



呼吸器画像を4次元的に理解する 第4回 形態形成にもとづいて肺の構造を理解する

北岡 裕子

株式会社 JSOL エンジニアリング事業部 学術顧問

はじめに

今号より3回にわたり、呼吸器系の構造機能について概説する。肺のような複雑な構造も、1個の受精卵からはじまる形態形成の過程の結果である。形態形成の過程がわかれば、臓器を再構成することが可能になる。細胞工学的な方法で直接作成する方法もありうるが、形態形成過程を幾何学的にモデル化し、計算機内に再構成する方法もある。形態形成過程をすべて観察することはできなくとも、既知の観察事実と実験事実に基づいて、幾何学的な変換過程を構築することは可能である。形態形成過程という時間軸をもつ4次元モデルである。

肺は気道系と肺胞系に大別される。肺全体の容積の約90%が肺胞系、約5%が気道系、約5%が血管系である。気道系は空間占拠率が低いため、鋳型標本や3D画像でその外観が容易に観察できる。しかし、空間をすきまなく埋めている肺胞系のしくみを理解するのは容易ではない。そのため、肺胞構造に関する誤解が誤解のまま成書に掲載されていることがまれではない。たとえば、図1は、New England Journal of Medicineに掲載されたARDSの総説¹⁾の中で用いられた図で、多くの研究者が転載、転用している。呼吸生理学の教科書には、換気メカニクスを説明するために、肺胞系全体が1個のバルーンに、気道系全体が1本のチューブに置換された模式図が登場する。その模式図に倣って作成された図なのであろう、1本の細気管支に1個の肺胞が付着している。しかし、実際には、ヒトの終末細気管支にはざっと10,000個の肺胞が連なっている。最終呼吸細気管支であっても、約1,000

個の肺胞が連なっている。この図の肺胞の大きさは細気管支の直径の5倍程度である。細気管支径を約0.5mmとすれば、肺胞は直径約2.5mmの巨大な(!)単一気腔、ということになる。上皮細胞やマクロファージなどが詳細に描かれているにもかかわらず、それらの細胞が存在する場である肺の末梢構造がおどなりなのは、論文著者の関心が細胞レベルにあるためだろう。図1の右半分には、ARDSの際の形態学的変化(肺胞壁の肥厚、肺胞容積の減少、滲出液貯留)が描かれているが、悲しいかな、正常構造の記述が誤っているのであるから、病的構造の記述も誤りである。さらに悲しむべきは、この図のどこが誤りなのかわからない呼吸器専門医が少なくないことである。敢えて言う「肺胞、知らざるを知れ」。

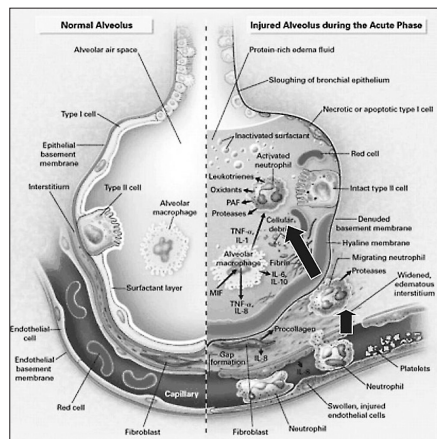


図1. ARDSにおける肺胞病変の模式図(文献1より転載)

連絡先：〒460-0002 名古屋市中区丸の内2-18-25
株式会社 JSOL エンジニアリング事業部 学術顧問 北岡 裕子
TEL：052-202-8181 FAX：052-2028172

1. 気道系の形態形成

気道系は、中枢から末梢まで、サイズは異なるものの同じような分岐パターンが繰り返される。このような幾何学的性質を自己相似性といい、Mandelbrotにより、フラクタルと命名された²⁾。自己相似性は生物の形態形成でよく見られるもので、物理学的条件が同じであればサイズに関係なく同じ形状が繰り返されるのは、成長する生物にとってきわめて有利な戦略である。自己相似的な分岐によって、臓器全体にくまなく分布する物質輸送システムが実現される。第1回講座で紹介したKitaokaの気道モデルも、サイズに無関係の分岐ルールを繰り返し適用することによって作成されたものである。

