



呼吸器画像を4次元的に理解する 第5回 呼吸のメカニクスを4次元的に理解する

北岡 裕子

株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問

はじめに

呼吸器を専門とする臨床医にとって、John B. West 教授の「呼吸の生理」は最も著名な呼吸生理学の教科書であろう。1995年に出版された第5版の序文の中で氏は、「力学の問題は今の医学生には大変難しい(略)、現代の医学生の多くは分子生物学の議論を難なくやっつけてのけるのに、20年前に比べると、圧や流量、そして抵抗の概念をなかなか理解できない」と記している。当時の医学生が学界の中核的存在になった現在、状況はさらに悪化しており、換気力学を専門とする研究者は世界中で激減している。むしろ、「換気力学は研究分野としてはもはや枯れており、既存の知識の伝授で充分だ」という意見が大勢かもしれない。しかし、肺気腫のフローボリューム曲線に特徴的な呼息開始直後の急激な気流量の低下がどうして起こるのかについて、明確な説明はどの教科書にも書かれていない。

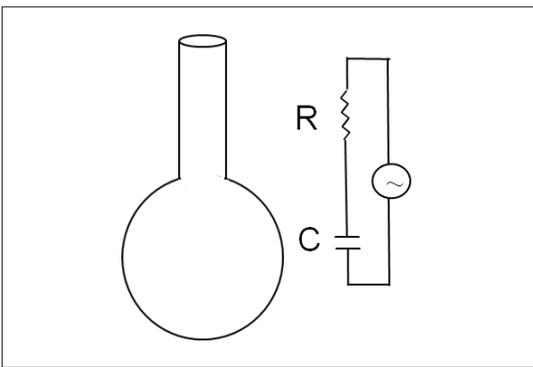


図1. 呼吸器系の電気回路アナロジー

筆者も臨床医時代、West 教授の教科書で勉強したが、「呼吸のメカニクス」と「呼吸機能検査」の章はわかりにくかった。当時は筆者自身の理解力不足が原因だと思っていたのだが、今になって読み返してみると、わかりにくさの原因は書き手の理解不足だったことに気がついた。既存の換気力学がわかりにくいのは、呼吸中に何がどのように動くのかを考慮しないで、圧力と流量の数量的な関係だけを論じているからである。胸郭と気道、肺胞、そして空気が呼吸中にどのように動くかを4次元的に考察すれば、実は簡単に理解できる。

1. 呼吸器系は電気回路ではない

換気力学の説明では、図1のような、チューブ・バルーンモデルが登場する。チューブに抵抗があり、バルーンにコンプライアンスがある。抵抗とコンプライアンスによって圧力と流量が決まる、という考え方である。この考え方は、呼吸器系を電気回路に模して理解しようというものである。気流を電流に、胸腔内圧を電圧とみなすと、抵抗器に相当するのが気道で、コンデンサーに相当するのが肺実質である。抵抗器の電気抵抗に気道抵抗が、コンデンサーのキャパシタンスに肺のコンプライアンスが相当する。電気回路はヒトが作ったもので、電気抵抗やキャパシタンスが一定値をとるように設計されている。電流が大きくても小さくても抵抗とキャパシタンスの値は同じなので、その時々電流と電圧を知らなくても、抵抗値とキャパシタンス値だけわかれば、回路の特性が理解できる。一方、呼吸器系はヒトが作った

連絡先：〒104-0052 東京都中央区晴海 2-5-24
株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問 北岡 裕子
TEL：03-5859-6020 (代)

ものではなく、流量と圧力の比 (=抵抗) や圧力と体積の比 (=コンプライアンス) は、呼吸中、一定値ではない。実際、気道抵抗が気流量で変わるのによく知られているが、この現象は電気回路モデルでは説明できない。気道が固有の抵抗値をもつのではなく、気流量と圧力の比を抵抗と呼んでいるのである。そう考えれば、計測条件によって値が変化するのが納得できる。

