

原 著

## 肺結核症の肺胞ガス交換障害に関する実験的研究

小林宏行・志村政文・河野浩太

高村研二・新井光子・渡辺康久

杏林大学第1内科

受付 昭和54年2月9日

EXPERIMENTAL STUDIES ON IMPAIRMENT OF ALVEOLAR GAS  
EXCHANGES IN PULMONARY TUBERCULOSISHiroyuki KOBAYASHI\*, Masafumi SHIMURA, Kohta KONO,  
Kenji TAKAMURA, Mitsuko ARAI and Yasuhisa WATANABE

(Received for publication February 9, 1979)

The impairment of alveolar gas exchange in pulmonary tuberculosis was investigated with special reference to the morphologic changes of pulmonary affection.

Twenty-four mature rabbits were used. Twenty rabbits were injected with 2mg/kg of *Mycobacterium bovis* intrapulmonarily. Ten rabbits out of all the infected animals were treated with 20mg/kg of Rifampicin and 10mg of Streptomycin from the sixth week after the infection and the treatment was continued for four to six weeks. The patho-physiological changes in each group were investigated.

The obtained conclusions were as follows.

1. The values of the arterial  $P_{O_2}$  began to decrease at the fourth week after the infection, and they were aggravated with the advancement of pulmonary affection. The values of the arterial  $P_{CO_2}$  were also reduced with the appearance of hypoxemia, and hypercapnia was shown in three cases which died of the far-advanced pulmonary tuberculosis.

2. The increase in the venous-to-arterial shunt might be regarded as the most important factor of hypoxemia in tuberculosis cases without treatment. In this group, the alveolar walls were highly thickened with tuberculous inflammation and some alveolar spaces were destroyed by tuberculous affection. It was suggested that the increase in the true shunt was originated from such morphologic changes.

In the treated group, two kinds of different patterns of the impairment of alveolar gas exchange were demonstrated. One of them was the uneven distribution of the ventilation and the other was the impairment of the alveolar gas diffusion. The former might be caused by the regional differences in the compliance due to the uneven pulmonary affection. The latter depended on the decrease in the diffusion surface of alveoli. The difference of both patterns which were found in the treated group, however, was poorly understood from the viewpoint of the morphologic findings in the lung.

\* From the First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2, Shinkawa, Mitakashi, Tokyo 181 Japan.

## 緒 言

一般に肺結核の病像は、特にこれを呼吸機能障害という観点からみた場合、まことに多様でありその障害のパターンを特徴的に言い表すことは困難であるとされている。

すなわち、肺実質における滲出性病巣から線維化あるいは気腫性変化、気管支病変に起因する気道の狭窄あるいは閉塞現象、胸膜病変からの胼胝化、更には外科的侵襲による切除・胸郭変形等、これら形態学的変化の特異性により多彩な機能障害の型が呈されよう。

すでに1955年、Anno および Tomashewski ら<sup>1)</sup>は、本症における肺胞ガス交換障害について検索し、病巣の拡がりに関連し、病巣の拡がり大きいほど、A-aDo<sub>2</sub>は開大し、その原因として静脈血混合率が増加していることを報告した。

これら活動性病変の進展によるガス交換障害はともかく、今日私どもが臨床面で経験する肺結核症のそれは、むしろその多くが結核病巣治癒後の呼吸障害例に急性肺感染症等が併発して呼吸不全が顕性化された例が多いのが現状である。

かかる背景から、著者らは肺結核症の進展から更に治療までの経時的過程における肺胞ガス交換障害の型を少しく系統的に把握し、臨床的にみられる各病期における呼吸不全発生の機序を理解し、本症に基づく潜在性呼吸不全例の適切な管理に資すべく実験的検索を行なつた。

## 方 法

成熟家兎24羽を対象とした。うち4羽を健常対照群とし、残り20羽に対して予研分与のラブネル株2 mg/kgを経皮的に肺内接種した。

以後、経時的に動脈血ガス分析を行ない、Pao<sub>2</sub>が有意に低下した6週後、このうち10羽にRFP 20 mg/kg, SM 10 mg/kgの連日投与を行なつた。残り10羽は無治療結核群とし、それぞれに以下の検索を企図した。

### 1. 病態生理学的観察

本実験経過中、治療群で2例、無治療群で3例が死亡し、生理学的観察がなされた例はそれぞれ8例、7例、および健常群4例であつた。

屠殺前、まず耳動脈より動脈血を採取し、ウレタン50 mg/kgを腹腔内注入麻酔後仰臥位に固定した。次いで局所麻酔下に気管切開を行ない気道を確保し、ガラミン0.3 mg/kg静注で自発呼吸を停止させ気管切開部をレスピレーターに接続し調節器械呼吸を行なつた。呼吸調節は1回換気量30 ml、1回呼吸時間は呼気相7、吸入相3の比をもつて1分間30回の呼吸数とした。

また右外頸静脈からカテーテルを挿入し右室内圧を測定しつつ、心電図、心音図、大腿動脈圧等を監視しつつ、

恒常状態下で以下の測定を行なつた。

まず室内空気器械呼吸下の血液ガスを分析、次いで100%酸素呼吸を30分間施行し、その前後の動脈血、混合静脈血および終末呼気ガス(肺胞気)をそれぞれ採取し、A-aDo<sub>2</sub>および肺シャント率を測定した。続いて14%低酸素負荷を行ない血液ガス諸量から肺胞拡散障害の有無を検討した。

血液ガス分析はRadiometer社全自動ガス分析器を用い、また終末呼気ガスはショランダーガス分析器にておのおの測定した。

### 2. 肺の形態学的観察

以上の操作後、脱血屠殺し遊離肺の重量測定後、Weibelの方法を用いて肺を陰圧下膨張固定し組織標本作製、point counting法にて肺病変を組織計測的に定量化した。すなわち充分膨張させた肺の全肺容積に対する肺組織成分の比(正常肺組織+病変組織成分)、quantitative component in lungs, 以下Componentと略、を求めた。