気道の形態形成は、胎生3週に前腸に生じた窪み(気管原基)から始まる(図2)³⁾。気管原基は左右、上下に分岐し、15週までに平均20回以上の分岐を繰り返す(腺管期)。その後、気道の最末梢部分が拡張変形して肺胞管が形成され(網管期、囊胞期)、さらに、誕生直前から小児期にかけて肺胞が形成される(肺胞期)⁴⁾。腺管期から肺胞期までの模式図と実画像を図3に示す。肺胞系の形状がドラスティックに変化するのとは対照的に、気道系はそのまま相似的に拡大し、成体になる。

筆者は1994年、ベルン大学解剖学教室に客員研究員として在籍中、Weibelらとともに、ヒト胎児肺標本の連続薄切標本から気道系の3次元再構成を行ない、気道樹先端の個数を3次元空間で算定

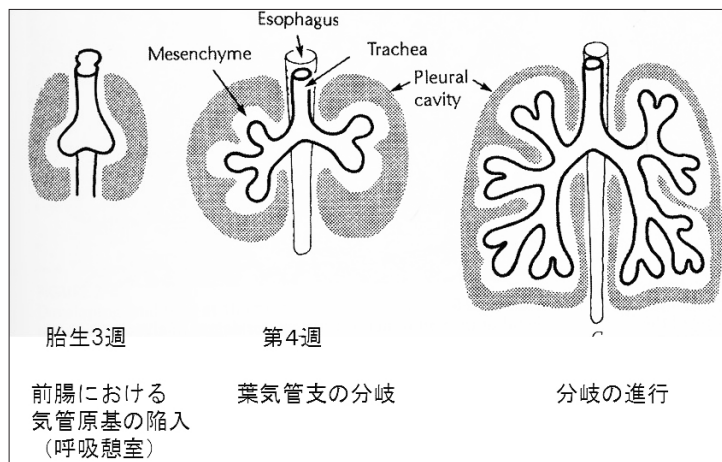


図2. ヒト胎児肺の形態形成過程(文献3より転載)

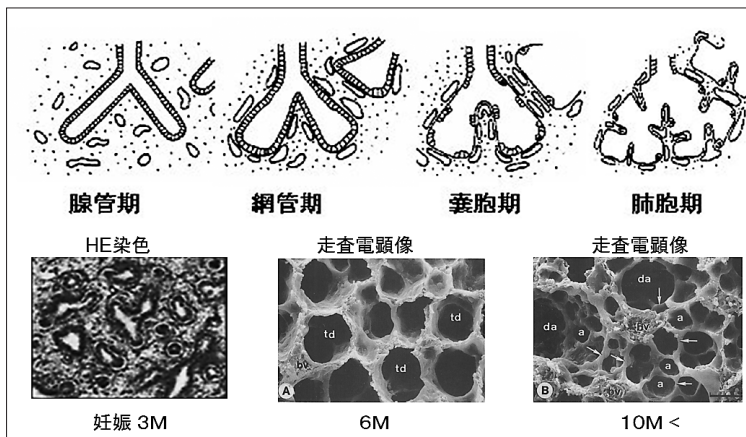


図3. 腺管期から肺胞期までの形態形成過程(文献4より転載)

することで、分岐系の成長を定量化した⁵⁾。その結果、成人の肺胞嚢に相当するレベルまでの分岐が腺管期までに達成されること、網管期では肺胞管壁の拡張と蛇腹状の変形が起こることを明らかにした。つまり、呼吸細気管支までの気道樹の成長は、腺管期までは、分岐数の増加と容積の増加の双方でなされるが、網管期以降は、分岐はそのままに、容積と表面積が増大していく。図4は、腺管期までの過程を簡単なシミュレーションで示したものである。最終枝の数が、妊娠週数の指数関数であらわされている。

自己相似的な分岐を繰り返す物理現象として粘性突起 Viscous Fingering が知られている⁶⁾。水と空気のような粘性の著しく異なる2つの流体が溶け合わずに接しているとき、粘性の低い流体に圧力をかけると、分岐を繰り返す樹状パターンができる⁶⁾。気道の成長は気道上皮を取り囲む間葉組織との相互作用により誘導されることが知られている。したがって、気道分岐の形態形成を、気道内腔を満たす低粘性流体 (=羊水および気管支腺の分泌液) とその周囲の極めて粘性の高い間葉組織との間に生じる粘性突起現象とみなすことができる。気道の成長が始まる時期は、母体の羊水が胎児の前腸内腔に侵入する時期と一致している。種によって分岐パターンが異なるのは、間葉組織の物理化学的組成によって説明できるかもしれない。

2. 末梢気道はなぜ細い?

