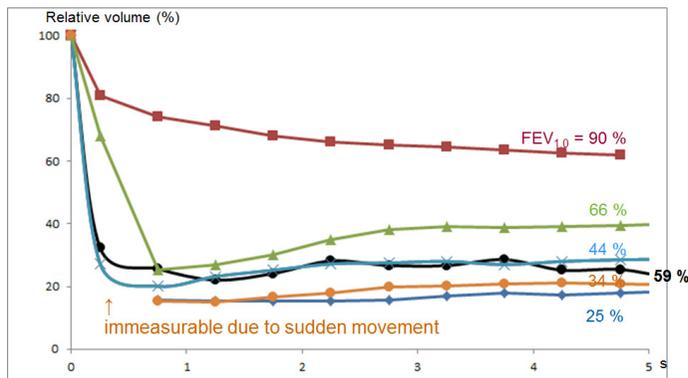


図3. 縦隔内気道容積変化率の経時変化

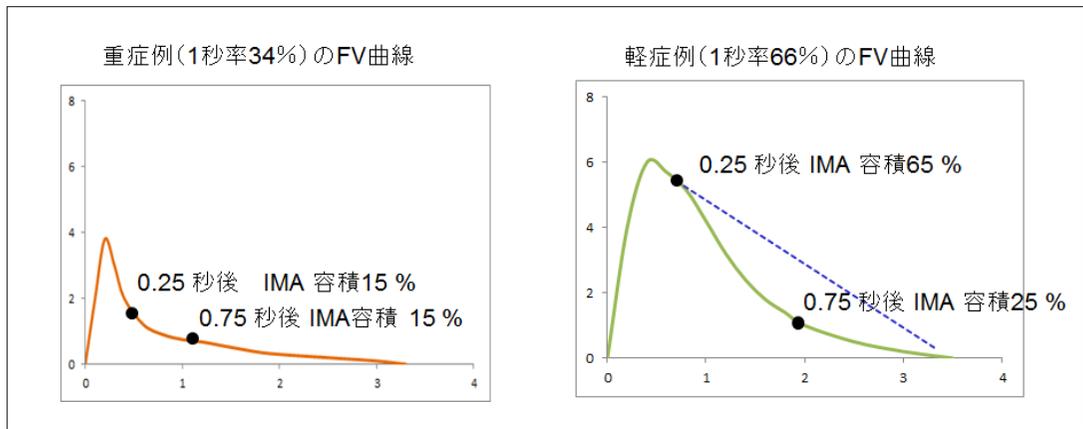


図4. フローボリューム曲線と縦隔内気道容積変化率との対応

100%として計算)を各フレームごとに算出したものである²⁾。1秒率の決定因子は縦隔内気道の動態であることがわかる。

図4はフローボリューム曲線と縦隔内気道容積変化率との対応を示したものである。気管虚脱が呼息開始直後に起こると、気流量の急激な低下をきたす(左図)のに対して、虚脱のタイミングが遅れると、鈍いピークをもつ、下に凸の緩やかな曲線になり(右図)、1秒率の低下も軽度になる。Vドット50の低下は末梢気道とは無関係であることがわかる。仮に虚脱が起こらずにいたら、下降脚の直線が維持されて(図中の破線)、1秒率も70%以上になると予想される。

呼気時の気管膜様部の変形は、第6回講座の図3で示したように、程度は軽いものの安静呼吸中でも起こる。健常者では安静呼吸中の胸腔内圧は常に陰性である。呼息に必要な気流の駆動力を肺の弾性復元力でまかなえるので、呼息中は吸息筋が弛緩するだけで、呼息筋は動かない。したがって、縦隔内気道は常に外側から牽引されている状態にあり、気道の断面は常に外に凸の形状である。ところが、肺気腫では肺の弾性復元力が低下しているため、それだけでは吸った空気をすべて排出することができない。そのため、呼息筋を動員して、つまり、「呼気努力」をして気流の駆動力を得るので、胸腔内圧が陽圧になり、縦隔内気道の膜様部が圧迫されるのである。

