

## 第 40 回 総 会 特 別 講 演 I

## 肺 の 構 造 と 機 能

## STRUCTURE AND FUNCTION OF THE LUNG\*

Takao TAKIZAWA, Tamotsu TAKISHIMA and Ryo KATORI

The morphological and physiological studies in the lung were reported with a great emphasis on the relationships between structure and function.

## LUNG STRUCTURE (by Takao TAKIZAWA)

The structure on the respiratory area (lung parenchyma) was chiefly reported.

1) Acinus and lobule : a) The special features of acinal and lobular involvements in lung diseases were confirmed by giving a definition to the acinus and the lobule as a unit of lung parenchyma. b) The structural particularity of the respiratory bronchioles of the first order, contributable to a causing mechanism of the acinal involvements, was studied with introduction of hydrodynamics.

2) Lung parenchyma in relation to ventilatory function : a) Effect of surface tension on lung contractibility was experimentally studied. b) Lung parenchyma consists of the canal system and the alveoli attaching to it. When the movement of the lung parenchyma at resting ventilation was analysed by the energy theory, it was emphasized that the structural change in lung parenchyma was not only related to a volume change in the alveoli, but also to that in the canal system. c) The volume of the canal system and the alveoli was quantitated by the gravimetric technique of macrosection specimen, in which the specimen was projected on a photographic paper and the paper was cut off along the margin of the canal system and the alveolus. d) By the above method, an increase in the volume of the canal system and a relative decrease in the alveoli were evident in senile lung. e) Also, the biochemical study of senile lung showed the findings of elastosis in the lung tissue. Such an elastosis was compared with structural change in the lung. f) Experimental emphysema was successfully established in rabbits with our original technique.

3) Relation of diffusion capacity and alveolar structure : a) The alveolar septal changes produced by recurrent intravenous injections of a minute amount of adrenalin was compared with arterial oxygen saturation in rabbits. b) The total capillary surface area and total capillary volume were calculated by Weibel's method, in which Indian ink was injected into the pulmonary artery of autopsied human lung and dimensions of alveolar capillaries were mathematically treated.

## PULMONARY VENTILATION (by Tamotsu TAKISHIMA)

1) Uneven distribution of the pathological change within the lung, and its physiological study : Based on the "black box theory" the outputs from the lungs ; that is, Tiffeneau curve or the complex compliance vs. ventilatory frequency characteristics in the mechanical function and He or Kr<sup>85</sup> clearance characteristics in ventilation-perfusion relationships, were mathematically analyzed. With some assumptions it was demonstrated that these curves could be expressed in the integral equation of the distribution function. This function gives a distribution law of various characteristics to the system whose behavior was analogous to that of the lungs. The distribution function was obtained by an inversion of the integral equation, and

\* From the 1st Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan.

using this function a relationship between the analogous model and the lungs was discussed.

2) Localization of both the narrowing and check valve through the airway: According to the recent report by Weibel and Suwa, the dichotomy model of airway in the lungs was studied to make a calculation of airway resistance and its localization. The results gived the unexpected increase of airway resistance in the portion between the segmental bronchi and small bronchi proximal to the terminal bronchiole. The physiological facts corresponding to this structural finding were found, and the occurrence of check valve phenomenon was supposed to exist at the proximal portion of the airway.

3) Viscoelastic properties of the lung tissue: The stress relaxation phenomenon of the lung tissue was analyzed mathematically, and the distribution function of the relaxation time-constant was found possibly to give an important information of the viscoelastic properties of the lung tissue itself.

#### PULMONARY CIRCULATION (by Ryo KATORI)

1) A role of transmural pressure through the pulmonary vessels in evaluating cardiopulmonary hemodynamics was presented.

2) The direct and indirect methods for measuring pulmonary blood volume were compared with each other, and a causing mechanism of pulmonary hypertension was discussed in relation to pressure-volume relationships.

3) The changes in pulmonary hemodynamics were studied during deep inspiration and deep expiration by means of the dye dilution method and the left and right heart catheterizations in man. By inspiration, the pressure gradient between the pulmonary artery and the left atrium was significantly increased in all cases, the pulmonary blood volume was slightly decreased, and the cardiac output was not significantly changed, so that the calculated vascular resistance through the pulmonary circuit distinctly increased. Expiration did not effect on those. It was, consequently, concluded that lung inflation is more contributable to elevation in the resistance during the ventilatory drive of the lungs than the changes in intrathoracic pressure are.

4) An acute induced anoxia and hypercapnia made a rise no doubt in pulmonary artery pressure and resistance, but an acute acidosis did not give any effects on pulmonary circulation.

5) The venous shunt was divided into the anatomical and physiological venous admixtures in lung diseases. Also, it was revealed that the increased bronchial circulation gave an important influence on pulmonary circulation in various lung diseases and in tetralogy of Fallot.

6) In both lung and heart diseases, when the mean pulmonary arterial pressure exceeded about 40 mmHg, pulmonary vascular resistance increased extraordinarily stronger than the case with less 40 mmHg did, regardless of its pathogenesis. The pulmonary blood volume and vascular resistance showed a significant negative correlation with each other both in mitral valve disease and in congenital heart disease with left-to-right shunt, especially in cases with pulmonary hypertension. It seems that the evaluation of intravascular capacity is of importance for investigating circulatory disturbances in the lungs.

#### 緒

#### 言

肺の構造と機能とを担当するに当たり、本課題に系統的な論述を企図したが、構造と機能のいずれにおいてもなお多くの問題が残されている現在、それぞれの立場

(肺構造—滝沢, 肺換気—滝島, 肺循環—香取)において今日の問題点を取りあげ、その責を果たすこととした。

(1) 肺 構 造

東北大学中村内科 滝 沢 敬 夫

I) はじめに

従来肺構造に関する研究は数多く、もはや検索の余地はないかのごとく思われるが、実際に足を踏みいれると意外に未解決の問題が少なくない。とくに近代肺生理学の著しい進歩を顧るとき肺構造の研究にも新しい展開がしみじみと望まれる。Weibel, 諏訪教授らの研究はこの意味で近代肺構造学に先鞭をつけたものといえるが、私は私なりに従来実施してきた肺構造の検索の中から肺胞実質系の問題に焦点をしばり若干の考察を加えたいと思う。

II) 細葉と小葉

a) 細葉分画

気管支・肺胞系の構造は大別して気道系と肺胞実質系とに分けられる。このうち後者はおおよそ、呼吸気管支梢、肺胞道、肺胞囊ならびにそのそれぞれに付着する固有肺胞群によつて構成されるが、かかる肺胞実質系の構築体系はこれを一つの“まとまり方”によつて区画しようとするのが古くから試みられてきた。すなわち細葉分画であるが、先人諸家の記載をみるとその枠づけは人によりかなり区々である。それゆえ私は本講演の当初にまず細葉分画を規定したいと考えた (Fig. 1)。

結論的に従来私は第一次呼吸気管支梢を含め、これ以

下の領域を細葉と枠づけている。Husten らの見解に一致するが、それは気管支・肺胞系についてその構造と機能との関係を論ずる場合、Hayek の強調するような上皮形態の如何よりはむしろ気管支・肺胞系が本来有する Kanalsystem 全体としての構造変革、すなわち肺胞突起の出現が問題となるからである。

b) 細葉性病変とその成立に関する流体力学的検討

細葉分画を上述のように理解、肺内諸病変の成り立ちを検討すると肺結核症や巣状肺炎などの炎性肺疾患を初めとし、経気道刺激に基づくと考えられる肺胞実質系の諸病変で往々その発生過程に細葉単位での出来事を見出だすことができる。第一次呼吸気管支梢を中心とする肺胞実質系の病変進展である。いわゆる小葉中心性気腫像の形成や肺内粉塵沈着、塵肺結節の発生等にあつても類似の機転は指摘できる。もちろん外部から肺内へと持ちこまれた刺激体が肺胞実質系に到達するためにはまず上気道や気管支で捕捉、あるいは排除され、またその部での病変局在を来たしうるわけであるが、肺胞実質系にまで達した刺激体が少なくともその初期、第一次呼吸気管支梢を中心とし細葉単位での病変進展を来たしやすいことは注目さるべきであろう。胎生児肺で気道原基から気腔原基の分化する過程を考えると、そのつなぎ目ともなる呼吸気管支梢領域になんらかの組織準備性の存在が期待されるが、われわれは今日までこれを積極的に裏づける所見には遭遇していない。そこで私は気管支・肺胞系が本来有する構造 (Kanalsystem) 上の変革、すなわち肺胞突起の出現が管内を流れる分子 (外部から導入された刺激体) の運動にどのような影響を与えるか流体力学的に解析したいと考えた。

気管支鋳型標本の計測から呼吸気管支梢管系部の径はおおむね  $0.6 \times 10^{-1}$  cm, 2分岐を営む気道次元 17 (気管を次元 0 とす) が呼吸気管支梢に相当するとし、安静換気時吸気 1 秒量はおおむね 1 回換気量に等しく約  $400 \text{ cm}^3$  とすると、1本の呼吸気管支梢における内部気流の吸気時流速は次式から

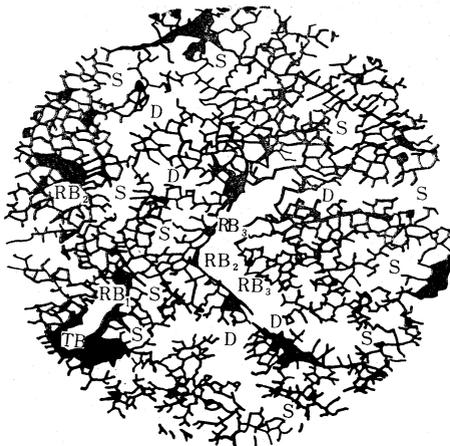
$$v = \frac{400}{2^{17} \times \pi \times (0.3 \times 10^{-1})^2} \approx 1 \text{ cm/sec}$$

と算出される。この値は管系断面平均速度であり管系中心部ではこの約 2 倍、管壁から  $50 \mu$  離れた所ではこの約 1/2 の流速となる。いずれにせよ、

$$\text{Raynold' Number} = \frac{\rho v r}{\eta} \approx 0.2$$

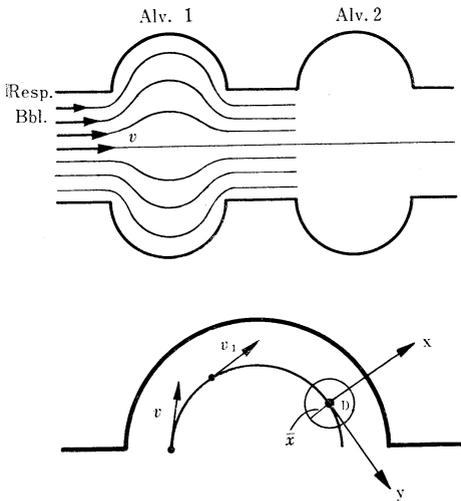
それゆえこの部を流れる気流は層流をなそう。Fig. 2は

Fig. 1. An Acinus and its Subdivision



- TB : Bronchiolus terminalis
- RB<sub>1</sub> : Bronchiolus respiratorius I Ordnung
- RB<sub>2</sub> : Bronchiolus respiratorius II Ordnung
- RB<sub>3</sub> : Bronchiolus respiratorius III Ordnung
- D : Ductus alveolaris
- S : Sacklus alveolaris

Fig. 2. Hypothesis on Dust Retention in Respiratory Bronchiole (Model)



呼吸気管支梢と内部気流との関係を模式化したものであるが、図の管状部ではその径にほとんど変化がないからこの部を流れる間気流は等速運動を示し肺胞突出部にいたつて弧状を画くこととなる。かくして弧状線上の粒子Dには図のごとく円運動による加速度が作用、また気体分子の分子衝突による加速度が生じ、粒子存在の不確かさを生じる。この不確かさ  $\bar{x}$  は次の粒子運動方程式を解くことにより求められる。

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = -f \left( \frac{dx}{dt} \right) + X \quad (1)$$

X : 気体分子の分子衝突による x 軸成分

f : 粘性抵抗による力

(1) 式を変形

$$\frac{1}{2} m \frac{d}{dt} \left[ \frac{d(x^2)}{dt} \right] - m \left( \frac{dx}{dt} \right)^2 = -\frac{1}{2} f \frac{d(x^2)}{dt} + xX \quad (2)$$

平均値を用い

$$\frac{1}{2} m \frac{d}{dt} \left[ \frac{d(\bar{x}^2)}{dt} \right] - m \left( \frac{d\bar{x}}{dt} \right)^2 = -\frac{1}{2} f \frac{d(\bar{x}^2)}{dt} + \bar{x}\bar{X} \quad (3)$$

(3) 式で気体分子衝突による力はきわめて小と考え  $\bar{x}\bar{X} \rightarrow 0$ 、且つエネルギー保存則から

$$m \left( \frac{d\bar{x}}{dt} \right)^2 = kT = \frac{R}{N_0} T$$

を(3)式に投入

$$\bar{x}^2 = \frac{2}{f} \frac{R}{N_0} Tt \quad (4)$$

Stokes の法則により  $f = 6\pi\eta r$ 、これを(4)式に投入

$$\bar{x}^2 = \frac{1}{3\pi\eta r} \frac{R}{N_0} Tt \quad (5)$$

ただし、 $\eta$  : 粘性抵抗 空気 =  $181 \times 10^{-6}$  Poise

R : 気体常数  $8.314 \times 10^7$  erg/deg °K mol  
 $N_0$  : Avogadro 数  $6.023 \times 10^{23}$ /mol  
 T : °K 人体温 =  $310^\circ\text{K}$   
 t : 秒

$$\therefore \bar{x}^2 = 26.36 \times 10^{-12} \times \frac{1}{r}$$

$$\therefore \bar{x} = 5.1 \times \frac{1}{\sqrt{r}} \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$$

