

原 著

健常人の運動時における肺拡散能力に影響を与える諸因子についての検討

萩谷 政明 井上 雅樹 青木 弘道 富岡真一郎
 大津 格 角 昌晃 本間 敏明 長谷川鎮雄

要旨: 我々は恒常状態法による一酸化炭素肺拡散能力 ($DL_{CO}(ss)$) の安静時から運動時にかけての増加に寄与する因子について検討を行った。健常男子 10 名を対象として、安静時、50 watt の定常運動負荷時、および運動負荷時と同等の一回換気量、呼吸数、分時換気量での安静過換気時の異なる 3 つの状態において $DL_{CO}(ss)$ 、 D_m 、 V_c を求めた。 $DL_{CO}(ss)$ に関しては、運動負荷時、過換気時ともに安静時に比べて有意に増加がみられたが、運動負荷時の方が過換気時に比べて有意に増加していた。 D_m 、 V_c は運動負荷時、過換気時ともに安静時に比べて有意に増加がみられたが、 D_m では両者に有意差はなく、 V_c に関しては運動負荷時の方が過換気時に比べて有意に増加していた。50 watt の定常運動においては、過換気に起因する D_m 、 V_c の増加、および運動に伴う肺血流の増加に伴う V_c の増加が $DL_{CO}(ss)$ の増加に関与していると考えられた。

キーワード: 恒常状態法、一酸化炭素肺拡散能力、運動負荷、過換気

steady state method, $DL_{CO}(ss)$, exercise, hyperventilation

はじめに

運動時には $DL_{CO}(ss)$ が増加することが知られており¹⁾²⁾、これには換気、肺血流等の変化が関与していると考えられるが³⁾⁴⁾、どのような因子がどの程度の割合で関与してくるのかが明らかでない。肺血流にはほとんど影響をうけず換気の影響が主体であるという報告がある⁵⁾⁶⁾と同時に、かなりの肺血流の影響をうけるという報告もある⁷⁾⁸⁾。今回、我々は Bates の方法¹⁾により $DL_{CO}(ss)$ を求め、安静時と過換気時の比較、安静時と運動時の比較、さらに過換気時と運動時の比較をすることによって、運動時の $DL_{CO}(ss)$ の増加に対する換気量、肺血流量、 D_m 、 V_c 等の影響について検討した。

対象と方法

健常男子非喫煙者 10 名を対象とした (Table 1, Table 2)。 $DL_{CO}(ss)$ の測定は Morgan 社製 Transfer Test C 型を用い、呼気終末サンプリングを行う Bates の方法により施行した。機器のキャリブレーション施行後、室内気レベルの O_2 を含んだ CO 混合ガス (0.07% CO , 20.7% O_2 , N_2 バランス) を用い、安静時、運動負荷時、過換気時の条件下で測定を行った。 CO 混合ガスの吸入は安静時 4 分、運動負荷時 3 分、過換気時 3 分とし、呼気終

末の CO 濃度が一定となったことを確認して吸入を終了した⁹⁾。後日、高濃度の酸素を含んだ混合ガス (0.07% CO , 70% O_2 , N_2 バランス) を用い、同様の測定を行った。 $DL_{CO}(ss)$ 測定時にはミナト医科学社製 RM 300 i により同時に換気代謝諸量の測定も行った。運動負荷はエルゴメーター (LODE 社製 EXAMINER 400) を用い 50 watts の定常負荷 (AT 以下であり、安静時に比べて明らかに DL_{CO} が増加すると考えられる負荷量) とし運動開始 3 分後より測定を行った。過換気時には、運動負荷時の一回換気量、呼吸数、分時換気量にあわせて呼吸を行い、同様に測定を行った。呼吸数はメトロノームにあわせ、一回換気量はコンピューターの画面に breath by breath で表示される数値を見ながら指定された量にあわせた。なお、すべての測定は座位にて施行した。 PAO_2 の測定に関しては、 $PETO_2$ を求め、これを代用した¹⁰⁾。

略語表

DL_{CO} : 一酸化炭素肺拡散能力
 $DL_{CO}(ss)$: 恒常状態法により測定された一酸化炭素肺拡散能力
 $DL_{CO}(sb)$: 一回呼吸法により測定された一酸化炭素肺拡散能力
 θ : 血液ガスコンダクタンス
 D_m : 肺胞膜因子
 V_c : 肺毛細管血流量
 PAO_2 : 肺胞気酸素分圧
 $PETO_2$: 呼気終末酸素分圧
 PcO_2 : 平均肺毛細管酸素分圧

〒305 0005 茨城県つくば市天王台 1 1 1

筑波大学臨床医学系呼吸器内科

(受付日平成 8 年 5 月 2 日)

Table 1 Subject characteristics

n	10
sex	male
age (years)	28.2 ± 6.7
height (cm)	170.2 ± 5.7
body weight (Kg)	65.2 ± 10.3
Hb (g/dl)	15.0 ± 0.7

Values are means ± SD.