気道は末梢に行くほど細くなっている。終末細気管支の内径は最大吸気位で0.5mm程度である。呼吸生理学の教科書によると、正常者でも荷重部の末梢気道は閉塞しやすく、COPDでは末梢気道閉塞がより強く起こるとされている。しかし、もしも本当に末梢気道が閉塞しやすいのであれば、なぜ、太い末梢気道が進化の過程で選択されなかったのか?たとえば、内径1mm以下の末梢気道がすべて1mmの内径を持つとしたら、気道の総容積は約1.3倍になる。その分だけ死腔容積が増加し、肺胞系の容積が減少するのであるが、もともと気道容積は肺の総容積の5%に過ぎないのであるから、わずか2%弱の肺胞が減少するに過ぎない。末梢気道が細いのは、それなりの理由があるのではないか?

庭の水撒きをするとき、遠くまで水を飛ばすには、ホースの出口を指で押さえて小さくすればよい。ホースの断面積を小さくすることで流速 (=流量 / 断面積) が大きくなり、遠くまで飛ぶのである。これと同じことが肺内でも起こっていると考えられる。口から吸入された酸素は気流に乗って肺胞領域まで運ばれる。安静吸気中の気管での流速は約2m/sなので、0.2秒以下で肺内気道に至る。しかし、内径2mm以下では、流速も10分の1以下となり、吸息時間(1-2秒間)の間に肺胞領域まで到達しないこと

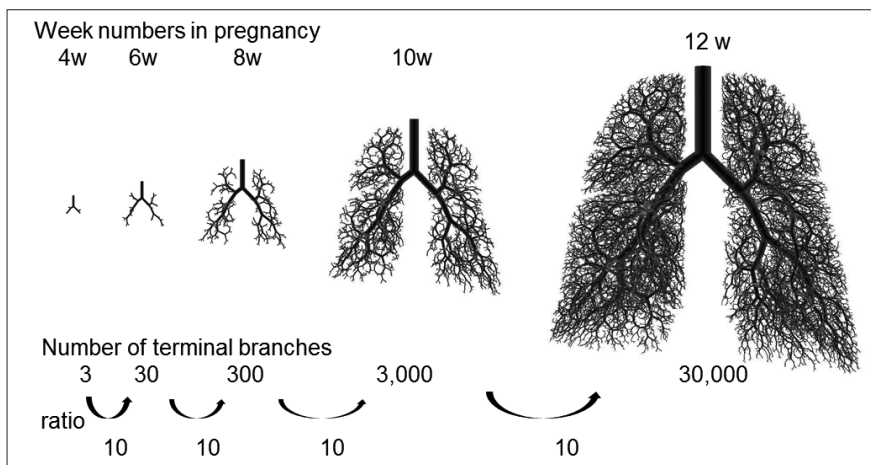


図4. ヒト胎児肺の腺管期における気道樹成長シミュレーション

も充分ありうる。その場合、吸入された酸素はガス交換に与ることなく、呼気流に乗って排出されてしまう。もったいないことである。末梢気道が細いのは、吸入気中の酸素を確実に肺胞領域まで届けるためと考えられる。

図5aは気管から亜細葉までの気流路を含む全肺モデルを用いて、安静吸入中の酸素輸送を計算流体力学ソフトで計算したものである⁷⁾。気道内の酸素濃度が色表示されている(大気中酸素濃度=赤、肺静脈血酸素濃度=青)。モデルの末梢気道(ここでは内径3mm以下)の内径を1.3倍にすると、末梢気道での酸素輸送時間が延長し、呼吸細気管支中の酸素濃度の増加が妨げられることがわかった(図5b)⁷⁾。大気道でも同様の現象が起こるが、大気道の通過時間が0.1秒から0.2秒に延長しても、ほとんど影響はないのだが、末梢気道の通過時間が1秒から2秒に延長すると、きわめて深刻な影響が出る。実際に、日本呼吸器学会が作成した「COPDの診断と治療ガイドライン」に、長時間作用性β刺激剤(LABA)の副作用として、動脈血酸素分圧の低下が挙げられている⁸⁾。長時間作用性抗コリン剤(LAMA)では起こらないことである⁸⁾。この違いは、LAMAが中枢気道しか拡張しないの

