

原 著

## 肺結核症の肺機能に関する研究

—特にFlow-Volume 曲線および Closing Volume と諸因子との関連性—

広 井 克 仁

日本大学医学部第1内科学教室  
(指導 萩原忠文教授・岡安大仁助教授)

受付 昭和52年6月10日

STUDIES ON PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH  
PULMONARY TUBERCULOSIS—With Special Reference to Flow-Volume Curve and Closing  
Volume, and Their Relation with Various Factors—

Katsuhito HIROI\*

(Received for publication June 10, 1977)

It has not been studied enough on pulmonary function impairment of patients with pulmonary tuberculosis by using Flow-Volume Curve and Closing Volume. We examined various factors of pulmonary tuberculosis, Flow-Volume Curve,  $N_2$ -Closing Volume, fraction of lung volume,  $FEV_{1.0}/VC\%$  and  $VC, \%$  in 420 cases who were being hospitalized as pulmonary tuberculosis or its sequelae at Tokyo National Chest Hospital and The First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine. The results obtained were as follows:

1) With the increase in the extent of pulmonary tuberculosis, a decrease of  $\dot{V}$  max is observed, and an increase of each  $\Delta N_2/L$  phase III,  $CV/VC\%$ ,  $CC/TLC\%$ ,  $CC/FRC\%$  become stronger and the variability of the index of  $\dot{V}$  max except  $\dot{V}$  max 10 also increases, but the variability of  $CV$ ,  $\Delta N_2/L$  phase III shows no relation with the extent of pulmonary tuberculosis. Its variability is smaller compared with that of  $\dot{V}$  max.

2) Confining cases to Moderately Advanced Ones (N. T. A.), the regression equation curve of  $FEV_{1.0}/VC\%$  and that of  $\dot{V}$  max are steeper in higher age groups, and positive significant correlation is found between them. The F-V Curve-Area of the aged is approximately one-thirds of the young patients.

3) Though the regression equation curve of  $CV/VC\%$  in patients with lesions in unilateral upper lung zone approaches by aging to the equation curve of "Buist and Ross" which is considered to be the standard of the normal persons, it dissociates in cases with lesions in the bilateral upper lung zone. Regarding  $\Delta N_2/L$  phase III, it dissociates by aging from the standard equation of the "Buist and Ross" in both cases.

4) There are certain number of cases with no clear CV (phase IV) among cases which have conspicuous lesions on X-Ray in the whole bilateral upper lung zone.

5) In cases of pleural lesion,  $CV/VC\%$  shows a slight increase, and  $\Delta N_2/L$  phase III a

\* From the First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173 Japan.

remarkable one, while  $\dot{V}$  max shows a marked decrease.

6) Confining cases to Moderately Advanced Ones, the influence of pleural lesion appears in  $\dot{V}$  max. On the other hand, in Far Advanced Cases, the influence of emphysematous change does not appear in  $\dot{V}$  max. In these cases, the usefulness of F-V Curve is quite small.

7) In the cases of complicated lesions with deformity due to surgical treatment, a decrease of  $\dot{V}$  max and increases of CV and  $\Delta N_2/L$  phase III are remarkable. No significant correlation is found among  $\dot{V}$  max, CV and  $\Delta N_2/L$  phase III.

8) In most of the cases with pulmonary tuberculosis which shows the decrease of VC, % and that of FEV<sub>1.0</sub>/VC%, a decrease of  $\dot{V}$  max and an increase of  $\Delta N_2/L$  phase III, CV are observed.

Although there are many difficulties in evaluating F-V Curve and CV in pulmonary tuberculosis, we are able to point out that these new pulmonary function tests have some usefulness over the traditional one in managing pulmonary tuberculosis.

## I. 緒 言

わが国の肺結核症は、昭和48年の厚生省の実態調査<sup>1)</sup>によれば、死亡率、罹患率および有病率ともに順調に減少傾向を示している。しかし中・高年齢層の男子の有病率は高く、その減少傾向も高齢者では鈍く、患者の老齢化が進み、発生率も中・高年齢層の男子に高くなっている。また化学療法、外科療法による結核病巣治癒後の肺機能障害および二次感染症などが肺結核症の残したものととして注目されている。これらの観点から肺結核症の肺機能は再検討されてきており、すでに芳賀<sup>2)~6)</sup>、長野<sup>7)</sup>、大杉<sup>8)</sup>、松尾<sup>9)</sup>、Poppius<sup>10)</sup>、Kokkola<sup>11)</sup>らの報告がある。しかし Hyatt<sup>ら</sup><sup>12)</sup> (1958年)による最大呼気速度 ( $\dot{V}$  max) と肺気量 (lung volume) との関係、すなわち maximum expiratory flow-volume curve や最近の Dollfuss<sup>13)</sup>、Holland<sup>14)</sup>、McCarthy<sup>15)</sup>、Anthonisen<sup>16)</sup>らの一連の研究による closing volume を利用した肺機能障害の検討は現在まだほとんどみられない。著者はこれらに重点を

において、肺結核症の肺機能を再検討し、flow-volume (以下 F-V) 曲線および closing volume (以下 CV) の臨床上の意義を究明しようとした。

## II. 研究方法

### 1. 被検対象

被検対象は明らかな心血管系疾患のない肺結核症ないし肺結核症の後遺病変のため、国療東京病院および日大第1内科に入院中の19歳から78歳までの420例である。その身体諸因子の平均値と標準偏差は Table 1 に示した。すなわち男子は年齢46.7±15.6歳、身長165.2±6.8 cm、体重50.7±6.8 kg、体表面積1.55±0.11 m<sup>2</sup>、女子では年齢34.8±14.8歳、身長153.7±5.5 cm、体重50.8±8.7 kg、体表面積1.46±0.15 m<sup>2</sup> である。病巣範囲は旧 N. T. A. 分類による Min. 109例、M. A. 161例、F. A. 79例で、その他、外科的加療変形61例、胸膜炎10例である。これらのなかには胸膜病変を合併するもの44例、気腫変化を合併するもの30例を含んでいる。

Table 1. Distribution of Subjects Studied by Age, Sex and Physical Characteristics

Age (Years)	Males (No)	Females (No)	Phys. char.	Males	Females
~19	6	3	Age (years) Mean	46.7	34.8
20~29	60	31		SD	15.6
30~39	42	19	Height (cm) Mean	165.2	153.7
40~49	81	14		SD	6.8
50~59	70	7	Weight (kg) Mean	50.7	50.8
60~69	46	15		SD	6.8
70~79	24	2	BSA (m <sup>2</sup> ) Mean	1.55	1.46
80~	0	0		SD	0.11
Total	329	91			

2. 測定方法

i) 肺気量分画の測定

Benedict-Roth 13.5L 型 Respirometer による Spirometry と, He を Tracer gas とする変量式閉鎖回路法による残気量測定の方法により肺気量各分画を算出し, BTPS に換算した。

ii) Flow-Volume 曲線の測定

直記式 F-V Curve Recorder OST-70D (チェスト製) を用いて, 座位で被検者に mouthpiece, nose clip 装着後, 数回安静換気を行なわせ, ひき続き最大呼気位までゆつくり呼出させ, その後最大吸気位まで吸気させ次いで, 急いで努力呼出させた。以上の操作を, 空気呼

吸下で行ない, PEF,  $\dot{V}_{max75}$ ,  $\dot{V}_{max50}$ ,  $\dot{V}_{max25}$ ,  $\dot{V}_{max10}$  をそれぞれ算出し, BTPS に換算した。

iii) Closing volume の測定

N<sub>2</sub>-resident gas 法により CV を測定しよう装置を組み立て, 被検者に座位で mouthpiece, nose clip 装着後, 空気を3回深呼吸させたのち, 最大呼気位まで呼出させた。次いでballon内の100% O<sub>2</sub>を最大吸気位まで吸入速度0.5 l/sec以下で吸入させ, 2~3秒 breath holding させたのち, 再び0.5 l/sec以下の呼出速度でballon box内へ最大呼気位まで呼出させた。このときのmouthpiece部のN<sub>2</sub>濃度の変化(Nitralyzer, Model 505D, Med Science Electronics 製を使用)をY軸に,

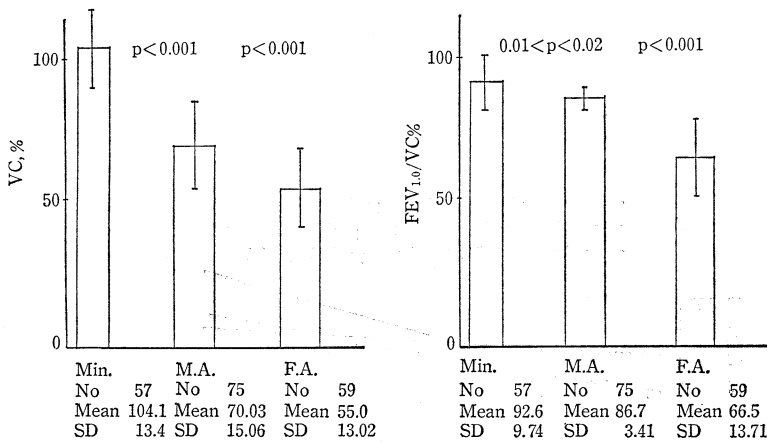


Fig. 1. Relation between extent of pulmonary tuberculosis and mean VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/VC%.

