



呼吸器画像を4次元的に理解する 第6回 呼吸機能検査を4次元的に理解する

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

第1回講座で述べたように、筆者らは最近、肺気腫症例の最大努力呼気中の4DCT画像を撮像し、縦隔内気道(胸郭内気管、両主気管支、右中間幹、右葉気管支)の膜様部が著しく陥入することを見出した(図1)¹⁾。フローボリューム曲線が高肺気量位で急激に降下するパターンと合致する所見である。縦隔内気道の膜様部は軟骨を欠くので、容易に変形する。図1では気管中央部の断面を示しているが、縦隔内気道の膜様部はすべて陥入していた。健常者では(図1下段)、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。実は、この所見は、すでに1960年代にシネブロンコグラフィーで観察されていたが、1980年以降はほとんど顧みられなくなってしまった¹⁾。なぜ、このようなことが起こるかについては、第7回講座(「閉塞性肺疾患」)で詳しく説明するが、これまで末梢気道閉塞と関連づけられてきた呼吸機能検査データの解釈は、大幅な修正を求められている。本講座では、フローボリューム曲線、強制オシレーション法による呼吸インピーダンス計測、クロージングボリュームについて、4次元的に考察し、検査データの新たな解釈を提案する。

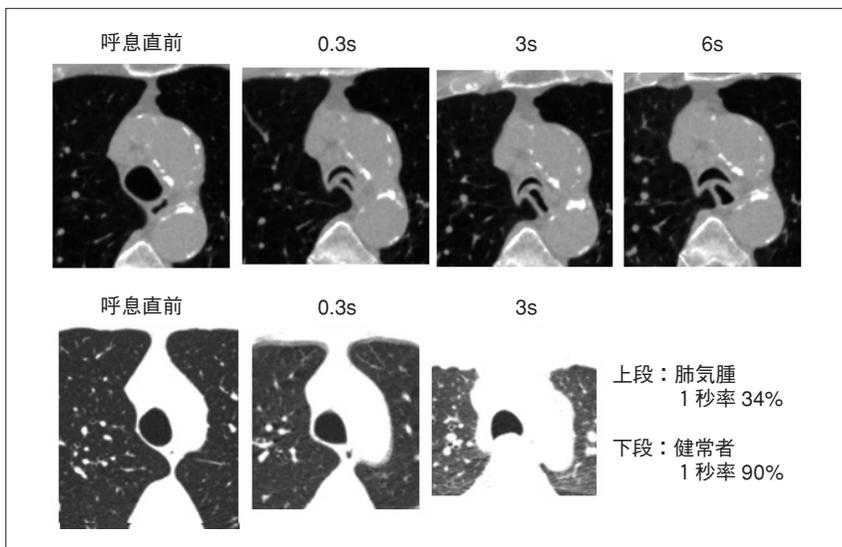


図1. 最大努力呼気中のダイナミックCT画像(文献1より引用)

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)

1. フローボリューム曲線を物理学的に解釈する

第5回講座で、「最大努力呼気の気流の駆動圧は弾性圧と等しく、気流量が最大になる」と述べた。肺の弾性圧 P は、弾性率 (=コンプライアンス C の逆数) と肺容積の積に等しい。また、その時の最大呼気流量を Q 、抵抗を R とすると、

$$P = V/C \quad (3)$$

$$P = RQ \quad (4)$$

そもそも Q は肺気量位 (=体積) の時間微分である。符合を考慮すると、

$$Q = - dV/dt$$

上の3つの式から P と Q を消去すると、

$$V/C = - R dV/dt \quad (5)$$

となる。実際の肺では、 R は時間とともに変化するが、ここでは仮に一定値とみなすと、肺気量位の時間変化をあらわす関数 $V(t)$ が得られる。

$$V(t) = V_0 \cdot e^{-t/CR} \quad (6)$$

ここで、 V_0 は呼出開始直前、つまり $t=0$ のときの肺容積である。また、 CR は時定数である。上述したように、呼気流量は体積の時間微分なので、呼気流量の時間変化を表わす関数 $Q(t)$ は以下のようになる。

$$\begin{aligned} Q(t) &= - V(t) /dt \\ &= - (-1/CR) V_0 \cdot e^{-t/CR} \\ &= (1/CR) V(t) \end{aligned}$$