呼吸中に気道抵抗が変化するのは、主として、気流の性質に由来する。呼吸生理の教科書には、圧力 P と気流量 Q を表わす以下の式が書かれている¹⁾(呼吸生理の教科書では、気流量を V ドットと記載するのが慣例であるが、表記しにくいので、本稿では流体力学の慣例に倣い、Q を用いる)。

$$P = K_1 Q + K_2 Q^2 \quad (K_1, K_2 \text{ は定数}) \quad (1)$$

しかし、電気回路モデルでは式 (1) の右辺第1項しか存在しない。右辺第2項が、流体に特有の「対流加速度」に由来する圧力で、流量が小さいとその2乗はさらに小さくなって無視できるが、流量が大きくなると、第1項よりもはるかに大きくなる。上式の両辺を気流量で割ると抵抗 R が算出される。

$$R = P/Q = K_1 + K_2 Q \quad (K_1, K_2 \text{ は定数}) \quad (2)$$

この式から、抵抗が気流量によって変化する理由がわかる。そして、抵抗の変化が流量の大きい大気道に由来することもわかる。たとえば、気流量が 1L/s から 2L/s になったとしよう。式 (2) より、気管における抵抗は $K_2(2-1)$ だけ増える。一方、小葉気管支レベルでは、個々の気管支の流量は約 1/3000 になるので、 $K_2(2/3000 - 1/3000) = K_2/3000$ だけ増えることになる。気管における増加分に比べると無視できる変化である。電気回路モデルが呼吸器系には当てはまらないことが理解できたと思う。電気回路モデルで考えるのを止めて、実際の運動に則して、呼吸中にどのような力が働き、どのような現象が起こるのかを考えてみよう。

2. 呼吸中に働く力

最初に、安静呼吸時に働く力を考えてみる(図2)。図中の数字は肺胞内圧(黒色)と胸腔内圧(緑色)のおおよその値である。これらの値は文献1を参考にした。

- (1) 吸息開始直前、気流がない状態では肺胞は大気と交通しているため、肺胞内圧は 0 (=大気圧)。安静呼吸位 (=機能的残気量位) の肺実質は、開胸して大気にさらされている状態よりも膨張している。これは、陰圧の胸腔内圧によって拡張しているためで、肺の弾性圧はプラスになって

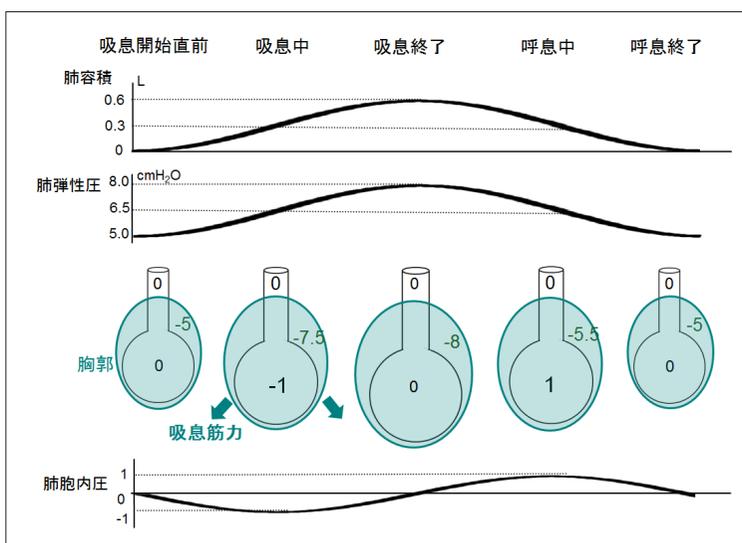


図2. 安静呼吸時の胸腔と肺の動き。
動きによって肺の容積、弾性圧、肺胞内圧が変化する。

いる（この図では胸腔内圧と同じく $5\text{cmH}_2\text{O}$ 。ただし、正負は逆）。

- (2) 吸息筋が収縮すると胸郭が外向きに牽引され、胸腔内圧が低下する。肺胞内圧がマイナスになり、内向きの気流が生じて、肺の容積が増加する。
- (3) 肺容積が増加するにつれ、弾性圧が増加し、吸息筋が提供する外向きの力を打ち消す方向に働く。肺胞内圧が0になると、気流が止まる。
- (4) 吸息筋が弛緩すると、胸郭を外向きに牽引する力がなくなるので肺胞内圧はプラスになり、外向きの気流が生じて、肺容積が減少する。
- (5) 肺容積が減少するにつれ弾性圧が減少し、元に戻ると、呼气流が停止し、肺胞内圧が0になる。