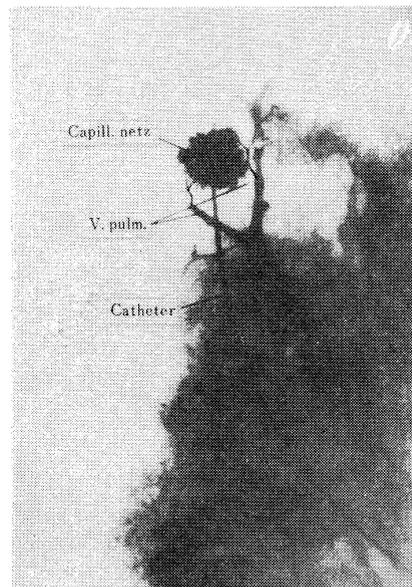
ここで実際に粒子直径を  $5 \mu$  におくと、粒子存在の位置不確かさ  $\bar{x} = 3 \mu$  となり粒子はその直径ほども動かないこととなるが、粒子直径を  $1 \mu, 0.5 \mu$  におくとそれぞれ  $\bar{x}$  は、 $7.3 \mu, 10.2 \mu$  となり、位置の不確かさが増し肺胞壁に衝突する可能性が大となる。

このことは従来塵肺発症と関連し  $1 \mu$  以下の粒子が重視されることとあわせ興味深い。もちろん塵肺発症ということなれば界面張力(粘着力)、粒子荷電、溶解、吸着等の諸因子をも考慮する必要があるろうし、また刺激体が細菌やウィルスであれば生体あるいは局所組織とのかかり合いに広く感染症の病理からみた検討をも加える必要があるろう。なお多くの問題は残されていようが、上述の流体力学的観点から呼吸気管支梢は、肺胞機能ともつとも関連する、より末梢の肺胞群に対し肺胞実質系における Filter として作用していることがうかがえる。

c) 小葉分画

肺小葉は従来形態学の立場からもつとも好んで使用される構造単位である。それは肉眼的に可視的な単位であり、小葉病変の局在性が一見して明らかなことによる

Fig. 3. Contrast Medium are Filled in the Pulmonary Capillary Bed in Lobule Through the Pulmonary Arteriole and them Transferred to the Venule Around the Lobular Margin



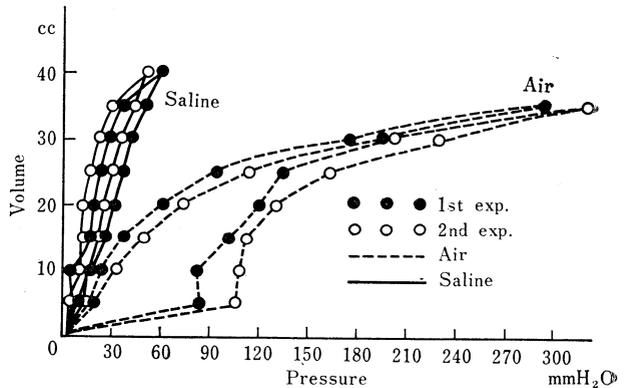
う。事実、多くの疾患肺で小葉分画はしばしば明瞭となるが、健康成人肺では、とくに肺深部でこれを確認しがたく、かつまた胎生児肺で間葉織が次第に気腔原基により蚕喰されていく過程をみると、肺小葉を小葉間結合織によつて規定しようとする考えには一概に賛意を表しえない。それゆえ武居らは小葉気管支の分岐角度に注目、broncho-pulmonal の単位として小葉を枠づけているが、かかる小葉分画は肺血管構築体系からきわめて明瞭に認められる。いまカニューレを肺小動脈に wedge し造影剤を注入しつつ経時的にレ線撮影を行なうと肺毛細管床を充たした造影剤は辺縁部に起きる2本の細小静脈に移行、Fig. 3のごとく明らかな小葉分画を呈することとなる。いいかえるなら小葉分画も broncho-vascular の unit として理解すべきと考えられるが、その一端はすでに59回日内会シンポジウムでふれているので参照されたい。

III) 換気動態と関連する肺構造の問題点

a) 肺収縮力と表面張力

肺収縮力を云々する場合、問題となるのは肺胞壁一空間に働く表面張力である。教室滝島らとの共同実験についてふれる。純 O<sub>2</sub> 換気により完全に虚脱せしめた猫肺を用いた。方法は省略し成績の一つを Fig. 4 に示した。実線、点線はそれぞれ肺に生食水（表面張力除去）、空気を注入、排除した場合の気管内圧と容積との関係を1回換気周期ごと記録、それぞれの圧-容積関係を対比したものである。表面張力除去により Hysteresis は明らかに減少している。また圧-容積サイクルで最大膨張時の圧と原点とを結ぶ線はその肺のコンプライアンスを表わすが、表面張力除去肺でコンプライアンスは約37%に減少している。すなわちこの成績のみからすれば表面

Fig. 4. Pressure-Volume Diagram of Cat Lung (Right upper lobe, body weight 1.2 kg)



張力は肺総弾性の約60%を占めることとなる。おおよそ類似の実験装置で表面張力の異なる二種の液、タンニン液（表面張力 62 dyne/cm）、デコラン液（48 dyne/cm）をそれぞれ肺内に噴霧、両者の収縮圧を比較するとタンニン噴霧肺で収縮圧はより大なる値を示した。

これらの実験結果を勘案すると、肺収縮力を論ずる場合、肺組織固有弾性のみならず表面張力をも顧慮すべきことが明らかである。

b) 肺構造からみた肺胞実質系の収縮に対する理論的考察

肺胞実質系は固有肺胞と管系部分（実質管系）とから成り立っている。実質管系は丁度バスケットの網のような形を示しその網目の一つ一つが固有肺胞の入口に相当する（Fig. 5）。肺胞囊を例にとると実質管系の網の梁に当たる部分にはかなり強力な弾性線維束があり、これから派生した細い弾性線維が肺胞壁をとり囲んでいる。

肺換気動態において肺胞実質系におけるこのような固有肺胞と実質管系とのかかわり合いは従来筋-弾力線維

Fig. 5. Canalsystem of the Lung Parenchyma (Weigert's elastica stain) and its Schematic Representation

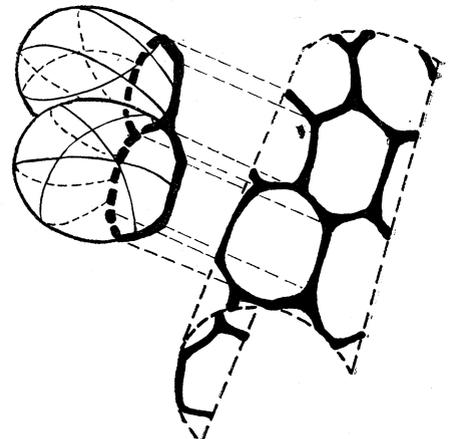
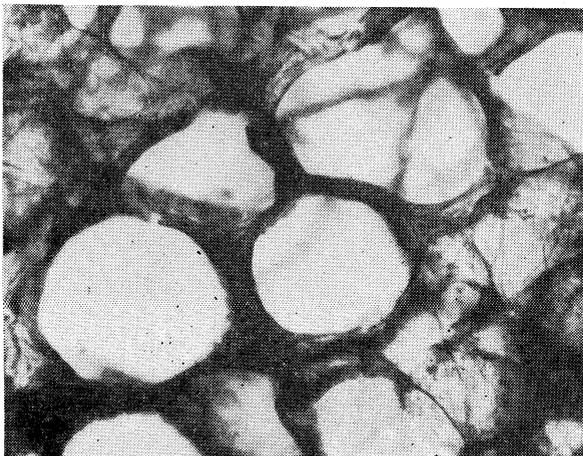
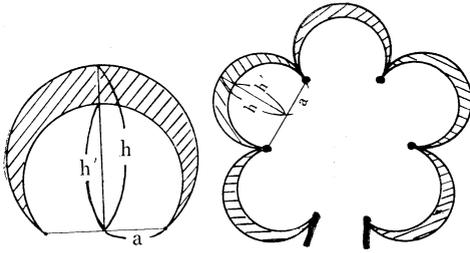


Fig. 6. Model of Alveolus and Alveolar Sack



系の構築体系から類推されてきたが、私はこの問題を少しく理論的に取扱いたいと考えた。

いま固有肺胞の入口部が安静換気で変化しない(実質管系の体積変化がない)一つのモデルを Fig. 6 のごとく設定, 安静換気により球冠(固有肺胞)の高さが  $h \rightarrow h' = \epsilon h$  に縮小した場合を考えると, これに応ずる1コの固有肺胞の体積および表面積変化は下式に示される。

$$\Delta V = \frac{1}{6}\pi h(3a^2 + h^2) - \frac{1}{6}\pi h'(3a'^2 + h'^2) = \frac{\pi}{6}\{3a^2h(1-\epsilon) + h^3(1-\epsilon^3)\} \quad (1)$$

$$\Delta S = \pi(a^2 + h^2) - \pi(a'^2 + h'^2) = \pi h^2(1-\epsilon^2) \quad (2)$$

生理的に安静換気時の1回換気量は500 cc, 肺全体の肺胞数を  $3 \times 10^8$  とすると1回換気における1コの固有肺胞の体積変化  $\Delta V$  は  $5/3 \times 10^{-6} \text{ cm}^3$  と算出される。一方安静吸気位と同様の状態で固定した肺標本の実測値から  $a=70 \mu$ ,  $h=170 \mu$ , これを(1)式に投入,  $\epsilon=0.776$  をえ, さらにこれを(2)式に投入, 面積変化  $\Delta S=36.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$  を得る。

また肺胞壁の厚さ  $\tau$  の変化がほとんどないと考えれば肺胞壁の体積変化  $\Delta v$  は次式で求められる。

$$\Delta v = \Delta S \cdot \tau \quad (3)$$

一方, 肺胞壁表面張力を  $T$ , 壁の体積弾性率を  $k$  とすると次式が成立する。

$$|\Delta V| \cdot |\Delta P| = |\Delta S| \cdot T + |k| \cdot |\Delta v| \quad (4)$$

$|\Delta V| \cdot |\Delta P|$ : 固有肺胞腔の体積変化による気体からの力

$|\Delta S| \cdot T$ : 表面張力による力

$|k| \cdot |\Delta v|$ : 肺胞壁の体積変化による組織弾性の力

(4)式から

$$|k| = \frac{|\Delta P| - \left| \frac{\Delta S}{\Delta T} \cdot T \right|}{\left| \frac{\Delta S}{\Delta V} \right| \times \tau} \quad (5)$$

(5)式において  $\Delta P$  (安静換気に伴う肺胞内圧差) は  $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ , 表面張力は  $50 \text{ dyne/cm}$  (Neergaard), かつ  $\Delta V, \Delta S$  に前値を投入,  $\tau$  は実測値から  $10 \mu$ , これか

ら

$$k \text{ (肺胞壁体積弾性率)} = -3.2 \times 10^4 \text{ dyne/cm}^2$$

一方, 諏訪による肺組織のヤング率  $E$  は

$$4 \sim 6 \times 10^8 \text{ dyne/cm}^2$$

これから体積弾性率 ( $K$ ) は

$$K = -1.2 \sim -1.8 \times 10^4 \text{ dyne/cm}^2$$

$$\therefore k < K$$

モデルの設定に誤りがなければ  $k=K$  となるべきであり,  $k$  の値がより大となるためには(5)式において  $\Delta S/\Delta V$  の小となる必要がある。このことは  $\Delta S$  を規定する  $\Delta V$  のほかにさらに体積変化の必要なことを示し, 安静換気にさいし肺胞入口部が一定であるとするモデルの設定に誤りのあることをあらわしている。いいかえるなら安静換気においても単に固有肺胞群の体積変化のみならず実質管系部分の体積変化がかなり重要であることを示すものといえよう。

#### d) 肺胞分布図の作製とその意義

そこで肺構造の面から細葉構造における固有肺胞群と実質管系部分との割合を検討する目的で創案, 実施しているのがマクロセクション秤量法に基づく肺胞分布図の作製である。大切片標本作製, セルロイド板に貼布, これを印画紙に投射, 焼つけ, 肺胞実質構造に従つて約5,000コを切抜き, 秤量, その重量 ( $w$ ) に相対する個数 ( $n$ ) を対数軸にプロットしたが, さらにこれを

$$\int F(w) d \log w = 1, \quad F(w) = n \times w$$

のごとく基準化した。Fig. 7のごとく2つの山がみられるが, さらにこの2つの山を解析するため Weibel に従い組織切片上固有肺胞の直径計測を実施, 肺胞分布図における第1の山は固有肺胞群により形成され, 第2の山は実質管系部分により形成されることを明らかにした。かくして私どもは肺胞実質系における固有肺胞部分の占

Fig. 7. Alveolar Distribution Rate Calculated by Gravimetry Using Macrosection Specimen