に対して、LABAは末梢気道を含む全気道を拡張することで説明できる。LABAによる低酸素血症は従来、肺動脈拡張作用によると説明されており、薬剤の気道平滑筋選択性を高めることでそれを軽減することが期待されていた。しかし、末梢気道拡張自体が低酸素血症の原因である可能性があるのならば、LABAの適応は慎重に再検討されなければならない。

3. 肺胞系の形態形成

最終呼吸細気管支よりも先は肺胞管として分岐を繰り返すが、気道系のように分岐ごとにサイズが小さくなるのではなく、同じサイズを保ったまま分岐して空間を埋め尽くす。気道樹とは全く異なる分岐パターンであるのは、ここでガス交換が行われるからである。気流速度を維持する必要はなく、吸入気が肺胞壁に接する時間と面積がなるべく多くなるようにデザインされている。

図3に示した肺胞の形態形成過程を詳しく説明する。まず、肺胞管が空間を埋め尽くすように拡張する。すると、拡張した肺胞管の壁(1次隔壁)に毛細血管が侵入して蛇腹状に変形する。ついで、壁の稜から隔壁(2次隔壁)が内腔に向かって突出

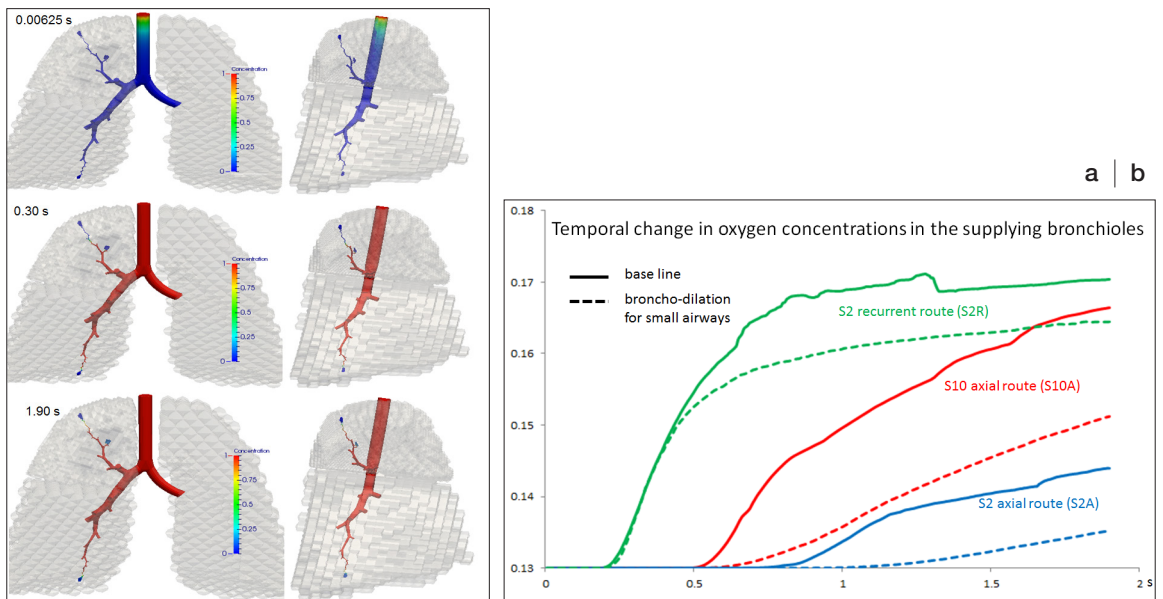


図5. 全肺モデルによる吸入気酸素輸送シミュレーション(文献7より転載)

成長し、肺泡が形成される。隣接する1次隔壁の間に存在する間質はほとんど消失し、互いに癒合して1枚の肺泡隔壁となる。つまり、1次隔壁は異なる肺胞管に所属する肺泡を境する隔壁となる。そして、2次隔壁は同じ肺胞管に所属する肺泡を境する隔壁である。空間的な位置関係を考慮すると、1次隔壁は「肺胞管間隔壁」、2次隔壁は「肺胞管内隔壁」である。2次隔壁の自由縁が輪状になり、肺胞口(alveolar mouth)を構成する。肺胞入口輪(alveolar entrance ring)とも呼ばれ、弾力線維が豊富に分布する⁹⁾。肺胞口は3次元的な構造なので、2次元断面像である組織標本観察ではわかりにくい。肺胞管の中央に向かって伸びている隔壁の先端が肺胞口の断面である。肺胞の成熟過程は小児期を通して持続し、最終的には、肺胞管の全周が多数の肺胞で占められる。この過程を幾何学的に表現すると、**図6**のようになる¹⁰⁾。原始肺胞管を四角柱で表現し、壁面が変形していく過程が示されている。平らな壁に凹凸がつき、凹凸の稜の部分から2次隔壁が伸びていく。2次隔壁の自由縁が輪になるようにつながると肺胞口ができる。肺胞口の奥に広がる空間が肺胞腔である。**図6**では、単純化のため、どの壁面も同じ変形をしているが、隣接する肺胞管壁と凹凸