図2を見てわかるように、容積の変化と弾性圧の変化は吸気と呼気に対称的であるが、肺胞内圧はそうではない。呼气流を生み出すためには、肺胞内圧がプラスにならなければならない。弾性力が組織に蓄えられるのに対して、気流の駆動力は熱に変わってしまうからである。安静呼気位からさらに呼息するとき、一旦、0に戻った肺胞内圧をプラスにするために吸息筋を収縮させて、胸郭を内向きに動かす。すると、胸腔内圧が陽圧となり、呼气流が生じて肺の容積が減少する。肺容積が最小になったところが残気量位で、気流が停止する。

次に、最大努力呼気の場合を考える。努力呼気とは呼息開始時から吸息筋を動員して気流量を大きくする呼息のことである。声門が開放されている限り、

肺内の空気の密度は大気と同じで、空気自体の膨張圧縮は起こらない。つまり、気流量は単位時間当たりの肺容積の変化量と等しい。したがって、気流の駆動圧は、容積変化に由来する弾性圧を越えることはない。呼吸運動には、気流だけでなく胸壁と肺組織の移動にも力が必要である。吸息筋を使わない場合は、肺の弾性圧の一部がそちらに消費されるので、気流の駆動圧は肺の弾性圧を下回る。吸息筋によって、組織の移動に要する力が供給されれば、気流の駆動圧は弾性圧と等しくなり、気流量が最大になる。それ以上吸息筋が収縮してもその力は胸壁の弾性力として蓄えられ、気流量の増加には寄与しない（ただし、声門を閉じて胸腔内圧を高めた場合は、胸壁の弾性力が空気を圧縮するので、気流の駆動圧が増加する）。それゆえ、正常者のフローボリューム曲線は、図3のように、どのタイミングで呼気努力をしようとも、最大努力呼気曲線の外側に突き抜けることはない。Westの呼吸生理学の教科書には「胸腔内圧により気道が圧迫されているため¹⁾」と書かれている。しかし、胸腔内圧と気道径の関係は自明でなく、この説明では、なぜ突き抜けないのか納得できない。一方、肺の弾性圧が胸腔内圧や気道の状態に関係なく、肺気量位だけで決まるのは自明である。

それでは、正常者のフローボリューム曲線の下降脚が直線になるのはなぜなのか？ 肺気腫や重度の気管支喘息で下に凸になるのはなぜなのか？ 以上のメカニズムを数式で表わすと、理論的に導くことができる。第6回講座で詳しく説明する。