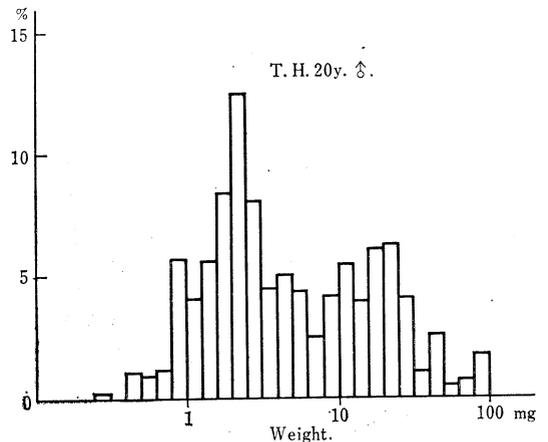
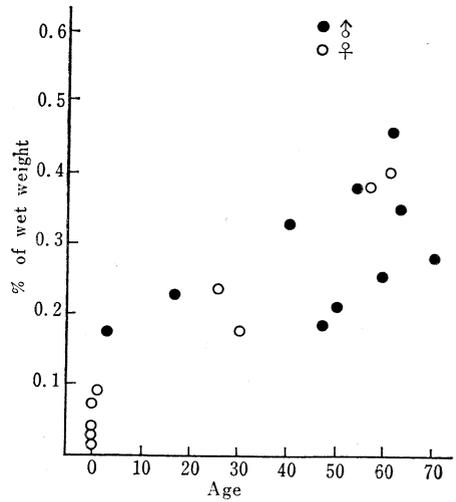
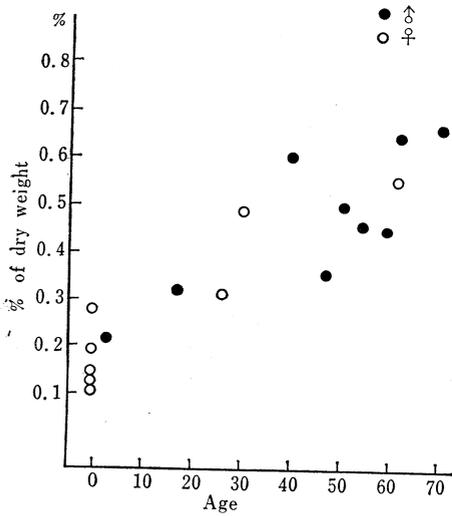


Fig. 8. Relation between Age and Elastin Content of Lung. (HOPr-content)



める割合と実質管系部分の占める割合とを量的に取り扱うことができる。f) 項を参照されたい。

e) 肺組織エラスチン量について

老人肺にふれるに先立ち肺組織エラスチン量について記述する。それは肺弾性を論ずる場合必然的に弾性線維量が問題となるからであり、しかも組織学的検索から経年的変化に伴い肺胞壁エラスチカの増強が認められたからである。

新鮮屍肺について 2~5 g (湿重量) の肺組織を切り出し、Lowry の方法によりアルカリ不溶性コラーゲン画分ならびにエラスチン画分を分離、さらに Woessner の I 法によりオキシプロリンを定量した。成績の一つを Fig. 8 に示したが、エラスチン含量は乾燥重量、湿重量のいずれにおいても明らかに年とともに増加している。この成績は組織学的に推定された老人肺の肺胞壁エラストーゼを裏づけるものである。

f) 老人肺にみる肺胞構造の変革について

かつて私も老人肺組織の連続切片による観察から肺胞実質系における老人化のもつとも大きな形態的特徴は実質管系の拡張にあることを示したが、再びこの問題を取りあげ上述の肺胞分布図について検討を試みた。Fig. 7 に示した若年者肺 (20 才) の肺胞分布図と対比し、第 9 図の老人肺肺胞分布図にあつては、第 1 の山 (固有肺胞による山) が低く、第 2 の山 (実質管系による山) の高くなつていことが分かる。すなわち老人の肺では実質管系部分の増大と固有肺胞部分の相対的減少のあることが明らかである。

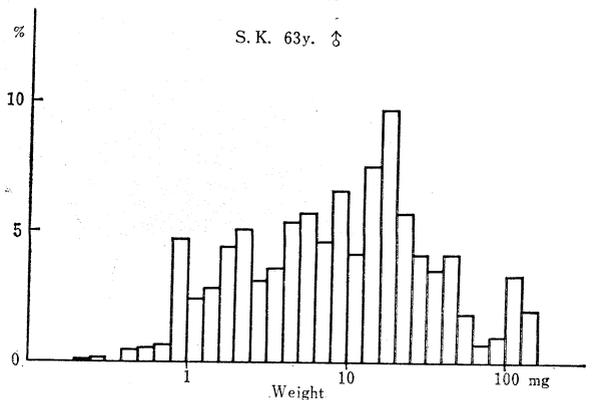
さきに (b 項) 私は換気動態と関連する肺胞実質系の変化を理論的に考察、安静換気においても肺収縮の機構に実質管系部分の体積変化の無視しえないことを

述べたが、老人化に伴い実質管系部分に拡張 (弾性低下) が起こることはそれ自体固有肺胞への圧力負荷を意味し、肺胞壁エラストーゼという一連の形態的变化を産み出すと考えたい。

g) 慢性肺気腫発生に関する実験的考察

上述した実質管系の増大は老人肺で臨床的に指摘される機能的残気量の増大と相対するものといえるが、一方われわれ臨床家が実際に問題とする慢性肺気腫では肺弾性の減弱と気道閉塞とが肺の局所局所で異なる分布障害を呈するところに機能的特徴がある。それゆえ慢性肺気腫剖検例の肺胞分布図では Fig. 10 のごとくまったく不規則、かつ特徴的所見を得るが、かかる分布の異常は滝島らにより生体肺でもきわめて巧妙に取り出されており、後述されるのでここではわれわれの肺気腫発生実験にふれる。

Fig. 9. Alveolar Distribution Rate Calculated by Gravimetry Using Macrosection Specimen (Senile lung)



人慢性肺気腫例にみるごとき気腫性変化を動物肺に作製することはきわめて至難とされ、従来これを満足する報告はみられない。われわれは慢性肺気腫発生機序に関

する中村教授年来の主張に鑑み次の実験を行なった。すなわち家兎気管内に1~1.5% 稀硝酸を約1週間隔で2回注入、引き続き呼吸中枢刺激剤(マイコーレン、テラブチック)静注による過剰換気を連日家兎に起こさせた。対照群と対比し成績をTable 1に一括したが、飼育約20週までに18羽中4羽で人慢性肺気腫例に匹敵しうる嚢胞性気腫性変化(Fig. 11)を作製しえた。

Table 1. Experimental Pulmonary Emphysema of Rabbits

| Method  | Cases | Duration | Macroscopic degree of emphysema |    |    |           |   |    |   |   |
|---|-------|----------|---------------------------------|----|----|-----------|---|----|---|---|
|   |       |          | Rand                            |    |    | Vesicular |   |    |   |   |
|   |       |          | -                               | +  | ## | -         | + | ## |   |   |
| Dil. HNO <sub>3</sub> alone                         | 27    | 3~8 w    | 10                              | 12 | 5  | 22        | 4 | 1  |   |   |
| Respiratory center stimulant                        | 8     | 4~12 w   | 2                               | 5  | 1  | 6         | 2 |    |   |   |
| Dil. HNO <sub>3</sub> +respiratory center stimulant | 18    | 3~20 w   | 1                               | 4  | 8  | 5         | 6 | 6  | 2 | 4 |

Fig. 10. Alveolar Distribution Rate Calculated by Gravimetry Using Macrosection Specimen (Chronic pulmonary emphysema)

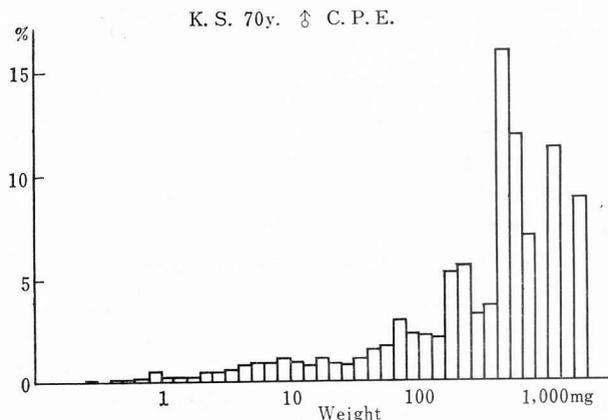
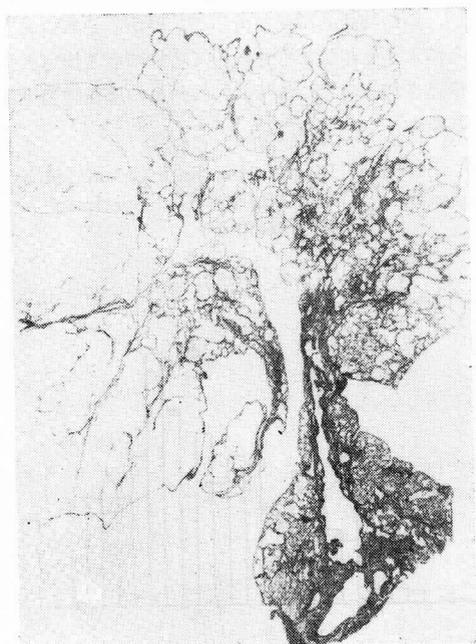


Fig. 11. Experimental Pulmonary Emphysema of Rabbit (Left upper lobe)



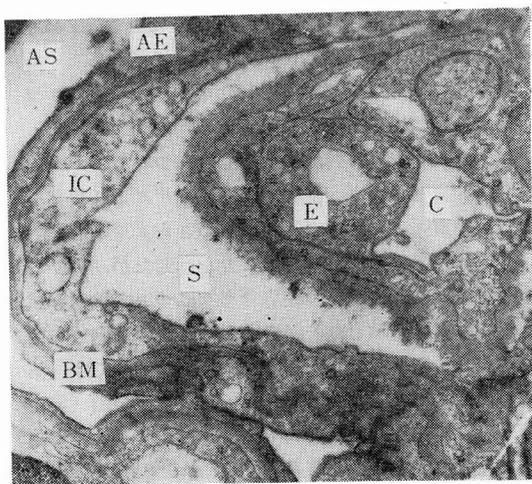
IV) 肺構造からみた肺拡散能力の問題点

膜因子と拡散面積の問題を取りあげたが、拡散機能は生理学的にもなお問題点が多く、かつわれわれは今日まだ十分の資料を持たないので、一、二の経験を述べるに止める。

a) 膜因子について

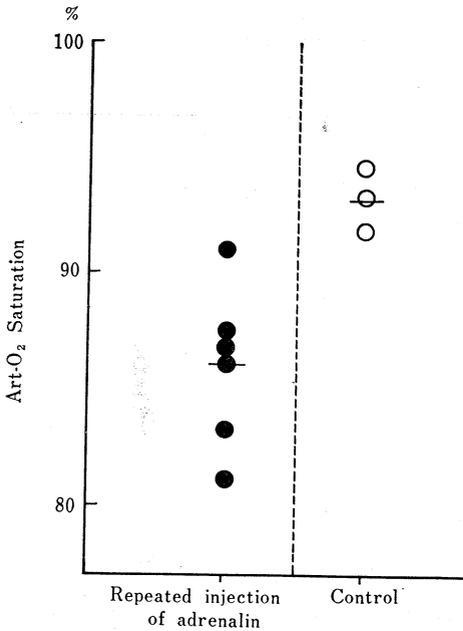
1961年日本内科学会シンポ「肺線維症」で中村教授はA-Cブロック症候群に関するAustrianらの定義が拡大評価される傾向を批判、胸部レ線学的にほとんど、あるいはまったく変化がなく拡散障害を検出できるものをA-Cブロックとし、A-Cブロック症候群と分けて取り扱うことを主張した。かかる臨床的事実を確かめるため次の実験を試みた。家兎を用い週2回、生食水10ccおよびアドレナリン2~3mgを静注、約100日までの経過で屠殺、胞隔変化を検討した。注入回数が増すにつれ、毛細管内皮細胞は肥厚、屈曲、

Fig. 12. Electron Micrograph Showing Alveolar Septal Changes Induced by Repeated Injection of Minimal Dosis of Adrenalin



AS : Air space  
 AE : Alveolar epithelium  
 BM : Basement membrane  
 IC : Interstitial cell  
 S : Newly formed alveolar-pericapillary space  
 E : Endothelium  
 C : Lumen of capillary

Fig. 13. Blood Gas of Rabbits after Repeated Injection of Adrenalin



空泡化し、それに伴い毛細管内腔は狭小化しついに管腔閉塞を推測させるにいたつた。一方毛細管周辺には広い組織間隙が出現、間隙中には上皮細胞側基底膜内側に向かい間質細胞が延長、明らかに拡散距離の増大を示した (Fig. 12)。しかし光顕像からはなんら有意の所見をみるにいたらなかつた。そこでかかる電顕的膜因子の障害が果たして生理的機能障害を裏づけるか否かを検討するため本実験家兎につき運動負荷後動脈血 O<sub>2</sub> 飽和度を測定した。成績は Fig. 13 のごとく明らかに実験家兎で有意の変化を得た。このことは上述の臨床的主張を裏づけるとともに、拡散機能に関し機能と構造とを対比する場合相応の注意の必要なことを教えているものといえよう。

b) 肺胞壁毛細管計測法

Weibel & Gometz は PAS 染色標本について毛細管計測を行なっているが、PAS 染色標本上あらわれる毛細管の計測は必ずしも容易でなく、かつ複雑な補正を必要とする。われわれは肺血管内墨汁注入標本を利用 (Fig. 14)、毛細管注入資料につきそれぞれの毛細管各 segment の直径および長さを Weibel の方法に従つて計測した。Fig. 15 に 1 例を示したが、この成績は Weibel が PAS 染色標本上算出した毛細管計測値と近似している。

c) 肺胞壁毛細管表面積と毛細管体積

そこで墨汁注入標本を利用、肺拡散機能と関連する肺胞壁毛細管表面積と毛細管体積とを算出した。

すなわち Weibel に従い毛細管直径  $R$  および長さ  $L$  か

Fig. 14. Alveolar Capillary Networks as Visualized by Indian-Ink Infusion

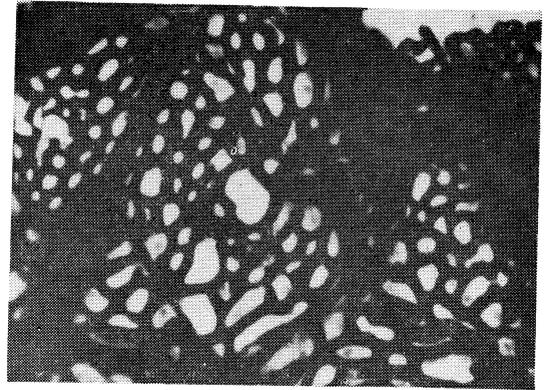
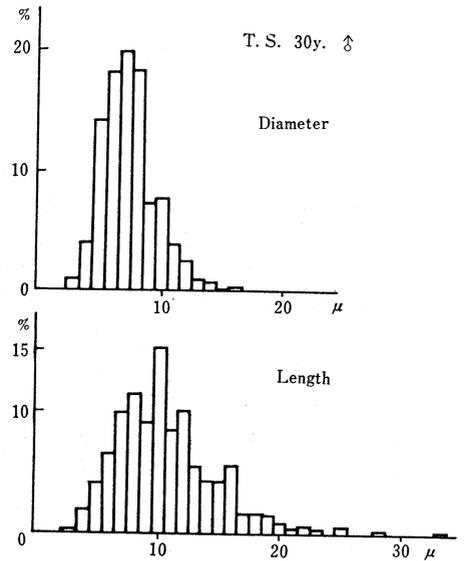