計測法の詳細は、すでに著者が実験的家兎結核症で報告した<sup>2)</sup>ので省略するが、

$$\text{Component (\%)} = \frac{\text{肺内組織成分量 (\%)}}{\text{全肺容積}} (\%)$$

$$100\% - \text{Component (\%)} = \frac{\text{全肺含気量 (\%)}}{\text{全肺容積}} (\%)$$

で示されるので、機能的諸量と対比するのに便利な指標と考える。

## 成 績

### 1. 肺の形態学的変化(図1)

肺結核病変の程度は、一般に肺重量をもつて表現されているが、さきに述べたごとく、本研究では、肺実質内における病変部分も含めた組織成分含有量の比を計測・算出した。

これら値Componentは、健常肺においては健常組織成分のみで、すべて11%以下と算出され、残り89%以上は空気成分で占められていると解された。

結核肺において、Component値は、肺重量増加に伴い増加する傾向がみられ、30gの肺で20%、60g程度の肺ではほぼ45%と示された。

また、いまここで、仮に病変部分も含めて肺組織重量の比を1とおき、健常例の平均値から肺容積を100 mlとおくと

$$\text{Component} = \text{肺重量 (Lw)}$$

が成り立つ。

この式を図1に画くと、おのおの結核肺はすべてこの直線の下方に位置し、すなわち結核肺においては、気腫性変化等により肺容積が増加傾向にあることが示された。

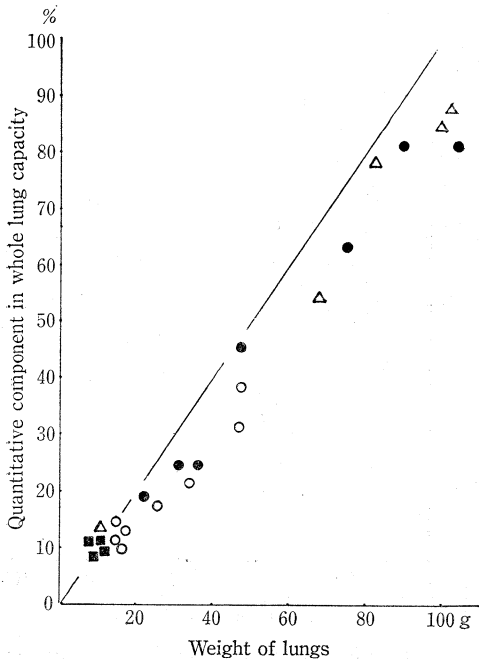


Fig. 1. Correlation of weight of lungs and quantitative component in whole lung capacity. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment, triangles; dead cases.

2. 血液ガスの経時的变化 (図2)

結核菌肺内接種後における血液ガスの変化を観察した。Pao<sub>2</sub> は接種 2~3 週後まではほとんど不変であつたが 4 週後頃より有意な低下が示され、肺病変の進展による機能的損傷が推された。また治療により多くの例で比較的早期にこれらは改善することが呈された。

Paco<sub>2</sub> は菌接種 4 週後 Pao<sub>2</sub> の低下とともにその値が低下する傾向がみられ、代償性過換気状態が観察された。一方、死亡家兎 5 例中 3 例において、本値は死亡直前急速に上昇することが見出され、すなわち本症末期において高炭酸ガス血症が観察された。

3. 血液ガス所見と肺 Component (図3)

屠殺あるいは死亡直前の室内空気自発呼吸時における血液ガス所見と肺の形態学的所見とを対比した。Component が 20% をこえると Pao<sub>2</sub> 値はそれに対応して低下する傾向がみられた。また死亡例において Paco<sub>2</sub> 上昇がみられた 3 例は、いずれも高度な低酸素血症と、Component が著しく増加した例であつた。これら家兎の肺内空気含有量は全肺容積に対して 11~21% (全肺容積—肺内病変成分量) と極度に減少しており、呼吸面積減少による高度な低換気状態が推された。

4. 肺胞ガス交換能の変化

1) 室内空気調節器械呼吸による Pao<sub>2</sub> の変化(図4, 5) 調節器械呼吸により、増大した換気不均等性が消失す

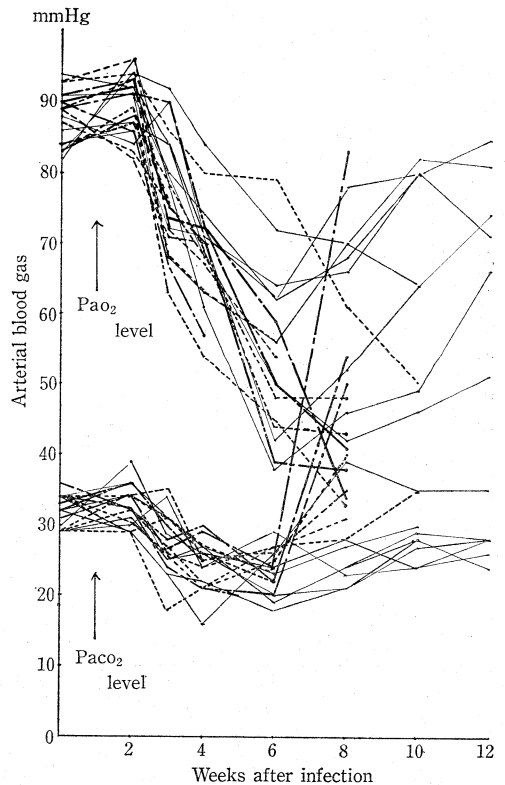


Fig. 2. Changes in arterial oxygen and CO<sub>2</sub> tensions after infection. Dotted line; tuberculous cases without treatment, solid line; tuberculous cases with treatment, chain line; dead cases.

