



|              |                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 工学的手法による肺呼吸システムの解明                                                              |
| Author(s)    | 和田, 成生                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1991, 博士論文                                                                |
| Version Type | VoR                                                                             |
| URL          | <a href="https://doi.org/10.11501/3054377">https://doi.org/10.11501/3054377</a> |
| rights       |                                                                                 |
| Note         |                                                                                 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 工学的手法による肺呼吸システムの解明

平成 3 年 1 月

和 田 成 生

# 工学的手法による肺呼吸システムの解明

平成 3 年 1 月

和 田 成 生

# 目次

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 第1章 緒論                         | 1  |
| 1. 1 バイオメカニクスとは                | 1  |
| 1. 2 肺のバイオメカニクス                | 2  |
| 1. 3 複雑システムとしての肺呼吸             | 5  |
| 1. 4 数理モデルに基づくシミュレーションによるアプローチ | 6  |
| 1. 5 本論文の構成                    | 8  |
| 第2章 肺呼吸システムのモデル化               | 11 |
| 2. 1 はじめに                      | 11 |
| 2. 2 肺呼吸器系の構造と呼吸機序             | 12 |
| (1) 肺呼吸器系の構造                   | 13 |
| (2) 肺呼吸の機序                     | 17 |
| 2. 3 肺呼吸現象における物理問題の孤立化         | 18 |
| 2. 4 呼吸運動を表す動力学モデル             | 20 |
| (1) 肺実質モデル                     | 20 |
| (2) 肺実質-胸郭系モデル                 | 24 |
| (3) 気道系ガス流れモデル                 | 25 |
| (4) 気道系ガス流れモデルと肺実質モデルの連成       | 29 |
| 2. 5 ガス輸送現象を表す換気モデル            | 30 |
| (1) 気道系内のガス輸送モデル               | 31 |
| (2) 肺循環系のガス輸送モデル               | 35 |
| (3) 気道系ガス輸送モデルと肺循環系ガス輸送モデルの連成  | 40 |
| 2. 6 おわりに                      | 41 |
| 第3章 肺胞表面張力のモデル化とその評価           | 43 |
| 3. 1 はじめに                      | 43 |
| 3. 2 肺サーファクタントとその表面張力特性        | 45 |
| (1) 肺サーファクタントとその働き             | 45 |
| (2) 表面張力と肺疾患                   | 47 |
| (3) 肺サーファクタントの表面張力特性           | 48 |

|       |                                |     |
|-------|--------------------------------|-----|
| 3. 3  | 界面活性膜の表面張力モデル                  | 5 0 |
| (1)   | 構成関係                           | 5 0 |
| (2)   | 表面張力モデル                        | 5 2 |
| 3. 4  | バブル法による動的表面張力の測定とモデルの定性的評価     |     |
|       |                                | 5 4 |
| (1)   | 人工サーファクタント                     | 5 4 |
| (2)   | 実験装置ならびに測定方法                   | 5 5 |
| (3)   | 人工サーファクタントの動的表面張力特性とモデルの定性的評価  | 5 7 |
| 3. 5  | おわりに                           | 5 9 |
| 第4章   | 随伴変分原理に基づく有限要素法による離散化          | 6 1 |
| 4. 1  | はじめに                           | 6 1 |
| 4. 2. | モデルの変分問題としての定式化                | 6 2 |
| (1)   | 気道系内ガス流れモデル                    | 6 2 |
| (2)   | 気道系内ガス輸送モデル                    | 6 5 |
| (3)   | 肺循環系ガス輸送モデル                    | 6 8 |
| 4. 3  | 有限要素法による離散化                    | 6 8 |
| (1)   | 気道系内ガス流れモデルの離散化                | 6 8 |
| (2)   | 気道系内ガス輸送モデルならびに肺循環系ガス輸送モデルの離散化 | 7 2 |
| 4. 4  | 時間に関する離散化とシミュレーション手順           | 7 3 |
| 4. 5  | おわりに                           | 7 5 |
| 第5章   | シミュレーションによる肺呼吸の動力学特性の評価        | 7 6 |
| 5. 1  | はじめに                           | 7 6 |
| 5. 2  | 通常呼吸のシミュレーションとモデルの検証           | 7 7 |
| (1)   | 通常呼吸のシミュレーション                  | 7 7 |
| (2)   | 肺呼吸モデルの検証                      | 8 0 |
| 5. 3  | シミュレーションによる呼吸動態の評価             | 8 2 |
| (1)   | 表面張力特性                         | 8 2 |
| (2)   | 気道系内ガス流速・圧力分布                  | 8 4 |
| (3)   | 気道系内のガス輸送動態                    | 8 6 |

|                      |     |
|----------------------|-----|
| (4) 肺の換気能力の評価        | 90  |
| 5. 4 肺胞表面張力と肺の動力学特性  | 94  |
| (1) 表面張力と摘出肺の力学特性    | 94  |
| (2) 表面張力変化による肺の安定化機構 | 96  |
| (3) 表面張力による肺の不安定現象   | 98  |
| (4) 通常呼吸近傍での表面張力の影響  | 99  |
| 5. 5 おわりに            | 103 |

## 第6章 個体別シミュレーションに基づく肺呼吸モデルのパラメタ同定

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
|                                 | 104 |
| 6. 1 はじめに                       | 104 |
| 6. 2 摘出肺の力学特性の測定                | 105 |
| (1) 摘出肺の $P_{pl}-\Delta V$ 特性   | 105 |
| (2) 肺組織の弾性特性                    | 107 |
| 6. 3 シミュレーションによる力学特性の統合         | 110 |
| (1) 同定するパラメタと仮定                 | 110 |
| (2) パラメタの同定手順                   | 110 |
| 6. 4 個体別シミュレーションによるパラメタの同定とその検証 | 111 |
| (1) 低周波数におけるパラメタの同定             | 111 |
| (2) 摘出肺内における表面張力特性の推定           | 114 |
| (3) 動的状態におけるパラメタの同定             | 115 |
| (4) 同定パラメタの評価                   | 117 |
| 6. 5 おわりに                       | 120 |

## 第7章 人工呼吸のシミュレーションとその評価

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 7. 1 はじめに                 | 122 |
| 7. 2 従圧式による人工呼吸法の口腔内圧設定問題 | 123 |
| (1) 設定条件                  | 123 |
| (2) 周波数による影響              | 126 |
| (3) 圧力波形による影響             | 128 |
| 7. 3 従量式高頻度換気法のシミュレーション   | 130 |
| (1) HFVの換気動態              | 130 |

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
| (2) HFVの換気条件の探索                         | 134 |
| 7. 4 おわりに                               | 137 |
| 第8章 体循環系を考慮した肺呼吸のシミュレーション               | 139 |
| 8. 1 はじめに                               | 139 |
| 8. 2 体循環系におけるガス貯蔵モデル                    | 140 |
| (1) マルチコンパートメントモデル                      | 140 |
| (2) 肺呼吸モデルとの連成                          | 143 |
| 8. 3 肺呼吸シミュレーションと血液ガス分圧の応答              | 143 |
| (1) 換気不良のシミュレーション                       | 143 |
| (2) 深呼吸のシミュレーション                        | 146 |
| (3) 運動時の換気シミュレーション                      | 149 |
| 8. 4 おわりに                               | 151 |
| 第9章 結論                                  | 152 |
| 付録                                      | 156 |
| A 1. 肺実質の擬似ひずみエネルギー関数                   | 156 |
| A 2. 対称二分枝分岐モデルにおける気道系の形態データ            | 157 |
| A 3. 末梢の気道系における等価半径                     | 158 |
| A 4. 内外圧力差による気道の弾性変形の記述                 | 159 |
| A 5. 気道内のガス流れの支配式の導出                    | 161 |
| A 6. 混合ガスの質量分率と体積分率および分圧の関係             | 164 |
| A 7. ヘモグロビンと酸素ガスの吸着速度                   | 165 |
| A 8. バブル法による表面張力の測定原理                   | 166 |
| A 9. 汎関数 $\pi_{g1}$ の停留条件               | 168 |
| A 10. 汎関数 $\pi_{c1}$ の停留条件              | 171 |
| A 11. 正常肺の物性値                           | 173 |
| A 12. 通常呼吸のパラメタ                         | 175 |
| A 13. マルチコンパートメントモデルにおける主なパラメタ<br>(正常時) | 176 |

参考文献 ..... 177

関連論文 ..... 191

謝辞 ..... 195



## 記号表

|                             |                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| $A_b$                       | : 肺毛細管の総断面積                                   |
| $A_i \ (i=0\sim 23)$        | : 第 $i$ 世代の気道の断面積                             |
| $A_{p1}$                    | : 胸腔内圧の全振幅                                    |
| $A_0$                       | : 自然状態における肺胞表面積                               |
| $a, a_1, a_2$               | : 表面張力のヒステリシス特性を決定するパラメタ                      |
| $[B_{ci}], [B_{nci}]$       | : ガス輸送モデルに関する要素変数ベクトルとシステム変数ベクトルの関係を表す連結マトリクス |
| $[B_{ui}], [B_{ngi}]$       | : ガス流れモデルに関する要素変数ベクトルとシステム変数ベクトルの関係を表す連結マトリクス |
| $C$                         | : 気道系内のガス濃度に関するシステム変数ベクトル                     |
| $C_{a(k)}$                  | : 動脈血のガス成分 $k$ の濃度 (体積分率)                     |
| $C_b$                       | : 肺循環系内の血液中のガス濃度 $C_{b(k)}$ に関するシステム変数ベクトル    |
| $C_{b(k)}$                  | : 肺毛細管内の血液のガス成分 $k$ の濃度 (体積分率)                |
| $C_{(k)i} \ (i=0\sim 23)$   | : 第 $i$ 世代の気道内のガス成分 $k$ の濃度 (質量分率)            |
| $C_{or(k)}$                 | : 口腔で与えるガス成分 $k$ の濃度                          |
| $C_{t(k)j} \ (j=1\sim 5)$   | : コンパートメント $j$ の組織のガス濃度 (体積分率)                |
| $C_{v(k)}$                  | : 混合静脈血中のガス成分 $k$ の濃度 (体積分率)                  |
| $C_{v(k)j} \ (j=1\sim 5)$   | : コンパートメント $j$ における静脈血のガス分圧                   |
| $C^0_{(k)i} \ (i=0\sim 23)$ | : 気道系内におけるガス成分 $k$ の濃度の初期状態                   |
| $c^-, c$                    | : 肺胞隔壁 (肺実質) の材料定数                            |
| $D_{(k)i} \ (i=0\sim 23)$   | : 第 $i$ 世代の気道内のガス成分 $k$ の有効拡散係数               |
| $D_{L(k)}$                  | : ガス成分 $k$ と血液との拡散能力                          |
| $D_{Lm(k)}$                 | : 呼吸膜の拡散能力                                    |
| $D_{m(k)}$                  | : ガス成分 $k$ の分子拡散係数                            |
| $E, E_i \ (i=x, y, z)$      | : 肺胞隔壁 (肺実質) における Green のひずみ                  |
| $E_i \ (i=0\sim 23)$        | : 第 $i$ 世代の気道の Young 率                        |
| $F_{a(k)}$                  | : 肺胞気側から計算されるガス成分 $k$ の交換量                    |
| $F_{b(k)}$                  | : 肺循環系側から計算されるガス成分 $k$ の交換量                   |
| $F_{c(k)}$                  | : 気道系内における対流によるガス成分 $k$ の輸送量                  |
| $F_{D(k)}$                  | : 気道系内における拡散によるガス成分 $k$ の輸送量                  |
| $F_{(k)}$                   | : 肺胞気-血液間のガス成分 $k$ の交換量                       |

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| $f$                              | : 呼吸周波数                                        |
| $H$                              | : 胸腔内圧－肺体積関係におけるヒステリシス面積                       |
| $H_{bmax}$                       | : ヘモグロビンの酸素結合能力                                |
| $h_i$ ( $i=0\sim 23$ )           | : 第 $i$ 世代の気道壁の厚さ                              |
| $h_{pi}$ ( $i=0\sim 22$ )        | : 第 $i$ 世代と第 $i+1$ 世代の気道の分岐点における圧力損失水頭         |
| $i$ ( $i=0\sim 23$ )             | : 気道系の世代                                       |
| $j$ ( $j=1\sim 5$ )              | : 体内ガス貯蔵を表すコンパートメント                            |
| $[K^{bm}_j]$ ( $m=1, 2, 3$ )     | : 血液のガス濃度 $C_{b(k)}$ に関する要素剛性マトリクス             |
| $[K^{cj}_i]$ ( $j=1\sim 4$ )     | : 気道内ガス濃度 $C_{(k)i}$ に関する要素剛性マトリクス             |
| $[K^{sj}_i]$ ( $j=1, 2, 3$ )     | : ガス流速 $v_i$ および圧力 $P_i$ に関する要素剛性マトリクス         |
| $k$                              | : ガス成分 (酸素ガス: $k=O_2$ , 炭酸ガス: $k=CO_2$ )       |
| $k_p$                            | : ガスの圧力と密度の関係を与える係数                            |
| $l_b$                            | : 肺毛細管の長さ                                      |
| $l_i$ ( $i=0\sim 23$ )           | : 第 $i$ 世代の気道の長さ                               |
| $M_0$                            | : 自然状態における単位面積当たりの肺胞隔壁の質量                      |
| $m_1, m_2$                       | : 表面張力のヒステリシス特性を決定するパラメタ                       |
| $N, N_{ij}$ ( $i, j=x, y, z$ )   | : 単位長さ当たりの肺胞隔壁の組織に作用する弾性力                      |
| $N_b$                            | : 肺毛細管を離散化したときの要素数                             |
| $[N_{vi}], [N_{Pi}]$             | : ガス流速 $v_i$ および圧力 $P_i$ に関する形状関数              |
| $[N^{\eta^1}_i], [N^{\eta^2}_i]$ | : 随伴系の変数 $\eta^{s^1}_i, \eta^{s^2}_i$ に関する形状関数 |
| $P_{al}$                         | : 肺胞内圧                                         |
| $P_{ci}$ ( $i=0\sim 23$ )        | : Peclet数                                      |
| $P_i$ ( $i=0\sim 23$ )           | : 第 $i$ 世代の気道内を流れるガスの圧力                        |
| $P_{max}$                        | : 最高吸入圧                                        |
| $P_{or}$                         | : 口腔内圧                                         |
| $P_{pl}$                         | : 胸腔内圧                                         |
| $P_{up}, P_{lw}$                 | : 胸腔内圧の上限値および下限値                               |
| $\bar{P}$                        | : 気道に作用する内外圧力差                                 |
| $P^e$                            | : 気道に作用する外圧 ( $= P_{al}$ )                     |
| $P^0_i$ ( $i=0\sim 23$ )         | : 気道系内のガス圧力の初期状態                               |
| $\bar{P}_{pl}$                   | : 胸腔内圧の変動幅                                     |

|                                   |                                                                     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| $p_a(k)$                          | : 動脈血のガス成分 $k$ のガス分圧                                                |
| $p_b(k)$                          | : 肺毛細管内の血液におけるガス成分 $k$ の分圧                                          |
| $p_{(k)i} (i=0\sim 23)$           | : 第 $i$ 世代の気道内におけるガス成分 $k$ の分圧                                      |
| $p_v(k)$                          | : 静脈血のガス成分 $k$ の分圧                                                  |
| $\bar{p}_b(k)$                    | : 肺毛細管内の血液中のガス成分 $k$ の平均ガス分圧                                        |
| $\bar{p}_{(k)}$                   | : 肺胞気のガス成分 $k$ の平均ガス分圧                                              |
| $p^0_{b(k)}$                      | : 肺毛細管内における血液中のガス分圧の初期状態                                            |
| $Q$                               | : 心臓から拍出される総血液流量                                                    |
| $Q_j$                             | : コンパートメント $j$ における血液流量                                             |
| $Re_i (i=0\sim 23)$               | : Reynolds数                                                         |
| $R_{v,k}, R_{H,k}$                | : 圧力振幅条件 $k (=1, 2, 3)$ における一回換気量およびヒステリシス面積の実験値に対するシミュレーション結果の相対誤差 |
| $R_{vH}$                          | : 圧力振幅条件 $k (=1, 2, 3)$ に対する相対誤差 $R_{v,k}$ と $R_{H,k}$ の二乗和         |
| $r_i, \theta_i, x_i (i=0\sim 23)$ | : 第 $i$ 世代の気道に導入した円柱座標系                                             |
| $r_i (i=0\sim 23)$                | : 第 $i$ 世代の気道の半径                                                    |
| $S_b$                             | : 肺毛細管の体積に対する表面積の比                                                  |
| $S_i (i=0\sim 23)$                | : 第 $i$ 世代の気道の体積に対する表面積の比                                           |
| $S_{O_2}$                         | : ヘモグロビンの酸素飽和度                                                      |
| $T$                               | : 周期                                                                |
| $T_i (i=x, y, z)$                 | : Lagrange応力                                                        |
| $t$                               | : 時間                                                                |
| $t_{in}, t_{ex}$                  | : 口腔内圧の立ち上げおよび立ち下げに要する時間                                            |
| $t_1, t_2$                        | : 吸気開始および呼気開始からの経過時間                                                |
| $U, U_i (i=0\sim 24)$             | : 気道系内のガス流速 $v_i$ および圧力 $P_i$ に関するシステム変数ベクトルとその要素                   |
| $u_i (i=0\sim 23)$                | : 気道系内のガス流速 $v_i$ および圧力 $P_i$ に関する要素変数ベクトル                          |
| $\bar{V}$                         | : 全肺体積                                                              |
| $V_{al}$                          | : 全肺胞体積                                                             |
| $V_{bj} (j=1\sim 5)$              | : コンパートメント $j$ における血液容量                                             |
| $V_c$                             | : ガス交換にあずかる総血液量                                                     |

|                                                                               |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| $V_{cn}$                                                                      | : 気道系の総体積                                                 |
| $V_j$ ( $j=1\sim 5$ )                                                         | : コンパートメント $j$ の組織の質量                                     |
| $V_{(k)j}$ ( $j=1\sim 5$ )                                                    | : コンパートメント $j$ におけるガス成分 $k$ の代謝率                          |
| $V_T$                                                                         | : 一回換気量                                                   |
| $V$                                                                           | : 肺体積の変動幅 (一回換気量)                                         |
| $\Delta V$                                                                    | : 肺体積の変化量                                                 |
| $V_0$                                                                         | : 自然状態の肺体積                                                |
| $v_b$                                                                         | : 肺毛細管内を流れる血液の流速                                          |
| $v_i$ ( $i=0\sim 23$ )                                                        | : 第 $i$ 世代の気道内を流れるガスの流速                                   |
| $v_{or}$                                                                      | : 口腔内のガス流速                                                |
| $v^0_i$ ( $i=0\sim 23$ )                                                      | : 気道系内のガス流速の初期状態                                          |
| $W_i$ ( $i=x, y, z$ )                                                         | : 肺胞隔壁の単位面積あたりのひずみエネルギー                                   |
| $x, y, z$                                                                     | : 肺実質の理想化モデルに導入した座標系                                      |
| $\alpha_i$ ( $i=1, 2, 3$ )                                                    | : 肺胞隔壁 (肺実質) の材料定数                                        |
| $\bar{\alpha}_i$ ( $i=0\sim 23$ )                                             | : Womersely パラメタ                                          |
| $\gamma, \gamma_{ij}$ ( $i, j=x, y, z$ )                                      | : 肺胞隔壁表面の気液界面に作用する表面張力                                    |
| $\gamma_u, \gamma_l$                                                          | : 表面張力の上限值および下限値                                          |
| $\Delta$                                                                      | : 肺胞の一辺の長さ                                                |
| $\varepsilon_{ri}, \varepsilon_{\theta i}, \varepsilon_{xi}$ ( $i=0\sim 23$ ) | : 第 $i$ 世代の気道の半径方向, 周方向および軸方向のひずみ                         |
| $H, H_i$ ( $i=0\sim 24$ )                                                     | : 随伴系の変数 $\eta^{s^1_i}, \eta^{s^2_i}$ に関するシステム変数ベクトルとその要素 |
| $\eta^b_{(k)}$                                                                | : 肺循環系ガス輸送モデルに導入されたLagrange乗数                             |
| $\eta^{c^j_i}$ ( $j=1, 2, 5, 6$ ), $\eta^{c^j}$ ( $j=3, 4$ )                  | : 気道系内ガス輸送モデルに導入されたLagrange乗数                             |
| $\eta_{si}$ ( $i=0\sim 23$ )                                                  | : 随伴系の変数 $\eta^{s^1_i}, \eta^{s^2_i}$ に関する要素変数ベクトル        |
| $\eta^{s^j_i}$ ( $j=1\sim 4, 7, 8$ ), $\eta^{s^j}$ ( $j=5, 6$ )               | : 気道系内ガス流れモデルに導入されたLagrange乗数                             |
| $\theta_{(k)}$                                                                | : ガス成分 $k$ とヘモグロビンの結合速度                                   |
| $\Lambda$                                                                     | : 肺胞の表面積率                                                 |
| $\lambda, \lambda_i$ ( $i=x, y, z$ )                                          | : 肺胞隔壁の伸び率                                                |
| $\mu_i$ ( $i=0\sim 23$ )                                                      | : 気道内を流れるガスの粘性抵抗を表す係数                                     |

|                                         |                         |
|-----------------------------------------|-------------------------|
| $\nu_i$ ( $i=0\sim 23$ )                | : 第 $i$ 世代の気道のPoisson比  |
| $\pi_b$                                 | : 肺循環系ガス輸送モデルから構成される汎関数 |
| $\pi_{c1}, \pi_{c2}$                    | : 気道系内ガス輸送モデルから構成される汎関数 |
| $\pi_{g1}, \pi_{g2}$                    | : 気道系内ガス流れモデルから構成される汎関数 |
| $\rho_i$ ( $i=0\sim 23$ )               | : 第 $i$ 世代の気道内を流れるガスの密度 |
| $\rho_{(k)}$ ( $i=0\sim 23$ )           | : ガス成分 $k$ の標準状態における密度  |
| $\sigma, \sigma_i$ ( $i=x, y, z$ )      | : 肺実質に作用する巨視的応力         |
| $\sigma_e, \sigma_{ei}$ ( $i=x, y, z$ ) | : 弾性力による巨視的応力           |
| $\sigma_s, \sigma_{si}$ ( $i=x, y, z$ ) | : 表面張力による巨視的応力          |
| 添字 $i$ ( $i=x, y, z$ )                  | : 力の作用する主方向             |
| 添字 $i$ ( $i=0\sim 23$ )                 | : 第 $i$ 世代の気道           |
| 添字 $i j$ ( $i, j=x, y, z$ )             | : 力の作用する肺胞隔壁の面と方向       |
| 添字 $j$ ( $j=1\sim 5$ )                  | : コンパートメント              |
| ( $\dot{\phantom{x}}$ )                 | : 時間微分を表す               |
| 添字 ( $k$ )                              | : ガス成分                  |

# 第1章 緒論

## 1. 1 バイオメカニクスとは

力学(Mechanics)は自然現象を対象とする自然科学(Natural science)の基礎的学問分野の一つであり、工学(Engineering)はそのような基礎学理に基づいて対象の特性を把握し、ニーズに合致するシステムを実現させることを目的とする応用的分野である。生体现象も自然現象の一つであり、古典的力学理論に支配されるところが多く、工学の対象としてとらえることができる。これは、従来の非生命体を扱うものと本質的には変わりはないが、自然淘汰されてきた結果、巧みに自然現象を利用して、何等かの意味で最適化されたシステムとしてとらえることのできる生体现象を工学的に理解することは極めて興味深い問題である[瀬口, 1981a, b, 1990]。生体现象を工学の研究対象とする学問分野はバイオエンジニアリング(Bioengineering)と呼び、そのなかで、力学的構造の解明に重点がおかれる分野がバイオメカニクス(Biomechanics)である[Fung, 1968, 1986; 瀬口, 1979, 立石, 1983]。

生体や生物器官の働き・機能(Function)を取り扱う分野として、生理学がある。生体の力学的挙動は生体機能の一部であるから、バイオメカニクスも生理学の一分野としてとらえる立場もある[Grodins, 1978]。しかし、生理学では生体の機能を現象論的に評価する色彩が濃厚であるのに対し、バイオメカニクスは生体现象の力学的構造に着目し、それらを力学理論に基づいて理解しようとするところに大きな相違がある。バイオメカニクスでは、内面的な物理量を介して外面的な生体機能を解明することにより、生理学とは補完的立場から医療分野を支援し、様々な生体関連の分野への応用を目的としている。バイオメカニクスに関する歴史的背景や研究対象については、Fung [1968, 1981, 1986]の文献に詳しい。

## 1. 2 肺のバイオメカニクス

本研究では、生命維持に最も重要な生体機能の一つである肺呼吸を取り上げ、工学的立場からそのシステムの解明を試みる。

肺呼吸はその重要性から医学・生理学の分野では古くから研究対象とされてきたが、肺呼吸に含まれる力学現象に注目し、工学的立場から本格的に肺呼吸現象が明らかにされ始められたのは、今世紀半ば頃からである [Fung, 1981]. 横隔膜の運動により受動的に肺が膨脹・収縮して換気を行う肺呼吸には、力学支配の要因が多く含まれる。それらは既存の力学分野に従えば、固体力学、流体力学、輸送・拡散、システムなどの問題として扱うことができ [松崎, 1979], 肺のバイオメカニクスに関する研究成果が蓄積されつつある。

Fung[1974, 1975a, 1978] は、肺実質の変形に対して巨視的応力の考え方を導入し、肺における固体力学の基礎を築いた。そこでは、肺胞の集合体として肺実質の構造をモデル化し、肺胞の微視的レベルの考察から肺実質の巨視的な応力とひずみの関係を与える擬似ひずみエネルギー関数(Pseudo-strain energy function)を示した。このようなひずみエネルギー関数に基づく力学物性の記述は、生体軟組織の材料非線形性を表現するものとして広く用いられている [Shoemaker, 1986; Lee, 1987; Humphrey, 1987] . これ以外にも肺実質に関するいくつかのひずみエネルギー関数が提案されている [Lambert, 1973; Frankus, 1974; Lee, 1975; Vawter, 1979; Lanir, 1983; Stamenovic, 1985] . また、Fukayaら[1968]による肺組織の単軸引張り試験を始めとして、材料試験も盛んに行われており [Hoppin, 1975; Zeng, 1987], Vawter[1978, 1979] は肺組織の2軸引張り試験を通じて、Fungの示したひずみエネルギー関数を評価している。

一方、肺胞の微視的構造 (Microstructure) を考慮した肺実質のモデル化もなされている。Wilson [1972] は、肺胞間の連結をばね系で表した Mead

ら [1970] の 2 次元モデルに基づいて、肺胞間の力学的釣り合い関係から求められる体積弾性係数と、せん断係数により肺の力学物性を記述している。Budiansky ら [1987], Kimmel ら [1987, 1990] はこれを 3 次元モデルに拡張し、摘出肺の圧力-体積関係 [Bachofen, 1970] や圧こん試験 [Lai-Fook, 1976, 1979; Hajji, 1979] から得られる各種物性値に基づいてモデルの評価を行っている。また、Karakaplan [1980] は肺胞近傍の構造を表す有限要素モデルを構築し、その力学的挙動について調べた。さらに微視的な視点からは、肺組織のコラーゲン繊維 (Collagen fiber) とエラスチン繊維 (Elastin fiber) の形態計測から肺実質中に蓄えられるひずみエネルギーを推定する試みもなされている [Matsuda, 1987]。

肺胞の気液界面に作用する表面張力に関する研究も肺の力学特性を論じる上で見逃すことができない。表面張力と肺胞の安定性から議論され始めたこの問題 [Clements, 1965; Fung, 1975b] は、肺内で表面張力を低下させる物質の化学成分 [King, 1972] やその界面活性膜の力学特性の調査 [Bachofen, 1970, 1987; Slama, 1973; Enhorning, 1977; Shürch, 1978; Gil, 1979; Wilson, 1982; Hills, 1982, 1985] が続けられており、Notter ら [1984] はこれについて優れた解説をまとめている。肺内での表面張力特性には、まだ力学的に明らかにされていない点が多く残されているが、現在では生化学を含めた多岐にわたる分野で研究が進められており [von Wichert, 1990]、それらの研究成果は医療面で大いに貢献している [田中, 1983]。

気道系の複雑な形態に対して、計量形態学の支援によりその巨視的／微視的な形態寸法を明らかにし、気道系の力学現象を取り扱う上で基礎となる形態モデルを確立した Weibel [1963] の功績は大きい。これにより、分岐する気道系内のガス流れ [Olson, 1970; Pedley, 1971; Pardaens, 1972; Jaffrin, 1974] やガス輸送現象 [Paiva, 1973; Scrimshire, 1979] についての理論的



考察が行われている。Horsfield ら[1968, 1980]は気道分岐形態の非対称性について検討し、気道系がガス流れによるエネルギー損失を最小とするような形態となっていることを示している。また、呼吸にともなう気道の弾性変形[Elad, 1988]とガス流れの連成問題として、強制呼吸におけるFlow limitation [Elad, 1987] や、呼吸閉塞におけるガス流れ[星宮, 1974] など、より実際的な問題も取扱われている。さらに、Oberg とSjöstrand[1969] が換気回数を著しく増加させる新しい人工呼吸法(High-Frequency Ventilation: HFV)を発見して以来、気道系内のガス輸送のメカニズムについての関心が高まり、それを解明するための種々のアプローチが展開されている [Kamm, 1975; Scherer, 1975; Ultman, 1979; Fredberg, 1980; Tarbel, 1982; Joshi, 1983; Watson, 1983]。これについては、Drazenら[1984], Chang[1984] らが総合的な解説をまとめている。

拡散現象としてモデル化される肺胞気-血液間のガス交換では、その機能を決定する呼吸膜の特性について詳しく調べられている。Forster[1957] は、呼吸膜のガスの透過性だけでなく、血液とガスとの溶解機構を考慮する必要があることを指摘し、Roughtonと Forster [1957] は、血液が肺毛細管を流れる短時間に行われるガス交換のメカニズムを示した。また、ガス交換における血液中のイオン平衡などの化学的作用をも考慮した詳細なモデル[Bill, 1973] に基づく検討もなされており、Wagner[1977]はこれらの一連の研究についてまとめている。また、West[1985]は肺内の血流分布と換気の関係について詳しく調査している。

このほか、肺循環における血管系の形態[Sobin, 1973; Yen, 1984]やその弾性特性[Yen, 1980] などが調べられ、FungとSobin[1969] は肺胞壁の挙動とその中を流れる血液流量との関係を表す優れたモデル(Sheet flow model)を提案している。

以上、代表的なものを中心に述べたが、肺に関するバイオメカニクスの研究は尽きるところがない。これらの全般的な解説や肺のバイオメカニクスに関する最近の話題については、Fung[1981, 1990]の文献に詳しく述べられている。

### 1. 3 複雑システムとしての肺呼吸

これまでになされてきた肺呼吸現象に関する研究は、種々の構成要因を個別に取り扱うという意味で局所的なものがほとんどであり、呼吸運動とガス交換を同時に考慮したような、大局的な肺呼吸システムとしての研究例は少ない。生体は個々の組織・器官がそれらの働きに応じて、全体として統一したシステムを形成し、目的とする機能を発揮しており、肺呼吸もその例外ではない。肺呼吸現象の力学的構造を理解し、生体システムとして肺呼吸を総合的に評価することが、肺疾患の原因究明などの医療分野を支援していくことになる。肺呼吸をシステムとして総合的にとらえる必要性は以下の点においても認識される。

- (a) 肺呼吸は非線形現象が多数連成する大規模かつ複雑システムであり、肺組織自体の持つ形状・材料の非線形性、周辺の器官・組織との相互作用、多要因の階層的関係が呼吸システムの特性を支配するところが多い。したがって、個々の要因の力学特性のみから、呼吸システム全体の特性を単純に予測することは困難である。
- (b) 生体内(in vivo)で観測される呼吸現象の多くは、種々の要因が連成した結果であり、単一の要因を取り出して測定することは極めて困難である。すなわち、体内現象に対して、個々の力学的要因を表すモデルの妥当性は、最終的なシステム全体の特性としてのみ検証されうる。
- (c) 肺胞隔壁の気液界面に作用する表面張力のように、その特性がまだ十

分には解明されていない要因がある。生体内では実験的に得られる情報が限られていること、生体内と生体外(in situあるいはin vitro)では環境が異なることを考え合わせると、呼吸現象を構成するすべての因子を、これまでになされているような分析的立場からは完全に把握することが不可能に近い。

これらの生体の力学的取扱いにおける特殊性を考慮し、肺呼吸の力学現象を工学的に解明するためには、これまでに扱われてきたような孤立化された力学問題を統合し、帰納的・総合的立場から肺呼吸システムを評価するアプローチが必要となる。このようなシステム工学的立場では、構造的には未解明の部分が存在しても、システム全体の特性において矛盾のない構造を追求することにより、結果として生体システムの解明が展開されていくこととなる [宇都宮, 1981]。

#### 1. 4 数理モデルに基づくシミュレーションによるアプローチ

本論文では、肺呼吸のような複雑な生体システムの力学的構造を解明する手法として、演繹的・帰納的解析手段を統合かつ強化するシミュレーションによるアプローチを提案する。その手順は図1-1 に示すように、まず、先行する分析的研究結果をつぶさに調査し、システムの力学問題への孤立化とそれに対して力学理論を導入した数理モデルを構築することが第一歩となる。未知要因に対しては仮説を導入しモデル化を進める。つぎに、シミュレーションにより個々の要因を統合し、その結果得られるシステム全体の特性あるいは局所的な特性と実験結果とを対比させ、導入した仮説の検証、モデルの修正を繰返す。この反復的同定作業から、肺呼吸現象の本質的なメカニズムを追求しようとするものである。近年のコンピュータの進歩は、これらの作業をより現実的なものとし、システムに含まれる本質的な非線形性を考慮し

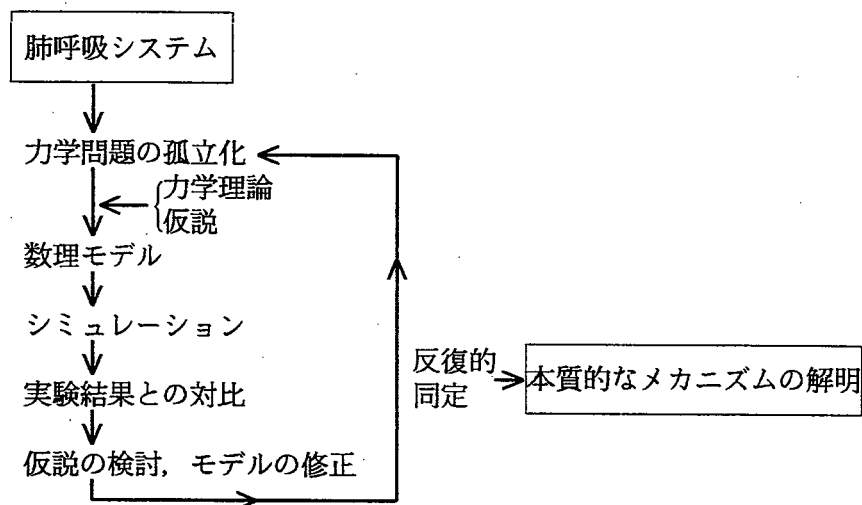


図1-1 数理モデルに基づくシミュレーションのプロセス

た実際問題に近いシミュレーションを通じて、この方法論を展開していくことを可能にしている [瀬口, 1989] .

未知要因に対して得られたモデルが真実であるかどうかの判断は極めて難しいが、新たな矛盾が指摘されない限り、一応正当なモデルとして受け入れられ、このモデル駆動型の方法論を推進していくこととなる。この考え方は、統合による解析 (Analysis by synthesis) の考え方に基づくものである。この方法にも限界はあるが、生体システムのように直接的解析が至難なものに対しては有効な解析手段の一つであると考ええる。

数理モデルに基づくシミュレーションの有効性は、以下の点においても期待される。

- (I) 数理モデルに基づくシミュレーションは、実際では直接的に観測が不可能な情報をも、モデルを通じて間接的に提供し、それらの定量的なデータに基づいて呼吸動態や換気機能を評価することが可能となる。

(Ⅱ) 個体差は、生体に工学的接近法を導入する際の大きな障害となっているが、数理モデルに基づくシミュレーションにおいては、モデルに含まれるパラメタを個体の特徴を表すように設定することにより、この問題に対処していくことが可能である。このようなパーソナライゼーションは臨床対応において極めて重要である [King, 1984]。

単純化、理想化、抽象化されたモデルから得られる微分方程式を単に数値的に解くことをシミュレーションと呼ぶことがある。しかし、ここで述べるシミュレーションは対象の力学的構造を考慮し、対象を可能な限り本質的かつ具体的に表現し、システムのミクロ・マクロの挙動を表すものであることを強調しておく。シミュレーションから得られる成果は、モデル化に依存するところが大きい。シミュレーションから新しい知見を得るためには、安易なモデルの単純化は避けるべきである。予測された結果しか示さないシミュレーションは、これまでに他分野においても経験されてきたことである。対象のモデル化と実際の現象を詳細に表現するシミュレーションの実現は、単純化と複雑化の意味で相反することであるが、それは工学的立場から対処すべき問題である。

## 1. 5 本論文の構成

本研究では、肺呼吸システムの解明に対して、上述したシミュレーションによる方法論を展開する。このためには、肺呼吸に関する基礎的実験データが必要があるが、それらの情報はこれまでに報告されてきた研究成果を利用することとし、肺呼吸システムのモデル化から議論を始める。また、自律した呼吸システムとしては呼吸の調節機構 [Longobardo, 1987] も含まれるが、ここでは、肺呼吸における力学的現象に主眼をおくこととし、この制御機構についてはシステムに含めない。

本論文前半の第2, 3, 4章では, 肺呼吸のモデル化とシミュレーション手順について述べる. 後半の第5から8章では, その構築した数理モデルに基づくシミュレーションをいくつかの問題に適用し, それを通じて肺呼吸システムの解明を試みた結果について示す. 各章の概要は以下の通りである.

第2章では, 肺呼吸のシミュレーションを展開していくうえで基盤となる肺呼吸の数理モデルを構築する. そこでは, 肺呼吸システムを構成する力学的要因を孤立化し, それらの力学現象を直接的に表現することにより, 各要因の相互作用や階層的関係を考慮したモデル化を行う.

第3章では, 肺呼吸の力学特性を把握するうえで重要な力学因子の一つである肺胞隔壁表面に作用する表面張力に着目する. これまでに報告されているその表面張力特性を整理し, 肺呼吸モデルに取り入れてシミュレーションとして肺内の表面張力特性を推測するための表面張力モデルを構築する.

第4章では, 分布定数系で表された肺呼吸モデルを数値的に解く手段として, 随伴変分原理に基づく有限要素法による離散化手法について説明し, 肺呼吸のシミュレーションを実行する手順を示す.

第5章では, 肺呼吸システムを構成する個々の力学因子を統合し, モデルに含まれるパラメタを設定して系の応答を調べる順問題的アプローチとして, 肺呼吸のシミュレーションを行う. 通常呼吸を想定したシミュレーション結果と実測可能な呼吸諸量と対比させることにより, 提案した肺呼吸モデルの妥当性を評価する. また, シミュレーションにより得られる内面的な呼吸状態や各要因が系全体に与える影響について検討する.

第6章では, 家兎の摘出肺の圧力-体積関係とその肺組織片の弾性特性を測定し, それらの実験結果と肺呼吸モデルに基づくシミュレーションから, モデルに含まれる未知パラメタを同定する逆問題的アプローチを示す. 個体別に同定されたパラメタを用いたシミュレーションを通じて, 詳細に要因毎

に組み立てられた肺呼吸モデルが、その力学現象の本質的なメカニズムを表していることを確認するとともに、肺胞隔壁に作用する表面張力などの肺内での直接的な測定が困難な物理量の推定を試みる。

第7章では、人工呼吸のシミュレーションを通じて、臨床的な問題を検討する。人工呼吸時に設定しなければならない換気条件をシミュレーションにより探索し、正常に換気を維持するために口腔で与えなければならない吸入圧力とその周波数の関係について調べる。ここでは、与える圧力波形について検討し、低い圧力で換気を維持することのできる好適な換気を実現するための条件について考察する。また、高頻度換気法のシミュレーションを行い、その換気動態について検討する。

第8章では、肺に関する力学現象に主眼をおいてきた前章までの肺呼吸モデルに、体循環におけるガス貯蔵を考慮したモデルを連成させ、より包括的な呼吸現象を表すものへと肺呼吸モデルを拡張する。拡張された肺呼吸モデルに基づくシミュレーションを通じて、呼吸運動と血液中のガス分圧の応答について調べる。第9章では、本研究で得られた結果の総括を行う。

## 第2章 肺呼吸システムのモデル化

### 2. 1 はじめに

肺呼吸を構成する個々の要因を分析的に解明する立場から、肺実質の力学物性 [Fung, 1975a] や気道系内のガス流れ [Pedley, 1970] , 輸送 [Paiva, 1973] , 拡散現象 [Forster, 1957] などの呼吸現象に関与する力学的問題が、数理モデルを通じて論じられている。生体内で正確に直接測定される情報量が少ないことから、実際には測定が極めて困難な現象に対しても定量的に評価を与えるこれらの数理モデルに基づく理論的アプローチが、呼吸現象の解明に果たしてきた役割は大きい。

肺呼吸現象には多くの要因が相互作用し、階層的関係が支配するところが多いので、肺呼吸現象全体の力学的挙動や機能を理解するためには、先行する分析的研究結果を調査し、個々の構成要因の力学特性を表すモデルを統合して総合的立場から肺呼吸モデルを構築する必要がある。星宮ら [1974] の気道系の有限長弾性管モデルを用いた呼気閉塞に関する評価や、Pardaensら [1972] の肺実質の弾性特性を考慮したモデルによる呼気流れの解析、Schmid-Shöenbein と Fung [1978] の周辺器官をモデルに含めた肺の弾性特性に関する研究、瀬口ら [1984, 1986] の肺実質の力学特性と気道内のガス流れを連成させた呼吸運動を表すシミュレーションなどは、肺呼吸の構成要因の連成を考慮した総合的な評価を試みたものであるが、対象とされている要因は肺呼吸システム全体から見ると限定されているといわざるをえない。

個々の要因を表すモデルから肺呼吸システム全体のモデルを構成する場合、最終的に各要因の相互作用や階層的関係が表現されることが必要である。したがって、初期のモデル化の段階では具体的な形態を取り入れ、現象をできる限り詳細かつ直接的に表現し、各要因の内面的な関係が記述される可能性



を残しておくことが重要である。呼吸音の解析に用いられたボンドグラフ [Margolis, 1983] や、気道系内のガス流れに対する電気的アナログに基づくモデル [Fredberg, 1978] は、肺呼吸システムの動態解析に対して有効である。しかしながら、現象とモデルとの対応には大幅な簡単化作業が入り、個々の要因の関係をあらかじめ限定することとなるので、シミュレーションとしての立場からは、実際の現象を直接的に表現する物理的数学モデル（数理モデル）が有効であると考えられる。さらに、生体には個体差が含まれ、生体に工学的手法を導入する際の大きな障害となっているが、その取り扱いを可能とするためには、物性がシステムの構造に依存しない構成式の形式で取り入れられていること、およびそのモデルを特徴づけるパラメタの変更が容易であることが要求される。

本章では、まず、肺呼吸器系の構造と呼吸現象について簡単に説明する。次に、肺呼吸現象を支配する基本的な物理的現象を孤立化し、力学理論に基づく考察から、それぞれの要因をできる限り直接的に表す数理モデルを構築する。そこでは、階層的な視点から肺呼吸システムを取扱うことで、局所的特性を失うことなく、系の大域的な挙動を予測可能なものとするモデル化を目指す。

## 2. 2 肺呼吸器系の構造と呼吸機序

呼吸の本質的な機能は、生体の代謝に必要な酸素を外界から摂取し、代謝の結果生じた老廃物である炭酸ガスを体外に排出することである。人体において行われている呼吸は、大別して内呼吸と外呼吸がある [Levitzky, 1982]。前者は細胞組織内でのガス交換であり、後者は肺におけるガス交換で肺呼吸とも呼ばれる。循環系には体循環と肺循環があり、内呼吸と外呼吸は心臓を動力源とする血液の循環作用によって連結されている。本章では肺循環系を

含めた外呼吸系を取り扱う。

### (1) 肺呼吸器系の構造

ガス交換に関与する肺呼吸器系を構成する要素を解剖学的に大別すると、胸郭系、肺実質系、気道系および肺循環系となる〔入来，1981〕。

A. 胸郭系 肺を取り囲む胸郭系は、横隔膜(Diaphragm)、肋骨(Rib)、胸壁筋(Intercostal muscles)などから構成される。図2-1に胸郭系の概略図〔Levitzky, 1982〕を示す。左右の肺は、肺胸膜(Visceral pleura)と壁側胸膜(Parietal pleura)でおおわれ、これらの間には胸膜腔(Pleura)と呼ばれる小さな空間がある。この胸膜腔は外気から遮断された密閉状態となっており、そこには胸膜液があり、肺の膨張・収縮変形における胸壁と肺との摩擦を防いでいる。胸膜腔の圧力を胸腔内圧(Pleural pressure)と呼び、これは通常大気圧よりも低く、肺は常に膨張状態にある。横隔膜と胸壁筋のうちの外助間筋とが、主として呼吸筋として作動して胸腔内圧を変化させ<sup>\*)</sup>、他の筋群は呼吸運動に協調あるいは胸郭を安定に維持する役割を果たす。横隔膜は、胸腔と腹腔とを分けるドーム型の筋肉層である。

B. 気道系〔Weibel, 1963〕 気道系は図2-2に示すように、1本の気道から分岐するTree-Network構造を形成しており、気管(Trachea)から始まり、気管支(Bronchi)、細気管支(Bronchioles)、終末細気管支(Terminal-bronchioles)、呼吸気管支(Respiratory bronchioles)、肺泡道(Alveolar ducts)へと分岐する。肺泡(Alveolus)は肺泡道の側面に肺泡口(Alveolar mouth)を持ち、肺泡道の周囲を取り囲む形で存在する。気道分岐の形式は、比較的規則的に1本の母気道から2本の気道が派生する二分法(Dichotomy)、

---

<sup>\*)</sup> 努力呼吸時には胸鎖乳突筋なども呼吸運動に作動し、呼吸補助筋と呼ばれる。また、胸郭系以外では腹筋も呼吸筋として重要な役割を果たしている。

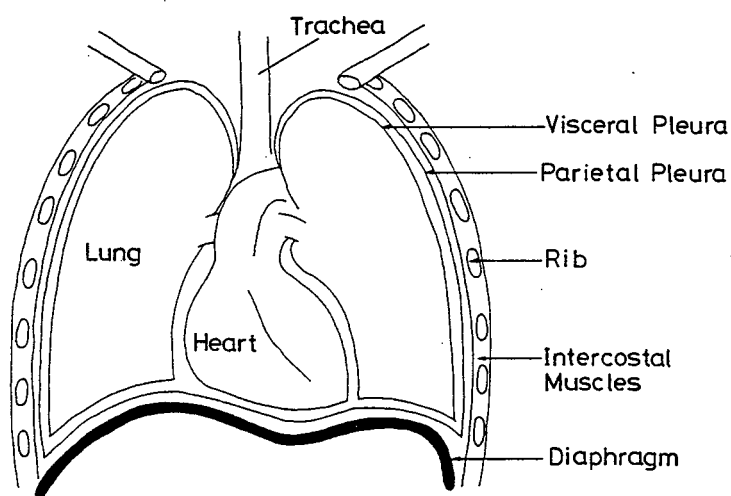
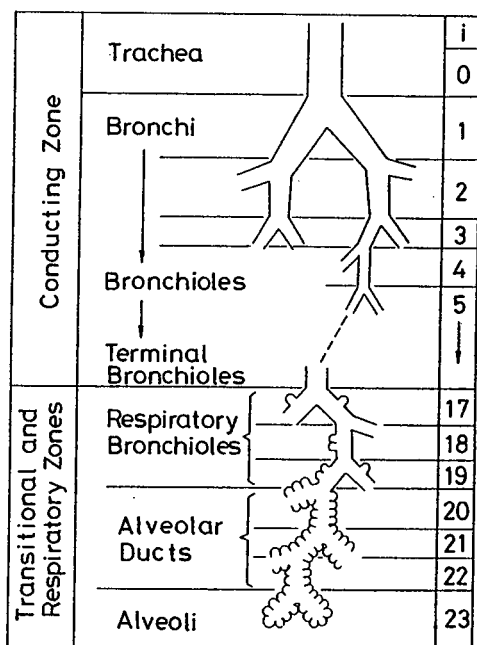


図2-1 胸郭系の模式図 [Levitzky, 1982]



i : 世代

図2-2 気道系の構造 [Weibel, 1963]

で分岐回数は肺の部位によって異なるが、人間の場合、平均23回の分岐で末端の肺胞(Alveolus)に達する。気道の分岐点から次の分岐点までの気道を口腔側から順に番号を付け、これを気道の世代(Generation)と呼ぶ\*)。第3世代以後の気道は、末梢に進むにつれ気道の直径は小さくなるが、その世代の断面積の総和は飛躍的に増大する。口腔から終末細気管支までの気道は、主として肺胞への空気の出入りの通路としての機能をうけもつので、この領域は導管部(Conducting zone)と呼ばれ、その総体積は約  $150\text{cm}^3$  である。また、呼吸気管支から肺胞道の気道は、導管部としての機能とともに、血液とのガス交換の場としての機能を持ち合わせており、移行部(Transitional and respiratory zones)と呼ばれる。

C. 肺実質系 末梢の気道系にある肺胞は、肺胞隔壁(Alveolar wall)で区切られた中空状の構造をしており、肺実質(Parenchyma)の大部分を構成している(図2-3)。肺胞を球とみなすと、人間の場合その直径は $200\sim 300\mu\text{m}$ 、その数は $3\sim 4$ 億で、肺胞隔壁の総面積は $80\sim 90\text{m}^2$ に達する[Weibel, 1963]。肺胞隔壁の中には、肺毛細管網(Capillaries)があり、そこで肺胞気と血液のガス交換が行われる。図2-4に示すように肺胞隔壁は、肺胞上皮(Epithelium)、間質(Interstitium)、血管壁(Pericyte)から構成されており[Guillon, 1971]、肺実質の弾性力を受け持つ。さらに、肺胞隔壁の表面には液体層があり、その気液界面に作用する表面張力を低下させるために、肺サーファクタント(Lung surfactant)と呼ばれる界面活性剤の層がある。これらをまとめて呼吸膜と呼び、その厚さは正常時で $0.1\sim 1\mu\text{m}$ である[Cooney, 1984]。

---

\*) Horsfield[1968]は、非対称分岐を含む気道系を表すために、気道系末梢の肺胞から口腔側へ順に番号を付ける方法を提案しているが、ここでは本文に示すWeibel[1963]の方法にしたがう。

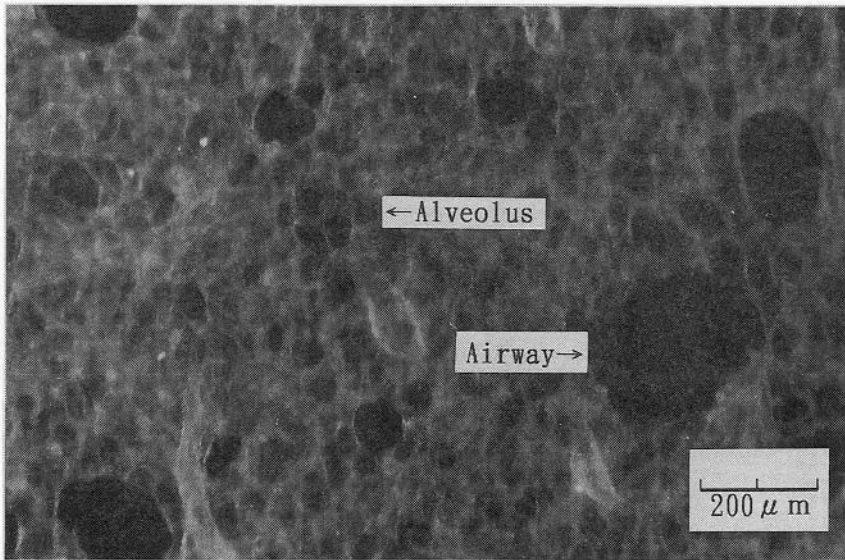


図2-3 肺実質断面の顕微鏡写真（犬）

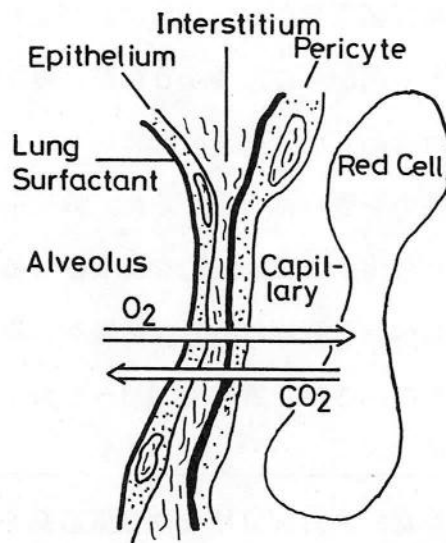


図2-4 呼吸膜の微視的構造[Guyton, 1971]

D. 肺循環系[West, 1985] 図2-5 に示すように、肺動脈 (Pulmonary artery) は心臓の右心室(Right ventricle) から発して順次分岐し、細動脈 (Arteriole), 終末細動脈(Terminal arteriole)となり、肺毛細管(Pulmonary capillary)に移行する。肺毛細管の平均直径は約  $7\mu\text{m}$ で肺胞隔壁の中を通過する。心臓から拍出される血液流量は安静時で $5000\sim 6000\text{ cm}^3/\text{min}$ で、肺の毛細管内の血液容量は約 $70\sim 100\text{ cm}^3$ である。血液が肺毛細管を通過する所要時間は平均 $0.7\text{s}$ であり、その間に血液の動脈化が行われる。肺毛細管網から肺細静脈 (Venule) へと血液は集まり、順次合流して肺静脈(Pulmonary venule)に移行する。肺静脈はまた肺胞毛細管以外に、胸膜および気道からの血液を還流し、これが肺静脈混合血となり、ふたたび心臓に循環される。

## (2) 肺呼吸の機序 [山林, 1975; Mines, 1981]

モデル化の指標となる肺呼吸現象における一連のプロセスを簡単に述べておく。肺実質自身には筋力がないため、肺の膨張・収縮変形は、主に横隔膜や胸郭部の運動により受動的になされる。吸気過程をみると、横隔膜が収縮することにより胸腔内圧が低下し、組織の弾性力と肺胞隔壁に作用する表面張力からなる肺実質を収縮させる力(Recoil pressure)と、この胸腔内圧が釣り合うように肺が膨張する。この過程では、口腔内圧は肺胞内圧より高くなり、外気が気道系内を肺胞に向かって流れ込む。逆に、横隔膜が緩和する

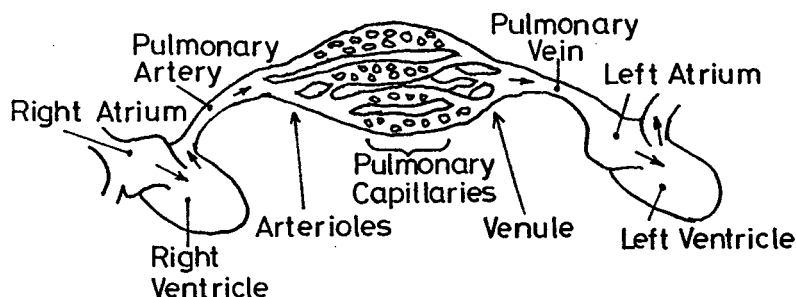


図2-5 肺循環系の模式図

と胸腔内圧が上昇し、肺は組織の弾性力と表面張力により収縮する。このとき、肺胞内圧は口腔内圧より高くなり、肺胞から口腔に向かってガス流れが生じる。これらの肺実質の力学的挙動に関する過程を呼吸運動(Breathing)と呼ぶ。