2. 換気力学研究の不幸の半世紀

筆者らは努力呼気時の気管虚脱を4DCTで観察したが、実はこの所見は、1960年代にシネブロンコグラフィーによって観察され、米国胸部外科学会雑誌に原著論文として報告されていた³⁾(筆者はインターネットの文献検索で約3年前に知った)。文献3ではスパイロ検査施行と同一位体(立位)で、また、膜様部の陥入が観察しやすいよう斜位で撮影されている(図5)。日本でも1970年代に折田らにより、同様の研究がなされている⁴⁾。ただし、折田らは肺内気道も観察できるように、仰臥位正面で撮影しており、気道の形状変化は正面像で計測した内径だけ

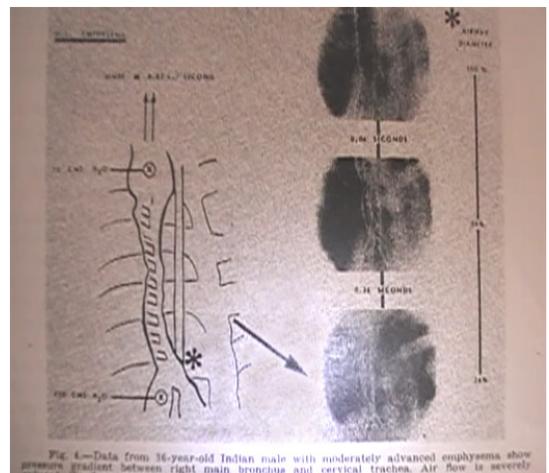


図5. シネブロンコグラフィーによる気管虚脱画像(文献3より転載)

で評価されている。図6は折田論文からの転載である。肺機能正常群5名と肺気腫群4名の最大努力呼気中の気管内径の変化をプロットしたものである。筆者らの4DCTによる計測と同じ傾向が認められる。特に、肺気腫群において後半に気管径の回復が認められるのも同じである。なにゆえ、彼らの研究が歴史の闇に消えてしまったのか。

最も大きな理由は、気管虚脱がおこるメカニズムが説明されていなかったことであろう。また、膜様部の陥入は正面透視像では検知しがたいので、追試報告が不完全だったであろう。さらに、1980年代にCT検査が胸部に適用されるようになってからは、侵襲の大きい気管支造影検査は行われなくなった。同時に、胸部画像はほとんどすべて呼吸停止下に撮影されるようになり、動態観察の重要性が忘れられてしまったことも大きな要因であろう。形態診断におけるCT検査の有用性に疑問の余地はない。しかし、胸部CT検査の普及が、動態観察の重要性を呼吸器科医に忘れさせたことも、疑問の余地はない。ちょうどそのころ、強制振動法による呼吸インピーダンスの研究が電気工学出身の研究グループによって盛んになった。当時の計算機のパワーでは、呼吸器系の気流を流体力学に基づいて計算することは不可能であったが、気管支を電線になぞらえる電気回路モデルでは、細気管支に至る気道樹の抵抗計算が容易に

行なえた。彼らの研究手法は当時隆盛になりつつあったsmall airway diseasesの概念を理論的に補強する役割を果たした。静止画像による形態観察と電気回路モデルには、運動の不在という共通項がある。両者の相性の良さが、過去半世紀の換気力学研究の不幸の源のように思われる。

肺気腫の気流制限部位が過膨張肺によって圧迫された縦隔内気道であれば、肺気腫に対する肺容量減量術の効果が容易に説明できる。そして、どのような術式が膜様部の圧迫を防止しうるか、という観点から治療効果を再点検することができる。また、コリン受容体は末梢気道には存在しないにもかかわらず、LAMA(長時間作用型吸入抗コリン剤)がLABA(長時間作用型吸入 β 刺激剤)よりも治療効果が高い理由も説明できる。さらに、肺線維症合併肺気腫で1秒量の低下が軽度であることも容易に説明できる。肺の過膨張が線維化によって軽減されるからである。肺の過膨張をきたす原因は肺気腫に限らない。閉塞性細気管支炎や気管支喘息など、狭窄気道のチェックバルブ機構によって肺過膨張の状態にあると、肺気腫の場合と同じメカニズムで1秒率が低下する。過膨張肺の気管虚脱現象が1960年代に学界で周知されていたならば、閉塞性換気障害の診断治療は現在よりもはるかに進んでいたことであろう。

