

氏名(本籍)	いの うえ まさ き 井 上 雅 樹 (東京都)		
学位の種類	医 学 博 士		
学位記番号	博 甲 第 677 号		
学位授与年月日	平成元年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	慢性閉塞性肺疾患における肺機能検査を中心とした実験的ならびに臨床的研究 (dissertation 形式)		
主査	筑波大学教授	医学博士	小 形 岳 三 郎
副査	筑波大学教授	医学博士	秋 貞 雅 祥
副査	筑波大学教授	医学博士	草 刈 潤
副査	筑波大学助教授	医学博士	三 井 清 文
副査	筑波大学助教授	医学博士	山 根 一 秀

論 文 の 要 旨

《目 的》

肺気腫の進行を肺機能検査ではどの様に捕らえることが出来るのか、また肺気腫に気管支喘息の様な大気道閉塞状態が合併された場合、肺機能検査にはどの様な変化が表れるかを知ることは臨床的重要な問題である。しかし現在まで肺気腫の進行と肺機能検査との関連および大気道閉塞の合併が肺機能検査におよぼす影響について実験的に検討した報告は少ない。以上の観点から、本研究は純粋な肺気腫の実験的モデルを作製して、その程度および範囲が現在行われている肺機能検査にどの様に反映されるかについて検討し、さらに肺気腫存在下での大気道閉塞モデルについても検討を行った。次に実際の慢性閉塞性肺疾患症例について、安静換気時気道抵抗やCT スキャンの有用性を中心に検討を行うと共に、持続性咳嗽症例に対する各種肺機能検査の有用性についても検討を行った。

《方法ならびに結果》

A：パパインによる犬肺気腫実験モデルにおける肺機能に関する研究

A-1、実験肺気腫の段階的作製における肺機能の変化：雑種成犬にパパイン水溶液を気管支鏡を用いて片肺ずつ注入を繰り返すことにより、肺気腫の程度および範囲を拡大作製して行き、肺機能検査の経時の変化を検討した。肺機能検査は、麻酔下でスパイログラム、静肺コンプライアンス、1回呼吸窒素ガス洗いだし曲線、時限肺活量、フローボリューム曲線、ヘリウム・フローボリューム曲線、機能的残気量、気道抵抗の測定を行った。その結果、残気量、残気率、静肺コンプライア

ンスは病変が両側に拡大された後に有意な変化を認めたが、フローボリューム曲線、ヘリウム・フローボリューム曲線、気道抵抗、1回呼吸窒素ガス洗いだし曲線の諸指標は片肺病変の段階からすでに有意な変化を認めた。

A-2, 実験肺気腫における大気道閉塞の肺機能におよぼす影響：肺気腫存在下での急性の大気道閉塞が肺機能検査におよぼす影響について検討するため、パパインの注入により作製されたイヌ肺気腫モデルに、内径の異なる3種の挿管チューブを気管内に挿入して肺機能検査を行った。その結果、肺気量分画、静肺コンプライアンス、1回呼吸窒素ガス洗いだし曲線および1秒率は、大気道閉塞の程度に影響を受けなかった。一方フローボリューム曲線の指標や気道抵抗は、大気道閉塞の程度をよく反映して有意な変化を認めた。

A-3, 実験肺気腫における肺機能と形態計測成績との関連：今回作製した実験肺気腫モデルについて病理形態学的検討を行い、さらに形態計測成績（単位肺体積中の肺胞表面積）と肺機能検査との関連について検討を行った。病理学的検討ではパパイン注入肺には明らかな肺胞破壊が認められ、人における汎小葉性肺気腫に類似した肺気腫の像を示した。さらに単位肺体積中の肺胞表面積はパパイン注入の繰り返しで減少することが認められ、本実験による段階的気腫化の進行が確かめられた。残気量、時限肺活量、フローボリューム曲線、ヘリウム・フローボリューム曲線、気道抵抗等は、単位肺体積中の肺胞表面積と有意な相関が認められ、これらの肺機能検査指標が気腫化の進行と対応して変化することが確認された。