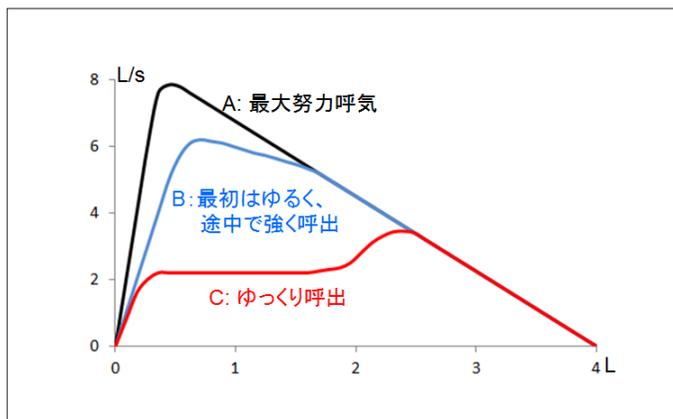


図3. 努力呼気フローボリューム曲線の努力非依存性

3. 呼吸中の肺胞の動き

従来の呼吸生理学では、肺胞系は静的な拡散場とみなされ、呼吸中の肺胞壁の運動はほとんど考慮されてこなかった。実際、呼吸中、ヒトの肺胞がどのように動くかは、直接観察が難しいこともあり、よくわかっていない。しかし、異なる肺気量位で迅速凍結した標本の観察²⁾や、小動物の胸膜直下肺胞の直接観察^{3,4)}により、ヒト肺胞の動態を推定することができる。図4(=動画1)、図5(=動画2)は、ラットの胸壁に小孔を開け、ビデオカメラで胸膜直下の肺胞の動態を撮影したものである⁴⁾(倍率は各々4倍と20倍)。これらの動画は、2005年、筆者が構築した肺胞4Dモデルの妥当性を検証する実験画像を探索していたときに、New York州立大学のNieman博士が提供してくれた。正常ラット肺で肺活量相当の換気を行なうと、胸膜の移動が大きく、ビデオカメラが追従できないが、生理食塩水で肺胞洗浄を行ない、多数の肺胞が虚脱した状態にすると、少量の換気量で、つまり、胸膜の移動がほとんどない状態で、残存肺胞の換気動態を観察することができる。この方法の欠点は、残存肺胞が必ずしも正常とは言えないこと、周囲の肺組織が無気肺になっているので、本来は多角形の肺胞が丸く観察されることである。そうであっても、肺胞

と肺胞口の動きはよく観察できる。筆者がこのビデオをはじめて見たときの喜びは今も忘れない。動画1では、胸膜直下の多数の肺胞囊のクラスタが換気サイクルにあわせて膨張収縮するのが観察される。動画2は1つのクラスタを強拡大したものである。クラスタとクラスタの間には、含気を失った肺実質(無気肺もしくは水浸し)が介在している。呼気終末に肺胞の中央に位置する白色の輪状構造が肺胞口である(Nieman博士は、当時は何が写っているのかわからなかった、と言っていた)。白く光るのは液膜が反射しているためである。高倍率で観察すると(動画2)、呼気終末に小さくなった肺胞口の縁に反射した光がゆらゆら揺れている。肺胞口を塞ぐように液膜が覆っていると推定される。吸気相になり気道内圧が増加すると液膜が破裂し、空気が肺胞内に流入して肺胞が拡張する。呼気終末時には確認できない肺胞が吸気途中で突然姿を現わすのがいくつも観察される。これらは肺胞洗浄によって肺サーファクタントが失われたものの、まだ完全虚脱には至っておらず、気道内圧の上昇によって再膨張(リクルートメント)することはできるが、呼気途中で再虚脱してしまう肺胞群である。完全に虚脱し、肺胞管腔も虚脱してしまった部分は、換気サイクルを通して暗赤色のままである。



図4(動画1). 肺胞洗浄後のラット胸膜直下肺実質の動態画像(倍率4倍)

【画像をクリックすると、動画が閲覧可能です】



図5(動画2). 肺胞洗浄後のラット胸膜直下肺胞囊の動態画像(倍率20倍)

【画像をクリックすると、動画が閲覧可能です】

図6は単一肺胞の圧・量曲線に、上記の形状変化を加えたものである(動画は、肺胞を底部から撮影している)。吸気をはじめり気道内圧が上昇しても、肺胞口を覆う液膜(赤色の部)の表面張力を越えないと、肺胞内に空気は流入しないので、容積はかわらない。気道内圧が液膜の表面張力を越えると(=臨界開放圧)、液膜が破裂し、肺胞容積が急速に増加する(=屈曲点)。肺胞口の開放によって一時的に気道内圧が低下することもある(=negative compliance)。肺胞気量は肺内において一様ではなく、重力依存性であることはよく知られている^{1,5)}。図6は最荷重部に位置する肺胞の動態である。非荷重部の肺胞は、肺胞口閉鎖にはいたらず、高肺気量位で滑らかなループを描く。これらを足し合わせると、我々がよく知るヒト肺の圧容量曲線になる。

4. 肺胞口は肺胞メカニクスの主役

筆者らはラット肺胞口の動態を生体で直接観察したのであるが、肺胞口の形状が呼吸運動によって変化することを最初に示したのは、1987年、Mercerらである²⁾。彼らは異なる肺気量位で迅速凍結した肺標本の連続切片から肺胞の形状を3次元再構成し、肺胞口の開口径と平均肺胞径の比を算出した(図7、緑色の部は筆者が加筆)。その結果、肺気量位とともに、その比が増加することを見出した。つまり、肺胞が縮むときは、肺胞口がより強く縮むのである。肺胞口に弾力線維が集中して分布していることを報告した彼らの別論文⁶⁾と合致する知見である。残気量位における肺胞口の閉鎖を示す迅速凍結標本写真が掲載された論文はほかにも複数ある^{7,8)}。文献7は肺サーファクタント研究の第一人者