が一致しさえすれば、どのような形状でも構わない。

以上の構造上の変化は、肺胞の機能的な成熟を伴う。肺胞管が拡張することにより空間利用率が増加し、内壁の蛇腹状変形により、表面積が増加する。最後に、肺泡を形成することにより、変形能を獲得する。鳥類と異なり、哺乳類では空気の往路と復路が同一のため、肺の膨張収縮は換気を行なうのに必須の機能である。しかし、誕生までは、酸素は胎盤を通して供給されているため、肺胞の変形能は不要である。誕生直前に肺胞の形成が始まり、小児期に肺胞が成熟していくのは、酸素供給方法の質的および量的変化と符合する。

4. 肺胞管と肺胞の関係について

学術用語を精確に使うことは重要である。同じ言葉を使っても指示する対象が異なれば、議論がかみ合わない。「肺胞管(alveolar duct)」と言った場合、肺胞を含んだ構造を指している人と、肺胞以外の部分を指している人がいる。形態形成過程をみれば、肺胞を含んだ構造を肺胞管と呼ぶ方が理に適っていると考えられる。成体になると、すべての肺胞管壁が肺胞壁に置換されるので、成体には肺胞管固有の壁はない。

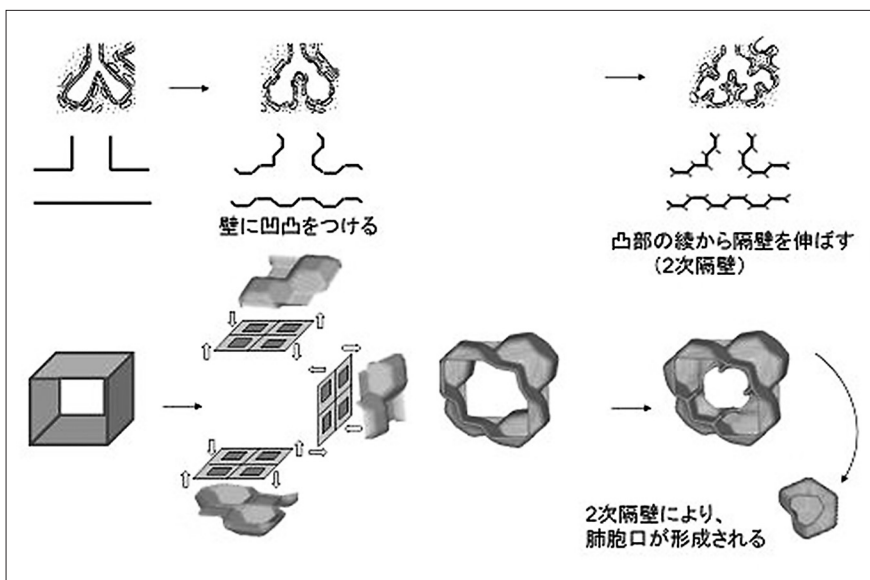


図6. 肺泡形態形成過程の幾何学表現 (文献10より転載)

学術用語の中には、不合理な表現が慣習的に使用されているものもあるが、可能な限り論理的な整合性をもって命名されるべきである。そもそも「管 (duct)」とは、管壁と管腔の双方から成る構造を意味する。両者を区別したいときに、それぞれ、「壁 (wall)」と「腔 (space)」という語をつける。これをあいまいにすると、壁の構造を論じているのか、管の内腔で生じた現象について論じているのか、あいまいになってしまう。肺胞管にも「壁」と「腔」がある。肺胞管壁は肺胞壁と同じである。肺胞管腔には、肺胞腔と肺胞腔でない部分がある(図7)。肺胞腔でない部分を多くの人々が肺胞管腔と呼んでいるが、肺胞腔を含まないことを強調したい場合は「固有肺胞管腔」と呼ぶべきであろう。固有肺胞管腔を「肺胞管」と呼び、肺胞を含まない構造とみなす立場もありうるが、そうすると、「肺胞管」には壁がなく、管の定義から逸脱してしまう。本講座では、「肺胞管」は肺胞を含んだ構造を指し、「肺胞管腔」は肺胞腔を含まない気腔を指すこととする。ご理解いただきたい。また、「肺胞囊 (alveolar sac)」は肺胞管の末端で、これも肺胞を含んだ構造である。