フローボリューム曲線の横軸は呼出した空気の体積なので、これを $V_{exp}(t)$ とすると、

$$V(t) = V_0 - V_{exp}(t)$$

この関係を用いて $Q(t)$ を書き直すと、

$$Q(t) = - (1/CR) V_{exp}(t) + V_0/CR \quad (7)$$

この式は、呼出気量を横軸に、呼気流量を縦軸にプロットすると傾き $-1/CR$ の直線になることを示している。フローボリューム曲線の下降脚が直線状であることと合致する。実際のフローボリューム曲線は立ち上がり部分がある。それは、胸壁と肺組織が動き出すときに発生する摩擦力 (静止摩擦力) のためである。

既存の呼吸生理学の教科書 (たとえば文献 2,3) では、式 (6) は安静呼気に対して適用されている。安静換気中は気道抵抗は一定値とみて差し支えないからである。しかし、実際の安静呼気時のフローボリューム曲線の形状は直線的ではない。この乖離の原因は、第5回講座で述べたように、安静呼気時は気流の駆出圧は肺の弾性力よりも小さいため、つまりは式 (3) が成立しないためである。式 (7) は、安静呼気ではなく最大努力呼気のフローボリューム曲線の形状と合致している。それでは、正常者の気道抵抗が最大努力呼気中に一定であるという仮定は妥当なのだろうか。

第5回講座の第1節で、 $P = K_1Q + K_2Q^2$ と述べた。最大努力呼気のような流量の大きな呼息の場合は、 $K_2Q^2 \gg K_1Q$ なので、 $P = K_2Q^2$ である。この式は、本来の流体力学の公式では、 $P = v \cdot \nabla v$ (v : velocity, ∇ : gradient) とあらわされる。 v は速度 (velocity) であって、流量 Q とは異なる (速度は長さ/時間、流量は体積/時間)。流体の速度は場所によって異なるが、ある断面上の速度の平均値と流量には、平均速度 = 流量 / 断面積の関係がある。管の半径を r とすると、平均速度 = $Q / (2\pi r^2)$ である。また、 ∇v は、管内における流速の勾配である。管の壁に接するところでは流速は0で、中央で最も速い。したがって、流速の勾配はおおむね、流量に比例し、かつ、半径に反比例する。つまり、 $\nabla v = K_3 \cdot Q/r$ (K_3 は定数) と書くことができる。以上をまとめると、 $P = v \cdot \nabla v$ は $P = (K_3/2\pi) Q^2/r^3$ と書き換えることができる。半径の3乗は気道の体積にほぼ比例するから、気道の体積を V_{aw} とすると、 $P = K_4 Q^2/V_{aw}$ (K_4 は定数) となる。この式の両辺を Q で割ると、 $P/Q = K_4 Q/V_{aw}$ となる。気道容積は肺気量位にほぼ比例している。また、実際の正常者のフローボリューム曲線を見ると、たしかに、流量と肺気量位は直線関係、つまり、比例関係にある。流量の変化と気道容積の変化が相殺されるので、

P/Q は最大努力呼気中ほぼ一定値をとることがわかる。換言すれば、式 (4) の R は定数とみなすことができる。しかし、それは決して、R が気流の粘性抵抗を表すからではない。複数の要因が相殺して見かけ上、一定値をとっているのである。