呼吸運動で生じた気道内のガス流れにより、外界と肺胞気との間でガス交換が行われる。この過程は気道系内の流れと拡散によるガス輸送としてとらえることができ、酸素ガスは外気から気道系末梢の肺胞に供給され、炭酸ガスは肺胞から外気へと排出される。さらに、肺胞気は、呼吸膜を介して肺毛細管内の血液とガス交換する。これは血液と肺胞気の酸素ガスおよび炭酸ガスのそれぞれの分圧差を駆動源とする拡散現象として表され、酸素ガスは肺胞気から血液中に、炭酸ガスは血液から肺胞気に向かって移行する。この血液と肺胞気のガス交換は、血液が肺毛細管を通過する短時間(約0.7s)の間に行われる。ガス輸送およびガス交換を表すこれらの現象を以下では換気(Ventilation)と呼ぶ。

## 2. 3 肺呼吸現象における物理問題の孤立化

前節で述べた呼吸器系の構造と呼吸機序を参考に、肺呼吸現象を構成する主な物理現象は以下のように整理される。

- (a) 分岐する気道系内のガス流れ
- (b) 肺実質の構造を考慮した力学物性(構成関係)
- (c) 肺胞隔壁に作用する表面張力特性
- (d) 胸郭系と肺実質系との釣合い関係
- (e) 流れと拡散による気道系内のガス輸送
- (f) 拡散による肺胞-肺循環系のガス交換
- (g) 血液循環によるガス輸送

これを模式的に表すと図2-6 のようになる。

呼吸運動は、図2-6 の要因 (a) ~ (d) が表す肺の膨脹・収縮変形と気道系内のガス流れの動力学現象として、換気は、要因 (e) ~ (g) による輸送・拡散現象として表されることになる。これらは、気道系内のガス流れを介して連成する。本論文では、これらの要因間の相互作用や階層的関係を直接表現できるように、個々の要因を力学理論に基づく数理モデルで表し、呼吸運動と換気作用の連成した肺呼吸のシミュレーションモデルを構築する。以下では、まず、呼吸運動を表す動力学モデルについて説明し、次に、ガス輸送動態を表す換気モデルについて述べる。その後、両者が連成したモデルの取扱いについて述べる。なお、要因 (c) の表面張力特性のモデル化については、第3章で詳しく述べるのでここでは触れない。

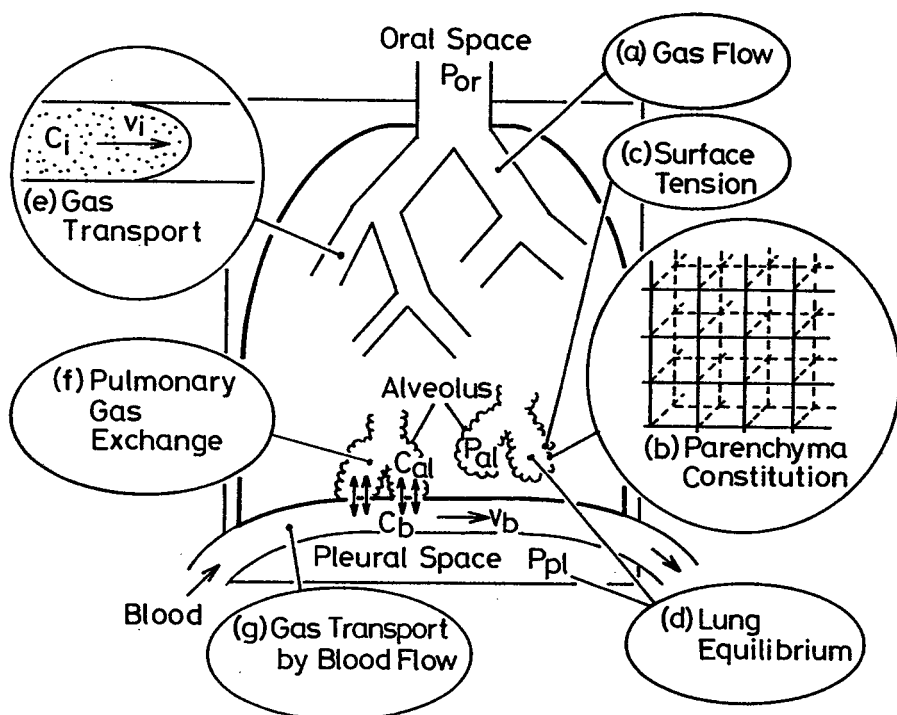


図2-6 肺呼吸における主な物理現象



## 2. 4 呼吸運動を表す動力学モデル

肺実質の弾性特性，胸郭系と肺実質の力学的関係，気道系内のガス流れ特性の連成問題として，呼吸運動を表すモデルを構築する。

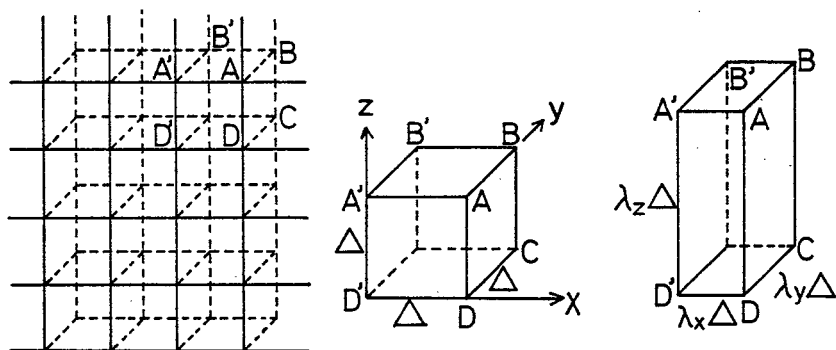
### (1) 肺実質モデル[Fung, 1974, 1975a, 1978]

肺実質を個々の肺胞からなる連続体と考え，肺実質に作用する巨視的応力とその構成関係を記述する。

A. 肺実質の連続体としてのモデル化 肺実質は，肺胞隔壁によって区切られた中空状の肺胞の集合体である。肺胞は微小なものであるから，この肺実質を連続体として扱うことが可能であり，その変形に対して巨視的応力を定義することができる[Fung, 1975a]。すなわち，肺実質の任意の切断面において，その断面を構成する肺胞隔壁に作用する力の単位面積当たりの合力として，その面に作用する巨視的応力を定義する。

Fung[1975a] の提案する肺実質の理想化モデルを用いて，肺実質に作用する巨視的応力を記述する。図2-3 に示したような肺実質に，一つの理想化として均質性を仮定する。肺組織に弾性力が作用していない自然状態における各肺胞の形状を図2-7(b)に示すような立方体とし，その集合体として肺実質を考える(図2-7(a))。各肺胞は中空状で，一辺 $\Delta$ の立方体の各面が肺胞隔壁を表す。図2-7(b)に示すように主方向に座標系  $x, y, z$  をとり，肺胞の各辺の長さが $\Delta$ から主方向に，それぞれ $\lambda_x \Delta, \lambda_y \Delta, \lambda_z \Delta$ に変形した状態図 2-7(c) を考える。ここで， $\lambda_i$  ( $i=x, y, z$ ) は主方向の肺胞隔壁(肺組織)の伸び率を表す。重力の影響を無視すると，図2-8 に示すように，単位長さ当たりの組織に作用する弾性力 $N_{ij}$ と，隔壁表面の気液界面に作用する表面張力 $2\gamma_{ij}$ が，肺胞を構成する各面の隔壁に作用する。このとき，表面張力は肺胞隔壁の両面に作用していることに注意する。添字  $i, j$  は，着目する肺胞隔壁の面とそれに作用する力の方向を与える。肺実質の断面を構

成する各肺胞隔壁に作用する弾性力および表面張力の合力をとることにより、主軸方向に作用する巨視的応力  $\sigma_i$  ( $i=x, y, z$ ) が求められる。これを弾性力による巨視的応力  $\sigma_{e,i}$  と、表面張力による巨視的応力  $\sigma_{s,i}$  に分けて表現する。すなわち、 $x$  軸に垂直な面に作用する巨視的応力  $\sigma_x$  は、



(a) 肺実質の構成 (b) 自然状態の肺胞形状 (c) 変形後の肺胞形状

図2-7 肺実質の理想化モデル

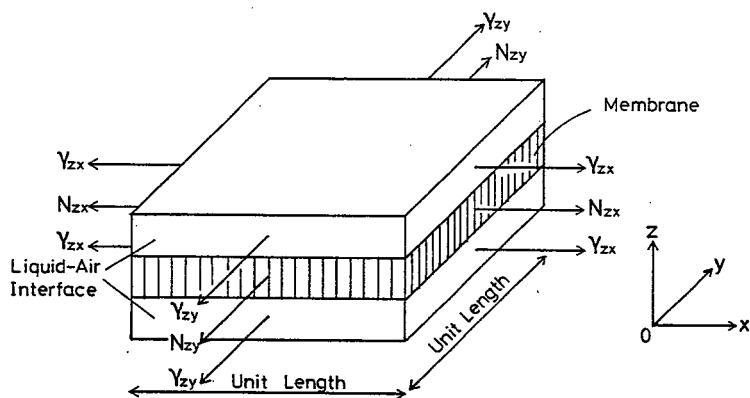


図2-8 肺胞隔壁（面AA'B'B）に作用する張力

$$\sigma_x = \sigma_{ex} + \sigma_{sx} \quad (2-1)$$

$$\sigma_{ex} = \frac{1}{\Delta} \left( N_{zx} \frac{1}{\lambda_y} + N_{yx} \frac{1}{\lambda_z} \right) \quad (2-2)$$

$$\sigma_{sx} = \frac{2}{\Delta} \left( \gamma_{zx} \frac{1}{\lambda_y} + \gamma_{yx} \frac{1}{\lambda_z} \right) \quad (2-3)$$

で表される。  $\sigma_y$  ,  $\sigma_z$  についても同様にして求められる。

**B. 疑似ひずみエネルギー関数に基づく構成関係** 任意のひずみ状態で唯一に材料のエネルギー状態が決定されるならば、材料の応力ひずみ関係はひずみエネルギー関数から求められる。肺組織のような生体軟組織では、応力緩和やクリープなどの効果により、厳密な意味でのひずみエネルギー関数は存在しない。しかし、生体軟組織の応力ひずみ関係において、繰り返し負荷を与えると、負荷時と除荷時で異なった経路をたどるが、ある一定のヒステリシスループに収束することが実験的に調べられている [Fung, 1974, 1987; Vawter, 1978, 1987]。Fungは、このような生体軟組織の材料特性のひずみ速度依存性が小さいことに着目し、それらをみかけ上弾性的であるとし、その特性を負荷時と除荷時に分けてひずみエネルギー関数を定義することを提案している。そのひずみエネルギー関数を疑似ひずみエネルギー関数と呼ぶ。

ここでは、肺組織の弾性力  $N_{ij}$  の構成関係を、Fung [1975a] と Tongら [1976] により提案された疑似ひずみエネルギー関数を用いて表現する。肺実質の理想化モデルにおいて、肺胞を構成する各面の肺胞隔壁を薄膜と考え、たとえば、 $y-z$  平面に平行な肺胞隔壁の疑似ひずみエネルギー関数を

$$M_0 W_x = \frac{c}{2} \exp \left( \alpha_1 E_y^2 + \alpha_2 E_z^2 + 2 \alpha_3 E_y E_z \right) \quad (2-4)$$

と仮定する。ここで、 $M_0$  は自然状態における単位面積当たりの肺胞隔壁の質量を表し、 $W_x$  は  $y-z$  平面に平行な肺胞隔壁の単位面積当たりのひずみエ

エネルギーである。また、 $c$  および  $\alpha_i$  ( $i=1, 2, 3$ ) は材料定数で、材料が等方性の場合、 $\alpha_1 = \alpha_2$  である。 $E_y$ 、 $E_z$  は Green のひずみを表し、

$$E_y = \frac{(\lambda_y^2 - 1)}{2}, \quad E_z = \frac{(\lambda_z^2 - 1)}{2} \quad (2-5)$$

の関係が成り立つ。このとき、弾性力  $N_{xy}$ 、 $N_{xz}$  の構成関係は、

$$N_{xy} = \frac{\partial}{\partial \lambda_y} (M_0 W_x), \quad N_{xz} = \frac{\partial}{\partial \lambda_z} (M_0 W_x) \quad (2-6)$$

で与えられる。 $xy$  平面および  $xz$  平面に平行な肺胞隔壁に対しても、同様に疑似ひずみエネルギー関数を定義し、弾性力  $N_{ij}$  を表す構成関係が得られる。

**C. 肺実質の理想化モデル** 上述した肺実質の理想化モデルに、さらに肺実質の等方性を仮定し、すべての肺胞内には等しい圧力が作用するものとする。このとき、各肺胞に作用する主方向の張力はすべて等しくなり、各軸方向に等伸縮するので、

$$\lambda = \lambda_x = \lambda_y = \lambda_z \quad (2-7)$$

$$N = N_{xy} = N_{xz} = N_{yz} \quad (2-8)$$

$$\gamma = \gamma_{xy} = \gamma_{xz} = \gamma_{yz} \quad (2-9)$$

$$E = E_x = E_y = E_z \quad (2-10)$$

となる。この場合の巨視的応力  $\sigma$  を肺実質の膨張圧 (Inflation pressure) と呼び、式 (2-1), (2-2), (2-3) から

$$\sigma = \sigma_e + \sigma_s \quad (2-11)$$

$$\sigma_e = \frac{2N}{\lambda \Delta} \quad (2-12)$$

$$\sigma_s = \frac{4\gamma}{\lambda \Delta} \quad (2-13)$$

で表される。また、弾性力  $N$  による巨視的応力  $\sigma_e$  の構成関係は  $\alpha_1 = \alpha_2$  として、式 (2-6) より具体的に表すと、

$$\sigma_e = \frac{2c}{\lambda} (\alpha_1 + \alpha_3) E \exp \{ 2 (\alpha_1 + \alpha_3) E^2 \} \quad (2-14)$$

となる。ここで、 $c = c' / \Delta$ である。この構成関係は、付録A 1に示すように、肺実質全体の疑似ひずみエネルギー関数を定義して導出することもできる。

以上により、肺胞隔壁表面に作用する表面張力を考慮にいたれた連続体としての肺実質のモデルが得られたが、式(2-13)における表面張力 $\gamma$ は、肺実質の変形にともなう肺胞表面積の変化に強い依存性を示すことが知られている[Clements, 1965]。すなわち、表面張力 $\gamma$ を求めるための構成モデルが必要となるが、これについては第3章で述べる。

## (2) 肺実質－胸郭系モデル [Mead, 1961; Fung, 1975a]

肺臓と胸郭との接触による力学的作用を無視すると、胸郭系と肺実質系の力学的関係は、横隔膜の運動により変化する胸腔内圧を介して表される。胸郭系の形態、横隔膜の運動、呼吸筋の作用などを表すモデルから、胸腔内圧の変化を求めることも可能であるが、

ここでは、この胸腔内圧の変化を肺呼吸の駆動源として与えることとする。

胸郭系と肺実質系の力学的関係は、図2-9に示すように肺の置かれている環境をマクロにみて、胸腔内圧 $P_{pl}$ 、肺実質の膨張圧 $\sigma$ および肺胞内圧 $P_{al}$ の間の釣合関係、

$$P_{al} = P_{pl} + \sigma \quad (2-15)$$

により表される。なお、ここでは肺臓側胸膜の張力の影響は無視している。

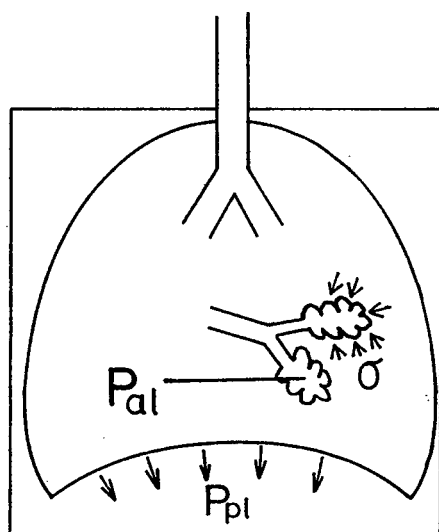


図2-9 肺実質－胸郭系モデル

### (3) 気道系ガス流れモデル

前項で述べた肺実質モデルおよび肺実質－胸郭系モデルは、肺をそれぞれ、マクロおよびミクロにとらえたものである。気道系内のガス流れは、口腔内圧と肺実質－胸郭系モデルから求められる肺胞内圧との差圧により生じる。その結果、肺に流出入するガスの量が決定され、肺実質系の膨脹状態が求められる。すなわち、肺実質－胸郭系モデルと肺実質モデルの相互関係は、気道内のガス流れを介入させることにより一意的に決定されるものとなる。ここでは、気道系の構造と気道の弾性変形を考慮し、分布定数系を用いて気道系内のガス流れを表現する。

A. 気道系の形態モデル 気道形態のモデルとしては、計量形態学を用いて人間の気道形態をモデル化したWeibel[1963]の提案する対称二分枝分岐モデルと、Horsfield[1968]による非対称分岐モデルが一般的に用いられる。本論文では前者を用いるが、後者のように非対称分岐を含む場合も以降の議論に本質的な差異は生じないことを断っておく。

対称二分枝分岐モデル[Weibel, 1963]では、気道の分岐形態を対称として、24世代の気道で表す。すなわち、気管が第0世代、末端の気道が第24世代となる。また、各世代の気道の断面形状は円形とし、気道の中心軸方向の断面積変化はないものと仮定する。このモデルに基づく形態データを付録A2に示す。ただし、ここでは、20世代以降の気道の半径は、気道の体積に肺胞の体積を含めて算出した等価な気道半径として、Weibel[1963]のデータを修正している（付録A3）。

B. 気道の弾性変形モデル 気道系の構造を考えると、気道壁には肺胞内圧 $P_{ai}(t)$ が外圧 $P'(t)$ として作用する[Elad, 1988]。第 $i$ 世代( $i=1\sim 19$ )の気道内の平均圧力を $P_i(t)$ とする。図2-10に示すように、気道の半径方向、周方向および中心軸方向に円柱座標系 $r_i$ ,  $\theta_i$ ,  $x_i$ をとり、以下

の条件を仮定する。すなわち、

(a) 気道には軸力および曲げモーメントが働かない。

(b) 気道の変形に対する粘弾性の影響は無視する。

(c) 気道は中心軸方向に無限に長いと仮定し、分岐点の変形の影響は考えない。

これらの仮定のもとで、気道の変形を表す構成関係式および平衡方程式を速度形で表現する（付録A4）。弾性変形する第*i*世代(*i*=1~19)の気道の周方向のひずみ $\varepsilon_{\theta i}(t)$ 、軸方向のひずみ $\varepsilon_{xi}(t)$ および半径方向のひずみ $\varepsilon_{ri}(t)$ の時間変化と気道の内外圧力差 $\bar{P}_i(t) = P_i(t) - P'(t)$ との関係は次式で表される。

$$\dot{\varepsilon}_{\theta i} = \dot{\bar{P}} \left\{ 1 - \frac{h_i}{r_i} \nu_i - \frac{(1 - \nu_i^2) \bar{P}}{E_i} \right\} / g_\varepsilon \quad (2-16)$$

$$\dot{\varepsilon}_{xi} = -\nu_i \dot{\bar{P}} \left\{ 1 + \frac{h_i}{r_i} - \frac{2(1 + \nu_i) \bar{P}}{E_i} \right\} / g_\varepsilon \quad (2-17)$$

$$\dot{\varepsilon}_{ri} = \dot{\bar{P}} \left\{ \nu_i + \frac{h_i}{r_i} - \frac{(1 - \nu_i^2) \bar{P}}{E_i} \right\} / g_\varepsilon \quad (2-18)$$

ここで、

$$g_\varepsilon = \frac{h_i}{r_i} E_i - (1 - \nu_i) \bar{P} \quad (2-19)$$

であり、 $(\dot{\phantom{x}})$ は時間微分を表し、 $E_i$ 、 $\nu_i$ は第*i*世代の気道のYoung率およびPoisson比、 $h_i$ は気道の厚さである。

なお、気管（第0世代の気道）は肺実質の外部にあり、心臓や食道などの他の器官や組織の力学的影響を受けているが、

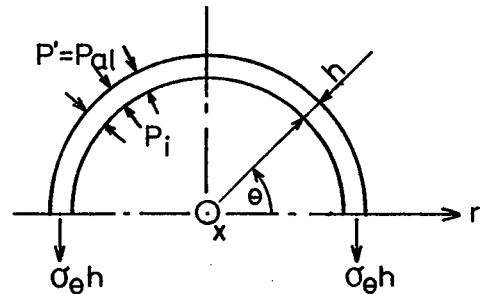


図2-10 気道の断面

ここでは気管は変形しないものとする。また、20世代以降の気道系（肺胞道）に対しては、気道壁は肺胞口に開放されているので、前項Aで述べたように、肺胞道とそれを取り囲む肺胞を含めた総体積から等価な気道半径を求める（付録A3）。

C. 気道系内のガス流れの支配方程式 各世代の気道内のガス流れを分布定数系で表す。図2-11に示すように、弾性円管と考える第*i*世代(*i*=0~23)の気道の中心軸方向に座標軸  $x_i$  をとり、気道内を流れるガスの圧力および流速の断面平均を、それぞれ  $P_i(x_i, t)$  ,  $v_i(x_i, t)$  とする。ガスの圧縮性および内外圧力差による気道の変形を考慮したガス流れの運動方程式と連続の式はそれぞれ、

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + \frac{1}{\rho_i} \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + \frac{1}{4} \mu_i \frac{v_i^2}{r_i} = 0 \quad (i=0 \sim 23) \quad (2-20)$$

$$\frac{\partial P_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + P_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + 2 P_i \frac{d \varepsilon_{\theta i}}{d t} = 0 \quad (i=0 \sim 23) \quad (2-21)$$

と表される。これらの支配式を導出するにあたっては、Streeter[1967]の考

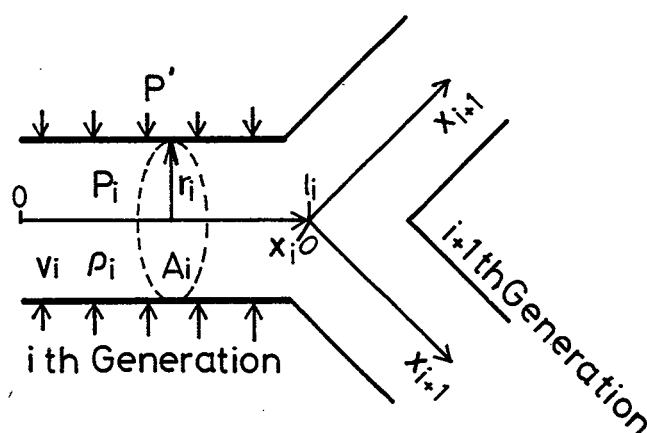


図2-11 気道内ガス流れモデル



え方を拡張，修正している（付録A 5 参照）．ここで， $r_i(t)$ は第  $i$  世代の気道半径， $\mu_i$  は流体の粘性抵抗を表す係数であり，Reynolds数 $Re_i$  を用いて，

$$\mu_i = Re_i \cdot 64^{-1} \quad \text{層流} (Re_i \leq 2320) \text{ の場合} \quad (2-22)$$

$$\mu_i = 0.3164 \cdot Re_i^{-1/4} \quad \text{乱流} (Re_i > 2320) \text{ の場合} \quad (2-23)$$

で表す．流れるガスと気道壁との熱力学的関係は，ガス流速が遅い末梢の気道系では等温過程，上部の気道系では断熱過程と考えられるが，ここでは第一近似として，ガスの圧力 $P_i(x_i, t)$ と密度 $\rho_i(x_i, t)$ の関係を

$$P_i = k_p \rho_i \quad (i=0 \sim 23) \quad (2-24)$$

で表す．ここで， $k_p$  は，気体定数から求められる係数である．

D. 気道分岐点でのガス流れの適合関係 対称二分枝とする気道分岐点における，流れるガスの質量および運動エネルギーの保存則を適用すると，第  $i$  世代の気道の肺胞側( $x_i = l_i$ ) および第 $i+1$  世代の口腔側( $x_{i+1} = 0$ )の圧力 $P_i$ と流速 $v_i$ の間には

$$\rho_i A_i v_i(l_i, t) = 2 \rho_{i+1} A_{i+1} v_{i+1}(0, t) \quad (i=0 \sim 22) \quad (2-25)$$

$$\begin{aligned} & k_p \log P_i(l_i, t) + v_i(l_i, t)^2 / 2 \\ & = k_p \log P_{i+1}(0, t) + v_{i+1}(0, t)^2 / 2 + h_{pi} \quad (i=0 \sim 22) \end{aligned} \quad (2-26)$$

の関係が成り立つ．ここで， $A_i$  は第  $i$  世代の気道の断面積で，分岐点での損失水頭 $h_{pi}$ は，損失係数 $\zeta_i$  ( $i=0 \sim 22$ )を用いて，

$$h_{pi} = \frac{1}{2} \zeta_i v_i(l_i, t)^2 \quad (i=0 \sim 22) \quad (2-27)$$

で表す．

式(2-20)，(2-21)に示した各世代毎のガス流れの式と，適合関係式(2-25)，(2-26)とを連成させることにより，口腔から肺胞までのtree-network構造を有する気道系内のガス流れを表す方程式系を構成する．

E. ガス流れの初期条件と境界条件      上述したガス流れを表す方程式系の初期条件は

$$v_i(x_i, 0) = v^0_i \quad (i=0\sim 23) \quad (2-28)$$

$$P_i(x_i, 0) = P^0_i \quad (i=0\sim 23) \quad (2-29)$$

とし、境界条件は、気道系の両端の口腔( $x_0 = 0$ )および肺胞( $x_{23}=l_{23}$ )で

$$P_0(0, t) = P_{or}(t) \text{ または } v_0(0, t) = v_{or}(t) \quad (2-30)$$

$$P_{23}(l_{23}, t) = P_{al}(t) \quad (2-31)$$

で与える。肺胞内圧  $P_{al}$  は、肺実質－胸郭系の釣合い関係を与える式(2-15)から求められる。また、初期条件の  $v^0_i$ 、 $P^0_i$ 、境界条件の口腔内圧  $P_{or}$  または口腔流速  $v_{or}$  は、呼吸状態に応じて設定する。

#### (4) 気道系ガス流れモデルと肺実質モデルの連成

肺実質の変形を表す肺実質モデルおよび肺実質－胸郭系モデルと、気道系内ガス流れモデルとの関係を図2-12に示す。気道系内のガス流れの境界条件の一つである肺胞内圧  $P_{al}$  が、肺実質－胸郭系モデルから求められることにより、両者のモデルが連成する。一方、気道系内ガス流モデルから、肺内に外界から流出入するガスの量が求まり、肺実質の膨脹状態、すなわち、肺実質の理想化モデルにおける肺胞の伸び率  $\lambda$  が決定され、気道系内ガス流れモデルと肺実質モデルが連成する。この関係は以下のように表される。

自然状態での肺体積を  $V_0$  とすると、全肺胞体積  $V_{al}$  は

$$V_{al} = V_0 \lambda^3 \quad (2-32)$$

となる。全肺体積  $V$  は、これと気道系の全体積  $V_{cn}$  の和

$$V = V_{al} + V_{cn} \quad (2-33)$$

として表される。この全肺体積  $V$  の時間変化は、ガス流れの方程式系を解いて得られる口腔から流出入するガス流量に等しいので、

$$dV/dt = A_0 \cdot v_0(0, t) \quad (2-34)$$

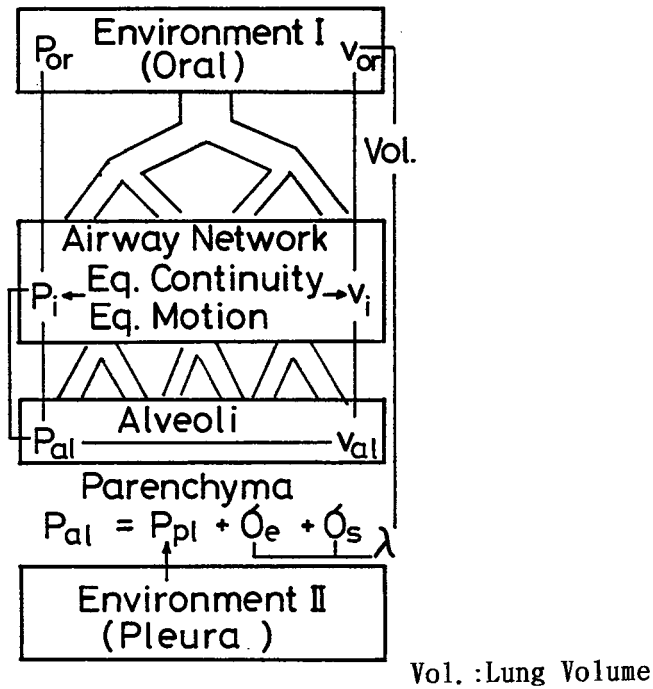


図2-12 肺実質の変形とガス流れモデルの関係

で表される。これにより，気道系内ガス流れモデルにおける  $v_o(0, t)$  と，肺実質モデルにおける伸び率  $\lambda$  が関連づけられる。

## 2. 5 ガス輸送現象を表す換気モデル

前節までに，呼吸運動を表す動力学モデルについて述べた。呼吸運動により生じる気道系内のガス流れにより，外気と肺胞気との間で酸素ガスと炭酸ガスの交換が行われる。また，肺胞気は肺循環系の血液とガス交換を行い，血液の動脈化を行う。本節では，気道系内のガス輸送，末梢気道系でのガス交換ならびに肺循環系の血液流れによるガス輸送／交換からなる換気作用をモデル化する。

## (1) 気道系内のガス輸送モデル

気道系内のガスの主な成分は、酸素、炭酸ガス、窒素および水蒸気であるが、水蒸気は気道系内で飽和していると仮定すると、窒素ガスの濃度（質量分率）は、酸素および炭酸ガスの濃度から決定される（付録 A 6）ので、以下では、酸素ガスおよび炭酸ガスの輸送問題のみを取り扱う。また、気道系はガス輸送のみの機能を有する導管部と、ガス交換の機能をも兼ね備える移行部に大別することができるが、ここでは、ガス交換を行う肺胞が、気道周りを完全に取り囲む第20～23世代を移行部とし、第0～19世代の気道系を導管部とする。なお、気道の形態モデルとしては、前節で述べたガス流れのモデルに対応して、Weibel [1963]の対称二分枝分岐モデルの場合について説明する。

A. 導管部のガス輸送モデル 導管部の各世代の気道内の酸素ガスおよび炭酸ガスの輸送について考える。ガス輸送現象の基本的なメカニズムは対流と拡散であり、これを一次元の移流拡散モデルで表現する。すなわち、酸素ガスおよび炭酸ガスを添字  $k=O_2$  および  $k=CO_2$  で区別すれば、それぞれの質量分率  $C_{(k)i}(x_i, t)$  は、第  $i$  世代 ( $i=0\sim 19$ ) の気道について次式のよう記述できる (図2-13)。

$$\frac{\partial C_{(k)i}}{\partial t} + v_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i} - D_{(k)i} \frac{\partial^2 C_{(k)i}}{\partial x_i^2} = 0 \quad (i=0\sim 19) \quad (2-35)$$

ここで、 $D_{(k)i}(x_i, t)$  は有効拡散係数であり、 $v_i$  は前節で述べたガス流れモデルから求められるガス流速である。

円管内の流れと拡散によるガス輸送においては、気道の同一断面内の流速分布により生じるガス濃度分布が、ガス流れ方向の拡散と流れと直行する方向の拡散 (Taylor 拡散) の相互作用により、流れ方向の拡散による輸送効果を増大させる働きがある [Taylor, 1953]。呼気と吸気の繰返しにより、気道



B. 移行部のガス輸送モデル 移行部の気道系においては、図2-14に示すように、酸素ガスおよび炭酸ガスは、気道を取り囲む肺胞で、血液とガス交換を行いながら気道内を輸送される。この血液と肺胞気とのガス交換は、それぞれのガスの分圧差を駆動源とする拡散現象として表される。ここでは、ガス交換は一様に気道を覆う肺胞で均一に行われるものと仮定する。血液中のガス成分  $k$  の分圧は、ガス交換に参与する総血液の平均分圧  $\bar{p}_{b(k)}$  で代表し、肺毛細管内の血液のガス分圧の流れ方向の分布は考えない。なお、血液中のガス分圧は、血液が気相と接し、平衡状態に達したときの気相における

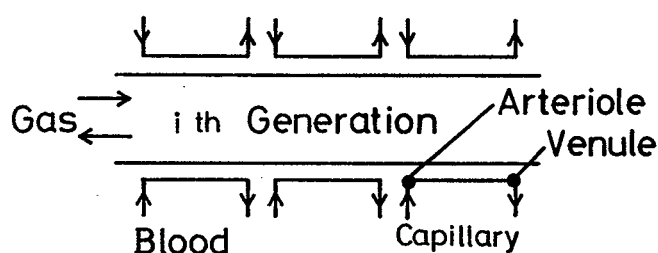


図2-14 移行部の気道におけるガス輸送とガス交換

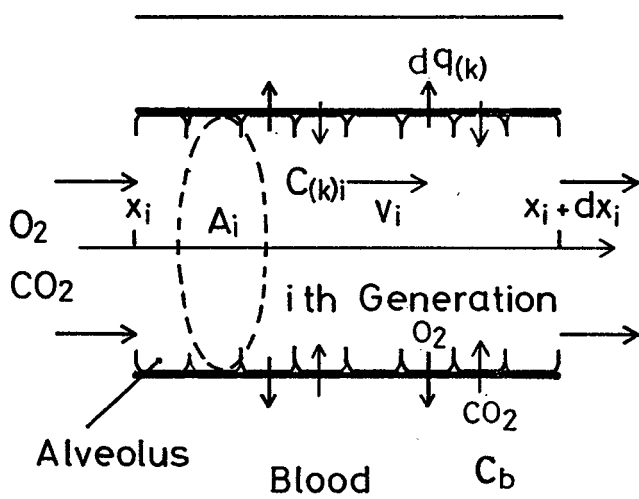


図2-15 移行部の気道の微小部分

そのガスの分圧で表したものである。

図2-15に示すような第  $i$  世代 ( $i=20\sim 23$ ) の気道の微小部分  $dx_i$  において、微小時間  $dt$  の間にガス交換される酸素ガス ( $k=O_2$ ) および炭酸ガス ( $k=CO_2$ ) の体積  $d q_{(k)}$  は、Fickの法則を用いて

$$d q_{(k)} = A_i d x_i S_i D_{L(k)} (p_{(k)i} - \bar{p}_{b(k)}) \quad (2-38)$$

で表される。ここで、 $S_i$  は気道の微小部分の体積に対する表面積の比であり、ガスの体積は標準状態における値で表す。血液中の平均ガス分圧  $\bar{p}_{b(k)}$  は次項で述べる肺循環系のガス輸送モデルから求められる。気道系内のガス成分  $k$  の分圧  $p_{(k)i}$  と質量分率  $C_{(k)i}$  の関係は、付録 A 6 に示すように飽和水蒸気圧を考慮して求められる。呼吸膜を介した肺胞気中のガス成分  $k$  と血液との拡散コンダクタンスを表す拡散能力 (Diffusing capacity)  $D_{L(k)}$  は、血液中の酸素ガスおよび炭酸ガスの溶解機構に関与するので 2. 5 節 (2) で説明する。微小時間  $dt$  における流れと拡散によるガス輸送と、血液とのガス交換を考慮した微小部分  $dx_i$  の酸素ガス ( $k=O_2$ ) および炭酸ガス ( $k=CO_2$ ) の質量保存則から、移行部のガス輸送モデル

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial t} + v_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i} - D_{(k)i} \frac{\partial^2 C_{(k)i}}{\partial x_i^2} \\ + \frac{\rho_{(k)}}{\rho_i} S_i D_{L(k)} (p_{(k)i} - \bar{p}_{b(k)}) = 0 \quad (i=20\sim 23) \end{aligned} \quad (2-39)$$

が得られる。ここで、 $\rho_{(k)}$  はガス成分  $k$  の標準状態における密度である。

C. 気道分岐点でのガス濃度に関する適合関係 口腔から肺胞までの気道分岐点では、着目ガス成分の質量保存則から、酸素ガス ( $k=O_2$ ) および炭酸ガス ( $k=CO_2$ ) に関する適合関係式、

$$C_{(k)i}(l_i, t) = C_{(k)i+1}(0, t) \quad (i=0\sim 22) \quad (2-40)$$

$$\begin{aligned}
& A_i v_i C_{(k)i}(l_i, t) - D_{(k)i} A_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i}(l_i, t) \\
& = 2 A_{i+1} v_{i+1} C_{(k)i+1}(0, t) - 2 D_{(k)i+1} A_{i+1} \frac{\partial C_{(k)i+1}}{\partial x_{i+1}}(0, t) \quad (i=0 \sim 22)
\end{aligned}
\tag{2-41}$$

が成立する。各世代毎の気道内のガス輸送に関する支配方程式(2-35)および(2-39)と、適合関係式(2-40), (2-41) とを連立させることにより、口腔から肺胞までの気道系内の酸素ガスおよび炭酸ガスの輸送を表す方程式系を得る。

**D. 初期条件ならびに境界条件** 気道系内のガス輸送を表す方程式系の初期条件は、

$$C_{(k)i}(x_i, 0) = C^0_{(k)i} \tag{2-42}$$

とし、境界条件は、

$$C_{(k)0}(0, t) = C_{or(k)} \quad \text{for inspiration} \tag{2-43}$$

$$\frac{\partial C_{(k)0}}{\partial x_0}(0, t) = 0 \quad \text{for expiration} \tag{2-44}$$

$$D_{(k)23} \frac{\partial C_{(k)23}}{\partial x_{23}}(l_{23}, t) = -D_{L(k)} \{p_{(k)23}(l_{23}, t) - \bar{p}_{b(k)}\} \tag{2-45}$$

で与える。  $C^0_{(k)i}$  および  $C_{or(k)}$  は、呼吸状況に応じて設定する。

## (2) 肺循環系のガス輸送モデル

前項(1)では、気道系内のガス輸送と肺胞側から見た肺胞気-血液間のガス交換について述べた。ここで、肺循環系における毛細管内の血液中の酸素ガスと炭酸ガスの輸送、および肺胞気とのガス交換を表すモデルについて考える。

**A. 肺循環系モデル** 肺胞循環系における肺毛細管網の理想化モデルとして、並列に一様に連結された肺胞毛細管(図2-16)を考え、肺毛細管に沿って  $x_b$  軸を取り、肺毛細管内を流れる血液のガス交換を一次元モデルで表



す。重力の影響は無視し、血液はすべての肺毛細管内を均等に流速  $v_b$  で流れるものとする。また、肺胞側のガス成分  $k$  の分圧は、その平均分圧  $\bar{p}_{(k)}$  を用いて一様であると仮定する。血液中の流れ方向のガス輸送における拡散の影響は小さいものとして無視する。血液流れによるガス輸送と肺胞気とのガス交換を考慮し、血液中の酸素ガスおよび炭酸ガスの質量保存則から、肺循環系のガス交換モデル

$$\frac{\partial C_{b(k)}}{\partial t} + v_b \frac{\partial C_{b(k)}}{\partial x_b} + S_b D_{L(k)} (p_{b(k)} - \bar{p}_{(k)}) = 0 \quad (2-46)$$

が導かれる。ここで、 $C_{b(k)}(x_b, t)$  は血液中の酸素ガス( $k=O_2$ ) および炭酸ガス( $k=CO_2$ ) の濃度 (体積分率) を表し、これらはそれぞれのガスの分圧  $p_{b(k)}(x_b, t)$  に依存する。 $S_b$  は毛細管の体積に対する表面積の比である。以下では、濃度  $C_{b(k)}$  と分圧  $p_{b(k)}$  の関係および、拡散能力  $D_{L(k)}$  の表し方について説明する。

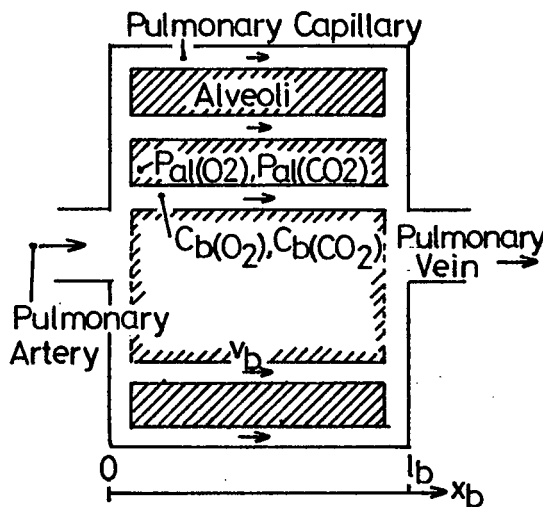


図2-16 肺循環系の理想化モデル

B. 血液ガスの解離曲線 血液中の酸素ガスの大部分はヘモグロビンと化学的に結合しており、一部は血漿中に溶解している。後者の酸素ガス溶解量は、Henry の法則にしたがい血液中の酸素ガス分圧に比例する [Grodins, 1978]. ヘモグロビンの酸素飽和度は、図2-17に示すように、血液中の酸素ガス分圧に依存する。ヘモグロビンは通常、単位体積の血液中に  $0.147\text{g}/\text{cm}^3$  存在し、ヘモグロビンの酸素結合能力は、単位質量あたり  $1.34\text{ cm}^3/\text{g}$  である [Mines, 1981]。したがって、図2-17に示すヘモグロビンの酸素飽和度  $S_{O_2}$  にこれらの値を乗じると、単位体積の血液中にヘモグロビンと結合して存在する酸素ガス量が求められる。このとき、ヘモグロビンの酸素飽和度は、図2-17に示すように、血液中の炭酸ガス分圧  $p_{b(CO_2)}$  にも依存する (Bohr効果 [入来, 1981])。

一方、血液中の炭素ガスの大部分は、赤血球内の化学的反應により生じる重炭酸イオンとして存在し、一部は血漿中に溶解、またはヘモグロビンと結合している。炭酸ガスの溶解機構にはイオン平衡などの化学的要因が作用し、酸素ガスの血液への溶解機構に比べ複雑である [Hill, 1973]。この場合、図2-18に示すように、血液中の炭酸ガス濃度  $C_{b(CO_2)}$  (体積分率) は炭酸ガス分圧  $p_{b(CO_2)}$  に依存するが、酸素ガス分圧  $p_{b(O_2)}$  にも影響される (Haldane 効果 [入来, 1981])。

このように、血液中の酸素ガスおよび炭酸ガス濃度  $C_{b(O_2)}$ 、 $C_{b(CO_2)}$  は、それぞれのガス分圧  $p_{b(O_2)}$  と  $p_{b(CO_2)}$  に相互に依存し、これらの解離特性を与える式が多数提案されている [Hill, 1910; Adair, 1925; Kelman, 1967]。ここでは、Gomez[1961] により提案された式

$$C_{b(O_2)} = S_{O_2} H_{b\max} + 3.0 \times 10^{-5} p_{b(O_2)} \quad (2-47)$$

$$C_{b(CO_2)} = (0.149 - 0.014 S_{O_2}) p_{b(CO_2)}^{0.35} \quad (2-48)$$

を用いる。ここで、 $H_{b\max}$  は単位体積の血液中に存在するヘモグロビンが飽

和したときに結合する酸素ガス量であり、ヘモグロビンの酸素飽和度  $S_{O_2}$  は、

$$\left. \begin{aligned} S_{O_2} &= \frac{u}{1+u} \\ u &= 0.925v + 2.8v^2 + 30v^3 \\ v &= (0.004273 + 0.04326 p_{b(CO_2)}^{-0.535}) p_{b(O_2)} \end{aligned} \right\} \quad (2-49)$$

で与えられる。なお、これらの関係式において、分圧の単位はmmHgである。

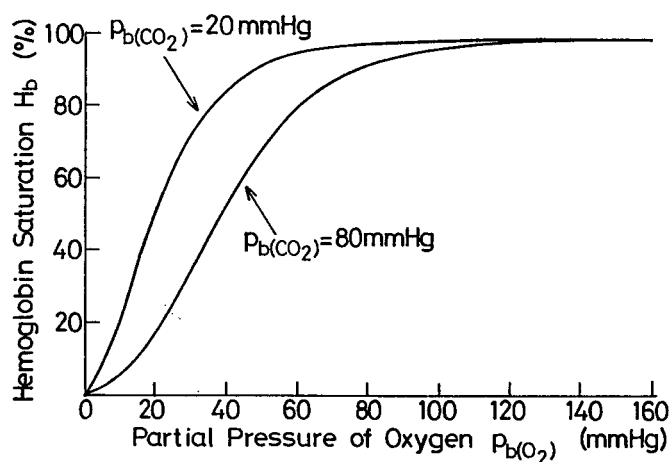


図2-17 ヘモグロビンの酸素飽和特性 [Levitzky, 1982]

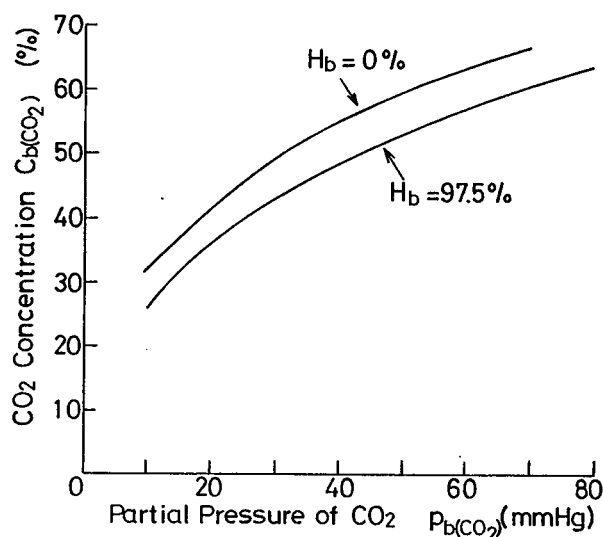


図2-18 血液の炭酸ガス解離曲線 [Levitzky, 1982]

C. 拡散能力 [Forster, 1957] 酸素ガスは図2-19に示すように、呼吸膜を通過した後ヘモグロビンと結合するので、拡散抵抗  $D_{L(O_2)}^{-1}$  は呼吸膜の拡散抵抗  $D_{Lm(O_2)}^{-1}$  とヘモグロビンと酸素ガスの結合抵抗  $(V_c \cdot \theta_{(O_2)})^{-1}$  との和として、

$$\frac{1}{D_{L(O_2)}} = \frac{1}{D_{Lm(O_2)}} + \frac{1}{V_c \theta_{(O_2)}} \quad (2-50)$$

のように表される。ここで、 $V_c$  はガス交換にあずかる総血液量を表す。ヘモグロビンと酸素ガスの吸着速度  $\theta_{(O_2)}$  は、ヘモグロビンの酸素飽和度に依存することが報告されており [Staub, 1962]，ここでは、その関係を数式で表して用いる（付録A7）。

一方、上述したように炭酸ガスの血液中の溶解機構は酸素ガスの場合と異なるが、式(2-50)と同様の形式

$$\frac{1}{D_{L(CO_2)}} = \frac{1}{D_{Lm(CO_2)}} + \frac{1}{V_c \theta_{(CO_2)}} \quad (2-51)$$

を用いて、炭酸ガスに対する拡散能力  $D_{L(CO_2)}$  を表すこととする [Roughton, 1957; Hyde, 1968]。

D. 初期条件ならびに境界条件 式(2-46)に示した肺循環系のガス交換モデルの初期条件は、

$$p_{b(k)}(x_b, 0) = p^0_{b(k)} \quad (2-52)$$

とし、境界条件は、体内を循環して肺動脈に戻る静脈血の酸素ガス ( $k=O_2$ )

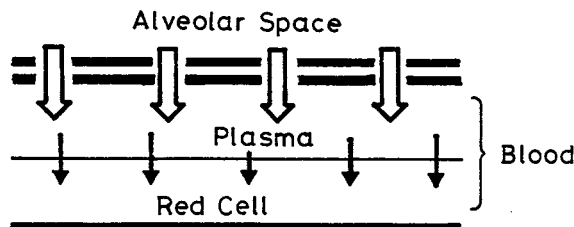


図2-19 肺胞気－血液間のガス交換

および炭酸ガス( $k=\text{CO}_2$ ) の分圧を  $p_{v(k)}(t)$  として,

$$p_{b(k)}(0, t) = p_{v(k)}(t) \quad (2-53)$$

で与える. 体循環系も含めた循環系で考えると, これらの静脈血のガス分圧は, 肺により動脈化される血液のガス分圧や体内でのガス交換量に依存することとなるが, これについては第8章で述べる.

### (3) 気道系ガス輸送モデルと肺循環系ガス輸送モデルの連成

気道系ガス輸送モデルと肺循環系ガス輸送モデルは, 肺胞-血液間のガス交換を表す際に導入した肺胞気のガス成分  $k$  の平均分圧  $\bar{p}_{(k)}$  および血液中の平均分圧  $\bar{p}_{b(k)}$  を介して連成する. これらの平均値は, ガス交換量に注目して以下のように求められる.