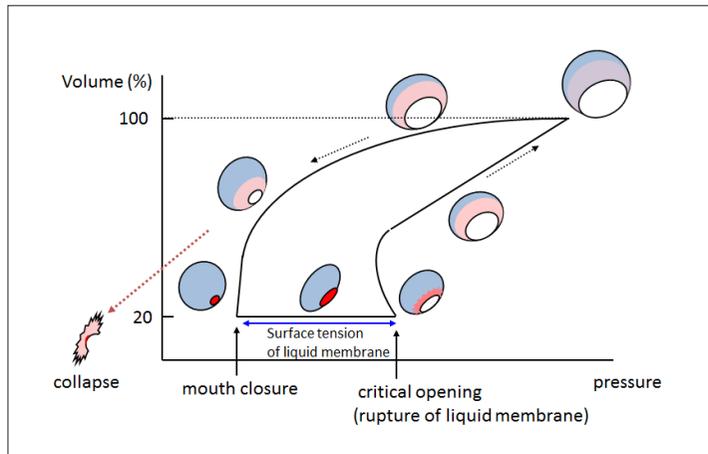


図6. 単一肺胞の圧・容量・形状曲線

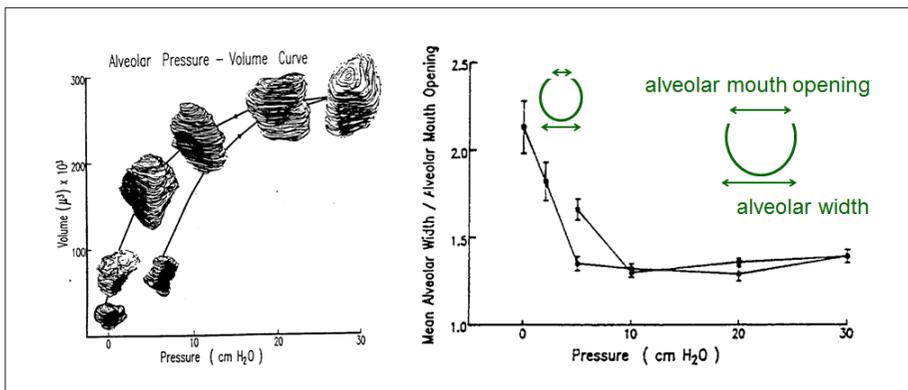


図7. ラット肺胞の3次元再構成による圧・容量・形状曲線(文献2より。緑の部は筆者が加筆)

Clemments らによるもので、文献8は COPD の中心人物 Hogg らによるものであるが、彼らは、肺胞口に関しては論文で全く触れていない。文献7については、筆者らの論文⁵⁾で詳しく論じているので、本稿では文献8について論じる。

Hogg らは、1986 年、肺胞の形状が外圧によってどのように変化するかをイヌ摘出肺の迅速凍結標本で観察した。図8は摘出肺の胸膜面に分銅を置いて肺を圧迫し、そのまま迅速凍結した標本写真である(赤字は筆者の加筆)。胸膜直下の肺実質は挫滅しているが、少し奥では肺胞管が開存していることが黒矢印で示されている。そのさらに奥の、筆者が赤*印を付けた部位に注目していただきたい。同じように肺胞管が開存しているが、その周囲には、黒矢印の部位にはみられない、小さな円形構造が集簇している。これらは肺胞口が閉鎖して閉鎖空間になった肺胞の断面像である。通常の組織標本で認められる2次隔壁が認められないのは、2次隔壁の先端同士がくっついて1つの面(断面像では線分)になっているからである。黒矢印の部に、このような小円形構造の集簇は認められないのは、分銅の圧力に屈して閉鎖肺胞が虚脱したためである。よくみると、開存肺胞管を取り囲むように、虚脱した肺胞

壁が層状に重なっているのがわかる。層状構造が認識しがたいところは1枚の厚い壁のように見えることもわかる。この画像から瀰漫性肺胞傷害の組織像を連想する読者は少なくないだろう。第8回講座で詳述する。