ることから、室内空気による器械呼吸を施行し、その前後における Pao<sub>2</sub> の較差を求めた。

健常例においては、室内空気器械呼吸によつても、自発呼吸時との間に Pao<sub>2</sub> 較差はほとんどみられなかつた (+1~-2mmHg)。結核家兎で自発呼吸時 Pao<sub>2</sub> 70 mmHg 以下の例、ことに治療例において、器械呼吸により Pao<sub>2</sub> の有意上昇がみられた。すなわち、これら家兎において自発呼吸時にみられた低酸素血症の原因として、不均等換気増大が示唆された(図4)。

一方、Component との関連においては一般に Component が増加した例においてこれら較差の増加傾向が示された(図5)。

2) 100%酸素器械呼吸による Pao<sub>2</sub> の変化(図6, 7, 8)

100%酸素30分器械呼吸による Pao<sub>2</sub> の変動を知る目的で、ほぼ37°Cに加温した温水中を充分通過した100%酸素をレスピレーターにて呼吸させ、その前後における分圧を比較した。

健常例において、100%酸素30分呼吸後、Pao<sub>2</sub> 値は470~496 mmHg程度にまで上昇した。結核家兎で自発呼吸時 Pao<sub>2</sub> 値が、特に 60 mmHg 以下に低下した例においては、Pao<sub>2</sub> 値上昇は 372 mmHg 以下に抑制された(図

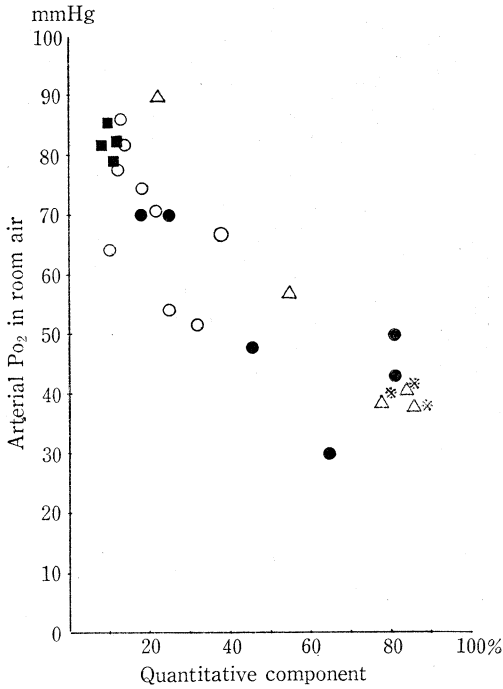


Fig. 3. Relation between  $P_{aO_2}$  and quantitative component. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment, triangles; dead cases. (\* with Hypercapnea)

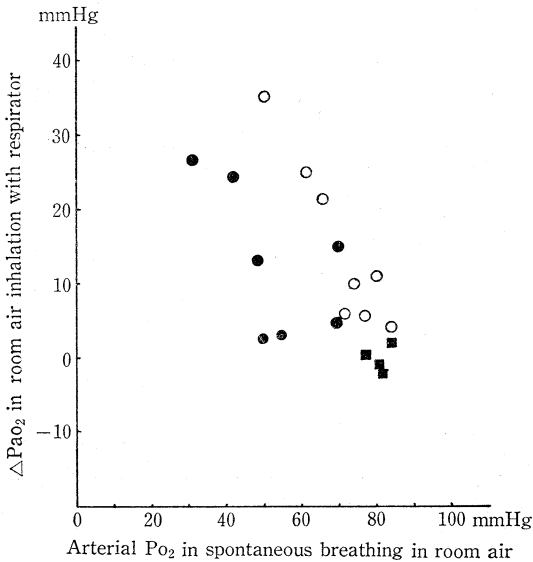


Fig. 4. Changes in arterial oxygen tension with respirator (room air). Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

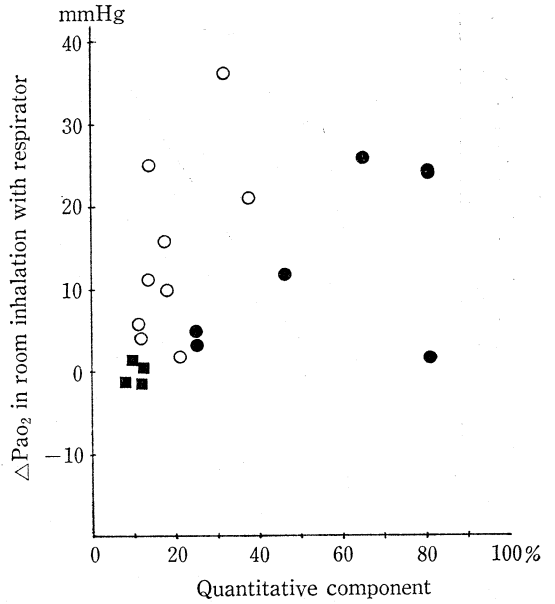


Fig. 5. Relation between  $\Delta P_{aO_2}$  in room air inhalation with respirator and quantitative component. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