Fig. 15. Distribution of Diameter and Length of Capillary Segments



ら毛細管の one segment についての表面積と体積とを算出、一方単位面積中に含まれる毛細管 segment の数を実際に算定、両者から単位面積中に含まれる毛細管の全表面積と全体積とを得た。

一方肺胞壁全表面積を Hennig の諏訪氏変法により算出したが、肺胞壁表面は 1 毛細管に対し 2 面があるから毛細管表面積、体積算出上必要な平面はその 1/2 として計算される。この値と単位面積中の毛細管全表面積および体積との積から肺全体の毛細管表面積および面積を得た。成績は Table 2 のごとくで本法による毛細管体積はおおむね生理的に得られた肺毛細管血量に近似する。予備血管床を考慮に入れるとやや低目の成績であるが、剖検固定資料である以上若干の Schrumpfung は免れず、また現行の生理的肺毛細管血量測定にも問題は残されていよう。まだ 2 例の検索成績であるが、老年者肺の

Table 2. Over-all Dimensions of Capillary Network

| Case | Sex | Year | Alveolar surface area (cm <sup>2</sup> ) |                      | Alveolar sept area (cm <sup>2</sup> ) |                       | Cap. seg. No. /cm <sup>2</sup> | Capillary surface (cm <sup>2</sup> ) |                  |                      | Capillary volume (cm <sup>3</sup> ) |                       |        |
|------|-----|------|--|----------------------|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------|
|      |     |      | /cm <sup>3</sup>                         | Total                | /cm <sup>3</sup>                      | Total                 |                                | Average                              | /cm <sup>2</sup> | Total                | Average                             | /cm <sup>2</sup>      | Total  |
| ■    | ♀   | 30   | 204.5                                    | 40.9×10 <sup>4</sup> | 102.3                                 | 20.45×10 <sup>4</sup> | 106.4×10 <sup>4</sup>          | 169.1×10 <sup>-8</sup>               | 1.799            | 36.8×10 <sup>4</sup> | 363.9×10 <sup>-12</sup>             | 3.87×10 <sup>-4</sup> | 79.14* |
| ■    | ♀   | 60   | 172.7                                    | 34.7×10 <sup>4</sup> | 86.4                                  | 17.35×10 <sup>4</sup> | 126.4×10 <sup>4</sup>          | 116.4×10 <sup>-8</sup>               | 1.471            | 25.5×10 <sup>4</sup> | 187.1×10 <sup>-12</sup>             | 2.36×10 <sup>-4</sup> | 40.94* |

\* lung volume { ■ 2,000 cm<sup>3</sup>  
■ 2,200 cm<sup>3</sup>

毛細管体積が若年者肺のそれに比し約 1/2 であることは老人で生理的に拡散機能低下をみることとあわせ興味深い。

V) 肺構造のむすび

以上、肺構造、それも肺胞実質系の問題に焦点をしば

り論述した。各項目につき主として結論のみの提示に止まつた関係上、理解しにくい点が多いことと思うが、われわれの意図したところが少しでもお汲みとりいただければ幸いである。なお時間の関係上省略した肺血管構築体系は後日の機会にゆずりたい。

(2) 肺 換 気

東北大学中村内科 滝 島 任

I. 形態と機能の歩みより

従来肺の形態学はどちらかという顕微鏡的な見方であるのに、肺機能は肺全体の総合された機能すなわち巨視的な見方である。したがってこのように見方の異なる両者を直接対応せしめても、厚い壁にさえぎられて益するところが少ない。しかるに、肺全体の構造に計測を加え、さらに統計的に処理し形態学的モデルを再建することが、近年 Weibel & Gómez, 諏訪によつて可能にされた。一方機能においてもわれわれの研究によりたくさん人のいろいろな特性をもつた機能体の集合として肺の機能を評価しうるようになった。これにより形態と機能の歩みよりは明らかな前進を示したといえる。私はまず黒い箱の原理に基づいた機能の解析を行ない、形態と機能の歩みよりについて考察してみたいと思う。

II. 黒い箱の原理

私は肺の機能を評価するのに、電子工学の分野においてしばしば用いられる“黒い箱”(black box)の理論を肺生理学に導入、従来行なわれている方法とは異なつた取扱いをとりあげてみたい。すなわち従来肺の機能的構造を度外視し、肺をなにかわけのわからないものと考え、これに入力としていろいろな力、ガス濃度を与え、その出力の変化から箱の機能を決定していくやり方である。

III. 黒い箱の原理に基づく換気機能の解析

肺において入力として考えられる関数は、ステップ関数、デルタ関数、周期的関数の3者である。このうちステップ関数  $U(t)$  はティフノー曲線では一定の圧力負荷、

He クリアランスでは一定の He 濃度にあたり、単一呼吸濃度曲線もこれに相当し、出力としては大抵の場合減衰曲線を示すことが多い。デルタ関数  $\delta(t)$  は  $t=0$  において無限大になるスパイク状の関数で、瞬間的に肺内に CO ガス、あるいは Kr<sup>85</sup> を入れ、出力としてその消失過程をみる検査、すなわち DCO, Kr<sup>85</sup> クリアランス曲線がこれに相当する。次に周期的な圧力変化を与え、その反応を調べるのは、換気力学的に常に用いられる方法である。

a) 換気力学

これから述べる解析は出力のみの分析であるから、入力としていかなる形の関数に加わつてもよいのであるが、便宜上簡単な関数形を入力として仮定して論理を進めることにする。

i) 入力としてステップ関数を用いる法

これはティフノー検査に相当し、出力としての呼吸特性から黒い箱の内部をのぞいてみる検査法である(図1)。ティフノー曲線を数式によつて近似せしめるさい、普通用いられるのは指数関数である。しかし一つの指数関数によつて表わすことは無理であつて、ことに肺気腫などの閉塞性疾患ではくい違いが著しく大きい。

したがつて、次の手段は本曲線をいくつかの指数関数の和として表現し、さらにその極限として積分方程式を導くことによつて、より一般的に表わすことである。この積分方程式はちょうど関数  $f(s)$  のラプラス変換に相当し、したがつて  $F(t)$  を逆ラプラス変換することによつて  $f(s)$  を求めることができる。

以上はティフノー曲線自体の解析であるが、 $f(s)$  の物理的意味を従来用いられている肺モデルをもととして関連を求めてみよう。肺を袋管の単一モデルと考え、こ

れにステップ入力を加えると、肺内気量変化は一つの指数関数になるが、多数の袋の並列を考えると、同様に積分方程式を導きうる。このモデルを仮定し解析した式と純粋に数学的に処理した式とは、 $S \rightarrow 1/T$  のパラメーター変換を考えると同一になる。したがって  $f(s)$  は物理的に指数関数の重みのスペクトルと考えることができ、モデルについていえばそれぞれの時定数に属する袋管群の呼気量を意味する。また肺活量は  $\int_0^{\infty} V(T) dT$  である。以上からわれわれは  $V(T)$  を時定数  $T$  に関する分布関数と名付けた。すなわち分布関数はいろいろな時定数をもつ袋の頻度曲線に相当する。

われわれが近似的に求めた分布関数は、健康者においては  $T=0.1 \sim 0.2$  秒、 $T=0.3 \sim 0.5$  秒の2点に山をもつ比較的限局した分布を示すのに対し、気管支炎、喘息、ことに肺気腫において著変を示し、第1の山の極端な低下、第2の山の消失、巨大な第3の山の右方転移が特徴的である(図2)。

ii) 入力として周期的な関数を用いる場合

黒い箱に入力として sine 曲線の周期的関数を加えたさい出力の解析に用いられるのは、a) インピーダンス、b) コンプライアンス、c) 伝達関数の3者で、このうち普通用いられるのはコンプライアンスである。

われわれは複素数を換気力学へ導入し、複素コンプライアンスによって評価する方法を明らかにした。

黒い箱に周期的な関数を入力として加えたさいの複素コンプライアンスの動的部は、ある一定値から漸次減少し周波数  $\omega = s$  において急激に下がり、ついには0に近づく変化を示すが、これを近似式によつてもつとも簡単に表現すると  $s^2/s^2 + \omega^2$  になる(図3)。さらにたくさんの本関数の和を用いると近似度を上げることができ、結局本関数を核関数とする積分方程式によつて表わしうる。本方程式は  $f(s)$  の Stieltje 変換あるいは重複ラプラス変換という難解な部門に属する積分変換であるがやはり近似的に解くことが可能である。

この  $f(s)$  の物理的意義を考えるにあたって、さきに

Fig. 1. Mathematical analysis of the maximum expiratory volume curve (Tiffeneau's curve)

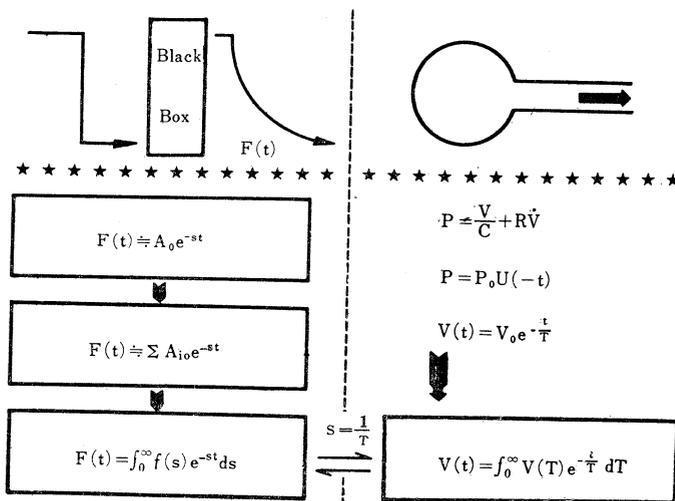
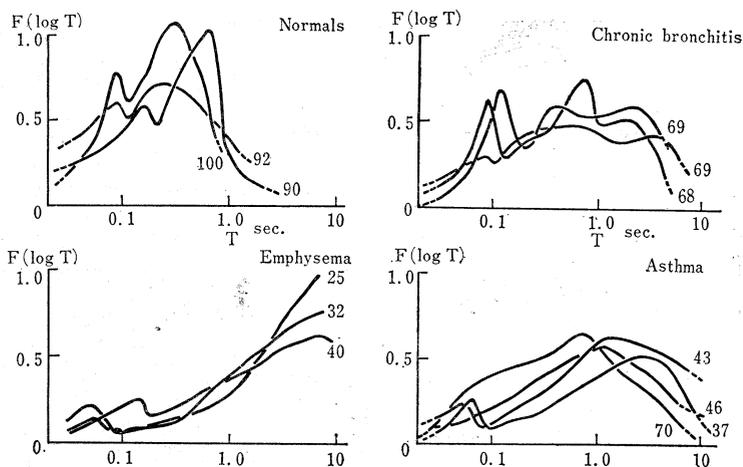


Fig. 2. Distribution function of the mechanical time-constant of the normal lung and the lungs with chronic bronchitis, bronchial asthma and chronic pulmonary emphysema. Number attached to each curve is  $FEV_{1.0} / VC \times 100$



ティフノー曲線に用いた並列モデルを想定すると、 $f(s)$  は時定数  $T$  に属する袋コンプライアンスの頻度分布を表わし、したがって機残量位における肺胞群の異常度の拡りに関係すると思われる。

この分布関数は健康者では  $T=0.2$  秒付近に鋭いピークをもつ山型の曲線で、おおよそ  $0.05 \sim 0.07$  秒に限局するが、肺気腫をはじめとする他の疾患では山の高さが低く一般に幅広い分布を示し、二相性の変化もみられ、各種疾患にみられる病変分布の様相を示すと考えられた(図4)。

b) 肺内ガス分布

肺内ガスクリアランス法においても、ガス濃度からみると黒い箱への入力はステップ入力となり、出力も普通

単調減衰関数として出現する。したがってティフノー曲線と同様に、出力は  $f(s)$  のラプラス変換として表わしうる (図 5)。次に  $f(s)$  の物理的意義を、1つの袋内 He を連続的な空気流で洗い出すモデルによつて考えてみよう。このさい袋内ガス稀釈は瞬間的に起こるものとする。結局単純な 1 次の微分方程式を解くことにより、袋内 He 量は指数関数的に下がることが知られるが、その並列モデルを考えるとクリアランス時定数をパラメーターとする積分方程式となり、したがって  $f(s)$  はいろいろな稀釈特性をもつ袋系での頻度分布を表わす。本関数  $He(T)$  をクリアランス時定数の分布関数と名付けた。

肺内ガスクリアランス曲線を 2, 3 の指数関数に分

Fig. 3. Mathematical analysis of the complex compliance-ventilatory frequency characteristics