血液中のガス成分  $k$  の平均ガス分圧  $\bar{p}_{b(k)}$  を用いて, 肺胞気側 (気道系側) から算出される単位時間当たりのガス交換量は,

$$F_{a(k)} = \sum_{i=20}^{23} 2^i \int_0^{l_i} A_i S_i D_{L(k)} (p_{(k)i} - \bar{p}_{b(k)}) dx_i \quad (2-54)$$

と表される. 一方, 肺胞気のガス成分  $k$  の平均分圧  $\bar{p}_{(k)}$  を用いて, 血液側から計算される成分  $k$  の単位時間当たりのガス交換量は,

$$F_{b(k)} = \frac{S_b V_c}{l_b} \int_0^{l_b} D_{L(k)} (\bar{p}_{(k)} - p_{b(k)}) dx_b \quad (2-55)$$

となる. ここで,  $l_b$  は肺毛細管の長さである. 平均ガス分圧  $\bar{p}_{b(k)}$  および  $\bar{p}_{(k)}$  を用いて計算されるガス交換量は, 血液と肺胞気との接触面積を  $A_b$  とすると,

$$F_{(k)} = A_b D_{L(k)} (\bar{p}_{(k)} - \bar{p}_{b(k)}) \quad (2-56)$$

と表される. これらは同一量となるので

$$F_{a(k)} = F_{b(k)} = F_{(k)} \quad (2-57)$$

が成り立つ. これにより肺胞気および血液中の平均ガス分圧  $\bar{p}_{(k)}$ ,  $\bar{p}_{b(k)}$

が求められる。

## 2. 6 おわりに

肺呼吸現象を支配する基本的要因として、肺実質の力学物性、肺実質－胸郭系の釣合い関係、気道系内のガス流れ・輸送現象、肺胞気－血液間のガス交換に着目し、それらの現象を力学理論に基づいて、できる限り直接的に数理モデルで表現する肺呼吸モデルを構築した。そこでは、各々の力学現象の相互作用や階層的関係を考慮し、肺呼吸システムの全体的な動力学現象や機能が、内面的な物理量を介して表せるように配慮した。

まず、肺実質を微視的にとらえたFungの連続体モデルに基づいてその力学物性を記述し、肺実質系と胸郭系との釣合い関係から、肺実質の変形を表した。これらの微視的・巨視的關係を気道系内のガス流れを介して連成させることにより、現象を階層的に捕らえた呼吸運動を表す動力学モデルを構築した。気道系内のガス流れや輸送現象に関しては、各世代の気道毎に分布定数系で表した支配方程式を導入し、それらを気道の分岐点で連結させることにより、気道系全体のガスダイナミクスを表す方程式系を構成した。また、気道系を介した外気－肺胞気間のガス輸送と、呼吸膜を介した肺胞気－血液間のガス交換を連続的に取り扱うことにより、ガス輸送動態を表す換気モデルを構築した。肺胞気－血液間のガス交換は、肺胞気側と血液側の両側から視点を変えてモデル化を行うことにより、分布定数系で表した気道系のガス輸送と肺循環系のガス輸送の連立関係を示した。導いたモデルの中には、ガス流れモデルで考慮した圧縮性などのように、通常の呼吸を表す上では簡単化できる要因もあるが、新しい現象やメカニズムの発見を期待するシミュレーションとしての立場から、先見的な簡単化を行わなかった。

ここに示したモデルに第3章で述べる肺胞隔壁に作用する表面張力を表す

モデルを組み入れることにより，呼吸運動と換気との連成した肺呼吸モデルが構築される．

## 第3章 肺胞表面張力のモデル化とその評価

### 3. 1 はじめに

空気と血液間のガス交換を行う肺胞には必然的に気液界面が存在し，肺胞隔壁には表面張力が作用する．肺内で分泌される肺サーファクタント(Lung surfactant)は，リン脂質を主成分とする界面活性剤の一種で，肺胞気液界面に存在して生体膜を作り，肺胞に作用する表面張力を低下させることにより肺の虚脱を防止する役割を果たしている [Clements, 1965] . Clements [1956]がWilhelmy法を改良して肺サーファクタント活性下の表面張力を測定し，Avery ら [1959]が呼吸窮迫症候群 (Respiratory distress syndrome, RDS) の原因に肺サーファクタントの不足が関与していることを指摘したのが1950年代後半である．この時期より肺呼吸における肺サーファクタントの生理的，力学的役割の重要性が認識され，様々な研究が行われるようになってきた．

Bolandら [1964]，Clementsら [1965]は当初，肺胞を孤立した球としてモデル化し，Laplace の式を用いて表面張力が肺胞内圧に及ぼす圧力について解説して，径の小さな肺胞ほど表面張力による大きな圧力が加わり，肺胞は虚脱しやすくなることを示した．表面張力と肺の安定性に関する問題を提示した彼等の功績は大きいですが，その後，このバブルモデルに基づく肺の虚脱の考え方は誤りであることがMead [1961]，Fung [1975b] らにより指摘された．ここでは，肺胞の集合体として構成される肺実質のメッシュモデルが提案され，Fungはそのモデルを用いて肺の安定性について検討している [1975a] ．

このように肺に与える表面張力の力学的な影響を評価するためには，肺サーファクタント活性下の表面張力を定量的に測定する必要がある．しかしながら，気道系末端に位置する肺胞での表面張力を，in vivo で直接測定することは実際上不可能である．そのため様々な方法によりその表面張力特性を



推測することに努力が傾けられてきた。in vitroの計測では、動的な現象である肺呼吸現象に対応して、表面積が周期的に変化するときの表面張力を測定する方法に工夫がなされ、改良型 Wilhelmy 法 [Hills, 1985]やバブル法 [Slama, 1973; Enhorning, 1977; Schürch, 1990] などにより、肺サーファクタント活性膜の基本的な力学物性が調べられている。また、摘出肺を用いたin situでの表面張力の評価も試みられている。Bachofenら [1970, 1971], Wilsonら [1981, 1982], Smithら [1986]は、肺に空気を満たした場合と、表面張力が作用しないように肺に生理食塩水を満たした場合の肺内圧と肺体積関係から表面張力を算出している。この方法では、表面張力と肺胞表面積の関係を求めるために、肺体積と肺胞表面積の幾何学的関係が必要となる。Bachofenら [1987, 1990], Gil [1979]らは、任意の体積で固定した肺の組織を顕微鏡下で観察し、両者の関係には表面張力による肺胞の形状の変化が関与することを指摘している。また、Schürchら [1978, 1982]は、種々の表面張力を有する物質を用いて肺胞壁上に小滴を作成し、それが消滅する挙動を観察することにより、静的にはあるが肺胞の表面張力を直接測定した。

さらに、生化学的にも肺サーファクタントの成分分析 [King, 1972; Clements, 1973] や主成分のリン脂質の生合成と分解 [Fisher, 1990]などの解明が進められており、これらの力学的、生理学的研究結果に基づいて、肺サーファクタントが不足した新生児を治療するための人工サーファクタントの開発も行われている [田中, 1983]。

このように、肺サーファクタントの特性については多面的な研究が進められているが、いずれの場合も動的表面張力の正確な測定が困難であることに加え、体内から抽出した肺サーファクタントや摘出肺を用いた測定では環境が激変するので、体内での肺サーファクタント活性下の表面張力特性については、まだ十分に把握されていないのが現状である [Notter, 1984]。肺内で

の動的表面張力を直接的に測定したデータが得られない以上、in vitroやin situで測定された結果から、生体内でのその特性を予測する数理モデルを構築することが必要である。

本章では、これまでに報告されている肺胞表面張力に関する多面的な分析結果を参考にして、肺サーファクタントの活性膜の持つ特徴的な力学特性について議論し、それを表す表面張力モデルを提案する。また、人工サーファクタントの活性膜の動的表面張力をバブル法で測定し、提案したモデルが示す特性に対して、定性的な評価を与える。本章の目的は、提案するモデルを肺呼吸モデルに組み入れ、これまでのような分析的手法のみでは進展しない生体内での肺胞表面張力特性の解明を、シミュレーションによる統合的な視点から解明しようとするものである。

### 3. 2 肺サーファクタントとその表面張力特性

肺サーファクタントの働きについて述べ、その組成や活性について簡単に説明し、モデル化のための肺サーファクタントの基礎的な力学特性をまとめておく。

#### (1) 肺サーファクタントとその働き

肺胞気液界面に作用する表面張力は、常に肺胞壁に対して収縮力として作用し、肺の虚脱を引き起こす原因となる。2. 4 節(1)で述べた肺実質モデルに基づき、呼気末端での胸腔内圧を $P_{p1} = -0.49 \text{ kPa}$  ( $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ )とし、そのときの肺胞の大きさを $\Delta = 200 \text{ }\mu\text{m}$ として、肺が力学的に安定となる条件、 $P_{p1} + \sigma_s < 0$ を満たす表面張力 $\gamma$ の範囲を概算すると $\gamma < 24.5 \text{ mN/m}$ となる。純水の表面張力は $72 \text{ mN/m}$ であるから、肺の虚脱を回避するためには、肺胞表面張力を低下させる物質が必要であることがわかる。この物質が肺サーファクタントである。

肺サーファクタントは、肺胞隔壁を構成する細胞（Ⅱ型肺胞上皮細胞）で産出および貯蔵され、さらに肺胞表面に分泌される〔藤原，1978；Fisher，1990〕。肺サーファクタントの化学組成は、肺洗浄液の分析やミンス肺の成分分析から調べられており、70～80％のリン脂質、10～20％のタンパク質および5～10％のコレステロールを主成分として含有している。表2-1に最も代表的とされるClements〔1973〕により測定された肺サーファクタントの化学組成を示しておく。また、肺サーファクタントに含まれるリン脂質の約80％はPhosphatidylcholineで、これから合成されるDPPC(Dipalmitoyl phosphatidylcholine)が、表面張力を低下させる界面活性剤としての役割を果たしている〔Notter，1984〕。

表3-1 肺サーファクタントの化学組成[Clements, 1973]

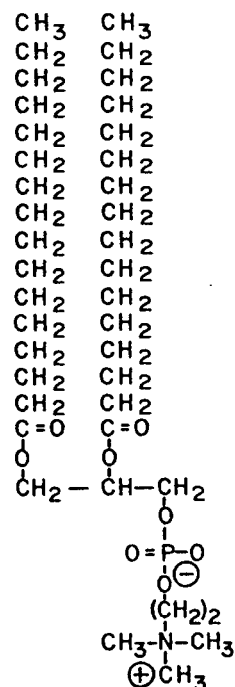
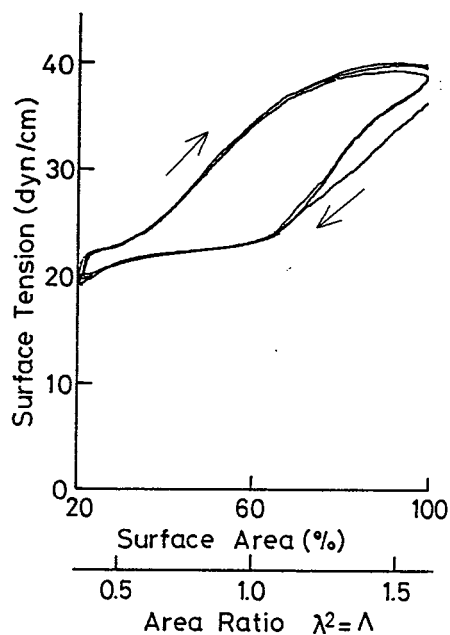


図3-1 DPPCの化学構造

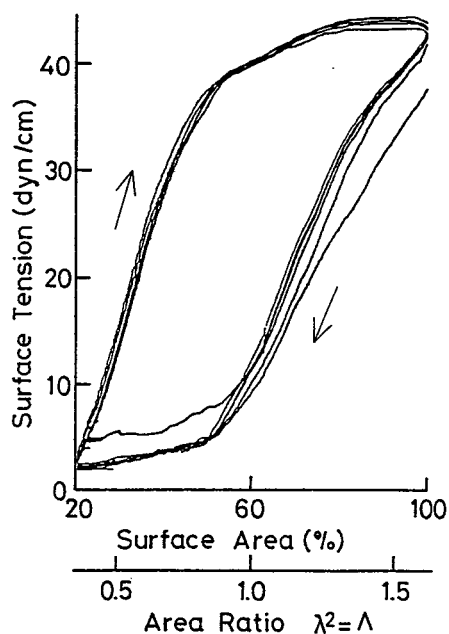
脂質であり、分子内に親水基と疎水基を有する。DPPCは遷移温度の41℃以上もしくは有機溶媒存在下で、親水基を液体側、疎水基を気体側に向けて単分子膜を形成するのが、DPPCの気液界面での基本的な存在パターンとされている[Hills, 1988]。肺胞気液界面でのDPPC膜の構造は電子顕微鏡を用いて観察され、単分子層が積み重なったマルチラメラ構造としてとらえられている[Suzuki, 1990]。呼吸運動にともなう動的な状態におけるその膜の構造については、まだ確認されていないが、伸縮する肺胞表面積変化に対して効率良く気液界面にDPPCが供給されているものと推測される。

## (2) 表面張力と肺疾患

新生児にみられる肺サーファクタントの不足は、肺胞隔壁に作用する表面張力を高め、肺胞が萎縮して呼吸困難に陥る呼吸窮迫症候群(RDS)の原因となる[Avery, 1959]。図3-2に、(a)RDSで死亡した新生児と、(b)それ以外



(a) RDS時



(b) 健康時

図3-2 肺サーファクタントの表面張力特性[Clements, 1963]

の原因で死亡した新生児の肺から抽出した肺サーファクタントの表面張力と表面積の関係を引用する[Clements, 1965]。いずれの場合も、肺サーファクタント活性下の表面張力は表面積に強い依存性を示し、しかも周期的な表面積変化に対して顕著なヒステリシスを有することがわかる。同じ表面積の変動幅に対して、RDS 時の表面張力の変動幅は健康時の約半分であり、健康時は表面張力が約2 mN/mまで低下するのに対し、RDS 時は約20 mN/m までにしか低下していないことがわかる。このように肺サーファクタント活性下の表面張力は表面積変化に強い依存性を示し、その大きさによっては肺の機能を著しく劣化させる要因となり、呼吸の動力学特性を把握するためには極めて重要な力学的因子であることが予測される。

### (3) 肺サーファクタントの表面張力特性

有機溶媒を添加して水面に展開したDPPCの単分子膜を、静的に圧縮した時の表面張力の変化を図3-3 に示す[Hillls, 1988]。単分子膜の表面積を圧縮するとDPPCの分子密度が増加して、それにより生じる表面圧が上昇するため表

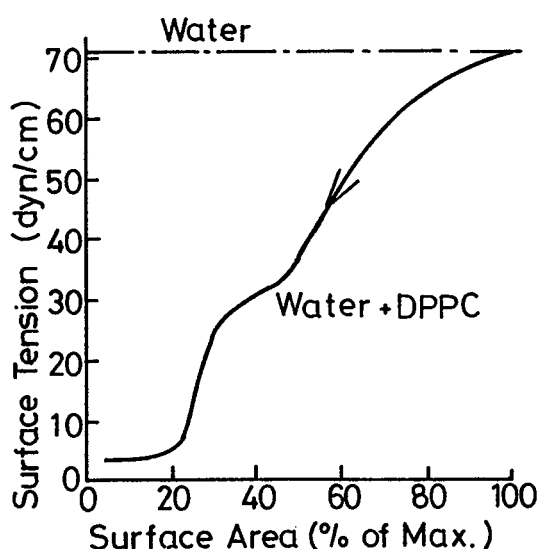


図3-3 DPPC単分子膜の静的圧縮時の表面張力変化[Hill, 1988]

面張力が低下する。十分に圧縮して界面上のDPPCが飽和すると、表面張力は5 mN/m以下となる。

一方、肺サーファクタントの活性膜に周期的な表面積変化を与えると、一般的に図3-2に示したように、表面張力は表面積に依存し、しかも顕著なヒステリシスを描く。このような肺サーファクタントの力学特性は、気液界面で形成されるDPPC膜の表面張力特性に支配され、表面積変化にともなう界面でのDPPC分子の密度の変化により、表面張力の表面積依存性が生じるものと考えられる。また、膜の膨張と圧縮の行程で液層からDPPCの界面への吸着や、界面でのDPPCの拡散に対する粘性的な効果などが多様に複合して、表面積を周期的に変化させるとヒステリシスが現れるものと考えられる [Mead, 1959]。in vitroで界面活性膜の表面張力と表面積の関係を測定する際に、試験初期に現れる大きなヒステリシスが繰り返し効果で減少する [Hills, 1984] ことは、この説明を支持しているようである。また、摘出肺の圧力-肺体積関係から算出される表面張力のin situの測定結果からも、表面張力の表面積依存性と顕著なヒステリシスが確認されている [Bachofen, 1970]。

肺サーファクタントの力学物性にDPPCが関与していることは明らかであるが、遷移温度以下では気液界面での自発的な拡散を示さないDPPC分子が、気液界面で活性膜として存在するためには、DPPCを界面に吸着させ、気液界面での拡散を惹起させる物質が肺サーファクタントには存在するはずである

[田中, 1983]。また、生体内ではそれにより、表面張力をコントロールする働きがあることが十分に予想される。近年では、気液界面にサーファクタントを展開した時の表面張力の低下速度を測定することにより、DPPCの界面への吸着性や拡散性について調べられており、その作用に寄与する肺サーファクタントに含まれるDPPC以外の物質の調査が進められている。なかでも、低分子量のタンパク質には、DPPCの界面への吸着を促進させ、活性膜の表面積

の圧縮に対して迅速に表面張力を低下させる作用があることが指摘されている [King, 1990] . また, タンパク質が液層中でDPPCと管状構造 (Tubular myeline)を形成し, 界面でのDPPCの濃度, すなわち表面張力を調節することが確認されつつある [Fisher, 1990] .

このようなDPPCが界面で十分に拡散されるin vitroの条件下で, 肺サーファクタント膜の表面積を圧縮すると, 表面張力は迅速に  $1\sim 2$  mN/mまで低下する [Possmayer, 1990] . また, 摘出肺の圧力-肺体積関係から推定された表面張力の最大値は30mN/m, 最小値は  $2$  mN/mであり [Smith, 1986], Schürch ら [1978, 1982]による肺泡表面張力の直接測定では, 最小値  $9$  mN/m, 最大値  $30$  mN/mの値が示されている. 正常肺では, 呼吸とともに表面張力が, これらの値の範囲で変動していると考えられている.

### 3. 3 界面活性膜の表面張力モデル

肺内での肺サーファクタントの界面活性膜の力学的挙動を予測するためには, その表面張力特性に対する実験的事実を整理し, 界面活性膜の表面張力と表面積の関係を与える力学モデル (構成関係) を確立することが必要である. ここでは, 気液界面でのDPPC分子の拡散や吸着などのミクロな問題には立ち入らず, 肺サーファクタントの表面張力と表面積の関係の特性を現象論的にとらえ, その物性を表す構成モデルについて考察する.

#### (1) 構成関係

均質かつ等方な界面活性膜があるという前提から議論を始める. この膜を弾性膜のように扱い, 膜を圧縮もしくは拡張して表面積変化を与えたときのエネルギー変化について考える. 表面積  $A_0$  の界面活性膜  $\Omega$  を考え, これを基準状態とする. この膜の境界  $\partial\Omega$  には, 図3-4 に示すように, 境界の内向き

法線方向に表面張力  $\gamma$  が作用する。膜  $\Omega$  の表面積が  $\delta A = A_0$ 。  $\delta \Lambda$  だけ増加し、  $A = \Lambda A_0$  になったとき、基準状態の単位面積あたりに、膜になされた仮想仕事は、

$$\begin{aligned} \delta \pi &= \gamma \delta A / A_0 \\ &= \gamma \delta \Lambda \end{aligned} \quad (3-1)$$

で表される。ここで  $\Lambda$  は、変形後の表面積を基準状態の表面積で無次元化したもので、以下では表面積率もしくは単に表面積と呼ぶ。式(3-1)は、次元は異なるが、弾性学におけるひずみエネルギーと応力ひずみ関係に対応する。

エネルギー関数  $\pi$  が表面積率  $\Lambda$  の関数として表されたとすると、表面張力  $\gamma$  と表面積率  $\Lambda$  の間には構成関係

$$\gamma = f(\Lambda) \quad (3-2)$$

が存在することとなる。呼吸の定常状態において表面張力のヒステリシスループは、表面張力と肺胞表面積の空間に固定されるから、式(3-2)の形式でその特性を表現することがある [Yawter, 1982]。しかし、不規則な呼吸状態では肺胞表面積の変動範囲は移動し、過渡的な状態における表面張力のヒステリシス特性を式(3-2)で表現しようとする不合理が生じる。そこで、この式を発展させ、表面張力  $\gamma$  の時間変化と表面積率  $\Lambda$  の時間変化の関係を重弾性的増分形で表現し、

$$\frac{d\gamma}{dt} = g(\Lambda, \gamma, \dots) \frac{d\Lambda}{dt} \quad (3-3)$$

なる形で構成関係を書き表すこととする。これにより、表面張力－表面積関係が固定される不合理性は取り除かれる。関数  $g$  の形式やそれを構成する変

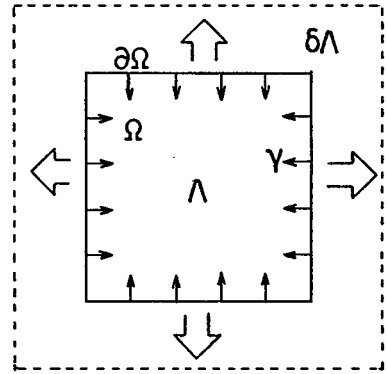


図3-4 界面活性膜と表面張力



数については現象論的に決定することとなるので、実験的検討が必要となる。

肺胞隔壁における表面張力を考える際には、肺組織に弾性力が作用しない自然状態 ( $\lambda = 1$ ) の肺胞表面積を基準状態にとることとする。すなわち、2. 4 節 (1) で述べた肺実質モデルにおいては、肺胞の各辺の伸び率  $\lambda$  と肺胞表面積率の関係を、

$$\Lambda = \lambda^2 \quad (3-4)$$

で与える。

## (2) 表面張力モデル

式(3-3) の具体的な形を考えるにあたり、これまでに報告されている肺サーファクタント活性下の表面張力の基礎的な特徴として、次の点に注目する。

(a) 肺サーファクタントは体液の表面張力を減少させているものであるから、その表面張力には上限値  $\gamma_0$  が存在し、また、その能力には限界があるはずであるから下限値  $\gamma_1$  が存在する。

(b) 表面積の周期的変化に対し表面張力はヒステリシスを描く。

(c) 表面張力は表面積変化に迅速に応答する。

これまでの報告をみる限り、特徴 (b) のヒステリシス特性に、明らかな統一性があるわけではない。特徴 (a) を考慮して、表面張力が表面積の拡大および減少に対して上下限值に指数的に漸近する特性をもち、その結果として表面積の周期的変化において閉ループを示すというヒステリシス特性を導入するのが単純かつ基本的なモデルであると言えよう。また、特徴 (c) から、呼吸現象を扱う上では、表面積変化に対する表面張力の応答における時定数は無視できるものと仮定する。これらの特徴を最も簡単に表す数理モデルとして

$$\frac{d\gamma}{dt} = g(\gamma) \frac{d\Lambda}{dt}$$

$$g(\gamma) = \begin{cases} a_1(\gamma_u - \gamma)^{m_1} & \text{for } d\Lambda/dt \geq 0 \\ a_2(\gamma - \gamma_l)^{m_2} & \text{for } d\Lambda/dt < 0 \end{cases} \quad (3-5)$$

を考える。ここで、 $a_1$ 、 $a_2$  および  $m_1$ 、 $m_2$  は、ヒステリシスの特性を決定するパラメタである。このモデルでは表面積の増加と減少で場合分けすることにより、表面張力のヒステリシスを表しており、各パラメタを操作することにより、表面張力の変化率やヒステリシス面積の異なる種々の表面張力特性を表現することができる。しかしながら、表面張力のヒステリシス特性の詳細なところは、まだ十分に把握されていないので、以下では第一近似として、 $a_1 = a_2 = a$ 、 $m_1 = m_2 = 1$  とする。

この表面張力モデルでは、図3-5 に示すように、任意の初期状態から繰り返し表面積変化を与えると、表面張力は、表面積増加時には上限値  $\gamma_u$  に、表面積減少時には下限値  $\gamma_l$  に漸近する閉ループに収束する。表面積の変動幅が大きくなるにしたがい、ヒステリシスの幅や面積も増加するが、これは Bachofen ら [1970] による摘出肺を用いて測定された結果と対応している。さらに、このとき表面張力のヒステリシスループは、常に表面張力の上限値と

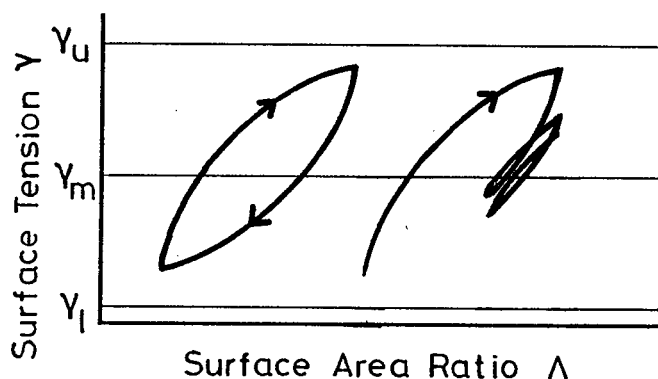


図3-5 表面張力モデルの特徴

下限値の中央値  $\gamma_m = (\gamma_u + \gamma_l) / 2$  を中心に収束する (図3-5)。これは表面張力  $\gamma$  の増分と表面積率  $\Lambda$  の増分の関係を表す関数  $g$  を、表面張力  $\gamma$  のみの関数として表現しているためである。これは呼吸状態が変化しても、肺サーファクタントには界面での活性作用を一定に保とうとする働きがあり、表面張力が常に適度な大きさに調節されることを仮定したものである。このような調節機構は生体内で十分に起こる可能性のあるもので、生体システムを考える上では重要な特徴である。液層中でのタンパク質とDPPCの管状構造の作用がこれに関与していることが指摘されているが[Fisher, 1990]、まだ十分には認識されていない。次節では、人工サーファクタントを用いて、その活性膜の動的表面張力を測定し、この表面張力が調節される現象について定性的な検討を加える。

### 3. 4 バブル法による動的表面張力の測定とモデルの定性的評価

人工肺サーファクタントによる活性膜の表面積を周期的に変化させた場合の表面張力の変化を、in vitroの環境下でバブル法[Enhorning, 1977]を用いて測定する。この測定法は、Young-Laplace の法則に基づき、液体中の気泡の形状(曲率)とその内外圧力差とから、表面張力を求める方法であり、表面積を動的に変化させたときの表面張力を測定することができる。この結果に基づき、前節で提案した表面張力モデルの定性的評価を行う。なお、バブル法による測定の原理を付録A 8に示しておく。

#### (1) 人工サーファクタント

実験には、新生児の肺サーファクタントの欠乏による呼吸窮迫症候群(RDS)の治療用に開発された肺サーファクタント製剤(東京田辺製薬株式会社)を用いる。これは、牛のミンス肺から抽出した肺サーファクタントの成分含量を調節し、再構成したもので、実際の肺サーファクタントとしての特徴を満

足している。この人工サーファクタントの組成を表3-2 に示す [田中, 1982]。主成分はDPPCで、その他、各種リン脂質、脂肪酸、タンパク質などが含まれている。

## (2) 実験装置ならびに測定方法

Enhorning[1977] の報告を参考として作成した実験装置の概略を図3-6 に示す。この装置は、気泡を作成して観測するためのチャンバ、気泡の内外圧力差や輪郭形状を計測・記録する測定装置、気泡の大きさを変化させるため

表3-2 人工サーファクタントの化学組成 [田中, 1982]

| Chemical composition            | (%)  |
|---------------------------------|------|
| Phospholipids                   | 83.5 |
| Dipalmitoyl phosphatidylcholine | 47.0 |
| Other phosphatidylcholines      | 19.2 |
| Lysophosphatidylcholine         | 0.5  |
| Phosphatidylethanolamine        | 5.9  |
| Phosphatidylserine              | 1.9  |
| Phosphatidylinositol            | 2.1  |
| Phosphatidylglycerol            | 2.9  |
| Sphingomyeline                  | 5.5  |
| Unknown phospholipids           | 1.5  |
| Triacylglycerols                | 7.0  |
| Fatty acids                     | 7.0  |
| Protein                         | 1.0  |
| Others                          | 1.5  |

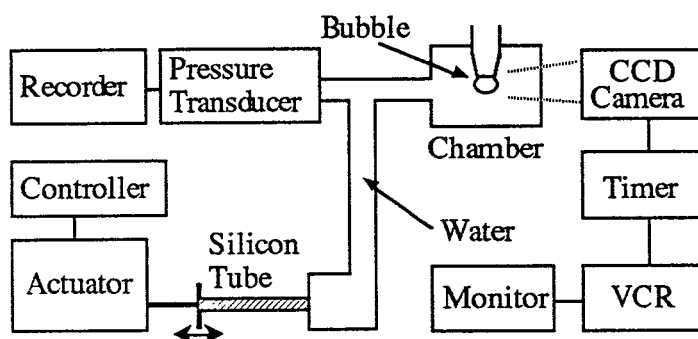


図3-6 バブル法による表面張力の測定装置の概要

の駆動装置、およびこれらを連結する配管系から構成されている。チャンバはアクリル製で、チャンバ内の気泡をCCDカメラで撮影するときに、ひずみが生じないように観察面は平面としている。ガラス製の配管装置と駆動装置はシリコンチューブで連結されており、これを伸縮させて配管系の容量を微小に変化させることができるようになっている。測定方法は以下の通りである。

まず、人工サーファクタント2 mgに生理食塩水  $1.0\text{cm}^3$  を加えた試料をチャンバ内に充填し、純水で満した配管系に連結する。チャンバ上部から挿入したガラス管（内径0.7 mm）の一端は大気開放されており、配管系に取り付けられたピストンを操作して、チャンバ内のガラス管の先端に直径 2~3 mmの気泡を作成する。つぎに、アクチュエータ（東京衡機製作所、PSA-01）でシリコンチューブを伸縮させ、配管系の容量変化を介して気泡の大きさを周期的に変化させる。気泡形状の時間変化はCCDカメラで撮影して、タイマとともにビデオレコーダに記録する。記録した気泡形状は画像処理により抽出し、その輪郭を楕円近似したときの長半径 $\alpha$ と短半径 $\beta$ を測定する。気泡の内圧は大気圧であり、気泡の外圧は、試料液の圧力をチャンバに取り付けた圧力計により測定する。この圧力計測のサンプリングタイムは30msecであり、ビデオレコーダに記録されるタイマと同じトリガにより測定を開始する。これにより、測定される圧力と気泡の形状が、時間を介して対応付けられる。

気泡頂点での内外圧力差、 $\Delta P$ 。を測定された圧力から求めるためには、気泡の頂点と圧力測定点の高度差による静水圧の補正が必要である。求められる表面張力の絶対値にこの補正が大きく影響する。圧力計のセンサ部分はある大きさをもつので、圧力の測定点の位置を正確に得ることが困難である。そこで予備実験として、純水の表面張力を同じ方法により測定し、その値が

既知の値72.0 mN/m となるように、圧力計の測定点を最小二乗法により定める。この結果に基づき静水圧の補正を行う。

以上の手順により求めた気泡の長半径  $\alpha$  および短半径  $\beta$  と、気泡頂点での内外圧力差  $\Delta P$  から、付録 A 8 の測定原理に示した式(A8-8)から表面張力  $\gamma$  が求められる。なお、気泡の表面積は、ガラス管との接触点より下方の気泡の形状を回転楕円体として、気泡の長半径と短半径から計算する。

### (3) 人工サーファクタントの動的表面張力特性とモデルの定性的評価

生理食塩水に人工サーファクタントを加えた試料の表面張力を、気泡の表面積を周期的に変化させて測定した結果を図3-7 に示す。このとき、表面積率  $\Lambda$  を1.0 から1.97の範囲で変化させたCase(a) を基準に、同一の気泡で表面積の変動幅  $\Delta \Lambda$  を約半分にし、その変動の中央値  $\Lambda_m$  をCase(b), (c), (d) の3通りに変えて測定を行った。なお、Case(a) の気泡の最小表面積 ( $1.50 \times 10^{-2} \text{cm}^2$ ) を表面積率に換算する際の基準として用いている。気泡の大きさを変化させる周波数は0.1Hz であり、Case(a) から表面積の変動幅の条件をCase(b) に変えた後は、図3-7 に示す表面張力  $\gamma$  - 表面積率  $\Lambda$  関係がほぼ定常となるように、約5分間のプレコンディショニングを与える。測定後、再びもとのCase(a) の表面積変化にもどし、同様の手順で連続的にCase(c), (d) についての表面張力を測定する。

Case(a)~(d) の各々のヒステリシスループについて見てみると、いずれの場合も表面張力は1サイクル中に表面積の増加とともに高くなり、表面張力  $\gamma$  の表面積  $\Lambda$  への依存性が観察される。これは、先に説明したように、表面積変化にともなうDPPCの界面での濃度変化によるものであると考えられる。また、エネルギーを散逸する方向に描かれるヒステリシスは、表面積の変動幅が大きくなるほど、顕著となっており、これらの特性は、これまでに報告されている結果[Bachofen, 1970]と定性的に一致している。

表面積変化の変動幅  $\Delta A$  を変えた Case(a) と Case(b), (c), (d) を比較してみると, Case(a) に比べて Case(c), (d) のヒステリシスループの位置は, 全体的に表面張力が小さくなる方向に移行している. このことは, Case(a) のヒステリシスループから表面積の変動幅を変えて Case(c) もしくは Case(d) のヒステリシスループにいたるまでに, 界面での DPPC 濃度が全体的に上昇したことを表す. この傾向は, 表面積の変動の中央値  $\Lambda_m$  が大きく, 表面張力が全体的に高いものほど顕著となっている. ここでは同一の気泡で連続的に条件を変えて測定しているので, これらの結果は液層中の人工サーファクタントから DPPC が界面に供給され, 表面張力が引き下げられる機構が存在することを力学的に示唆するものである.

本測定装置では, 人工サーファクタントの投与量に限界があり, 気泡の変動範囲も限られていることから, 表面張力の下限值近傍の特性を得ることができなかった. しかしながら, 図3-7 の Case(b) のヒステリシスループが

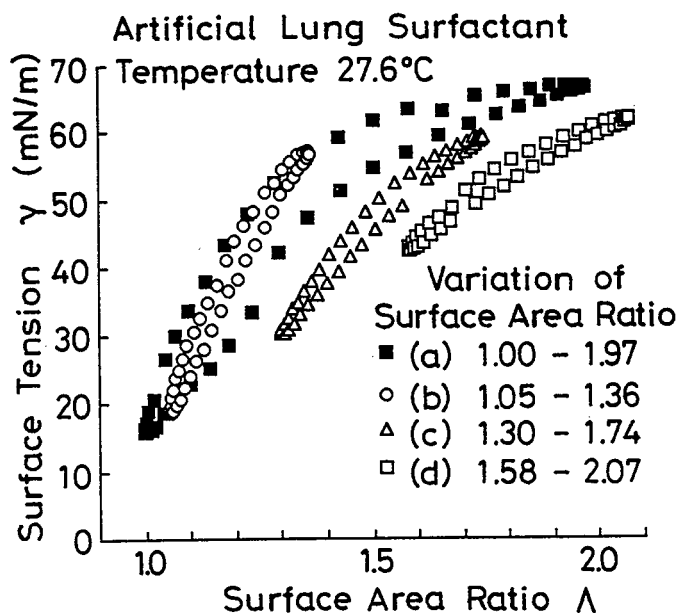


図3-7 人工サーファクタント活性膜の表面張力特性

Case(a) のヒステリシスループから表面張力が高くなる方向に移動する傾向が見られることから、DPPCが気液界面に過剰に存在し、表面張力が下限値近傍で周期的に表面積変化が与えられると上述した場合とは逆に、界面上のDPPCが液層中に吸収され、全体的に表面張力が上昇する方向にループが移動することが予想される。

これらの結果は、液層中のタンパク質とリン脂質から合成される管状構造が界面上にDPPCを供給して表面張力を調節するメカニズムが存在するという推測[Fisher, 1990]と一致するものである。定性的ではあるが、このような表面張力のある一定の値に維持しようとするメカニズムの存在が推定される。これは表面張力の調節作用を仮定する3. 2節(2)で述べた表面張力モデルを支持するものであるといえる。

### 3. 5 おわりに

本章では、肺呼吸の動力学特性を把握する上で、重要な力学要因の一つである肺胞隔壁表面に作用する表面張力について検討し、肺サーファクタント活性下の表面張力と表面積の関係を表す構成モデルを提案した。増分形式で表したこの表面張力モデルは、これまでに報告されている肺サーファクタントの活性膜の基本的な力学特性を簡単に記述するものであり、表面張力の飽和やヒステリシス特性といった肺胞表面積に対する非線形性を表すことができる。しかも、このモデルは、実際の生体内での現象を表すモデルへの発展性を考え、肺サーファクタントによる表面張力の自己調節作用を仮定し、それを表現するものでもある。この表面張力の調節作用の仮説に対しては、人工サーファクタントを用いて動的表面張力をバブル法で測定することにより力学的な検討を加え、定性的に表面張力モデルを支持する実験結果を得た。

ここで示した表面張力モデルは、第2章で述べた動力学的モデルに容易に



組み込むことができ、換気も含めた呼吸のトータルシステムとしての表面張力の影響を評価することも可能である。これについては第5章で議論する。

## 第4章 随伴変分原理に基づく有限要素法による離散化

### 4. 1 はじめに

2. 4節で述べた呼吸運動を表す動力学モデルと、2. 5節で述べたガス輸送現象を表す換気モデルとが連成して肺呼吸の全体モデルとなる。すなわち、肺実質の変形を表すモデルと気道系内ガス流れのモデルから呼吸運動の動力学特性が求められ、肺泡気-血液間のガス交換により連成する気道系と肺循環系とのガス輸送モデルから換気状態が求められる。これらの数理モデルは、各々の力学現象を分布定数系で表したものであり、なかでも、ガス流れと輸送現象を表現する高次の非線形偏微分方程式系の解を、任意の境界条件、初期条件のもとで閉じた形で求めることが実際上不可能である。その意味で、数理モデルに基づくシミュレーションの実行に際しては、数値的取扱いが不可欠であり、離散化解法が中心的な役割を果たすこととなる〔瀬口, 1989〕。

動的な現象を扱う肺呼吸モデルは、空間および時間に対する離散化が必要となる。これらの離散化には種々の手法があるが〔瀬口, 1976; 里深, 1986〕, ここでは空間に対しては有限要素法、時間に関しては数値積分を用いる〔吉田, 1985〕。すなわち、支配方程式が偏微分方程式で記述されたモデルを停留条件とする変分問題へと変換し、変分問題の汎関数の空間変数を有限要素により離散化する。離散化された変分問題の停留条件として、時間についての常微分方程式を導く。これに時間についての数値積分を施すことにより、時間・空間ともに離散化された代数方程式を導く。

ここで取扱うような非保存系の方程式では、先見的な汎関数の存在が保証されていない。しかし、瀬口〔1983〕が提案する随伴変分原理に基づく定式化によると、随伴系を導入することにより汎関数を見出だすことができ、形

式的には保存系と同様な変分原理を構成することが可能となる。これは、系を変分学的に閉じたシステムとして扱わないGalerkin法や重みつき残差法[Zienkiewicz, 1984]とは本質的に異なるものである。

本章では、まず、支配方程式が偏微分方程式で表された気道系内ガス流れモデル(2.4節(3))、気道系内ガス輸送モデル(2.5節(1))および肺循環系ガス輸送モデル(2.5節(2))を、随伴変分原理に基づく有限要素法と数値時間積分により、空間および時間について離散化する手順について説明する。つぎに、得られた代数方程式系と肺呼吸モデルを構成する他のサブモデルとを連成させて、呼吸運動と換気の連成モデルを数値的に解く計算手順について述べる。

## 4. 2 モデルの変分問題としての定式化

随伴変分原理に基づき、気道系内のガス流れモデル、気道系内のガス輸送モデルおよび肺循環系のガス輸送モデルを変分問題として定式化する。ここに示す手順は、モデルが示す支配方程式によらないので、気道系内のガス流れモデルの場合について詳しく説明し、その他についてはその概要を述べる。

### (1) 気道系内ガス流れモデル

気道系内ガス流れモデルを構成する方程式系に対して、Lagrange乗数を導入し、随伴変分原理に基づく人工的な汎関数を構成する。最適化理論におけるLagrangeの原理にしたがい、その汎関数の停留問題を考えることにより、ガス流れの支配方程式の変分問題としての表現が得られる[瀬口, 1983]。ここでは説明が煩雑とならないように、ガス流れを表す主要な方程式系のみ注目し、それと連成する気道の変形を表す式(2-16)～(2-19)や気体の状態方程式(2-24)などは必要に応じて適宜代入することにする。したがって、支

配方程式(2-20), (2-21) に, それぞれLagrange乗数  $\eta^{s^1_i}(x_i, t)$ ,  $\eta^{s^2_i}(x_i, t)$  ( $i=0 \sim 23$ ) を乗じて, 対象としている空間  $0 \leq x_i \leq l_i$  および時間区間  $0 \leq t \leq \tau$  について積分する. 初期条件 (2-28), (2-29) には,  $\eta^{s^3_i}(x_i)$ ,  $\eta^{s^4_i}(x_i)$  ( $i=0 \sim 23$ ) を乗じて空間  $0 \leq x_i \leq l_i$  について積分し, 境界条件(2-30), (2-31)には  $\eta^{s^5}(t)$ ,  $\eta^{s^6}(t)$  を, 適合関係式(2-25), (2-26) には  $\eta^{s^7_i}(t)$ ,  $\eta^{s^8_i}(t)$  ( $i=0 \sim 22$ ) を乗じて, 時間区間  $0 \leq t \leq \tau$  について積分する. これらの総和をとり, 付帯条件なしの汎関数  $\pi_{s1}$

$$\begin{aligned} \pi_{s1} = & \int_0^\tau \sum_{i=0}^{23} \int_0^{l_i} \left\{ \eta^{s^1_i} \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + \frac{1}{\rho_i} \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + \frac{1}{4} \mu_i \frac{v_i^2}{r_i} \right) \right. \\ & \left. + \eta^{s^2_i} \left( \frac{\partial P_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + P_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + 2P_i \frac{d\varepsilon_{\theta i}}{dt} \right) \right\} dx_i dt \\ & + \sum_{i=0}^{23} \int_0^{l_i} \left[ \eta^{s^3_i} \{v_i(x_i, 0) - v_i^0\} + \eta^{s^4_i} \{P_i(x_i, 0) - P_i^0\} \right] dx_i \\ & + \int_0^\tau \left[ \eta^{s^5} \{P_0(0, t) - P_{or}(t)\} + \eta^{s^6} \{P_{23}(l_{23}, t) - P_{al}(t)\} \right] dt \\ & + \int_0^\tau \sum_{i=0}^{22} \left[ \eta^{s^7_i} \{ \rho_i A_i v_i(l_i, t) - 2 \rho_{i+1} A_{i+1} v_{i+1}(0, t) \} \right. \\ & \quad \left. + \eta^{s^8_i} \{ k_p \log P_i(l_i, t) + v_i(l_i, t)^2/2 \right. \\ & \quad \left. - k_p \log P_{i+1}(0, t) - v_{i+1}(0, t)^2/2 - h_{pi} \} \right] dt \end{aligned} \quad (4-1)$$

を構成する. この汎関数の停留問題

$$\begin{aligned} \text{Stationary } \pi_{s1} \text{ with respect to } v_i, P_i, \eta^{s^1_i}, \eta^{s^2_i}, \\ \eta^{s^3_i}, \eta^{s^4_i}, \eta^{s^5}, \eta^{s^6}, \eta^{s^7_i}, \eta^{s^8_i} \end{aligned} \quad (4-2)$$

を考え,  $\delta \pi_{s1} = 0$  なる停留条件から, Lagrange乗数が示す随伴系(Adjoint system)の変数, および圧力  $P_i$  と流速  $v_i$  からなる原系(Primal system)の変数の関係式が得られる(付録A9). このとき, 原系の変数に対する条件式(A9-1)~(A9-8)は, 出発点となった支配方程式(2-20), (2-21), 初期条件

(2-28), (2-29), 境界条件(2-30), (2-31), 分岐点での適合関係(2-25), (2-26)と同じである。すなわち, この停留問題の条件をみたす圧力  $P_i$  および流速  $v_i$  は, ガス流れモデルの支配方程式系を満足することが確認される。

式(A9-9)~(A9-22)に示されるように, 導入したLagrange乗数は  $\eta^{s^1}_i$  と  $\eta^{s^2}_i$  の2つの独立変数として表され, その数は圧力  $P_i$  および流速  $v_i$  が示す原系のそれに対応する。原系と随伴系が境界条件を含んで同一の支配方程式を与えるならば自己随伴となり, 随伴系に用いたLagrange乗数の物理的意味が明確となるが, ここでは原系と随伴系が異なった支配方程式を示しており非自己随伴であることがわかる。したがって, 随伴系の変数の物理な意味を考察するにはさらに変分学的な検討が必要となるが, ここではその問題には立ち入らない。原系の支配方程式系が物理的考察から導出されているのに対し, 随伴系の方程式は, ここに示すように変分学的な関係から求められる。

付録A9に示す停留条件を表す式の中で, 随伴系の変数  $\eta^{s^1}_i$  と  $\eta^{s^2}_i$  の気道分岐点での変数間の適合関係を表す式(9-19)~(9-22)を整理すると,

$$\eta^{s^1}_i(1_i, t) = \eta^{s^1}_{i+1}(0, t) \quad (i=0 \sim 22) \quad (4-3)$$

$$2 A_{i+1} \eta^{s^2}_i(1_i, t) = A_i \eta^{s^2}_{i+1}(0, t) \quad (i=0 \sim 22) \quad (4-4)$$

が得られる。これらの関係は原系の適合関係式(2-30), (2-31)に対応するもので, 後述する有限要素法を用いた離散化の際に必要な関係である。

次に, Lagrange乗数間の関係式(A9-11), (A9-12), (A9-16), (A9-18), (A9-19), (A9-20)を汎関数(4-1)に代入してLagrange乗数  $\eta^{s^j}_i$  ( $j=3, 4, 7, 8$ )および  $\eta^{s^j}$  ( $j=5, 6$ )を消去し, 原系の初期条件(2-28), (2-29), 境界条件(2-30), (2-31) および適合条件(2-25), (2-26)と変分的考察により得られた随伴系の適合条件(4-3), (4-4)を汎関数  $\pi$  の外に出し, 付帯条件として扱う。すなわち, 汎関数  $\pi$  の停留問題(4-2)は, 新たな汎関数  $\pi_{s^2}$

$$\pi_{g2} = \int_0^{\tau} \sum_{i=0}^{23} \int_0^{l_i} \left\{ \eta^{g1}_i \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + \frac{1}{\rho_i} \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + \frac{1}{4} \mu_i \frac{v_i^2}{r_i} \right) \right. \\ \left. + \eta^{g2}_i \left( \frac{\partial P_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + P_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + 2P_i \frac{d\varepsilon_{oi}}{dt} \right) \right\} dx_i dt \quad (4-5)$$

を用いて,

$$\text{Stationary } \pi_{g2} \text{ with respect to } v_i, P_i, \eta^{g1}_i, \eta^{g2}_i \\ (i=0 \sim 23)$$

Subject to

初期条件 (2-28), (2-29), 境界条件 (2-30), (2-31)

適合条件 (2-25), (2-26), (4-3), (4-4) (4-6)

なる停留問題に書き換えられる。4. 3節ではこの汎関数  $\pi_{g2}$  を有限要素法により離散化する。

## (2) 気道系内ガス輸送モデル

気道系内ガス流れモデルの場合 (1) と同様の手順により、気道系内のガス輸送モデルは、支配方程式 (2-35) あるいは (2-39) に Lagrange 乗数  $\eta^{c1}_{(k)i}$  ( $x_i, t$ ) ( $i=0 \sim 23, k=O_2, CO_2$ ) を、初期条件 (2-42) には  $\eta^{c2}_{(k)i}(x_i)$  ( $i=0 \sim 23$ ) を乗じ、境界条件式 (2-43) あるいは (2-44) には  $\eta^{c3}_{(k)}(t)$ 、式 (2-45) には  $\eta^{c4}_{(k)}(t)$  を、適合条件 (2-40), (2-41) には  $\eta^{c5}_{(k)i}(t)$ 、 $\eta^{c6}_{(k)i}(t)$  ( $i=0 \sim 22$ ) をそれぞれ乗じて、汎関数  $\pi_{c1}$

$$\pi_{c1} = \int_0^{\tau} \sum_{i=0}^{23} \int_0^{l_i} \eta^{c1}_{(k)i} \left\{ \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial t} + v_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i} - D_{(k)i} \frac{\partial^2 C_{(k)i}}{\partial x_i^2} \right. \\ \left. + \frac{\rho_{(k)}}{\rho_i} S_i D_{L(k)} (p_{(k)i} - \bar{p}_{b(k)}) \right\} dx_i dt \\ + \sum_{i=0}^{23} \int_0^{l_i} \eta^{c2}_{(k)i} \{ C_{(k)i}(x_i, 0) - C^0_{(k)i} \} dx_i$$

$$\begin{aligned}
& + \int_0^t \left[ \eta_{(k)}^{c3} \left( \kappa \{C_{(k)0}(0, t) - C_{or(k)}\} + (\kappa - 1) \frac{\partial C_{(k)0}}{\partial x_0}(0, t) \right) \right. \\
& \quad + \eta_{(k)}^{c4} \left( D_{(k)23} \frac{\partial C_{(k)23}}{\partial x_{23}}(l_{23}, t) \right. \\
& \quad \quad \left. \left. + D_{L(k)} \{p_{(k)23}(l_{23}, t) - \bar{p}_{b(k)}\} \right) \right] dt \\
& + \sum_{i=0}^{22} \int_0^{l_i} \left[ \eta_{(k)i}^{c5} \{C_{(k)i}(x_i, 0) - C_{(k)i+1}(0, t)\} \right. \\
& \quad + \eta_{(k)i}^{c6} \left\{ A_i v_i C_{(k)i}(l_i, t) - D_{(k)i} A_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i}(l_i, t) \right. \\
& \quad \quad - 2 A_{i+1} v_{i+1} C_{(k)i+1}(0, t) \\
& \quad \quad \left. \left. + 2 D_{(k)i+1} A_{i+1} \frac{\partial C_{(k)i+1}}{\partial x_{i+1}}(0, t) \right\} \right] dt
\end{aligned}
\tag{4-7}$$

を構成する。ここでは、 $S_i = 0$  ( $i=0 \sim 19$ ) とすることにより、支配方程式 (2-35) と式 (2-39) とを統一して表現している。また、 $\kappa$  は吸気過程と呼気過程の境界条件 (2-43) と (2-44) の違いを表すための係数で、吸気過程で  $\kappa = 1$ 、呼気過程で  $\kappa = 0$  である。汎関数  $\pi_{c1}$  の停留問題は

$$\begin{aligned}
& \text{Stationary } \pi_{c1} \text{ with respect to } C_{(k)i}, \eta^{c1}_i, \eta^{c2}_i, \\
& \eta^{c3}, \eta^{c4}, \eta^{c5}_i, \eta^{c6}_i
\end{aligned}
\tag{4-8}$$

と書き表される。この場合、気道内のガス分圧  $p_{(k)i}$  ( $k=O_2, CO_2$ ) は、濃度  $C_{(k)i}$  の関数として表されることに注意する。停留問題 (4-8) の停留条件を付録 A 10 に示す。この場合も、原系と随伴系の示す支配方程式は異なり非自己随伴となっている。

停留条件を表す式の中から、原系および随伴系の変数  $C_{(k)i}$ 、 $\eta^{c1}_{(k)i}$  の気道分岐点における適合関係を表す式 (A10-14) ~ (A10-17) を整理すると、

$$C_{(k)i}(1_i, t) = C_{(k)i+1}(0, t) \quad (i=0 \sim 22) \quad (4-9)$$

$$2 A_{i+1} \eta^{c1}_{(k)i}(1_i, t) = A_i \eta^{c1}_{(k)i+1}(0, t) \quad (i=0 \sim 22) \quad (4-10)$$

が得られる。このとき、原系の適合関係式の一つである式(2-41)は随伴系の関係式(4-10)に書きかえられており、式(2-41)は汎関数(4-7)を停留させることにより自然に満たされる条件となる。

式(A10-8), (A10-12), (A10-13), (A10-14), (A10-16) に示される関係式を汎関数(4-5)に代入してLagrange乗数  $\eta^{cj}_{(k)i}$  ( $j=2, 5, 6$ ) と  $\eta^{cj}_{(k)}$  ( $j=3, 4$ ) を消去する。さらに、初期条件(2-42), 境界条件(2-43), (2-44), (2-45)および気道分岐点での適合条件(4-9), (4-10)を付帯条件として系外に出すと、汎関数  $\pi_{c2}$

$$\begin{aligned} \pi_{c2} = & \int_0^t \sum_{i=0}^{23} \int_0^{1_i} \left[ \eta^{c1}_{(k)i} \left\{ \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial t} + v_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i} \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{\rho_{(k)}}{\rho_i} S_i D_{L(k)} (p_{(k)i} - \bar{p}_{b(k)}) \right\} \right. \\ & \left. + D_{(k)i} \frac{\partial \eta^{c1}_{(k)i}}{\partial x_i} \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i} \right] dx_i dt \quad (4-11) \end{aligned}$$

の停留問題

Stationary  $\pi_{c2}$  with respect to  $C_{(k)i}, \eta^{c1}_{(k)i} (i=0 \sim 23)$

Subject to

初期条件(2-42), 境界条件(2-43), (2-44), (2-45)

連結条件(4-9), (4-10) (4-12)

が得られる。

この場合、汎関数  $\pi_{c1}$  に含まれていたガス濃度  $C_{(k)i}$  の原系の変数の2階微分項は部分積分され、汎関数  $\pi_{c2}$  では随伴系と原系の変数のそれぞれの1階微分に分配された弱形式で表現されている。このことは、汎関数  $\pi_{c2}$  に対



して、より低次の有限要素近似が適用できることを意味しており、Galerkin 法などにはない随伴変分原理の特徴の一つである。

### (3) 肺循環系のガス輸送モデル

肺循環系のガス輸送モデルを表す変分問題の構成も、前節の場合と同じ手順による。このモデルに対する最終的な変分問題は、汎関数  $\pi_b$

$$\pi_b = \int_0^t \int_0^{l_b} \eta_{b(k)} \left\{ \frac{\partial C_{b(k)}}{\partial t} + v_b \frac{\partial C_{b(k)}}{\partial x_b} + S_b D_{L(k)} (p_{b(k)} - \bar{p}_{(k)}) \right\} dx_b dt \quad (4-13)$$

の停留問題、

Stationary  $\pi_b$  with respect to  $C_{b(k)}, \eta_{b(k)} (i=0 \sim 23)$

Subject to

初期条件(2-52), 境界条件(2-53) (4-14)

に帰着される。ここで、 $\eta_{b(k)}(x_b, t) (k=O_2, CO_2)$  は原系の支配方程式(2-46)に導入されたLagrange乗数である。この場合、支配方程式が対象とする全空間を表しているので、前2つのモデル化の場合のような変数の適合関係式は存在しない。

## 4. 3 有限要素法による離散化

前節で得られた変分問題(4-6), (4-12), (4-14) を、変位形の有限要素法を用いて離散化する。この手順は、いずれのモデルについても同様であるので、まず、気道系内ガス流れモデルの離散化について詳しく説明し、他の2つのモデルについては簡単に述べる。

### (1) 気道系内ガス流れモデルの離散化

変分問題(4-6) の汎関数  $\pi_{g2}$  を有限要素法を用いて空間的に離散化し、そ

の停留条件から，もとの偏微分方程式に対する離散化された常微分方程式を導く．説明を簡単にするために，図4-1 に示すように気道の一世代をひとつの要素と考える．第  $i$  世代の要素両端での原系の変数値  $v_i$ ， $P_i$  および随伴系の変数値  $\eta^{s^1}_i$ ， $\eta^{s^2}_i$  から構成される要素変数ベクトルを，それぞれ

$$\mathbf{u}_i(t) = \{v_i(0, t) \quad P_i(0, t) \quad v_i(l_i, t) \quad P_i(l_i, t)\} \quad (4-15)$$

$$\boldsymbol{\eta}_{si}(t) = \{\eta^{s^1}_i(0, t) \quad \eta^{s^2}_i(0, t) \quad \eta^{s^1}_i(l_i, t) \quad \eta^{s^2}_i(l_i, t)\} \quad (4-16)$$

とする．式(4-5) に示した汎関数  $\pi_{s^2}$  に含まれる微分項の最高次数は 1 次であるから，要素内の原系の変数  $v_i(x_i, t)$ ， $P_i(x_i, t)$ ，ならびに随伴系の変数  $\eta^{s^1}_i(x_i, t)$ ， $\eta^{s^2}_i(x_i, t)$  を，これらの要素両端での値を用いて，以下のように線形近似する．

$$v_i(x_i, t) = [N_{vi}(x_i)] \mathbf{u}_i(t)^T \quad (4-17)$$

$$P_i(x_i, t) = [N_{pi}(x_i)] \mathbf{u}_i(t)^T \quad (4-18)$$

$$\eta^{s^1}_i(x_i, t) = \boldsymbol{\eta}_{si}(t) [N^{\eta^1}_i(x_i)]^T \quad (4-19)$$

$$\eta^{s^2}_i(x_i, t) = \boldsymbol{\eta}_{si}(t) [N^{\eta^2}_i(x_i)]^T \quad (4-20)$$

ここで， $[N_{vi}(x_i)]$ ， $[N_{pi}(x_i)]$ ， $[N^{\eta^1}_i(x_i)]$ ， $[N^{\eta^2}_i(x_i)]$  は，それぞれの変数に対する線形の形状関数である．

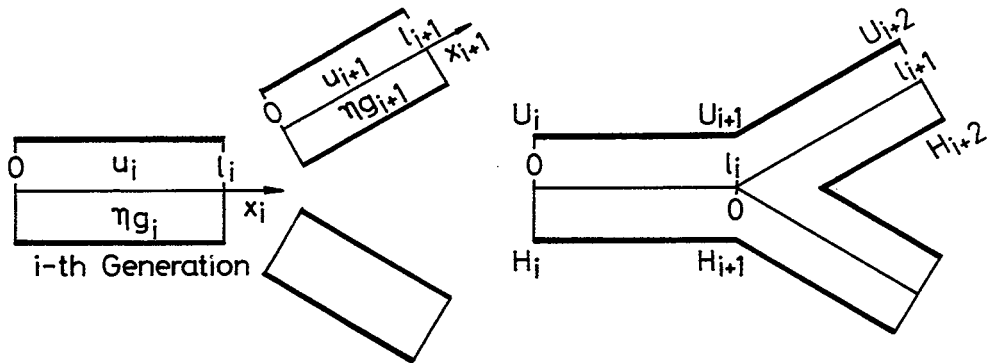


図4-1 要素変数ベクトルとシステム変数ベクトル

図4-1 に示すような系全体の挙動を表す原系および随伴系のシステム変数ベクトル

$$U(t) = \{U_0 \quad U_1 \quad \dots \quad H_i \quad \dots \quad U_{24}\} \quad (4-21)$$

$$H(t) = \{H_0 \quad H_1 \quad \dots \quad H_i \quad \dots \quad H_{24}\} \quad (4-22)$$

の成分  $U_i(t)$  および  $H_i(t)$  ( $i=0\sim 24$ ) として、各要素の口腔側の変数値と気道終端での変数値を採用する。すなわち、

$$U_i(t) = \{v_i(0, t) \quad P_i(0, t)\} \quad (i=0\sim 23) \quad (4-23)$$

$$U_{24}(t) = \{v_{23}(l_{23}, t) \quad P_{23}(l_{23}, t)\} \quad (4-24)$$

$$H_i(t) = \{\eta^{s^1_i}(0, t) \quad \eta^{s^2_i}(0, t)\} \quad (i=0\sim 23) \quad (4-25)$$

$$H_{24}(t) = \{\eta^{s^1_{23}}(l_{23}, t) \quad \eta^{s^2_{23}}(l_{23}, t)\} \quad (4-26)$$

と表す。第  $i$  世代の気道の要素のシステム変数ベクトル  $\{U_i \quad U_{i+1}\}$  ,  $\{H_i \quad H_{i+1}\}$  と要素変数ベクトル  $u_i$  ,  $\eta_{gi}$  との関係は、適合関係式 (2-25), (2-26), (4-3), (4-4) を準線形化することにより求められる。これをマトリクス表現すると、要素変数ベクトル  $u_i$  ,  $\eta_{gi}$  とシステム変数ベクトル  $U$  ,  $H$  の関係を

$$u_i^T = [B_{ui}(U)] U^T \quad (4-27)$$

$$\eta_{gi}^T = [B_{\eta gi}] H^T \quad (4-28)$$

の形式で表すことができる。ここで、 $[B_{ui}(U)]$  ,  $[B_{\eta gi}]$  は連結マトリクスである。これらの連結マトリクスは、原系に対しては物理的考察から求められるものであるが、随伴系に対しては変分学的考察から決定されている点に注意する。

式(4-17)～(4-20), (4-27), (4-28)を用いると、要素内の原系の変数  $v_i(x_i, t)$  ,  $P_i(x_i, t)$  および随伴系の変数  $\eta^{s^1_i}(x_i, t)$  ,  $\eta^{s^2_i}(x_i, t)$  が、システム変数ベクトル  $U(t)$  ,  $H(t)$ , 形状関数  $[N_{v_i}(x_i)]$  ,  $[N_{p_i}(x_i)]$  ,  $[N^{\eta^1_i}(x_i)]$  ,  $[N^{\eta^2_i}(x_i)]$  , および連結マトリクス  $[B_{ui}(U)]$  ,  $[B_{\eta gi}]$

を用いて表現される。これを汎関数(4-5)に代入し、対象とする空間で形状関数を積分することにより、汎関数  $\pi_{g2}$  の離散化表現

$$\pi_{g2} = \sum_{i=0}^{23} \left\{ \mathbf{H} [\mathbf{B}_{\eta g i}]^T [\mathbf{K}^{g1}_i] [\mathbf{B}_{ui}(\mathbf{U})] \frac{d\mathbf{U}}{dt} + \mathbf{H} [\mathbf{B}_{\eta g i}]^T [\mathbf{K}^{g2}_i(\mathbf{U})] [\mathbf{B}_{ui}(\mathbf{U})] \mathbf{U} \right\} \quad (4-29)$$

が得られる。ここで  $[\mathbf{K}^{g1}_i]$  は偏微分方程式(2-20)および(2-21)の流速  $v_i$  および圧力  $P_i$  の時間微分項に関する要素剛性マトリクス、 $[\mathbf{K}^{g2}_i(\mathbf{U})]$  はその他の項に対する要素剛性マトリクスで、方程式の非線形項を準線形化しているため、これはベクトル  $\mathbf{U}$  の関数となる。この離散化汎関数の停留条件  $\delta \pi_{g2} = 0$  から、偏微分方程式で記述された原系の支配方程式(2-20)および(2-21)に対応する常微分方程式

$$\sum_{i=0}^{23} \left\{ [\mathbf{B}_{\eta g i}]^T [\mathbf{K}^{g1}_i] [\mathbf{B}_{ui}(\mathbf{U})] \frac{d\mathbf{U}}{dt} + [\mathbf{B}_{\eta g i}]^T [\mathbf{K}^{g2}_i(\mathbf{U})] [\mathbf{B}_{ui}(\mathbf{U})] \mathbf{U} \right\} = 0 \quad (4-30)$$