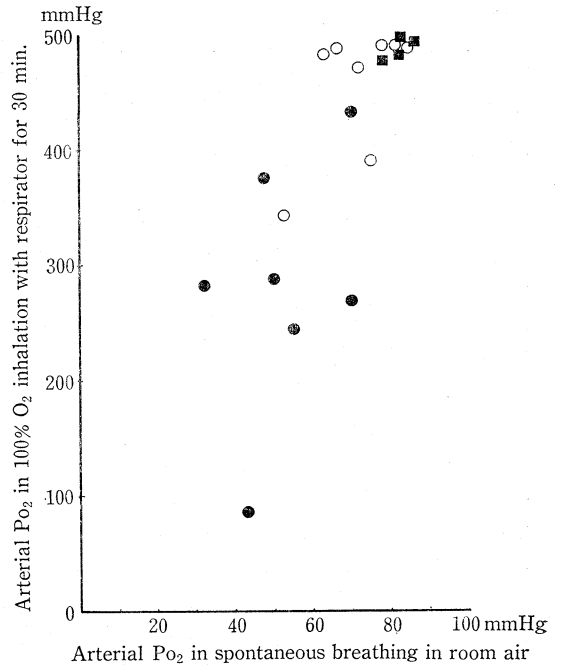


Fig. 6. Changes in arterial oxygen tension during 100%  $O_2$  inhalation with respirator for 30 min. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

6)。

この成績から、100%酸素呼吸後における動脈血および右室より採取した混合静脈血のガス分析値、肺胞気ガス等の諸量を測定し右→左シャント率を算出した。健常家兎におけるシャント率は5~11%であつたが、結核家兎、特に自発呼吸時 Pao<sub>2</sub> 値 60 mmHg 以下の例において本値は16~29%と有意に上昇した(図7)。

また、これら true shunt 率と Component の関連をみると、無治療群においては Component が増加した例ほど、本値の増加が示された。一方、治療群における本値の増加は、Component を基準にした場合、無治療群に比し軽度であつた(図8)。

これらの成績から、Pao<sub>2</sub> 60 mmHg 以下、ことに無治療群における低酸素血症発現の一因として true shunt 率増加が示された。

3) 14%酸素器械呼吸による Pao<sub>2</sub> の変化

肺拡散障害の有無を知る目的で14%酸素器械呼吸30分持続前後における Pao<sub>2</sub> の変化を観察した。

14%酸素負荷により、健常家兎での Pao<sub>2</sub> 値は自発呼吸時のそれに比し17~26 mmHg 程度の減少が示された。Pao<sub>2</sub> 70~80 mmHg 程度の治療家兎3例において、14%酸素負荷後の値は健常例に比し有意に低下し(-34~-38 mmHg)、これらの例においては拡散障害の存在が示唆された。一方、結核家兎、特に自発呼吸時 Pao<sub>2</sub>

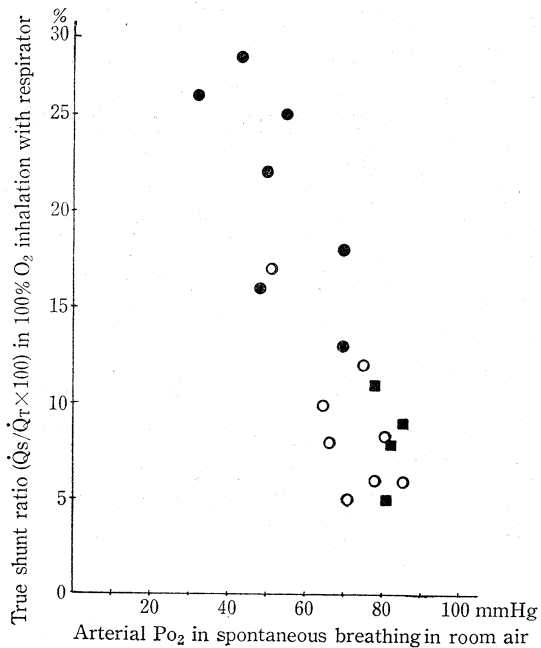


Fig. 7. Relation between "true shunt ratio" and Pao<sub>2</sub>. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

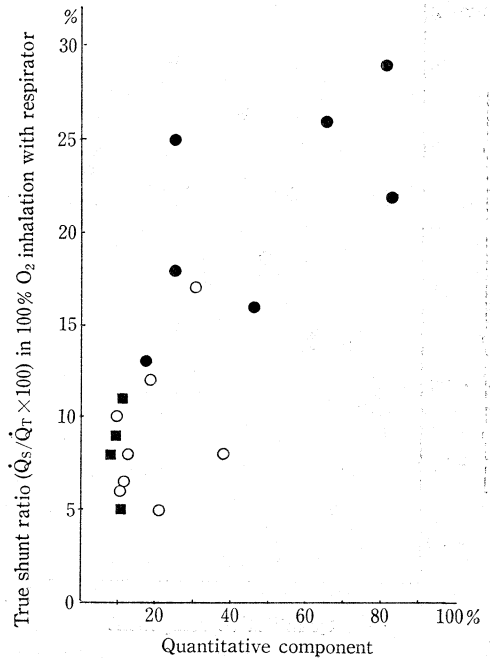


Fig. 8. Relation between "true shunt ratio" and quantitative component. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

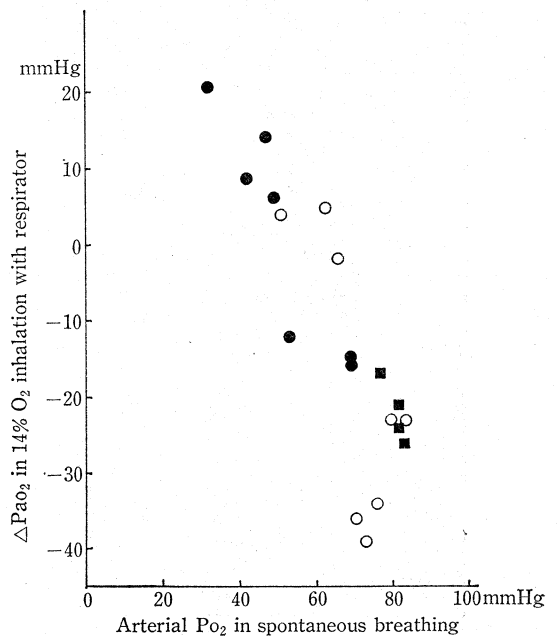


Fig. 9. Changes in arterial oxygen tension with respirator (14% O<sub>2</sub>). Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