実は、肺胞口の閉鎖は、正常者における単一呼吸室素洗い出し曲線の第4相の成因なのである^{4,5)}。第4相は従来、荷重部の細気管支の閉塞によるとされてきた。しかし、「管」という、本来常に開存しているべき構造が深呼吸のたびに閉塞するのは、いかにも奇妙である。それに対して、「口」という、開閉することが前提とされる構造が閉じるのはきわめて自然である。肺サーファクタントの存在下で肺胞内に空気を保ったまま肺胞口が閉じると、肺実質は飛躍的な構造安定性を獲得する。ぐらぐら動く2次隔壁が架橋されて肺胞壁のネットワークに組み込まれるからである。液体状のゾルが固体状のゲルに変化する「ゾルゲル転移」と同じような現象である。そのため、怒責によって胸腔内圧が増加しても肺実質は挫滅を免れる。窒素洗い出し曲線は、末梢気道閉塞を検知する臨床呼吸機能検査として実施されているが、その解釈は根本的に修正されなければならない。第6回講座で詳述する。

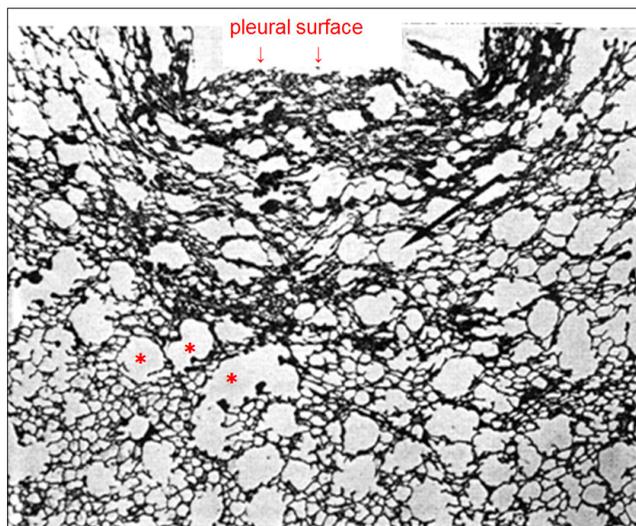


図8. イヌ摘出肺の加圧時の迅速凍結標本写真(文献8より。赤印は筆者が加筆)

5. 肺胞構造の4次元モデル

肺胞構造を4次元的に理解するためには、観察するだけでなく、自分で操作できるモデルがあるとよい。図9(=動画3)は、Lung4Cerで作成された肺胞管4Dモデルである。第4回講座で提示した亜細葉モデルでは構造が複雑すぎるので、動きをみるためには、単一肺胞管モデルの方がわかりやすい。モデルはあくまでもモデルであり、実物のコピーではない。むしろ、対象の本質を抽出したモデルであれば、実体を直接観察するよりもわかりやすい(我々の思考の大半は、言語という概念モデルを使って行われている)。このコンピュータモデルとほぼ同じモデルを折り紙で作ることができる(図10)。コンピュータモデルは手にとって見ることができず、リアリティをもって納得しがたいのに対して、折り紙モデルは自分で作り、自分で動かすことができる。