を得る。このとき、随伴系についても (A10-9), (A10-10) に対応する常微分方程式が得られるが、解くべき原系の式はこれとは独立して取り扱うことができるので、ここでは随伴系については触れない。また、ここでは議論を簡単にするために、気道の1世代を1要素とする場合について説明したが、各世代の気道をさらに細かく有限要素に離散化して表現することも可能であり、上述したのと同様の議論が成り立つことを断っておく。

この離散化手法は、瀬口[1983]による随伴変分原理の応用例であり、拘束条件を持つ最適化問題を拘束条件なしの問題に変換する最適化手法の拡張である。本手法によると、ここで扱うようなポテンシャルを持たない系に対して、その取扱いが容易になる。すなわち、重み付き残差法による定式化の際

の重み関数に対応する随伴系の関係式が変分的に唯一に決まるので、重み付き残差法におけるように、重み関数の選択に対してあいまい性を残すことなく、いわゆるRitz形の離散化が唯一に達成されるという特長がある。

## (2) 気道系内ガス輸送モデルならびに肺循環系ガス輸送モデルの離散化

前節と同様の手順にしたがい、式(4-11), (4-13)に示す汎関数  $\pi_{c2}$  および  $\pi_b$  を空間に対して離散化する。ここでは、それぞれについて離散化された汎関数の停留条件から得られる、原系の偏微分方程式(2-35), (2-39)ならびに(2-46)に対応するベクトル常微分方程式の形式のみを記しておく。

気道系内ガス輸送モデルに関しては、

$$\sum_{i=0}^{23} \left\{ [B_{\eta ci}]^T [K^{c1}_i] [B_{ci}] \frac{dC}{dt} + [B_{\eta ci}]^T [K^{c2}_i(U)] [B_{ci}] C + [B_{\eta ci}]^T [K^{c3}_i(C_b)] [B_{ci}] C \right\} = \sum_{i=0}^{23} [B_{\eta ci}]^T [K^{c4}_i(C_b)] \quad (4-31)$$

肺循環系のガス輸送に関しては

$$\sum_{j=0}^{N_b} \left\{ [K^{b1}_j] \frac{dC}{dt} + [K^{b2}_j(C_b)] C_b \right\} = \sum_{j=0}^{N_b} [K^{b3}_j(C_b)] \quad (4-32)$$

のベクトル常微分方程式が得られる。ここで、ベクトル  $C$  は、各世代の要素の口腔側 ( $x_i=0$ ) と気道系末端 ( $x_{23}=l_{23}$ ) における酸素ガス濃度  $C_{(O_2)_i}$  および炭酸ガス濃度  $C_{(CO_2)_i}$  の変数値で構成される原系のシステム変数ベクトルであり、 $[B_{ci}]$ ,  $[B_{\eta ci}]$  は適合関係(4-9), (4-10)から決定される連結マトリクスである。また、 $[K^{cm}_i]$  ( $m=1\sim 4$ ) は要素係数マトリクスを表し、ガス流れモデルのシステム変数ベクトル  $U$  および肺循環系の血液中のガス濃度値を離散化して得られるシステム変数ベクトル  $C_b$  に依存する。また、

肺循環系のガス輸送に関する離散化表現(4-32)において、 $j$  は肺胞毛細管を血液流れ方向に要素数  $N_b$  で分割したときの要素番号で、 $[K^{bm}_j]$  ( $m=1, 2, 3$ ) は要素係数マトリクスを表す。

#### 4. 4 時間に関する離散化とシミュレーション手順

前節では、気道系ガス流れモデル、気道系ガス輸送モデルおよび肺循環系ガス輸送モデルを表す偏微分方程式系を、随伴変分原理に基づく有限要素近似により、時間についての常微分方程式(4-30), (4-31), (4-32)へと書き改めた。これらのベクトル常微分方程式の時間に関する微分項は、直接数値積分により処理する。すなわち、時間ステップを  $\Delta t$  として、 $t = j \Delta t$  における物理量  $f^j$  の時間微分を与えるLagrange補間に基づく4点公式[Moursund, 1975]

$$\frac{d f^j}{d t} = \left( \frac{-2 f^{j-3} + 9 f^{j-2} - 18 f^{j-1} + 11 f^j}{6 \Delta t} \right) \quad (4-33)$$

を用いて離散化する。ここで、ベクトル  $f$  はそれぞれのモデルにおいて、ベクトル  $U$ ,  $C$ ,  $C_b$  に対応する物理量であり、この関係を式(4-30), (4-31), (4-32)に代入する。

このように空間座標については有限要素法による離散化表現、時間座標については数値積分を採用して、時刻  $t = j \Delta t$  における気道系内ガス流れモデル、気道系内ガス輸送モデル、肺循環系ガス輸送モデルに対するマトリクス方程式を得る。これらの方程式をそれぞれの初期条件と境界条件のもとで、肺実質と胸郭系の釣り合い式(2-15)、肺実質の構成関係(2-11)、肺体積とガス流れの関係を与える式(2-34)、およびガス交換量を求める式(2-57)と連立して解くことにより、呼吸運動と換気を考慮した肺呼吸動態を表すシミュレーションが可能となる。このとき、準線形化した方程式の非線形項は、各時

間ごとに解くべき変数値を反復収束させるStep-by-Step法により処理する。  
 また、厳密には気道系内のガス濃度変化に伴う粘性変化が、ガス流れに影響を与えるが、ここではその影響は小さいものとして無視する。したがって、まず、同一の時刻においては、胸腔内圧  $P_{pl}$  と口腔での圧力  $P_{or}$  または流速  $v_{or}$  を環境変数として入力して、呼吸運動を表す動力学モデルから気道系内のガス流速分布を求める（図4-2(a)）。次に、それを酸素ガスと炭酸ガスの

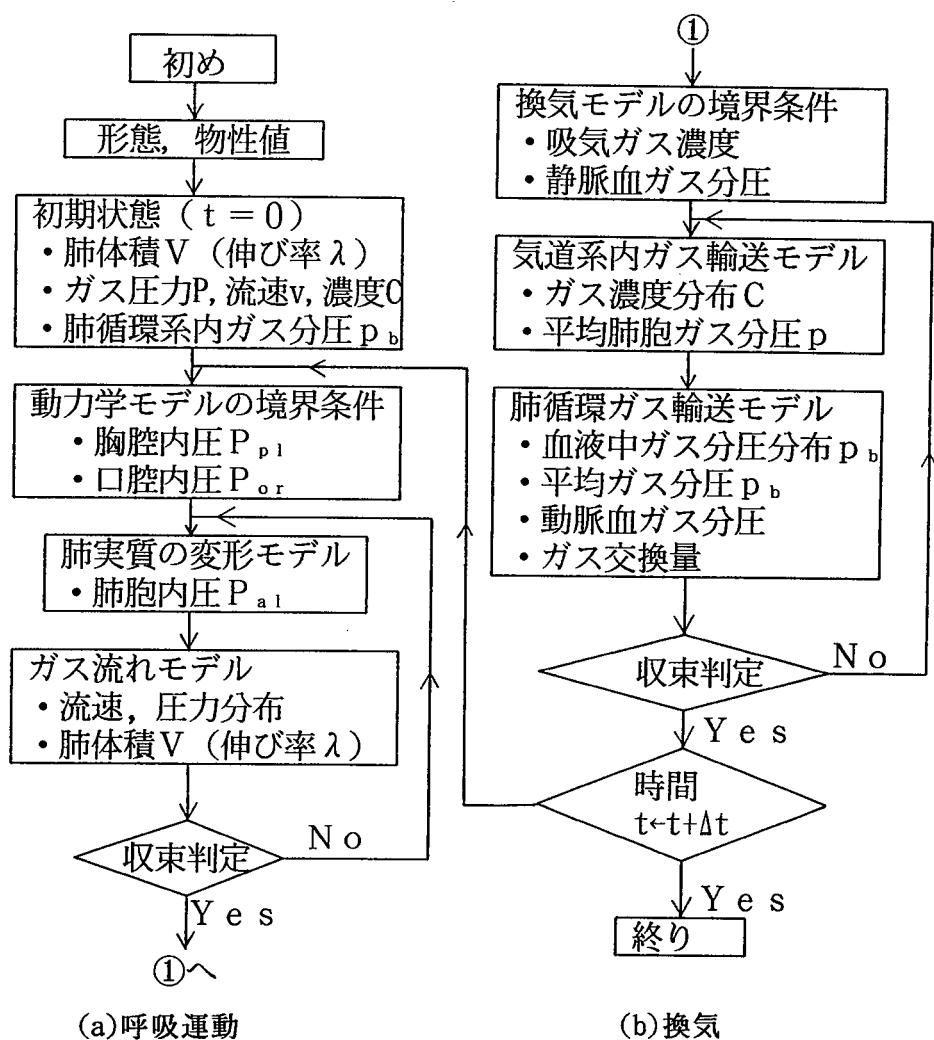


図4-2 肺呼吸動態のシミュレーション手順

輸送／交換を表す換気モデルに用いて，その時刻の気道系内や肺循環系の血液内のガス輸送動態を求める（図4-2(b)）．この手順の流れを図4-2 に示しておく．

#### 4. 5 おわりに

肺呼吸システムの構成要因を分布定数系で表した肺呼吸モデルの数値シミュレーションのための準備として，有限要素法による空間変数の離散化と，数値積分により時間変数の離散化について述べた．まず，支配方程式が偏微分方程式で表されたガス流れと輸送に関するモデルを，随伴変分原理に基づく変分問題として定式化し，その汎関数を有限要素を用いて離散化する手順を説明した．一般的にポテンシャルを持たない非保存系に対して，Lagrange乗数を随伴系の変数として導入する本手法は，人工的な汎関数を構成し，その変分原理を構成することが可能となり，Galerkin法や重み付き残差法に比べて有限要素による離散化に対して有利であることを，具体的な数理モデルの定式化を通じて示した．つぎに，有限要素により離散化され，時間に関する常微分方程式となった支配式を，数値積分により時間変数についても離散化した．すなわち，肺呼吸モデルを構成するすべての数理モデルを，連立代数方程式として数値的に解くことが可能となる．これにより，呼吸運動と換気が連成した肺呼吸の動態をシミュレーションする手順が示された．



## 第5章 シミュレーションによる肺呼吸の動力学特性の評価

### 5. 1 はじめに

前章までに示してきた肺呼吸モデルを用いることにより、種々の呼吸状態を想定したシミュレーションが可能であり、肺呼吸システムを構成する要因の力学的特性に基づいたシステムの応答を調べることができる。しかしながら、モデルにはいくつかの仮説が含まれており、理想化されたモデルの適用限界も存在するはずである。また、in vivo とin situ あるいはin vitro環境には大きな相違があり、in situ あるいはin vitroで計測された物性値をin vivoでの現象に用いることが、どの程度妥当であるかの確認も十分というわけではない。数理モデルに基づくシミュレーションから得られる情報をより有意なものとするためには、まず、実際の呼吸状態において測定可能なシステム全体の特性と、シミュレーション結果とを対比させ、帰納的にモデルの妥当性を検討する必要がある。これにより、肺呼吸の本質的なメカニズムを解明するモデル駆動形の方法論を展開していくことが可能となる。

生理学の分野では換気量やガス交換量などの外面的な呼吸諸量間の関係を与えるモデルがいくつか提案されており、臨床における換気機能の評価に用いられている[Fishman, 1980; 入来, 1986]。これに対し、ここで示してきた数理モデルでは、システムの力学的構造を考慮して、すなわち、内面的な物理量を介してこれらの外面的な呼吸諸量の間関係をシミュレーションにより求めることになる。外面的な呼吸諸量間関係のみからは見ることのできない内面的な現象を、モデルに基づくシミュレーションを通じて観察することは、その機能不全の原因となる要因を外面的な機能評価から経験的に推定することが多い臨床分野での活動に、新たな支援ツールを提供することになる。また、モデルに含まれるパラメタを操作することにより、種々の構成要因が

系全体の機能に与える影響を調査することも、肺疾患の原因を追求する上で有力な手段である。

現段階では病的肺の物性値に関しては、まだ十分に実験的データが蓄積されていないが、人間の正常肺については、気道形態 [Weibel, 1963] や肺実質の弾性パラメタ [Zeng, 1987], 呼吸膜のガス透過性 [Forster, 1957] などの基礎的データが比較的整備されつつある。本章では、まず、これまでに報告されている実験データに基づき、正常肺における通常呼吸を想定したシミュレーションについて述べる。そのシミュレーション結果と実測可能な換気量やガス交換量などの呼吸諸量とを対比させることにより、提案した肺呼吸モデルおよび、そこで用いる各種物性値の妥当性を確かめる。つぎに、こうしたモデルに基づくシミュレーションを通じて、通常呼吸時における内面的な呼吸動態について考察する。さらに、肺呼吸の力学特性を把握する上で、重要な力学因子の一つである肺胞隔壁に作用する表面張力に着目し、表面張力の変化が呼吸運動に与える影響について検討する。

## 5. 2 通常呼吸のシミュレーションとモデルの検証

通常呼吸を想定したシミュレーションを行い、その結果と実際の呼吸状態で観測可能な呼吸諸量とを対比させ、肺呼吸モデルならびにそこで用いる各種物性値についての検証を行う。

### (1) 通常呼吸のシミュレーション

自然状態 ( $\lambda = 1$ ) における肺胞総体積が  $V_0 = 1000\text{cm}^3$  である肺を想定し、これまでに報告されている人間の正常肺の形態および物性値を参考として、モデルに含まれるパラメタを設定する。肺実質の弾性パラメタとしては、肺組織片の二軸引張り試験により測定された Zeng ら [1987] の結果を採用する。気道の形態寸法は気道系を対称二分枝分岐とする Weibel [1963] のデー

タに従い、その材料定数はTisiら [1975] の報告を参考とする。呼吸膜の特性はForster[1957] により詳しく調べられており、酸素ガスおよび炭酸ガスとヘモグロビンとの結合速度  $\theta_{(O_2)}$ ,  $\theta_{(CO_2)}$  については, Staub ら[1962], Hlastala[1973]の測定結果がある。血液と肺胞気の接触面積  $A_{a1}$ や肺毛細管内の血液容量  $V$ 。などはWestら [1985]が示すデータを用いる。肺胞に作用する表面張力に関しては, Schürchら [1978]によるin situ での測定と Smithら [1986]のin vitroでの測定結果を総合し, 表面張力の上限値を  $\gamma_u = 30\text{mN/m}$ , 下限値を  $\gamma_l = 2\text{mN/m}$  に設定する。表面張力のヒステリシスを特徴づけるパラメタ  $a$  および気道分岐点での圧力損失係数に関しては, 人間の肺を用いた有力な情報がないが, ここでは,  $a = 3.0$ ,  $\zeta = 1.0$  と仮定する。これら仮定したパラメタ値は, 発見的に得られたものであるが, それが妥当なものであることは, 本章でのシミュレーションを通じて最終的に確かめられる。これらの正常肺の物性を表すパラメタを付録A 1 1にまとめておく。

シミュレーションに際しては, 通常呼吸の状態に近い環境として, 以下に示す条件を設定する [Mines, 1981; Fishman, 1980]。まず初期状態として, 肺組織に弾性力の作用しない自然状態 ( $\lambda = 1$ ) で肺が静止し, 肺胞隔壁に作用する表面張力が下限値  $\gamma = \gamma_l$  にあるときに釣合い状態となる胸腔内圧,  $P_{p1} = 54\text{Pa}$ を設定する。このとき, 気道系内の酸素および炭酸ガス濃度は, それぞれ  $C_{(O_2)i} = 5.90\%$ ,  $C_{(CO_2)i} = 9.32\%$  ( $i=0\sim 23$ )とし, 肺胞毛細管内の血液中の酸素ガスおよび炭酸ガス分圧は,  $p_{b(O_2)} = 5.33\text{kPa}$  (40mmHg),  $p_{b(CO_2)} = 6.13\text{kPa}$  (46mmHg)に設定する。この状態から, 口腔内圧  $P_{or}$ を大気圧とし, 胸腔内圧  $P_{p1}$ を周期的に変化させる。ここでは, 胸腔内圧の実測結果 [Metzger, 1980] を参考として, 胸腔内圧  $P_{p1}$ を周期関数

$$P_{p1} = \begin{cases} -A_{p1}\sin(\pi f t_1) + P_{up} & \text{for inspiration} \\ A_{p1}\sin(\pi f t_2) + P_{lw} & \text{for expiration} \end{cases} \quad (5-1)$$

で与える (図5-1). ここで,  $A_{pl}$  は胸腔内圧の全振幅,  $P_{up}$ ,  $P_{lw}$  は呼気末端および吸気末端での胸腔内の圧力,  $f$  は呼吸周波数,  $t_1$  と  $t_2$  はそれぞれ吸気および呼気に切りかわるときからの経過時間を表す. ここでは, 吸気時間と呼気時間を等しくし, 胸腔内圧の周波数は  $f = 0.2 \text{ Hz}$  とする. また, シミュレーションを開始して呼吸2サイクル目以降からの胸腔内圧の振れ幅を  $A_{pl} = 0.49 \text{ kPa}$  ( $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), 上限値を  $P_{up} = -0.49 \text{ kPa}$  ( $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) とする. 吸気ガスは空気, 飽和水蒸気圧を考慮して吸気時の口腔内の酸素ガスおよび炭酸ガスの濃度を, それぞれ  $C_{or(O_2)} = 23.2\%$ ,  $C_{or(CO_2)} = 0.048\%$  とする. 心臓から拍出される血液流量は  $5600 \text{ cm}^3/\text{min}$  とし, 肺泡毛細管に流れ込む静脈血の酸素および炭酸ガスの分圧は, 実際には体内で消費される酸素ガス量や排出される炭酸ガス量に依存するが, ここでは安静時を想定して, それぞれ  $p_{b(O_2)}(0, t) = 5.33 \text{ kPa}$  ( $40 \text{ mmHg}$ ),  $p_{b(CO_2)}(0, t) = 6.13 \text{ kPa}$  ( $46 \text{ mmHg}$ ) の一定とする [West, 1985]. これらの通常呼吸の状態を表すパラメタを付録A 1 2 に示す.

なお, 有限要素法を用いてガス流れモデルを解く際には, 口腔から肺胞までの気道系を60要素に分割する. ガス輸送モデルについては, 数値解が安定するように各時間Step毎に適応的に要素数を70から400の間で離散化する. また, 肺循環系における毛細血管の長手方向は100要素に分割している. 時

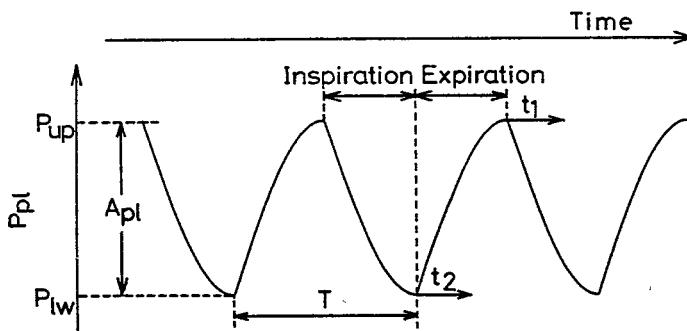


図5-1 入力する胸腔内圧の波形

間変数の離散化においては、呼吸1サイクルを400stepに分割する。すなわち0.2Hzの通常呼吸では、時間きざみを0.0125秒とする。これら分割による数値誤差が結果に与える影響は小さいことを確認している。

## (2) 肺呼吸モデルの検証

上述した設定条件のもとでシミュレーションを実行すると、図5-2に示すように、駆動源となる胸腔内圧 $P_{pl}$ の入力に対して、肺体積 $V$ 、肺胞酸素濃度 $C_{al(O_2)}$ および炭酸ガス濃度 $C_{al(CO_2)}$ などの各物理量の応答が得られる。

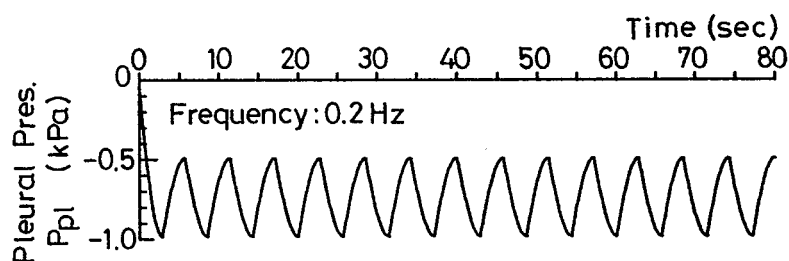
図5-2は、シミュレーションにおける初期状態から、肺体積や肺胞ガス濃度の周期的な変化がほぼ定常となる呼吸状態が得られるまでの80秒間(5600step)の様子を表している。定常な呼吸状態において、肺体積 $V$ は $3078\text{cm}^3$ と $3617\text{cm}^3$ の間で変動しており、そのときの一回換気量は $539\text{cm}^3$ である。肺でガス交換を終えた動脈血の酸素ガスおよび炭酸ガス分圧の時間平均は、それぞれ $13.7\text{kPa}$ ( $103\text{mmHg}$ )、 $5.33\text{kPa}$ ( $40\text{mmHg}$ )である。血液中に吸収される酸素量は $289\text{cm}^3/\text{min}$ ( $24.1\text{cm}^3/\text{cycle}$ )、口腔から外に排出される炭酸ガス量は $237\text{cm}^3/\text{min}$ ( $19.8\text{cm}^3/\text{cycle}$ )である。シミュレーションにより得られるこれらの呼吸諸量は、表5-1に示すように、実際の通常呼吸状態における実

表5-1 通常呼吸時の呼吸諸量とシミュレーション結果の対比

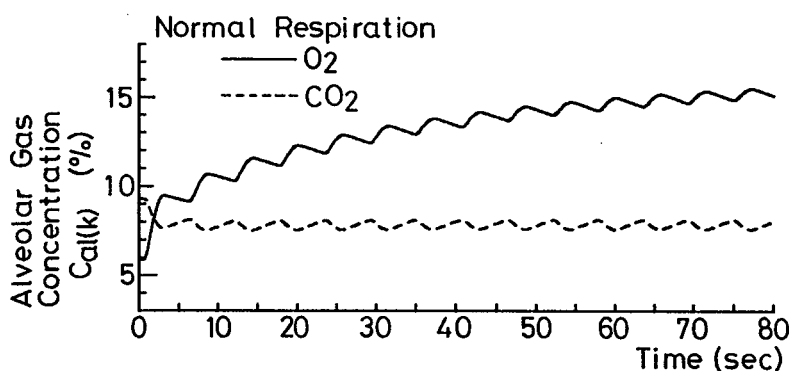
|                                    |                                    | Normal Value* | Simulation Results |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------------------|
| Functional Residual Capacity $V_F$ | $[\text{cm}^3]$                    | 3000~3500     | 3078~3617          |
| Tidal Volume $V_T$                 | $[\text{cm}^3]$                    | 500           | 539                |
| Arterial Blood:                    |                                    |               |                    |
| Oxygen $p_{a(O_2)}$                | $[\text{kPa}]$ ( $[\text{mmHg}]$ ) | 13.3(100)     | 13.7(103)          |
| Carbon Dioxide $p_{a(CO_2)}$       | $[\text{kPa}]$ ( $[\text{mmHg}]$ ) | 5.33(40)      | 5.33(40)           |
| Gas Exchange:                      |                                    |               |                    |
| Oxygen $F_{(O_2)}$                 | $[\text{cm}^3/\text{min}]$         | 250           | 289                |
| Carbon Dioxide $F_{(CO_2)}$        | $[\text{cm}^3/\text{min}]$         | 200           | 237                |

\*Fishman[1980]

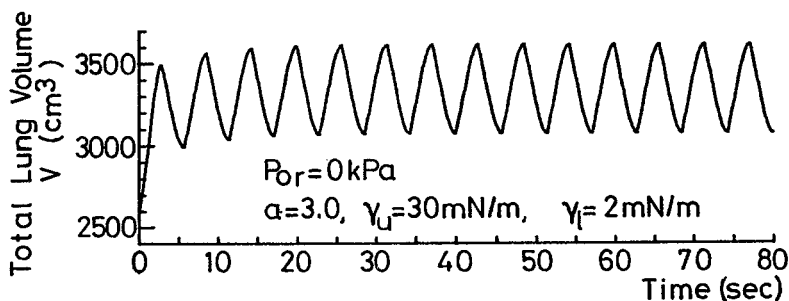
測値 [Fishman, 1980]と近い値を示しており、これまでに報告されているパラメタに基づいて、外面的には通常呼吸に近い状態がシミュレーションにより実現されている。このことは、生体外で測定された個々の要因の力学特性



(a)入力した胸腔内圧  $P_{pl}$



(b)肺胞での酸素濃度  $C_{al}(O_2)$  および炭酸ガス濃度  $C_{al}(CO_2)$  の応答



(c)肺体積  $V$  の応答

図5-2 通常呼吸のシミュレーション結果

(シミュレーション開始後80秒間(5600step)の様子)

をシミュレーションにより統合し、実際の肺呼吸の全体的な力学特性を表現することが可能であることを示しており、提案した肺呼吸モデルの妥当性を支持するものである。

換気量やガス交換量など実測可能な呼吸諸量は外見的な呼吸状態を示すものであるが、その情報に基づくシミュレーションでは、肺呼吸モデルを通じて実際には測定が困難な種々の内面的な力学状態についての情報を提供する。これらは、生体内での現象を推測していく上で有用なツールである。次節では、シミュレーションから得られる結果から通常呼吸時の呼吸動態について検討する。

### 5. 3 シミュレーションによる呼吸動態の評価

前節でのシミュレーションから得られる結果をさらに詳しく述べるとともに、通常の呼吸時の内面的な呼吸動態について検討する。

#### (1) 表面張力特性

通常呼吸時を想定したシミュレーションにおける胸腔内圧  $P_{pl}$  - 肺体積  $V$  関係と表面積率  $\Lambda$  - 表面張力  $\gamma$  関係を、それぞれ図5-3, 5-4に示す。これらの結果は、シミュレーションを開始直後の過渡的な状態と、表面張力が定常なヒステリシスループに収束して呼吸運動が定常となったときの状態を表している。

定常な呼吸状態において、肺胞に作用する表面張力の大きさは、呼気末端で最小値  $\gamma = 10.1 \text{ mN/m}$ 、吸気末端で最大値  $\gamma = 21.9 \text{ mN/m}$  となっており、表面張力による応力  $\sigma_s$  は呼吸1サイクルで  $0.237 \text{ kPa}$  から  $0.464 \text{ kPa}$  の間で変動する。このとき、組織の弾性力による応力  $\sigma_o$  の最大値は  $0.517 \text{ kPa}$ 、最小値は  $0.252 \text{ kPa}$  である。表面張力による応力の大きさは設定した肺胞の寸法（ここでは自然状態で  $\Delta = 149 \text{ } \mu\text{m}$  としている）にも依存するが、ここで想定した肺の場合では、弾性力による応力と表面張力による応力の大きさのオーダーは等

しく，表面張力特性が肺実質の力学物性に大きく影響を与えていることが予測される。

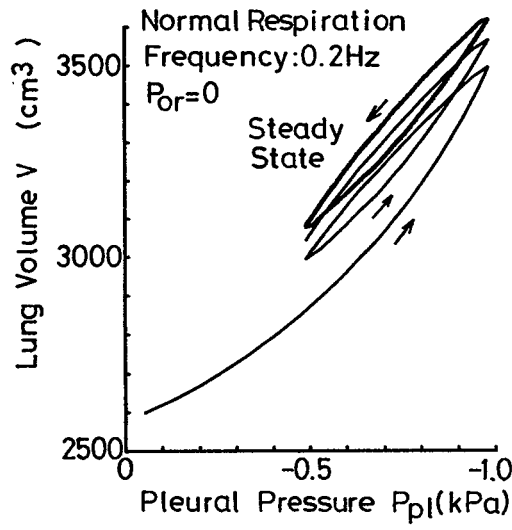


図5-3 通常呼吸時における胸腔内圧  $P_{pl}$  と肺体積  $V$  関係

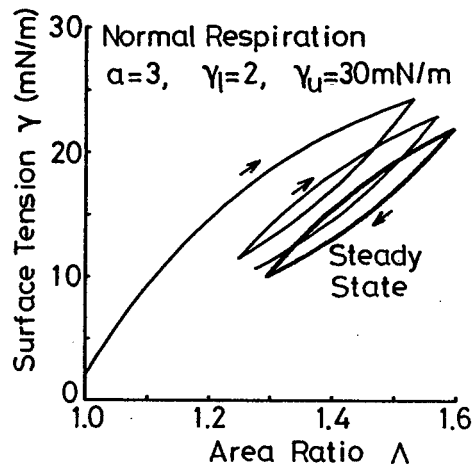


図5-4 通常呼吸時における表面張力特性



## (2) 気道系内のガス流速・圧力分布

口腔でのガス流速  $v_{or}$ 、肺胞内圧  $P_{al}$  の、入力した胸腔内圧  $P_{pl}$  に対する定常状態における応答を図5-5 に示す。吸気過程と呼気過程とが切りかわるときに、与える胸腔内圧  $P_{pl}$  の時間変化が不連続となるため、口腔でのガス流速  $v_{or}$  および肺胞内圧  $P_{al}$  は急激に変化する形となっているが、実測される口腔でのガス流速のパターンも同様の傾向を示す [Fishman, 1980]。

このときの気道系内のガス流速と圧力分布をそれぞれ図5-6 および 5-7 に示す。ここでは、吸気過程と呼気過程における0.5 秒毎の分布を示している。気道系内のガス流速分布は、第2世代の気道の総断面積が最小となるため、そこでの流速が最大となっている。通常呼吸の環境では口腔側が大気に開放されており、また、気道系内のガス流れに対する粘性抵抗や分岐損失も比較的小さいため、肺胞を含めた気道系に負荷される圧力は、駆動源となる胸腔内圧  $P_{pl}$  の変化、 $-0.49\text{kPa}$  から  $-0.98\text{kPa}$  と比べて小さく、常に大気圧近傍で変化している。

ここに示す気道系内のガス圧力や肺胞内圧  $P_{pl}$  の大きさは、設定した気道分岐点での圧力損失係数  $\zeta$  に依存する。圧力損失係数  $\zeta$  の値を変えてシミュレーションを行い、定常な呼吸状態における肺胞内圧  $P_{al}$  の変動値および一回換気量  $V_T$  を求めた結果を表5-2 に示す。圧力損失係数

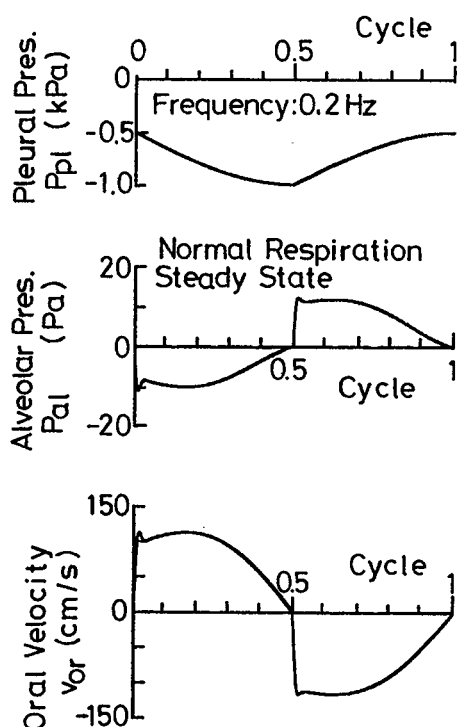
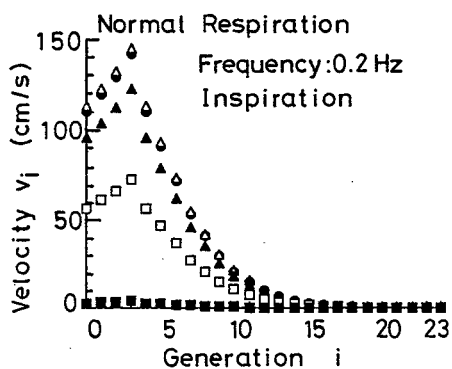
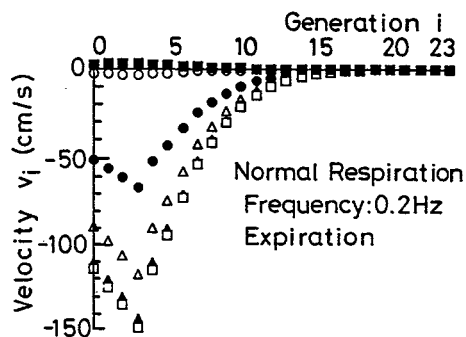


図5-5 入力胸腔内圧  $P_{pl}$  に対する口腔流速  $v_{or}$  と肺胞内圧  $P_{al}$  の応答



(a) 吸気過程



(b) 呼気過程

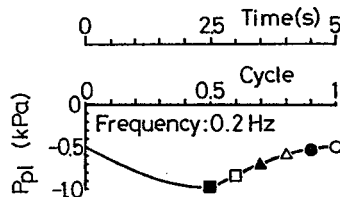
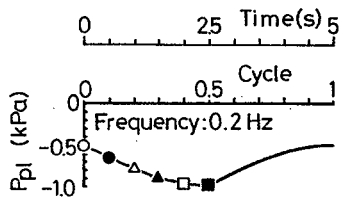
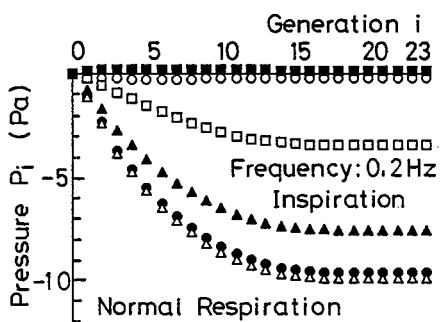
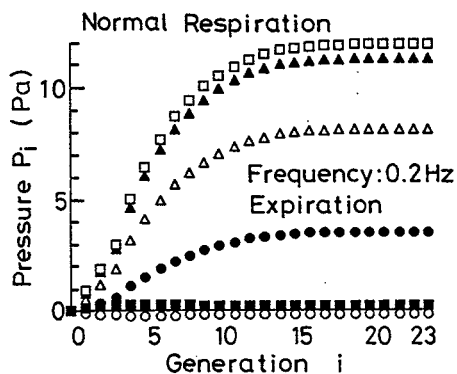


図5-6 気道系内のガス流速分布  $v_i$



(a) 吸気過程



(b) 呼気過程

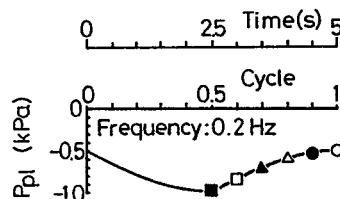
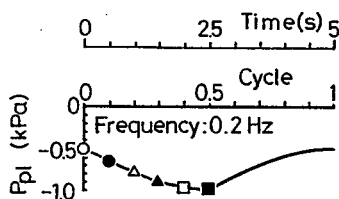


図5-7 気道系内のガス圧力分布  $P_i$

表5-2 損失係数 $\zeta$ を変えた場合の一回換気量 $V_T$ と肺胞内圧 $P_{a1}$ の変化

| $\zeta$ | Tidal Volume<br>$V_T$ ( $\text{cm}^3$ ) | Alveolar Pressure<br>$P_{a1}$ (Pa) |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| 1.0     | 539                                     | -10.1 ~ 12.0                       |
| 5.0     | 539                                     | -31.3 ~ 34.3                       |
| 10.0    | 532                                     | -53.1 ~ 57.3                       |
| 50.0    | 396                                     | -132 ~ 138                         |

$\zeta$ が大きくなると肺胞内圧 $P_{a1}$ の変動幅も増加するが、通常呼吸の環境下では気道系内のガス流速が小さいため、 $\zeta$ のオーダが同じであれば換気量 $V_T$ に変化はなく、すなわち系全体の力学特性に影響を与えるまでには至っていない。このことは、換気量などの外面的な呼吸諸量から、気道狭窄などの肺疾患を診断することの難しさを示しており、臨床的経験と一致するところである〔村尾, 1980〕。

### (3) 気道系内のガス輸送動態

通常呼吸1サイクルにおける肺体積 $V$ と肺胞の酸素ガス濃度 $C_{a1}(O_2)$ および炭酸ガス濃度 $C_{a1}(CO_2)$ の変化を、入力した胸腔内圧 $P_{p1}$ とともに図5-8に示す。肺胞でのガス濃度変化は、気道系を介した外気-肺胞間のガス輸送量と、呼吸膜を介した血液-肺胞間のガス交換量から決定されており、吸気後半の短期間に肺胞酸素ガス濃度が増加し、炭酸ガス濃度が減少しているのが特徴的である。これらのガス濃度変化と肺体積変化との位相差は、気道系内のガス輸送動態に依存する。

吸気時における気道系内の酸素ガスおよび炭酸ガスの濃度分布をそれぞれ図5-9(a-1)および(a-2)に示す。このときの各世代を単位時間当たりに対流により輸送される酸素ガス量( $k=O_2$ )および炭酸ガス量( $k=CO_2$ )  $F_{c(k)}$ と、拡散による輸送量 $F_{d(k)}$ を示したものが(b-1, 2) および(c-1, 2) である。ここでは、吸気期間2.5 秒を5 等分して、吸気開始直後から0.5 秒毎の各物理

量の分布状態を表している。

図5-9(a-1, 2)に示す吸気過程の気道系内のガス濃度分布をみると、吸気開始直後の0.5秒後には、外気から肺内へのガスの流れ込みにより、約14世代までの気道内が外気とほぼ同じガス濃度となり、それ以降の世代から最初に肺胞に到達する20世代までの間に大きな濃度勾配を有するガス濃度分布を形成している。吸気されるガスの流速が減少する吸気後半には、この濃度勾配により図5-9(c-1, 2)に示すように、末端の気道系近傍での拡散によるガス輸送が誘起され、酸素ガスは対流による輸送とともに肺胞に供給され、炭酸ガスは対流と逆行して肺胞から排出されている。このとき、図5-8に示したように肺胞での酸素ガス濃度は増加し、炭酸ガス濃度は減少する。また、図5-5に示した口腔でのガス流速変化は吸気開始直後のガスの流れ込みを助長し、気道系末端での拡散に有利なガス濃度分布の形成に寄与しているものと考えられる。

呼気過程についても同様に、ガス濃度分布と対流および拡散によるガス輸送量の分布を図5-10に示す。呼気過程では、拡散による顕著なガス

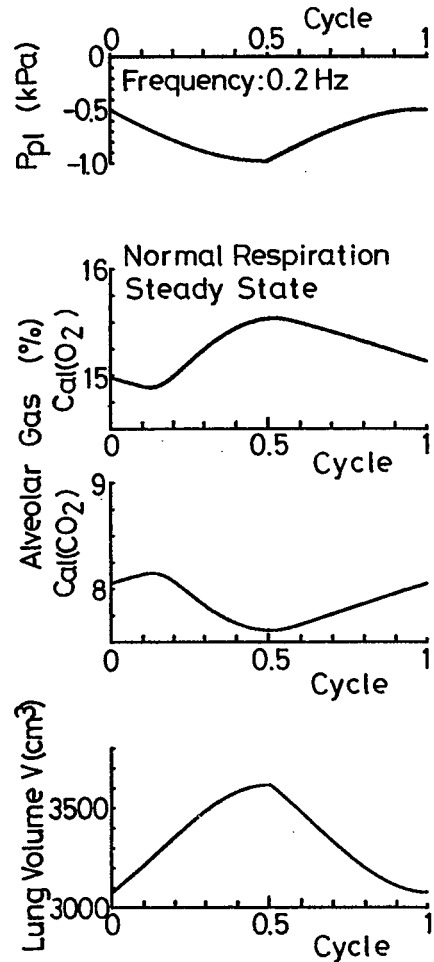
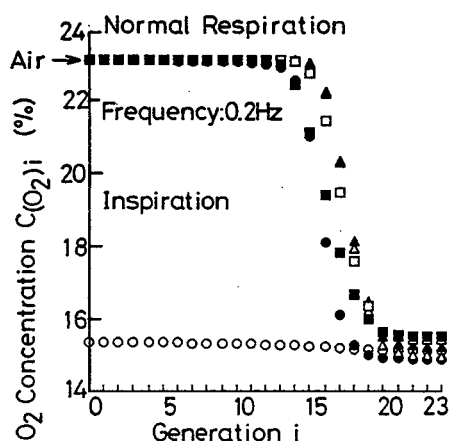
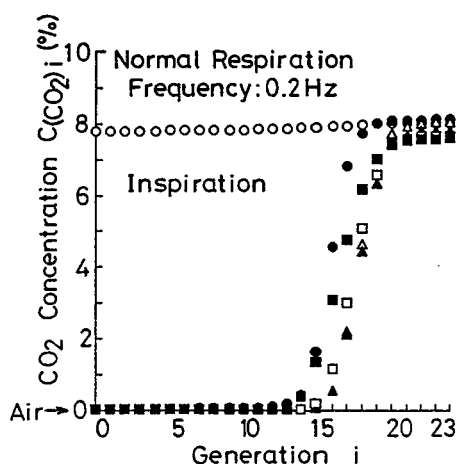


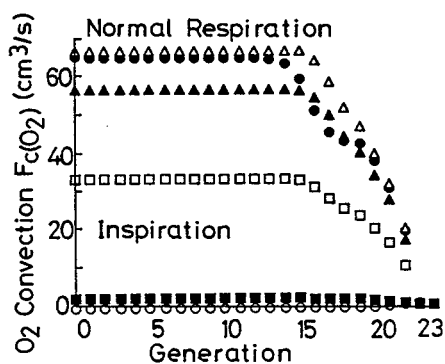
図5-8 通常呼吸時の胸腔内圧  $P_{pl}$  の変化に対する肺体積  $V$  と肺胞ガス濃度の応答  
(定常状態, 周波数: 0.2Hz)



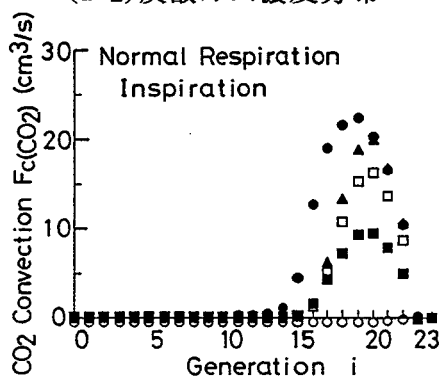
(a-1) 酸素ガス濃度分布



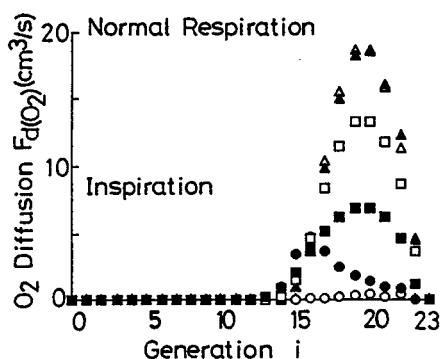
(a-2) 炭酸ガス濃度分布



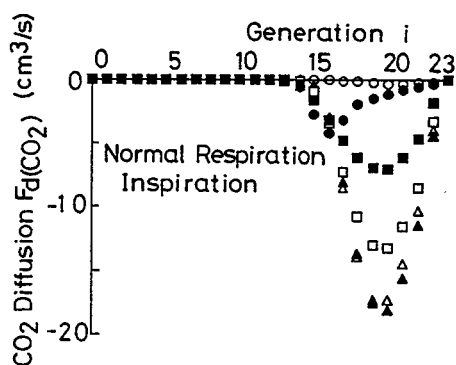
(b-1) 対流による酸素ガス輸送量



(b-2) 対流による炭酸ガス輸送量

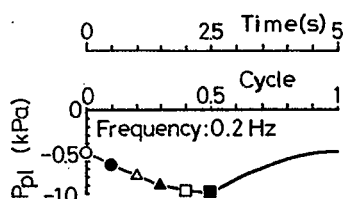


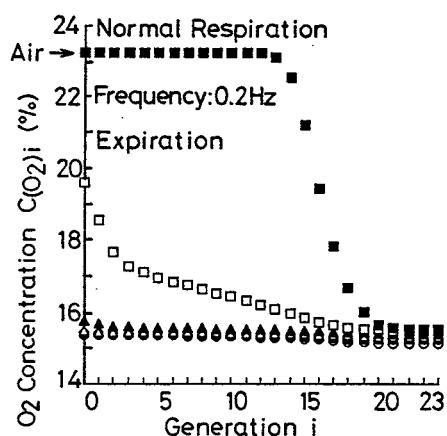
(c-1) 拡散による酸素ガス輸送量



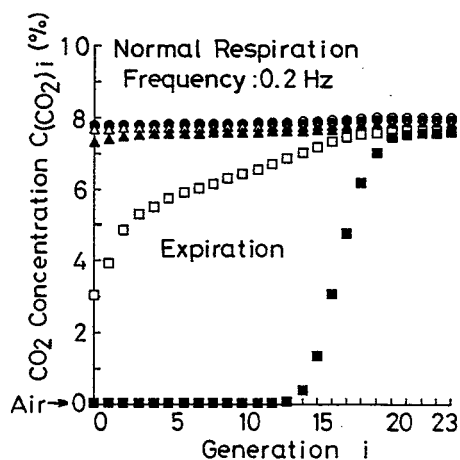
(c-2) 拡散による炭酸ガス輸送量

図5-9 気道系内の酸素ガスおよび炭酸ガス輸送動態 (吸気過程)

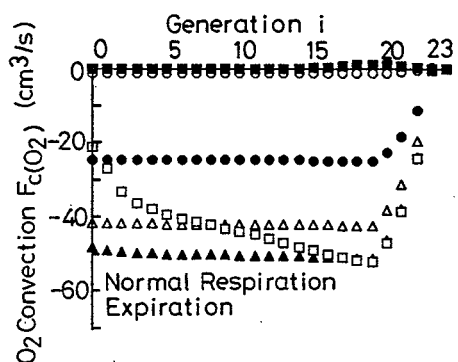




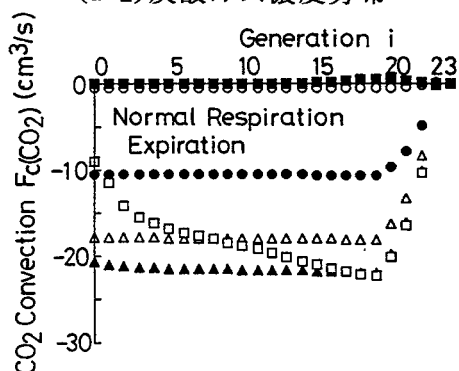
(a-1) 酸素ガス濃度分布



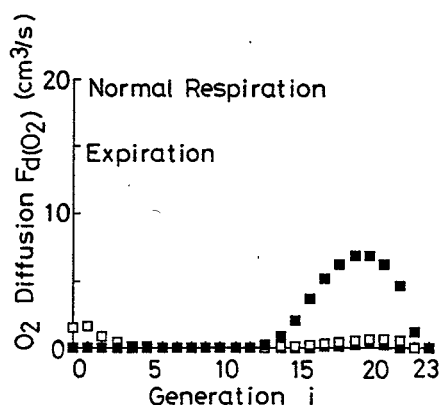
(a-2) 炭酸ガス濃度分布



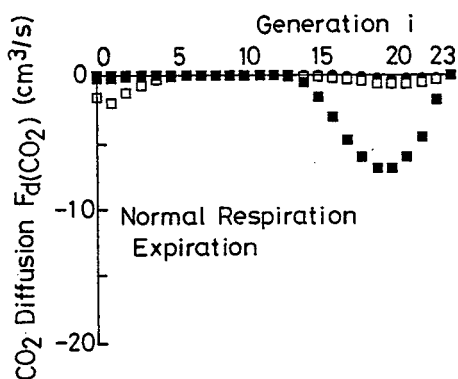
(b-1) 対流による酸素ガス輸送量



(b-2) 対流による炭酸ガス輸送量

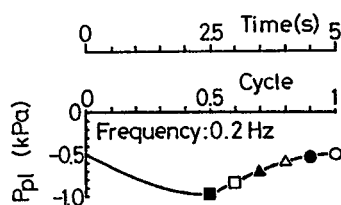


(c-1) 拡散による酸素ガス輸送量



(c-2) 拡散による炭酸ガス輸送量

図5-10 気道系内の酸素ガスおよび炭酸ガス輸送動態（呼気過程）



輸送は見られず、呼気開始とともに肺内の酸素ガスおよび炭酸ガスは、対流により外界に排出されている。したがって、図5-8 に示したように呼気過程では、肺胞酸素ガス濃度  $C_{al(O_2)}$  は単調に減少し、炭酸ガス濃度  $C_{al(CO_2)}$  は単調に増加している。

#### (4) 肺の換気能力の評価

図5-11は、胸腔内圧  $P_{p1}$  の全振幅  $A_{p1}$  を通常の呼吸状態と変えてシミュレーションを行い、定常な呼吸状態における一回換気量  $V_T$  と酸素ガスおよび炭酸ガス交換量  $F_{(O_2)}$ 、 $F_{(CO_2)}$  の関係を調べたものである。胸腔内圧  $P_{p1}$  の全振幅  $A_{p1}$  と一回換気量  $V_T$  の関係は図5-12に示すとおりであり、ここで設定した範囲では、一回換気量  $V_T$  はほぼ胸腔内圧の振幅  $A_{p1}$  に比例して増加する。このとき、胸腔内圧  $P_{p1}$  の上限値はいずれの場合も  $P_{up} = -0.49\text{kPa}$  ( $-5\text{ cmH}_2\text{O}$ )としている。ここでは静脈血のガス分圧を境界条件として、一定値に設定していることに注意する。すなわち、図5-11の示すガス交換量は、ここで設定した条件における肺の換気能力を表すものであり、実際の呼吸では、これによって得られる肺でのガス交換量と体内でのガス交換量との相互関係により血液中のガス分圧が変化する。このような肺呼吸と血液中のガス分圧の応答については、第8章で述べる。

図5-11をみると、換気量  $V_T$  の増加にともなう、酸素ガス摂取量  $F_{(O_2)}$  および炭酸ガスの排出量  $F_{(CO_2)}$  の増加傾向には顕著な相違が認められる。すなわち、通常呼吸時の換気量約  $500\text{ cm}^3$  よりそれが増加しても、酸素ガス摂取量の顕著な増加はみられない。これは、肺循環系で輸送され酸素ガスの大部分は血液中のヘモグロビンと結合されており、通常呼吸時における動脈血ではそれがほぼ飽和している状態にあるため、それ以上換気量が増加しても血液による酸素ガス輸送量が増加しないことが主な原因である。一方、ここで設定した範囲内では、血液中の炭酸ガス分圧と含有量の関係における飽和

はみられず、換気量が増加して、肺胞での炭酸ガス濃度（分圧）が減少すると、それにともない血液中から排出される炭酸ガス量も増加する。

つぎに、呼吸運動は通常呼吸時の場合と同じで、心臓から拍出される血液流量  $Q$  を変えたときのガス交換量を図5-13に示す。血液流量  $Q$  が増加すると、肺呼吸による酸素ガスの摂取量  $F_{(O_2)}$  および炭酸ガスの排出量  $F_{(CO_2)}$  は増加するが、この場合は換気量を増加させた前述の場合とは逆に、炭酸ガスの

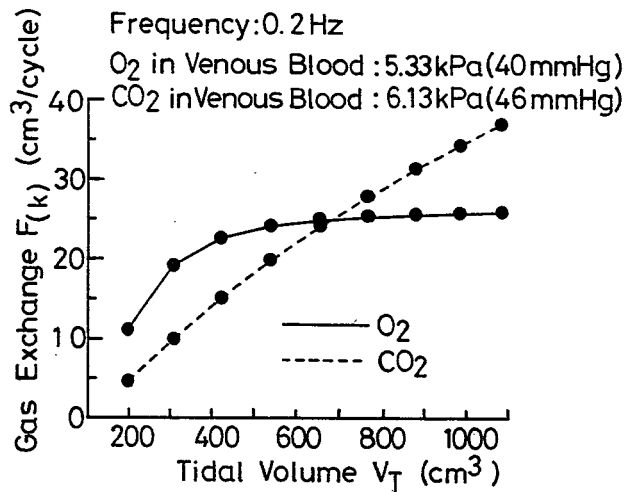


図5-11 一回換気量  $V_T$  とガス交換量の関係

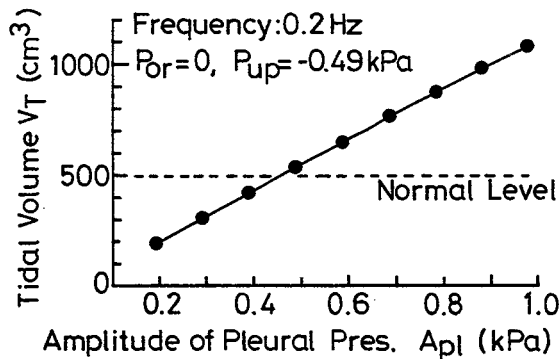


図5-12 胸腔内圧の振幅  $A_{pl}$  と一回換気量  $V_T$  の関係



排出量の増加率が酸素ガス摂取量のそれに比べて小さくなっている。換気量はいずれの場合も同一であるので、血液流量が増加して肺胞気-血液間のガス交換量が増すと、肺胞酸素ガス濃度（分圧）は低下し、炭酸ガス濃度（分圧）は増加する。このため、血液流量 $Q$ の増加に対するガス交換量の増加率は減少する。とくに炭酸ガスに対しては、肺胞でのガス濃度（分圧）の上昇が血液からの炭酸ガスの排出量に大きく影響している。

また、血液流量 $Q$ が増加し、血液が肺胞毛細管を通過する時間が短くなると、そこでガス交換が十分に実行されなくなることもこの原因として考えられるが、正常肺では呼吸膜のガス透過性が良いため、この影響は比較的小さいことが図5-14により確かめられる。図5-14は、血液が肺胞毛細管を通過する間に、血液中の酸素分圧 $p_{b(O_2)}$  および炭酸ガス分圧 $p_{b(CO_2)}$  が変化する様子を示したものである。実線で示す通常呼吸の状態( $Q=5600\text{cm}^3/\text{min}$ ) では血液が肺動脈から肺胞毛細管に流入すると、酸素ガス分圧は急激に上昇し、炭酸ガスの分圧はそれに比べて遅いが、肺静脈に達するまでの行程の約3分の1で、肺胞気のそれらのガス濃度に飽和する形となっている。このことは、

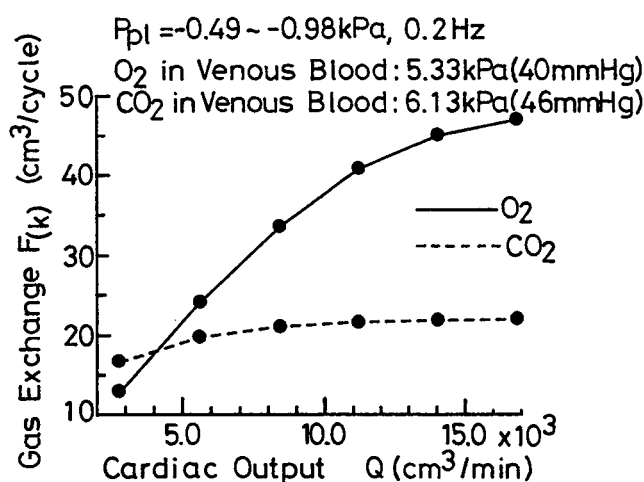
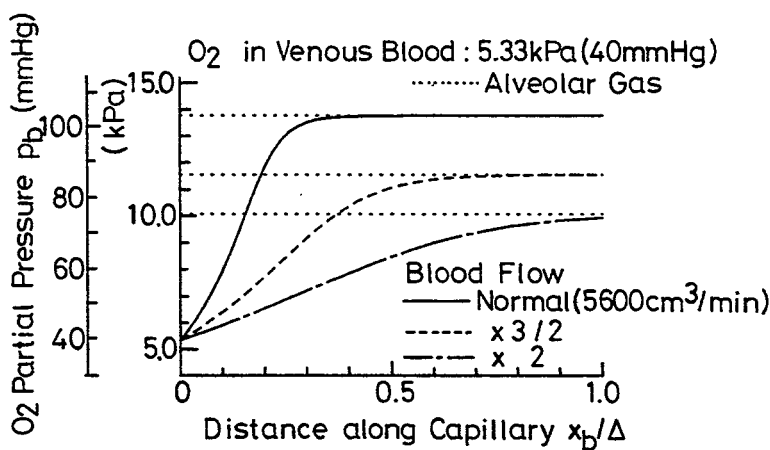
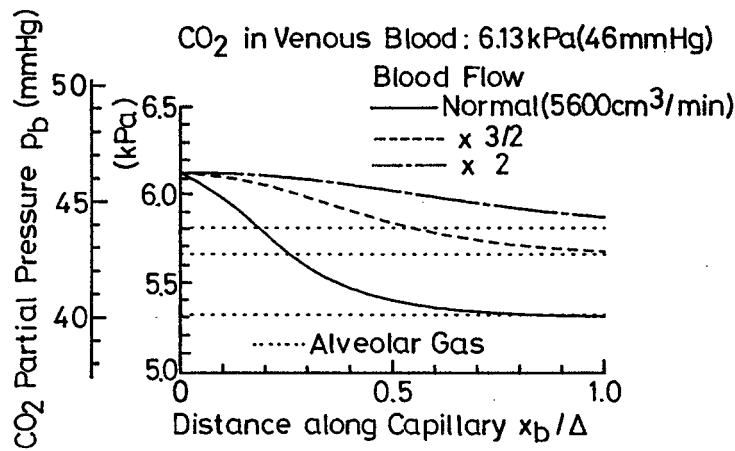