Table 2 Pulmonary baseline function data

	(n = 10)
VC (L)	4.52 ± 0.61
%VC (%)	108.2 ± 12.9
FEV _{1.0} (L)	3.82 ± 0.61
FEV _{1.0} /FVC (%)	85.8 ± 6.1
RV/TLC (%)	19.6 ± 4.6
DL _{co} (SB) (ml/min/torr)	25.2 ± 4.3
DL _{co} /V _A (SB) (ml/min/torr/L)	5.47 ± 0.62

Values are means ± SD.

preliminary な検討で血液ガスの数値から肺胞気式を用いて算出した PAO₂ と PETO₂ が等しいことを確認できたため、今回の検討では PAO₂ と値として PETO₂ の値を用いた。DL_{co} (ss) の値は CO の back pressure に対する補正を行った¹¹⁾。安静時、過換気時、運動時の 2 群間の各指標の有意差の検定にはウイルコクソンの符号付順位和検定を用い、p<0.05 を有意差ありと判定した。

Dm, Vc の算出

Roughton, Forster らによれば、Dm, Vc, θ の間には以下の式が成り立つ¹²⁾。

$$1/DL_{co} = 1/Dm_{co} + 1/(\theta \cdot Vc) \quad [1]$$

また θ は次のようにして算出した¹³⁾¹⁴⁾。

$$1/\theta = (1.30 + 0.0041 \cdot PcO_2) \cdot 14.6 / (Hb) \quad [2]$$

高濃度酸素吸入時は PcO₂=PAO₂ とし空気吸入時は PcO₂=PAO₂ - 5 とした¹²⁾。先に述べたように異なる二つの酸素濃度で DL_{co} を求め、上記の [1] 式 [2] 式より Dm, Vc を求めた。別の検討で、Dm, Vc を求める時に、PcO₂ の値を上記のように仮定し Dm, Vc を求めた場合と、二つの高濃度酸素吸入下 (PAO₂>200) で PcO₂=PAO₂ と仮定し Dm, Vc を求めた場合とで比較すると、Dm, Vc が同等となったため、今回の方法で θ を算出し Dm, Vc を求めることとした。

心拍出量の算出

Astrand らは健康な若年男子成人において、安静時および運動負荷時の酸素摂取量と心拍出量の関係を下記のように報告している¹⁵⁾。

$$\text{cardiac output} = 3.07 + 6.01 \cdot \text{oxygen uptake} \quad [3]$$

この式を使って酸素摂取量から安静時および運動時の

心拍出量を求めた。

結 果

Fig. 1 に肺拡散能力と心拍出量の変化を示す。DL_{co} (ss) に関しては、安静時に比べて過換気時 (p<0.01)、運動負荷時 (p<0.01) に有意に増加がみられたが、過換気時と運動負荷時を比較すると運動負荷時に有意な増加 (p<0.01) が認められた。Dm については安静時に比べて過換気時 (p<0.01)、運動負荷時 (p<0.01) とともに有意な増加を示したが、運動負荷時と過換気時を比べると有意な差は認めなかった。Vc については安静時に比べて過換気時 (p<0.01)、運動時 (p<0.01) には有意に増加していたが、運動時の方が過換気時に比べて有意に増加がみられた (p<0.01)。換気指標に関しては、運動負荷時には安静時に比べて著明な一回換気量の増加 (p<0.01)、呼吸数の増加 (p<0.01)、分時換気量の増加 (p<0.01) がみられた (Table. 3)。PAO₂ は安静時から運動時には変化は認められなかったが、過換気時には有意な増加 (p<0.01) がみられた。なお、高濃度酸素吸入時の PAO₂ はいずれの場合にも 450 torr 以上を呈していた。

考 察

安静時と過換気時の比較による検討

DL_{co} (ss) は安静時と比較し過換気時に増加が認められるが、今回の検討からその要因としては Dm, Vc の両方の増加があげられる。

Dm は単位時間、単位圧力あたりの流量である。そのため一回換気量が大きくなれば気体と膜の接触面積が大きくなり Dm が大きくなると考えられる。なお過換気時のガス分布に対する効果も Dm に影響を与えていると考えられる (過換気においては肺内ガス分布を均一にし Dm を増加させる効果と層状不均等により Dm を減少させる効果があると考えられる)。