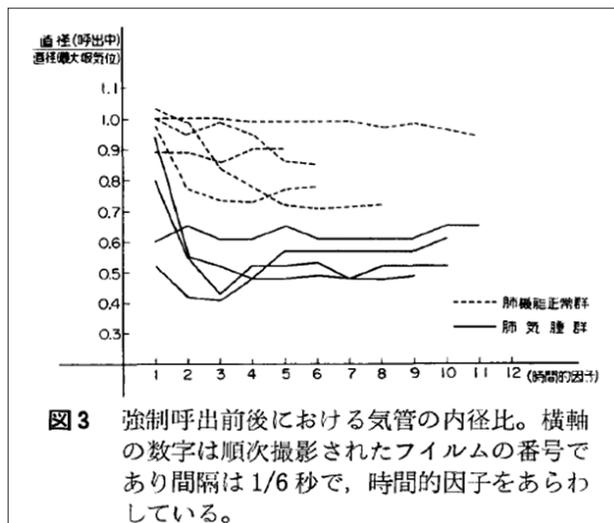


図6. シネブロンコグラフィーによる気管内径変化率の経時変化(文献4より転載)

3. 迷走する GOLD

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) によると、「COPD では呼吸機能検査で正常に復することのない Airflow obstruction を示す」とされている。日本呼吸器学会は Airflow obstruction の和訳として「気流閉塞」という語を宛てているが、「気流が閉塞する」とはおかしな日本語である。「閉塞」の対象は構造であって現象ではない。英和辞典には Obstruction の項に、「妨害、障害、支障、[医] 閉塞」とあるので、「気流障害」と訳するのが妥当であろう。ただし、呼吸生理の英文教科書には、Airflow obstruction という語はなく、Airflow limitation が昔から用いられている。私見であるが、米英圏の COPD 研究者は、Airway obstruction (気道閉塞) と Airflow limitation (気流制限) の概念上の違いを明確化しないままに、両者を包含する語として Airflow obstruction を用いたと想像される。しかし、気道閉塞と気流制限は明確に区別されなければならない。気道閉塞は構造上の変化を意味し、それによって気流制限が起こるとは限らない。一方、気流制限は機能上の変化を意味し、その原因が気道の器質的閉塞であるとは限らないからである。

GOLD に添って作成された日本呼吸器学会の「COPD 診断と治療のためのガイドライン」には上記の文章に続けて「気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こる」と記されている。それでは、末梢気道は呼吸機能異常にどのような寄与しているのだろうか。気管の場合は、すべての気流が気管を通るので、その形状の変化は換気力学的異常に直結する。しかし、末梢気道では、第5回講座で説明した「対流加速度」がきわめて小さいので、たとえ肺内の全ての小葉気管支が50%狭窄を起こしたとしても、全気道抵抗の変化は、気管が50%の狭窄を起こした場合に比べてきわめて小さい。サイレントゾーンと言われる所以である。また、気管以外の気道は複数の気流路が並列するので、必ずしもすべての気道を空気が流れるとは限らない。着目する気道を通る気流が0であれば、その気道が呼吸中に変形したとしても、気道抵抗は全く変化しない。気道の形状(静的であれ動的であれ)と

呼吸機能の関係を調べるには、その気道にどれだけの気流量が通過するのかを考慮しなければならない。肺内気道の形態と呼吸機能の関係を調べた論文は数多くあるが、筆者が知る限り、気道を通る気流量を考慮して解析した研究は皆無である。これについては、第8回で詳細に論じる。

末梢気道病変と並んで「気流閉塞」の原因とされている気腫性病変はどこでどのような「気流閉塞」を起こすのか。ガイドラインの病態生理の章には「気腫性病変は、末梢気道への肺胞接着の消失や肺の弾性収縮力の低下をもたらして気流閉塞の原因にもなるが、ガス交換障害や呼吸時のエアトラッピングの役割の方が大きい」と記されている。この文章が正しいとすれば、非喫煙の $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症で1秒率がなぜ低下するのか、全く説明できない。結局のところ、COPDは「慢性1秒率低下症」の別名にすぎず、疾患概念の体をなしていない。1秒率低下のメカニズムを説明できないからである。