図5-13 血液流量 $Q$ とガス交換量の関係

血液が肺毛細管を通過する間のガス交換には時間的に余裕があり，点線( $Q=8400\text{ cm}^3/\text{min}$ ) および一点鎖線( $Q=11200\text{ cm}^3/\text{min}$ ) で示すように血液流量 $Q$ がある程度増加しても，各々の場合の肺胞気のガス濃度（分圧）に到達して血液が肺毛細管を通過していることがわかる。



(a)酸素ガス分圧の変化



(b)炭酸ガス分圧の変化

図5-14 肺毛細管内の血液ガス分圧の変化

## 5. 4 肺胞表面張力と肺の動力学特性

肺呼吸における換気機能は、換気量を介して肺の力学特性に支配されるところが大きい。肺胞隔壁に作用する表面張力は、その肺の力学特性を把握する上で重要な要因の一つである。ここでは、呼吸運動を表す動力学モデルに基づくシミュレーションを通じて、肺胞表面張力が肺の力学特性に与える影響について調べる。

### (1) 表面張力と摘出肺の力学特性

シミュレーションに際しては、人間の摘出肺に大気中で体積変化を与える場合を想定し、以下のように条件を設定する。肺実質に弾性力による応力の作用していない自然状態 $\lambda = 1$ で肺が静止した状態を初期条件として与え、境界条件として、胸腔内圧 $P_{p1}$ を大気圧で一定( $P_{p1} = 0$ )とし、肺体積 $V$ が $2600\text{cm}^3 \sim 5000\text{cm}^3$ の範囲で周期的に変化するように、口腔での流速 $v_{or}$ を $-297\text{cm/s}$ から $297\text{cm/s}$ に周波数 $0.1\text{ Hz}$ で正弦波状に変化させる。これにより、気管先端での圧力 $P_{or}$ と肺体積 $V$ との関係(以後、 $P_{or}-V$ 関係)をシミュレーションにより求めることができる。

表面張力モデルにおいて表面張力の上限値を $\gamma_u = 45\text{mN/m}$ 、下限値を $\gamma_l = 2\text{mN/m}$ とし、ヒステリシスの特徴を表すパラメタ $a$ の値を(A)  $a = 3$ 、(B)  $a = 10$ とした場合に、シミュレーションにより得られる $P_{or}-V$ 関係を図5-15に示す。これらの表面張力の上・下限値は、3. 2節(2)の図3-2で示した健康時の表面張力特性を参考として設定したものである。また、表面張力を無視した場合(C)  $\gamma = 0$ の結果も合わせて示しておく。図5-16は、表面張力の変化を考慮した場合(A)および(B)の肺胞の表面積率 $\Lambda$ と表面張力 $\gamma$ の関係を示したものである。これらの結果は、シミュレーションを開始してからほぼ定常な $P_{or}-V$ 関係が得られる60秒(2400step)後の変化の様子を表してる。

表面張力が作用しない場合(C) の  $P_{or}-V$  関係におけるヒステリシスは、気道内のガス流れによる粘性損失や分岐損失によるものである。これらのエネルギー損失に、図5-16に示すような表面張力の表面積変化に対するヒステリシスが加わる場合(A)，(B) では、 $P_{or}-V$  関係のヒステリシス面積が飛躍的に増大しており、ここで設定した周波数における摘出肺の膨脹・収縮過程のエネルギー損失の大部分は、表面張力の変化によるものであることが確認で

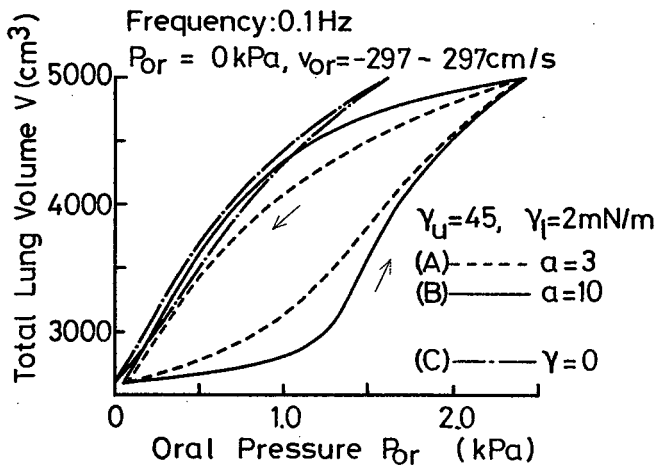


図5-15 摘出肺の口腔内圧  $P_{or}$  と体積  $V$  の関係

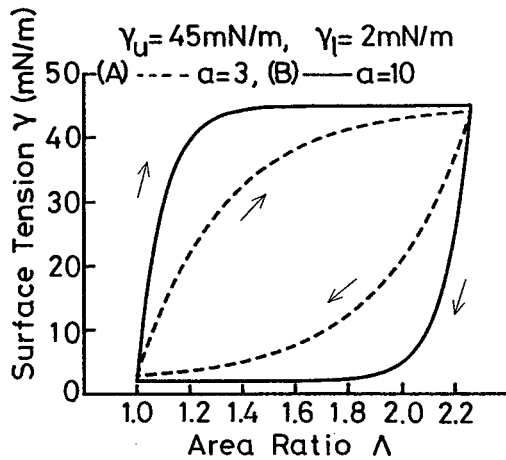


図5-16 表面積率  $\Lambda$  と表面張力  $\gamma$  の関係

きる。このような表面張力が作用する場合としない場合の  $P_{or} - V$  線図の全体的な傾向は、摘出肺による実験結果 [Bachofen, 1970, 1990] と同様の傾向を示しており、3. 3 節で提案した表面張力モデルが、摘出肺の表面張力特性を定性的によく表していることが推測される。

図5-16に示すように表面張力  $\gamma$  が急激に変化して飽和する場合(B) では、表面張力変化が大きい膨脹・収縮過程の初期において、図5-15に示すように  $P_{or} - V$  線図の勾配は場合(A) より小さくなる。その後、表面張力  $\gamma$  が飽和するとその勾配は急激に増加し、表面張力の変化率が肺の弾性特性に与える影響の大きいことを示している。場合(B) の膨脹過程の  $P_{or} = 1.5\text{kPa}$  付近で見られる圧力変化に対する肺体積  $V$  の急激な変化は、胸腔内圧を動力源とする実際の呼吸運動における力学的な安定性からみれば適しておらず、生体内では表面張力が比較的緩やかに変化する場合(A) の場合の方が合理的であると考えられる。しかし、摘出肺の実験によるとヒステリシスループが大きい場合(B) に近い結果が報告されていることから [Bachofen, 1970, 1990], *in vivo* と *in situ* では当然予想されるように肺サーファクタントの状態が異なることが示唆される。一つの仮定として、生体内では、場合(B) のように表面張力が飽和することを妨げるような自己調節機構が働いている可能性があることを指摘しておく。

## (2) 表面張力変化による肺の安定化機構

前節に示した場合(A) と、表面張力を一定値  $\gamma = 20\text{mN/m}$  とした場合(D) とを考える。前節と同じ条件で  $0.1\text{Hz}$  で肺体積が周期的に変化するように、口腔での流速  $v_{or}$  を正弦波状に与える。このときの呼吸1サイクルにおいて肺実質に作用する巨視的応力に対して、組織の弾性応力  $\sigma_o$  と表面張力による応力  $\sigma_s$  について図5-17に示す。このとき、口腔での圧力  $P_{or}$  は、場合(A) で  $0.079\text{kPa}$  から  $2.405\text{kPa}$ 、場合(D) で  $0.537\text{kPa}$  から  $1.977\text{kPa}$  の範囲で変動

しており、その圧力振幅はそれぞれ2.33kPa および1.44kPa で、後者の表面張力が一定の場合(D)の方が場合(a)より小さくなっている。

表面張力による応力 $\sigma_s$ は肺実質の伸び率 $\lambda$ に反比例するので、表面張力が一定の場合(D)では、図5-17に示すように肺が膨張するほどそれに抵抗する応力 $\sigma_s$ は小さくなり、逆に肺が収縮するほど応力 $\sigma_s$ は大きくなる。これは、組織の弾性特性とは逆の性質を示し、同一の換気量を得るのに要する圧力振幅を低下させる点で呼吸運動に対しては有利であるが、力学的に安定な呼吸状態を維持する点で合理的でない。一方、肺サーファクタントの活性により、表面張力が肺の膨張・収縮に対して、図5-16に示したように特徴づけられる場合(A)では、収縮時に表面張力による応力が弱められて肺の虚脱

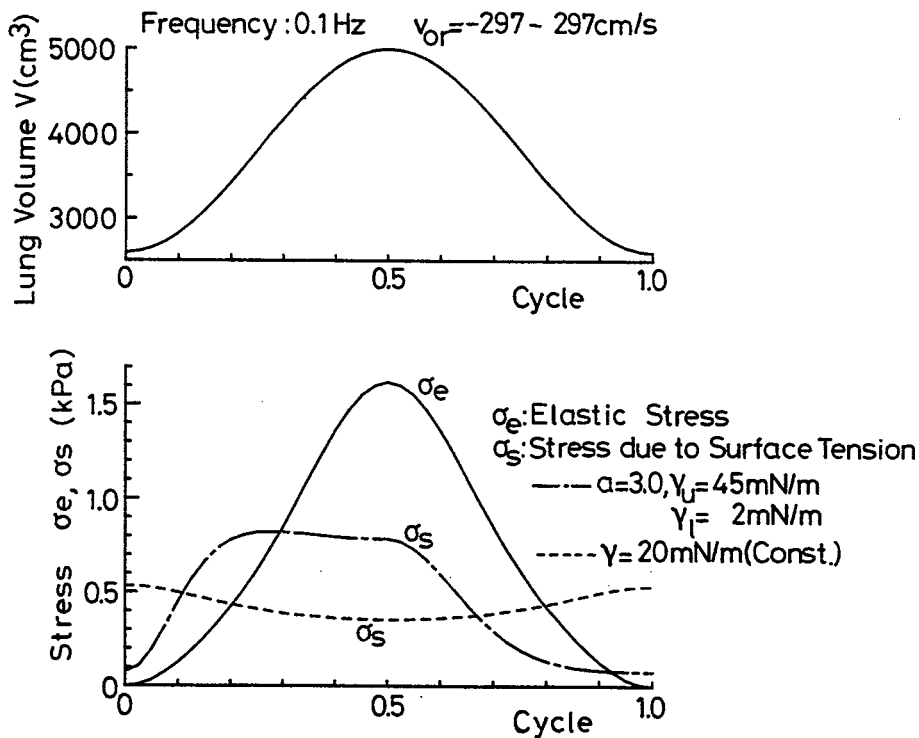


図5-17 肺実質に作用する巨視的応力の変化

(弾性力による応力 $\sigma_e$ と表面張力による応力 $\sigma_s$ 。)

が防止され、膨脹時にはそれが高められて過膨脹を防ぐことになる。生体内では、このように適度に表面張力が変化することにより、力学的に安定な呼吸状態が実現されることがシミュレーション結果から推測される。

### (3) 表面張力による肺の不安定現象

肺実質は圧縮に対する弾性抵抗が小さいので[Fung, 1975a]，自然状態( $\lambda = 1$ )より肺が収縮すると、表面張力による収縮力により、肺は力学的に不安定な状態となる。図5-18は、肺体積が自然状態 $V = 2600\text{cm}^3$ を中心に換気量 $1000\text{cm}^3$ で変動するように、口腔流速 $v_{or}$ を $-123\text{cm/s}$ から $123\text{cm/s}$ に周波数 $0.1\text{Hz}$ の正弦波状に与えたときのシミュレーション結果である。ここでは、肺体積が自然状態以下のときは、弾性応力が作用しないものと仮定している。また、表面張力モデルでパラメタを $a = 3.0$ ，表面張力の上限値を $\gamma_u = 45\text{mN/m}$ とし、下限値を $\gamma_l = 2\text{mN/m}$ とした場合(E)および $\gamma_l = 20\text{mN/m}$ とした場合(F)を考える。前者は3.2節(2)に示した健康時、後者はRDS時の表面張力の上・下限値を参考として設定している。

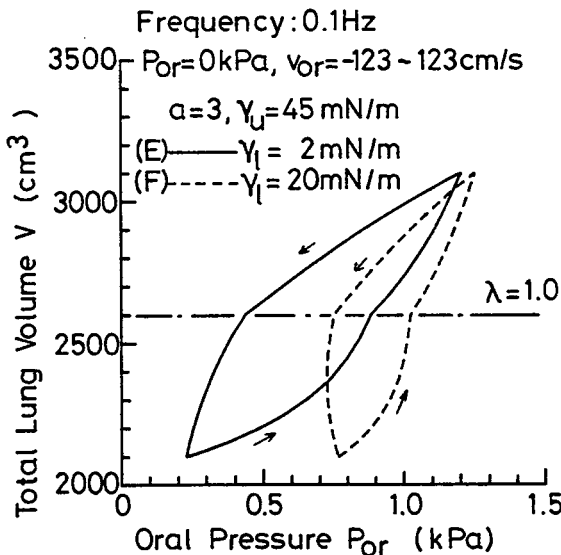


図5-18 自然状態近傍における圧力 $P_{or}$ —肺体積 $V$ 関係

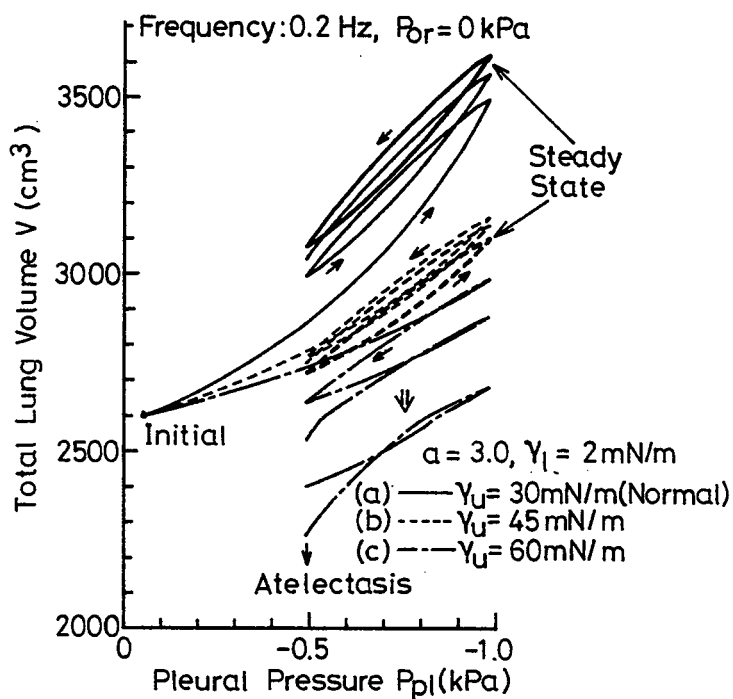
図5-18をみると、場合(E) に比べて表面張力の下限值  $\gamma_l$  の値が大きい場合(F)の方が、呼気過程における自然状態以下の領域で  $P_{or}-V$  線図の傾きが極端に大きくなり、それが負の値になることもある。これは、肺が力学的に不安定な状態であることを示しており、肺の虚脱はこのような状況に相当するものと考えられる。また、相対的に高い表面張力が作用している場合(F)では、場合(E) と同一の肺体積変化を得るために高い圧力を要しており、RDS はこのような場合であると考えられる。

#### (4) 通常呼吸近傍での表面張力の影響

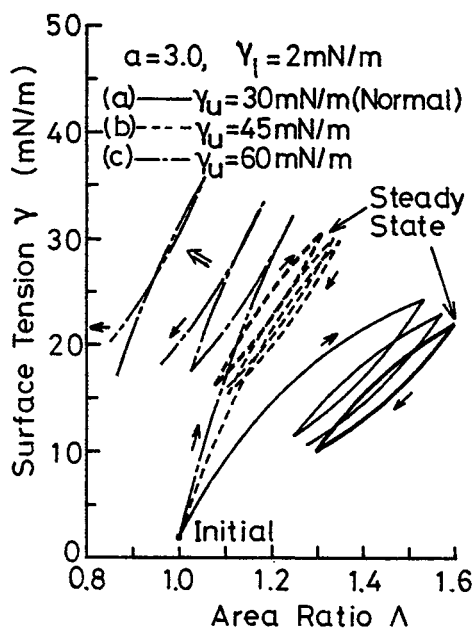
表面張力モデルで  $a = 3.0$ ,  $\gamma_u = 30 \text{ mN/m}$ ,  $\gamma_l = 2 \text{ mN/m}$  とする正常肺を想定した場合(a) を基準として、表面張力の上限值  $\gamma_u$  のみが  $45 \text{ mN/m}$  および  $60 \text{ mN/m}$  と高くなる場合(b) および(c) と、下限値  $\gamma_l$  のみが  $10 \text{ mN/m}$  および  $20 \text{ mN/m}$  と高くなる場合(d) および(e) について考える。その他の環境は、5.2節で述べた通常呼吸時と同じ条件に設定してシミュレーションを行う。シミュレーションを開始してからの胸腔内圧  $P_{pl}$  と肺体積  $V$  の関係、および肺胞表面積率  $\Lambda$  と表面張力  $\gamma$  の関係をそれぞれ図5-19, 5-20に示す。

正常な場合(a) より表面張力の上限值  $\gamma_u$  が高くなる場合(b), (c) も、下限値  $\gamma_l$  が高くなる場合(d), (e) も、表面張力の上・下限値の中央値  $\gamma_m = (\gamma_u + \gamma_l) / 2$  が上昇するため、呼吸時の肺体積のレベルは、場合(a) に比べて全体的に低下し、場合(c) および(e) では、安定な呼吸状態には至らずに肺は虚脱する傾向を示している。表面張力の上限值  $\gamma_u$  が上昇する場合(b) では、表面張力の変動範囲が大きくなるため、場合(a) に比べて換気量  $V_T$  が低下しており、さらに表面張力の上限值が高くなる場合(c) で肺は不安定な状態となっている。これに対し、下限値  $\gamma_l$  が上昇する(d) の場合では、表面張力の変動範囲は小さくなるため、場合(a) に比べて換気量  $V_T$  が増加している。これは、外面的には換気機能が向上していることを意味し



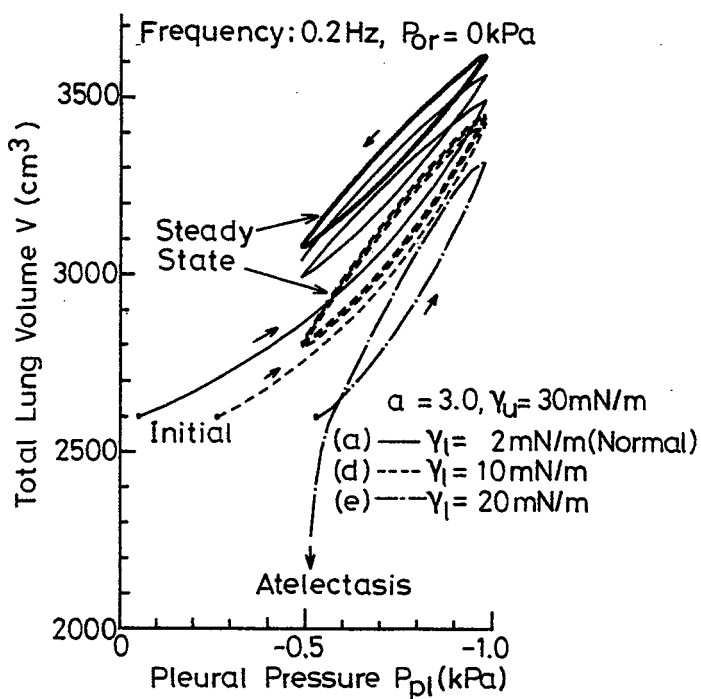


(a) 胸腔内圧  $P_{pl}$  - 肺体積  $V$  関係

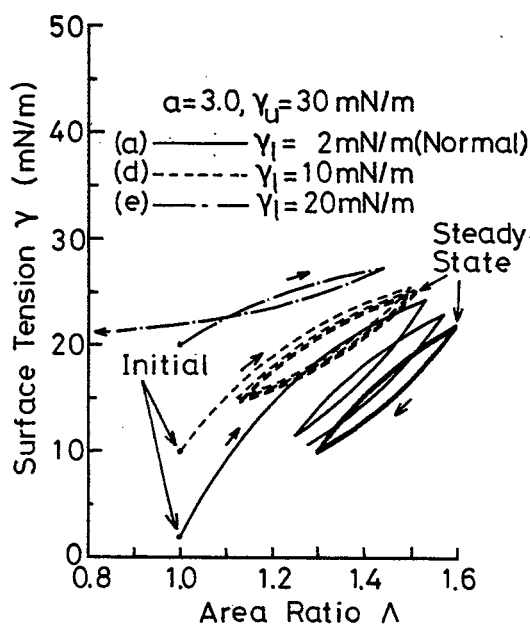


(b) 表面積率  $\Lambda$  - 表面張力  $\gamma$  関係

図5-19 表面張力の上限值  $\gamma_u$  が上昇したときの呼吸動態



(a) 胸腔内圧  $P_{pl}$  - 肺体積  $V$  関係



(b) 表面積率  $\Lambda$  - 表面張力  $\gamma$  関係

図5-20 表面張力の下限値  $\gamma_l$  が上昇したときの呼吸動態

ているが、さらに表面張力の下限值が増加する場合(e) にみられるように、肺は不安定となり、虚脱する傾向にある点が興味深い。

つぎに、表面張力の上限値を  $\gamma_u = 30\text{mN/m}$ 、下限値を  $\gamma_l = 2\text{mN/m}$  とし、表面張力の変化率を決めるパラメタ  $a$  を変えた場合についてシミュレーションを行った。定常な呼吸状態におけるパラメタ  $a$  と換気量  $V_T$  の関係を図5-21に示す。通常呼吸時のように、表面張力とその上下限值に飽和しない場合では、表面積変化に対する表面張力の変化率は換気量に影響を及ぼし、それが大きくなると換気量が著しく低下することがわかる。

第3章で述べたように、肺サーファクタントの異常が表面張力を上昇させることは事実であるが、それが肺呼吸に与える力学的な影響を考える場合は、表面張力の大きさのみならず、その変動幅や変化率についての検討も必要であることが、これらのシミュレーション結果から示唆される。

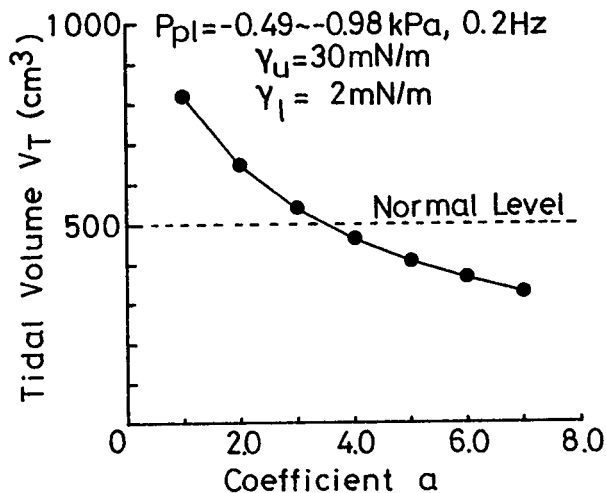


図5-21 表面張力の変化率が変化した場合の一回換気量  $V_T$  の応答

## 5. 5 おわりに

肺呼吸システムを構成する個々の力学因子を統合し、モデルに含まれるパラメタを設定して系の応答を調べる順問題的アプローチとして、肺呼吸のシミュレーションを行った。まず、これまでに報告されている正常肺を表す物性値を用いて、通常呼吸を想定したシミュレーションを行った。シミュレーションから得られる呼吸量やガス交換量などの呼吸諸量は実測値に近い値を示しており、提案したモデルの妥当性が示された。つぎに、気道系内や肺胞内の力学特性などの実際には測定が困難な内面的な状態がシミュレーションを通じてどのように表されるかを示し、通常呼吸時の気道系内のガス輸送動態などについて検討した。実測可能な呼吸諸量は外見的な呼吸状態を示すものであるが、これらのシミュレーション結果は生体内での現象を予測する上で貴重な情報を提供している。また、モデルに含まれるパラメタを操作することにより、呼吸機能に与える種々の因子について検討した。ここでは肺の力学物性を支配する要因の一つとして、肺胞隔壁に作用する表面張力に着目した。肺内での測定が困難なこの表面張力特性を総合的な視野から評価するために、呼吸運動を表すシミュレーションを行い、表面張力の大きさのみならず、その肺胞表面積依存性も肺呼吸の力学特性に大きく影響を与えることを、シミュレーションから得られる数値情報をもとに考察した。

これらの結果は、臨床的に有益な情報を提供するまでには至っていない。しかしながら、種々の状況を想定したときの肺呼吸システムの詳細な力学的挙動を、数理モデルに基づくシミュレーションを通じて調べることで、実際には直接観測することが困難な情報を得ることが可能となる。新しい仮説、効果的な実験方法の提案が促され、それに基づくデータから肺呼吸システムの詳細がさらに明らかにされていくという反復的な発展への基礎を本章での考察は与えるものである。

## 第6章 個体別シミュレーションに基づく肺呼吸モデルの パラメタ同定

### 6. 1 はじめに

肺の第一の機能はガス交換にあるが、それは呼吸運動に支配されるところが大きく、肺の力学的挙動を把握することは、呼吸機能を評価する基礎として臨床的にも重要である。ここでは摘出肺の力学的挙動に着目し、提案した肺呼吸モデルの中でも呼吸運動を表す動力学モデルについて検討する。

肺実質の弾性特性[Vawter, 1979; Zeng, 1987]や、肺胞の気液界面に作用する表面張力[Clements, 1965; Schürch, 1978; Enhorning, 1977]，気道系内のガス流れ[Pedley, 1971; Jaffrin, 1974] など、呼吸現象を構成する個々の要因に対する実験的検討はこれまでに多くなされている。しかしながら、肺は形態的、機構的に複雑であり、肺呼吸システムを構成する力学的要因を完全に孤立化し、肺呼吸モデルに含まれるすべてのパラメタを、このような分析的アプローチのみにより求めることは極めて困難である。種々の要因から構成される呼吸現象の力学的構造をより詳細に解明するためには、システム全体の力学特性と個々要因の特性とを対応させ、総合的にそれらを評価する必要がある。

前章までに示した数理モデルに基づくシミュレーション手法では、肺組織の弾性特性のようにin vitroで計測される個々の要因の特性と、肺の圧力-体積関係などのin situ の状態で測定されるシステム全体の特性を統合し、肺内での直接的な測定が困難な要因を特徴づけるモデルに含まれるパラメタを同定することにより、系の力学的構造を明らかにしていくことが可能である。また、各要因の力学特性には個体差が存在するが、シミュレーションでは個体別に測定されたパラメタを用いることにより、それを考慮した系の取

扱いが可能である。

本章では、まず、家兎の摘出肺の圧力－体積関係と、その肺組織片の弾性特性を測定する。それらの実験結果と、摘出肺の呼吸運動を表す動力学モデルに基づくシミュレーションとから、個々の試料に対してモデルに含まれる未知パラメタを同定する。その目的は、同定されたパラメタを用いた個別別シミュレーションを通じて、肺呼吸の動力学モデルの更なる検証を行うとともに、肺胞隔壁に作用する表面張力など、肺内での直接的な測定が困難な要因を含めて、系の動力学特性を明らかにしていくことである。

## 6. 2 摘出肺の力学特性の測定

摘出肺の全体的な力学特性を表す圧力－肺体積関係と、その関係を支配する要因の一つである肺組織の弾性特性を個別別に測定する。

### (1) 摘出肺の $P_{pi} - \Delta V$ 特性

体重約 3 kg の日本白色家兎から肺を摘出し、図6-1 に示す胸郭系を想定した密閉容器の中に設置する。気管先端は、流量計 (Dynascience社製 PNEUMO-

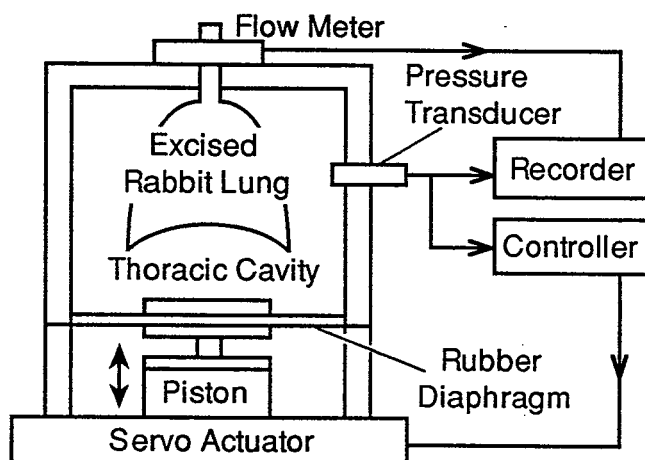


図 6-1 摘出肺の圧力－体積関係測定装置

TACHOGRAPH, Model i/a 7317とValidyne社製圧力トランスデューサ Model 145-871-14を併用)を介して大気中に開放し、計測した流量を積分することにより肺体積の変化量 $\Delta V$ を求める。容器の底部は横隔膜を想定したゴムでできており、これを電気油圧サーボ試験機(東京衝機製造所PSA-01)で駆動して、胸腔に対応する容器内の圧力 $P_{p1}$ を任意の周期関数形に変化させる。この圧力は、容器上面に取り付けた圧力センサ(Sen-Sym 社製SCX01DN)を用いて測定する。計測におけるサンプリングタイムは5.4msで、時間を介して、胸腔内圧 $P_{p1}$ と肺体積変化量 $\Delta V$ の関係(以下、 $P_{p1}-\Delta V$ 関係)を得る。

実験には5羽の日本白色家兎を用い、それぞれ試料I~Vとする。胸腔内圧は正弦波状に変化させ、その周波数と振幅を変えて測定を行う。ここでは、胸腔内圧の上限値を-0.49kPaとし、変動幅 $\bar{P}_{p1}$ をCase (A)0.49kPa, (B)0.98 kPa, (C)1.47kPa の3通りに設定した。 $P_{p1}-\Delta V$ 関係は、図6-2 に示すようなヒステリシスを示す。このループの特徴を表す値として、肺体積の変動幅(一回換気量) $\bar{V}$ と、ヒステリシス面積 $H$ を求める。周波数が0.2Hzと5

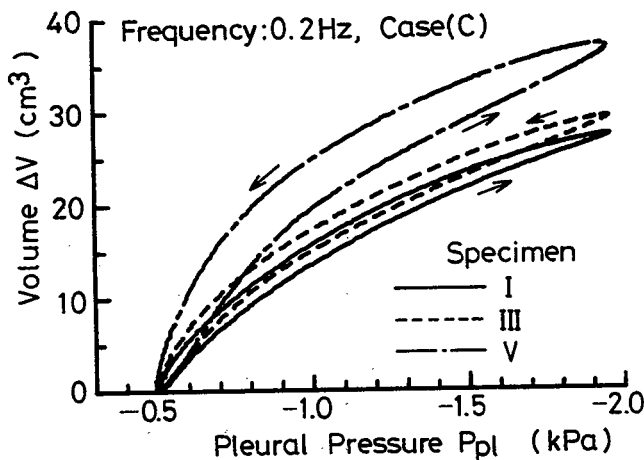


図6-2 摘出肺の胸腔内圧 $P_{p1}$ —肺体積変化量 $\Delta V$ 関係の測定例

Hzにおける結果を表6-1 に示す。なお、これらの値を求める際には、測定された時系列データに対して、移動区間11点（54msに相当）を3次関数で移動平均を取る平滑化処理を行っている。

## （２）肺組織の弾性特性

$P_{p1} - \Delta V$  試験終了後、各試料を凍結し、下葉の中央部から組織片（約20×20×3mm）をマイクロームで切り出す。Vawterら[1978]の試験装置を参考に作成した二軸の負荷装置（図6-3）を用いて、組織の弾性特性を調べる。肺組織に表面張力が作用しないように、実験は生理食塩水中で行う。正方形の組織片の面内各軸（xおよびy）方向に与える引張り荷重を荷重計（シンボ工業製、DFG-0.2K）で測定し、試験片表面にインディアンインクで描いたドット（25点）の移動をCCDカメラで撮影する。両軸方向には、ほぼ等しい荷重

表6-1 摘出肺の力学特性

(Case(A)  $\bar{P}_{p1} = 0.25\text{kPa}$ , Case(B)  $\bar{P}_{p1} = 0.49\text{kPa}$ , Case(C)  $\bar{P}_{p1} = 0.74\text{kPa}$ )

Frequency : 0.2Hz

| Specimen | Tidal volume $\bar{V}$ (cm <sup>3</sup> ) |         |         | Hysteresis area H(μJ) |         |         |
|----------|-------------------------------------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|
|          | Case(A)                                   | Case(B) | Case(C) | Case(A)               | Case(B) | Case(C) |
| I        | 12.7                                      | 20.3    | 27.3    | 0.41                  | 1.25    | 2.64    |
| II       | 12.4                                      | 18.3    | 23.6    | 0.49                  | 1.20    | 2.66    |
| III      | 14.7                                      | 22.3    | 29.2    | 0.48                  | 1.43    | 2.91    |
| IV       | 18.5                                      | 27.5    | 34.9    | 0.73                  | 1.87    | 3.44    |
| V        | 20.1                                      | 29.3    | 37.1    | 1.28                  | 3.79    | 6.62    |

Frequency : 5Hz

| Specimen | Tidal volume $\bar{V}$ (cm <sup>3</sup> ) |         |         | Hysteresis area H(μJ) |         |         |
|----------|-------------------------------------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|
|          | Case(A)                                   | Case(B) | Case(C) | Case(A)               | Case(B) | Case(C) |
| I        | 8.7                                       | 13.9    | 17.8    | 2.03                  | 6.15    | 11.8    |
| II       | 8.2                                       | 12.6    | 16.1    | 1.81                  | 4.77    | 8.99    |
| III      | 9.4                                       | 14.4    | 18.1    | 2.31                  | 6.26    | 11.6    |
| IV       | 10.0                                      | 15.8    | 19.6    | 2.70                  | 7.82    | 14.0    |
| V        | 10.8                                      | 16.1    | 19.5    | 3.28                  | 8.43    | 14.2    |



が作用するようになっており、定常状態に達するまで、荷重を準静的に繰り返し変化させる。組織片を装置に装着する以前に生理食塩水中に放置した状態を、組織に弾性応力の作用しない自然状態とする。

試料Ⅰ，Ⅲ，Ⅴにおけるx軸方向の伸び率 $\lambda_x$ とLagrange応力 $T_x$ の関係を図6-4に示す。y軸方向に対しても同様に、 $\lambda_y$ と $T_y$ の関係が得られる。

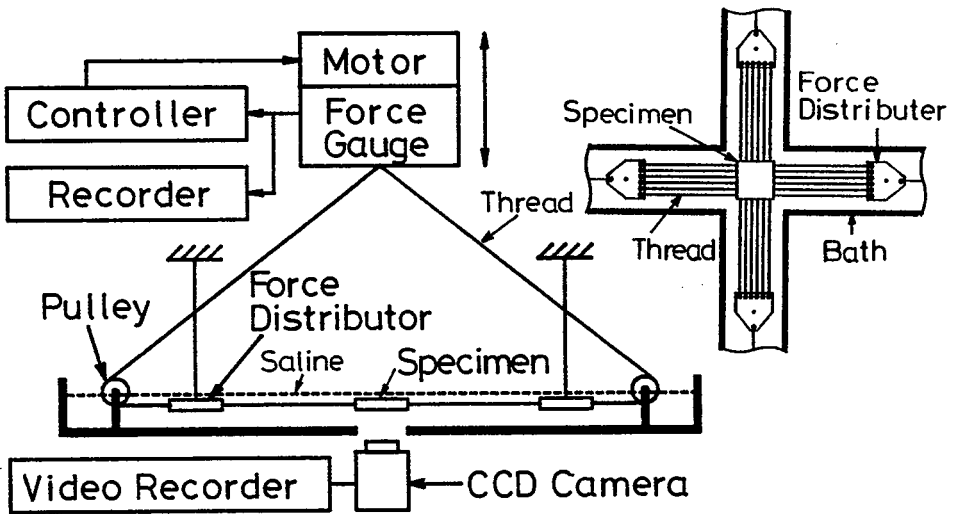


図6-3 2軸引張り負荷装置

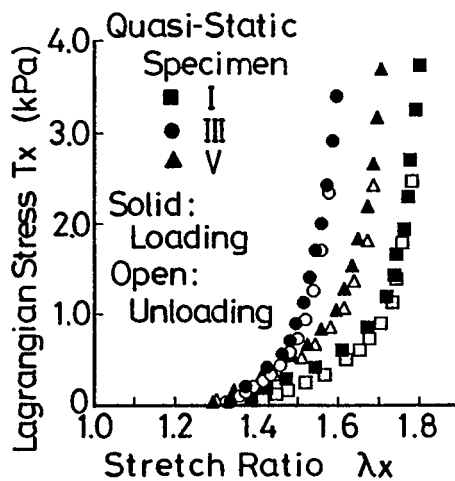


図6-4 繰返し負荷に対する肺組織の弾性特性

負荷時および除荷時で経路差が見られるが、その差は比較的小さいので、負荷時の応力-伸び率の関係を用いて弾性特性を定めることにする。

Tai ら[1981]は肺実質組織の均質性と等方性について調べ、巨視的に見れば、肺実質から試験片を切り出す部位や方向による機械的特性の相違が小さいことを報告している。ここでは、肺実質の均質性と等方性を仮定し、付録A 1に示したFung[1975]の疑似ひずみエネルギー関数に基づき、肺組織の力学特性を記述する。測定されたM組の伸び率 $\lambda_{xm}^{(e)}$ 、 $\lambda_{ym}^{(e)}$  ( $m=1, 2, \dots, M$ )を用いて、式(A1-2)から計算されるLagrange応力 $T_{xm}^{(t)}$ 、 $T_{ym}^{(t)}$ と、測定されたLagrange応力 $T_{xm}^{(e)}$ 、 $T_{ym}^{(e)}$ との誤差の二乗和R

$$R = \sum_{m=1}^M \{ (T_{xm}^{(e)} - T_{xm}^{(t)})^2 + (T_{ym}^{(e)} - T_{ym}^{(t)})^2 \} \quad (6-1)$$

が最小となるように、個々の試料について材料定数 $c$ 、 $\alpha_1 (= \alpha_2)$ および $\alpha_3$ を求める。このとき、各 $\lambda_{xm}^{(e)}$ 、 $\lambda_{ym}^{(e)}$ について、平面応力状態 $T_z = 0$ を満たすように、 $z$ 軸方向の伸び率 $\lambda_{zm}$ を決定している。各試料に対して得られた材料定数を表6-2に示す。また、試料I、III、Vに対して、

表6-2 肺組織の材料定数

| Specimen | $c$ (Pa) | $\alpha_1 = \alpha_2$ | $\alpha_3$ |
|----------|----------|-----------------------|------------|
| I        | 19.1     | 1.48                  | 0.117      |
| II       | 22.1     | 1.75                  | 0.411      |
| III      | 39.7     | 1.90                  | 0.509      |
| IV       | 106      | 0.824                 | 0.152      |
| V        | 62.5     | 1.35                  | 0.316      |

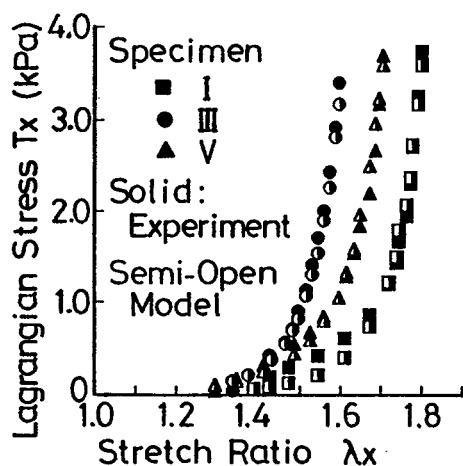


図6-5 モデルにより表される肺組織の弾性特性と実験値との比較

これらの材料定数と測定された伸び率 $\lambda_{xm}^{(e)}$  ,  $\lambda_{ym}^{(e)}$  から求められる伸び率 $\lambda_x$  とLagrange応力 $T_x$  との関係を, 実験値と比較して図6-5 に示す.

### 6. 3 シミュレーションによる力学特性の統合

前節で測定した摘出肺のシステム全体の力学特性と, 肺組織の弾性特性などの構成要因を統合する数理モデルに基づくシミュレーションとを組合わせて, 直接的に測定することが困難な要因に対するモデルに含まれるパラメタを個体別に同定する手順について述べる.

#### (1) 同定するパラメタと仮定

シミュレーションで用いるパラメタの中で, 肺内で直接的に正確な測定が困難であるパラメタとして, 自然状態の肺体積 $V_0$ と表面張力のヒステリシスの特徴を表す表面張力モデルのパラメタ $a$ , および気道系内のガス流れ特性を支配する気道分岐点の圧力損失係数 $\zeta$  ( $=\zeta_1$ ) の同定を試みる. そのために以下の仮定をおく.

- (a) ウサギ肺の気道形態として, 人間の気道形態を表すWeibel [1963]の対称二分枝分岐モデルを修正し, 各気道の長さおよび半径を人間の場合の3分の1とし, 世代数を17世代とする.
- (b) これまでの報告 [Schürch, 1978, 1982; Smith, 1986]を参考に, 表面張力の上限値は $\gamma_u = 30 \text{ mN/m}$ , 下限値は $\gamma_l = 2 \text{ mN/m}$ とする.
- (c) 肺実質の理想化モデルにおける肺泡一辺の長さは $\Delta = 100 \text{ }\mu\text{m}$ とする.
- (d) 肺組織の粘弾性の影響は無視する.

#### (2) パラメタの同定手順

各試料で測定された肺組織の材料定数 $c$ ,  $a_1$  ( $=a_2$ ) および $a_3$  を用い, 口腔内圧および胸腔内圧 $P_{pl}$ は実験条件と一致するように設定して個体

別シミュレーションを行う。各々の試料について、胸腔内圧  $P_{p1}$  の振幅条件の異なる Case(A), (B), (C) の 3 種類の  $P_{p1} - \Delta V$  関係 ( $k=1, 2, 3$ ) における一回換気量とヒステリシス面積を求め、これらの値と表 6-1 に示した実験値とからモデルに含まれるパラメタを同定する。すなわち、シミュレーションにより得られる  $P_{p1} - \Delta V$  ループの一回換気量およびヒステリシス面積を、それぞれ  $\bar{V}_k^{(s)}$ ,  $H_k^{(s)}$  とし、それらの実験値を  $\bar{V}_k^{(e)}$ ,  $H_k^{(e)}$  とする。これらの一回換気量およびヒステリシス面積の実験値に対するシミュレーション値の相対誤差  $R_{V, k}$  と  $R_{H, k}$  を、それぞれ

$$R_{V, k} = (\bar{V}_k^{(e)} - \bar{V}_k^{(s)}) / \bar{V}_k^{(e)} \quad (6-2)$$

$$R_{H, k} = (H_k^{(e)} - H_k^{(s)}) / H_k^{(e)} \quad (6-3)$$

と定義する。各試料（個体）毎に、Case(A), (B), (C) の 3 種類の圧力振幅 ( $k=1, 2, 3$ ) に対するこれらの誤差の二乗和

$$\left. \begin{aligned} R_{VH} &= \sum_k R_{VH, k} \\ R_{VH, k} &= (R_{V, k}^2 + R_{H, k}^2) \end{aligned} \right\} \quad (6-4)$$

が最小となるように、着目するパラメタを同定する。

## 6. 4 個体別シミュレーションによるパラメタの同定とその検証

### (1) 低周波数におけるパラメタの同定

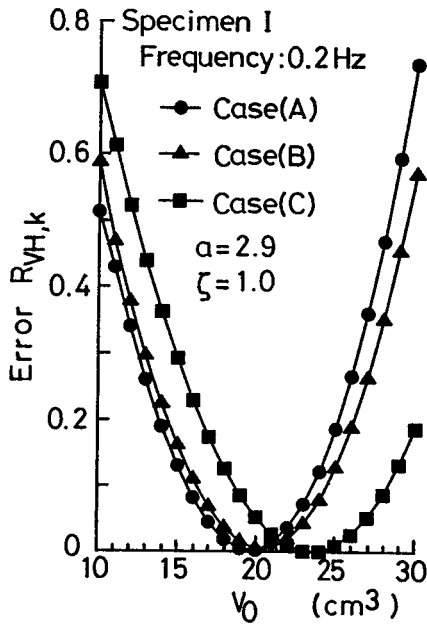
まず、気道系内のガス流れが  $P_{p1} - \Delta V$  特性に与える影響が比較的小さい、胸腔内圧変化の周波数を 0.2Hz とした場合を考える。この場合、圧力損失係数は  $\zeta=1.0$  と仮定してシミュレーションを行うが、この値が同定結果に与える影響は小さいことを確認している。したがって、上述した手順により、実験結果からシミュレーションモデルにおける自然状態の肺体積  $V_0$  および表

面張力モデルのパラメタ  $a$  を同定する。

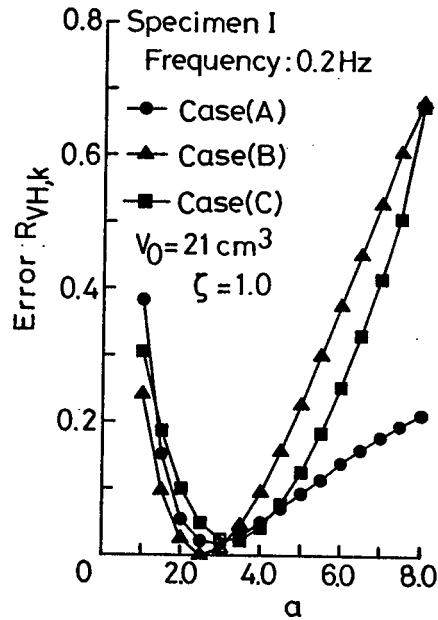
各試料に対して得られた自然状態の肺体積  $V_0$ 。および表面張力モデルのパラメタ  $a$  の値と、このときの各Caseにおける一回換気量およびヒステリシス

表6-3 周波数が0.2Hz の時の同定パラメタと実験値に対する誤差

| Specimen | $V_0$<br>( $\text{cm}^3$ ) | $a$ | Error of tidal volume<br>$R_{v,k}$ (%) |         |         | Error of hysteresis area<br>$R_{H,k}$ (%) |         |         |
|----------|----------------------------|-----|----------------------------------------|---------|---------|-------------------------------------------|---------|---------|
|          |                            |     | Case(A)                                | Case(B) | Case(C) | Case(A)                                   | Case(B) | Case(C) |
| I        | 21                         | 2.9 | 2.8                                    | -2.6    | -10.5   | 11.3                                      | 7.6     | -12.8   |
| II       | 22                         | 3.1 | -2.6                                   | -1.4    | -6.9    | 18.5                                      | 6.4     | -20.5   |
| III      | 26                         | 2.7 | 2.8                                    | -0.1    | -8.7    | 13.3                                      | 12.1    | -12.9   |
| IV       | 18                         | 1.7 | 1.4                                    | 0.1     | -4.0    | 3.4                                       | 5.4     | -8.5    |
| V        | 37                         | 3.9 | -3.8                                   | 9.3     | 9.0     | -13.1                                     | 3.3     | 3.2     |



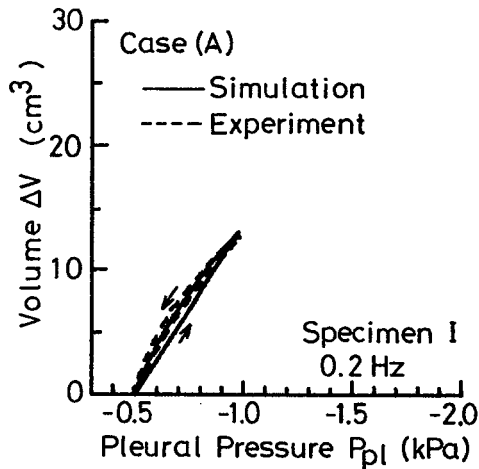
(a) パラメタ  $V_0$  について感度



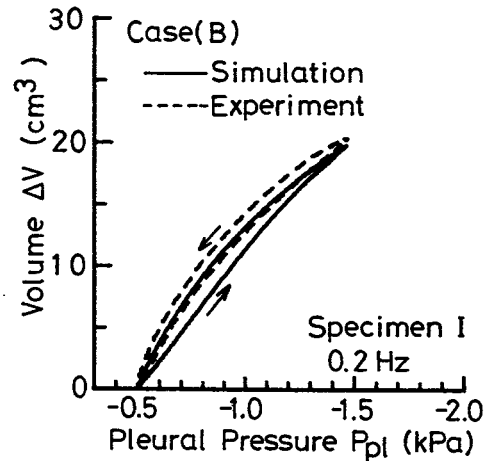
(b) パラメタ  $a$  についての感度

図6-6 同定されたパラメタ付近の誤差感度 (試料 I)

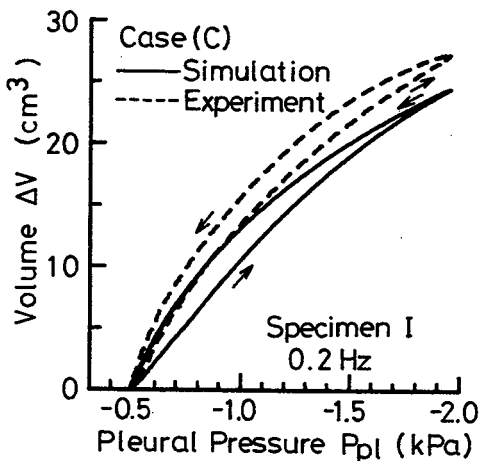
面積の相対誤差,  $R_{V,k}$  と  $R_{H,k}$  を表6-3 に示す. 個体別シミュレーションによる当然の結果であるが, 同定されたパラメタ値には個体差が見られる. しかしながら, 同定されたパラメタを用いたシミュレーションは, 各試料(個体)について, 一組のパラメタ  $V_0$ ,  $a$  により, 胸腔内圧の振幅条件の異なるCase(A), (B), (C) の3種類の  $P_{pl}-\Delta V$  ループの一回換気量およびヒ



(a) Case(A):  $P_{pl} = -0.49 \sim -0.98 \text{ kPa}$



(b) Case(B):  $P_{pl} = -0.49 \sim -1.47 \text{ kPa}$



(c) Case(C):  $P_{pl} = -0.49 \sim -1.96 \text{ kPa}$

図6-7 周波数0.2Hz における胸腔内圧  $P_{pl}$  - 肺体積変化  $\Delta V$  の関係  
(試料 I :  $a = 2.9$ ,  $V_0 = 21 \text{ cm}^3$ ,  $\zeta = 1.0$ )

ステリシス面積の実験値を、おおむね数％，最大でも約20％以内の誤差で表しており，全体として良好な一致を示しているといえる。

図6-6 は，試料 I のCase(A), (B), (C) の  $P_{p1} - \Delta V$  ループに対して，パラメタ  $V_0$  および  $a$  の同定値近傍での各パラメタに対する二乗誤差の和  $R_{VH, k}$  の感度を示したものである．各々の各圧力振幅の条件により，誤差  $R_{VH, k}$  が最小となる  $V_0$  あるいは  $a$  の値は異なるが，その相違は比較的小さい．このことから同定されたパラメタの有意性が確認できる。

## (2) 摘出肺内における表面張力特性の推定

試料 I に対する周波数が0.2Hz の  $P_{p1} - \Delta V$  関係の実験結果，および同定されたパラメタを用いてシミュレーションを行った結果を図6-7 に示す．ここでは，実験値に対しては平滑化処理を加えていない．実験結果とシミュレーション結果の  $P_{p1} - \Delta V$  関係の経路には若干の相違が見られるが，ヒステリシスループ全体の様相は良く一致している。

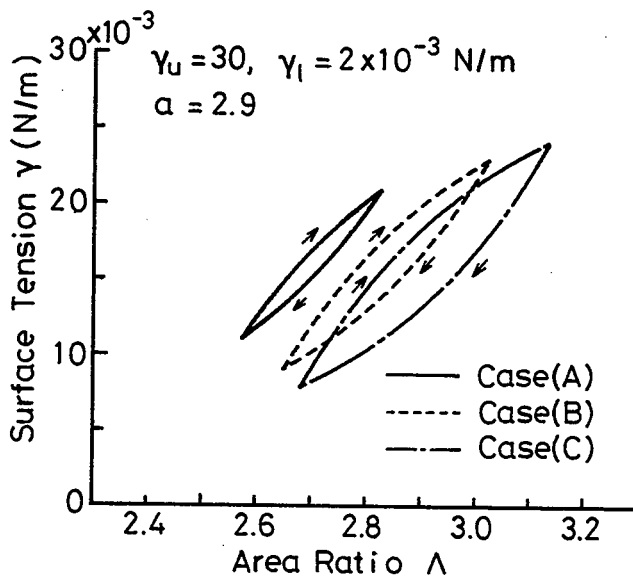


図6-8 シミュレーションにより推定される表面張力特性

周波数が低いこの場合の  $P_{pl} - \Delta V$  関係におけるヒステリシスは、主に肺胞隔壁に作用する表面張力によるものであると考えられる [Clements, 1965; Bachofen, 1970]。図6-8 は、同定されたパラメタを用いたシミュレーションにより得られる表面積率  $\Lambda$  と表面張力  $\gamma$  の関係である。実験とシミュレーションにより得られた  $P_{pl} - \Delta V$  特性の全体的な一致は、提案した表面張力モデルの妥当性を支持するものであり、それを通じて図6-8 に示すように、摘出肺内の表面張力特性を推定することができる。

### (3) 動的状態におけるパラメタの同定

胸腔内圧変化の周波数が 5Hz と動的な呼吸状態における  $P_{pl} - \Delta V$  関係から、上述と同様の手順で気道分岐部の圧力損失係数  $\zeta$  を同定する。各試料におけるパラメタ  $V_0$ 、 $a$  は前節で個体別に同定した値 (表6-3) を用いる。

試料 I に対して、損失係数  $\zeta$  を変えてシミュレーションを行った場合の、各圧力振幅における一回換気量およびヒステリシス面積の誤差の二乗和、 $R_{VH, k}$  の変化を図6-9 に示す。Case (A), (B), (C) の圧力振幅の異なる各  $P_{pl}$