Donevan ら¹⁶⁾や MaGregor ら¹⁷⁾は過換気時に肺血流が増加すると述べている。これは肺気量の増加による肺胞外血管の拡張がその主因と考えられ、過換気時にはこの肺胞外血管の血流の増加に伴い肺毛細血管 (肺胞内血管) の拡張が生じることが推測され、そのために Vc が増加すると考えられる。

安静時と運動時の比較による検討

安静時に比べて DL_{co} (ss) が増加しているが、今回の検討からその要因としては Dm, Vc の両方の増加があげられる。これは再呼吸法を用いた Hsia らの検討¹⁸⁾と同様の結果となっている。

Vc が運動時に増加しているのは、運動時に肺血流が増加していること関連があると考えられる。運動時において、Vc は心拍出量の増加に伴って直線的に増加する

Table 3 Changes ventilatory parameters

	Rest	Exercise	Hyperventilation
V_T (ml)	737 ± 251	1407 ± 558 *	1372 ± 477 *
f (/min)	17.3 ± 4.5	23.2 ± 6.8 *	23.5 ± 6.7 *
\dot{V}_E (L)	12.52 ± 2.24	29.77 ± 6.98 *	30.38 ± 6.41 *
\dot{V}_{O_2} (ml/min)	304 ± 44	966 ± 106 *	339 ± 65 §
P_{AO_2} (torr)	103.5 ± 9.5	102.5 ± 6.4	130.5 ± 3.4 * §

Values are means ± SD.

V_T ; tidal volume, f; respiratory rate.

\dot{V}_E ; minute volume.

\dot{V}_{O_2} ; oxygen uptake, P_{AO_2} ; alveolar oxygen pressure.

*; p < 0.01 compared with the value at rest.

§; p < 0.01 compared with the value in exercise.

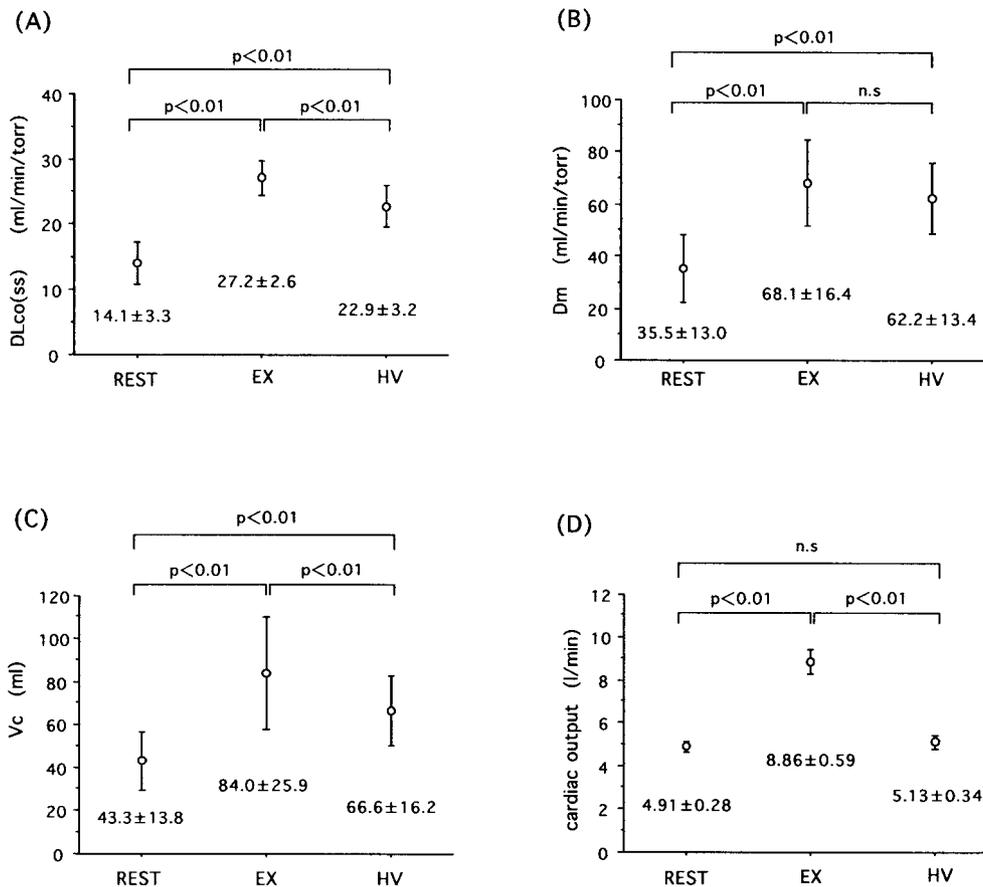


Fig. 1 Changes in DLco (ss), Dm, Vc, and pulmonary blood flow from rest to exercise and during hyperventilation (n=10). EX; exercise, HV; hyperventilation. Values are means ± SD. Error bars are 1 SD.