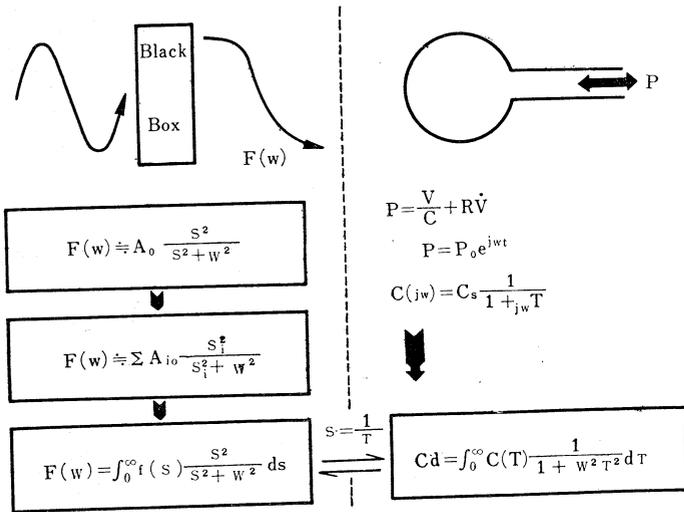
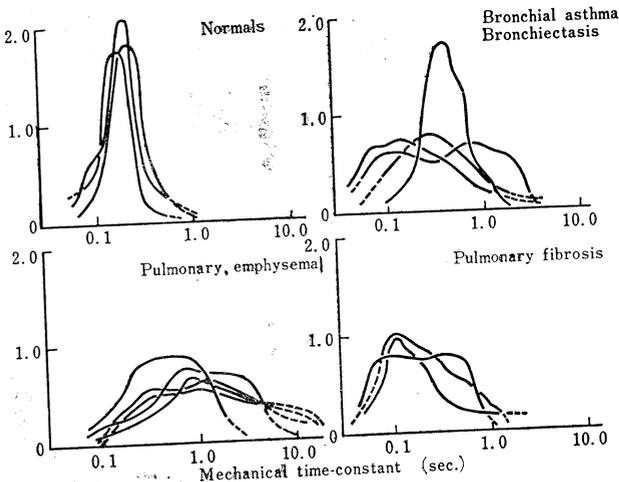


Fig. 4. Distribution function of the mechanical time-constant in healthy subjects and in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary fibrosis



け、いわゆる slow space として不連続的に取扱う方法は Fowler らによつてすでに取りあげられているが、Briscoe らも述べているように、本法は方法論的に無理があつてせいぜい 3 コの特性をもつ袋以上に分けることは不可能である。

He クリアランス時定数の分布関数は、健康者では 0.5 分を中心としたほぼ対象的な山型をなし、10 分以上にわたる分布はみられないのに、閉塞性疾患では平坦な幅広い分布を示し、明らかな山を作らなくなり、ある例では 10 分以上に第 2 の山をもつ二相性の分布さえみられた。

c) 肺 拡 散

CO 肺拡散能力の測定原理は、黒い箱にデルタ関数で瞬間的に CO ガスを吸入せしめ、その肺内 CO 量の減衰曲線を追求することに相当する。しかし出力の把握が不可能なため、将来アイソトープその他を用いて肺内 CO ガスの刻々の変化が記録されるときまで、われわれの分析方法の適用は無理である。

d) 換気血流分布

換気分布は血流分布と対比して評価されなければならないことは論をまたない。動脈血ガス異常すなわち肺機能不全を論ずるに当たりわれわれが最終目標として掲げるのは、換気血流比をパラメーターとする肺胞の頻度分布である。具体的には、換気血流比が 0.5 の肺胞が全体の何 % であり、1.0, 2.0 のものがそれぞれ何 % あるか、それをさらに細かく敷衍してその分布を知ることである。

i) Kr<sup>85</sup> 法

本法は黒い箱にデルタ関数によつて瞬間的に Kr<sup>85</sup> を注入充足し、その稀釈特性を出力として把握する方法である。実際には被検者にはじめ 20 分間 He を吸入せしめ、肺胞内を一定濃度の He で満たし、ついで Kr<sup>85</sup> を約 400  $\mu$ c 急速に静注し、30 秒から 1.5 分間隔で呼気を 20 分間採取し、Pulmonary analyzer, GM カウンターでそれぞれガス濃度を測定し、He, Kr<sup>85</sup> 両者のクリアランス曲線を求める。また同時に静注した cardioblue によつて色素稀釈曲線を記録し、心搏出量を求める。

静注した  $Kr^{85}$  はその分配係数が低いので、1回の肺循環で肺胞へ移行し、ついで換気によつて稀釈されるが、本曲線も曲線自体として指数関数の積分変換によつて表わされ、同様に  $f(s)$  を求めうる。その物理的意義も同様であつて、ただ  $t=0$  において肺胞内にたくわえられる  $Kr^{85}$  がその肺胞へ流入する血流量に比例し、したがつて各時定数に属する肺胞の血流分布に関する分布関数である点が著しく異なる。

次に換気量に関する分布関数は、さきに述べた肺内  $He$  クリアランス模型と同一のしかも同一条件におけるクリアランスを考えることにより得られる(図6)。すなわち  $-\dot{V}_K/V_K = -1/T_K$  であるから、換気量の分布関数はクリアランス分布関数をその時定数で除した値として得られる。

以上によつて得られたクリアランス時定数の中だちとする肺気量、換気量、肺血流量3者の分布関数は(図7)、健康者では肺気量と血流量の分布様式がよく一致し、各肺胞で気量に比例した血流が存在することを示唆している。一方換気の分布は左方にずれ、換気血流比の著しく高い肺部分の存在を意味するが、これは死腔にはかならない。われわれの方法では口から気管支部すべてを肺気量として求めているからである。なお肺気量の分布関数が示す面積は機残量、換気量分布関数が占める面積は分時換気量(STPD)、肺毛細管血流量の分布関数が占める面積は心搏出量に相当する。

肺気腫においては、気量と血流間にくい違いがみられるばかりでなく、いわゆる slow space 部において換気血流比の著しく低い肺胞部分が多数出現し、しかも患者によつては気量対血流比が低下しない症例も観察された。

West らは放射性酸素を用い肺局所の換気血流比を求め、健康者において換気血流比の大きいほうへ著し

Fig. 5. Mathematical analysis of the helium clearance time-constant

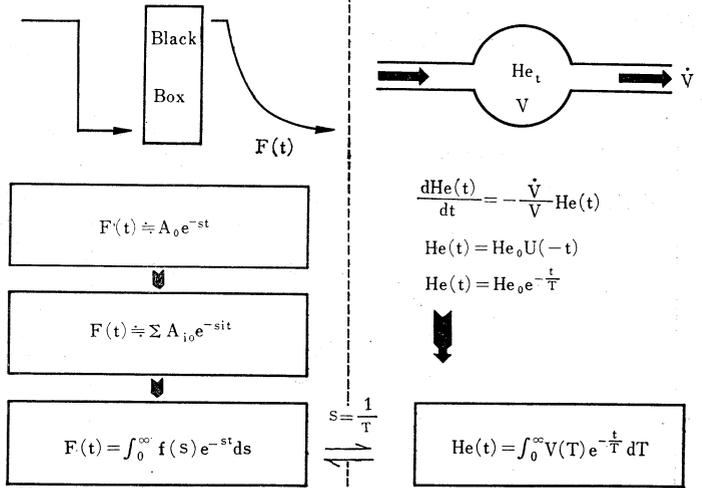


Fig. 6. Distribution function of the pulmonary ventilation

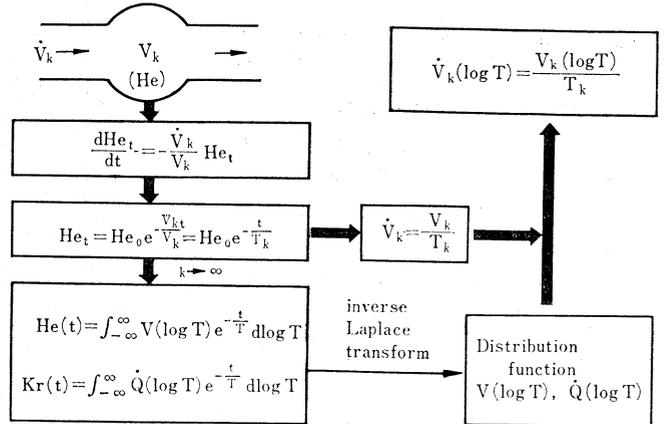
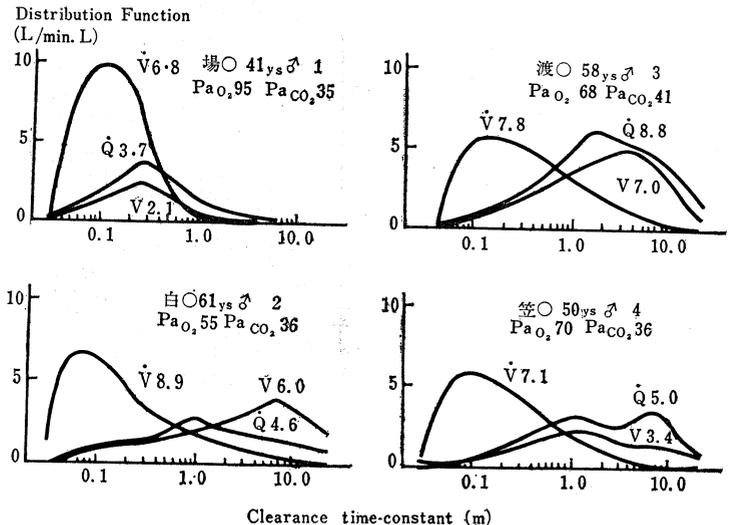
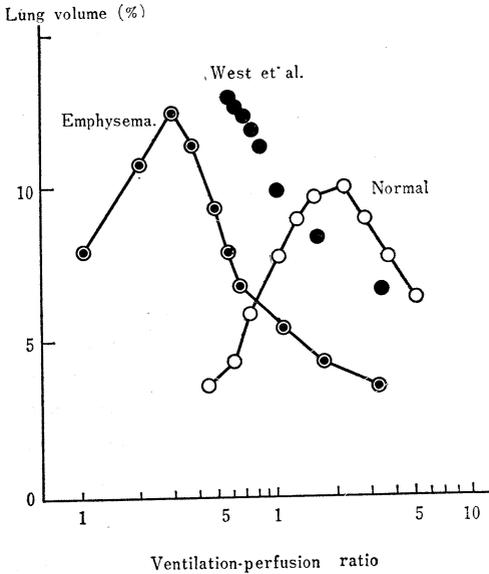


Fig. 7. Distribution function of the clearance time-constant ( $V$ ), the pulmonary ventilation ( $\dot{V}$ ) and the pulmonary blood flow ( $\dot{Q}$ ). 1: normal subject, 2~4: patients with pulmonary emphysema



Clearance time-constant (m)

Fig. 8. Lung volume against ventilation-perfusion ratio. Lung volume with very high and low ratio is neglected



くずれた非対称的の分布を示している。われわれの成績においてパラメーターをクリアランス時定数から換気血流比に作図によつて変換すると、ほぼ正規分布で、肺気腫において換気血流比の低いほうへ著しくずれる傾向がうかがわれた(図8)。

ii) 単一呼気濃度曲線による分析

酸素吸入による単一呼気濃度曲線をヘヴィサイドのステップ関数によつて解析すると、分布関数  $S(T)$  の積分変換として表わしうる(図9)。健康者においては  $N_2$ ,  $CO_2$  両分布関数はよく一致するのに、肺気腫では著しい

Fig. 9. Mathematical analysis of the  $N_2$  and  $CO_2$  single expiratory concentration curve

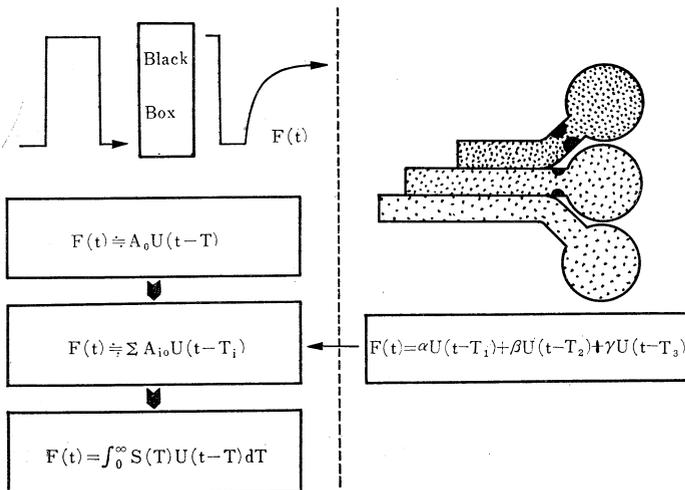
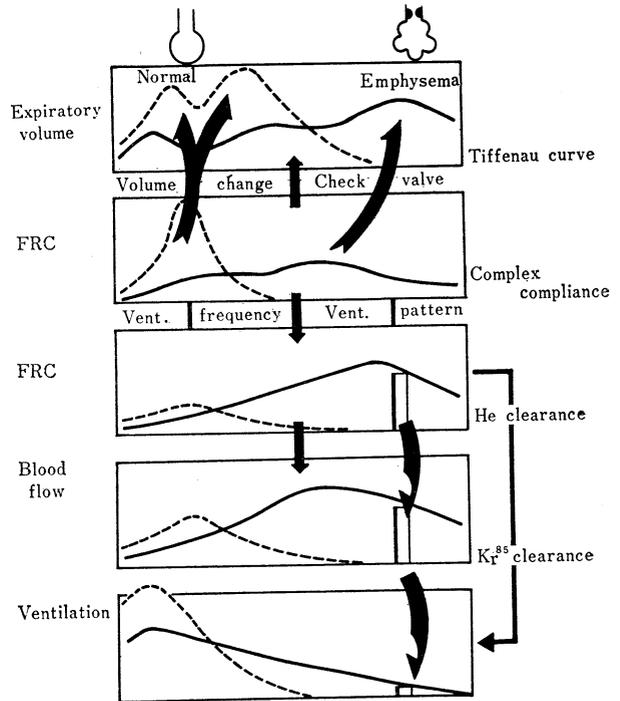