動かしたときの空気の動きが手にあたるのも感じられる。型紙と作成方法は、Lung4Cerのマニュアルについているので、ぜひともお試しください。

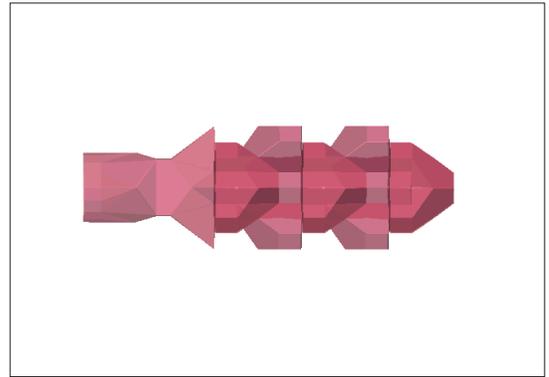


図9(動画3)。肺胞管4次元モデル。
最小容積から最大容積まで変化

【画像をクリックすると、動画が閲覧可能です】

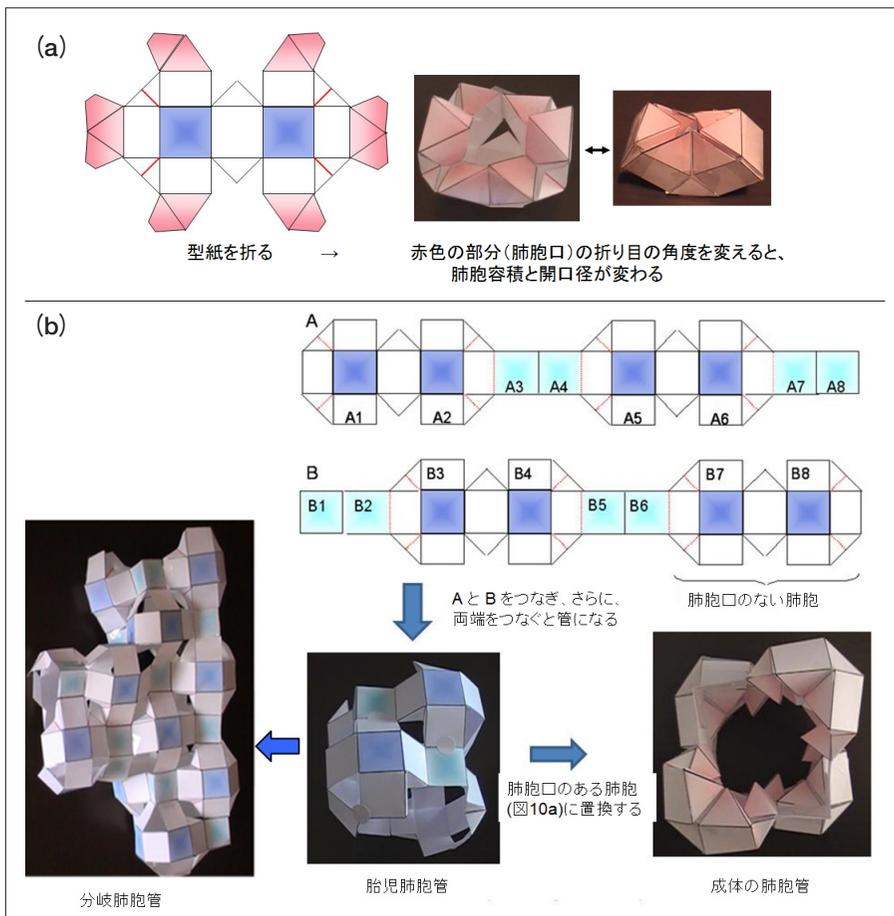


図10. 折り紙肺胞管モデル。(a) 単一肺胞折り紙モデル (b) 肺胞管折り紙モデル

参考文献

1. West, JB. *Respiration Physiology - The Essentials*, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
2. Mercer R, Laco TJM, and Crapo JD. Three-dimensional reconstruction of alveoli in the rat lung for pressure-volume relationships. *J. Appl. Physiol.* 62: 1480-1487, 1987.
3. Carney DE, Bredenberg CE, Schiller HJ, Picone AL, McCann UG, Gatto LA, Bailey G, Fillinger L, Nieman GF. The mechanism of lung volume change during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 160:1697-702, 1999.
4. Kitaoka H, Nieman GF, Fujino Y, Carney D, DiRocco J, Kawase I. A 4-dimensional model of the alveolar structure. *J Physiol. Sci.* 57: 175-185, 2007.
5. Kitaoka H, Kawase I. A novel interpretation of closing volume based on single-breath nitrogen washout curve simulation. *J Physiol. Sci.* 57: 367-376, 2007.
6. Mercer R, Crapo JD. Spatial distribution of collagen and elastin fibers in the lungs. *J Appl Physiol* 69: 756-765, 1990.
7. Young SL, Tierney DF, Clements JA. Mechanism of compliance change in excised rat lungs at low transpulmonary pressure. *J Appl Physiol*, 29: 780-785, 1970.
8. Robertson CH, Hall DL, Hogg JC. A description of lung distortion due to localized pleural stress. *J Appl Physiol* 34: 344-350, 1986.

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