と言われている¹⁹⁾。DLco (sb) を測定した Johnson らの報告では、肺血流の増加に伴って Vc の増加がみられている²⁰⁾。再呼吸法で測定を行った Hsia ら^{18, 21)}、および Sackner²²⁾ らも肺血流に伴って Vc が増加することを報告している。

DLco (ss) は換気・血流比 (\dot{V}_A/\dot{Q}) および拡散能力・血流比 (D/Q) の不均等分布に影響され過小評価される。健常人を対象とした我々の検討では、 \dot{V}_A/\dot{Q} および

D/Q の影響をうける AaDO₂ は、安静時平均 5.5 torr、50 Watt の定常運動負荷時平均 8.0 torr と運動により著変なく、他の報告からも 50 Watt の運動であれば安静時と比べて増加はないと考えられる²³⁾⁻²⁶⁾。これより、今回の検討においては、 \dot{V}_A/\dot{Q} および D/Q は安静時から運動時にかけて著変ないことが示唆される。

運動負荷時には体温が上昇している可能性があり、それにより θ が変化している可能性がある。温度が一度変

化すると θ が2.5%変化するとされる²⁷⁾。Nielsenらはergometerを使って75 wattの運動を行ったが、5~10分程度の運動では直腸温の変化は見られなかったと報告している²⁸⁾。またLambertsenらは、ergometerを使って平均125 wattの運動を行った時に、運動開始から5分経過したところでの平均の直腸温の上昇が0.09度であったことを示している²⁹⁾。今回の検討では負荷量は彼らが用いたものよりも小さく50 wattであり、温度変化は彼らの報告よりもさらに小さいと推測される。また実際に我々が運動前後で計測した腋窩の体温計測では運動前後においてほとんど変化は見られなかった。それゆえ、今回の検討において体温変化の θ への影響はほとんどないと推測される。しかし運動を長時間継続すれば体温の上昇が認められ θ に影響が出てくることが予想され^{28, 29)}、体温による θ の補正が必要であると考えられる。

運動時にはcapillary transit timeが減少する。しかしDLcoには低下は認められず、実際にはDLcoは増加している。この原因としては、capillary transit timeの減少により毛細血管終末の拡散物質の分圧は低下する可能性がある(COの場合にはHbと親和性が高いため変動が少ない)が、肺血流の増加のために全体として拡散物質の毛細血管への移動が増加したためと考えられる。

過換気時と運動時の比較による検討

次に、過換気時と比べると運動負荷時にDLco(ss)がより増加を示している。Dmに関しては2群で有意な差はみられないが、Vcについては運動時に有意に増加している。

Dmに有意差がみられていないということはDmが換気量に依存していることを示唆していると考えられる。また、運動時と過換気時のDLco(ss)の差は主にVcの増加の違いによっていると考えられ、これは肺血流の違いと関連していることが示唆される。

結 論

50 wattの定常運動においては、Dm,Vcに関して言えば、運動に伴う過換気に起因するDm,Vcの増加、および運動施行時の肺血流の増加に伴うVcの増加の両方が加算されDLco(ss)の増加につながることが示唆された。

文 献

- 1) Bates DV, Boucot NG, Dormer AE: The pulmonary diffusing capacity in normal subjects. *J Physiol* 1955; 129: 237-252.
- 2) Jebavy P, Widimsky J: Lung transfer factor at maximal effort in healthy men. *Respiration* 1973; 30: 297-310.