4. COPD にかわる新たな概念：鬱気性肺不全

第1節でみてきたように、1秒率は気道の器質的閉塞の程度を評価する検査ではなく、肺過膨張による縦隔内気道の動的変形を評価する検査である。肺過膨張とは肺に空気がたまりすぎて正常に機能しない状態である。筆者はこれを「鬱気性肺不全」(図7)と命名した。鬱血性心不全が心筋の収縮力低下に起因するように、肺胞の収縮力低下が肺過膨張の主因である。エラストーゼ吸入などの実験的肺気腫のターゲットは肺胞口に密に分布する弾力線維である。肺気腫の特徴とされる肺胞壁の破壊は、肺胞の収縮力不足を補うために、肺胞壁が過伸展される結果である。一方、閉塞性細気管支炎や慢性化した気管支喘息で肺が過膨張になるのは、心筋は正常であっても弁膜症のように流出路に狭窄があると、心室が拡張して心不全に陥ると同じである。肺胞に異常がなくとも過膨張の状態が長期間持続すると、過伸展された肺胞壁が徐々に断裂するので、終末期は肺気腫と類似の形態画像になる。それぞれの疾患の病因に対応した治療を行なうには、鬱気性肺不全の状態になる前に診断することが重要である。

現在、臨床現場で COPD と診断されている疾患群の中核は肺気腫である。肺気腫のうち、細葉中心性肺気腫は 2 次元 CT 画像によって視覚的に診断することができるが、汎細葉性肺気腫のように肺全体が過膨張になる場合は視覚的な判断は困難で、「非気腫型」に分類されることが少なくない。逆に、円形の低吸収領域が目立つからといって、肺全体の過膨張があるとは限らないので、気腫型と非気腫型

の分類を 2DCT 画像の所見で行なうのは危険である。肺の過膨張の有無は精密呼吸機能検査の TLC や残気量 (RV) で判断できるが、通常のスパイロメトリーでは計測できない。胸部単純写真と同程度の線量で 3DCT 画像が撮影できるようになれば、肺気量位の計測が可能になり、同時に局所の形態情報も得られる。閉塞性換気障害の早期診断に果たす画像の役割は今後ますます大きくなるであろう。

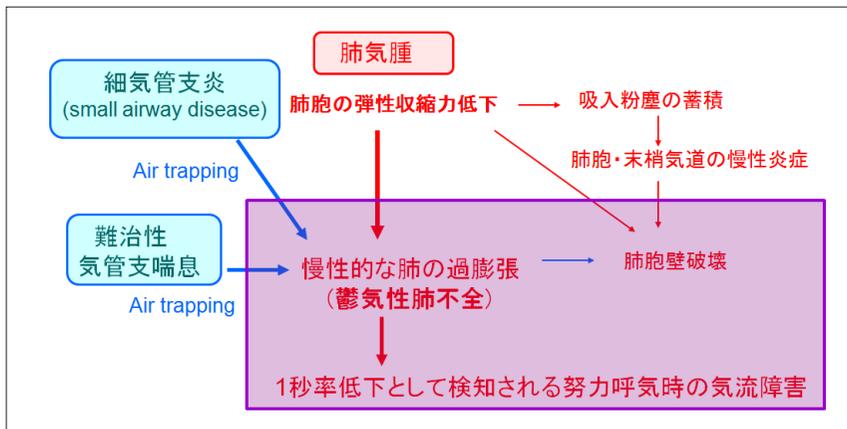


図 7. 鬱気性肺不全の概念図

参考文献

1. 北岡裕子、木島貴志、立花功、他. 肺の画像解析に基づいた局所換気力学. 最新医学 62: 136-140, 2007.
2. 北岡裕子, 平田陽彦, 木島貴志. 1 秒率の低下は縦隔内気道の動的狭窄によって起こる: 最大努力呼気 4D-CT 画像による直接検証. 第 53 回日本生体工学会 O3-02-4, 2014.
3. Rainer WG, et al. Major airway collapsibility in the pathogenesis of Obstructive Emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 46: 559-567, 1963.
4. 折田雄一. 強制呼出の生理学的研究: 第 1 編 気管支虚脱の部位に関する研究. 京都大学結核胸部疾患研究所紀要 7: 15-24, 1973.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619