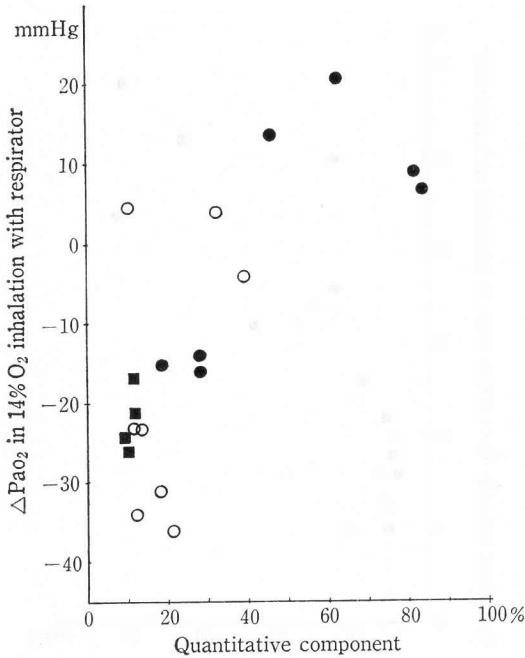


Fig. 10. Relation between  $\Delta P_{aO_2}$  in 14%  $O_2$  inhalation with respirator and quantitative component. Quadrangles; normal cases, closed circles; tuberculous cases without treatment, open circles; tuberculous cases with treatment.

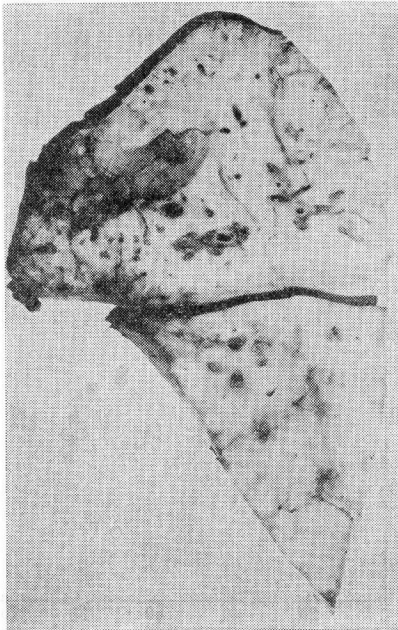


Photo. 1. The most advanced tuberculous affection is shown. In this case (No. 8), the weight of lungs was 105 g, the quantitative component 81% and the maximum air volume 19%. The alveolar low ventilation was suggested.

70 mmHg 以下の例にあつては、その値が低下した例ほど、14%低酸素負荷にもかかわらず本値は増加した(図9)。

Component との関連において、結核治療群で Component 20%以下の例6例中  $P_{aO_2}$  上昇が呈されたのは1例のみで、他は不変あるいは低下例であつた。Component 20%以上の群では、その増加に伴い14%低酸素負荷によつても  $P_{aO_2}$  は逆に増加する傾向がみられた。この原因は、自発呼吸時における低換気あるいは換気不均等性増大が、器械呼吸により改善されたことによるとみなされた(図10)。

#### 4. 各個症例の呈示(表)

実験に供した全例について、Component および生理学的諸量を示した。

症例 No. 1~4 は健康家兎の成績である。

No. 5~11 は結核治療群のそれであり、低酸素血症の原因として No. 7 を除き、すべてにシャント率増大が示された。この群の組織学的変化の特徴は、胞隔の炎症性肥厚と、結核病変による肺胞腔の破壊であつた(写真1, 2)。したがつてこれらの原因により、血流のシャント効果増大が招来されたと考えられた。また No. 7 は、換気の不均等性増大のみが低酸素血症の原因として示されたが、Component 19%と病変の程度はもつとも軽度であつた。

No. 12~18 は、菌接種6週後より治療を4~6週間持続した例である。治療により低酸素血症は、No. 12~14 で 60 mmHg 台に、No. 15~17 で 70 mmHg 台にまで回復した例であつた。これら2群の低酸素血症の原因はそれぞれ、換気不均等性増大と拡散障害とを明確に区分されたが、形態学的には、活動性病変が程度の差こそあれ小散布性に残存しており、また病巣の萎縮と周辺部の気腫化像がみられるのがともに特徴的であり、両群間の明確な差異は見出しえなかつた(写真3, 4)。なお No. 18, 19 は  $P_{aO_2}$  が正常値に復した例であり、ともに治療開始時の  $P_{aO_2}$  低下がそれぞれ 72, 64 mmHg と比較的軽度な例であつた(図2参照)。

No. 20~24 は死亡例である。20~22は無治療で経過観察中死亡、23, 24はいずれも高度進展例で治療開始2週以内に、進行する体重減少と高炭酸ガス血症を呈して死亡し、その誘因として病巣の程度に対する治療開始時期の遅れが推せられた。

## 考 案

### 1. 肺病変について

著者は、かつて実験的家兎結核症にて慢性肺性心の検討をした際、牛型菌の経耳静脈接種による肺結核症を作製した。この方法は、すでに多くの検索があること、菌量・接種方法の上で誤差が少なく比較的整つた病変が作