以上をまとめると、肺気量にしたがって気道容積が変化するという点だけで、最大努力呼気曲線の下降脚が直線になることが流体力学的に説明できる。実際、図 1 下段の 4DCT 画像をみても、気道容積の変化と肺気量位の変化は追従している。しかし、肺気腫のように、呼出開始直後に気道容積が激減すると、気道抵抗は激増する。気流の駆動圧は変わらないので、気流量が気道容積の変化に追従して激減する。その結果、特徴的なフローボリューム曲線になるのである。単に、コンプライアンスが増加するか、気道の器質的な狭窄だけでは、式 (7)

をみてわかるように、ピークフローが低下し、下降脚の傾きが緩くなるだけで、下に凸にはならない。下に凸になるためには、呼気時の動的狭窄が必須である。動的狭窄のメカニズムについては、第7回講座で詳述する。

図 2 (および、動画 1) は、肺 4D モデルを用いて最大努力呼気中の肺の動きをシミュレートし、その際のフローボリューム曲線を再現したものである⁴⁾。肺コンプライアンスを正常の2倍とし、気道は正常の場合(左図)と気管中央部の直径が呼息開始後0.6秒以内に50%に減少する場合(右図)をシミュレートしたものである(気管の変形は、簡単のため、同心円状とした)。正常の場合、式(6)を適用したが、気管動的狭窄シミュレーションは、気流の駆動圧が肺弾性圧を越えないように、気流量(=肺気量位の減少速度)と気管変形の組み合わせを試行

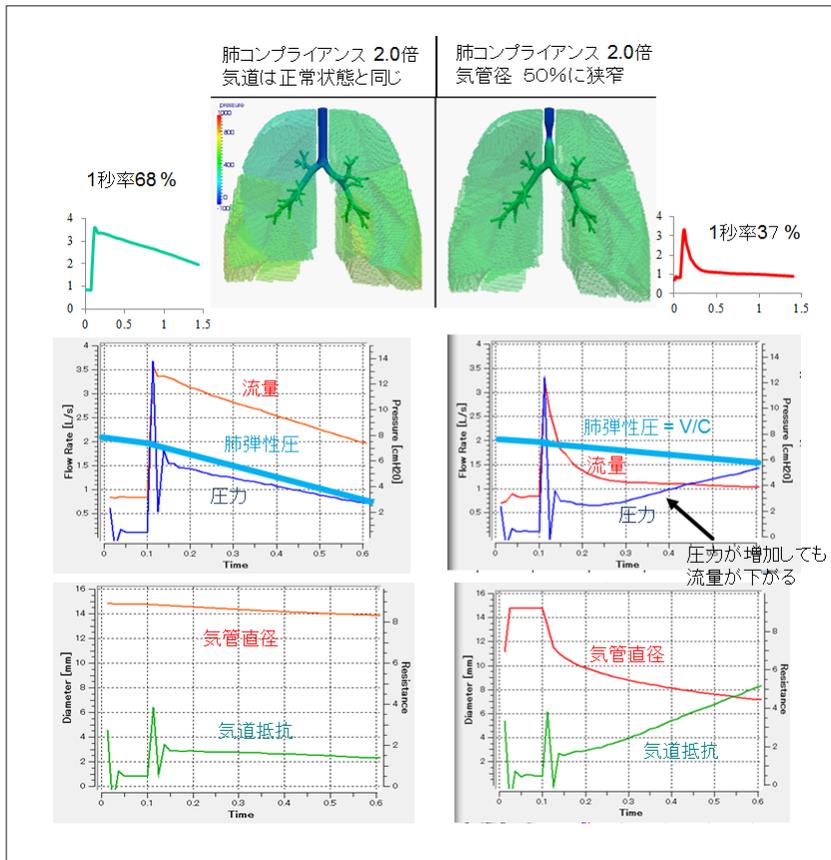


図 2. 肺 4D モデルと計算流体力学による最大努力呼気曲線の再現 (気管の動的狭窄)