Table 2. Relation between Extent of Pulmonary Tuberculosis and Flow Rates (Mean±SD)

Extent \ Index	PEF	$\dot{V}_{Max 75}$	$\dot{V}_{Max 50}$	$\dot{V}_{Max 25}$	$\dot{V}_{Max 10}$	No	Age Mean(Years)
Min.	7.2 (99.3)	6.4 (92.8)	3.7 (74.7)	1.7 (91.9)	0.7 (89.9)	57	36.8
SD	1.9	2.1	1.5	1.0	0.4		
P value	<0.01	<0.01	<0.05	<0.1	<0.1		
M. A.	4.9 (74.8)	4.2 (65.1)	2.5 (56.2)	1.2 (77.4)	0.4 (43.2)	75	47.5
SD	2.6	2.6	1.6	0.9	0.2		
P value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.1		
F. A.	2.7 (40.6)	2.0 (32.5)	1.0 (24.1)	0.5 (35.7)	0.2 (28.0)	59	53.6
SD	1.6	1.3	0.8	0.4	0.1		

( ) = Mean observed/predicted × 100

Definition of abbreviations: No = Number of subjects

Min. = Minimal M. A. = Moderately advanced

F. A. = Far advanced

呼気量の変化(Benedict-Roth 13.5L型に potentiometer を装置したものを使用)をX軸に、それぞれの電気的出力としてX-Y Recorder (BW 133 理化電機工業製)に記録し、phase I, II, III, IVを区別し、CV/VC%, CC/TLC%, CC/FRC%, CV/ERV%,  $\Delta N_2/L$  phase IIIを算出し、BTPSに換算した。

### 3. 肺結核症の諸因子

肺結核症の諸因子のうち、胸部レ線上の病巣範囲(旧 N. T. A. 分類)、病巣部位、気腫化、胸膜病変および外科的加療変形を肺気量分画、1秒率(T), 比肺活量、F-V 曲線および CV の各指標についてそれぞれ対比検討した。

## III. 研究成績

### 1. 病巣範囲(旧 N. T. A. 分類)との関係

i) VC, %の平均値は (Fig.1) Min. 104.1±13.4,

M. A. 70.03±15.06, F. A. 55.0±13.02 で各群間に  $p < 0.001$  で有意差をみた。また FEV<sub>1.0</sub>/VC% の平均値は Min. 92.6±9.74, M. A. 86.7±3.41, F. A. 66.5±13.71 となり、Min. と M. A. とでは  $0.01 < p < 0.02$ , M. A. と F. A. とでは  $p < 0.001$  で有意差をみた。ii) Flow Rates の各指標は (Table 2) 病巣範囲が高度なほど、有意に低下し、M. A. の Flow Rates は Min. の約2/3, F. A. では Min. の約1/3であつた。年齢因子を考慮した標準 Mean Flow Rates<sup>17)18)</sup>に対する比率(%Pred.)を各指標について算出すると、( )の中の数字がそれを示すが、Min. 70%以上, M. A. 40~70%, F. A. 20~40%程度となり、F. A. での低下が著しい。各群に共通して、 $\dot{V}_{max} 50$ ,  $\dot{V}_{max} 10$ では PEF,  $\dot{V}_{max} 75$ ,  $\dot{V}_{max} 25$ に比較して、標準値に対する低下がやや強い。iii) 背景因子を M. A. として FEV<sub>1.0</sub>/VC% と  $\dot{V}_{max} 50$ ,  $\dot{V}_{max} 25$  との回帰線を老年層(60歳以上),

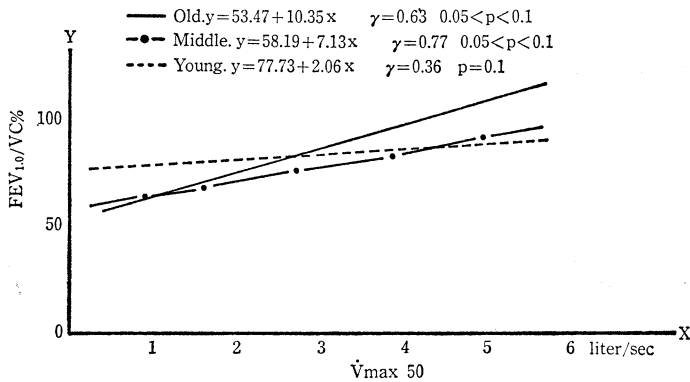


Fig. 2. Correlation between FEV<sub>1.0</sub>/VC% and  $\dot{V}_{max} 50$  in patients with pulmonary tuberculosis (No 44).

(Background: M. A.)

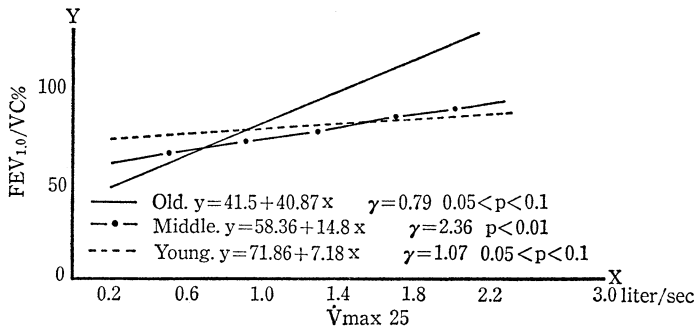


Fig. 3. Correlation between FEV<sub>1.0</sub>/VC% and  $\dot{V}_{max} 25$  in patients with pulmonary tuberculosis (No 44).

(Background: M. A.)

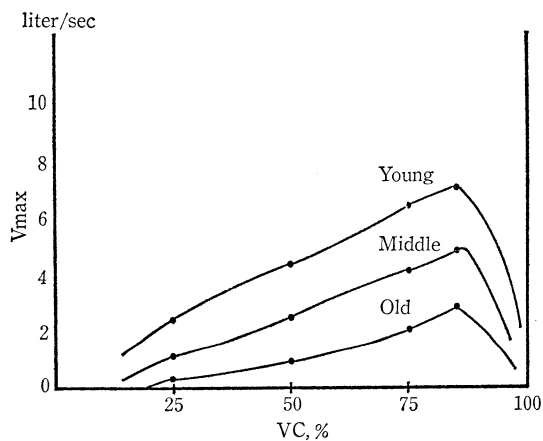


Fig. 4. Flow-volume curves at different age groups in patients with pulmonary tuberculosis (No 44). (Background: M.A.)

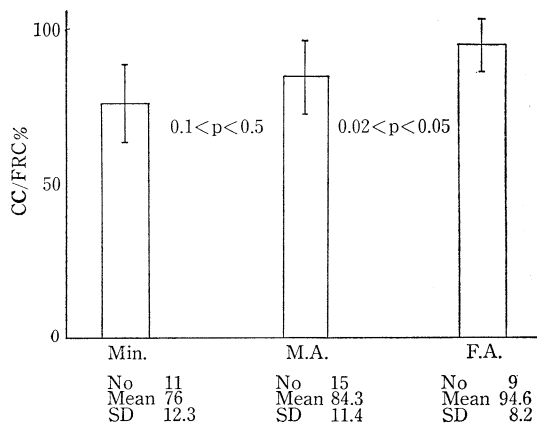


Fig. 7. Relation between extent of pulmonary tuberculosis and mean CC/FRC%.

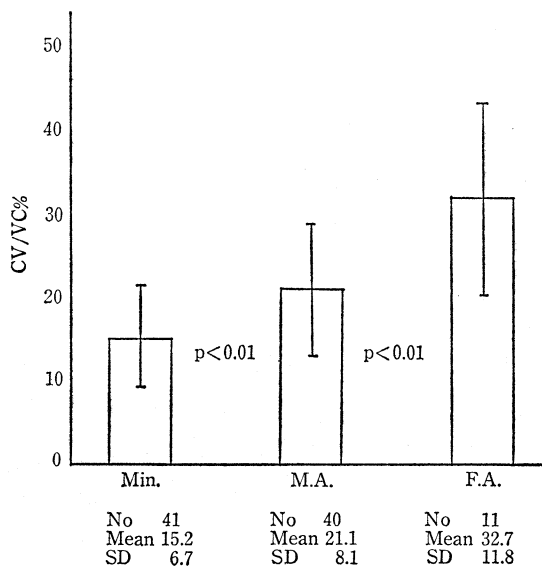


Fig. 5. Relation between extent of pulmonary tuberculosis and mean CV/VC%.