Table. Physiological Data in Each Case

Case	Component	Spontaneous breathing		Mechanical ventilation					Impairment of alveolar gas exchange		
		PaO <sub>2</sub>	Paco <sub>2</sub>	[room air]	[100% O <sub>2</sub> ]		[14% O <sub>2</sub> ]		Uneven venti.	Shunt	Diffusion
				PaO <sub>2</sub> ΔPaO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub> %	PaO <sub>2</sub>	ΔPaO <sub>2</sub>			
1	9	82	27	80 - 2	496	8	56	-24			
2	10	84	24	86 + 2	480	9	56	-26			
3	11	78	28	79 + 1	470	11	61	-17			
4	11	82	29	80 - 2	475	5	59	-21			
5	24	70	22	75 + 5	263	18	54	-16		*	
6	24	54	22	57 + 3	241	25	42	-12		*	
7	19	70	28	86 +16	430	13	55	-15	*		
8	81	43	31	67 +24	87	29	52	+ 9	*	*	
9	82	50	35	52 + 2	278	22	57	+ 7		*	
10	46	48	40	60 +12	372	16	62	+14		*	
11	64	33	31	59 +26	278	26	54	+21		*	
12	32	51	28	97 +36	345	17	55	+ 4	*		
13	39	66	35	87 +21	488	8	60	- 4	*		
14	10	64	30	89 +25	475	10	69	+ 5	*		
15	18	74	28	84 +10	382	12	36	-38			*
16	21	71	24	72 + 1	465	5	35	-36			*
17	11	17	28	83 + 6	487	6	43	-34			*
18	13	81	25	92 +11	492	8	58	-23			
19	12	84	34	88 + 4	486	6	61	-23			
20	14	90	36								
21	54	57	25								
22	79	39	86								
23	86	41	50								
24	89	38	54								

1~4: Normal cases. 12~19: Tuberculous cases with treatment.  
 5~11: Tuberculous cases without treatment. 20~24: Cases died of tuberculosis.

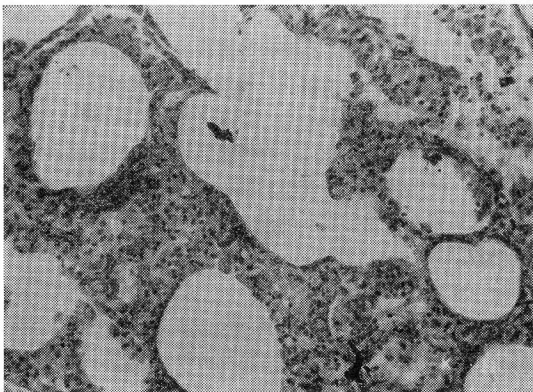


Photo. 2. The microscopic findings of case 8. The alveolar walls were markedly thickened with tuberculous infiltration and some of the alveolar spaces shrank. The true shunt ratio in this case increased to 29%. The increase in the anatomic shunt was suggested from this morphological findings.

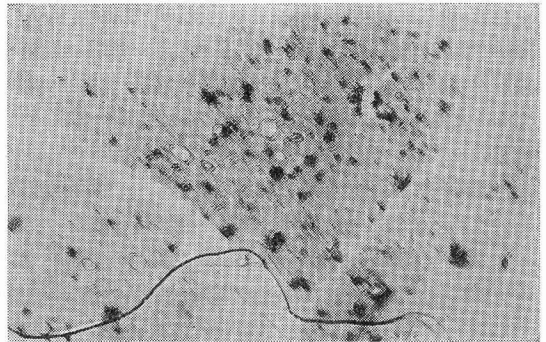


Photo. 3. Submicroscopical finding of case 14. The diffuse disseminated tuberculous affection is shown. In this case, the weight of lungs was 18 g, the quantitative component 10% and the maximum air volume 90%. The uneven compliance was suggested from this morphological findings. The hypoxemia due to uneven ventilation was found.

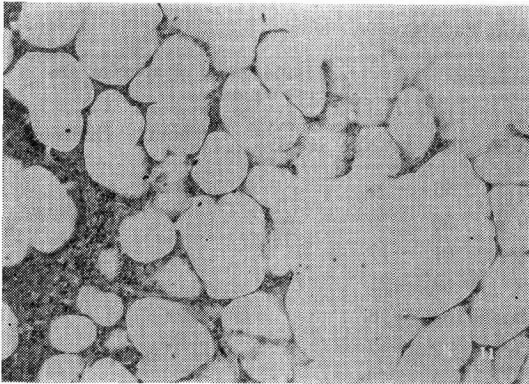


Photo. 4. The microscopic finding of case 14. The tuberculous affection was still remained and the moderately emphysematous change was found in peripheral section. The regional differences of the compliance was suggested.

製される等利点があるが、経血管的であるため全身臓器、特に肝、脾、腎等にも病変が発生し、肺においても多くの場合みられるヒト肺結核症と比し、その進展様式が異なつた病像であると考えた。

そこで今回、経皮的肺内接種法を用いたが、得られた病変は、その初期には接種部位に限局して発生、拡大し、次いで肺内に散布性病巣がはじめは粗に次いで漸次密に見出され、続く段階でこれらは互いに融合しつつ増大し、高度進展化した。一方、他臓器への侵襲は比較的少なく、肺病変が進展した中期以後に腎、肝等に限局してこれがみられることが多かつた。本接種法により肺内血行散布も否定できないわけではないが、その進展様式は経耳静脈のそれに比し、多少ともヒト肺結核症の様式に近いものと考えられる。

さて、得られた経過は菌接種4週後になり  $Pao_2$  低下が開始され、経過とともに6~10週後相当広範囲な進展病巣が得られたようである。無治療屠殺例で、Componentでみると6週以内に19~24%、8週以上で46~82%と、時を経るに従い重症化への傾向がみられた。しかしながら、経時的に基準からみた場合、必ずしも一律な病変度というわけではなく、接種後同一時期でも肺病変の程度は、ことにそれが4~8週の間では、偏差が大きかつた。本実験における「種々な程度の病巣を得る」という立場からはその目的を逸脱したものではなかつたが、今後「病像を整える」という観点からは、BCG接種等を含めて再検討の余地があるものと考えられる。