錯誤的に得た結果である。1秒率はそれぞれ、68%、35%、と算出され、臨床的な知見に合致する値となった。全亜区域枝に対して同様の動的狭窄を与えた場合(図3)は、気流量の減少はわずかで、1秒率は65%とほとんど変化しなかった。

4D肺モデルを用いた呼吸機能シミュレーションは、フローボリューム曲線以外にも、強制オシレーション法と窒素洗い出し曲線も可能である。Lung4Cerの呼吸機能バージョン(PFT4Cer)で気流計算用のモデル(有限要素モデルという)が生成される。PFT4Cerも自由にダウンロードできるので、計算流体力学に興味をお持ちの方は、お試しいただきたい。

3. 呼吸インピーダンスを基礎から理解する

呼吸抵抗とは、1L/sの気流量の空気を呼吸するのに必要な圧力である。「必要な圧力」をどのように計測するかで、抵抗の意味が異なる。圧力を肺胞内圧とすると、「圧力/気流量」は、空気が気道内を移動する際に生じる抵抗、即ち「気道抵抗」である。圧力を胸腔内圧とすると、空気と肺組織が胸腔内を移動する際に生じる抵抗、即ち「肺抵抗」で、気道抵抗に肺組織抵抗が加わる。これらはボディボックスや食道バルーンが必要なため、臨床ではほとんど用いられていない。呼吸器系全体の力を計測できれば、全呼吸抵抗を計算できるが、その方法はない。そのかわりに、小さな振動を胸郭に与え、振動によって生じた気流量変動と圧変動を計測することができれば、それを用いて全呼吸抵抗を推定す

ることができる。これが強制オシレーション法(Forced oscillation technique; FOT)である。非侵襲的に安静時の呼吸動態を評価できるので、一般臨床に普及しつつあり、画像所見との相関も盛んに研究されている。しかし、FOTで計測されるのは複素数で表わされるインピーダンスであるため、臨床医がその数理的な意義を理解するのは容易ではない。また、本法の研究開発は、主として電気工学出身の生体工学者によって行われたため、基礎となる数理モデルは実際の呼吸運動から乖離している。詳しくは拙著^{1,5)}を参照していただくとして、本稿では、临床上重要な項目について説明する。

3_1. どの周波数でも強制振動は胸壁まで達する

強制振動は、音波振動として被験者の口腔内に送られる。日本では「5Hzと20Hzでは音波の到達距離が異なるため、5Hzでは全抵抗が計測され、20Hzでは中枢抵抗が計測される。」という言説が臨床現場に浸透している⁶⁾。しかし、これは、物理学的に意味をなさない日本独自の説である。聴診器を胸壁にあてると、気管呼吸音(100Hz以上)が聴取される。もしも、20Hzの音波が中枢気道までしか届かないのならば、気管で発生する数100Hzの音も全く聴こえないはずである。「R20 = 中枢抵抗」が我が国で普及している理由は3つ考えられる。周波数依存性を末梢気道抵抗と直接結びつける説明であること、日本では換気力学研究者が少なく難解と思われるため十分な討論が行われなかったこと、超音波検査における音波の減衰と同様のメカニ