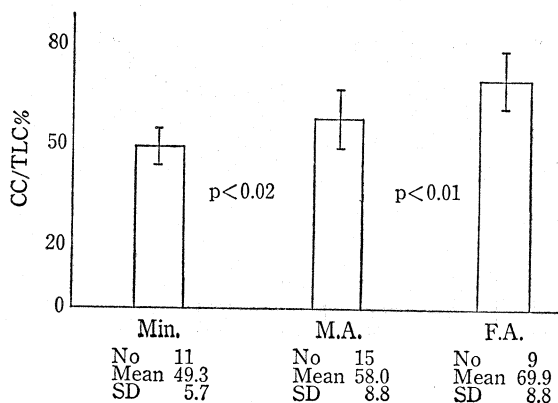


Fig. 6. Relation between extent of pulmonary tuberculosis and mean CC/TLC%.

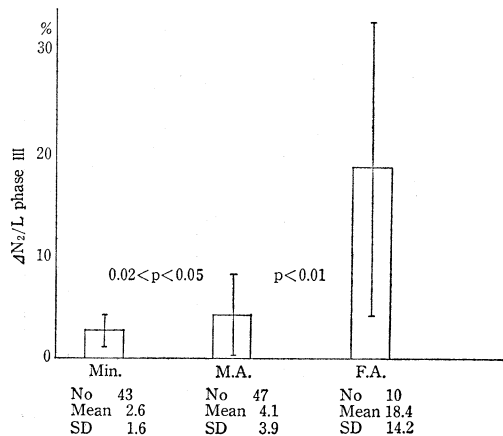


Fig. 8. Relation between extent of pulmonary tuberculosis and mean  $\Delta N_2/L$  phase III.

中年層(40~59歳), 若年層(20~39歳)に分けてみると(Fig. 2, 3),  $FEV_{1.0}/VC\%$ ,  $VS$ ,  $\dot{V}_{max 50}$ ,  $\dot{V}_{max 25}$ の回帰線は老年, 中年, 若年層すべて有意に正の相関を示し, 老年>中年>若年層の順に傾斜が急峻になり,  $\dot{V}_{max 50}$ より $\dot{V}_{max 25}$ で傾斜がやや強い。iv) 背景因子をM.A.として $\dot{V}_{max}$ (liter/sec)の平均値を各年齢層について算出し, 作図すると(Fig. 4), F-V曲線面積は老年層では中年層の約1/2, 中年層では若年層の約2/3となる。v)  $CV/VC\%$ はMin.  $15.2 \pm 6.7$ , M.A.  $21.1 \pm 8.1$ , F.A.  $32.7 \pm 11.8$ となり各群間の $p < 0.01$ で有意差を認めた(Fig. 5)。vi)  $CC/TLC\%$ は, Min.  $49.3 \pm 5.7$ , M.A.  $58.0 \pm 8.8$ , F.A.  $69.9 \pm 8.8$ となりMin.とM.A.は $p < 0.02$ , M.A.とF.A.は $p < 0.01$ で各群間に有意差をみた(Fig. 6)。vii)  $CC/FRC\%$ は, Min.  $76 \pm 12.3$ , M.A.  $84.3 \pm 11.4$ , F.A.  $94.6 \pm 8.2$ となりMin.とM.A.との間の有意差は $0.1 < p < 0.5$ で少な

Table 3. Relation between Extent of Pulmonary Tuberculosis and Closing Volume (No 100)

	CV/VC%	CC/TLC%	% $\Delta N_2/L$ phase III
Min.	(%pred.) 119.2	(%pred.) 160.9	(%pred.) 222.4
M. A.	129.1	155.3	315.3
F. A.	170.1	175.3	1,327.5

いが、M. A. と F. A. 間には  $0.02 < p < 0.05$  で有意差をみた (Fig. 7). viii)  $\Delta N_2/L$  phase III は (Fig. 8) Min.  $2.6 \pm 1.6\%$ , M. A.  $4.1 \pm 3.9\%$ , F. A.  $18.4 \pm 14.2\%$  となり、病巣範囲が高度なほど、 $\Delta N_2/L$  phase III の平均値は大きく、各群間に有意差を認めた。ix) 年齢因子を考慮した標準 CV/VC%<sup>19)</sup>, CC/TLC%<sup>19)</sup>,  $\Delta N_2/L$

phase III<sup>20)</sup> に対する比率を各群について算出すると (Table 3), CV/VC% は Min. で約20%, M. A. で約30%, F. A. で約70%, CC/TLC% は, Min. で約60%, M. A. で約55%, F. A. で約75%,  $\Delta N_2/L$  phase III は標準平均値を100とすると, Min. で約2倍, M. A. で約3倍, F. A. で約13倍となり, CV/VC%, CC/TLC%,  $\Delta N_2/L$  phase III 等の標準値に対する比率は明らかに上昇していた。x) coefficient of variation (変異係数) を Flow Rates の各指標について計算すると (Fig. 9), F. A. になるほど係数の値は大きくなるが,  $\dot{V}_{max10}$  は一定の傾向を示さなかつた。CV/VC%,  $\Delta N_2/L$  phase III などは (Fig. 10), Min., M. A., F. A. 間に一定の傾向を示さないが, CC/FRC%, CC/TLC% などでは係数の値が小さかつた。

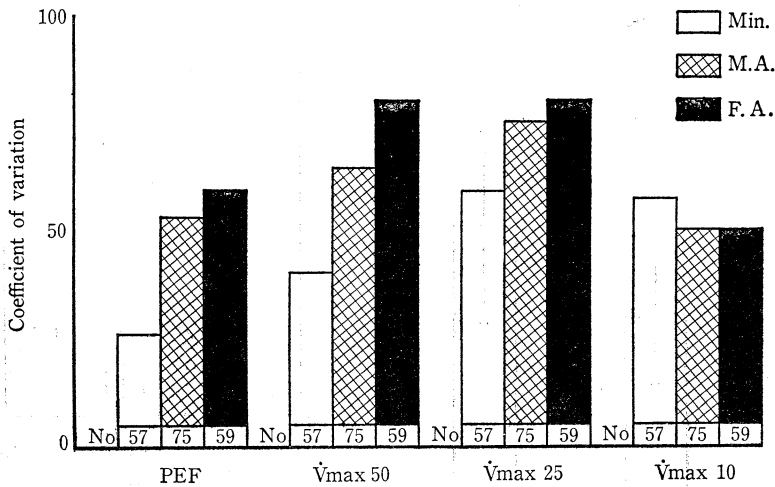


Fig. 9. Coefficient of variation for components of the flow-volume curves in patients with pulmonary tuberculosis.

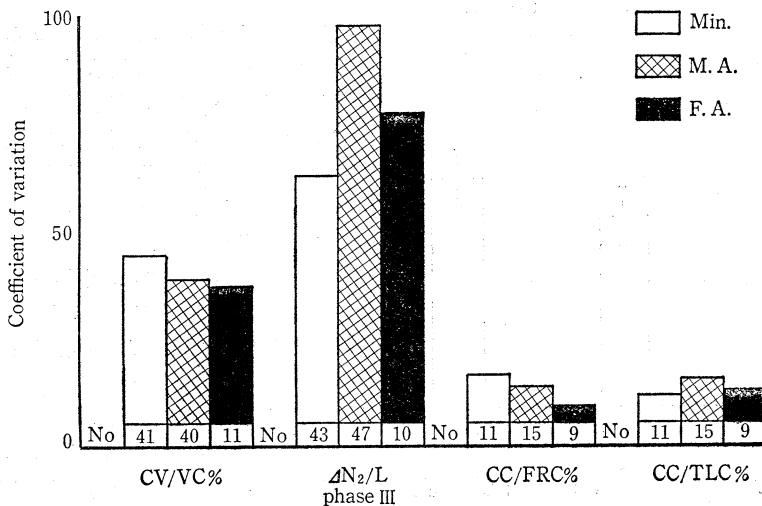


Fig. 10. Coefficient of variation for components of the closing volume test in patients with pulmonary tuberculosis.