Component に関しては、すでに著者が報告しているので<sup>2)</sup>、この場での考案は省略する。

## 2. 血液ガスの変動と治療効果について

実験的家兎結核症における化療効果については、すでに Freerksen ら<sup>3)</sup> の SM, INH を中心とした方法、福原ら<sup>4)</sup> の Isoxyl, INH, TH 等をそれぞれ併用した方法

等の成績があり、形態学的変化との関連のうえで、有用な基礎的成績が得られている。今回は治療後の呼吸機能をも検索するという観点から、これらの成績を参考にし、著者がかつて Freerksen 教授のもとで行なつた成績から牛型菌にもつとも強力とみられ、かつ簡便である RFP 20 mg/kg, SM 10 mg/kg の連日併用法を選んだ。

治療開始時期は  $Pao_2$  値が全例に低下した菌接種6週後に行なつた。この時点での治療群10例の  $Pao_2$  値は62~38 mmHg と値に広い偏差があつた。このことは、肺病変の程度がさまざまなものに対して治療したことになるが、治療により  $Pao_2$  80 mmHg 以上に回復した例は、治療前  $Pao_2$  低下が軽度例であつた。また  $Pao_2$  中等度以上低下例にあつては、治療による回復傾向は呈されたものの、この程度の治療期間ではガス交換障害が残存しているという、極めて理解しやすい成績が得られた。

一方、 $Paco_2$  上昇に関して、Bates ら<sup>5)</sup> は、活動性肺結核の場合、これがかなり進展しても、 $Paco_2$  上昇を来すことは、極めてまれであるとしている。本実験成績から  $Paco_2$  上昇を呈した3例は、いずれも Component 値が76~89%と増加したものであり、換言すれば肺内空気含有量が24~11%と高度に減少したもので、生前に極度な低換気が存在した例とみられる。一方、Component 80%以上でも  $Paco_2$  上昇を呈さなかつた例もあり、この成績からみると Bates らの述べたごとく、活動性肺結核の進展によつて  $Paco_2$  上昇はなかなか招来され難いものであるといえよう。

一般に、臨床面で私どもが遭遇する呼吸不全例は、長野<sup>6)</sup>によるとその90%が基礎疾患を有するうに急性気道感染症等が併発して惹起された例であり、原病巣の進展のみによるものは極めて少ないとされている。肺結核と  $Paco_2$  上昇に関して、芳賀<sup>7)</sup>は胸膜肺腫、実質の気腫化、気道狭窄等、むしろ結核治療後の遺残性変化が重要であることを指摘しており、著者らの経験からまことに納得しやすい論述と考える。このようなことから、本実験での治療群にみられた不均等換気増大や拡散障害等の残存は、何らかのトリガーがあれば容易に高度の呼吸不全へ進展する要因として無視することができないと考えられる。

## 3. ガス交換障害について

活動性肺結核の進展は呼吸面積減少に基づく拘束性障害がその基本であるとみなされており、一方、これら病変の治癒後においては、気腫化、線維化あるいは気管支病変に基づく気道閉塞等、種々の型の機能障害が発現する。これら経過中、発現する肺胞ガス交換障害の型も、その病巣の形態学的変化によつて変遷することも考えられよう。

Anno ら<sup>1)</sup> はヒト活動性肺結核症における肺胞ガス交換能を検討し、病変の拡がりに従つて死腔換気増大に基



づく右→左 shunt 効果が増加することを報告した。また Homan ら<sup>8)</sup>は、粟粒結核において shunt 効果増大による急性呼吸不全を指摘し、死腔換気の増加を示唆した。John ら<sup>9)</sup>は活動性肺結核の場合、胞隔の壊死とともに毛細管壊死も生じ、shunt 効率上昇はみられないとしている。本実験において、無治療群における7例中6例にみられた true shunt 率増加は、Anno の成績を裏づけるものであり、その機序として形態学的所見との関連のうえで、胞隔における高度の炎症性肥厚、肺胞腔破壊による毛細管に対する無気肺効果等が挙げられる。このことは、著者らがすでに肺炎病巣極期に観察した低酸素血症の原因としての shunt 率増大<sup>10)</sup>あるいはびまん性間質性肺炎の滲出期にみられた胞隔の高度腫脹に伴う shunt 率増大<sup>11)</sup>等における機構あるいは、Fraire ら<sup>12)</sup>のいう血管周辺の肺胞腔破壊による無気肺化等に全く一致するものとみなされよう。もちろん John らのいう変化も部分的に存在し、病変の経過に伴い消長するものであろうが、この期における低酸素血症の原因としては、少なくとも上述の機序による shunt 効果増大は支配的なものと考えられる。

一方、治療群において、shunt 効果増大がみられなかつたことは、一度発生した増大が、浮腫性変化の消退により再び軽減したことも考えられるが、むしろ、線維化、瘢痕化等の形態学的所見、また現在著者らの研究室で行なっているシリコンマイクロフィルを用いた毛細管走行のうえからは、この部における肺毛細管の瘢痕化等による閉塞がより大きい因子ではないかと推される。

換気不均等性増大について、本実験中8例にその関与がみられた。一般に、不均等性増大について、末梢気道の閉塞現象または局所コンプライアンス異常等が挙げられている。今回の実験で本因子が主因であつた5例中4例は、いずれも治療群にみられたものであり、これら群における形態学的変化の共通像は軽度に残存する散布性巣状病変、その周辺の瘢痕化と気腫化等であるが、少なくとも気腫化像は肺気腫にみられるそれよりも程度は低かつた。このような所見を参考にしながら本因子の発生機序を推察すれば、本実験では気腫性変化による不均等換気増大よりもむしろ、散在する病巣と瘢痕像等に起因するいわゆる“uneven compliance による uneven ventilation”の因子がより強く関与しているものとみられよう。