B：慢性閉塞性肺疾患症例の肺機能に関する研究

B-1, 慢性閉塞性肺疾患における安静換気時気道抵抗の有用性：慢性閉塞性肺疾患症例に非侵襲的な気道閉塞の指標と考えられている安静換気時気道抵抗を含む各種肺機能検査を行い、安静換気時気道抵抗の有用性についての検討を行った。その結果、安静換気時気道抵抗は1秒量、残気率、フローボリューム曲線の各指標等と有意な相関を示し、さらに安静換気時気道抵抗と1秒量との1次回帰線から、肺気腫では1秒量の低下に従って気道抵抗値が上昇する傾きが慢性気管支炎より大きいことが認められた。

B-2, 肺気腫における肺機能検査とCT検査との関連：肺気腫症例および正常対照例に肺機能検査とCT検査を行い、CT検査では肺気腫の定量的評価の指標としてCT値について検討を行った結果、CT値を利用して肺気腫病変の分布や広がりを知ることが可能であることが確認され、またCT値の指標は1秒量、残気率、安静換気時気道抵抗等と有意な相関が認められた。

B-3, 持続性咳嗽症例における肺機能検査および気道過敏性検査の有用性：明らかな原因がなく咳が持続する症例に対して、各種肺機能検査ならびに気道過敏性検査を用いて検討を行った。その結果、気道過敏性の亢進が認められなかった症例の多くには、ヘリウム・フローボリューム曲線等から末梢気道病変の存在が示唆された。

《考察および結論》

従来より肺気腫における気道閉塞の早期発見にはフローボリューム曲線は有力な手段であると考えられているが、今回の実験肺気腫モデルでの検討から、フローボリューム曲線ばかりでなくヘリ

ウム・フローボリューム曲線、気道抵抗、1回呼吸窒素ガス洗いだし曲線の指標は、気腫性変化を比較的早期より検出可能であり、形態計測成績とも有意な相関を認めたことから、肺気腫の進行を知る上で有用な検査であると考えられた。また肺気腫存在下での大気道閉塞の影響を知る上では、従来行われている1秒率の測定は閉塞性障害の程度を正確に把握するには適していないことが示唆され、やはりフローボリューム曲線や気道抵抗が有用な検査であると考えられた。臨床研究では、安静換気時気道抵抗は非侵襲的に気道閉塞の程度を知る上で有用であり、しかも従来の気道抵抗の測定方法では有意差がないと考えられていた肺気腫と慢性気管支炎との比較で、肺気腫の気道抵抗が慢性気管支炎よりも高値をとることが示唆された。また肺気腫においてはCT検査で病変の分布や広がりを知ることが可能であることや、気道閉塞の程度を推測することも可能であることが示唆された。さらに咳が持続する症例について検討した結果、ヘリウム・フローボリューム曲線の検査を行なうことは、肺気腫の前状態の可能性もある末梢気道病変の早期発見という点から重要であると考えられた。

審 査 の 要 旨

現在臨床的に閉塞性肺疾患の程度を知るために種々の肺機能検査が行われているが、それら検査の内どれが最も早期の肺の病変を表すかについて、動物実験モデルを用いた詳細な基礎的研究は少ない。著者はパブリンを用いて犬肺に経時的に肺気腫の範囲を拡大させることに成功し、このモデル系を用いて種々の肺機能検査を行い、従来言われているフローボリューム曲線以外にヘリウム・フローボリューム曲線、気道抵抗、1回呼吸窒素ガス洗い出し曲線が肺気腫の早期の診断に有用であることを明らかにした。また大気道域の閉塞を合併した場合においても、これらの指標が有用であることを示した。さらに著者は閉塞性肺疾患の患者においても気道抵抗等の指標がCT検査での肺気腫の程度を表す指標とよく相関することを認めた。

この様に本研究は膨大な検査成績に基づいており、その内容も豊富で、早期の肺気腫の診断に直接役立つ基礎的研究であり、臨床医学への貢献度の高い論文と考える。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。