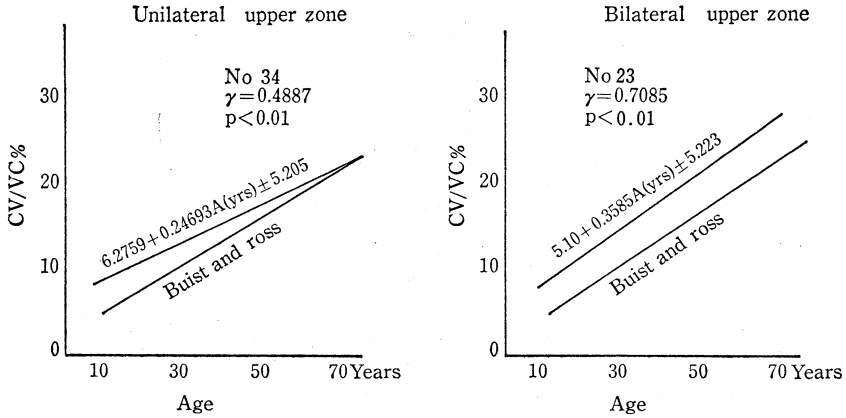


Fig. 11. Correlation between CV/VC% and age (years) in patients with pulmonary tuberculosis (Adjusted for location).

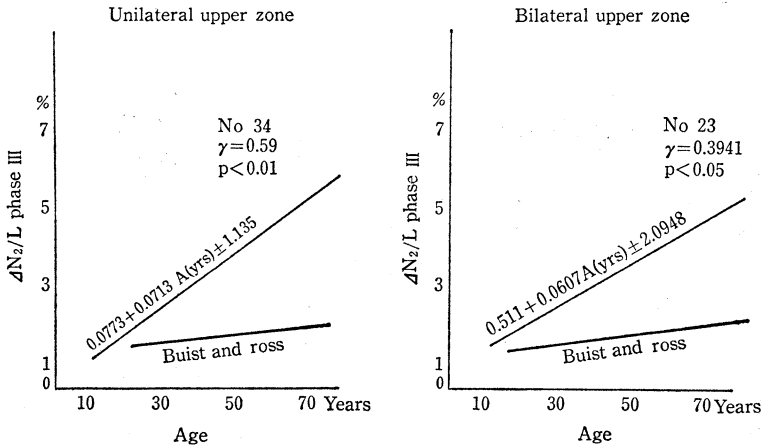


Fig. 12. Correlation between  $\Delta N_2/L$  phase III and age (years) in patients with pulmonary tuberculosis (Adjusted for location).

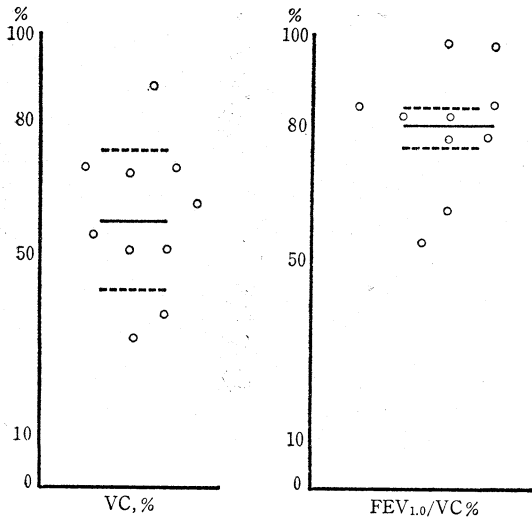


Fig. 13. VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/VC% in patients with tuberculous pleurisy.

2. 病巣部位との関係

i) 片側上肺野病変例の平均 CV/VC%は 14.3(115% pred.) で両側上肺野病変例の平均 CV/VC% は 20.4 (124% pred.)であつた。CV/VC%の年齢に対する回帰線を求めてみると (Fig. 11), 両者は正の相関を示し,  $p < 0.01$  で有意性があり, 健常者の基準とされている Buist and Ross<sup>19)</sup>による年齢回帰線と対比してみると, 片側上肺野病変例では, 加齢とともに近接しているが, 両側上肺野病変例ではやや解離している (Fig. 11)。  
 ii) 片側上肺野病変例の平均  $\Delta N_2/L$  phase III は 2.4% (202% pred.)で, 両側上肺野病変例の平均  $\Delta N_2/L$  phase III は 3.3% (251% pred.)であつたが, それぞれの年齢に対する回帰線 (Fig. 12) は, 健常者の標準とした Buist and Ross<sup>20)</sup>の年齢回帰線に対して両者とも大きく解離している。

3. 胸膜病変の CV と Flow Rates

i) 肺内病巣を合併していない胸膜病変例では, 平均 VC, %は  $58.7 \pm 15.86$ , 平均 FEV<sub>1.0</sub>/VC% は  $79.48 \pm 3.15$ で, 平均 CV/VC% は  $17.69 \pm 6.7$ (114.2% pred.),

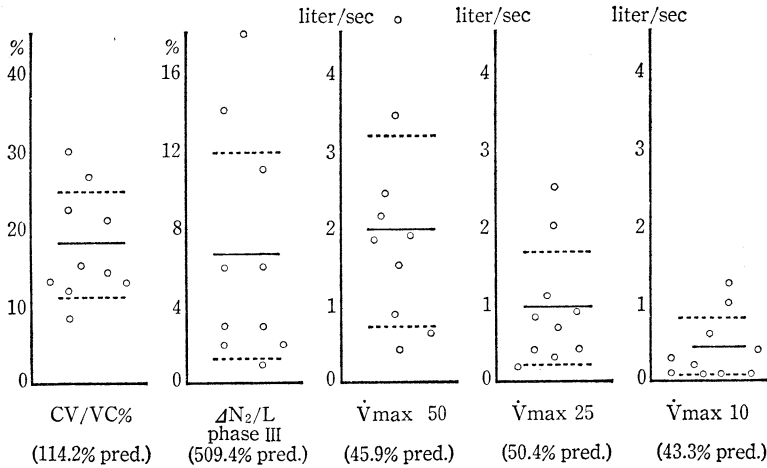


Fig. 14. Flow rates, closing volume and  $\Delta N_2/L$  phase III in patients with tuberculous pleurisy.

$\Delta N_2/L$  phase III は  $6.5 \pm 5.31$  (509.4% pred.),  $\dot{V}_{max 50}$  は  $1.95 \pm 1.24$  (45.9% pred.),  $\dot{V}_{max 25}$  は  $0.93 \pm 0.71$  (50.4% pred.),  $\dot{V}_{max 10}$  は  $0.42 \pm 0.39$  (43.3% pred.) であつた (Fig. 13, 14). ii) 背景因子を M. A. に限定して胸膜病変の影響を検討してみると (Table 4), VC, % には有意差なく, FEV<sub>1.0</sub>/VC% には有意差は少ないが, PEF,  $\dot{V}_{max 50}$ ,  $\dot{V}_{max 25}$  には有意差が大きい。iii) 胸部レ線上で明らかな気腫性変化の影響を F. A. についてみると, Flow Rates の各指標は, 気腫性変化を合併するものと, 合併しないものとの間に有意差を示さなかつた (Table 5)。

4. 外科的加療変形と CV および Flow Rates との関係

Table 4. Influence of Pleural Lesion on Pulmonary Function (No 34)

Index	P value	Significance
VC, %	$0.7 < p < 0.8$	—
FEV <sub>1</sub> % (T)	$0.05 < p < 0.1$	+
PEF	$p < 0.001$	≡
$\dot{V}_{Max 50}$	$0.01 < p < 0.02$	≡
$\dot{V}_{Max 25}$	$p < 0.001$	≡

Background M. A.

係 (Fig. 15, 16)

i) 加療変形を合併する例の CV と Flow Rates の平均値は CV/VC%  $29.3 \pm 10.3$  (166.4% pred.),  $\Delta N_2/L$  phase III  $12.82 \pm 9.3$  (957.8% pred.), CC/TLC%  $72.26 \pm 9.47$  (188.3% pred.), CC/FRC%  $98.4 \pm 10.85$ , PEF  $2.84 \pm 1.4$  (46.4% pred.),  $\dot{V}_{max 75}$   $1.98 \pm 1.11$  (34.1% pred.),  $\dot{V}_{max 50}$   $1.01 \pm 0.63$  (26.5% pred.),  $\dot{V}_{max 25}$   $0.47 \pm 0.3$  (29.3% pred.),  $\dot{V}_{max 10}$   $0.22 \pm 0.14$  (28.2% pred.) であつた。ii) 加療変形合併例の CV/VC%,  $\Delta N_2/L$  phase III の年齢に対する回帰方程式を求めた。これらの指標はいずれも加齢と正の相関を示すが, 有意性はない (Table 6)。iii) また CV/VC%, CC/TLC%, CC/FRC%,  $\dot{V}_{max 50}$ ,  $\dot{V}_{max 25}$  と  $\Delta N_2/L$  phase III の回帰線も正, 負の相関を示すが有意性はない (Table 7)。

Fig. 17 は左上肺野に軽度の散佈性病変をもつ 34 歳男子例 (A) と両側 thoracoplasty と散佈性病変をもつ 40 歳男子例 (B) との対比である。(A) の F-V 曲線は PEF よりゆるやかな下降を辿るが, (B) では PEF より急峻な下降をしている。(A) の  $\dot{V}_{max 50}$  3.8,  $\dot{V}_{max 25}$  1.1 (B) の  $\dot{V}_{max 50}$  0.7,  $\dot{V}_{max 25}$  0.2 で (B) は (A) の約 1/5 となる。Single breath N<sub>2</sub> washout curve について

Table 5. Influence of Emphysematous Change on Pulmonary Function (No 59)

	PEF	$\dot{V}_{Max 75}$	$\dot{V}_{Max 50}$	$\dot{V}_{Max 25}$	PIF
Compli.	$2.6 \pm 1.7$ (39.1)	$2.2 \pm 1.7$ (35.8)	$1.3 \pm 0.9$ (31.3)	$0.6 \pm 0.4$ (42.9)	$1.7 \pm 1.2$ (36.9)
Non-compli.	$2.7 \pm 1.6$ (40.6)	$2.0 \pm 1.3$ (32.5)	$1.0 \pm 0.8$ (24.1)	$0.5 \pm 0.4$ (35.7)	$1.6 \pm 0.9$ (34.8)
P value	NS	NS	NS	NS	NS

Background F. A.