Finley ら<sup>13)</sup>は肺線維症において呼吸運動に際しての局所病変の硬さの差異に基づく局所的不均等換気を指摘しており、本実験における不均等換気もおそらく同様な機構に基づいて発生したものであり、このレベルを上まわる調節器械呼吸によりそれが消失したものと推されよう。特に治療家兎における実質病変の線維化性瘢痕と相伴つて、低酸素血症発現の重要な因子と考えたい。しかしな

がら、ヒト肺結核症においては、著者らは、特に中等度進展以上の陳旧例に closing volume 上  $\Delta N_2/l$  phase III の増加を認めており、末梢気道病変あるいは気腫性変化による不均等換気増大も存在するものと考えている。

拡散障害については、膜因子によるもののほかに血流因子、肺胞表面積減少等による拡散面積減少も論じられている。著者が単純計算したところ、同一体積  $S'$  と、もとの  $n$  個の総面積  $S$  との間には、

$$S' = S \cdot [n]^{-1/3}$$

なる関係が成立し、 $S'$  は急激に減少することが示された。Katz ら<sup>14)</sup>は、化学療法前に比し、肺結核例に肺気腫による死亡が多いことから、肺結核治療後肺胞の破壊、残存肺胞の過膨張による肺気腫への移行が多いことを示唆している。一方、活動性肺結核による拡散障害は粟粒結核症では認められているが、通常の結核症においてはあまりないとされている<sup>15)</sup>。また臨床的に Simpson ら<sup>16)</sup>は肺結核治療6カ月後、運動時のみ低酸素血症を呈するものが半数以上あるとし、拡散障害の存在を推した。

本実験で14%  $O_2$  負荷による  $Pao_2$  有意低下を基準とした場合、3例にこれを認めている。これら3例は、ともに肺胞の破壊に基づく周辺の気腫性変化もみられたが、一般の肺気腫に比較すると、それほど高度でなく、また胞隔の線維性肥厚はほとんど見出せなかつた。すなわち、さきの換気不均等増大群と比較して、組織学的所見での有意性はなく、わずかに Component が低値 (11~21%) か、または低酸素血症が軽度 (71~77 mm Hg) であつた。

両群における生理学的検索で得られたガス交換障害の型のうえでの明瞭な差異が、いかなる機序により出現したかは不明という以外になく、今後肺胞表面積や肺胞数の組織計測等によつて、更に詳しくこの問題にアプローチしたいと考えている。

## 結 語

肺結核症に起因する肺胞ガス交換障害の型について、本症の進展から治療による変遷を含めて経時的観点から家兎を用い実験的に検索し、以下の結論を得た。

1. 実験的家兎肺結核症において、菌接種後病変の進展とともに  $Pao_2$  は低下し、また治療により改善傾向がみられた。
2. 活動性肺実質病変が主体である場合(無治療群)、これら  $Pao_2$  低下の主因には低換気ほかに、true shunt 率増加が示され、この原因として胞隔の高度な腫脹、肺胞腔破壊等による肺胞・毛細管距離の高度な解剖学的増加が推された。

治療群には、shunt 率増加はみられず、 $Pao_2$  低下の主因は、換気不均等性増大および拡散障害の2つが挙げられた。前者は、 $Pao_2$  低下が 51~64 mm Hg の群にみら

れ、その原因は、局所の不均等コンプライアンスに基づく不均等換気と推された。後者は  $P_{aO_2}$  71~77 mmHg 程度の群にみられ、その原因は、膜因子によるそれよりもむしろ拡散面積減少にあるように推された。

3. 肺結核における肺胞ガス交換障害の形式は、その経過、治療等によつて変化し、特に広範囲進展病巣が治癒あるいは治療途上にあるときの換気不均等性増大や拡散障害は、潜在性呼吸不全状態ともいえ、合併症等により高次の呼吸不全が顕性化される危険を有しており、その適切な管理が必要であろうと考えられる。

本研究は三井生命厚生事業団第8回「成人病研究助成」によつた。関係各位に深く感謝する次第である。

#### 文 献

- 1) Anno, H. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 71:333, 1955.
- 2) Kobayashi, H.: Jap. circul. J., 37:461, 1973.
- 3) Freerksen, E. et al.: Beitr. z. klin. Tbk., 127:386, 1963.
- 4) Fukuhara, Y. et al.: Jap. J. Tbc., 14:12, 1967.
- 5) Bates, D.V. et al.: Respiratory Function in Disease ed. 2. p.410, Phyladelphia, W.B. Saunders, 1971.
- 6) 長野準: 結核, 51:305, 1976.
- 7) 芳賀敏彦: 最新医学, 30:110, 1975.
- 8) Homan, W. et al.: Chest, 67:366, 1975.
- 9) John, G. Weg. Guenter and Welch: Pulmonary medicine p.308, 1977. J.B. Lippincott Company Philaderphia, Toront.
- 10) 小林宏行他: 臨床成人病, 6:1059, 1976.
- 11) 志村政文: 日胸疾会誌, 16:180, 1978.
- 12) Fraire, A.E. et al.: A.J.C.P., 59:636, 1973.
- 13) Finely, T.N. et al.: J. clin. Invest., 41:618, 1962.
- 14) Katz, J. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 89:673, 1964.
- 15) McClement, J.H. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 64:583, 1951.
- 16) Simpson, D.G. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 87:1, 1963.