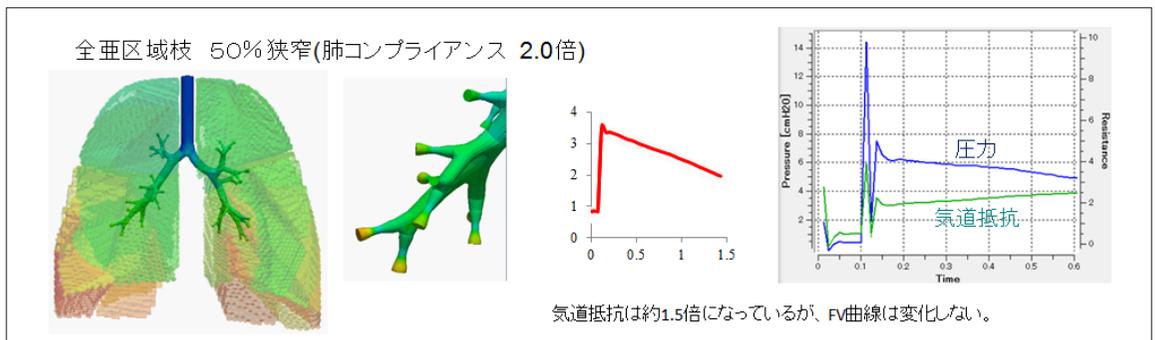


図3. 肺4Dモデルと計算流体力学による最大努力呼吸曲線の再現(全亜区域枝の動的狭窄)

ズムがイメージされたこと、である。しかし、超音波検査の周波数は数メガ Hz で、強制振動の 100 万倍である。音速は 340m/s であるから、その波長は 0.1 mm 程度である。一方、20Hz の音波の波長は 17m、胸郭の長さの約 40 倍である。生体内で減衰しようがない。5Hz であれ、20Hz であれ、口腔に入射された音波振動は瞬時に（正確には速度 340m/s で）胸壁に到達する。

3_2. 周波数依存性の臨床的意義は乏しい

呼吸抵抗の周波数依存性の原因は換気分布不均等による、というのが国際的な合意である⁷⁾。換気分布不均等を起こす原因のひとつに末梢気道病変があるため、R5-R20 を末梢気道病変の指標とみなす立場の研究者は欧米にもいる⁸⁾。しかし、肺線維症のような肺実質病変であっても換気不均等は生じるので、R5-R20 を末梢気道病変の指標とするのは適切ではない。また、換気不均等分布では、周波数依存性が吸気時と呼気時で異なる場合があることを説明できない。なぜ、COPD では呼息中に顕著な周波数依存性がみられるのか？

図 4 は、肺気腫症例の安静呼吸中のダイナミック CT 画像である（東北大学産業医学分野黒澤一教授よりご提供）。吸息中はほぼ円形の気管断面が、呼息開始直後に、膜様部が内側に反転している。最大努力呼気時ほどではないが、やはり、呼息中は、気管の断面積が減少している（図 4 では約 70%）。この変化だけで、肺気腫で呼息中の呼吸抵抗が増加する理由が説明できる。では、この状態で強制

振動が入射されたら、膜様部はどうなるであろうか？

正常者であっても、頬を支持しないで計測すると、顕著な周波数依存性が起こることが知られている。口腔に入射された音波による振動が頬に吸収されるために、それより遠方に振動が伝わらず、下気道の気道抵抗が反映されないためである。この現象は頬の組織の共振現象で説明できる（物体にはその物体固有の振動数があり、固有振動数に近い振動を外部から与えられると大きく振動することを「共振」という）。実際、頬の組織の固有振動数は約 16Hz という報告がある⁹⁾。呼吸抵抗が 20Hz 以上で軽度増加する例がしばしばあるが、頬組織の共振現象に由来すると考えれば、納得がいく。おそらく、気管膜様部も頬と同じ固有振動数を持つと推測される。頬の振動は手をあてがうことで抑制できるが、胸郭入口部の気管膜様部の振動は抑制できないので、呼気時呼吸抵抗の周波数依存性として記録されると考えられる。

筆者の仮説が正しければ、COPD における呼気時呼吸抵抗の周波数依存性は末梢気道病変とは直接的な関係はないことになる。広域周波数強制オシレーション法は装置が高価であり、頬の支持など、検査手技が煩雑になる。共振が起こらない 5Hz 以下の単一周波数オシレーション法の方が、臨床に役立つと考えられる。なお、気流制限の責任気道について考察する際に重要なことは、当該気道にどれだけの気流が流れるか、ということである。気管の場合、全気流量が流れるので、気管の狭窄は気道抵抗の増加に直結する。しかし、並列系である肺内