Definition of abbreviations: NS=Not significant Compli.=Complicated



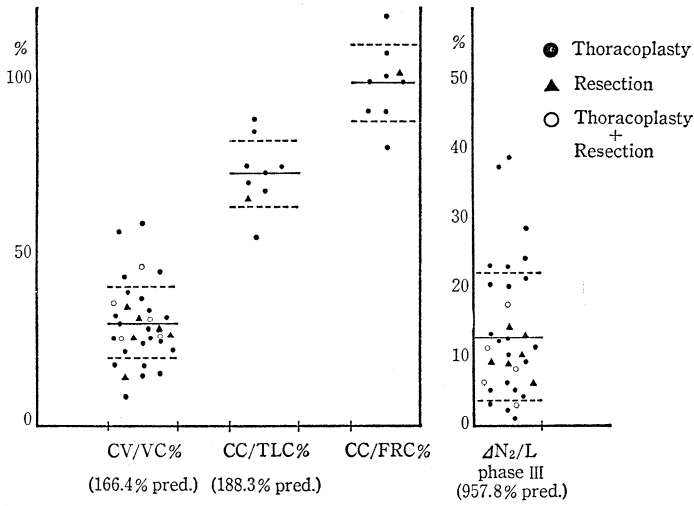


Fig. 15. Closing volume,  $\Delta N_2/L$  phase III in patients with surgical treatment of pulmonary tuberculosis.

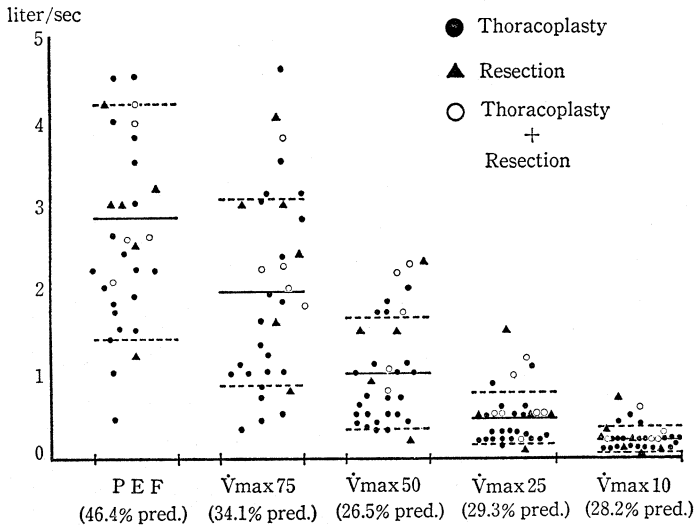


Fig. 16. Flow rates in patients with surgical treatment of pulmonary tuberculosis

Table 6. Relationships between Some Pairs of Variables in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Relationship	Patients with surgical treatment (No 28)			Patients with pleurisy and pulmonary lesion (No 30)		
	R. E.	R	P value	R. E.	R	P value
CV/VC(%) : Age (Yrs)	17.41 + 0.22A ± 10.9 (Yrs)	0.169	NS	11.61 + 0.24A ± 11.7 (Yrs)	0.298	NS
$\Delta N_2/L$ : Age (Phase III) (Yrs)	10.94 + 0.0051A ± 7.49 (Yrs)	0.006	NS	3.88 + 0.138A ± 11.28 (Yrs)	0.18	NS

Definition of abbreviations : R.E. = Regression equation NS = Not significant No = Numbers of subjects

Table 7. Regression Equation between Some Pairs of Variables in Patients with Surgical Treatment of Pulmonary Tuberculosis

Relationship	Regression equation	SEE	R	P value
CV/VC(%) : $\Delta N_2/L$ (Phase III)	$y=25.55+0.15 X$	10.23	0.46	NS
CC/TLC(%) : $\Delta N_2/L$ (Phase III)	$y=67.66+0.16 X$	7.92	0.22	NS
CC/FRC(%) : $\Delta N_2/L$ (Phase III)	$y=95.58+0.17 X$	11.35	0.16	NS
$\dot{V}$ Max 50 : $\Delta N_2/L$ (Phase III)	$y=0.89-0.012 X$	0.38	-0.37	NS
$\dot{V}$ Max 25 : $\Delta N_2/L$ (Phase III)	$y=0.42-0.004 X$	0.19	-0.28	NS

Definition of abbreviation : SEE=Standard error of the estimate

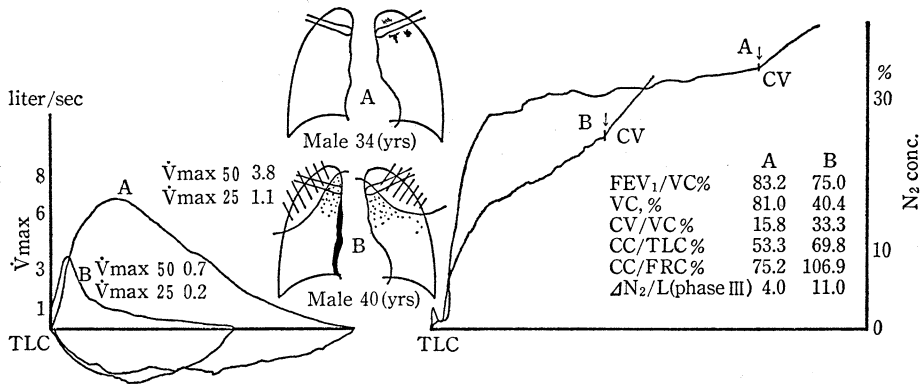


Fig.17. Comparison of flow-volume curves and single breath nitrogen washout curves in patients with pulmonary tuberculosis.

Table 8. Analysis on Patients with Pulmonary Tuberculosis with No Definite Phase IV with Rising Alveolar Plateau

Age(Years)	Sex	Chest roentgenogram findings	VC, %	FEV <sub>1.0</sub> /VC%
55	M	Bilateral, upper zone	70	79.8
75	M	Bilateral, upper zone	60	36
59	M	Unilateral, upper zone	76	70.3
56	M	Bilateral, upper zone	45	47.2
73	M	Bilateral, upper zone	60	50
67	M	Unilateral, upper zone pleurisy	68.8	69.5
46	M	Bilateral, upper, lower zone	26	78.5
36	M	Unilateral, upper zone	79.5	75.4
70	M	Unilateral, thoracoplasty	42.5	78.5
72	M	Bilateral, diffuse Unilateral, thoracoplasty	38	63.8
19	M	Bilateral, diffuse	26.5	90
69	M	Bilateral, upper zone	42.5	46.6
61	F	Bilateral, upper zone	48	64.5
51	M	Unilateral, thoracoplasty diffuse	33	82.3
60	M	Bilateral, upper zone pleurisy	35	70

は、(B)は rising alveolar plateau, (A)は normal alveolar plateau で(B)の  $\Delta N_2/L$  phase III は(A)の約3倍、(B)の CC/FRC% は100を上回っており、FEV<sub>1.0</sub>/VC% 75 に比して、CV/VC%, CC/TLC%, CC/FRC% の上昇が強く、(A),(B)の間に顕著な差異

がみられた。

5. phase IVの検出不能例<sup>2)</sup>について検討してみると、15例中8例(53%)が両側上肺野に病変を有する例であり、VC, % および FEV<sub>1.0</sub>/VC% の低下例に多い傾向がみられた(Table 8)。