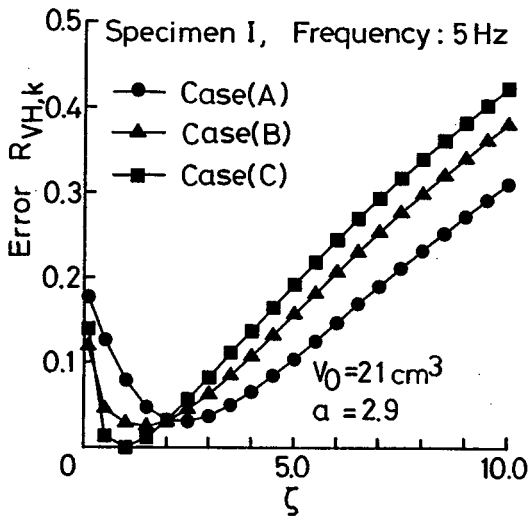
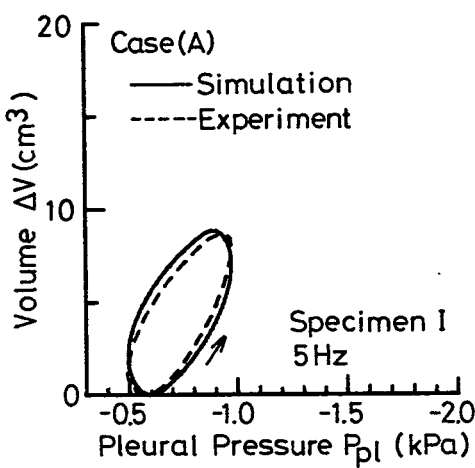


図6-9 損失係数  $\zeta$  に対する誤差感度

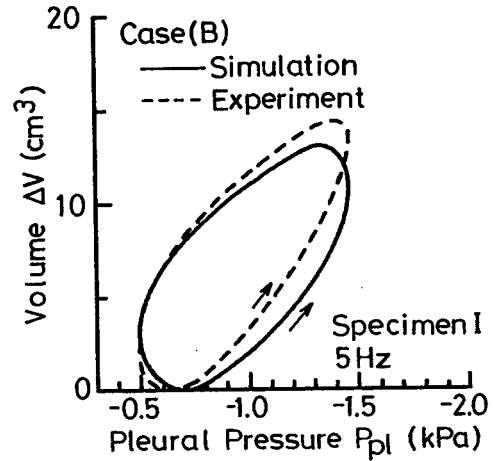


表6-4 周波数が5Hz のときの同定パラメタと実験値に対する誤差

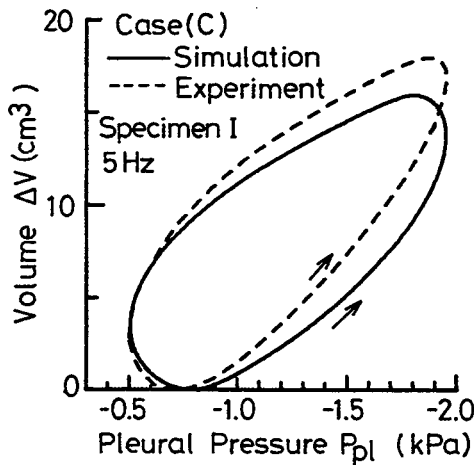
| Specimen | $\zeta$ | Error of tidal volume<br>$R_{v, k}$ (%) |         |         | Error of hysteresis area<br>$R_{H, k}$ (%) |         |         |
|----------|---------|-----------------------------------------|---------|---------|--------------------------------------------|---------|---------|
|          |         | Case(A)                                 | Case(B) | Case(C) | Case(A)                                    | Case(B) | Case(C) |
| I        | 1.5     | 2.3                                     | -6.3    | -10.7   | 21.8                                       | 14.5    | 2.8     |
| II       | 3.0     | -14.9                                   | -18.7   | -22.1   | 16.3                                       | 24.9    | 18.8    |
| III      | 2.0     | -9.5                                    | -14.2   | -16.9   | 14.6                                       | 17.7    | 9.8     |
| IV       | 1.5     | -3.7                                    | -8.9    | -9.9    | 12.8                                       | 13.9    | 12.3    |
| V        | 1.5     | -10.4                                   | -10.0   | -36.3   | -4.7                                       | 10.4    | 46.0    |



(a)Case(A) :  $P_{p1} = -0.49 \sim -0.98 \text{ kPa}$



(b)Case(B) :  $P_{p1} = -0.49 \sim -1.47 \text{ kPa}$



(c)Case(C) :  $P_{p1} = -0.49 \sim -1.96 \text{ kPa}$

図6-10 周波数5Hz における胸腔  
内圧  $P_{p1}$  - 肺体積変化  $\Delta V$  の関係  
(試料 I :  $a = 2.9$ ,  $V_0 = 21 \text{ cm}^3$ ,  
 $\zeta = 1.5$ )

— $\Delta V$  ループにおいて、誤差  $R_{VH, k}$  が最小となる  $\zeta$  の値は、それぞれ 2.5, 1.5, 1.0 と異なるが、その差異は小さく、パラメタ  $\zeta$  が有意に同定されていることがわかる。このことは、厳密には損失係数  $\zeta$  が、気道内のガス流速や分岐形態に依存するものと考えられるが、シミュレーションモデルにおいて、全分岐点での損失係数を同一の定数として扱うことの妥当性を示している。

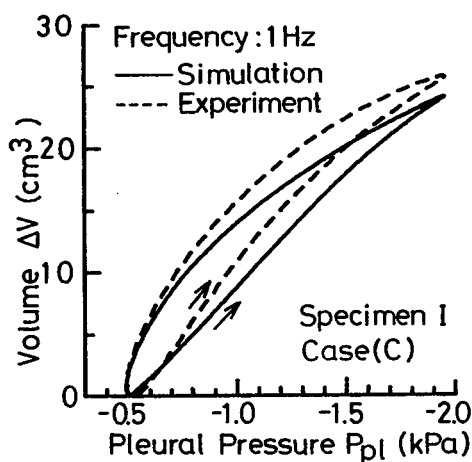
各試料について、式(6-4)で定義したCase(A), (B), (C) の  $P_{p1}-\Delta V$  ループにおける一回換気量およびヒステリシス面積の誤差の二乗和  $R_{VH}$  を最小とする  $\zeta$  の値と、そのときの一回換気量とヒステリシス面積の誤差,  $R_{V, k}$ ,  $R_{H, k}$  を表6-4 に示す。また、試料 I に対して、同定されたパラメタを用いたシミュレーションと摘出肺の実験により得られる  $P_{p1}-\Delta V$  関係を図6-10 に示す。表6-4 に示す一回換気量やヒステリシス面積の誤差には、あらかじめ設定したパラメタ  $V_0$  および  $a$  による影響も含まれるため、相対誤差は前節の場合(表6-3)に比べて大きくなっている。しかし、同定値に基づくシミュレーション結果と実験結果における  $P_{p1}-\Delta V$  関係の差異は、図6-10に示す程度であり、同定されたパラメタを用いたシミュレーションは、十分に摘出肺の動力学特性を表しているといえる。

#### (4) 同定パラメタの評価

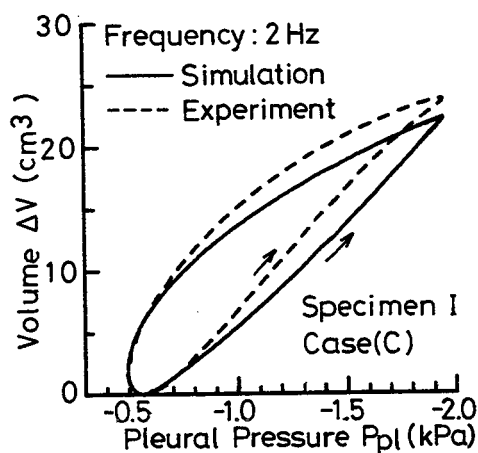
前項まででは、胸腔内圧変化の周波数が 0.2Hz および 5Hz の実験結果を用いてパラメタ  $a$ ,  $V_0$ ,  $\zeta$  を同定した。ここでは、それ以外の胸腔内圧の周波数および波形を入力した時の  $P_{p1}-\Delta V$  関係について、前項で同定されたパラメタを用いたシミュレーション結果と実験結果とを対比し、同定されたパラメタに基づくシミュレーションの有意性を評価をする。

試料 I のCase(C) の条件に対して、周波数を 1Hz, 2Hz および 10Hz とした場合に、同定されたパラメタに基づくシミュレーションおよび実験から得

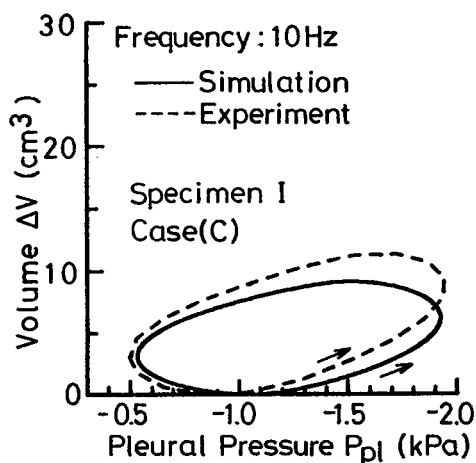
られる  $P_{pl} - \Delta V$  関係を図6-11に示す。Case(A), (B) の圧力振幅および他の試料についても、これと同様の傾向が示されている。また、試料 I の各圧力振幅の条件(A), (B), (C) に対して、シミュレーションおよび実験により得られる周波数と一回換気量の関係を図6-12に示す。周波数が高くなると一回換気量が低下する、摘出肺の周波数特性をシミュレーションは良く表している。



(a) 1 H z の場合



(b) 2 H z の場合



(c) 10 H z の場合

図6-11 各周波数における胸腔内圧  $P_{pl}$  - 肺体積変化  $\Delta V$  関係 (試料 I,  $a = 2.9$ ,  $V_0 = 21\text{cm}^3$ ,  $\zeta = 1.5$ )

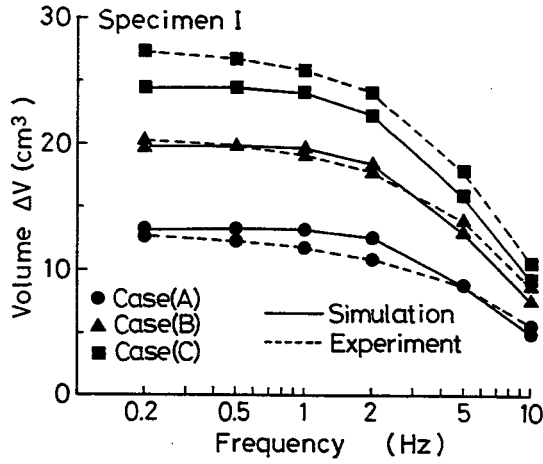


図6-12 摘出肺の周波数特性とシミュレーション結果 (試料 I)

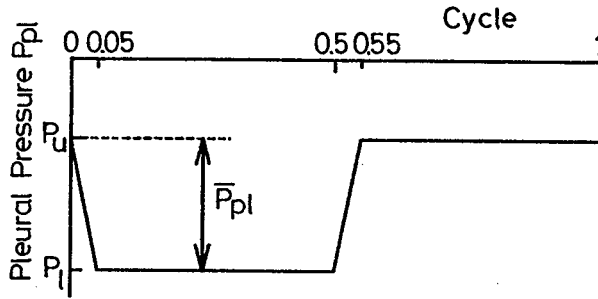
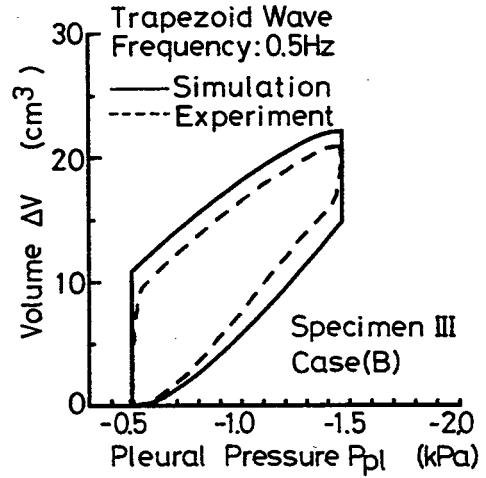
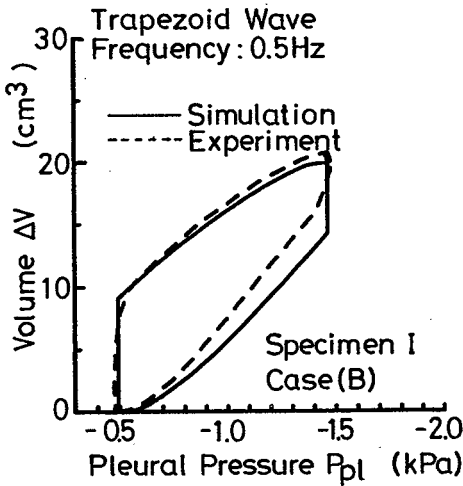


図6-13 胸腔内圧変化



(a) 試料 I [ $a=2.9, V_0 = 21\text{cm}^3, \zeta=1.5$ ] (b) 試料 III [ $a=2.7, V_0 = 26\text{cm}^3, \zeta=1.5$ ]

図6-14 胸腔内圧を台形波状に変化させたときの  $P_{pl} - \Delta V$  関係

試料ⅠおよびⅢに対して、図6-13に示すように、胸腔内圧を周波数0.5Hzで台形波状に $P_{p1} = -0.49 \sim -1.47 \text{ kPa}$ の範囲で変化させた場合に、実験およびシミュレーションにより得られる $P_{p1} - \Delta V$ 関係を図6-14に示す。

ここで示したいいずれの場合も、同定したパラメタに基づくシミュレーション結果と実験結果とは、全体的に良く一致している。このことより、ここで設定した条件内では、同定したパラメタにより、周波数特性を含めた摘出肺の動力学的挙動が、シミュレーションモデルにより、大域的かつ定性的に再現されていることがわかる。これは提案する肺呼吸モデルとここで示した同定プロセスの妥当性を示すものといえる。

## 6. 5 おわりに

摘出肺の圧力-肺体積関係と肺組織片の弾性特性を計測し、その結果に基づいて、肺実質の弾性特性、肺胞隔壁に作用する表面張力特性および気道系内のガス流れ特性を統合した呼吸運動の力学モデルに含まれるいくつかのパラメタの同定を試みた。具体的には肺内で正確に直接測定することが困難である、自然状態の肺体積、表面張力のヒステリシス特性を表すパラメタおよび気道分岐点の圧力損失係数を、個体別シミュレーションに基づく接近法により同定した。各試料について同定された一組のパラメタは、用いた肺呼吸モデルの意味で、圧力振幅や周波数の変化に対する摘出肺の力学特性を全体的に良く表していることが確かめられた。これは、詳細に要因毎に組み立てられた肺呼吸モデルがその力学現象の本質的なメカニズムを表していることを示している。

シミュレーション手法では、実験的情報を有効に利用し、帰納的にシステムのメカニズムを解明していくことが可能である。また、個体差は生体現象を工学的に取り扱う上で最も困難な問題の一つであるが、限られた対象シス

テムの力学的構造をそのままにした詳細なモデルに基づくシミュレーションでは、ここで示したように、個体間の平均化処理を行わず、個々の個体から得られる計測値に基づき、モデルの検証を行っていくことが可能となる。このようなパーソナライゼーションが臨床対応において極めて重要であることを強調しておきたい。

## 第7章 人工呼吸のシミュレーションとその評価

### 7. 1 はじめに

人工呼吸時には、血液中の酸素ガスおよび炭酸ガスの分圧を監視しながら、口腔で与える圧力変化や換気量、換気回数（周波数）、酸素ガス濃度などの多くの換気条件を、種々の状況に応じて適切に設定しなければならない〔長野, 1981〕。しかしながら、これらの換気条件は経験的に調節されているのが現状であり、酸素中毒や圧力障害などの問題を生じる場合がある。とくに新生児の人工呼吸では、力学的な影響が一因となり肺の繊維化が進行することが指摘されており〔戸荊, 1986, 1987, 仁志田, 1988〕、できる限り肺への力学的負担を軽減し、効率的に換気を行う人工呼吸法の実現や換気条件の設定方法の確立が切望されている〔戸荊, 1989a〕。

人工呼吸法は、換気条件の設定方法により、最高吸入圧を設定する従圧式と一回換気量を設定する従量式に大別される。臨床的には、これらの人工呼吸法は症例に応じて使い分けられているが、いずれの場合も口腔で与えるガスの流量や圧力の波形を操作して、換気を維持するのに必要な吸入圧力の低減をはかる工夫が経験的になされている。また、換気回数を増加させることにより、少ない一回換気量で換気機能を維持させる高頻度換気法(High frequency Ventilation, 以下HFV)は、肺の動きを抑制できることから循環系の手術などに用いられるが、肺に作用する圧力を低く抑える方法としても期待されている〔Carlson, 1985; 諏訪, 1981; 倉田, 1983; 田村, 1987〕。この人工呼吸法は気道系内の強化拡散(Augmented diffusion)によるガス輸送を利用したものである。これについては、Taylor[1953]による円管内の移流拡散に関する解析を基礎に、円管内の振動流に対する理論的〔Fredberg, 1980; Watson, 1984〕あるいは実験的〔Kamm, 1983〕検討が進められ、気道系

を模した分岐管を用いた拡散係数の測定 [Scherer, 1975; Tarbel, 1982, Kamm, 1984] が行われている。しかしながら、まだ不明な点も多く [Chang, 1984; Drazen, 1984] , H F V 適用時の換気条件の設定に関する議論もあまりなされていないことから、現段階ではその有効性が十分に認識されていない。

本章では、肺呼吸についてのバイオメカニクスの考察の医療分野への展開の一つとして、肺の力学的挙動と換気とを含めた総合的な視点から、人工呼吸法についての検討を試みる。実際に人工呼吸が適用されるような病的肺を表すデータはまだ整備されていないため、ここでは正常肺を想定した人工呼吸のシミュレーションを行い、人工呼吸法を適用する際の換気条件の設定問題およびそのときの換気動態についての基礎的な検討を行う。まず、従圧式の換気法として、与える圧力の周波数と振幅および圧力波形について調べ、低い圧力で換気を維持することのできる好適な換気法について検討する。つぎに、従量式の H F V を想定したシミュレーションを通じて、H F V 時の吸気酸素ガス濃度の設定やそのときの換気動態について検討する。

## 7. 2 従圧式による人工呼吸法の口腔内圧設定問題

空気を吸気させながら口腔で与える圧力を調節する従圧式の人工呼吸法を想定し、換気を正常に維持することのできる口腔内圧の設定条件を、シミュレーションにより探索する。ここでは、与える圧力の振幅（最高吸入圧）と周波数の関係およびそのときの圧力波形の影響について検討し、低い吸入圧で換気を維持することのできる好適な換気法の実現へとアプローチする。

### (1) 設定条件

シミュレーションに際しては、第5章で述べた成人の正常肺を想定し、モデルに含まれる物性値を付録A 1 1に示すように設定する。また、安静時の生理的に近い状態として、心臓からの拍出される血液量は  $Q = 5600 \text{ cm}^3/\text{min}$ ,



静脈血の酸素ガスおよび炭酸ガスの分圧は、それぞれ  $p_{v(O_2)} = 5.33\text{kPa}$  (40mmHg),  $p_{v(CO_2)} = 6.13\text{kPa}$  (46mmHg) とする。胸腔内圧を  $P_{p1} = -0.49\text{kPa}$  (-5 cmH<sub>2</sub>O) の一定として、口腔内圧  $P_{or}$  を周期的に変化させる。このとき定常な呼吸状態において、肺でガス交換された動脈血の炭酸ガス分圧  $p_{a(CO_2)} = p_{b(CO_2)}(l_b, t)$  の時間平均が正常値 5.33kPa (40mmHg) になるように、口腔で与える最高吸入圧  $P_{max}$  と周波数  $f$  を調節する (図7-1)。ここでは、動脈血の酸素ガス分圧  $p_{b(O_2)}(l_b, t)$  には注目しないが、正常肺に空気を吸気させるこの場合では、動脈血の炭酸ガス分圧が正常値に維持されると、動脈血の酸素ガス分圧も生理的に許容される範囲内で変動し、正常な換気状態が実現されることを確認している。

口腔で与える圧力波形としては、実際に臨床で経験的に使用されるものを参考とし [戸荏, 1989b], 図7-2 に示すようなシャークフィン状の周期関数を設定する。吸気過程の口腔内圧  $P_{or}$  の立ち上げは、関数

$$P_{or} = -\frac{1}{2}P_{max}\cos(\pi t_1/t_{in}) + \frac{1}{2}P_{max} \quad \text{for } 0 \leq t_1 < t_{in} \quad (7-1)$$

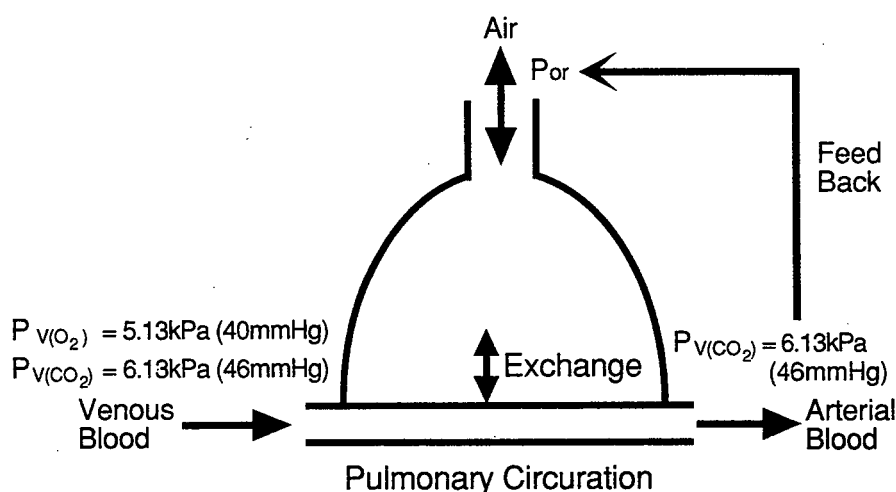
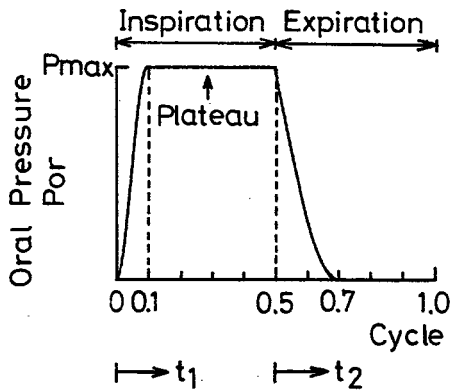


図7-1 吸入圧力の設定問題

で与え、呼気過程の立ち下げは、

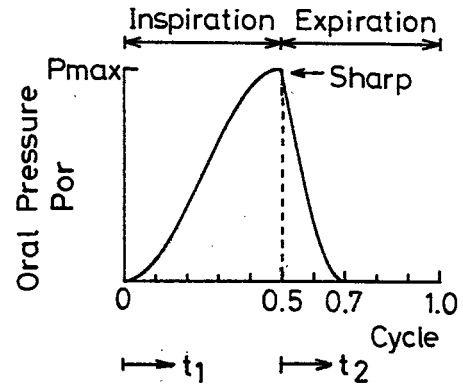
$$P_{or} = -P_{max} \sin(\pi t_2 / 2 t_{ex}) + P_{max} \quad \text{for } 0 \leq t_2 < t_{ex} \quad (7-2)$$

で表す。ここで、 $t_1$  および  $t_2$  はそれぞれ各サイクルの吸気および呼気開始からの経過時間、 $t_{in}$  および  $t_{ex}$  は口腔内圧の立上げおよび立ち下げに要する時間を示す。ここでは、吸気時間と呼気時間は等しくとり、呼気末端での口腔内圧は大気圧 ( $P_{or} = 0$  kPa) とする。また、吸気開始直後の10分の1周期、すなわち、 $[0, T/10]$  の間に、口腔内圧を最高吸入圧力  $P_{max}$  まで上昇させて、呼気相に移行するまで  $P_{or} = P_{max}$  で一定に口腔内圧を保持する場合 (Shark-Fin and Plateau, SFP) と、2分の1周期で最高吸入圧に達する ( $t_{in} = T/2$ ) 場合 (Sharp Shark-Fin, SSF) の典型的な2種類の波形について調べる。なお、口腔内圧の立ち下げ時間は、両者とも  $t_{ex} = T/5$  とする。



(a) Shark-Fin and Plateau (SFP)

$$t_{in} = 0.1T, \quad t_{ex} = 0.2T$$



(b) Sharp Shark-Fin (SSF)

$$t_{in} = 0.5T, \quad t_{ex} = 0.2T$$

図7-2 口腔で与える圧力波形

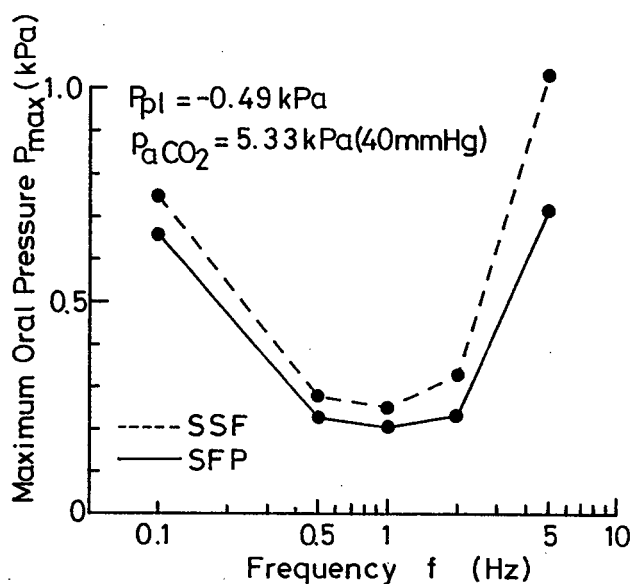
## (2) 周波数による影響

シミュレーションにおける定常な呼吸状態で、動脈血の炭酸ガスの分圧を正常値5.33kPa(40mmHg)に維持するために必要な最高吸入圧 $P_{max}$ と周波数 $f$ の関係およびそのときに得られる換気量 $V_T$ を表7-1に示す。また、これらの相互関係を図7-3に示す。

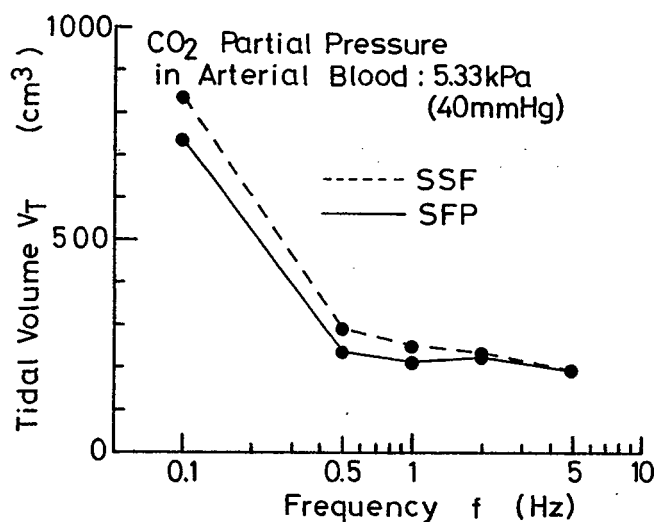
周波数と最高吸入圧 $P_{max}$ の関係についてみると、ここで設定した2種類の圧力波形においては、いずれも周波数が1Hz近傍で、口腔で与える最高吸入圧 $P_{max}$ が最も低くなっている。一回換気量が一定で周波数のみが高くなると単位時間当たりの換気量(分時換気量)が増加し、換気機能が向上する。このため、呼吸を正常に維持する換気条件としては、図7-3(b)に示すように、周波数 $f$ が増大すると一回換気量 $V_T$ は低下する。これにともない、約1Hz以下の低周波数の領域では、口腔で与える圧力振幅すなわち最高吸入圧 $P_{max}$ を低下させることができる。しかし、周波数 $f$ がそれ以上に高くなると、口腔で与える圧力変化に対する肺体積変化の応答の位相遅れが生じ、正常なガス交換に必要な一回換気量 $V_T$ が減少しても、口腔で与えなければならない圧力振幅 $P_{max}$ は増加する。ここで示した周波数域では、このよう

表7-1 静脈血の炭酸ガス分圧を正常値5.33kPa(40mmHg)に維持するために必要な換気条件

| Frequency<br>$f$ (Hz) | Maximum Oral Pressure<br>$P_{max}$ (kPa) |     | Tidal Volume<br>$V_T$ (cm <sup>3</sup> ) |     |
|-----------------------|------------------------------------------|-----|------------------------------------------|-----|
|                       | SSF                                      | SFP | SSF                                      | SFP |
| 0.1                   | 746                                      | 658 | 835                                      | 736 |
| 0.5                   | 278                                      | 228 | 291                                      | 237 |
| 1.0                   | 253                                      | 206 | 252                                      | 214 |
| 2.0                   | 329                                      | 235 | 234                                      | 227 |
| 5.0                   | 1034                                     | 716 | 193                                      | 192 |



(a) 周波数  $f$  と最高吸入圧  $P_{\max}$  の関係



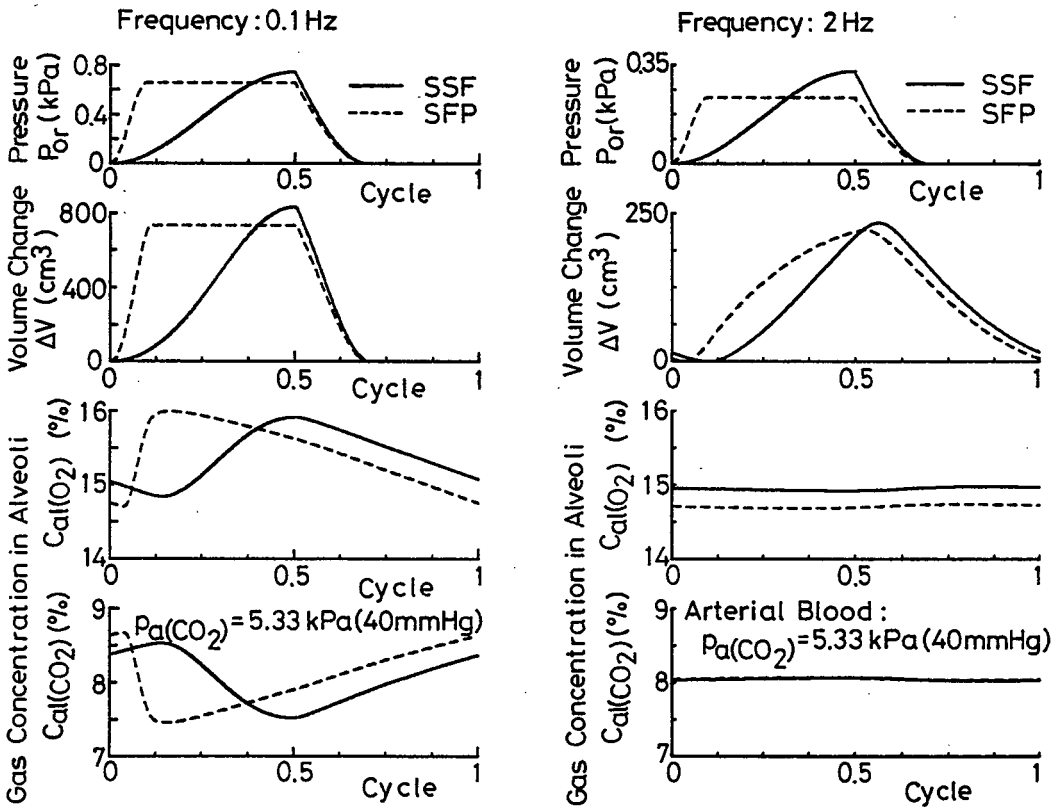
(b) 周波数  $f$  と一回換気量  $V_T$  の関係

図7-3 静脈血の炭酸ガス分圧を正常値5.33kPa(40mmHg)に維持するために必要な換気条件

な肺の周波数特性の影響が起こり始める周波数が約 1Hz のときに、最高吸入圧  $P_{\max}$  を最も低くすることのできる好適な設定条件となっている。このことから、人工呼吸を適用する際には肺の動力学特性を把握しておくことが重要であり、最高吸入圧が臨床的に許容される圧力以下となるような周波数の設定条件を個別別に予測しておくことが必要であろう。

### (3) 圧力波形による影響

つぎに、口腔で与える圧力の波形の影響について考察する。表7-1 に示したように、ここで設定した周波数の範囲では、吸気末端で口腔内圧  $P_{or}$  を一定圧としないSSFの波形より、一定圧とするSFPの波形の方が、低い圧



(a) 周波数が0.1Hz の場合

(b) 周波数が2Hz の場合

図7-4 口腔で与える圧力  $P_{or}$  と肺体積変化量  $\Delta V$  および肺胞ガス濃度変化

力振幅で正常に換気が維持されている。また、一回換気量 $V_T$ をみると、周波数が0.1Hz と低い場合には、SSPよりSFPの波形の方が小さくなっているが、周波数が5Hz と高くなるとその相違はほとんどみられない。各波形について周波数を0.1Hz および2Hz とした場合に、口腔で与える圧力変化 $P_{or}$ とその結果得られる肺体積の変化量 $\Delta V$ および肺胞でのガス濃度変化 $C_{al(k)}$ を図7-4 に示す。

周波数が0.1Hz の場合の肺胞ガス濃度変化を見てみると、吸気開始直後の10分の1 周期の短期間に外気を吸入するSFP波形の場合の方が、SSPの場合に比べて、肺胞気の酸素濃度 $C_{al(O_2)}$ が上昇し炭酸ガス濃度 $C_{al(CO_2)}$ が低下する時期が早く、肺胞で十分にガス交換が行われている。すなわち、SFPの波形の方が、SSPの波形の場合より肺胞におけるガス交換に有利であり、その結果、正常に換気を維持するための一回換気量 $V_T$ が小さくなり、与える圧力振幅の減少が図られている。一方、周波数が2Hz と高くなると、口腔内圧 $P_{or}$ の変化に対する肺体積変化 $\Delta V$ の応答に位相遅れが生じ、両者の肺体積変化の様相の相違は小さくなり、低周波数に見られたようなSFP波形の場合のガス交換の有利性は見られない。その結果、両波形における一回換気量 $V_T$ がほぼ等しくなっている。しかし、吸気から呼気に移行する間に口腔内圧が一定となる期間を持つSFPの波形の方が、口腔内圧の変化に対する肺体積変化の位相遅れを緩和する働きがあり、SSPの波形の場合に比べて口腔内圧 $P_{or}$ の振幅は小さくなっている。

このように、周波数が低い場合はガス交換の面で、高い場合では肺の力学的な挙動の面から、SFPの波形の方がSSPの波形より最高吸入圧 $P_{max}$ を低く抑える意味で好適であることがわかる。このことは臨床的に経験される事実と一致しており [長野, 1981; 戸蒔, 1989b], 数理モデルに基づくシミュレーションでは、内面的な物理量を介してその事実が示されている。

### 7. 3 従量式高頻度換気法のシミュレーション

従量式は換気量を確保する点で従圧式より優れているが、その結果、過剰な圧力が肺に付加される可能性が大きい。また、前節では、空気を吸入させる場合を取り扱ったが、酸素中毒を予防するためにも、吸入酸素ガス濃度について検討する必要がある。しかしながら、高濃度の酸素を供給して酸素分圧を正常に維持させる場合、正常肺では炭酸ガスの排出が不十分となる。それにともない、静脈血の炭酸ガスの分圧も上昇するので、その分圧を正常値に規定する肺呼吸モデルでは不合理が生じる。この問題点を解決するためには第8章で述べる体循環系を考慮した肺呼吸モデルの拡張が必要であるが、ここでは、炭酸ガスの輸送問題についてはふれず、酸素ガスの輸送に着目する。したがって、2. 5節で述べた気道系内のガス輸送モデルおよび肺循環系のガス輸送モデルについては、酸素ガス( $k=O_2$ )に関する支配式のみを対象とする。このとき血液中の炭酸ガス分圧と連成して求められるヘモグロビンの酸素飽和度  $S_{O_2}$  は、式(2-49)に代わり、

$$S_{O_2} = 100 - 42.5 \exp\{-0.05(p_{b(O_2)} - 30)\} \quad (7-3)$$

で評価する[Mines, 1981]。このモデルに基づき従量式の高頻度換気法(HFV)を想定したシミュレーションを行い、周波数や吸気させる酸素ガスの濃度など、HFV適用時に設定しなければならない換気条件が呼吸に与える影響について検討する。

#### (1) HFVの換気動態

従量式のHFVのシミュレーションに際しては、以下の条件を設定する。胸腔内圧は  $P_{p1} = -0.49 \text{ kPa } (-5 \text{ cmH}_2\text{O})$  の一定とし、全肺体積が  $3500 \text{ cm}^3$  を中心に換気量  $100 \text{ cm}^3$  で変動するように、口腔での流速を周波数  $10 \text{ Hz}$  で正弦波状に変化させる。このとき、肺でガス交換を終えた動脈血の酸素ガス分圧が正常値  $13.3 \text{ kPa } (100 \text{ mmHg})$  に維持されるように、口腔から吸入される酸素ガ

ス濃度  $C_{or(O_2)}$  を調節し、定常な呼吸状態が実現されるまでシミュレーションを行う。シミュレーションによる試行の結果得られる、必要な吸気酸素ガス濃度は、 $C_{or(O_2)} = 24.7\%$ である。

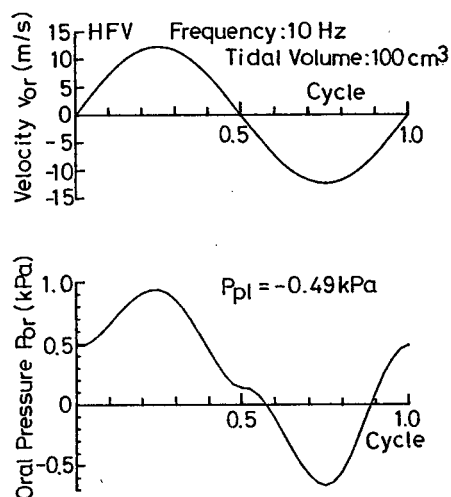
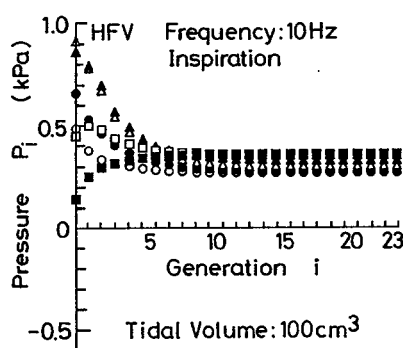
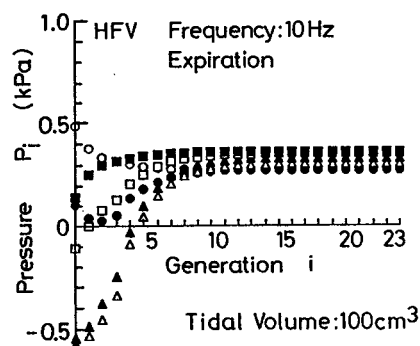


図7-5 口腔で与えるガス流速  $v_{or}$  と口腔内圧  $P_{or}$  の応答



(a) 吸気時



(b) 呼気時

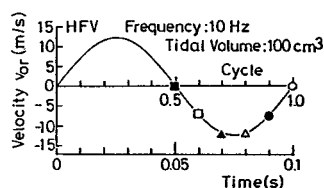
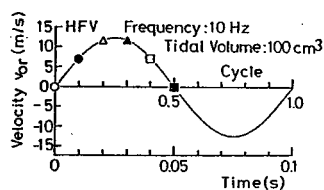
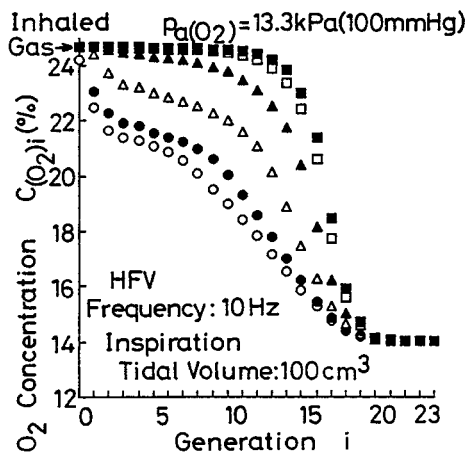


図7-6 気道系内のガス圧力分布

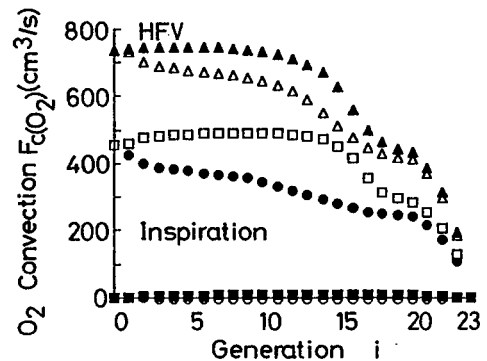


口腔で与えたガス流速変化  $v_{or}$  と、それに応答する口腔内圧  $P_{or}$  の変化を図7-5 に示す。また、このときの気道系内のガス圧力分布  $P_i$  ( $i=0\sim 23$ ) を図7-6 に示す。気道系末梢付近の比較的小さな圧力変動に比べ、気道系上部の圧力は大きく変動し負圧になることもある。理想的には気道系全体の圧力を軽減することが望ましいが、力学的な影響を受けやすい肺泡への圧力負荷を低く抑える点で、HFVの有効性が示されている。

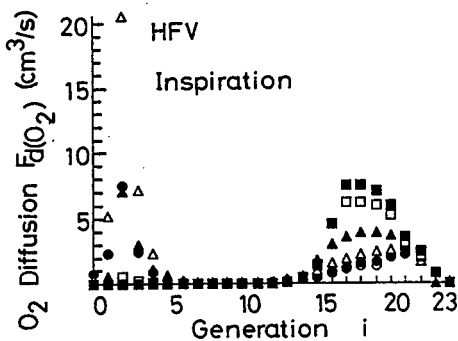
図7-7(a)は、吸気過程の気道系内の酸素ガスの濃度分布  $C_{(O_2)_i}$  を示したものである。また、このときに各世代を流れ方向に対流により輸送される酸



(a)酸素ガス濃度分布



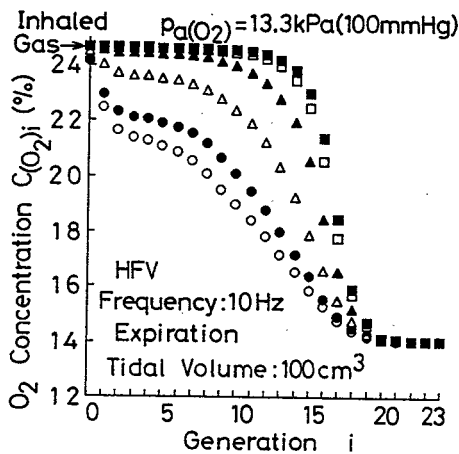
(b)対流による酸素ガス輸送量



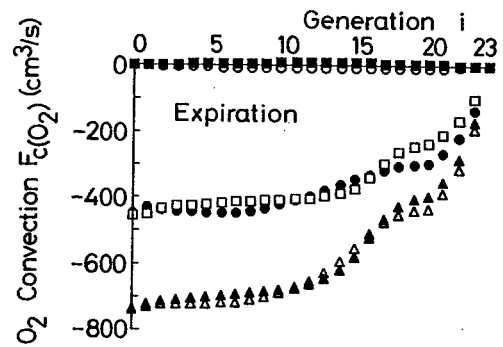
(c)拡散による酸素ガス輸送量

図7-7 HFV時の気道系内の酸素ガス輸送動態 (吸気過程)

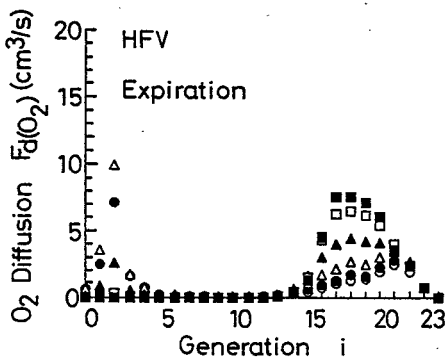
素ガス量  $F_{c(O_2)}$  と拡散による輸送量  $F_{d(O_2)}$  を図7-7(b), (c)に示す。また、呼気過程については図7-8に示す。絶対量では対流による酸素ガス輸送量が支配的であるが、5.3節(3)で示した通常呼吸時と比較すると、吸気および呼気過程を通じて気道系内にガス濃度勾配が維持されており、常時、肺胞への拡散による酸素ガス供給が見られる。また、口腔に近い世代でも拡散によるガス輸送の効果が見られ、HFVの場合、一回換気量が少ないにもかかわらず、拡散による輸送効果を助長させる形で、外気から流れ込んだ酸素ガスを肺胞まで輸送していることが数値的に示されている。



(a)酸素ガス濃度分布



(b)対流による酸素ガス輸送量



(c)拡散による酸素ガス輸送量

図7-8 HFV時の気道系内の酸素ガス輸送動態 (呼気過程)

## (2) HFVの換気条件の探索

実際の医療現場でHFVを適用する際、呼吸数、換気量、吸気ガスの酸素濃度などを適切に設定する必要がある。以下では、呼吸を維持するためには、これらのパラメタをどのように設定すれば適切であるかについて調べる。

胸腔内圧は一定値  $P_{pl} = -0.49\text{kPa}$  ( $-5\text{cmH}_2\text{O}$ ) とし、換気量  $V_T$  を  $50 \sim 150\text{cm}^3$ 、周波数  $f$  を  $1 \sim 10\text{Hz}$  の範囲で選定し、全肺体積  $V$  が  $3500\text{cm}^3$  を中心に変動するように口腔での流速  $v_{or}$  を正弦波状に変化させる。口腔で与える酸素ガス濃度  $C_{or(O_2)}$  は、前節で述べたように、肺で動脈化された血液の酸素ガス分圧が正常値  $13.3\text{kPa}$  ( $100\text{mmHg}$ ) に維持されるように調節し、定常な換気状態が得られるまでシミュレーションを続ける。

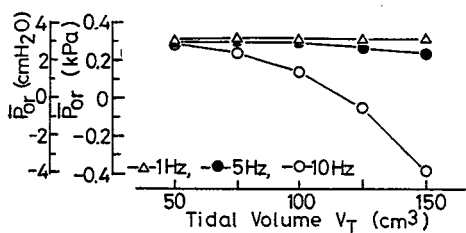
定常状態における口腔内圧の平均値  $\bar{P}_{or}$  およびその変動幅  $\Delta P_{or}$  を図 7-9 (a), (b) に、肺胞内圧  $P_{al}$  の変動値を表 7-2 に示す。また、動脈血の酸素ガス分圧を正常値  $13.3\text{kPa}$  ( $100\text{mmHg}$ ) に維持するために必要な口腔で与える酸素ガス濃度  $C_{or(O_2)}$  を図 7-9 (c) に示す。口腔および肺胞内の圧力変化は肺に与える力学的影響を、口腔で与える酸素ガス濃度は気道系内のガス輸送能力を表している。

表 7-2 をみると、肺胞内圧  $P_{al}$  の変化の周波数依存性は小さく、一回換気量  $V_T$  が増加するにしたがい、変動幅は若干大きくなるが、いずれの場合も

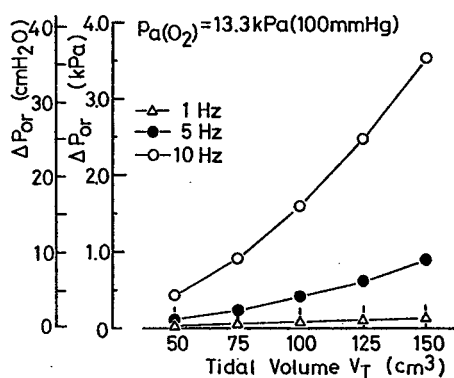
表 7-2 肺胞内圧  $P_{al}$  の変動値 (kPa)

| Frequency<br>$f$ (Hz) | Tidal Volume $V_T$ ( $\text{cm}^3$ ) |             |             |             |             |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                       | 50                                   | 75          | 100         | 125         | 150         |
| 1                     | 0.289~0.335                          | 0.277~0.347 | 0.266~0.359 | 0.245~0.370 | 0.243~0.382 |
| 5                     | 0.289~0.336                          | 0.281~0.351 | 0.267~0.361 | 0.255~0.372 | 0.244~0.383 |
| 10                    | 0.288~0.335                          | 0.276~0.346 | 0.265~0.359 | 0.255~0.371 | 0.244~0.379 |

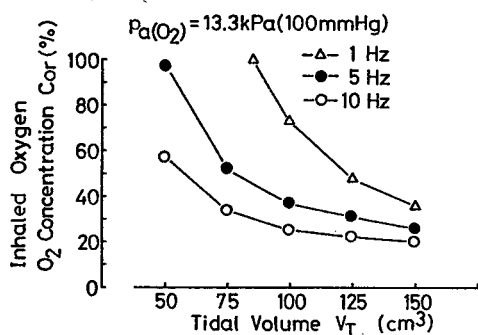
比較的低い値に抑えられており、HFVの肺胞に与える力学的影響が小さいことを示している。しかし、図7-9(a),(b)に示すように一回換気量 $V_T$ が増加すると、口腔内圧の平均値 $\bar{P}_{or}$ は低下し、その変動幅 $\Delta P_{or}$ は増大し、それらの変化の割合も増加している。一方、図7-9(c)に示されるように、一回換気量 $V_T$ を増加させるほど、換気を正常に維持するために必要な吸入酸素ガス濃度 $C_{or(O_2)}$ も低下するが、その変化の割合は小さくなっている。すなわち、ある値以上に一回換気量を大きくしても、力学的影響が大きくなるのみで、酸素輸送面を大きく向上させることがないことが示されている。



(a) 平均口腔内圧  $\bar{P}_{or}$   
と一回換気量  $V_T$  の関係



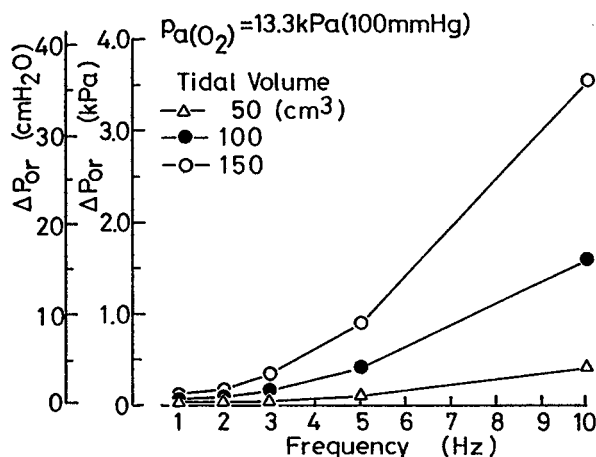
(b) 口腔内圧変動幅  $\Delta P_{or}$  と  
一回換気量  $V_T$  の関係



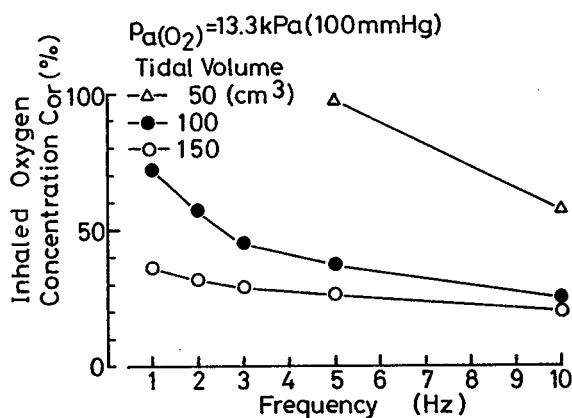
(c) 吸入酸素ガス濃度  $C_{or(O_2)}$   
と一回換気量  $V_T$  の関係

図7-9 HFV時の換気条件  
(動脈血の酸素ガス分圧を  
正常値13.3kPa(100mmHg)  
に維持する場合)

次に、各周波数に対して、換気を正常に維持するために必要な口腔内圧変動幅  $\Delta P_{or}$  と吸入酸素ガス濃度  $C_{or(O_2)}$  を、それぞれ図7-10(a), (b) に示す。周波数の増加にしたがい、口腔内圧の変動幅  $\Delta P_{or}$  は大きくなり、その変化の割合も増加しているが、口腔で吸気させる酸素ガス濃度  $C_{or(O_2)}$  を低下さ



(a) 口腔内圧変動幅  $\Delta P_{or}$  と周波数  $f$  の関係



(b) 吸入口酸素ガス濃度  $C_{or(O_2)}$  と周波数  $f$  の関係

図7-10 HFVの周波数特性

(動脈血の酸素ガス分圧を正常値13.3kPa(100mmHg)に維持する場合)

せる割合は減少している。すなわち、設定する呼吸周波数がある値以上に大きくしても、力学的影響が大きくなるのみで、酸素ガス輸送の換気面は顕著に向上しなくなることがわかる。

これらの結果を考慮すれば、力学的影響を低く抑え、かつ気道系内のガス輸送面を大きく低下させない、周波数や一回換気量などのHFVのパラメタを適切に設定する必要があるといえよう。現段階においてはまだ、このようなパラメタを最終的に決定するための評価基準が臨床的に確立されていないが、臨床的意見を取り入れ、ここに示したシミュレーションによるアプローチを展開していくことにより、HFVの適切な換気条件を積極的に見出していくことが可能であるといえる。

## 7. 5 おわりに

肺呼吸シミュレーションを実際の臨床問題に適用する一つの試みとして、人工呼吸時の換気条件の設定問題について検討した。まず、従圧式の人工呼吸を想定したシミュレーションを通じて、空気を吸気させたときに、正常に換気を維持するために必要な吸入圧とその周波数の関係について調べた。ここでは、与える圧力波形について検討し、吸気末端で平坦となる波形が、与える圧力の振幅を低くする意味で好適であることを数値的に示した。これは、臨床で経験的に予測されている結果と一致しているが、ここでは、シミュレーションから得られる肺の力学特性と肺胞でのガス交換という内面的な現象から、その事実を明らかにした。つぎに、従量式の高頻度換気法(HFV)のシミュレーションを行い、気道系内の酸素ガス輸送状態を明示するとともに、周波数や供給酸素ガス濃度、一回換気量など、HFVの適用時に設定しなければならない換気条件が呼吸に与える影響を、力学的な側面と換気機能面の両面から検討した。

人工呼吸に対して、このような呼吸運動と換気作用の両面から同時にアプローチがなされた例はほとんどない。現状では、人工呼吸を適用しなければならないような病的肺の基礎的データが整備されていないが、今後、このようなデータが蓄積され、シミュレーションから得られる結果に対しても実験的に検討が加えられていくことにより、実際の医療面で活用可能な情報がシミュレーションにより提供されるものとする。本章の議論は、その第一歩を示したものである。

## 第8章 体循環系を考慮した肺呼吸のシミュレーション

### 8. 1 はじめに

前章までは、肺呼吸における力学現象を分布定数系で表す数理モデルを構築し、それに基づくシミュレーションを通じて、種々の肺呼吸動態の評価を行ってきた。そこでは循環系として、肺循環における血液-肺胞気的气体交換および血液流れによるガス輸送を考慮しているが、体循環系については、体内から肺に循環される静脈血の酸素ガスおよび炭酸ガスの分圧を境界条件として与えている。肺における外呼吸と体内組織で行われる内呼吸は、体循環系を介して連結されており、動脈血と静脈血のガス分圧は、肺の換気機能と体内におけるガス交換機能との相互関係から求められる。このとき体内に蓄えられるガス貯蔵量が変化し、それがバッファの役割を果たして、両者のガス分圧の過渡的な応答を決定している [Farhi, 1960; Cherniack, 1966, 1968, 1970; Longobardo, 1967]。体循環系が定常状態にあり、かつその肺循環系への寄与が既知の場合は、前章までのモデルの範囲におさまるが、体循環系のダイナミクスとの連成が問題となる場合には、このような体循環系における呼吸現象をも含めて、より包括的な呼吸システムを表すものへと肺呼吸モデルを拡張していく必要がある。

これまで用いてきたモデルとの整合性をとるならば、体循環系に関しても肺呼吸モデルのように分布定数系で表したモデル化を行うべきである。しかしながら、体内のすべての組織・器官における力学的構造を考慮したモデル化は、形態などの基礎データがまだ十分に整備されていないことから、現段階では現実的でない。ここでは、体循環におけるガス貯蔵量の変化にともなう血液中のガス分圧変化を表す集中定数系のモデルとして、FarhiとRahn[1960]により提案されたマルチコンパートメントモデルを採用する。このモデルは、



ガス貯蔵量や酸素ガスと炭酸ガス代謝率，ガス輸送の媒体である血液の流量が各組織・器官で不均一であることを考慮し，体内の組織・器官をいくつかのコンパートメントに分割してモデル化したものであり，呼吸の制御機構の解析に広く用いられている．これについては，Longobardo[1984]の解説に詳しい．また，このモデルから求められる血液中の酸素ガスおよび炭酸ガス分圧の過渡的な応答が，動物実験の結果と良く一致することが確認されている[Cherniack, 1966, 1968]．

肺呼吸モデルとマルチコンパートメントで表した体循環モデルとを連成させることにより，体内で消費される酸素ガス量および排出される炭酸ガス量から，動脈血および静脈血中のガス分圧をシステムの内部変数として決定することができる．本章では，この体循環系を含めた拡張呼吸モデルに基づいて，換気不良や運動時を想定したシミュレーションを実行し，肺呼吸と血液中のガス分圧の応答について検討する．

## 8. 2 体循環系におけるガス貯蔵モデル

Farhi とRahn[1960]により提案されたマルチコンパートメントモデルを参考として，肺呼吸モデルから得られる動脈血と，体循環におけるガス貯蔵を介した静脈血のガス分圧の関係を記述する．得られる静脈血のガス分圧を肺呼吸モデルの境界条件として用いることにより，両者のモデルを連成させる．

### (1) マルチコンパートメントモデル

体内でガスが貯蔵される肺以外の組織・器官として，図8-1 に示すように，体循環で心臓と並列に連結されている脳(Brain,  $j=1$ )，心臓(Heart,  $j=2$ )，腎臓(Kidney,  $j=3$ )，筋肉(Muscle,  $j=4$ )，および骨格系などのその他の組織( $j=5$ )の5つのコンパートメント( $j=1\sim5$ )を考える[Cherniack, 1968]．ここで心臓を表すコンパートメント( $j=2$ )は，冠動脈から冠静脈系につらなる

心筋系を意味する。肺でガス交換された動脈血は心臓を駆動源として各コンパートメントに輸送され、そこで酸素ガスが血液から組織に供給され、代謝として炭酸ガスが血液中に排出される。静脈化された血液は再び心臓を経て肺に循環される。

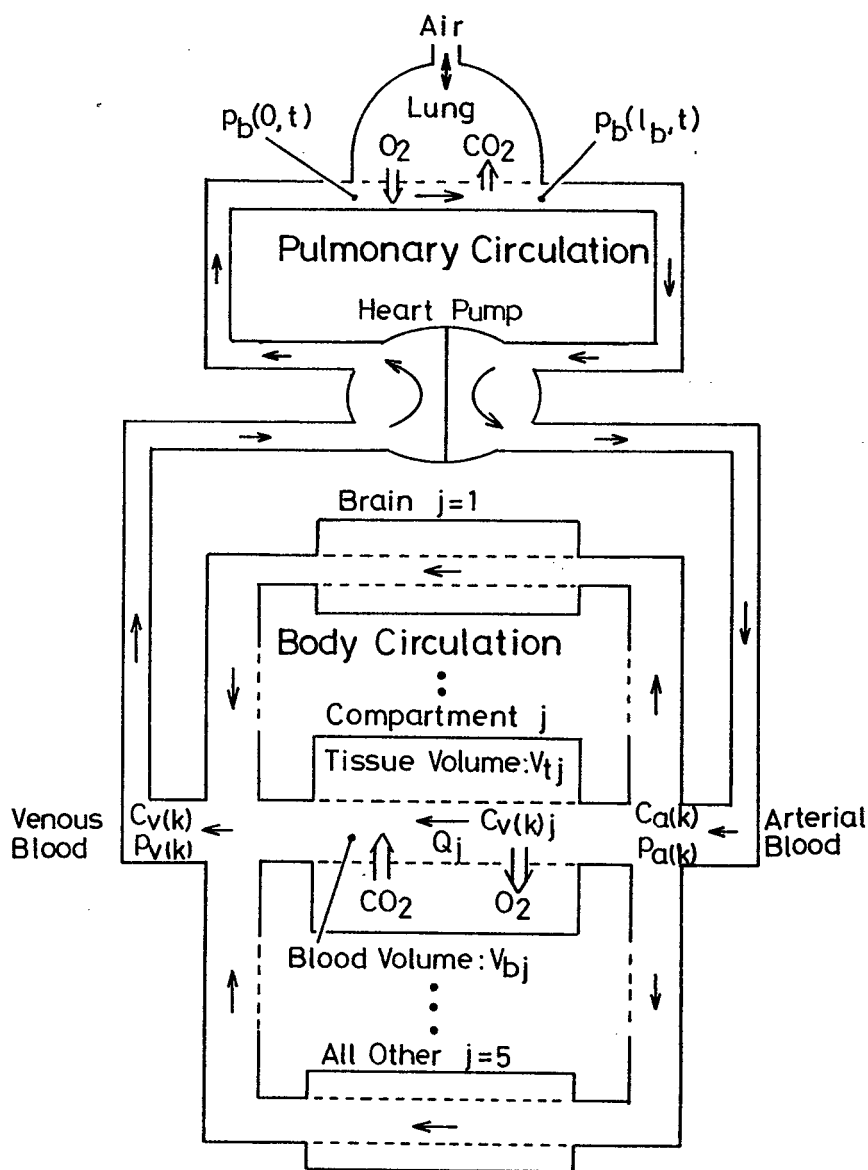


図8-1 マルチコンパートメントモデル

心臓から拍出される動脈血の酸素ガス ( $k=O_2$ ) および炭酸ガス ( $k=CO_2$ ) の濃度 (体積分率) を  $C_{a(k)}$ , コンパートメント  $j$  における血液流量および血液容量を  $Q_j$ ,  $V_{bj}$ , その静脈血のガス分圧を  $C_{v(k)j}$  とする. また, 各組織・器官の質量を  $V_j$ , そのガス濃度 (体積分率) を  $C_{t(k)j}$  とし, 単位時間当たりの代謝量を  $V_{(k)j}$  とすると, コンパートメント  $j$  における酸素および炭酸ガスの質量保存則は,

$$Q_j (C_{a(k)} - C_{v(k)j}) + V_{(k)j} = \frac{d}{dt} (V_{tj} C_{t(k)j} + V_{bj} C_{v(k)j})$$

$$k=O_2 \text{ or } CO_2 \quad j=1, \dots, 5 \quad (8-1)$$

で表される. ここで, 左辺第1項は各コンパートメントにおけるガス交換量, 左辺第2項は酸素および炭酸ガスの代謝量, 右辺は血液を含む各組織・器官内のガス貯蔵量の変化量を表す. ここでは, 以下の仮定をおく [Cherniack, 1968].