Fig. 10. Interrelationship among the distribution functions



差がみられ、さきの  $Kr^{85}$  の成績にはほぼ一致をみた。本法による分布関数はむだ時間をパラメーターとするもので、物理的には流出の時間ずれを示すものと考えられる。

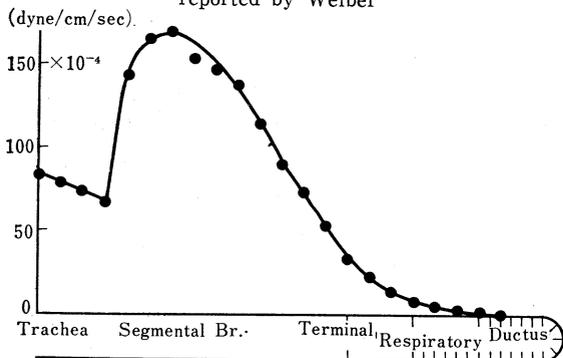
IV. 分布関数の意義

以上肺を黒い箱とみなし、黒い箱の出力をいろいろな角度から分析し、数学的な解析を行ない、分布関数を各種のパラメーターについて求めた(図10)。ついでこれに対応する物理的モデルを考え、分布関数の物理的意義を示すとともに、実際の肺について分布関数がいかなる意義をもつかを示唆した。

従来の分析方法との差を、例をクリアランス時定数についてみると、従来は2~3本の線スペクトルによつて fast space, slow space に分けていたものを分布として連続的にとらえた点に意義があると考えられる。次には本分布が肺内の病理学的病変分布と対応せしめることができ、形態と機能の関連をより密にした点も注目されねばならない。

しかし分布関数がおお病理学的変化

Fig. 11. Overall laminar resistance in each bronchial and bronchiolar generation, based upon the data which was reported by Weibel



を意味しないのには2つの理由がある。まずわれわれが黒い箱から得る情報、出力は与えられた入力と系特性の convolution として得られるが、このうち入力として本系の特性を求めるときに要求される条件が必ずしも満足されないことがあげられる。次には黒い箱内部の非線型要素であつて、すべて出力の解析結果に影響を与え、機能による分析結果が形態にみられる変化と1対1に対応しない結果を招来する。したがつて将来このような非線型要素や入力における条件をも考慮した解析が強く望まれる。

V. 気道抵抗の局在と呼吸閉塞

近年 Weibel & Gómez, 諏訪らは気管支系の計測を行ない、統計学的処理によつて単純な形のモデルを再成することを可能にした。いま Weibel らの成績を基礎としてもつとも単純な dichotomy によつて計算すると、健康気管支の各 generation (z) での全体としての層流抵抗は、肺葉内気管支あるいは区域気管支に相当する z=4~10 程度でもつとも高く、細気管支より末梢部の z=

Fig. 12. Pressure gradient appears on the airway wall

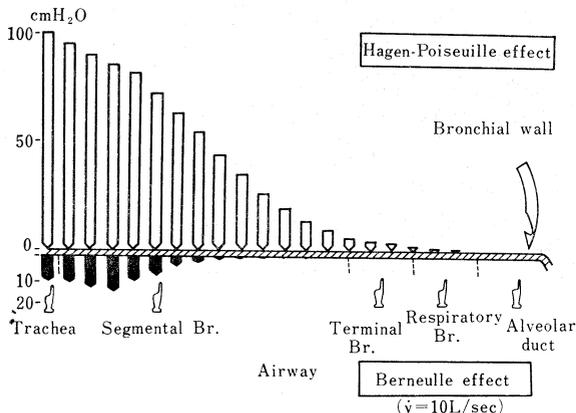
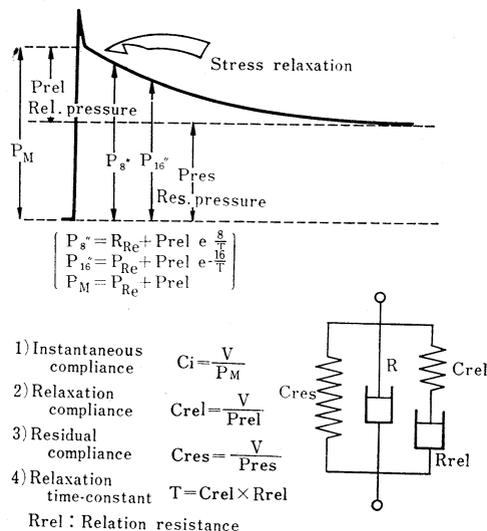


Fig. 13. Mathematical analysis of the stress relaxation curve



14 以下は著しく少ないことが明らかにされた (図 11)。すなわち気道抵抗の気道内局在の場として区域気管支を中心とした中間の気管支の重要性が認識された。

この結果、気道壁に加わる粘性に基づく肺内圧は区域気管支部において急激な圧勾配をみせるが、細気管支部以下では圧差がみられないという注目すべき結果が得られる (図 12)。したがつて健康者でも呼吸閉塞がみられるとすれば、それは区域気管支の周辺よりさらに上方気道であろうことが注目されねばならない。また閉塞性肺疾患においても、閉塞性障害を招来する効果力からみて、該部の気道壁障害の関与が十分に察知されるから、疾患肺においても呼吸閉塞はやはり上方気道に発生すると想像される。

一方これらを機能的に裏付ける成績は必ずしも多くない。第1には健康者においても呼吸閉塞が明らかにみられる。第2に呼吸閉塞点においてスパイログラムが不連続に変化し、時定数の分布関数に谷がみられることも本事実を示唆する。第3にさらにこのゆえに最大呼吸速度曲線が、単純な2つのCR回路によつて simulate しようことである。もし気道末梢部において呼吸閉塞が起こるとすれば、その各部において時定数と気速が異なるから、呼吸閉塞速度も連続的に発生し、スパイログラムも連続的变化を示すであろう。

VI. 肺組織自体の粘弾性

以上述べてきた機能は肺の動きを観察する方法に基づいているから、構造によつて大きく影響され、肺組織自体の弾力線維、コラーゲン線維、平滑筋などのよ

うな状態におかれているか見きわめることには著しく不適当である。この点肺全体としての動きのない状態で肺粘弾性をとらえうる可能性のあるものとして、われわれは応力緩和現象を取上げた。

応力緩和とは、最大吸気位において呼吸を止めたさいの食道内圧からみた肺張力の減衰過程を表わすもので、これに関与する因子は、必ずしも肺組織自体の粘弾性のみならず、表面張力、その他神経反射、平滑筋の緊張、さらには肺構造上の変化も若干加わると考えられる。いづれにせよ静止状態下での測定であるから、その主体は肺組織自体の粘弾性が大きく関与すると思われる。

われわれは応力緩和の分析方法として瞬間コンプライアンス、緩和コンプライアンス、残留コンプライアンス、

緩和粘性抵抗を求める方法を考え検討を加えた(図13)。これらの緩和現象は肺構造としての肺粘弾性と必ずしも一致をみず、肺組織自体の粘弾性なることが確認された。またさらに単純なモデルではなく一般化されたモデルとして Maxwell 模型の並列を考え、応力緩和時定数をパラメーターとする分布関数を求めた。

現段階において、本現象を肺組織の分子構造にまで関連づけて考察することはとうてい不可能であり、各種疾患肺においてもその特異性を見出だしえない。しかし将来において、レオロジーの分野でこのような分析方法がすでに分子レベルにおいて論ぜられている段階からみて、本現象による各種構成要素の検索が生化学的構成と関連をもつようになることは疑いえないであろう。

### (3) 肺 循 環

東北大学中村内科 香 取 瞭

近年、心臓カテーテル法の導入により、肺循環の病態生理は実に飛躍的に進歩した。従来実験生理学的あるいは病理組織学的所見から主として推測されていた肺循環障害の諸相が、われわれ臨床家の手により直接その実態をつかむことができ、全体としての肺循環障害の態度は現在おおむね知りえたといえる。しかしながら、肺循環の「しくみ」に関する基礎的問題には不明な点が多々多く、この意味において構造と機能の関係を明らかにすることが重要である。また肺循環の機能的検索法の側からは現在手のとどかない多数の技術的困難が残されていることを痛感する。本日、以下にかかげる項目を取上げ、主として機能から構造を眺める立場から、肺循環の2, 3の問題を考察してみたい。

#### I. 肺循環のメカニクスにおける一つの問題点

肺循環における血管抵抗は、従来肺全体としての血圧・流量関係、すなわちオームの法則に準じた〔抵抗=血圧差÷血流量〕を中心に論議されてきたが、かくして求められる肺血管抵抗の評価にかなりの問題があり、血管内径の変化や肺血管の収縮あるいは拡張を論ずるに多くの難点がある。

硬い管における流量、圧、抵抗の関係には有名な Hagen-Poiseuille の法則がある。これが成立するには多くの条件が必要であるから、ただちに生体の血液循環に適用できないことはもちろんであるが、抵抗には viscosity factor と geometric factor が関与する。血液は血球を含んでいるため、小さい血管では流速により、あるいは plasma skimming により、実際には粘性が変化し、小動脈、毛細管の循環に重要な役割を果たす。

一方、抵抗は geometric factor として血管内径の4乗に逆比例し、長さに正比例するため、内径の変化が敏感に血流抵抗に反映してくる。

肺血管は伸展性に富むため、内径は血管内圧の変動を反映し、血圧の上昇は血管を拡張させ、4乗の weight で血流抵抗を減少させる方向に働く。しかしこの血圧とは血管壁に内外から加わる圧力差、すなわち transmural pressure であるべきで、これは血管内圧から組織圧を差引いた値で、肺循環を論ずるとき、他の臓器血管と異なる2つの transmural pressure の特徴、すなわち、(1) 胸腔内圧が呼吸により変動し、血管内圧に影響すること、(2) 肺動脈、肺静脈と肺泡毛細管とは異なつた transmural pressure の反応を呈すること、が重視される。とくに第2の問題は、肺毛細管は肺泡気を介して外気に連なるため肺動脈、肺静脈、胸腔内大血管、心臓などの示す transmural pressure の変化と異なつた態度をとることで、したがって換気障害時、左心障害時に複雑に影響してくる。

生体において肺血管内径を知るため血管造影法が用いられるが、小血管ではおのづから限界がある。機能的には、肺血管容積を知るため肺血流量が測定され、pressure-volume 関係から論議される。肺血流量測定法として直接法と間接法があるが、演者の成績では両者の相関係数は0.93と非常によく一致した。

#### II. 肺換気と肺循環

肺循環は呼吸によりきわめて多彩な影響をうけるが、そのうち肺の換気運動は直接的に次の2つ、すなわち、(1) 肺のふくらみ、縮みによる影響、(2) 胸腔内圧の変動の影響が大きな問題である。

摘出肺における陽圧呼吸，陰圧呼吸の成績では，肺膨張により肺血管抵抗はいずれもU字型をなすといわれている。しかし血管に及ぼす transmural pressure の作用態度は陽圧呼吸と陰圧呼吸とで異なっている。

生体におけるこのような分析にはかなり困難があるが，演者は左房圧，肺動脈圧，食道内圧，心音図，心電図を同時記録し，肺換気による変化を検討した。Fig. 1は正常人，慢性肺気腫患者の安静換気時のポリグラムで，肺動脈圧，左房圧は食道内圧とほぼ平行するごとくみられる。しかし各心搏ごとの肺動脈圧と左房圧の較差をプラニメーターで計測し，その時の食道内圧の平均値とでリサージュを描くと，Fig. 2のごとく圧較差が食道内圧よりベクトル角約45度進んでいるとき現象がみられた。しかし換気の周期的変動に伴う心搏ごとの肺血流量の変化を知りえないため，ゆつくりした深呼吸，深呼吸を行なわせ，それぞれの安定した相における肺血流量を色素稀釈法を用い測定し，肺血量，肺血管抵抗などを算出した。

正常人，肺疾患，僧帽弁狭窄計10例の成績は Fig. 3のごとく，吸気による肺動脈圧の下降は左房圧のそれに比べて軽度のもが多く，したがって肺動脈圧-左房圧較差は全例深吸気により増大し，呼気により元に戻っている。食道内圧は胸腔内圧とももちろん同値でなく，とくに呼気時には問題があるが，食道内圧の下降度と肺動脈圧，左房圧の下降度をみると，それぞれ肺動脈圧，左房圧の低い例で食道内圧陰圧化による血圧の下降が強かった。心搏出量は1例を除き吸気で減少し，呼気では安静時との中間にあり，したがって肺血管抵抗は全例吸気によりかなり増大し，呼気時には安静時よりやや下降する結果であった (Fig. 4)。平均肺循環時間は全体として有意な変動を示さず，肺血量は吸気時減少し，呼気では安静時とほぼ同値を示した (Fig. 4)。以上の成績をまとめると次のごとくである。肺循環に及ぼす影響は深吸気による変化が顕著で，肺動・静脈の圧差は高まり，心搏出量はわずかに減少，肺血管抵抗はかなり明らかに増大，肺血量は減少する結果であった。深呼吸では安静呼吸時とほとんど変化をみない。これは生体においては深呼吸といえども残気があるため実験的な虚脱肺の示す態度と異なると考えられる。吸気における肺血量の減少は血管容積の減少を意味し，肺血管抵抗の増大は抵抗血管の機械的圧迫を多分に示唆する。

Liebow は肺膨張時に大血管は弾性体に引張られてその容積を増すが，毛細血管は弾性体内部にあるため逆にその容積を減ずることを述べ，また Riley らも同じように肺血管には容積変化に関して2つの異なる反応系があ

Fig. 1. Polygraphic recordings of PCG, ECG, oesophageal pressure, pulmonary artery pressure, and left atrial pressure at rest. Upper panel is a normal and lower panel is a patient with chronic pulmonary emphysema