Table 9. Results of Pulmonary Function Tests in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Index	VC, % $\geq$ 80	VC, % $<$ 80	VC, % $\geq$ 80	VC, % $<$ 80
	FEV <sub>1.0</sub> % $\geq$ 70 (T)	FEV <sub>1.0</sub> % $\geq$ 70 (T)	FEV <sub>1.0</sub> % $<$ 70 (T)	FEV <sub>1.0</sub> % $<$ 70 (T)
Age (Yrs)	36.4 $\pm$ 14.4	41.6 $\pm$ 10.4	58.6 $\pm$ 5.5	46.3 $\pm$ 7.1
Subjects (No)	23	8	10	10
RV/TLC(%)	43.3 $\pm$ 6.5	49.8 $\pm$ 9.4	48.1 $\pm$ 6.6	64.6 $\pm$ 9.3
CV/VC(%)	16.1 $\pm$ 7.1	22.4 $\pm$ 6.5	25.1 $\pm$ 1.7	27.4 $\pm$ 12.3
CV/ERV(%)	41.2 $\pm$ 19.8	63.4 $\pm$ 35.9	61.4 $\pm$ 7.7	131.7 $\pm$ 113.2
CC/TLC(%)	52.4 $\pm$ 7.5	60.6 $\pm$ 9.8	61.6 $\pm$ 6.4	73.9 $\pm$ 9.3
CC/FRC(%)	77.7 $\pm$ 11.5	87.1 $\pm$ 11.2	87.1 $\pm$ 5.4	98.9 $\pm$ 9.9
$\Delta$ N <sub>2</sub> /L(phase III)	2.5 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 0.5	24.3 $\pm$ 17.9
PEF(L/S)	6.2 $\pm$ 1.9	4.2 $\pm$ 2.1	4.6 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 0.7
$\dot{V}$ Max 50(L/S)	3.8 $\pm$ 1.5	1.9 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1
$\dot{V}$ Max 25(L/S)	1.7 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.05
$\dot{V}$ Max 10(L/S)	0.8 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.06

Table 10. Results of Pulmonary Function Tests in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Index	VC, % $\geq$ 80	VC, % $<$ 80	VC, % $\geq$ 80	VC, % $<$ 80
	FEV <sub>1.0</sub> % $\geq$ 70 (T)	FEV <sub>1.0</sub> % $\geq$ 70 (T)	FEV <sub>1.0</sub> % $<$ 70 (T)	FEV <sub>1.0</sub> % $<$ 70 (T)
Age (Years)	36.4 $\pm$ 14.4	41.6 $\pm$ 10.4	51.1 $\pm$ 14.7	46.3 $\pm$ 7.1
Subjects (No)	23	8	10	10
CV/VC%	118.6 (%pred.)	146.3 (%pred.)	122.3 (%pred.)	164.8 (%pred.)
CC/TLC%	156.9	166.9	138.2	192.8
$\Delta$ N <sub>2</sub> /L phase III	207.5	367.9	269.6	1,855.7
PEF	89.3	58.6	74.5	31.1
$\dot{V}$ Max 50	86.4	45.0	42.1	11.8
$\dot{V}$ Max 25	79.7	50.0	45.6	14.4
$\dot{V}$ Max 10	95.2	39.2	50.9	13.4

6. 正常, 拘束性, 閉塞性および混合性障害と Flow Rates ならびに CV の各指標との関連を検討してみると, 正常例に比べ, 拘束性障害では, Flow Rates の低下, CV の上昇を認め, 特に混合性障害にその傾向が強く, また CV/ERV%, CC/FRC% の値が100を上回るものもある (Table 9)。年齢因子を加味した標準平均 CV, Flow の値に対する比率を算出してみると (Table 10), 正常例では, CV/VC% 18.6%, CC/TLC% 56.9%,  $\Delta$ N<sub>2</sub>/L phase III 107.5%の増加にすぎないが, 拘束性障害例では, CV/VC% 46.3%, CC/TLC% 66.9%,  $\Delta$ N<sub>2</sub>/L phase III 267.9%の増加を示し Flow Rates は約1/2に減少していた。閉塞性障害例では, CV/VC% 22.3%, CC/TLC% 38.2%,  $\Delta$ N<sub>2</sub>/L phase III 169.6%の増加を示し,  $\dot{V}$ max 50,  $\dot{V}$ max 25,  $\dot{V}$ max 10は約1/2に

減少していた。混合性障害では CV/VC% 64.8%, CC/TLC% 92.8%の増加,  $\Delta$ N<sub>2</sub>/L phase III は約18倍の増加を示し, PEF は約1/3,  $\dot{V}$ max 50,  $\dot{V}$ max 25,  $\dot{V}$ max 10 は約1/5以下にそれぞれ減少していた。

#### IV. 総括ならびに考案

肺結核症の肺機能に関する諸家の報告をみると, 芳賀<sup>2)~6)</sup>は病像と関連性をもたせて, 病巣範囲の広いものほど VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/VC% の低下がみられ, 背景を一定にすると胸膜肥厚の影響はVC, %, FEV<sub>1.0</sub>/pred VC% にあらわれ, FEV<sub>1.0</sub>/VC% ではあらわれにくく, 肺気腫合併例の VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/VC%, FEV<sub>1.0</sub>/pred VC% にかんがりの低下を認めるという。加齢の影響については, F. A. では換気能諸値に年齢的差は認められず, M. A.

程度では年齢的差を認め、呼吸不全の臨床症状を呈する例の VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/pred VC% と PaCO<sub>2</sub> はよく相関すると指摘している。著者の成績でも、病巣範囲が高度になるほど VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/VC% は低下し、また VC, %, FEV<sub>1.0</sub>/VC% の低下例では RV/TLC% が増大する。これは病巣範囲が高度になるに従い、主として肺弾性拡張力の低下により最大吸気位肺活量が減少し、これに肺弾性収縮力の低下および気道閉塞などが加わるためと思われる。Hyattら<sup>12)</sup> は F-V 曲線と iso-volume pressure flow curve<sup>22)</sup> との関係を対比して、 $\dot{V}_{max}$  が出現する部分すなわち肺活量の約 75% 以下の部分を effort independent, 約 75% 以上の部分を effort dependent と呼んでいる。Meadら<sup>23)</sup> は  $\dot{V}_{max}$  出現を等圧点理論で説明し、規定因子として、肺弾性収縮力 elastic recoil pressure (Pel) と等圧点より末梢の upstream resistance (Rus) をあげた。Prideら<sup>24)</sup> は、この他に気道の compressibility を加え、また 滝島ら<sup>25)</sup> は、Pel と compressibility を同一現象とし、気管支の collapsibility と呼気閉塞点 flow-limiting segment (FLS) より末梢の気道抵抗の両者に集約されるとの見解を述べている。著者の成績では、肺結核病巣範囲が高度になるにつれ、 $\dot{V}_{max}$  は約 1/3 ずつ低下する (Table 2)。これらを前述の滝島らの見解に照合すると、病巣範囲の進展により、肺胞を含む組織の elastic recoil pressure (Pel) の低下、upstream resistance (Rus) の増加、alveolar pressure (Palv) の低下更に気道の collapsibility に代表される多くの因子が関与すると考えられる。F. A. における各肺気量域での  $\dot{V}_{max}$  の強い低下については、長野<sup>26)</sup> は effort independent 部の高肺気量域への進入を意味し、F-V 曲線の前半に mechanical property dependent 部<sup>22)</sup> の障害が、すでに反映されていると考えており、一方佐竹<sup>27)</sup> は large airway に障害があると、mechanical property dependent 部、換言すると small airway の障害が覆われてしまうとの相反する見解を述べており、今後の検討を要する点と言えよう。M. A. では  $\dot{V}_{max}$  10 に低下が強いが、upstream resistance は small airway resistance でなく、肺の elastic recoil pressure も関与するので必ずしも small airway の病変を意味しないと考えたい。F-V 曲線の effort independent 部分に対する研究は、Brown<sup>28)</sup>、滝島<sup>29)</sup> らの犬摘出肺の beads 閉塞実験、Gradinerら<sup>30)</sup> の bronchomotor tone の影響に関する retrograde catheter を用いた実験、Gelbrら<sup>31)</sup> の F-V 曲線の臨床的研究、その他数多くあるが、effort independent 部は必ずしも small airway の障害を反映するものでなく、通常肺の elastic recoil pressure または気道の compliance が大きくなると、等圧点は中枢方向に、small airway resistance が大きくなると、末梢方向に移動する。このことは肺気量の大小にも影響さ