- 3) Rampulla C, Marconi C, Beulcke G: Correlations between lung transfer factor, ventilation, and cardiac output during exercise. *Respiration* 1976; 33: 405-415.
- 4) Jebavy P, Hurych J, Widimsky J: Relations of pulmonary diffusing capacity to ventilation and haemodynamics in subjects. *Respiration* 1977; 34: 152-161.
- 5) Turino GM, Brandfonbrener M, Fishman AP: The effect of changes in ventilation and pulmonary blood flow on the diffusing capacity of the lung. *J Clin Invest* 1959; 38: 1186-1201.
- 6) Ross JC, Frayser R, Hickman JB: A study of the mechanism by which exercise increases the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1958; 37: 926.
- 7) Anderson TW, Shephard RJ: The effects of hyperventilation and exercise upon the pulmonary diffusing capacity. *Respiration* 1968; 25: 465-484.
- 8) MacNamara J, Prime FJ, Sinclair JD: The increase in diffusing capacity of the lungs on exercise. *Lancet* 1960; 20: 404.
- 9) Bates DV: The uptake of carbon monoxide in health and in emphysema. *Clin sci* 1952; 11: 21.
- 10) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principles of exercise testing and interpretation. 2th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1987; 128.
- 11) Linderholm H: On the significance of CO tension in pulmonary capillary blood for determination of pulmonary diffusing capacity with steady state CO method. *Acta Med Scand* 1957; 156: 413.
- 12) Roughton FJW, Forster RE: Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining the rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of the pulmonary membrane and volume of blood in lung capillaries. *J Appl Physiol* 1957; 11: 290-302.
- 13) Krawiec JA, Forster RE, Gottlieb TW, et al: Rate of CO uptake by human red blood cells (Abstract). *Federation Proc* 1983; 42: 993.
- 14) Forster RE: Diffusion of gases across the alveolar membrane. *The respiratory system. Vol. 4. Gas exchange. In: Handbook of physiology, 1987; 71.*
- 15) Astrand PO, Cuddy TE, Saltin B, et al: Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 1964; 19: 268-274.
- 16) Donevan RE, Anderson NM, Sekelj P, et al: Influence of voluntary hyperventilation on cardiac output. *J Appl Physiol* 1962; 17: 487-491.
- 17) MaGregor M, Donevan RE, Anderson NM: Influ-

- ence of carbon dioxide and hyperventilation on cardiac output in man. *J Appl Physiol* 1962; 17: 933-937.
- 18) Hsia CCW, Mcbrayer DG, Ramanathan M: Reference value of pulmonary diffusing capacity during exercise by rebreathing technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 658-665.
- 19) Cotes JE: Lung function. Fifth edition. Blackwell scientific publications, 1993; 295.
- 20) Johnson RL Jr, Spicer WS, Bishop JM, et al: Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *J Appl Physiol* 1960; 15: 893-902.
- 21) Hsia CCW, Herazo LF, Ramanathan M, et al: Cardiopulmonary adaptations to pneumonectomy in dogs 4. Membrane diffusing capacity and capillary blood volume. *J Appl Physiol* 1994; 77: 998-1005.
- 22) Sackner MA, Greenelch D, Heiman MS, et al: Diffusing capacity, membrane diffusing capacity, capillary blood volume, pulmonary tissue volume, and cardiac output measured by rebreathing technique. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 157-165.
- 23) Whipp BJ, Wasserman R: Alveolar-arterial gas tension differences during graded exercise. *J Appl Physiol* 1969; 27: 361-365.
- 24) Wasserman R, Kessel ALV, Burton GG: Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol* 1967; 22: 71-85.
- 25) Hansen JE, Vogel JA, Stelter GP, et al: Oxygen uptake in man during exhaustive work at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* 1967; 23: 511-522.
- 26) Cruz JC, Hartley LH, Vogel JA: Effect of altitude relocations upon AaDO₂ at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 1975; 39: 469-474.
- 27) Carsen E, Comroe JH: The uptake of carbon monoxide and of nitric oxide by normal human erythrocytes and experimentally produced spherocytes. *J Gen Physiol* 1958; 42: 83-107.
- 28) Nielsen B, Nielsen M: Body temperature during work at different environmental temperature. *Acta physiologica scandinavica* 1962; 56: 120-129.
- 29) Lambertsen CJ, Owen SG, Wendel H, et al: Respiratory and cerebral circulatory control during exercise at .21 and 2.0 atmospheres inspired pO₂. *J Appl Physiol* 1959; 14: 966-982.

Abstract

Factors Contributing to an Increase in DLco (steady state) after Exercise in Healthy Men

Masaaki Hagiya, Masaki Inoue, Hiromichi Aoki, Shinichiro Tomioka,
Itaru Otsu, Masaaki Sumi, Toshiaki Homma and Shizuo Hasegawa

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba.

1-1 Tennodai 1 Chome, Tsukuba, Ibaraki, 305-0005, Japan

We studied factors contributing to an increase of DLco (steady state) from rest to exercise in 10 healthy men. DLco (ss), Dm, and Vc were measured under three different conditions, rest, constant load exercise (50 watts), and hyperventilation (equal to the tidal volume and respiratory rate of exercise). DLco (ss) increased significantly during exercise and hyperventilation compared with at rest. DLco (ss) also increased significantly during exercise, compared with hyperventilation. During constant load exercise (50 watts) increased Dm and Vc, caused by increased ventilation, together with increased Vc caused by increased pulmonary blood flow resulted in an increase in DLco (ss).