(I) 各組織・器官内の酸素ガスおよび炭酸ガスの分圧  $p_{(k)j}$  は, そのコンパートメント内の静脈血のそれぞれのガス分圧  $p_{v(k)j}$  に等しく,

$$p_{(k)j} = p_{v(k)j} \quad (k=O_2, CO_2) \quad (8-2)$$

とする.

(II) 血液中のガス濃度  $C_{v(k)j}$  と分圧  $p_{v(k)j}$  の関係は, 2.5節(2)で述べた肺循環系モデルの血液に対して用いたGomezの式(2-47), (2-48)で表す.

(III) 組織内の炭酸ガス濃度  $C_{t(CO_2)j}$  と分圧  $p_{t(CO_2)j}$  の関係は, 水に対する炭酸ガスの解離曲線で代表する.

(IV) 体内の酸素ガスの大部分は, 血液中のヘモグロビンと結合して存在するので, 組織・器官内に貯蔵される酸素ガス量は無視する. すなわち,

$$V_{tj} C_{t(O_2)j} = 0 \quad (8-3)$$

とする。

## (2) 肺呼吸モデルとの連成

動脈血の酸素 ( $k=O_2$ ) および炭酸ガス ( $k=CO_2$ ) の分圧  $p_{a(k)}$  は、肺でガス交換を終えた血液のガス分圧、すなわち、肺循環系の毛細血管の出口の血液分圧に等しく

$$p_{a(k)}(t) = p_{b(k)}(l_b, t) \quad (8-4)$$

で与える。体循環における5つのコンパートメント ( $j=1\sim 5$ ) 内のガス貯蔵を表す連立常微分方程式(8-1)を、これを境界条件として解く。これにより各コンパートメントを通過した静脈血のガス濃度  $C_{v(k)j}$  が求められ、それらの重量平均として混合静脈血内のガス濃度が

$$C_{v(k)} = \sum_j (C_{v(k)j} Q_j) / \sum_j Q_j \quad (8-5)$$

により求められる。このガス濃度を肺呼吸における肺循環モデルの境界条件

$$C_{b(k)}(0, t) = C_{v(k)}(t) \quad (8-6)$$

として用いる。

## 8. 3 肺呼吸シミュレーションと血液ガス分圧の応答

上述したモデルに基づくシミュレーションにより、肺呼吸に対する血液中のガス分圧の応答について調べる。なお、シミュレーションで用いるマルチコンパートメントモデルにおけるパラメタ値を付録A 1 3に示しておく。体循環系モデルは4次のRunge-Kutta法を用いて離散化し、前章までの肺呼吸モデルと同様に数値的に解く。このときの時間積分のきざみは、肺呼吸モデルの場合と同じ、呼吸1サイクルを400 stepに離散化する。

### (1) 換気不良のシミュレーション

換気不良は種々の要因から生じるが[村尾, 1980]，ここでは、表面張力

の上限値  $\gamma_u$  が上昇することにより換気量が減少する場合の血液中のガス分圧の応答について示す。

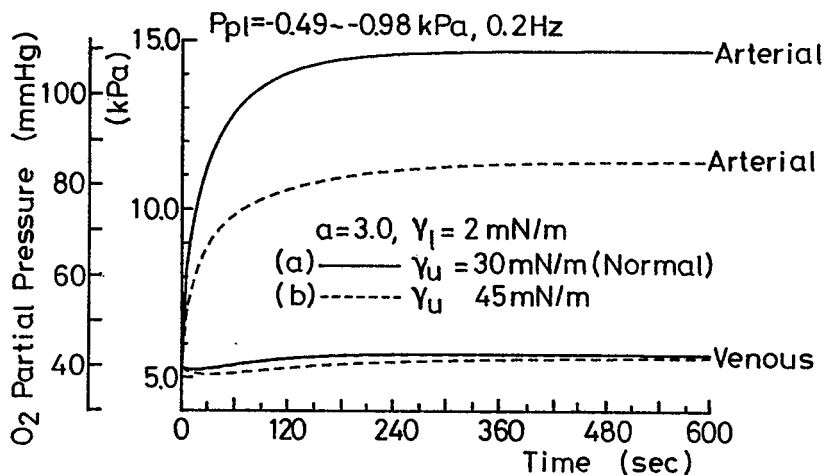
表面張力モデルのパラメタは、5.4節(4)の場合と同様、係数を  $a = 3.0$ ，表面張力の下限値を  $\gamma_l = 2\text{mN/m}$ ，上限値を  $\gamma_u = 30\text{mN/m}$ とした場合(a)と，上限値が  $\gamma_u = 45\text{mN/m}$ と高くなった場合(b)とを設定する。このとき通常の呼吸時を想定し，口腔内圧  $P_{or}$ を大気圧，胸腔内圧を  $P_{pl} = -0.49\text{kPa} \sim -0.98\text{kPa}$ の範囲で周波数  $0.2\text{Hz}$  で周期的に変化させる。吸気ガスは空気とし，心臓から拍出される総血液流量は  $5600\text{cm}^3/\text{min}$ ，体内に摂取される酸素ガス量および体内から排出される炭酸ガス量は，それぞれ  $250\text{cm}^3/\text{min}$ ， $200\text{cm}^3/\text{min}$ とする。なお，各コンパートメントに分散する血液流量は付録A 13に示すとおりである。初期状態としては，肺組織に弾性力の作用しない自然状態 ( $\lambda = 1$ ) で肺が静止し，肺胞隔壁に作用する表面張力の下限値， $\gamma = \gamma_l = 2\text{mN/m}$ による応力と胸腔内圧  $P_{pl}$ とが釣り合う状態， $P_{pl} = 54\text{Pa}$ を与える。このとき，気道系内の酸素ガスおよび炭酸ガス濃度は，それぞれ  $C^0_{(O_2)_i} = 5.90\%$ ， $C^0_{(CO_2)_i} = 9.32\%$  ( $i=0 \sim 23$ ) とし，肺胞毛細管内の血液中の酸素ガスおよび炭酸ガス分圧は， $p^0_{b(O_2)} = 5.33\text{kPa}$  ( $40\text{mmHg}$ )， $p^0_{b(CO_2)} = 6.13\text{kPa}$  ( $46\text{mmHg}$ )とする。

ここに示す場合(a) および(b) は，それぞれ5.4節(4)で示した場合(a) および(b) に対応し，そのときの胸腔内圧  $P_{pl}$ と肺体積  $V$ の関係および表面積率  $\Lambda$ と表面張力  $\gamma$ の関係は，図5-19に示したとおりである。表面張力が正常値の場合(a)での定常な呼吸状態における一回換気量は  $V_T = 539\text{cm}^3$  であるのに対し，表面張力が高くなった場合(b)では  $V_T = 380\text{cm}^3$  と減少している。

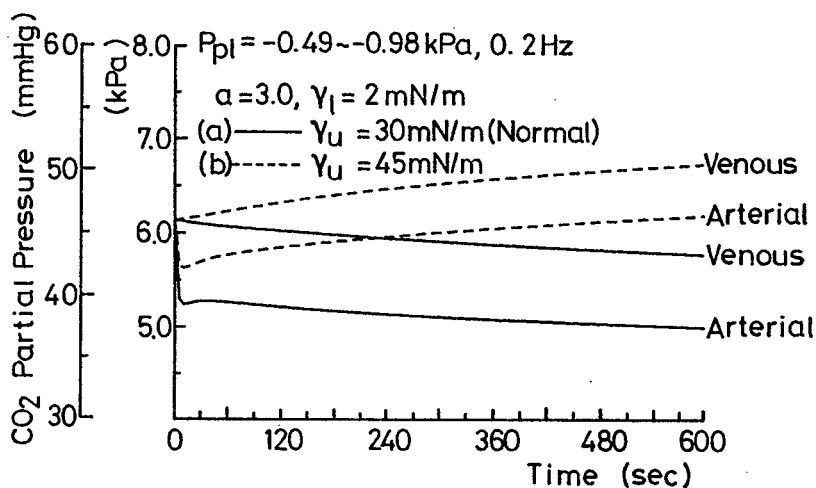
シミュレーションを開始してから600秒間(48000時間step)の動脈血および静脈血の酸素ガスと炭酸ガスの分圧の応答を図8-2に示す。ここでは，血

液中のガス分圧は呼気末端における値を示しているが、動脈血のガス分圧は呼吸1サイクルの間に、ここに示す値近傍を数100Pa(数mmHg)の範囲で変動する。静脈血のガス分圧にはそのような変動は見られない。

表面張力が正常値の場合(a)では、図8-2に示すようにシミュレーション



(a)酸素ガス分圧の応答



(b)炭酸ガス分圧の応答

図8-2 動脈血および静脈血におけるガス分圧の応答

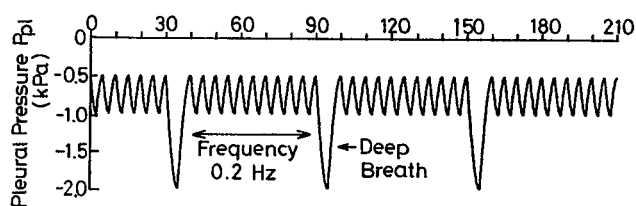
開始600 秒後にはほぼ定常な呼吸状態となり、そのときの動脈血および静脈血の酸素分圧は、それぞれ14.7kPa (110mmHg) , 5.69kPa (42.7mmHg), 炭酸ガスの分圧はそれぞれ5.77kPa (43.3mmHg), 5.01kPa (37.6mmHg)となっている。これらの値と実測値 [Fishman, 1984; Mines, 1981] とを比較すると、シミュレーションが示す酸素分圧は相対的に高く、また、炭酸ガス分圧は低くなる過剰換気の傾向がみられる。これは、通常の呼吸時では、常にここで設定したような規則的な呼吸を行っているとは限らないためである。

表面張力の上昇により換気量が減少した場合(b) の動脈血中の酸素ガス分圧は、場合(a) に比べて低下している。しかし、シミュレーション開始600秒後の動脈血中のヘモグロビンの酸素飽和度でみると、場合(a) で98.1%, 場合(b) で95.4%と両者とも高い飽和率を示している。このため、場合(b) では換気量が減少したにもかかわらず、場合(a) と静脈血の酸素ガス分圧に顕著な相違が見られない。一方、場合(b) の静脈血の炭酸ガスの分圧は、動脈血の炭酸ガス分圧の上昇に応じて増加している。この場合、炭酸ガスは酸素ガスに比べて体内組織に貯蔵される量が多く、血液中の炭酸ガス分圧が定常値に達するまでの時間は、酸素ガス分圧に比べて遅い。

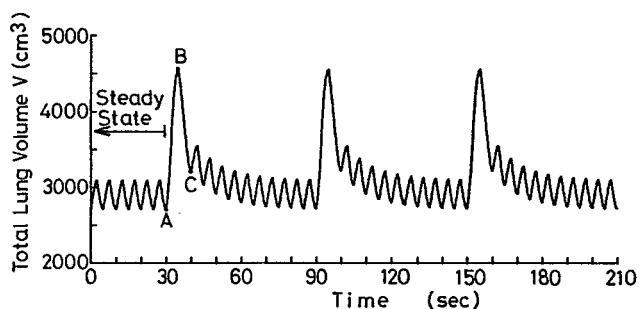
血液と酸素の解離特性が換気量の減少に対する静脈血の酸素ガス分圧の低下を抑制し、また、そのような解離特性を有しない炭酸ガスについては、体内組織のバッファにより静脈血の炭酸ガス分圧が上昇する時間応答を遅延させているところが、興味深い点である。

## (2) 深呼吸のシミュレーション

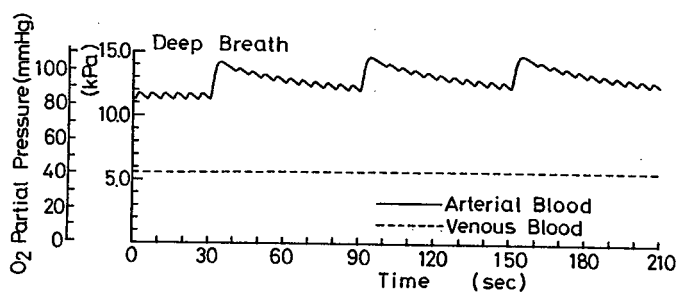
前述の場合(b) により、表面張力が上昇して換気不良を起こした定常状態から、図8-3(a)に示すように間欠的(60秒毎)に胸腔内圧  $P_{p1}$  を-1.96kPaまで引き下げ、深呼吸をさせた場合を考える。このときの肺体積  $V$  および血液ガス分圧の過渡的な変化を、それぞれ図8-3(b), (c), (d)に示す。また、肺胞



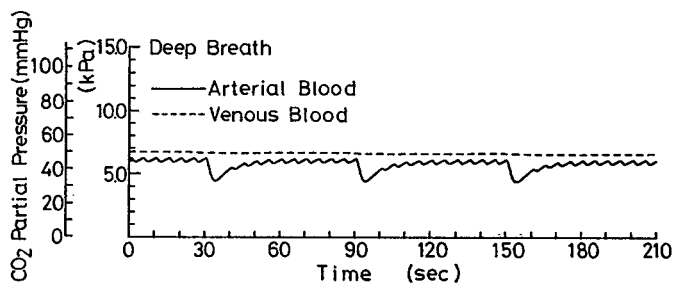
(a) 入力した胸腔内圧  $P_{pl}$  の時間変化



(b) 肺体積変化



(c) 酸素分圧の応答



(d) 炭酸ガス分圧の応答

図8-3 深呼吸における呼吸状態



表面積率  $\Lambda$  と表面張力  $\gamma$  の関係を図8-4 に示す。

胸腔内圧を  $P_{p1} = -1.96\text{kPa}$  まで低下させ肺を大きく膨張させると（図中，B点），胸腔内圧がもとの通常の値に戻っても，表面張力はその前の状態より低下している（図中，C点）。ここでは表面張力モデルの特性上，次の深呼吸が始まるまでに，表面張力の変動値はほぼ深呼吸前の呼吸状態の値に戻っているが，図8-4 に示す表面張力のヒステリシスの収束が遅ければ，一回の深呼吸，すなわち，ため息により表面張力を低下させる期間を持続させることができ，肺を安定化させる効果があることが推測される。このようなため息の効果については，他にも種々の考察がなされている [本間，1982]。

図8-3(c), (d)からわかるように，動脈血の酸素ガスおよび炭酸ガス分圧は深呼吸に迅速に応答して変化しているが，静脈血のそれらの応答は遅い。動脈血と静脈血とでは呼吸運動に対する血液ガス分圧の応答特性に大きな相違があり，呼吸状態を評価するためには，両者のガス分圧を長時間にわたって観察することが必要であることがわかる。

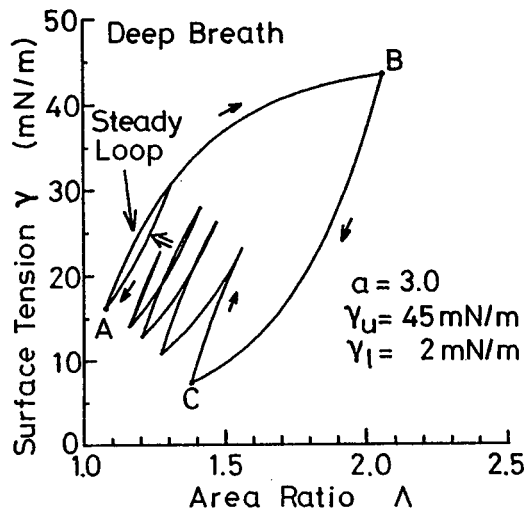


図8-4 表面積率  $\Lambda$  - 表面張力  $\gamma$  関係

### (3) 運動時の換気シミュレーション

運動時には体内で消費される酸素量や老廃物として排出される炭酸ガス量が増加すると、それに応じて換気量や心臓から拍出される血液流量が変化する。しかし、呼吸制御機構におけるそれらの関係はまだ明らかにされていないため、ここでは、筋肉( $j=4$ ) およびその他の組織( $j=5$ ) におけるガス交換量を安静時の3倍とし、それらを通過する血液の流量を安静時を基準に2倍および3倍とした場合について、胸腔内圧の振幅を変えてシミュレーションを行う。ここで設定した胸腔内圧 $P_{p1}$ の振幅 $A_{p1}$ と一回換気量 $V_T$ の関係を図8-5に示す。ここで取り扱う範囲では胸腔内圧の振幅 $A_{p1}$ にはほぼ比例して換気量 $V_T$ が増加する。

図8-6に胸腔内圧の振幅 $A_{p1}$ と血液中の酸素ガスおよび炭酸ガスの分圧の関係を示す。このとき、胸腔内圧の振幅および体内でのガス交換量以外の設定は、上述した通常呼吸時の場合と同様であり、血液中のガス分圧はシミュレーションを開始してから120秒後(9600時間step)の値を示している。

まず、図8-6(a), (b)に実線で示す、血液流量が安静時の場合についてみる。体内でのガス交換量が増加しているため、通常の呼吸運動の状態( $A_{p1} = 0.49\text{kPa}$ )では、正常値より血液中の酸素ガス分圧は低く、炭酸ガス分圧は高くなっている。胸腔内圧の振幅 $A_{p1}$ が増加し、一回換気量 $V_T$ が増加すると、動脈血の酸素ガス分圧は増加し、炭酸ガス分圧は減少する。それにともない、静脈血の炭酸ガスの分圧も減少するが、酸素ガス分圧については顕著な改善が見られない。これは、本節(1)で述べたように、血液中に含有する酸素の大部分はヘモグロビンと結合しており、動脈血でそれが飽和すると、動脈血の酸素ガス分圧が上昇しても、血液による酸素輸送量が向上されなくなるためである。一方、血液中の炭酸ガスは、通常の範囲内では飽和しないため、換気量が増加して動脈血のガス分圧の低下するにともない、肺からの炭酸ガ

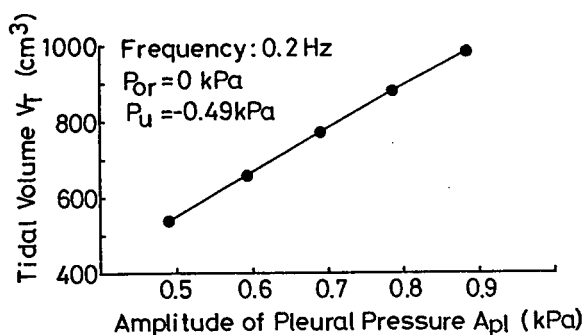
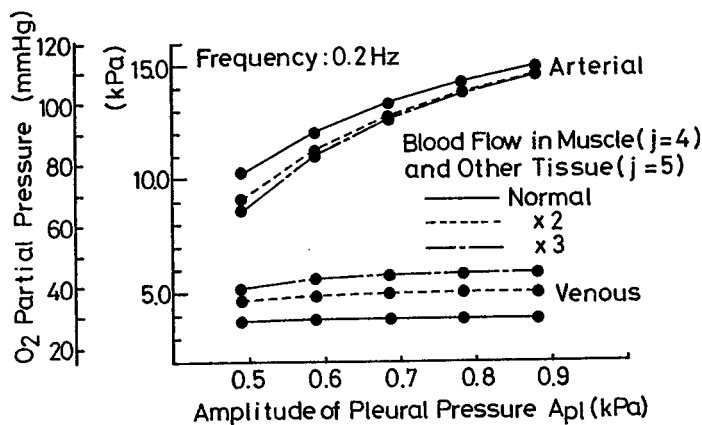
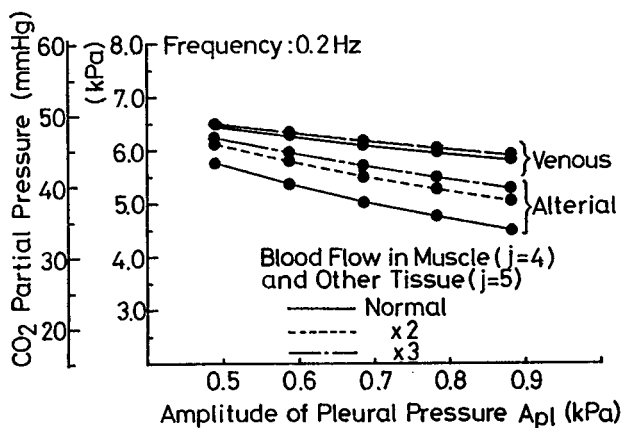


図8-5 胸腔内圧の全振幅  $A_{p_l}$  と一回換気量  $V_T$  の関係



(a)酸素ガス分圧



(b)炭酸ガス分圧

図8-6 胸腔内圧の全振幅  $A_{p_l}$  と血液ガス分圧の関係

スの排出量も順調に増加し、静脈血の炭酸ガス分圧が低下する。図中、点線および一点鎖線で示すように、血液流量 $Q_4$  および $Q_5$  を正常値の2倍あるいは3倍と増加させると、体内への酸素ガス輸送量が実質的に増加し、その結果、静脈血の酸素ガス分圧のレベルも増加する。

このように、体内組織への酸素供給およびそこからの炭酸ガスの排出は、肺呼吸における換気機能のみでなく、それと血液循環系との連成が重要であることがわかる。このことは、近年開発が著しい人工心肺においても留意されるべき点であろう。

#### 8. 4 おわりに

肺に関する力学現象を対象としてきた肺呼吸モデルに、体循環におけるガス貯蔵を考慮したモデルを連成させた、より包括的な呼吸現象を表すモデルについて述べた。その拡張された肺呼吸モデルに基づくシミュレーションを通じて、肺呼吸と動脈血および静脈血のガス分圧の応答について調べた。

呼吸の調節機構には血液中のガス分圧の変化以外にも、力学的な刺激が関与することが知られている [Longobardo, 1984]。ここで示した肺呼吸と体循環系と統合して評価するシミュレーションは、この問題に対して有益な情報を提供しており、これまでの血液中の酸素ガスや炭酸ガス分圧の時間変化のみに着目した解析をさらに発展させるものである。また、呼吸運動と血液ガス分圧の動的な応答は実際の呼吸状態においても測定することが可能であり、それらの応答とシミュレーションを比較していくことにより、呼吸システムについてのさらに詳しい構造を理解していくことが可能である。これらの意味において、本章は肺呼吸シミュレーションの拡張の一端を示したものである。

## 第9章 結論

生体现象の力学的構造を工学的に理解し、医療分野を支援することを目的とするバイオメカニクスの立場から、生命維持に最も重要な機能の一つである肺呼吸システムの解明を試みた。伝統的な分析的手法のみでは解明していくことが困難な肺呼吸の複雑システムに対して、限られた実験的情報を有効に利用し、推論機構を働かせて帰納的に対象を明らかにしていくシミュレーションによるアプローチを展開した。これは統合による解析 (Analysis by synthesis) の考え方に基づくものである。構築した肺呼吸の数理モデルに基づくシミュレーションを通じ、直接的な測定が困難な肺内での現象を含めて、非線形の力学現象が多数連成する肺呼吸システムの力学特性を明らかにし、個々の要因の相互作用のもとで発揮される機能を内面的な物理量を介して評価していくうえで、本手法が有効であることを示した。得られた結論は各章のおわりに述べているので、ここではそれを要約する。

数理モデルに基づくシミュレーションによる方法論を展開していくためには、先行する分析的研究結果を調査し、システムの力学問題への孤立化とそれに対して力学理論を導入した数理モデルを構築することが第一歩となる。第2章では、肺呼吸現象を支配する力学的要因のモデル化を行った。そこでは、肺呼吸における流れ、変形、輸送、拡散などの力学現象をできる限り直接的に数理モデルで表現することにより、各要因の相互作用や階層的関係を考慮した肺呼吸モデルを構築した。

肺呼吸システムを構成する要因の中には、肺内で直接的に観測することが極めて困難なものがあるため、in vivo における力学特性が明らかにされていない現象がある。肺胞隔壁に作用する表面張力がその例である。第3章では、このような未知要因を肺呼吸モデルに組み込み、シミュレーションによる総合的立場から生体内での特性を推測することを目的として、肺胞隔壁表

面に作用する表面張力のモデル化を行った。そこでは、これまでに報告されている肺サーファクタント活性下の表面積変化に対する表面張力の飽和やヒステリシス特性といった特徴と、生体内での現象として推測される表面張力の調節作用とを考慮した表面張力の構成モデルを提案した。また、この表面張力の調節作用の仮説に対しては、人工サーファクタントの活性膜の動的表面張力をバブル法で測定して、定性的な評価を加えた。

分布定数系で表された肺呼吸モデルを数値的に解くためには、離散化解法が必要となる。第4章では、肺呼吸モデルを随伴変分原理に基づく変分問題として定式化し、それを有限要素法を用いて離散化する手順について説明した。随伴変分原理に基づいて構成した汎関数（Lagrange関数）の停留問題に変分学的考察を加えることにより、有限要素法による離散化における要素間の変数の適合関係が求められ、いわゆるRitz形の離散化が達成されることを示した。

第5章では、肺呼吸システムを構成する個々の力学因子を統合し、モデルに含まれるパラメタを設定して系の応答を調べる順問題的アプローチとして、肺呼吸のシミュレーションを行った。これまでに報告されている正常肺を表す物性値に基づいて、通常呼吸を想定したシミュレーションを行った結果と、実測される外面的な呼吸諸量とを対比させることにより、内面的な個々の要因から構成された肺呼吸モデルの妥当性を示した。つぎに、気道系内や肺胞内の力学特性などの、実際には測定が困難な内面的な呼吸状態が、シミュレーションを通じてどのように表されるかを示し、通常呼吸時の気道系内のガス輸送動態などについて検討した。また、モデルに含まれるパラメタを操作することにより、呼吸機能に与える種々の因子について検討した。ここでは肺の力学物性を支配する要因の一つとして、肺胞隔壁に作用する表面張力に着目し、その大きさのみならず、表面張力の肺胞表面積依存性も肺呼吸の力

学特性に大きく影響を与えることを、シミュレーションから得られる数値情報をもとに考察した。

第6章では、家兎の摘出肺の圧力-体積関係とその肺組織片の弾性特性とを測定し、それらの実験結果と肺呼吸モデルに基づくシミュレーションからモデルに含まれる未知パラメタを同定する逆問題的アプローチを示した。個体別に同定されたパラメタを用いたシミュレーションは、個々の試料（個体）の全体的な力学特性を良く表しており、要因毎に詳細に組み立てられた肺呼吸モデルが、その力学現象の本質的なメカニズムを表していることを確認した。また、これにより、肺胞表面張力のように肺内では直接的に測定することが困難な要因の特性が推定され、それを含めて系全体の動力学特性が明らかにされていくことを示した。

肺呼吸に対するバイオメカニクスの考察を実際の臨床分野に応用していく一つの試みとして、第7章では、人工呼吸時の換気条件の設定問題について検討した。人工呼吸を想定したシミュレーションを通じて、正常に換気を維持するために必要な換気条件を求めることにより、低い圧力で好適に換気が実現される換気条件について検討した。口腔で与える圧力波形について考察した結果は、臨床経験により予測されている結果と一致していたが、ここではその理由を、肺の力学特性および肺胞でのガス交換という内面的な現象から示した。つぎに、高頻度換気法（HFV）のシミュレーションを行い、気道系内の酸素ガス輸送状態を明示するとともに、HFV適用時に設定しなければならない換気条件が呼吸に与える影響を、力学的な側面と換気機能面の両面から検討した。

第8章では、肺に関する力学現象を対象としてきた肺呼吸モデルに、体循環におけるガス貯蔵を考慮したモデルを連成させた、より包括的な呼吸現象を表すモデルについて述べた。この拡張された肺呼吸モデルに基づくシミュ

レーションを通じて、肺呼吸と動脈血および静脈血のガス分圧の応答について調べた。

各章で示してきたように、数理モデルに基づくシミュレーションは、種々の状況を想定したときの肺呼吸システムの詳細な力学的挙動を与え、実際には直接観測することが困難な内面的な情報を得ることが可能となる。そこから、新しい仮説、効果的な実験方法の提案が促され、それに基づくデータから肺呼吸システムの詳細がさらに明らかにされていくであろう。このようなことが、力学的構造を考慮した数理モデルに基づくシミュレーションの効用である。さらに、個体差は生体现象を工学的に取り扱う上で最も困難な問題の一つであるが、対象システムの力学的構造をそのままに表現した数理モデルに基づくシミュレーションでは、各個体の特性を表すパラメタを用いることにより、個体差を考慮した系の取扱いが可能となる。このようなパーソナライゼーションは臨床対応において極めて重要である。今後、病的肺などに対する詳細な実験データが蓄積され、本論文で議論したシミュレーションの考え方が展開されていくことにより、モデルの精密化・高度化が図られ、臨床応用可能な肺呼吸のシミュレーションが実現されていくものと考ええる。また、このようなシミュレーションの考え方は、ここに示した肺呼吸システムに限らず、一般の生体システムの力学的構造を解明するための工学的手法として有効なものであり、今後のバイオメカニクスの発展に寄与するものと考ええる。



## 付録

### A 1. 肺実質の擬似ひずみエネルギー関数

式(2-14)の構成関係は、肺実質全体のひずみエネルギー関数を

$$\rho_0 W = \frac{1}{2} c \exp(\alpha_1 E_x^2 + \alpha_2 E_y^2 + 2 \alpha_3 E_x E_y) \\ + \text{Symmetrical terms by permutation} \quad (\text{A1-1})$$

と定義して導くこともできる [Vawter, 1979]. ここで、 $\rho_0$  は自然状態における肺実質の密度である。すなわち、このときの軸方向のLagrange応力  $T_i$  ( $i=x, y, z$ ) と、Green のひずみ  $E_i$  との構成関係は、

$$T_i = \frac{\partial \rho_0 W}{\partial \lambda_i} \quad (i=x, y, z) \quad (\text{A1-2})$$

と表される。x 軸方向に関して具体的に書き表すと、

$$T_x = c \lambda_x [(\alpha_1 E_x + \alpha_3 E_y) \exp\{\alpha_1 E_x^2 + \alpha_2 E_y^2 + 2 \alpha_3 E_x E_y\} \\ + (\alpha_2 E_x + \alpha_3 E_z) \exp\{\alpha_1 E_z^2 + \alpha_2 E_x^2 + 2 \alpha_3 E_x E_z\}] \quad (\text{A1-3})$$

となる。巨視的応力  $\sigma_{ei}$  ( $i=x, y, z$ ) とLagrange応力  $T_i$  との間には、

$$\sigma_{ei} = \frac{T_i}{\lambda_i} \quad (\text{A1-4})$$

の関係が成り立ち、均質かつ等方な肺実質の理想化モデルでは、

$$T_x = T_y = T_z = T \quad (\text{A1-5})$$

および式(2-7), (2-10)の状態を考えればよい。さらに、このとき  $\alpha_1 = \alpha_2$  となり、巨視的応力  $\sigma_e$  は

$$\sigma_e = \frac{2c}{\lambda} (\alpha_1 + \alpha_3) E \exp\{2(\alpha_1 + \alpha_3) E^2\} \quad (\text{A1-5})$$

で表される。

## A 2. 対称二分枝分岐モデルにおける気道系の形態データ

対称二分枝分岐モデル[Weibel, 1963]における各世代の気道の半径  $r_i$  ,  
長さ  $l_i$  および第 0 世代からの気道系の累積体積  $V_i = \sum 2^i \pi r_i^2 l_i$   
を示す.

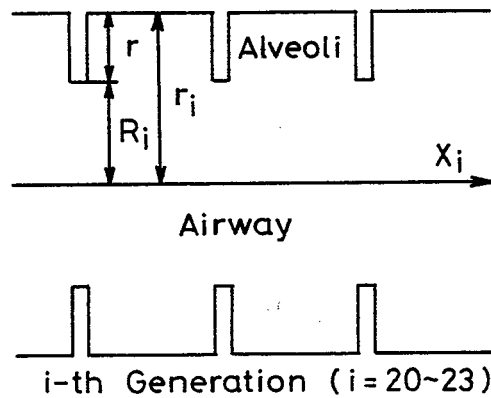
| Generation<br>$i$ | Radius $r_i$<br>(cm) | Length $l_i$<br>(cm) | Accumulative volume<br>$\sum V_i$ (cm <sup>3</sup> ) |
|-------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------|
| 0                 | 0.9                  | 12.0                 | 30.5                                                 |
| 1                 | 0.61                 | 4.76                 | 41.8                                                 |
| 2                 | 0.415                | 1.90                 | 45.8                                                 |
| 3                 | 0.28                 | 0.76                 | 47.2                                                 |
| 4                 | 0.225                | 1.27                 | 50.7                                                 |
| 5                 | 0.175                | 1.07                 | 54.0                                                 |
| 6                 | 0.14                 | 0.90                 | 57.5                                                 |
| 7                 | 0.115                | 0.76                 | 61.4                                                 |
| 8                 | 0.093                | 0.64                 | 65.8                                                 |
| 9                 | 0.077                | 0.54                 | 71.0                                                 |
| 10                | 0.065                | 0.46                 | 77.2                                                 |
| 11                | 0.055                | 0.39                 | 84.8                                                 |
| 12                | 0.048                | 0.33                 | 94.6                                                 |
| 13                | 0.041                | 0.27                 | 106.0                                                |
| 14                | 0.037                | 0.23                 | 123.4                                                |
| 15                | 0.033                | 0.20                 | 145.1                                                |
| 16                | 0.030                | 0.165                | 174.8                                                |
| 17                | 0.027                | 0.141                | 216.6                                                |
| 18                | 0.025                | 0.117                | 277.7                                                |
| 19                | 0.024                | 0.099                | 370.9                                                |
| 20                | 0.030                | 0.083                | 612.4                                                |
| 21                | 0.029                | 0.070                | 992.9                                                |
| 22                | 0.028                | 0.059                | 1590.4                                               |
| 23                | 0.028                | 0.050                | 2600.0                                               |

### A 3. 末梢の気道系における等価半径

第20～23世代の末端の気道系においては，図A3-1に示すように，肺胞を含めた気道の等価半径を用いる．すなわち，Weibelのデータにおける第  $i$  世代 ( $i=20\sim 23$ ) の気道の半径を  $R_i$ ，長さを  $L_i$  とし，肺胞までを含めた等価半径を  $r_i = R_i + \bar{r}$  とする．このとき，全肺胞体積を  $V_{al}$  として，

$$\sum_{i=20}^{23} (2^i \pi r_i^2 l_i) - \sum_{i=20}^{23} (2^i \pi R_i^2 l_i) = V_{al} \quad (A3-1)$$

を  $\bar{r}$  について解くことにより，等価半径を  $r_i$  を求める．



図A3-1 末梢の気道系の等価半径

#### A 4. 内外圧力差による気道の弾性変形の記述

気道を薄肉の円管と仮定する。これに内外圧力差  $P = P - P'$  が作用し、気道が弾性変形する場合を考え、構成関係を増分形で表す。なお、ここでは世代を表す添字  $i$  は省略する。

図2-10に示すように、円柱座標系  $r, \theta, x$  をそれぞれ、気道の半径方向、円周方向および軸方向にとり、各軸方向の応力を  $\sigma_r, \sigma_\theta, \sigma_x$ 、ひずみを  $\varepsilon_r, \varepsilon_\theta, \varepsilon_x$  とする。応力とひずみの増分関係を、

$$\dot{\sigma}_x = F_1 \dot{\varepsilon}_x + F_2 \dot{\varepsilon}_\theta + F_3 \dot{\varepsilon}_r \quad (\text{A4-1})$$

$$\dot{\sigma}_\theta = F_2 \dot{\varepsilon}_x + F_4 \dot{\varepsilon}_\theta + F_5 \dot{\varepsilon}_r \quad (\text{A4-2})$$

$$\dot{\sigma}_r = F_3 \dot{\varepsilon}_x + F_5 \dot{\varepsilon}_\theta + F_6 \dot{\varepsilon}_r \quad (\text{A4-3})$$

で与える。ここで、 $(\dot{\phantom{x}})$  は時間微分を表す。気道の等方性を仮定すれば、

$$F_1 = F_4 = F_6 = \frac{E(1-\nu)}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (\text{A4-4})$$

$$F_2 = F_3 = F_5 = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (\text{A4-5})$$

となる。ここで、 $E$  はYoung 率、 $\nu$  はPoisson比である。一方、気道の周方向の力の釣り合い式は、

$$\sigma_\theta h = \bar{P} r \quad (\text{A4-6})$$

と表され、この式の両辺の時間微分をとると、

$$\dot{\sigma}_\theta = -\sigma_\theta \frac{\dot{h}}{h} + \frac{r}{h} \left( \dot{\bar{P}} + \bar{P} \frac{\dot{r}}{r} \right) \quad (\text{A4-7})$$

となる。ここで、 $h$  は気道の厚さ、 $r$  は気道の半径である。ひずみ変位の関係式より、 $\dot{r}/r = \dot{\varepsilon}_\theta$  である。また、薄肉の仮定より、 $\dot{h}/h = \dot{\varepsilon}_r$  とす

ると、釣合い式は、

$$\dot{\sigma}_{\theta} = \frac{r}{h} \bar{P} \dot{\varepsilon}_{\theta} - \sigma_{\theta} \dot{\varepsilon}_r + \frac{r}{h} \dot{\bar{P}} \quad (\text{A4-8})$$

となる。管壁には圧力差  $\bar{P}$  が作用するので、

$$\sigma_r = \bar{P}, \quad \dot{\sigma}_r = \dot{\bar{P}} \quad (\text{A4-9})$$

である。さらに、軸力が働かないとして平面応力状態

$$\dot{\sigma}_x = \dot{\sigma}_y = 0 \quad (\text{A4-10})$$

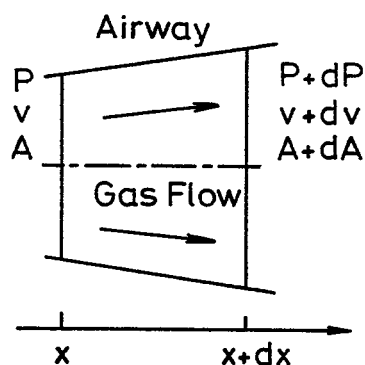
を考える。式 (A4-1) ~ (A4-3) および (A4-8) ~ (A4-10) から、式 (2-16) ~ (2-18) が得られる。

## A 5. 気道内のガス流れの支配式の導出

各世代の気道内のガス流れの支配式である運動方程式と連続の式を導く。導出に際しては、軸方向に気道の断面積変化が存在する場合を考え、最後に一定断面積の場合に簡単化する。なお、気道断面は円形とする。

### (1) 運動方程式

まず、気道内を流れるガスの運動方程式を導く。図A5-1に示すように、円管とする気道の中心軸方向に  $x$  軸を取り、気道の微小部分  $[x, x+dx]$  を考え、ガス流れを一次元的に取り扱う。時刻  $t$  で位置  $x$  におけるガスの平均圧力と流速をそれぞれ  $P(x, t)$  および  $v(x, t)$  とする。微小部分のガスに作用する力  $F$  は、



図A5-1 気道の微小部分

$$\begin{aligned}
 F &= A(x, t) P(x, t) - A(x+dx, t) P(x+dx, t) \\
 &\quad + P(x+dx/2, t) [A(x+dx, t) - A(x, t)] - \tau \\
 &= A P - \left( A + \frac{\partial A}{\partial x} dx \right) \left( P + \frac{\partial P}{\partial x} dx \right) \\
 &\quad + P \frac{\partial A}{\partial x} dx - \tau
 \end{aligned} \tag{A5-1}$$

と表される。ここで、 $A$  は気道の断面積であり、 $\tau$  はガス流れの粘性により、流体が側面から受ける力を表す。式(A5-1)の右辺第1項および第2項は、それぞれ断面  $x$  および  $x + dx$  から流体が受ける力、第3項は軸方向の断面積変化により気道側面から受ける力である。

一方、微小部分を流れるガスの加速度  $\beta$  は、

$$\beta = \frac{\partial v}{\partial t} + v \frac{\partial v}{\partial x} \quad (\text{A5-2})$$

と表されるので,

$$F = \beta \rho A dx \quad (\text{A5-3})$$

が成り立つ。ここで、 $\rho$  は流体の密度である。 $dx$  が微小であることから、式(A5-1)の2次の以上の項を無視すると、式(A5-3)は

$$-A \frac{\partial P}{\partial x} dx - \tau = \beta \rho A dx \quad (\text{A5-4})$$

となる。ガス流れの粘性抵抗を、定常流れにおけるそれで代表するStreeter [1967]の考え方を用い、流体に作用する粘性力 $\tau$ を

$$\tau = \frac{1}{4} \mu \frac{\rho v^2}{r} A dx \quad (\text{A5-5})$$

で表す。ここで、 $\mu$  は流体摩擦を表す係数である。したがって、運動方程式は、

$$\frac{\partial v}{\partial t} + v \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{1}{4} \mu \frac{v^2}{r} = 0 \quad (\text{A5-6})$$

と表される。軸方向に断面積変化がない場合には、 $r$  が一定値として扱われる。

## (2) 連続の式

前節(1)の場合と同様に、気道内ガスの微小部分 $[x, x+dx]$ を考える。微小時間 $dt$ における微小部分 $[x, x+dx]$ のガスの質量保存則は

$$\rho v A dt - \left\{ \rho v A + \frac{\partial (\rho v A)}{\partial x} dx \right\} dt = \frac{\partial (\rho A dx)}{\partial t} dt \quad (\text{A5-7})$$

と表される。断面積 $A$ が時間変化することに注意して、式(A5-7)を展開する

と、軸方向に断面積変化がある場合の連続の式、

$$A \frac{\partial \rho}{\partial t} + \rho \frac{\partial A}{\partial t} + A v \frac{\partial \rho}{\partial x} + \rho v \frac{\partial A}{\partial x} + \rho A \frac{\partial v}{\partial x} = 0 \quad (\text{A5-8})$$

が得られる。軸方向に断面積変化がない場合は、 $\partial A / \partial x = 0$  より、

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + v \frac{\partial \rho}{\partial x} + \rho \frac{\partial v}{\partial x} + \rho \frac{1}{A} \frac{dA}{dt} = 0 \quad (\text{A5-9})$$

となる。

気道の断面積の時間変化  $dA/dt$  と、気道の周方向のひずみの時間変化  $d\varepsilon_\theta/dt$  との関係は、

$$\frac{1}{A} \frac{dA}{dt} = 2 \frac{d\varepsilon_\theta}{dt} \quad (\text{A5-10})$$

で表される。また、ガスの圧力  $P$  と密度  $\rho$  の関係を

$$P = k_p \rho \quad (\text{A5-11})$$

で表す。式(A5-10), (A5-11) を式(A5-9)に代入すると

$$\frac{\partial P}{\partial t} + v \frac{\partial P}{\partial x} + P \frac{\partial v}{\partial x} + 2P \frac{d\varepsilon_\theta}{dt} = 0 \quad (\text{A5-12})$$

が得られる。



## A 6. 混合ガスの質量分率と体積分率および分圧の関係

混合ガス中の成分  $j$  ( $j=1, 2, \dots, J$ ) のガスの質量分率  $C_j$  と体積分率  $W_j$  の関係は

$$W_i = \frac{C_i M_i}{\sum_j (C_j M_j)} \quad (\text{A6-1})$$

で表される。ここで、 $M_j$  は各ガス成分の分子量であり、

$$\sum_j C_j = 1 \quad (\text{A6-2})$$

の関係が成り立つ。また、混合ガスの全圧を  $p$  とすると、分圧  $p_j$  は

$$p_j = W_j \cdot p \quad (\text{A6-3})$$

で表される。

これらの関係式を用いて、気道内の酸素ガスおよび炭酸ガスの質量分率から、それらのガスの分圧を求める。気道系内のガスの主な成分は、酸素 ( $j=1$ )、炭酸ガス ( $j=2$ )、窒素 ( $j=3$ )、水蒸気 ( $j=4$ ) である。気道系内のガス輸送モデルから、酸素ガスおよび炭酸ガスの質量分率  $C_1$ 、 $C_2$  が求められる。気道系内では水蒸気が飽和した状態にあると仮定して、 $W_4 = 47/760$  とする。式 (A6-1) および式 (A6-2) を窒素および水蒸気の質量分率  $C_3$ 、 $C_4$  について解くと、それらは酸素および炭酸ガスの質量分率  $C_1$ 、 $C_2$  を用いて

$$C_3 = \left[ W_4 \left( \frac{C_1}{M_1} + \frac{C_2}{M_2} + \frac{1 - C_1 - C_2}{M_4} \right) - \frac{1 - C_1 - C_2}{M_4} \right] \\ \times \left[ W_4 \left( \frac{1}{M_4} - \frac{1}{M_3} \right) - \frac{1}{M_4} \right]^{-1} \quad (\text{A6-4})$$

$$C_4 = 1 - C_1 - C_2 - C_3 \quad (\text{A6-5})$$

で表される。これらの式から計算される各ガスの質量分率  $C_j$  を用いて式

(A6-1) より、酸素および炭酸ガスの体積分率  $W_1$  および  $W_2$  が求められる。

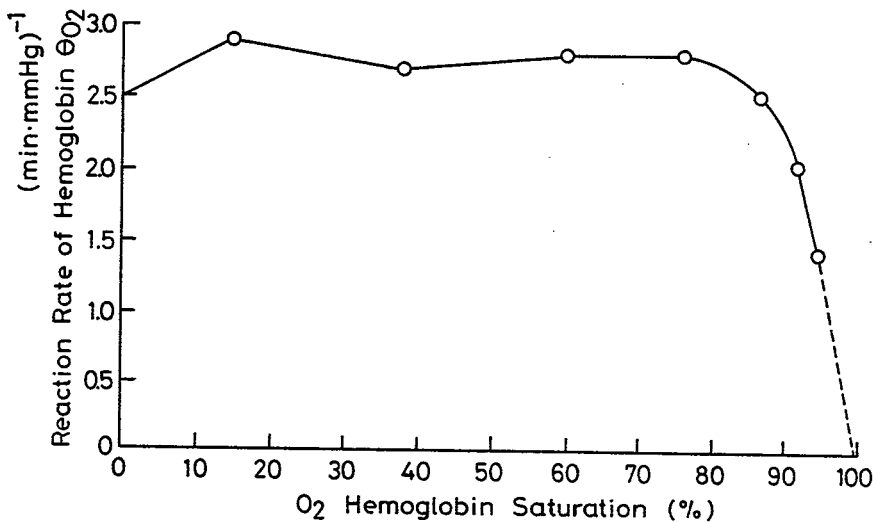
さらに、式 (A6-3) よりガスの分圧  $p_1$ 、 $p_2$  が求められる。

## A 7. ヘモグロビンと酸素ガスの吸着速度

図A7-1にStaub ら[1962]により示された、ヘモグロビンと酸素ガスの結合速度  $\theta_{(O_2)}$  を示す。このように酸素ガスの結合速度はヘモグロビンの酸素飽和度  $S_{O_2}$  に依存する。ここでは、この関係を数式

$$\theta_{(O_2)} = \{3.287[1 - e^{-0.1117(100-S_{O_2})}] + 7.05 \times 10^{-3} S_{O_2} - 0.8142\} H_{b \max} / 0.2 \quad (A7-1)$$

で表し [Hi11, 1973] , 肺循環モデルにおける拡散能力  $D_{L(O_2)}$  を求める際に用いる。



図A7-1 ヘモグロビンの酸素飽和度  $S_{O_2}$  と結合速度  $\theta_{(O_2)}$  の関係

[Staub, 1962]

## A 8. バブル法による表面張力の測定原理

液体中の気泡は静水圧の影響を受け、上面で支持された気泡の形状は、図 A8-1 に示すような輪郭を持つ回転体となる。気泡の頂点を原点  $O$  とし、鉛直上向きに  $z$  軸、水平方向に  $r$  軸をとり、気泡輪郭を表す曲線を  $z(r)$  で表す。この曲線の接線と  $r$  軸とのなす角を  $\phi$  とする。幾何学的関係より、気泡界面上の任意の点  $A(r, z)$  における 2 つの主曲率  $1/r_1$  および  $1/r_2$  は、

$$\frac{1}{r_1} = \frac{d\phi}{dz} \sin \phi \quad (\text{A8-1})$$

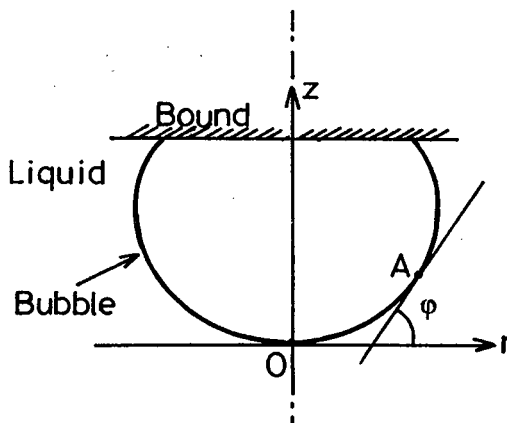
$$\frac{1}{r_2} = \frac{1}{r} \sin \phi \quad (\text{A8-2})$$

で表される。ただし、

$$\tan \phi = \frac{dz}{d\phi} \quad (\text{A8-3})$$

である。原点での気泡の内外圧力差を  $\Delta P_0$  とすると、点  $A$  における内外圧力差  $\Delta P(z)$  は、

$$\Delta P(z) = \Delta P_0 + \rho g z \quad (\text{A8-4})$$



図A8-1 気泡の断面形状

となる。ここで、 $\rho$  は気泡を取り囲む液体の密度、 $g$  は重力加速度である。気泡に作用する表面張力を  $\gamma$  とすると、Young-Laplace の法則より

$$\gamma \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) = \Delta P(z) \quad (\text{A8-5})$$

が成り立つので、式(A8-1), (A8-2), (A8-4)より、気泡の輪郭形状  $z(z)$  と表面張力  $\gamma$  および気泡の内外圧力差  $\Delta P(z)$  の関係を厳密に表す微分方程式、

$$\gamma \left( \frac{d\phi}{dz} \sin\phi + \frac{1}{r} \sin\phi \right) = \Delta P_0 + \rho g z \quad (\text{A8-6})$$