れるので、臨床的評価には、充分注意が必要であらう。肺機能と加齢に関しては、芳賀<sup>3)</sup>、Cotes<sup>32)</sup>、Comroe<sup>33)</sup>、Cole<sup>34)</sup> らの研究があり、加齢により一般に VC, FEV<sub>1.0</sub>, FEV<sub>1.0</sub>%, MMF, 呼吸筋力、肺の elastic recoil pressure, PaO<sub>2</sub>, A-aDO<sub>2</sub>, DL<sub>CO</sub> などの低下に、RV, RV/TLC% の上昇、換気血流分布の異常などが出現してくると報告されている。著者の成績でも、FEV<sub>1.0</sub>/VC% と  $\dot{V}_{max}$  50 および  $\dot{V}_{max}$  25 は加齢とともに、その傾斜が急峻で有意の正の相関を示している。これは FEV<sub>1.0</sub>/VC% に低肺気量域、特に  $\dot{V}_{max}$  25 の値が反映することを示唆している。Cherniack<sup>35)</sup>、Bass<sup>17)</sup> および 滝島<sup>18)</sup> とも加齢により  $\dot{V}_{max}$  50,  $\dot{V}_{max}$  25 ともに低下するとしている。F-V 曲線面積も加齢により低下するが、これには large airway より small airway における変化、肺組織の脆弱化および加齢に伴う呼吸機能の変化等が強く関与するものと思われる。CV については、Hollandら<sup>14)</sup> は phase IV の始まる肺気量は dependent airway の closure が始まる肺気量と考え closing volume と命名した。また Hyattら<sup>36)</sup> は “flow limitation theory” を提唱し、強制呼出の際の flow limitation に基づく dynamic compression が phase IV の発生機序に関与するとした。現在、0.5 l/sec 以下の呼出速度では phase IV の出現は強制呼出の flow limitation より、dependent airway の closure によるものとされているが、その他肺圧量曲線の inflection-point<sup>37)</sup> との関連性も指摘されている。肺結核症における著者の成績では、病巣範囲の進展につれ、高肺気量域で CV が出現し、CV/VC%, CC/TLC% 値の大きいことがわかった。これは dependent airway から nondependent airway への rising closure の高肺気量域での発生と肺 elastic recoil pressure の減弱化が強く関与するためと思われる。LeBlancら<sup>38)</sup> は加齢により FRC はあまり変化しないが、CV は増加する。したがって CC/FRC 比は増加し、正常人の立位 (erect) では 65 歳で CC/FRC > 1, 臥位 (supine) では 44 歳で CC/FRC > 1 の現象をみると報告した。また Craigら<sup>39)</sup> は、CC/FRC 比をガス交換の指標として用い、CC/FRC 比の増加は slow space の増加、ひいては換気血流比の低下→肺内 shunt の発生を来す。CC/FRC > 1 は基準位ですでに気道閉塞状態を示唆し、それより末梢の trapped gas の吸収が起こり alveolus closure となり、ガス交換障害が著明になると言っている。著者の成績では、F. A. になるほど CC/FRC% は高くなり、100 を上回るものもあるが、これは基準位での airway closure とガス交換障害の存在を推測させ、肺の無気化をも示唆しているといえよう。alveolar plateau の sloping は肺内ガス分布が均等であれば平坦になり、ガス分布が不均等があれば傾斜を示す。この sloping の意義については、stress strain 説<sup>40)</sup>、regional<sup>20)40)</sup> ないし parallel な不均等性<sup>20)40)</sup>、

seriesの不均等性<sup>20)40)</sup>あるいはstratified inhomogeneity<sup>20)40)</sup>などが言われている。このslopingのquantitative analysisの指標である $\Delta N_2/L$  phase IIIの値は病巣範囲の進展に従って大きくなり、肺内ガス分布のinhomogeneityが強まることを示唆している。年齢因子によりnormalizeしたBuist and Ross<sup>19)20)</sup>の値に対しても、F.A.になるほど比率は高くなり、病巣範囲がCV/VC%, CC/TLC%,  $\Delta N_2/L$  phase IIIに与える影響は強い(Table 3)。Flow Rates, CV,  $\Delta N_2/L$  phase IIIの値のvariabilityはpopulation studyにおいては特に問題となる。Flow RatesをVC<sup>41)</sup>, TLC<sup>41)</sup>, 身長<sup>42)</sup>(m)で補正してもvariabilityは小さくならないとしている<sup>41)</sup>。VC, TLCは病変をもつ肺では変化するので適当でないという意見もある<sup>42)</sup>。Flow Ratesのvariation coefficientによれば、F.A.になるほどFlow Ratesのvariabilityは大きくなる(Fig. 9, 10)。 $\dot{V}_{max 10}$ でのvariabilityの大小はMin., M.A., F.A.間では少ない。CV/VC%, CC/TLC%, CC/FRC%はFlow Ratesに比して全般的にvariabilityは小さいが、 $\Delta N_2/L$  phase IIIのvariabilityは大きい。またdependent lungにおけるgravitational effect<sup>43)</sup>の効果を片側あるいは両側上肺野病変例について検討すると、gravitational effectによりRV位で吸気する場合、dependent airwayにclosureがあり、nondependent lungにガスは分布する。しかし片側、両側の上肺野、換言するとnondependent lungは病変をもつており、ガス分布は障害されるが、CV/VC%の平均値の% pred. はともに増加している。これはdependent lungにおけるairway closureの早い出現を示唆し、気管支のbronchomotor tone<sup>14)</sup>, surfactant<sup>14)</sup>, nondependent lungのoverinflationその他多くの因子の相互作用を考えさせる。Min.の片側、Min. およびM.A.の両側上肺野病変例の $\Delta N_2/L$  phase IIIは、Buist and Ross<sup>20)</sup>の年齢別の標準値に対して、片側の平均値で約2倍、両側で約2.5倍となり、regionalないしparallel inhomogeneity, stratified inhomogeneityの関与が考えられ、加齢により強まることが知られる。胸膜病変殊に癒着、肥厚と一般換気能との関係はHertz<sup>44)</sup>, Schmidt<sup>45)</sup>, Köster<sup>46)</sup>, 小高<sup>47)</sup>らの研究に詳しい。胸膜病変によりVC, M.B.C., T.L.C.が低下することが一致した成績である。芳賀<sup>2)~6)</sup>は背景因子をM.A.に限定し、肺結核症患者の胸膜肥厚の影響を年齢を一定にして比較してみると、VC,%では有意差をみるが、EFV<sub>1.0</sub>/VC%では有意差はないと述べている。著者の成績でも、VC,%は低下しているが、FEV<sub>1.0</sub>/VC%は標準値に比して低下していない。更にFlow Ratesの低下と $\Delta N_2/L$  phase IIIの増加が強いことが判明した。Flowには肺のcompliance, elastic recoil pressure, bronchomotor toneなどの諸変化が関連すると思われ、また $\Delta N_2/L$  phase III

に対しては胸膜病変に基因するcomplianceのregionalな変化による諸種のtime constant<sup>48)~50)</sup>をもつ肺胞群における換気の相違が関連すると思われる。しかし背景因子としての病変が高度に進展したもので、F-V曲線の有用性はほとんどなくなることを著者の成績で知りえた(Table 5)。肺結核症の病状の多様性については、すでに芳賀<sup>2)~6)</sup>が指摘しているように、肺実質、気管支、胸膜の結核性病変に、化学療法、外科的加療変形、更に諸種の合併症、Aging、後遺症としての呼吸不全その他など、その病変は極めて複雑多岐にわたり、それらが肺結核症の肺機能を単一でないものとしているわけである。著者の成績でも、外科的加療変形を合併する複雑な病変をもつ例のCV,  $\Delta N_2/L$  phase IIIの増加およびFlow Ratesの低下は著明であるが、CV/VC%,  $\Delta N_2/L$  phase IIIの年齢回帰直線は有意に相関せず、CVおよびFlow Ratesと $\Delta N_2/L$  phase IIIも有意に相関しないことより関連性はないといえる。

Fig. 17で示した軽度病変例(A)と両側外科的加療例(B)の2例について比較すると(B)は(A)に比して呼出早期よりFlowが強く低下し、肺気量軸に平行に近づく。(A), (B)ともに $\dot{V}_{max 50}/\dot{V}_{max 25}$ は3以上で曲線性はともに保っている。これにはtime constantの不均等性分布の関与が考えられる。(B)のalveolar plateauは肺気量軸に対して(A)をparallelとするとrisingで、 $\Delta N_2/L$  phase IIIが高値を示し、regionalないしseriesの肺内ガス分布の不均等性が強く、CC/FRC%の値から、基準位ですでに、airway closureの存在を示唆している。N<sub>2</sub>-resident gas法による成績では、CV(phase IV)が検出困難ないし検出不能を示すものは両側上肺野(nondependent lung)のほぼ全体に病変をもつ例に多い。これはMilic-Emiliら<sup>43)</sup>のgravitational effectの説明からRV位で吸気を開始するときに病変のある上肺野にガスの分布が起らないで、dependent lungにガスの分布が起り、CVが検出できなくなるためと推測される。前述したように従来、肺結核症は主としてVC,%、FEV<sub>1.0</sub>/VC%, FEV<sub>1.0</sub>/pred VC%, RV/TLC%などから換気障害のpatternが論じられてきた。しかし、これらの検出法で正常範囲しか示さない場合でも、CV,  $\Delta N_2/L$  phase IIIの増加、Flow Ratesの低下を認める症例が少なくないことがわかった。またVC,%、FEV<sub>1.0</sub>/VC%が極度に低下した例のCV, Flow Ratesはlarge airwayの障害なのかsmall airwayの障害なのか、進展した肺病変では判別が困難であり、F-V曲線とCVとの検査法の相違により、異なつた病態が反映されることも充分考えられるので、その評価には慎重な検討が必要と思われる。