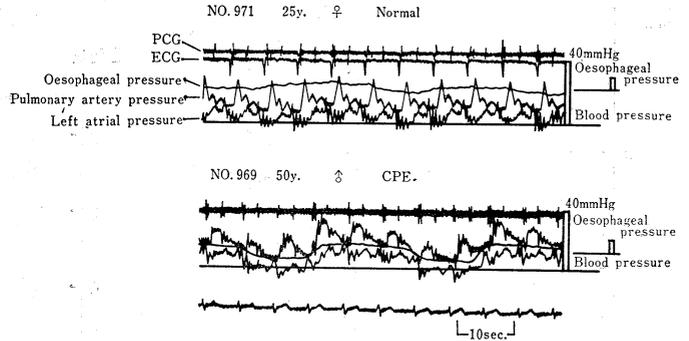
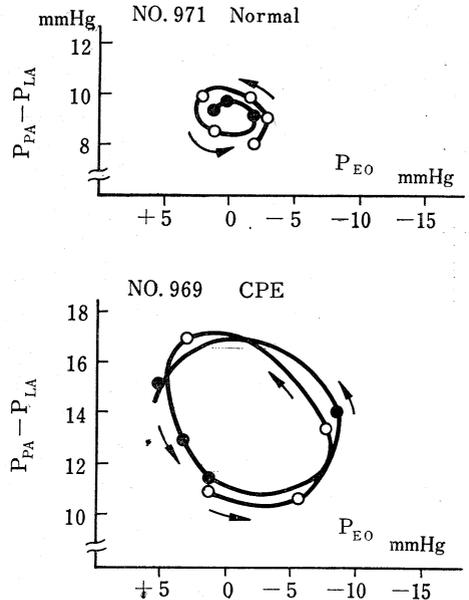


Fig. 2. Diagrams between  $P_{PA}-P_{LA}$  gradient and oesophageal pressure ( $P_{EO}$ ) at resting respiration in a normal subject (upper panel) and in a patient with chronic pulmonary emphysema (lower panel)



ると考えている。これらの所説に従えば演者の成績における吸気時肺血流量減少は肺毛細管血流量の減少がもつとも大きく関与すべきであるが，それが同時に起こる大血管の拡張を余分に相殺するほど高度に減少するとは考えにくく，おそらくは抵抗血管を形成する肺胞近傍における細小血管の容積減少も関与し，全体として肺血流量を減少させると考えられ，ために肺血管抵抗も上昇すると推測される。

次にゆつくりした深呼吸，深呼吸にともなう各心搏ごとの肺動脈圧-左房圧差と食道内圧とで diagram を描

Fig. 3. Changes in oesophageal pressure ( $P_{OE}$ ), pulmonary arterial pressure ( $P_{PA}$ ), left atrial pressure ( $P_{LA}$ ), and the gradient between  $P_{PA}$  and  $P_{LA}$  by deep inspiration (I) and deep expiration (E). R is the value at rest

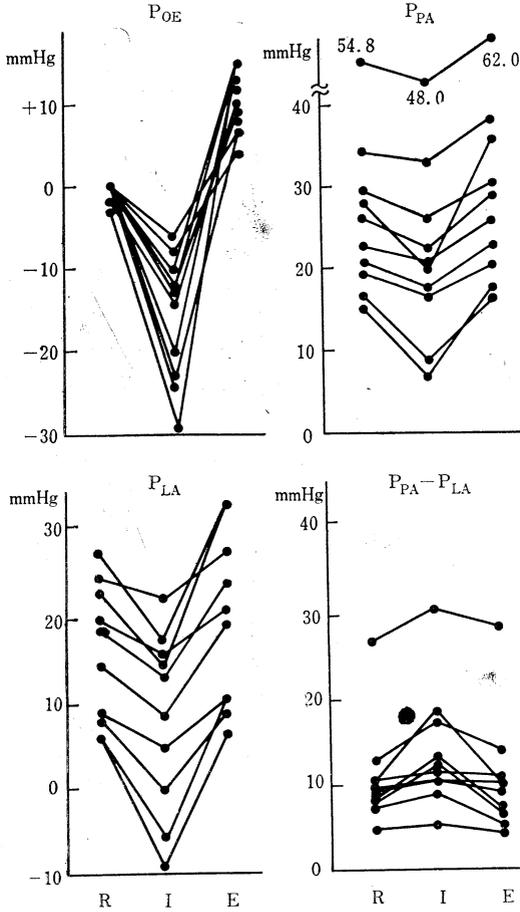
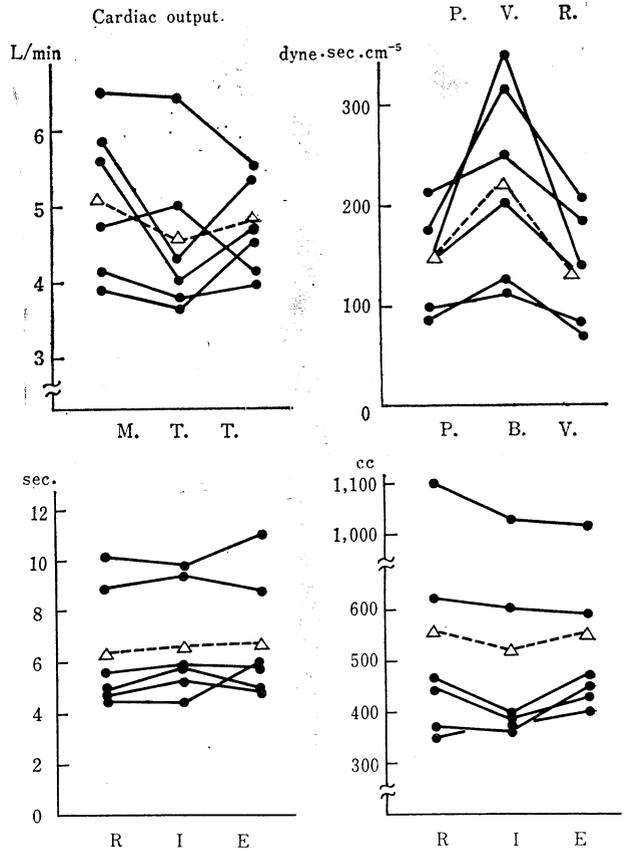


Fig. 4. Changes in cardiac output, pulmonary vascular resistance (P.V.R.), pulmonary mean transit time (M.T.T.), and pulmonary blood volume (P.B.V.) by deep inspiration (I) and deep expiration (E). R is the value at rest



くと興味ある所見が得られた。Fig. 5は正常人の成績で、逆時計方向のループ、すなわちヒステレシスに似た現象がみられる。この解釈ははなはだ難解であるが、一つの説明として、これが肺の pressure-volume diagram と似ていることから、肺血管抵抗の上昇が胸腔内圧そのものの変化よりは肺の inflation に関連することを示すと考えられる。また Butler らの述べる肺の inflation と deflation における表面張力に基づく pericapillary pressure の陰圧度の相違が関与していると考えられる。しかるに Fig. 6のごとく、肺性心、僧帽弁狭窄の肺高血圧を示す症例では正常例と異なる時計方向のループを描き、現在この現象を十分分析しえないが、細小血管の器質的变化に由来する血管反応の相違がこれに関与していると推測される。

### III. ガス交換障害と肺循環

周知のごとく、肺の本質的機能であるガス交換の障害

は強く肺循環に影響を及ぼし、とくに anoxemia はもつとも肺高血圧を促進する因子としておおむね認められている。CO<sub>2</sub> の影響には論議が残り、また最近 acidosis も問題にされている。

各種慢性肺疾患 43 例に 15 分間低酸素吸入を行ない、その前後の右心カテ成積を検討した。steady state の条件として Fishman らに従い O<sub>2</sub> 消費量、呼吸商が 11% 以上変動する例は除外した。肺動脈圧は 88% の例で上昇、6% は不変、6% はわずかに下降を示した。その上昇度は動脈血 O<sub>2</sub> 飽和度の下降とおおよその相関を示した。心搏出量は増減相半ばした。分時換気量は増加する例が多く、動脈血 pH はアルカローシスに傾く例が多かった。また動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧は下降する例が多かった。平均肺循環時間は全体としてわずかに短縮した。

CO<sub>2</sub> に関しては、イヌにおいて CO<sub>2</sub> 吸入試験による肺循環の変動を検した。呼吸中枢の CO<sub>2</sub> 感受性、すなわち換気量増加を考慮して、ベントバルビタールによる

Fig. 5. Diagrams between  $P_{PA}-P_{LA}$  gradient and oesophageal pressure ( $P_{OE}$ ), and between  $P_{LA}$  and oesophageal pressure on deep inspiration and deep expiration in a normal subject.  $P_{LA}$  is left atrial pressure and  $P_{PA}$  is pulmonary arterial pressure

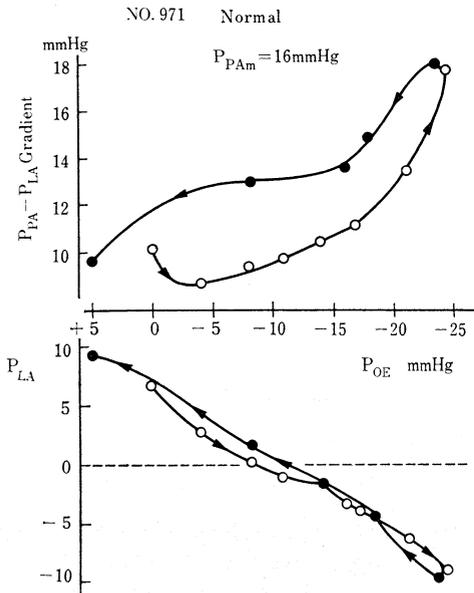
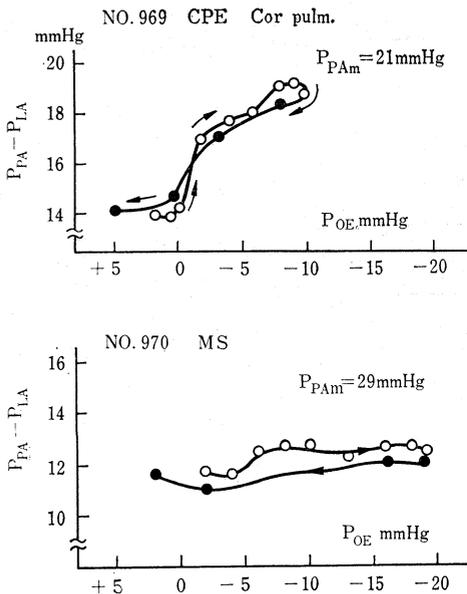


Fig. 6. Diagrams between  $P_{PA}-P_{LA}$  gradient and oesophageal pressure ( $P_{OE}$ ) on deep inspiration and deep expiration in a patient with chronic pulmonary emphysema and cor pulmonale and in a patient with mitral stenosis

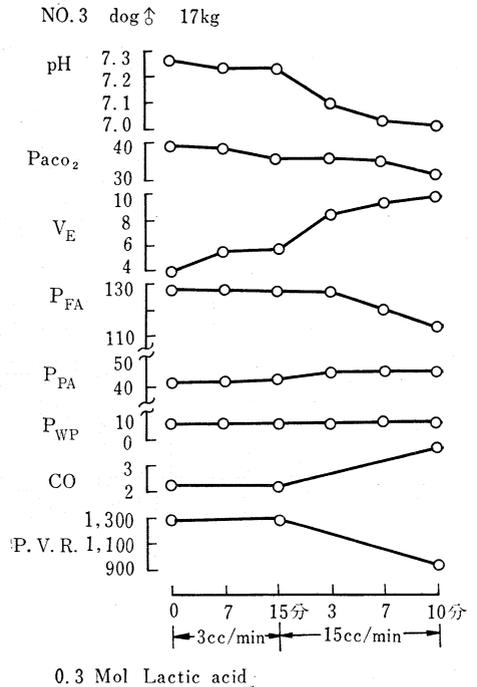


深い麻酔, 浅い麻酔に分け, また無麻酔イヌにも施行した。麻酔の状態に関係なく, 動脈血  $CO_2$  分圧上昇と平行して同程度の傾斜でいずれも肺動脈圧は上昇した。色素稀釈法で測定した心搏出量は増減相半ばする成績で, 全肺血管抵抗はいずれも著しく上昇した。

次にアシドーシスの影響をみるため, ベントパルビタール麻酔イヌに純  $O_2$  吸入下に 0.3 モル乳酸を持続静注し, 呼吸と循環の変化を測定した。Fishman らと同じ注入量, すなわち 1 分間 3 cc では pH,  $CO_2$  分圧はやや下降, 分時換気量はやや増加するが, 股動脈圧, 肺動脈圧, 楔入圧, 心搏出量, 肺小血管抵抗はいずれも不変であった。Fig. 7 のごとく注入を 5 倍に増すと, pH は 7.0 近くまで急激に下降, 分時換気量は著明に増加,  $CO_2$  分圧は下降, 循環系では股動脈圧が著しく下降, 肺動脈圧は上昇し, とくにその収縮期圧が上昇した。肺動脈楔入圧は不変で, したがって肺血管を通しての血圧勾配は増大するのであるが, 心搏出量が著明に増大するため血管抵抗はかえって減少する結果であった。逆に 7% 重曹水注入によるアルローシスの実験でも肺循環には有意の変動はみられなかった。

以上,  $O_2$  の低下,  $CO_2$  の上昇は強く肺高血圧を促進する重要因子として重視されるが, アシドーシスは臨床

Fig. 7. Changes in respiration and circulation following intravenous infusion of 0.3 mol lactic acid in a dog.  $V_E$  is minuten volume of ventilation,  $P_{FA}$  femoral arterial pressure,  $P_{PA}$  pulmonary arterial pressure,  $P_{WP}$  pulmonary artery wedge pressure, CO cardiac output, and P. V. R. pulmonary vascular resistance