なお、日本では、肺胞管の同義語として「肺胞道」という語がしばしば用いられている。管に壁は必須

であるが、通常、道に壁はない。したがって、固有肺胞管腔を「肺胞道」と呼ぶことは理にかなっていないが、肺胞道に相当する英語は筆者の知る限りない。意識すれば Alveolar duct space であり、これを再翻訳すれば「肺胞管腔」になる。

5. 肺胞系は商店街

図1の著書 Ware に限らず、肺胞を「1本の気道の端に付いた風船」というイメージでとらえている医師、研究者は少なくない。しかし、実際の肺胞は、肺胞管の進行方向に沿って並んで開口している。つまり、「一本道のつきあたりにある一軒家」ではなく、「通りに沿って店を開いている商店街」なのである。厳密にいうと、「商店街=肺胞管」、「店=肺胞」、「通り=肺胞管腔」である。人間の作った商店街は平面的な配置であるが、肺胞系は上下にも店がある3次元商店街である。さらに、呼吸のたびに形が変わる「4次元商店街」である。商店街を訪れる客(すなわち気流)は酸素を壁に置いていき、かわりに2酸化炭素を受け取って帰る。店の入り口が「肺胞口」で、店と店の仕切りが2次隔壁、商店街を隔てる仕切りが「1次隔壁」である。なお、ヒトがつくる商店街では、通りが交差してループをつ

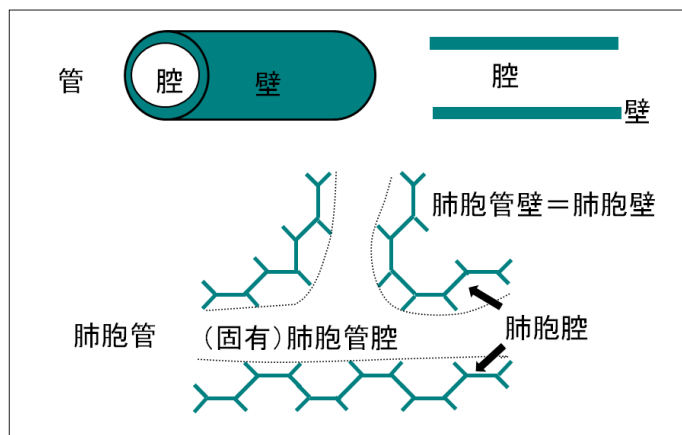


図7. 肺胞管と肺胞管腔、肺胞腔の関係

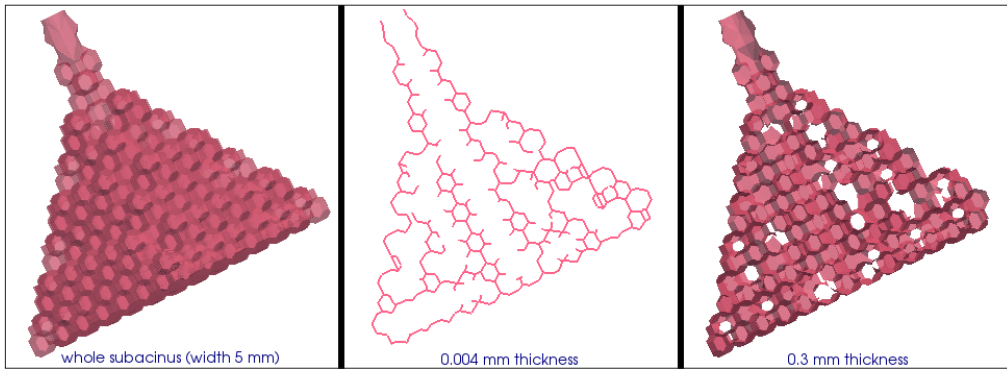


図8. ヒト垂細葉の4次元モデル(肺胞数約1200個)