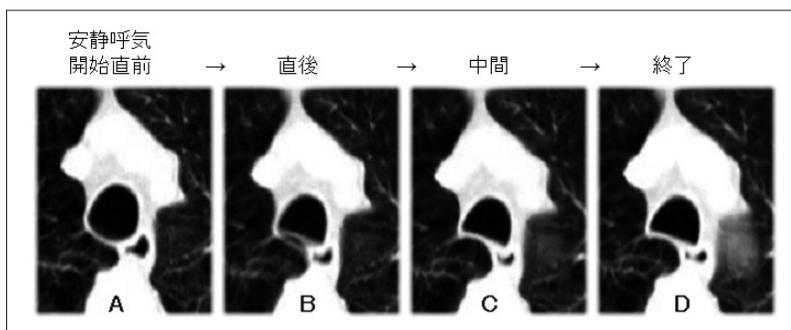


図 4. 安静呼吸中の肺気腫ダイナミック CT
（東北大学産業医学分野黒澤一教授よりご提供）

気道の場合は、たとえ狭窄気道があったとしても¹⁰⁾、そこを流れる気流がほとんどなければ、気道抵抗の増加には寄与しない。肺内気道の動態と気道抵抗の関係論を論じるためには、適正なサンプリングと理論的な裏付けが不可欠である。

3_3. 呼吸リアクタンスは被験者の気流の対流加速度を鋭敏に検知する

5Hzの呼吸リアクタンス(X5)は従来、肺実質の弾性(=コンプライアンスの逆数)を反映するとされてきた。教科書には「末梢容量性リアクタンス」と記されている。理論上は弾性が大きいとX5が低下(負値なので、絶対値は増加)する。しかし、弾性が低下する肺気腫では、呼息時に著明に低下する。電気回路モデルでは、これを末梢気道の呼気時閉塞によるシャント効果として説明してきたが⁷⁾、この説明では、X5が呼息初期に最低値となった後、再び回復する事実を説明することはできない。

リアクタンスには呼吸器系の弾性だけでなく、気流の慣性も影響する。従来の電気回路モデルでは、慣性は振動流の体積加速度(=流量の時間微分)しか考慮されていないが、気流にはすでに説明したように、対流加速度もある。対流加速度は流量が一定であっても、つまり、体積加速度が0であっても、0ではない。図4のように呼息開始直後に気管の断面積が急に減少すると対流加速度が急増する。呼吸中のX5の推移は大気道を通る気流の対流加速度の変化を反映しているのである⁵⁾。肺の弾性が変化する病態と気流の対流加速度が変化する病態が併存している場合は、両者を分離して評価することは困難であるが、R5が正常範囲であるにも関わらず吸気時のX5が低下している場合は、間質性肺炎など肺の弾性が増加する病態があると判断できる。

4. クロージングボリュームは肺胞の動態を反映する

末梢気道を中心に据えた現在の換気力学が構築されるきっかけとなったのが、1960年代末にMilic-EmiliらMcGill大学のグループによって提案された、単一呼吸窒素洗い出し曲線第4相の解釈である¹¹⁾。窒素洗い出し曲線は、残気量位近くになって急に窒素