0.3 Mol Lactic acid

的にも実験的にもほとんど影響を与えないと結論された。

IV. 肺血流の分析

肺血流分布異常の分析は肺胞の換気、血流分布の不均一性の測定を目的とし、各種ガスの A-a gradient を分析する方法、最近では各種の radioactive gas を用いる方法で測定されている。ここでは肺疾患における解剖学的 Shunt と、気管支血管系の関与についてすでに報告した成績に少しく補足する。

解剖学的静脈混合の各疾患群の平均は正常人 1.3%、珪肺症 3.3%、肺結核 2.5%、気管支拡張症 7.0%、肺気腫 8.8% で、後二者の増大が注目された。

気管支動脈が発達し、肺循環路と吻合を形成すると、病巣部の wedge pressure が著しく増大し、また動脈性血液が注入するため、病巣部における静脈性混合の発生を抑制し、anoxemia を防止するように働いている。とくに注目すべきは、肺血流量減少と anoxemia が特徴である Fallot 四徴では、第 59 回日内会シンポで報告した方法で気管支血流量を測定すると、Table 1 のごとく 0.48~2.28 l/min と著しく増加し、これは肺動脈弁口血流量の 14~114% に相当し、気管支循環系の発達が anoxemia の改善に果たす役割のいかに大きいかがわかる。

Table 1. Bronchial Collateral Blood Flow in Tetralogy of Fallot

| Subjects | Age | Bronchial blood flow (Q <sub>B</sub> ) (l/min) | Pulmonary artery blood flow (Q <sub>P</sub> ) (l/min) | Q <sub>B</sub> × 100 / Q <sub>P</sub> (%) | Arterial oxygen saturation (%) | Right to left shunt (%) |
|----------|-----|--|---|---|--------------------------------|-------------------------|
| No. 598  | 9   | 1.40   | 1.21  | 114                                       | 79                             | 61                      |
| 663      | 15  | 2.28   | 3.70  | 60  | 88                             | 21                      |
| 751      | 23  | 0.48   | 1.85  | 26  | 76                             | 43                      |
| 807      | 13  | 0.51   | 3.66  | 14  | 90                             | 27                      |
| 955      | 14  | 0.67   | 2.06  | 32  | 83                             | 43                      |
| 979      | 13  | 1.21   | 4.20  | 29  | 78                             | 33                      |

V. 薬物の影響

一般に肺血管は神経支配に乏しく、vasoactive な働きが少なく、passive であるとされている。アセチルコリンの肺動脈内への注入はかなり特徴的な肺動脈圧の下降を示し注目されたが、プリスコールは一定の傾向を示さなかつた。C<sub>6</sub> はかなり強く肺動脈圧を下降させたが、同時に肺動脈楔入圧も下降し、肺小血管抵抗には著変をみなかつた。

VI. 各種肺循環障害の諸相

各種心肺疾患における肺循環障害の特徴と、肺高血圧と肺血量の関連について述べる。

慢性肺疾患患者の安静時肺動脈平均圧を疾患別にみると Fig. 8 のごとく、肺血管原発性と考えられる症例の著明な肺高血圧が注目されるが、それを除くと慢性肺気腫で明らかに肺高血圧の頻度が高く、肺結核、珪肺などでも少数例ずつ平均圧 25 mmHg 以上の者がある。しかし平均圧 40 mmHg 以上の者はきわめて少ない。各疾患の平均値は肺血管性疾患、肺気腫を除けば同じく、17~18 mmHg を示している。

各肺疾患における肺循環障害は、病理学的侵襲の強さ、拡りと、換気・呼吸機能障害の強さにより左右され、それぞれの疾患の特殊性により態度が異なるはずである。一般的に前者を疾患の臨床的重症度、後者を O<sub>2</sub> 飽和度としてとり、肺動脈圧との関係を見ると、肺結核、珪肺では重症となるにつれ肺動脈圧は上昇するが、気管支拡張症では O<sub>2</sub> 飽和度と密接な関係にあり呼吸機能の不全が大いに関与している。これらのもつとも顕著なものが慢性肺気腫であると考えられる。すなわち慢性肺気腫においては肺の構造と機能の両者

Fig. 8. Mean pulmonary artery pressure in various lung diseases

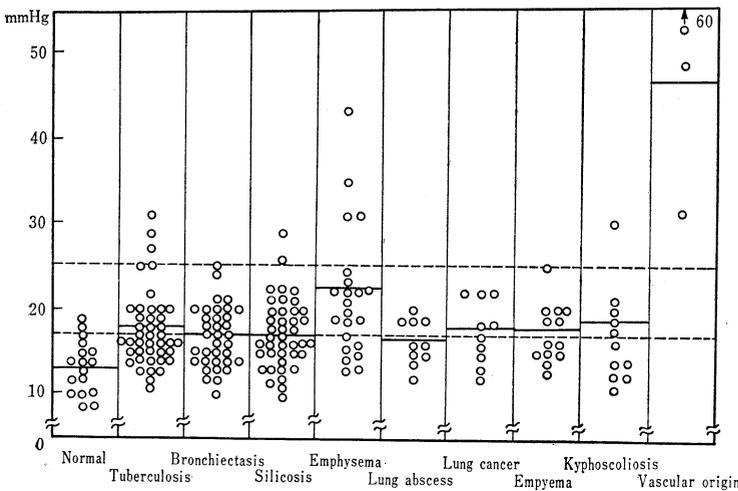


Fig. 9. Relationship between mean pulmonary arterial pressure ( $P_{PA}$ ) and left atrial pressure ( $P_{LA}$ ) or pulmonary artery wedge pressure ( $P_{WP}$ ) in mitral valve disease. Closed circles are left atrial pressure and open circles are pulmonary artery wedge pressure

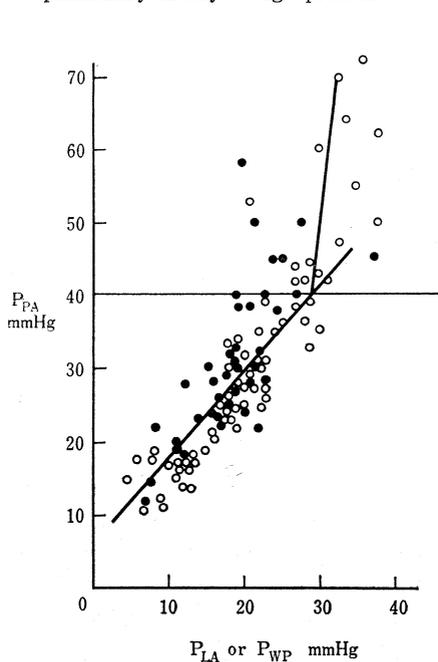


Fig. 11. Relationship between pulmonary blood volume and mean pulmonary arterial pressure in mitral valve disease. N is normal subjects, MS is mitral stenosis, and MI is mitral insufficiency

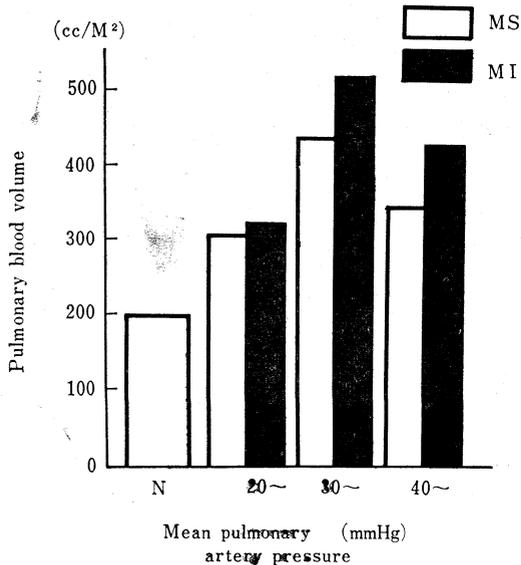


Fig. 10. Relationship between mean pulmonary arterial pressure ( $P_{PA}$ ) and the ratio of pulmonary blood flow to systemic blood flow ( $Q_p/Q_s$ ) in congenital heart disease with left to right shunt

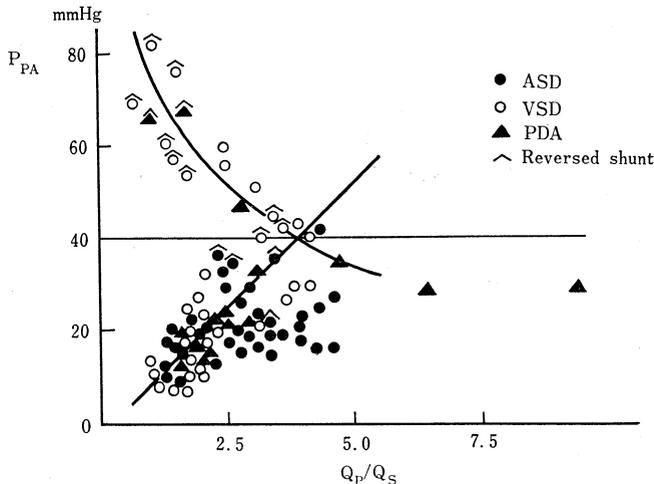
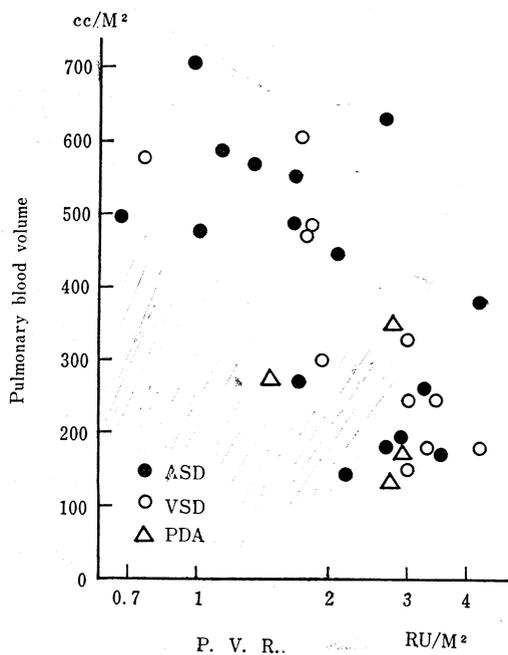


Fig. 12. Relationship between pulmonary blood volume and pulmonary vascular resistance in congenital heart disease with left-to-right shunt. P. V. R. is pulmonary vascular resistance



が障害され互いに循環障害を増悪させるからである。したがって肺循環の側から肺疾患を、(1) 肺血管を直接に侵し肺循環障害のもつとも著しい肺血管原発性疾患、(2) 肺の構造と機能を障害して肺高血圧を来す慢性肺気腫、(3) 主として肺の病理学的侵襲の強さ、拡りによつて肺循環障害を現わす肺疾患の3群に分けることが臨床的に便利と考える。

心臓性肺循環障害について、その肺高血圧の成因は周知のように僧帽弁疾患では左房からの逆圧効果、先天性短絡疾患では肺血流量増大によるとされている。僧帽弁疾患で肺動脈平均圧と左房圧との関係を見ると (Fig. 9)、左房圧の上昇につれ最初はほぼ同程度の傾斜で肺動脈圧は上昇するが、肺動脈平均圧が 40 mmHg に達するとこの関係がくずれ、肺動脈圧のみ強く上昇する。一方短絡性心疾患で肺動脈圧と肺血流率との関係を見ると (Fig. 10)、肺血流率が大になるにつれ肺動脈圧は高くなるが、同じく平均圧 40 mmHg を境にして逆の傾向がみられる。すなわち両群とも肺動脈平均圧 40 mmHg を境にして肺血管抵抗のみ急激に増大することを意味し、肺高血圧上昇の原因が異なっても肺高血圧の持続そのものが肺血管の機能的あるいは器質的抵抗増大をもたらし、それが肺高血圧症を増悪させる悪循環を形成していると理解

## 結

肺の構造と機能の研究に最近新しい理論と検索法が取入れられ、両者の歩みよりから肺における諸問題の解明が期待されている。しかしわれわれの研究はまだその緒についたというべく、本日その問題点を述べるにとどまつたことをお詫びしたい。大方のご批判とご叱声を得て、今後検討していきたいと考えている。

終りに光栄ある本講演の機会を与えられた中村隆会

される。

色素稀釈法により肺血流量を測定し、圧一量関係からこの問題を検討すると、僧帽弁疾患では肺動脈圧の上昇につれ肺血流量は増大するが、肺動脈平均圧が 40 mmHg をこえると肺血流量は減少する結果が得られた (Fig. 11)。すなわちある段階をこえた慢性肺高血圧の肺血管は内圧に対する単純な受動的拡張を示さず、容積減少という反応を示し、それが肺血管抵抗を亢進していると考えられる。短絡性先天性心疾患においても、Fig. 12のごとく肺血管抵抗が増加すると明らかに肺血流量が減じ、類似の機構が関与していることがうかがえ、注目された。

## VII. 肺循環のまとめ

肺循環を機能から構造を眺める立場に立つて6つの項目にふれた。肺循環障害の解釈に肺血管の transmural pressure と血管容積の変化を理解する必要性が痛感され、この意味において肺換気と肺循環の関連、肺血流量と肺血管抵抗の関係を論じた。一方、肺循環はあくまでも passive であり、肺の本質的機能である呼吸と密接に関連することが痛感され、さらに肺高血圧症はその原因が異なっても終局においては同じような血管の態度をとることが注目される。

## 語

長、関係諸先生、座長の海老名名誉教授に厚くお礼申し上げます。

また多年にわたりご指導、ご鞭撻いただいた恩師中村隆教授、ならびに先輩各位と終始労苦をともにした協同研究者に深甚なる謝意を表し、あわせて肺構造の研究に種々ご教示いただいた本学病理赤崎、諏訪両教授、本学教養部塩田教授、工学部今野助手のご好意に心から感謝申し上げます。