左：概観、中：スライス厚4ミクロンの断層像、右：スライス厚0.3mmの断層像

くるが、肺胞管は分岐構造なのでループはない。空気は常に行った道に戻る。図8は、筆者が開発した4次元肺モデラー(Lung4Cer)で作成した立体商店街の1例である。約1200個の肺胞を含む垂細葉の全肺気量位に相当する。とはいえ、画像の提示だけでは、その構造はなかなか理解できない。ぜひともご自分のPCでモデルを作成し、ためつすがめつ観察していただきたい。

通常の解剖学の教科書には1次隔壁と2次隔壁を区別した記載は見当たらないが、両者の区別は発生学的にも機能的にもきわめて重要である。また、肺胞口について説明した教科書もほとんどなく、れっきとした解剖学用語であるにもかかわらず、聞いたことがないという呼吸器科医が少なくない。Kohn孔と混同されることもある。図9左図は、呼吸器バイオエンジニアリング研究の第一人者であるMitzner教授がNEJMに寄稿した論説の中で用いた肺の細葉の模式図である¹¹⁾。冒頭に示したWareの模式図(図1)よりは、はるかに実際に近いが、この図では、1次隔壁と2次隔壁が区別されていない。明瞭な肺胞口がないかわりにKohn孔が肺胞1個当たり1個ずつ描かれている。図9右は、実際のヒト肺の走査電顕画像(Weibel博士より提供)である。走査電顕画像には、多数の円形構造が認められる。肺胞や肺胞管の断面が丸くみえるものもある。肺胞管自体の開口部も丸くみえるので紛らわしいが、半透明の肺胞壁の底とともに見えるのは、まさしく肺胞口である。図8の垂細葉モデルと比べてみると、立体関係が把握しやすくなると思う。図1や図9左の模式図が堂々とNEJMに掲載されていることは、米国の大多数の呼吸器研究者が、肺胞構造を正しく理解していないことの証左である。

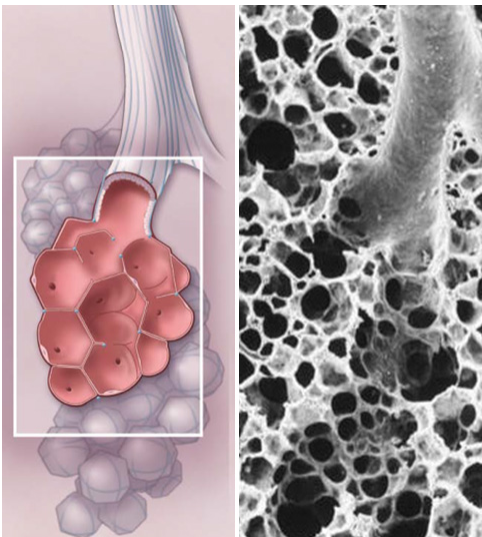


図9. 細葉構造に関する画像。

左：Mitznerの模式図(文献11より転載)

右：ヒト肺固定標本走査電顕画像

参考文献

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 342: 1334-1349, 2000.
2. Mandelbrot. The fractal geometry in the nature. WH Freeman & Company, New York, 1983.
3. Langman, J. Medical Embryology. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1975.
4. Burri P.H. Postnatal development and growth. In the Lung, vol 1: 1013-1018, Lippencott-Raven, New York. 1996.
5. Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *Anat Rec* 244: 207-213, 1996.
6. Viscek T. Fractal growth phenomena. World Scientific, Singapore, 1989.
7. Kitaoka H. et al. Oxygen transport from the trachea to respiratory bronchioles during inspiration is worsened by bronchodilation of small airways: Simulation study by the use of 4D lung model. *AJRCCM-conference.2014.A6288*.
8. Khougaz G, et al. Effects on Salmeterol on arterial blood gases in patients with stable pulmonary diseases. *AJRCCM* 160: 1028-30, 1999.
9. Mercer R, Crapo JD. Spatial distribution of collagen and elastin fibers in the lungs. *J Appl Physiol* 69: 756-765, 1990.
10. Kitaoka H, Nieman GF, Fujino Y, et al. A 4-dimensional model of the alveolar structure. *J Physiol. Sci.* 57: 175-185, 2007.
11. Mitzner W. Emphysema - A Disease of Small Airways or Lung Parenchyma? *N Eng J Med* 365: 1637-9, 2011

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