を得る。しかしながら、この関係式から輪郭  $z(z)$  を解析的に解くことはできず [小野, 1980] , 実験では気泡の輪郭形状  $z(r)$  と内外圧力差  $\Delta P_0$  を測定して、表面張力  $\gamma$  を求めることとなるので、式 (A8-6) を表面張力測定に用いるのは不便である。そこで、曲線  $z(r)$  の接線が鉛直方向となる点 B ( $\alpha, \beta$ ) を通る水平線より下の気泡の輪郭を、長半径  $\alpha$  , 短半径  $\beta$  とする楕円形の一部として近似して、

$$\frac{(z - \beta)^2}{\beta^2} + \frac{r^2}{\alpha^2} = 1 \quad (\text{A8-7})$$

で表すと、式(A8-3)と(A8-6)から、表面張力  $\gamma$  は

$$\gamma = \frac{\Delta P_0 \alpha}{2} - \frac{\rho g \alpha \beta}{3} \quad (\text{A8-8})$$

で求められる。微分方程式(A8-6)を数値的に解いて得られる気泡の輪郭形状をこのように楕円近似して表面張力を求めると、この近似により生じる表面張力  $\gamma$  の誤差は、純水中の気泡を想定した場合で0.2 %以下と小さいことを確認している。したがって、気泡頂点での気泡の内外圧力差  $\Delta P_0$  と、気泡の輪郭形状から長半径  $\alpha$  と短半径  $\beta$  を測定することにより、式(A8-8)から近似的に表面張力  $\gamma$  を求めることができる。

### A 9. 汎関数 $\pi_{s1}$ の停留条件

汎関数  $\pi_{s1}$  の停留条件を以下に示す。ただし、各式において変数  $x_i$  および時間  $t$  の範囲は  $0 < x_i < l_i$  ( $i=0\sim 23$ ),  $0 < t < \tau$  である。また、気道の世代を表す添字  $i$  は式 (A9-7), (A9-8), (A9-19) ~ (A9-22) において,  $i = 0 \sim 22$ , それら以外の式において,  $i = 0 \sim 23$  である。

| 変関数                   | 停留条件                                                                                                                                                                     |        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| $\eta^{s1}_i(x_i, t)$ | $\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + \frac{1}{\rho_i} \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + \frac{1}{4} \mu_i \frac{v_i^2}{r_i} = 0$ | (A9-1) |
| $\eta^{s2}_i(x_i, t)$ | $\frac{\partial P_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial P_i}{\partial x_i} + P_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + 2 P_i \frac{d \varepsilon_{\theta i}}{d t} = 0$       | (A9-2) |
| $\eta^{s3}_i(x_i)$    | $P_i(x_i, 0) - P^0_i = 0$                                                                                                                                                | (A9-3) |
| $\eta^{s4}_i(x_i)$    | $v_i(x_i, 0) - v^0_i = 0$                                                                                                                                                | (A9-4) |
| $\eta^{s5}(t)$        | $P_0(0, t) - P_{or} = 0$                                                                                                                                                 | (A9-5) |
| $\eta^{s6}(t)$        | $P_{23}(l_{23}, t) - P_{a1} = 0$                                                                                                                                         | (A9-6) |
| $\eta^{s7}_i(t)$      | $\rho_i A_i v_i(l_i, t) - 2 \rho_{i+1} A_{i+1} v_{i+1}(0, t) = 0$                                                                                                        | (A9-7) |
| $\eta^{s8}_i(t)$      | $k_p \log P_i(l_i, t) + v_i(l_i, t)^2 / 2$<br>$- k_p \log P_{i+1}(0, t) - v_{i+1}(0, t)^2 / 2 - h_{pi} = 0$                                                              | (A9-8) |

$$v_i(x_i, t) \quad \left| \frac{\partial \eta^{s1}_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial \eta^{s1}_i}{\partial x_i} + P_i \frac{\partial \eta^{s2}_i}{\partial x_i} - \eta^{s2}_i \frac{\partial P_i}{\partial x_i} - \frac{\eta^{s1}_i \mu_i v_i}{2r} \right. \quad (A9-9)$$

$$P_i(x_i, t) \quad \left| \frac{\partial \eta^{s2}_i}{\partial t} + v_i \frac{\partial \eta^{s2}_i}{\partial x_i} - \eta^{s2}_i \frac{\partial v_i}{\partial x_i} + \frac{1}{\rho_i} \frac{\partial \eta^{s1}_i}{\partial x_i} \right. \\ \left. + 2 P_i \frac{\partial \eta^{s2}_i}{\partial t} \frac{d \varepsilon_{\theta i}}{d P_i} = 0 \right. \quad (A9-10)$$

$$v_i(x_i, 0) \quad \eta^{s4}_i(x_i) - \eta^{s1}_i(x_i, 0) = 0 \quad (A9-11)$$

$$P_i(x_i, 0) \quad \eta^{s3}_i(x_i) - \eta^{s2}_i(x_i, 0) \\ - 2 \eta^{s2}_i(x_i, 0) P_i(x_i, 0) \frac{d \varepsilon_{\theta i}}{d P_i}(x_i, 0) = 0 \quad (A9-12)$$

$$v_i(x_i, \tau) \quad \eta^{s1}_i(x_i, \tau) = 0 \quad (A9-13)$$

$$P_i(x_i, \tau) \quad \eta^{s2}_i(x_i, \tau) + 2 \eta^{s2}_i(x_i, \tau) P_i(x_i, \tau) \frac{d \varepsilon_{\theta i}}{d P_i}(x_i, \tau) = 0 \quad (A9-14)$$

$$v_0(0, t) \quad \eta^{s1}_0(0, t) v_0(0, t) + \eta^{s2}_0(0, t) P_0(0, t) = 0 \quad (A9-15)$$

$$P_0(0, t) \quad \eta^{s5}(t) - \frac{1}{\rho_0(0, t)} \eta^{s1}_0(0, t) - \eta^{s2}_0(0, t) v_0(0, t) = 0 \quad (A9-16)$$

$$v_{23}(l_{23}, t) \quad \eta^{s1}_{23}(l_{23}, t) v_{23}(l_{23}, t) + \eta^{s2}_{23}(l_{23}, t) P_{23}(l_{23}, t) = 0 \quad (A9-17)$$

$$P_{23}(l_{23}, t) \quad \eta^{s6}(t) + \eta^{s1}_{23}(l_{23}, t) \frac{1}{\rho_{23}(l_{23}, t)} \\ + \eta^{s2}_{23}(l_{23}, t) v_{23}(l_{23}, t) = 0 \quad (A9-18)$$

$$v_i(l_i, t) \quad v_i(l_i, t) \cdot \{\eta^{s^1}_i(l_i, t) + \eta^{s^8}_i(t)\} \\ + P_i(l_i, t) \{\eta^{s^2}_i(l_i, t) + \eta^{s^7}_i(t) A_i / k_p\} = 0 \quad (A9-19)$$

$$P_i(l_i, t) \quad \frac{k_p}{P_i(l_i, t)} \{\eta^{s^1}_i(l_i, t) + \eta^{s^8}_i(t)\} \\ + v_i(l_i, t) \{\eta^{s^2}_i(l_i, t) + \eta^{s^7}_i(t) A_i / k_p\} = 0 \quad (A9-20)$$

$$v_{i+1}(0, t) \quad v_{i+1}(0, t) \{\eta^{s^1}_{i+1}(0, t) + \eta^{s^8}_i(t)\} \\ + P_{i+1}(0, t) \{\eta^{s^2}_{i+1}(0, t) + 2 \eta^{s^7}_i(t) A_{i+1} / k_p\} = 0 \quad (A9-21)$$

$$v_{i+1}(0, t) \quad \frac{k_p}{P_{i+1}(0, t)} \{\eta^{s^1}_{i+1}(0, t) + \eta^{s^8}_i(t)\} \\ + v_{i+1}(0, t) \{\eta^{s^2}_{i+1}(0, t) + 2 \eta^{s^7}_i(t) A_{i+1} / k_p\} = 0 \quad (A9-22)$$


---

# A 1 0. 汎関数 $\pi_{c1}$ の停留条件

汎関数  $\pi_{c1}$  の停留条件を以下に示す。ただし、各式において変数  $x_i$  および時間  $t$  の範囲は  $0 < x_i < 1_i$  ( $i=0\sim 23$ ),  $0 < t < \tau$  である。また、気道の世代を表す添字  $i$  は式(A10-5), (A10-6), (A10-14)~(A10-17)において,  $i = 0 \sim 22$ , それら以外の式において,  $i = 0 \sim 23$  である。

| 変関数                        | 停留条件                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\eta_{(k)i}^{c1}(x_i, t)$ | $\frac{\partial C_{(k)i}}{\partial t} + v_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i} - D_{(k)i} \frac{\partial^2 C_{(k)i}}{\partial x_i^2} + \frac{\rho_{(k)}}{\rho_i} S_i D_{L(k)} (p_{(k)i} - \bar{p}_{b(k)}) = 0 \quad (A10-1)$ |
| $\eta_{(k)i}^{c2}(x_i)$    | $C_{(k)i}(x_i, 0) - C_{(k)i}^0 = 0 \quad (A10-2)$                                                                                                                                                                                |
| $\eta_{(k)}^{c3}(t)$       | $\kappa \{C_{(k)0}(0, t) - C_{or(k)}\} + (\kappa - 1) \frac{\partial C_{(k)0}}{\partial x_0}(0, t) = 0 \quad (A10-3)$                                                                                                            |
| $\eta_{(k)}^{c4}(t)$       | $D_{(k)23} \frac{\partial C_{(k)23}}{\partial x_{23}}(1_{23}, t) - D_{L(k)} \{p_{(k)23}(1_{23}, t) - \bar{p}_{b(k)}\} = 0 \quad (A10-4)$                                                                                         |
| $\eta_{(k)i}^{c5}(t)$      | $C_{(k)i}(1_i, t) - C_{(k)i+1}(0, t) = 0 \quad (A10-5)$                                                                                                                                                                          |
| $\eta_{(k)i}^{c6}(t)$      | $A_i v_i C_{(k)i}(1_i, t) - D_{(k)i} A_i \frac{\partial C_{(k)i}}{\partial x_i}(1_i, t) - 2 A_{i+1} v_{i+1} C_{(k)i+1}(0, t) + 2 D_{(k)i+1} A_{i+1} \frac{\partial C_{(k)i+1}}{\partial x_{i+1}}(0, t) = 0 \quad (A10-6)$        |



$$C_{(k) i}(x_i, t) \quad \frac{\partial \eta_{(k) i}^{c1}}{\partial t} v_i \frac{\partial \eta_{(k) i}^{c1}}{\partial x_i} - D_{(k) i} \frac{\partial^2 \eta_{(k) i}^{c1}}{\partial x_i^2} + \eta_{(k) i}^{c1} \frac{\rho_{(k)}}{\rho_i} S_i D_{L(k)} \frac{\partial p_{(k) i}}{\partial C_{(k) i}} = 0 \quad (A10-7)$$

$$C_{(k) i}(x_i, 0) \quad \eta_{(k) i}^{c2}(x_0) - \eta_{(k) i}^{c1}(x_i, 0) = 0 \quad (A10-8)$$

$$C_{(k) i}(x_i, \tau) \quad \eta_{(k) i}^{c1}(x_i, \tau) = 0 \quad (A10-9)$$

$$C_{(k) 0}(0, t) \quad \eta_{(k) 0}^{c1}(0, t) + D_{(k) 0} \frac{\partial \eta_{(k) 0}^{c1}}{\partial x_0}(0, t) - \kappa \eta_{(k)}^{c3}(t) = 0 \quad (A10-10)$$

$$C_{(k) 23}(1_{23}, t) \quad v_{23} \eta_{(k) 23}^{c1}(1_{23}, t) + D_{(k) 23} \frac{\partial \eta_{(k) 23}^{c1}}{\partial x_{23}}(1_{23}, t) + \eta_{(k)}^{c4}(t) D_{L(k)} \frac{\partial p_{(k) 23}}{\partial C_{(k) 23}}(1_{23}, t) = 0 \quad (A10-11)$$

$$\frac{\partial C_{(k) 0}}{\partial x_i}(0, t) \quad (\kappa - 1) \eta_{(k)}^{c3}(t) + D_{(k) 0} \eta_{(k) 0}^{c1}(0, t) = 0 \quad (A10-12)$$

$$\frac{\partial C_{(k) 23}}{\partial x_i}(1_{23}, t) \quad \eta_{(k)}^{c4}(t) - \eta_{(k) 23}^{c1}(1_{23}, t) = 0 \quad (A10-13)$$

$$C_{(k) i+1}(0, t) \quad v_{i+1} \eta_{(k) i+1}^{c1}(0, t) + D_{(k) i+1} \frac{\partial \eta_{(k) i+1}^{c1}}{\partial x_{i+1}}(0, t) + \eta_{(k) i}^{c5}(t) + 2 A_{i+1} v_{i+1} \eta_{(k) i}^{c6}(t) = 0 \quad (A10-14)$$

$$C_{(k) i}(1_i, t) \quad v_i \eta_{(k) i}^{c1}(1_i, t) + D_{(k) i} \frac{\partial \eta_{(k) i}^{c1}}{\partial x_i}(1_i, t) + \eta_{(k) i}^{c5}(t) + A_i v_i \eta_{(k) i}^{c6}(t) = 0 \quad (A10-15)$$

$$\frac{\partial C_{(k) i+1}}{\partial x_i}(0, t) \quad -2 A_{i+1} \eta_{(k) i}^{c6}(t) + \eta_{(k) i}^{c1}(0, t) = 0 \quad (A10-16)$$

$$\frac{\partial C_{(k) i}}{\partial x_i}(1_i, t) \quad -A_i \eta_{(k) i}^{c6}(t) - \eta_{(k) i}^{c1}(1_i, t) = 0 \quad (A10-17)$$

## A 1 1. 正常肺のパラメタ

肺呼吸モデルにおいて正常肺を表すパラメタを以下に示す。

### GAS FLOW MODEL

|                                                     |                   |                                                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| Airway dimensions                                   | see Appendix 2    |                                                  |
| Incremental elastic modulus<br>of airway tube       | $E_1$             | 147 kPa                                          |
|                                                     | $E_2$             | 98.0 kPa                                         |
|                                                     | $E_3, E_4$        | 78.4 kPa                                         |
|                                                     | $E_5 \sim E_{23}$ | 49.0 kPa                                         |
| Poisson's ratio                                     | $\nu_i$           | 0.49                                             |
| Wall thickness at natural state                     | $h_i / r_i$       | 0.1                                              |
| Coefficient of pressure loss<br>at Branching points | $\zeta_i$         | 1.0 (Inspiration)                                |
|                                                     |                   | -1.0 (Expiration)                                |
| Gas Viscosity                                       | $\nu$             | $18.69 \times 10^{-6} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ |
| Gas Constant                                        | $k_p$             | $8.69 \times 10^4 \text{ J/kg}$                  |

### LUNG DEFORMATION MODEL

|                                          |                       |                            |
|------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Total alveolar capacity at natural state | $V_o$                 | $1000 \text{ cm}^3$        |
| Alveolar size at natural state           | $\Delta$              | $149 \text{ } \mu\text{m}$ |
| Number of alveoli                        | $N_{al}$              | $3.0 \times 10^8$          |
| Elastic modulus                          | $c$                   | $10.1 \text{ N/m}$         |
|                                          | $\alpha_1 = \alpha_2$ | 0.565                      |
|                                          | $\alpha_3$            | 0.355                      |

### SURFACE TENSION MODEL

|                        |            |                     |
|------------------------|------------|---------------------|
| Hysteresis coefficient | $a$        | 3.0                 |
| Upper bound            | $\gamma_u$ | $30.0 \text{ mN/m}$ |
| Lower Bound            | $\gamma_l$ | $2.0 \text{ mN/m}$  |

## GAS TRANSPORT MODEL

---

|                                                          |                   |                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molecular diffusion coefficient                          |                   |                                                                                          |
| Oxygen                                                   | $D_m(O_2)$        | $0.206 \text{ cm}^2/\text{s}$                                                            |
| Carbon dioxide                                           | $D_m(CO_2)$       | $0.164 \text{ cm}^2/\text{s}$                                                            |
| Diffusing capacity of alveolar-capillary membrane (STPD) |                   |                                                                                          |
| Oxygen                                                   | $D_{Lm}(O_2)$     | $0.3 \text{ cm}^3/\text{Pa}/\text{min}$<br>$(40 \text{ cm}^3/\text{mmHg}/\text{min})$    |
| Carbon dioxide                                           | $D_{Lm}(CO_2)$    | $6.0 \text{ cm}^3/\text{Pa}/\text{min}$<br>$(800 \text{ cm}^3/\text{mmHg}/\text{min})$   |
| Reaction rate coefficient                                |                   |                                                                                          |
| Oxygen                                                   | $\theta_{(O_2)}$  | see appendix 7                                                                           |
| Carbon dioxide                                           | $\theta_{(CO_2)}$ | $0.0166 \text{ Pa}^{-1} \text{ min}^{-1}$<br>$(2.21 \text{ mmHg}^{-1} \text{ min}^{-1})$ |
| Total $CO_2$ diffusing capacity                          | $D_L(CO_2)$       | $0.98 \text{ cm}^3/\text{Pa}/\text{min}$<br>$(130 \text{ cm}^3/\text{mmHg}/\text{min})$  |

---

## PULMONARY CIRCULATION MODEL

---

|                                |            |                                                                                                 |
|--------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alveolar-capillary interface   | $A_{a1}$   | $80.0 \text{ m}^2$                                                                              |
| Capillary length               | $l_b$      | $149 \text{ }\mu\text{m}$                                                                       |
| Capillary cross-sectional area | $A_b$      | $4.69 \times 10^3 \text{ cm}^2$                                                                 |
| Blood velocity                 | $v_b$      | $0.02 \text{ cm}/\text{s}$                                                                      |
| Capillary blood volume         | $V_c$      | $70.0 \text{ cm}^3$                                                                             |
| Hemoglobin content in blood    | $C_{Hb}$   | $0.147 \text{ g}/\text{cm}^3$                                                                   |
| Hemoglobin $O_2$ capacity      | $H_{bmax}$ | $1.34 \text{ cm}^3/\text{g}$                                                                    |
| Coefficient of Henry's law     | $k_H$      | $2.26 \times 10^{-7} \text{ cm}^3/\text{Pa}$<br>$(3.0 \times 10^{-5} \text{ cm}^3/\text{mmHg})$ |

---

## A 1 2. 通常呼吸を表すパラメタ

シミュレーションにおいて通常呼吸を表す主なパラメタを以下に示す.

|                                |                       |                                                                      |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Pleural pressure               | $P_{pl}$              | $-0.49 \sim -0.98 \text{ kPa} (-5 \sim -10 \text{ cmH}_2\text{O})$   |
| Frequency                      | $f$                   | $0.2 \text{ Hz}$                                                     |
| Inhaled gas                    |                       |                                                                      |
| $\text{O}_2$ concentration     | $C_{or}(\text{O}_2)$  | $22.2 \%$                                                            |
| $\text{CO}_2$ concentration    | $C_{or}(\text{CO}_2)$ | $0.05 \%$                                                            |
| Cardiac output                 | $Q$                   | $93.3 \text{ cm}^3/\text{s} \text{ (} 5600 \text{ cm}^3/\text{min)}$ |
| Venous blood                   |                       |                                                                      |
| $\text{O}_2$ partial pressure  | $C_v(\text{O}_2)$     | $5.33 \text{ kPa (} 40 \text{ mmHg)}$                                |
| $\text{CO}_2$ partial pressure | $C_v(\text{CO}_2)$    | $6.13 \text{ kPa (} 46 \text{ mmHg)}$                                |

### A 1 3. マルチコンパートメントモデルにおける主なパラメタ値（正常時）

シミュレーションにおいてマルチコンパートメントモデルで用いる主なパラメタを以下に示す

| Compartment                                                                                 | Brain<br>(j=1) | Heart<br>(j=2) | Kidney<br>(j=3) | Muscle<br>(j=4) | All Others<br>(j=5) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Tissue Volume<br>$V_{tj} \text{ [cm}^3 \text{]}$                                            | 413            | 595            | 273             | 28000           | 10300               |
| Blood Volume<br>$V_{bj} \text{ [cm}^3 \text{]}$                                             | 735            | 175            | 1162            | 875             | 2303                |
| O <sub>2</sub> Consumption<br>$V_{(O_2)i} \text{ [cm}^3 \text{/s]}$                         | 1.22           | 0.454          | 0.354           | 0.629           | 1.51                |
| CO <sub>2</sub> Production<br>$V_{(CO_2)i} \text{ [cm}^3 \text{/s]}$                        | 0.977          | 0.363          | 0.283           | 0.503           | 1.21                |
| Blood Flow<br>$Q_j \text{ [cm}^3 \text{/s]}$                                                | 13.1           | 3.73           | 20.7            | 15.6            | 40.2                |
| Slope of CO <sub>2</sub><br>Dissociation<br>Curve<br>$[\text{Pa}^{-1} \text{ (mmHg}^{-1})]$ | 0.022<br>(2.9) | 0.018<br>(2.4) | 0.020<br>(2.7)  | 0.32<br>(4.2)   | 0.020<br>(2.7)      |

## 参考文献

Adair, G. S. [1925], "The Hemoglobin System. IV. The Oxygen Dissociation Curve of Hemoglobin," *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 63, pp. 529-545.

Avery, M. E. [1959], and Mead, J., "Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease," *Journal of Diseases, Children*, Vol. 97, pp. 517-523.

Bachofen, H. [1970], Hildebrandt, J., and Bachofen, F., "Pressure-Volume Curves of Air- and Liquid-filled Excised Lung-Surface Tension in Situ," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 29(4), pp. 422-431.

Bachofen, H. [1971], and Hildebrandt, J., "Area Analysis of Pressure-Volume Hysteresis in Mammalian Lungs," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 30, No. 4, pp. 493-497.

Bachofen, H. [1987], Schurch, S., Urbinelli, M., and Weibel, E. R., "Relations among Alveolar Surface Tension, Surface Area, Volume, and Recoil Pressure," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 62(5), pp. 1878-1887.

Bachofen, H. [1990], Schurch, S., and Urbinelli, M., "Surfactant and Alveolar Micromechanics," *Basic Research of Lung Surfactant* (Eds: Wichert, P., and Muller, B.), *Prog. Respir. Research.*, Vol. 25, pp. 158-167, Basel Karger.

Bolande, R. P. [1964] and Klaus, M. H., "The morphologic Demonstration of an Alveolar Lining Layer and Its Relationship to Pulmonary Surfactant," *American Journal of Pathology*, Vol. 45, pp. 449.

Budiansky, b. [1987], and Kimmel, E., "Elastic Moduli of Lungs," *Journal of Applied Mechanics*, Vol. 54, pp. 351-358.

Carlson, G. C. [1985], and Howland, W. S., "High-Frequency Ventilation in Intensive Care and during Surgery," Marcel Dekker, New York.

Chang, H. K. [1984], "Mechanisms of Gas Transport during Ventilation by High-frequency Oscillation," *Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, Vol. 56(3), pp. 553-563.

- Cherniack, N. S. [1966], Longobardo, G. S., Staw, I., and Heymann, M., "Dynamics of Carbon Dioxide Stores Changes Following an Alteration in Ventilation," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 21(3), pp. 785-793.
- Cherniack, N. S. [1968], Longobardo, G. S., Palermo, F. P., and Heymann, M., "Dynamics of Oxygen Stores Changes Following an Alteration in Ventilation," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 24(6), pp. 809-816.
- Cherniack, N. S. [1970] and Longobardo, G. S., "Oxygen and Carbon Dioxide Gas Stores of the Body," *Physiological Reviews*, Vol. 50(2), pp. 196-243.
- Clements, J. A. [1956], "Dependence of Pressure Volume Characteristics of Lungs on Intrinsic Surface-active Material," *American Journal of Physiology*, Vol. 187, pp. 592.
- Clements, J. A. [1965], and Tierney, D. F., "Alveolar Instability Associated with Altered Surface Tension," In *Handbook of Physiology, "Respiration,"* (Eds: Fenn, W. O., and Rahn, H.), Sec. 3, Vol. 2, pp. 1565-1583, American Physiological Society, Washington D. C.
- Clements, J. A. [1973], "Respiration Distress Syndrome," pp. 77, Academic Press, New York.
- Cooney, D. O. [1984], "医工学" (権藤訳), アイピーシー.
- Drazen, J. M. [1984], Kamm, R. D., and Slutsky, A. S., "High-Frequency Ventilation," *Physiological Reviews*, Vol. 64(2), pp. 505-543.
- Elad, D. [1987], Kamm, R. D., and Shapiro, A. H., "Choking Phenomena in a Lung-Like Model," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 109, pp. 1-9.
- Elad, D. [1988], Kamm, R. D., and Shapiro, A. H., "Tube Law for the Intrapulmonary Airway," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 65(1), pp. 7-13.
- Enhörning, G. [1977], "Pulsating Bubble Technique for Evaluating Pulmonary Surfactant," *Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, Vol. 43(2), pp. 198-203.
- Farhi, L. E. [1960], and Rahn, H., "Dynamics of Changes in Carbon Dioxide Stores," *Anesthesiology*, Vol. 21(6), pp. 604-614.

Fisher, A. B. [1990], Chander, A., and Dodia, C., "Modulation of Lung Surfactant Clearance," Basic Research of Lung Surfactant (Eds: Wichert, P., and Muller, B.), Prog. Respir. Research, Vol. 25, pp. 158-167, Basel Karger.

Fishman, A. P. [1980], "Assessment of Pulmonary Function," McGraw-Hill, New York.

Forster, R. E. [1957], "Exchange of Gases between Alveolar Air and Pulmonary Capillary Blood: Pulmonary Diffusing Capacity," Physiological Reviews, Vol. 37(4), pp. 391-452.

Frankus, A. [1974], and Lee, G. C., "A Theory of Distortion Studies of Lung Parenchyma Based on Alveolar Membrane Properties," Journal of Biomechanics, Vol. 7, pp. 101-107.

Fredberg, J. J. [1978], and Horning, A., "Mechanical Response of the Lungs at High Frequencies," Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 100, pp. 57-65.

Fredberg, J. J. [1980], "Augmented Diffusion in the Airways Can Support Pulmonary Gas Exchange," Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol., Vol. 48(3), pp. 710-716.

Fukaya, H. [1968], Martin, C. J., Young, A. C., and Katsura, S., "Mechanical Properties of Alveolar Walls," Journal of Applied Physiology, Vol. 25(6), pp. 689-695.

Fung, Y. C. [1968], "Its Scope, History, and Some Problems of Continuum Mechanics in Physiology," Applied Mechanics Reviews, Vol. 21, pp. 31-50.

Fung, Y. C. [1969], and Sobin, S. S., "Theory of Sheet Flow in Lung Alveoli," Journal of Applied Physiology, Vol. 26(4), pp. 427-488.

Fung, Y. C. [1974], "A Theory of Elasticity of the Lung," Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 41, pp. 8-14.

Fung, Y. C. [1975a], "Stress, Deformation, and Atelectasis of the Lung," Circulation Research, Vol. 37, pp. 481-496.

Fung, Y. C. [1975b], "Does the Surface Tension Make the Lung Inherently Unstable?" Circulation Research, Vol. 37, pp. 497-502.



- Fung, Y. C. [1978], Tong, P., and Patitucci, P., "Stress and Strain on the Lung," *Journal of the Engineering Mechanics*, ASCE, Vol. 104(EM1), pp. 201-223.
- Fung, Y. C. [1981], "The Lung - A Perspective of Biomechanics Development," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 103, pp. 91-96.
- Fung, Y. C. [1986], "Update to Biomechanics: Its Scope, History, and Some Problems of Continuum Mechanics in Physiology," *Applied Mechanics Update*, pp. 51-57.
- Fung, Y. C. [1987], "Mechanics of Soft Tissue," In *Handbook of Bioengineering* (Eds: Skalak, R., and Chien, S.), Chap. 1, McGraw-Hill.
- Fung, Y. C. [1990], "Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth," Springer-Verlag, New York.
- Gil, J. [1979], Bachofen, H., Gehr, P., and Weibel, E. R., "Alveolar Volume-Surface Area Relation in Air- and Saline-Filled Lungs by Vascular Perfusion," *Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, Vol. 47(5), pp. 990-1001.
- Gomez, D. M. [1961], "Considerations of Oxygen-Hemoglobin Equilibrium in the Physiological State," *American Journal of Physiology*, Vol. 200(1), pp. 135-142.
- Grodins, F. S. [1978], and Yamashiro, S. M., "Respiratory Function of the Lung," Macmillan Publishing, New York.
- Guyton, A. C. [1971], "Text Book of Medical Physiology," 4th ed., Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
- Hajji, M. A. [1979], Wilson, T. A., and Lai-Fook S. J., "Improved Measurements of Shear Modulus and Pleural Membrane Tension of the Lung," *Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, Vol. 47(1), pp. 175-181.
- Hill, A. V. [1910], *Journal of Physiology*, London, Vol. 40.
- Hill, E. P. [1973], Power, G. G., and Longo, L. D., "Mathematical Simulation of Pulmonary O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> Exchange," *American Journal of Physiology*, Vol. 224(4), pp. 904-917.

Hills, B. A. [1982], "Water Repellency Induced by Pulmonary Surfactants," *Journal of Physiology*, Vol. 325, pp. 175-186.

Hills, B. A. [1984], and Barrow, R. E., "An 'Engine' Phenomenon Displayed by Monolayers of a Pulmonary Surfactant Cycled to Steady State," *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 29(11), pp. 1399-1408.

Hills, B. A. [1985], "Alveolar Liquid Lining: Langmuir Method Used to Measure Surface Tension in Bovine and Canine Lung Extracts," *Journal of Physiology*, Vol. 359, pp. 65-79.

Hills, B. A. [1988], "The Biology of Surfactant," Cambridge University Press, London.

Hlastala, M. P. [1973], "Significance of the Bohr and Haldane Effects in the Pulmonary Capillary," *Respiration Physiology*, Vol. 17, pp. 81-92.

Hoppin, F. G. [1975], Lee, G. C., and Dawson, S. V., "Properties of Lung Parenchyma in Distortion," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 39, pp. 742-751.

Horsfield, K. [1968], and Cumming, G., "Morphology of the Branching Tree in Man," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 24(3), pp. 373-383.

Horsfield, K. [1980], "Are Diameter, Length and Branching Ratios Meaningful in the Lung?" *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 87, pp. 773-784.

Humphrey, J. D. [1987], Vawter, D. L., and Vito, R. P., "Pseudoelasticity of Excised Visceral Pleura," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 109(2), pp. 115-120.

Hyde, R. W. [1968], Puy, R. J. M., Raub, W. F., and Forster, R. E., "Rate of Disappearance of Labeled Carbon Dioxide from the Lungs of Humans during Breath Holding: a Method for Studying the Dynamics of Pulmonary CO<sub>2</sub> Exchange," *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 47, pp. 1535-1552.

Jaffrin, M. Y. [1974], and Kesic, P., "Airway Resistance: Fluid Mechanical Approach," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 36(3), pp. 354-361.

Joshi, C. H. [1983], Kamm, R. D., Drazen, J. M., and Slutsky, A. S., "An Experimental Study of Gas Exchange in Laminar Oscillatory Flow," *Journal of Fluid Mechanics*, Vol. 133, pp. 245-254.

Kamm, R. D. [1984], Collins, J., Whang, J., Slutsky, A. S., and Greiner, M., "Gas Transport during Oscillatory Flow in a Network of Branching Tubes," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 106, pp. 315-320.

Karakaplan, A. D. [1980], Bieniek, M. P., and Skalak, R., "A Mathematical Model of Lung Parenchyma," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 102, pp. 124-136.

Kelman, G. R. [1967], "Digital Computer Procedure for the Conversion of PCO<sub>2</sub> into Blood CO<sub>2</sub> Content," *Respiration Physiology*, Vol. 3, pp. 111-115.

Kimmel, E. [1987], Kamm, R. D., and Shapiro, A. H., "A Cellular Model of Lung Elasticity," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 109, pp. 126-131.

Kimmel, E. [1990], and Budiansky, B., "Surface Tension and the Dodecahedron Model for Lung Elasticity," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 112, pp. 160-167.

King, A. I. [1984], "A Review of Biomechanical Models," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 106(2), 97-104.

King, R. J. [1974], "The Surfactant System of the Lung," *Federation Proceedings*, Vol. 33, pp. 2238.

King, R. J. [1990], "Comparative Properties of Reassembly Lipoproteins Formed with Surfactant Proteins A and C," *Basic Research of Lung Surfactant* (Eds: Wichert, P. and Muller, B.), *Prog. Respir. Res.*, Vol. 25, pp. 36-47, Basel Karger.

Lai-Fook, S. J. [1976], Wilson, T. A., Hyatt, R. E., and Rodarte, J. R., "Elastic Constants of Inflated Lobes of Dog Lungs," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 40, No. 4, pp. 508-513.

Lai-Fook, S. J. [1979], "Elastic Properties of Lung Parenchyma: The Effect of Pressure-Volume Hysteresis on the Behavior of Large Blood Vessels," *Journal of Biomechanics*, Vol. 12, pp. 757-764.

- Lambert, R. K. [1973], and Wilson, T. A., "A model for the Elastic Properties of the Lung and Their Effect on Expiratory Flow," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 34, pp. 34-38.
- Lanir, Y. [1983], "Constitutive Equations for the Lung Tissue," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 105, pp. 374-380.
- Lee, G. [1975], and Frankus, A., "Elasticity Properties of Lung Parenchyma Derived from Experimental Distortion Data," *Biophysical Journal*, Vol. 15, pp. 481-493.
- Lee, M. C. [1987], Fung, Y. C., Shabetai, R., and Lewinter, M. M., "Biaxial Mechanical Properties of Human Pericardium and Canine Comparisons," *American Journal of Physiology*, Vol. 253, pp. H75-H82.
- Levitzky, M. G. [1982], "Pulmonary Physiology," McGraw-Hill, New York.
- Longobardo G. S. [1967], Cherniack, N. S., and Staw, I., "Transients in Carbon Dioxide Stores," *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, Vol. BME-14(3), pp. 182-191.
- Longobardo, G. S. [1987], Cherniack, N. S., Strohl, K. P., and Fouke, J. M., "Respiratory Control and Mechanics," *Handbook of Bioengineering* (Eds: Skalak, R., and Chien, S.), Chap. 25, McGraw-Hill.
- Margolis, P. L. [1983], and Tabrizi, M., "Acoustic Modeling of Lung Dynamics Using Bond Graphs," *Transactions of ASME, Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 105, pp. 84-91.
- Matsuda, M. [1987], Fung, Y. C., and Sobin, S. S., "Collagen and Elastin Fibers in Human Pulmonary Alveolar Mouths and Ducts," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 63(3), pp. 1185-1194.
- Mead, J. [1959], and Collier, C., "Relation of Volume History of Lungs to Respiratory Mechanics in Anesthetized Dogs," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 14, pp. 669-678.
- Mead, J. [1961], "Mechanical Properties of Lungs," *Physical Reviews*, Vol. 41(2), pp. 281-330.
- Mead, J. [1970], Takishima, T., and Leith, D., "Stress Distribution in Lungs: A Model of Pulmonary Elasticity," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 28, pp. 596-608.

Metzger, L. F. [1980], Altose, M. D., and Fishman, A. P., "Evaluation of Pulmonary Performance," In Assessment of Pulmonary Function (Fishman, A. P.), Chap. 19, pp. 211-237, McGraw-Hill, New York.

Mines, A. H. [1981], "Respiratory Physiology," Raven Press, New York.

Notter, R. H. [1984], and Finkelstein, J. N., "Pulmonary Surfactant: An Interdisciplinary Approach," Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol. Vol. 57(6), pp. 1613-1624.

Oberg, P. A. [1969], and Sjöstrand, U., "Studies of Blood Pressure Regulation. Common Carotid Artery Clamping in Studies of the Carotid-Sinus Baroreceptor Control of the Systemic Blood Pressure," Acta Physiologica Scandinavia Vol. 75, pp. 276.

Olson, D. E. [1970], Dart, G. A., and Filley, G. F., "Pressure Drop and Fluid Flow Regime of Air Inspired into the Human Lung," Journal of Applied Physiology, Vol. 28(4), pp. 482-494.

Paiva, M. [1973], "Gas Transport in the Human Lung," Journal of Applied Physiology, Vol. 35(3), pp. 401-410.

Pardaens, J. [1972], Van de Westijne, K. P., and Clement, J., "A Physical Model of Expiration," Journal of Applied Physiology, Vol. 33(4), pp. 479-490.

Pedley, T. J. [1971], Schroter, R. C., and Sudlow, M. F., "Flow and Pressure Drop in Systems of Repeatedly Branching Tubes," Journal of Fluid Mechanics, Vol. 46, Part 2, pp. 365-383.

Possmayer, F. [1990], and Yu, S. H., "Role of the Low Molecular Weight Proteins in Pulmonary Surfactant," Basic Research of Lung Surfactant (Eds: Wichert, P., and Muller, B.), Prog. Respir. Res., Vol. 25, pp. 54-63, Basel Karger.

Roughton, F. J. W. [1957], and Forster, R. E., "Relative Importance of Diffusion and Chemical Reaction Rates in Determining Rate of Exchange of Gases in the Human Lung, with Special Reference to True Diffusing Capacity of Pulmonary Membrane and Volume of Blood in the Lung Capillaries," Journal of Applied Physiology, Vol. 2(2), pp. 290-302.

Scherer, P. W. [1975], Shendalman, L. H., Greene, N. M., and Bouhuys, A., "Measurement of Axial Diffusivities in a Model of the Bronchial Airways," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 38(4), pp. 719-723.

Schmid-Schöenbein, G. [1978], and Fung, Y. C., "Forced Perturbation of Respiratory System," (A) The Traditional Model, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 6, pp. 194-211, (B) A Continuum Mechanics Analysis, *ibid.* Vol. 6, pp. 367-398.

Schürch, S. [1978], Goerke, J., and Clements, J. A., "Direct Determination of Volume- and Time-dependence of Alveolar Surface Tension in Excised Lungs," *Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America*, Vol. 75(7), pp. 3417-3421.

Schürch, S. [1982], "Surface Tension at Low Lung Volumes: Dependence on Time and Alveolar Size," *Respiration Physiology*, Vol. 48, 1982, pp. 339-355.

Schürch, S. [1990], Bachofen, H., and Goerke, J., "Alveolar Surface Tension: What Kind of Biophysical Measurements Should Be Done," *Basic Research of Lung Surfactant* (Eds: Wichert, P., and Muller, B.), *Prog. Respir. Res.*, Vol. 25, pp. 181-190, Basel Karger.

Scrimshire, D. A. [1979], "A Revised Model of Gas Transport in Human Lung," *Applied Mathematical Modeling*, Vol. 3, pp. 289-294.

Seguchi, Y. [1984], Fung, Y. C., and Maki, H., "Computer Simulation of Dynamics of Fluid-Gas-Tissue Systems with a Discretization Procedure and Its Application to Respiration Dynamics," In *Biomechanics in China, Japan, and USA* (Eds: Fung, Y. C., Fukada, E., and Wang, J. J.), pp. 224-239, Chinese Science Press, Beijing.

Seguchi, Y. [1986], Fung, Y. C., and Ishida, T., "Respiratory Dynamics-Computer Simulation," In *Frontiers in Biomechanics* (Eds: Schmid-Schonbein, G. W., Woo, S. L. Y., and Zweifach, B. M.), pp. 377-391, Springer-Verlag, New York.

Shoemaker, P. A. [1986], Schneider, M. C., Lee, M. C., and Fung, Y. C., "A Constitutive Model for Two-Dimensional Soft Tissues and Application to Experimental Data," *Journal of Biomechanics*, 1986, Vol. 19(9), pp. 695-702.

Slama, H. [1973], Schoedel, W., and Hansen, E., "Lungs Surfactant: Film Kinetics at the Surface of an Air Bubble during Prolonged Oscillation of Its Volume," *Respiration Physiology*, Vol. 19, pp. 233-243.

Smith, J. C. [1986], and Stamenovic, D., "Surface Forces in Lungs. I. Alveolar Surface Tension-Lung Volume Relationships," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 60(4), pp. 1341-1350.

Sobin, S. S. [1973], Tremer, H. M., and Fung, Y. C., "Morphometric Basis of the Sheet-Flow Concept of the Pulmonary Alveolar Microcirculation in the Cat," *Circulation Research*, Vol. 33, pp. 190-197.

Stamenovic, D. [1985], and Wilson, T. A., "A Strain Energy Function for Lung Parenchyma," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 107, pp. 81-86.

Staub, N. C. [1962], Bishop, J. M., and Forster, R. E., "Importance of Diffusion and Chemical Reactions in O<sub>2</sub> Uptake in the Lung," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 17, pp. 21-27.

Streeter, V. L. [1967] and Wylte, E. B., "Hydraulic Transients," McGraw-Hill, New York.

Suzuki, Y. [1990], Kogishi, K., and Fujita, Y., "Isolation of a Low Molecular Weight Hydrophobic Surfactant Apoprotein and Its Effects on the Formation of Tubular Myelin," *Basic Research of Lung Surfactant* (Eds: Wichert, P., and Muller, B.), *Prog. Respir. Res.*, Vol. 25, pp. 91-95, Basel Karger.

Tarbell, J. M. [1982], Ultman, J. S., and Durlofsky, L., "Oscillatory Convective Dispersion in a Branching Tube Network," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 104, pp. 338-342.

Taylor, G. I. [1953], "Dispersion of Soluble Matter in Solvent Flowing Slowly Through a Tube," *Proceedings of Royal Society of London*, Ser. A219, pp. 186-203.

Tisi, G. M. [1975], Minh, V. D., and Friedman, P. J., "In vivo Dimensional Response of Airways of Different Size to Transpulmonary Pressure," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 39(1), pp. 23-29.

Tong, P. [1976], and Fung, Y. C., "Stress-Strain Relationship for the Skin," *Journal of Biomechanics*, Vol. 9, pp. 649-657.

Ultman, J. S. [1979], and Thomas, M. W., "Longitudinal Mixing in Pulmonary Airways: Comparison of Inspiration and Expiration," *Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, Vol. 46(4), pp. 799-805.

Vawter, D. L. [1978], Fung, Y. C., and West, J. B., "Elasticity of Excised Dog Lung Parenchyma," *Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, Vol. 45(2), pp. 261-269.

Vawter, D. L. [1979], Fung, Y. C., and West, J. B., "Constitutive Equation of Lung Tissue Elasticity," *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 101, pp. 38-45.

Vawter, D. L. [1982], and Shields W. H., "Deformation of the Lung: The Role of Interfacial Forces," *Finite Elements in Biomechanics* (Eds: Gallagher, R. H., Simon, B. R., Johnson, P. C., and Gross, J. F.), Chap. 6, pp. 83-110, John Wiley & Sons.

Vawter, D. L. [1987], and Humphrey, J. D., "Elasticity of the Lung," In *Handbook of Bioengineering* (Eds: Skalak, R., and Chien, S.), Chap. 24, McGraw-Hill.

von Wichert, P. [1990], and Müller, B., "Basic Research on Lung Surfactant," *Progress in Respiration Research* (Ed. Herzog, H.), Vol. 25, Karger.

Wagner, P. D. [1977], "Diffusion and Chemical Reaction in Pulmonary Gas Exchange," *Physiological Reviews*, Vol. 57(2), pp. 257-312.

Watson, E. J. [1983], "Diffusion in Oscillatory Pipe Flow," *Journal of Fluid Mechanics*, Vol. 133, pp. 233-244.

Weibel, E. R. [1963], "Morphometry of the Human Lung.", Springer-Verlag, New York.

West, J. B. [1985], "Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange," (Fourth Edition), Blackwell Scientific Publications, London.

Wilson, T. A. [1972], "A Continuum Analysis of a Two-Dimensional Mechanical Model of the Lung Parenchyma," *Journal of Applied Physiology*, Vol. 33, pp. 472-478.



Wilson, T. A. [1981], "Relations among Recoil Pressure, Surface Area, and Surface Tension in the Lung," Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol., Vol. 50(5), pp. 921-926.

Wilson, T. A. [1982], "Surface Tension-Surface Area Curves Calculated from Pressure-Volume Loops," Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol., Vol. 53(6), pp. 1512-1520.

Yen, R. T. [1980], Fung, Y. C., and Bingham, N., "Elasticity of Small Pulmonary Arteries in the Cat," ASME Journal Biomechanical Engineering, Vol. 102, pp. 170-177.

Yen, R. T. [1984], Zhuang, F. Y., Fung, Y. C., Ho, H. H., Tremer, H., and Sobin, S. S., "Morphometry of Cat's Pulmonary Arterial Tree," Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 106, pp. 131-136.

Zeng, Y. J. [1987], Yager, D., and Fung, Y. C., "Measurement of the Mechanical Properties of the Human Lung Tissue," Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 109, No. 2, pp. 169-174.

Zienkiewicz, O. C. [1984], "マトリクス有限要素法 (三訂版)," (吉識, 山田監訳), 培風館.

入来 [1986], 外山編, "生理学," No. 2, 文光堂.

宇都宮 [1978], "生体の制御情報システム," 朝倉書店.

小野 [1980], "表面張力," 共立出版.

倉田 [1983], 太田, 桑原, "高頻度換気法," 呼と循, Vol. 31(6), pp. 589-594.

里深 [1986], "差分解法の数理," 日本機械学会関西支部第145回講習会教材, pp. 15-26.

諏訪 [1981], "HFPPV (I), 定義, 歴史, 装置," 呼と循, Vol. 29(6), pp. 589-594.

瀬口 [1979], "生きものと機械工学," 日本機械学会誌, Vol. 82(722), pp. 92-96.

瀬口 [1973], 北川, 富田, "有限要素法の基礎," 日刊工業新聞社.

瀬口 [1981a], "はたらきとかたち," 数理科学, No. 217, pp. 18-23.

瀬口[1981b], "機械の設計とバイオメカニクス," 機械の研究, Vol. 33(10), pp. 1117-1121.

瀬口[1983], "非保存系の変分原理に関する一考察," 日本機械学会講演論文集, No.834-1, pp. 18-20.

瀬口[1989], "Computational Biomechanics," 医用電子と生体工学, Vol. 27, Suppl. 2, pp. 25-978.

瀬口[1990], "形態と機能：構造設計の立場から," 精密工学会誌, Vol. 56(6), pp. 973-978.

立石[1983], "バイオメカニクスの基礎と応用," 機械の研究, Vol. 35(5), pp. 77-81

田中[1982], 武井, 金沢, 木内, 藤原, "人工肺surfactantの物理化学的ならびに生理学的性質," 日本界面医学会雑誌, Vol. 13(2), pp. 51-60.

田中[1983], "肺サーファクタント", Tokyo Tanabe Quarterly, No. 34, pp. 166-178.

田村, "H F Oの臨床応用," 人工呼吸, Vol. 4, pp. 43-52.

戸蒔[1987], 三浦, 服部, 大内, 側島, 鈴木, 渡辺, 和田, 多田, "BPD(Bronchopulmonary dysplasia)の病態," 小児科臨床, Vol. 40(8), pp. 51-60.

戸蒔[1989a], "呼吸器系の立場から：新生児肺のバイオメカニクス," 医用電子と生体工学, Vol. 27, Suppl. 2, pp. 150.

戸蒔[1989b], 私信.

長野[1981], 天羽編, "呼吸療法入門", 医学書院.

仁志田[1988], "新生児学入門," 医学書院.

藤原[1978], "肺表面活性物質とR D S," 周産期医学, Vol. 8, pp. 45.

星宮[1974], 田中, 松尾, "呼吸閉塞の有限長弾性管モデル," 医用電子と生体工学, Vol. 12(6), pp. 41-47.

本間[1982], "ため息," 呼と循, Vol. 30(12), pp. 1190-1196.

松崎[1979], "肺の力学," 日本機械学会誌, Vol. 82(726), pp. 88-92.

村尾[1980]編, "慢性閉塞性肺疾患のすべて," 内科シリーズNo. 35, 南江堂.

山林[1975], "呼吸," 理工学のための医学(佐々木編), 第11章, pp. 200-227, 講談社サイエンティフィック.

吉田[1985], "Ⅲ. 有限要素運動方程式の時間積分法," 構造工学における有限要素法の理論と応用, JSSC, Vol. 21(227), pp. 13-21.

## 関連論文

### < 学術論文 >

和田成生, 瀬口靖幸, 田中正夫, 「シミュレーションによる肺呼吸の動力学 (表面張力の影響)」, 日本機械学会論文集 (C編), 昭和63年, 54巻, 505 号, pp. 2069-2076 .

Shigeo WADA, Yasuyuki SEGUCHI, Masao TANAKA and Yuan Cheng FUNG, "Simulation of Respiratory Dynamics Considering Breathing and Ventilation", 1988 Advances in Bioengineering (Ed. G. R. Miller), 1988, pp.135-138, American Society of Mechanical Engineers, New York.

Yasuyuki SEGUCHI, Shigeo WADA, Yuan Cheng FUNG and Masao TANAKA, "Simulation of Combined Breathing and Ventilation of a Lung", Progress and New Directions of Biomechanics, (Eds. Y. C. Fung, K. Hayashi and Y. Seguchi), 1989, pp. 171-181, Mita Press, Tokyo.

和田成生, 瀬口靖幸, 田中正夫, 「換気を考慮した呼吸動態のモデルと高頻度換気法のシミュレーション」, 日本機械学会論文集 (A編), 平成 2年, 56巻, 525 号, pp. 1295-1303 .

### (同上英文)

Shigeo WADA, Yasuyuki SEGUCHI and Masao TANAKA, "Breathing-Ventilation Model, and Simulation of High-Frequency Ventilation", JSME International Journal, 1991, Series I, Vol. 34, pp. 98-105.

Shigeo WADA, Yasuyuki SEGUCHI and Masao TANAKA, "Simulation of Breathing and Ventilation Combined with Body Circulation", 1990 Advances in Bioengineering (Ed. S. A. Goldstein), 1990, pp. 67-70, American Society of Mechanical Engineers, New York.

和田成生，瀬口靖幸，田中正夫，松田光正，安達泰治，藤垣元治，「個別別シミュレーションに基づく肺呼吸モデルのパラメタ同定」，日本機械学会論文集（A編），投稿中，論文No. 90-1264.

#### < 学術講演 >

瀬口靖幸，和田成生，「流れと拡散連成モデルによる高頻度換気法（HFV）の解析」，第36回応用力学連合講演会講演予稿集，昭和61年，pp. 227-228.

瀬口靖幸，和田成生，「肺呼吸における動的換気のモデルとそのシミュレーション」，日本機械学会第64期通常総会講演会講演概要集，昭和62年，No. 870-2，pp. 106-107.

瀬口靖幸，和田成生，「肺胞隔壁表面張力の構成関係とその応用」，第37回応用力学連合講演会講演予稿集，昭和62年，pp. 185-186.

瀬口靖幸，和田成生，水谷友則，田中正夫，「摘出肺の動特性のシミュレーションとその実験的検証」，日本機械学会関西支部第 247回講演会講演概要集，昭和62年，No. 874-3，pp. 196-197.

和田成生，瀬口靖幸，「肺呼吸の動力学的シミュレーション（気道分岐構造の非対称性を考慮した場合）」，第 1回バイオメカニクスカンファレンス講演論文集，昭和63年，pp. 50.

和田成生，瀬口靖幸，田中正夫，「肺呼吸におけるガス交換のシミュレーション」，日本機械学会第66期全国大会講演会講演概要集，昭和63年，No. 880-6，pp. 469-470.

和田成生，瀬口靖幸，田中正夫，水谷友則，「肺呼吸の周波数特性に関する実験的検討」，日本機械学会第66期通常総会講演会講演概要集，平成 1年，No. 890-12，pp. 319-320.

和田成生, 瀬口靖幸, 田中正夫, 「力学的影響を考慮した換気シミュレーションによるHFVのパラメタ決定」, 第28回日本ME学会大会論文集, 平成 1年, Vol. 27, Suppl., pp. 327.

瀬口靖幸, 和田成生, 田中正夫, 「肺胞界面活性剤の機械的特性とそのモデル」, 日本材料学会第33回材料研究連合講演会前刷集, 平成 1年, pp. 179-180.

和田成生, 「肺呼吸のシミュレーションとそれによる好適換気法へのアプローチ」, 第 4回日本ME学会秋期大会論文集, 平成 1年, Vol. 27, Suppl. 2, pp. 18.

安達泰治, 松田光正, 和田成生, 「肺実質組織の二軸引張り試験」, 第13回NCP研究会・機械の強度と形態研究懇話会シンポジウム論文集, 平成 2年, pp. 157-160.

瀬口靖幸, 和田成生, 田中正夫, 藤垣元治, 「肺胞壁の表面張力(その動態の計測とモデル化)」, 第 1回バイオエンジニアリングシンポジウム論文集, 平成 2年, pp. 79-80.

和田成生, 瀬口靖幸, 田中正夫, 「非対称分岐を有する気道系内のガスダイナミクスを考慮した肺呼吸の換気シミュレーション」, 第 2回バイオエンジニアリング部門学術講演会講演論文集, 平成 2年, No. 900-51, pp. 61-63.

藤垣元治, 瀬口靖幸, 田中正夫, 和田成生, 「肺サーファクタントの力学特性(バブル法による実験と評価)」, 第 2回バイオエンジニアリング部門学術講演会講演論文集, 平成 2年, No. 900-51, pp. 45-47.

Shigeo WADA, Yasuyuki SEGUCHI, Masao TANAKA and Hajime TOGARI, "On the Optimal Artificial Ventilation by Simulation of Total Respiration", Abstract of the First World Congress of Biomechanics, 1990, Vol. 2, pp. 165.

Yasuyuki SEGUCHI, Shigeo WADA, Masao TANAKA and Motoharu FUJIGAKI,  
"Surface Tension and Its Quantitative Influences Evaluated for  
Respiration", Abstract of the First World Congress of Biomechanics,  
1990, Vol. 2, pp. 165.

Mitsumasa MATSUDA, Taiji ADACHI and Shigeo WADA, "Mechanical  
Behavior of Lung Parenchyma Under Biaxial Tension", Abstract of the  
First World Congress of Biomechanics, 1990, Vol. 2, pp. 195.

和田成生, 瀬口靖幸, 田中正夫, 松田光正, 「肺呼吸の力学特性（シミュレ  
ーションによる統合と同定）」, 第14回N C P研究会・機械の強度と形態  
研究懇話会シンポジウム論文集, 平成 3年, pp.13-18.

和田成生, 瀬口靖幸, 田中正夫, 松田光正, 「肺の力学特性試験とシミュレ  
ーションの統合」, 第 2回バイオメカニクスカンファレンス講演論文集,  
平成 3年, pp. 41-42.

## 謝 辞

本研究は大阪大学基礎工学部瀬口靖幸教授の指導のもとに行われた。昨年、バイオメカニクス研究に心血をそそいでこられた先生は、突然その生涯を終えられた。最期まで懇切なるご指導とご鞭撻下さった瀬口靖幸教授に深く感謝するとともに、心よりご冥福をお祈りする。

本論文をまとめるにあたり、多大なるご助言と激励を賜った大阪大学基礎工学部小坂田宏造教授に深く感謝する。また、有益なご討論、ご助言を賜った大阪大学基礎工学部福岡秀和教授、角谷典彦教授、吉川孝雄教授に謹んで感謝の意を表す。本研究を遂行するにあたり、多くのご指摘とご意見を賜った大阪大学基礎工学部森本吉春助教授に感謝する。また、終始変わらぬ懇切なるご指導を賜った大阪大学基礎工学部田中正夫助手に感謝する。臨床面から貴重なご意見を賜った名古屋市立大学医学部戸荻創先生、実験にご協力頂いた神戸大学大学院自然科学研究科松田光正講師、大阪大学歯学部丹根一夫講師、田中栄二先生に深く謝意を表す。水谷友則君（現在、新日本製鐵株式会社）、藤垣元治君（大阪大学大学院）、安達泰治君（大阪大学大学院）ならびに研究室の諸君には、種々の面でお世話になった。記して感謝する。