濃度が上昇する。これが第4相である。Milic-Emiliらは荷重部の小気道が閉塞するためと考え、肺活量に対する第4相の容積比率をクロージングボリュームと名づけた。一方、Hyattらのグループは気道の物理的な閉塞でなくとも、気流の停止があれば第4相が起ころうと主張した¹²⁾。1970年代、いくつかの実験で、気管内腔と肺胞腔の間に物理的な空間の遮断があることが証明され¹³⁻¹⁵⁾、第4相の成因は末梢気道閉塞であるとする仮説が広く受け入れられるようになった。Milic-Emiliらはさらに、喫煙者や高齢者でクロージングボリュームが増加することを見出し、末梢気道閉塞がより高肺気量位で起こるためと解釈した¹⁶⁾。その結果、クロージングボリュームは末梢気道病変を早期に検出する検査法として位置づけられ、COPDの概念形成に大きな影響を与えた。クロージングボリュームが末梢気道閉塞の指標であることが学界の常識として定着して以降は、フローボリューム曲線のVドット50、動肺コンプライアンス、R5-R20、呼吸リアクタンスなど、臨床上クロージングボリュームと関連のある検査データは、理論的実験の根拠は不十分なままに、末梢気道病変に関連付けて解釈されるようになり、現在に至っている。しかし、残気量位近くで末梢気道が閉塞することを直接観察した論文は、筆者が調べた限り、ただ1本しかない。Hughesらによる摘出肺迅速凍結標本の実験であるが¹⁷⁾、これは、気管の断端に陰圧をかけて生ぜしめたものであり、通常の呼息とは条件が異なる。「気管内腔と肺胞腔のあいだにある物理的な空間の遮断」は、第5回講座で説明したように、肺胞口閉鎖で合理的に説明できる。

一般に、物質の弾性特性はその物質の微細構造によって規定される。肺実質の弾性特性が肺胞構造によって規定されると考えるのは自然である。筆者は、肺実質をスポンジ様の弾性体と仮定して、重力効果を取り入れて緩徐な呼息中の肺の変形を定式化した¹⁸⁾。そして、肺胞構造の収縮に限界値が存在するという仮定をおくことで第4相が生じることを示した。つまり、肺実質の収縮限界が第4相の必要条件であり、気道閉塞は必要条件ではないのである。肺胞の収縮力が低下すると、肺胞口が閉鎖する前に収縮限界に達してしまい、クロージングボ

リュームと残気量の増加をもたらすのである¹⁸⁾。

図5は、PFT4Cerで作成した正常立位の全亜区域モデルを用いて、肺内の窒素濃度分布を算出したものである。残気量から全肺気量位まで8秒間純酸素を吸息し、その後8秒間呼息して残気量位に戻る過程である。本モデルの気道は亜区域枝までなので、亜区域枝における窒素分子のPeclet数

(=流速 x 管径 / 拡散係数)が、呼吸細気管支におけるPeclet数 (= 流速 x 管径 / 拡散係数)と同等になるよう、拡散係数を100倍にして計算した。図6は得られた窒素洗い出し曲線である。臨床呼吸機能検査では、図6のグラフしか得られないが、図5のような肺と空気の運動を集約した結果が窒素洗い出し曲線であることを理解していただけたらと思う。

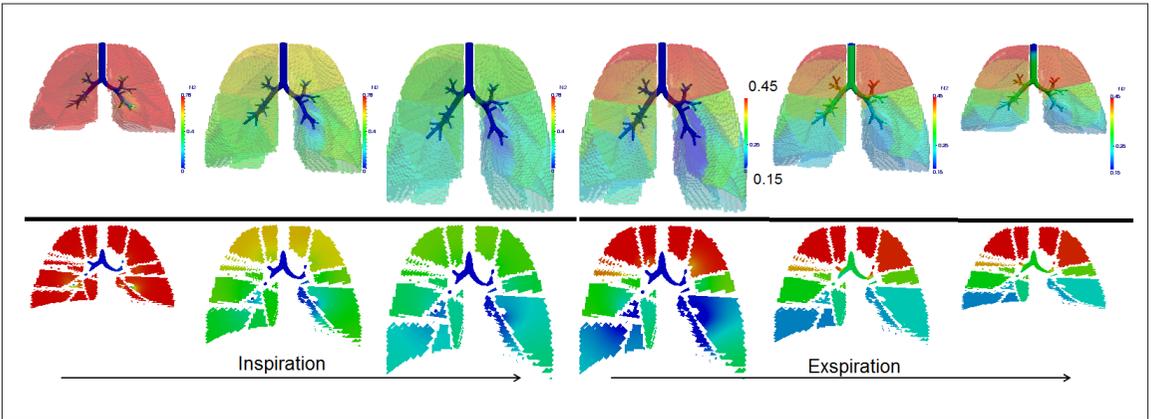


図5. 肺4Dモデルと計算流体力学による単一呼吸窒素洗い出し検査中の肺内窒素濃度分布シミュレーション(正常、立位)