## V. 結 語

肺結核症の諸因子とF-V曲線, CV, 肺気量分画, 1秒率(T), 比肺活量等を対比検討し次の知見を得た。

1. 病巣範囲の進展により,  $\dot{V}_{max}$  の低下と  $\Delta N_2/L$  phase III, CV/VC%, CC/TLC%, CC/FRC% の増加が強くなり,  $\dot{V}_{max}$  10 以外の  $\dot{V}_{max}$  の指標の variability も大きくなるが, CV,  $\Delta N_2/L$  phase III の variability には病巣範囲に関して, 一定の傾向はなく,  $\dot{V}_{max}$  に比して variability は小さい。

2. 背景をM.A.に限定した  $FEV_{1.0}/VC\%$  と  $\dot{V}_{max}$  の回帰直線の傾斜は老年層ほど急峻で, 有意に正の相関を示し, F-V 曲線面積は若年層の約1/3となる。

3. 片側上肺野病変例の CV/VC% の年齢回帰直線は正常者例の標準とされる Buist and Ross の直線に加齢により近接するが, 両側上肺野病変例では解離する。 $\Delta N_2/L$  phase III に関しては, 片側, 両側上肺野病変例ともに Buist and Ross の正常例の標準直線より加齢により解離する。

4. レ線上両側上肺野全般に濃厚な病変をもつ例に CV(phase IV) の不明な例が少なくない。

5. 胸膜病変例では, CV/VC% は軽度増加,  $\Delta N_2/L$  phase III は著増し, また  $\dot{V}_{max}$  は強い低下を示した。

6. 背景をM.A.に限定すると胸膜病変の影響は  $\dot{V}_{max}$  に現れる。F.A.を背景とする気腫性変化の影響は  $\dot{V}_{max}$  には現れず, これらの例ではF-V曲線の有用性は少ない。

7. 外科的加療変形を伴う複雑な病変例では,  $\dot{V}_{max}$  の低下, CVおよび  $\Delta N_2/L$  phase III の増加が著明である。これらでは  $\dot{V}_{max}$  および CV と  $\Delta N_2/L$  phase III との間に有意な相関性は認められなかった。

8. 肺結核症例の VC,% および  $FEV_{1.0}/VC\%$  の低下例は, 多数例で  $\dot{V}_{max}$  の低下, CV および  $\Delta N_2/L$  phase III の増加を示した。

以上, 肺結核症のF-V曲線, CVの評価には困難な点が多いが, 従来の肺機能検査に止まらず, これらの新しい検査法が肺結核症の管理上, 有用性をもつことを指摘しえた。

(本論文の要旨は第51回および第52回日本結核病学会総会において発表した。)

稿を終わるに臨み, ご指導とご校閲を賜りました恩師萩原忠文教授ならびに岡安大仁助教授, ご助言を頂いた日本大学第1内科天木一太教授, 直接ご指導頂いた国療東京病院芳賀敏彦医長に深く感謝します。またご協力頂いた国療東京病院町田和子医師, 安西栄一技師ならびに医局の諸先生および日本大学第1内科第7, 8研究室

の諸先生に感謝します。

## 文 献

- 1) 厚生省: 結核実態調査Ⅷ, 1973.
- 2) 芳賀敏彦: 肺と心, 20: 180, 1973.
- 3) 芳賀敏彦: 臨床呼吸生理, 5: 189, 1973.
- 4) 芳賀敏彦: 総合臨床, 19: 2598, 1970.
- 5) 芳賀敏彦: 最新医学, 30: 110, 1975.
- 6) 芳賀敏彦: 現代医療, 5: 529, 1973.
- 7) 長野準: 日胸, 34: 171, 1975.
- 8) 大杉隆史: 医療, 26: 47, 1972.
- 9) 松尾宗祐他: 医療, 29: 39, 1975.
- 10) Poppius, H.: Scand. J. Resp. Dis., Suppl., 65: 165, 1968.
- 11) Kokkola, K.: Scand. J. Resp. Dis., Suppl., 78: 1, 1972.
- 12) Hyatt, R.E., Schilder, D.P. and Fry, D.L.: J. Appl. physiol., 13: 331, 1958.
- 13) Dollfuss, R.E., Milic-Emili, J. and Bates, D.V.: Resp. Physiol., 2: 234, 1967.
- 14) Holland, J., Milic-Emili, J., Macklem, P.T. and Bates, D.V.: J. Clin. Invest., 47: 81, 1968.
- 15) McCarthy, D.S., Spencer, R., Green, R. and Milic-Emili, J.: Am. J. Med., 52: 747, 1972.
- 16) Anthonisen, N.R., Danson, J., Robertson, P.C. and Ross, W.R.D.: Resp. Physiol., 8: 58, 1969/70.
- 17) Bass, H.: Chest, 63: 171, 1973.
- 18) 滝島任: 日胸疾会誌, 14: 443, 1976.
- 19) Buist, A.S. and Ross, B.B.: Am. Rev. Resp. Dis., 107: 744, 1973.
- 20) Buist, A.S. and Ross, B.B.: Am. Rev. Resp. Dis., 108: 1078, 1973.
- 21) Abboud, R.T. and Morton, J.W.: Am. Rev. Resp. Dis., 111: 405, 1975.
- 22) Fry, D.L. and Hyatt, R.E.: Am. J. Med., 29: 672, 1960.
- 23) Mead, J., Turner, J.M., Macklem, P.T. and Little, J.B.: J. Appl. Physiol., 22: 95, 1967.
- 24) Pride, N.B., Permutt, S., Riley, R.L. and Bromberger-Barnea: J. Appl. Physiol., 23: 646, 1967.
- 25) 滝島任: 呼と循, 25: 19, 1977.
- 26) 長野準: 呼と循, 24: 573, 1976.
- 27) 佐竹辰夫: 呼と循, 24: 589, 1976.
- 28) Brown, R., Woolcock, A.J., Vincent, N.J. and Macklem, P.T.: J. Appl. Physiol., 27: 328, 1969.
- 29) 滝島任: 呼と循, 20: 563, 1972.
- 30) Gradiner, A.J., Wood, L. and Gayard, P.: J. Appl. Physiol., 36: 554, 1974.
- 31) Gelb, A.F., Gold, W.M., Wright, R.R., Bruch, H.R. and Nadel, J.A.: Am. Rev. Resp. Dis., 107: 50, 1973.
- 32) Cotes, J.E.: Blackwell Scientific Publications, 340, 1975.
- 33) Comroe, J.H., Forster, R.E., Dubois, A.B.: Year Book med. pub., 212, 1962.
- 34) Cole, W.H.: J. Am. Ger. Soc., 18: 589, 1970.
- 35) Cherniack, R.M. and Raber, M.B.: Am. Rev.

- Resp. Dis., 106 : 38, 1972.
- 36) Hyatt, R. E., Okeson, G. C. and Rodarte, J. R.: J. Appl. physiol., 35 : 411, 1973.
- 37) Glaister, D. H., Schroter, R. C., Sudlow, M. F. and Milic-Emili, J.: Resp. physiol., 17 : 365, 1973.
- 38) LeBlanc, P., Ruff, F. and Milic-Emili, J.: J. Appl. Physiol., 28 : 448, 1970.
- 39) Craig, D. B., Wahba, W. H. and Don, H. F.: J. Appl. Physiol., 31 : 717, 1971.
- 40) 太田保世: 呼と循, 24 : 334, 1976.
- 41) Clement, J. et al.: J. Appl. Physiol., 31 : 55, 1971.
- 42) 滝島任: 診断と治療, 63 : 1530, 1975.
- 43) Milic-Emili, J., Henderson, J. A. M., Dolovich, B., Trop, D. and Kaneko, K.: J. Appl. Physiol., 21 : 749, 1966.
- 44) Hertz, C. W.: Beitr. Klin. Tub., 112 : 446, 1954.
- 45) Schmidt, F.: Acta Tuberc. Scand., 33 : 336, 1957.
- 46) Köster, K.: Beitr. Klin. Tub., 109 : 197, 1953.
- 47) 小高進: 胸部外科, 9 : 780, 1956.
- 48) 山林一: 肺と心, 12 : 47, 1975.
- 49) Otis, A. B.: J. Appl. Physiol., 8 : 427, 1956.
- 50) 西田修実他: 呼と循, 23 : 588, 1975.