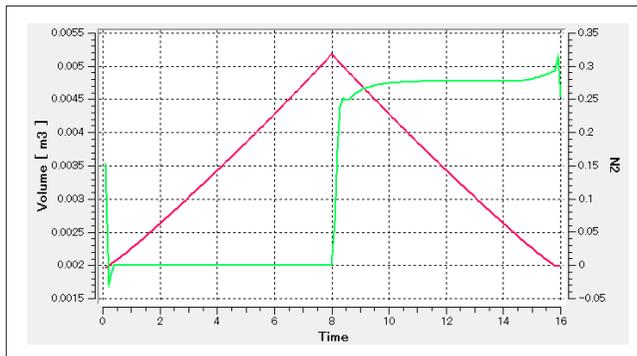


図6. 単一呼吸窒素洗い出し曲線の再現(正常、立位)

参考文献

1. 北岡裕子、平田陽彦、木島貴志. 大きく変わる呼吸機能検査データの解釈: 動態イメージングと流体力学に基づいた換気力学の再構築. アレルギーの臨床 34: 64-69, 2014.
2. Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology, 5th Edition. Butterworth Heinemann, Oxford, 2000.
3. 佐藤二郎. 肺気腫における肺メカニクス. 人見滋樹監修「肺気腫」金芳堂、京都、1998.
4. 計算科学振興財団編. みんなに役立っているコンピュータシミュレーション (<http://www.j-focus.or.jp/archives/001/201404/5342322180f0f.pdf>)
5. 北岡裕子. 臨床家のための呼吸インピーダンス攻略講座: 複素数はこわくない. アレルギーの臨床 34: 592-596, 2014.
6. 三嶋理晃, 他. COPDの病態解析と治療法開発・治療評価への挑戦. 最新医学 61: 118-161, 2006.
7. Oostveen E, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur Respir J 22: 1026-1041, 2003.
8. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Eur Respir M. 31:72-105, 2005.
9. Witham EM, et al. The effects of vibration frequency and direction on the location of areas of discomfort caused by whole-body vibration. Applied Ergonomics 4; 231-239, 1978.
10. Kurosawa H. et al. Dynamic airway narrowing. N Eng J Med 350: 1036, 2004.
11. Dollfuss RE, Milic-Emili J, Batres DV. Regional ventilation of the lung studied with boluses of ¹³³Xenon. Respir. Physiol. 2:234-246, 1967.
12. Hyatt RE, Okeson GC, Rodarte JR. Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in normal man. J. Appl. Physiol. 35: 411-419, 1973.
13. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation. Respir. Physiol. 51: 368-436, 1971.
14. Engel LA, Grassino A, Anthonisen NR. Demonstration of airway closure in man. J. Appl. Physiol. 38: 1117-1125, 1975.
15. Hales CA, Gibbons R, Burnham C, Kazemi H. Determination of regional distribution of a bolus inhaled from residual volume. J. Appl. Physiol. 41: 400-408, 1976.
16. McCarthy DS, Spencer R, Greene R, Milic-Emili J. Measurement of "closing volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. Am J Med 52: 747-753, 1972.
17. Hughes JMB, Rosenzweig DY, Kivitz B. Site of airway closure in excised dog lungs: histologic demonstration. J Appl Physiol 29: 340-344, 1970.
18. Kitaoka H, Kawase I. A novel interpretation of closing volume based on single-breath nitrogen washout curve simulation. J Physiol. Sci. 57: 367-376, 2007.

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