

機関番号： 82401

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2009～2010

課題番号： 21700478

研究課題名(和文)

末梢気道内のガス拡散に対する局所コンプライアンスの影響

研究課題名(英文) Effects of localized compliance on gas dispersion in small airways

研究代表者

世良 俊博 (SERA TOSHIHIRO)

独立行政法人理化学研究所・階層統合シミュレーション研究協力グループ・研究員

研究者番号： 40373526

研究成果の概要(和文)：

呼吸の際、肺自体変形することによって気流が発生し、ガス交換や物質輸送が行われる。本研究では、気道末梢部位での呼吸生理を理解するため、高分解能放射光 CT を用いた末梢気道の動態解析およびガス輸送シミュレーションを行った。その結果、末梢気管支ほど変形量が大きく、直径では約2倍増加した。また、喘息時は、健常時に比べると、末梢気管支のみ変形量が小さくなることがわかった。また、ガス輸送シミュレーションでは、形状が変形することによって拡散が促進されることがわかった。

研究成果の概要(英文)：

During respiration, airflow is induced by lung deformation, and so gas exchange and mass transport is performed. In this study, to understand the respiratory physiology in deep lung, we observed and analyzed small airway deformation using synchrotron radiation-CT and simulated alveolar flow numerically. As the results, the airway deformation was larger in smaller airways, and the diameter increased by about 100 % compared with the values at functional residual capacity. And, the morphometric change was lower of only asthmatic small airways. In numerical simulation of gas dispersion, it was promoted by airway deformation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：末梢気道、ガス拡散、数値計算、放射光

### 1. 研究開始当初の背景

肺は、生体エネルギー代謝を行うのに必要な酸素を摂取し二酸化炭素を排出する唯一の臓器である。肺でのガス交換は、吸気時は胸郭が広がることによって受動的に肺は広がり、その結果鼻から吸った酸素は中枢気道を経由して実際にガス交換を行う肺胞に到達する。逆に呼気時は肺自身の弾性力によって能動的に収縮することによって行われ、肺胞から気管支を経由して排出される。従来の気管支内のガス輸送に関する研究は、このような呼吸に伴う気管支の形状変化を無視した研究が大部分であった。そのため、気管支の末端に存在する肺胞部位では流れがほとんど存在せず、物質輸送のメカニズムは分子拡散と考えられてきた。しかし、ヒトの場合機能的残気量が約 1500 ml に対し、一回換気量が約 500 ml、最大肺容量が約 3000 ml と肺体積の変動が大きい。このことより明らかに気管支形状は呼吸に伴って大変形し、その結果末梢部位でもかくはんメカニズムが存在することが予測できる。にもかかわらず、生体内の末梢気道の複雑な形状や呼吸に伴う変形の様子に関するデータは報告がない。

### 2. 研究の目的

本研究では、大型放射光施設 SPring-8 を利用して末梢気道の 3 次元動態観察を行い健常時・肺疾患時の末梢部位のコンプライアンスの局所変化を調べ、さらに得られた実験データを用いて末梢気道内の物質輸送について検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 動態解析

実験にはマウスを用いた SPring-8 放射光を用いた 4D in vivo-CT を開発したが(図 1)、本システムでは直径 150 ミクロン以上の細気管支に関する動態解析しか行えない。そのため、本研究では、直径 150 ミクロン以上の末梢細気管支については in vivo の状態で動態解析を行い、それ以下の末梢部位については in situ (安楽死後、胸郭から摘出せず) で動態解析を行った。

#### ① 末梢細気管支

用いた 4D in vivo-CT は、生理的運動(呼吸と心拍)によるモーションアーチファクトを軽減するために、撮影タイミングを ECG と気道内圧と同期させた。さらに、X 線シャッターを導入し、放射線線量を減らした。気道内の圧力を常時モニターし、本研究では、0 - 15cmH<sub>2</sub>O の間で動態解析を行った。さらに、卵白アルブミンを 3 ヶ月間鼻経路で投与し

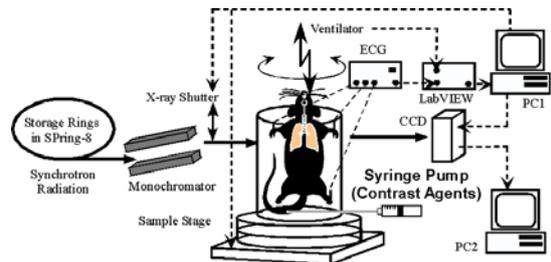


図 1 SPring-8 放射光を用いた 4D in vivo-CT 実験装置

た喘息マウスの動態解析も行い、健常マウスと比較を行った。

#### ② 肺胞部位

4D in vivo-CT ではモーションアーチファクトのため、肺胞部位の動態解析はまだ不可能であった。そのため、安楽死したマウスを用いて in situ の状態で動態解析を行った。マウスの気管支内にシリンジを挿管し、強制的に肺体積をコントロールすることによって、ステップ的に CT 撮影を行った。今回は、特に吸気時に着目して実験を行った。

上記によって得られた各肺体積での CT 画像から、同一部位と思われる部分についてセグメンテーション・3次元細線化を行い、同一気管支の直径や長さの変化を算出した。

#### (2) 気流シミュレーション

上記によって得られた末梢細気管支と肺胞部位の実形状モデルを用いた気流シミュレーションを行った。現段階で動態解析結果を用いることは困難であったため、一様に相似変形する仮定した。また、気道壁と流体が相互作用しない移動境界問題として扱った。

#### ① 末梢細気管支

ここでは、(1) 複雑に分岐を繰り返す形状、(2) モデルが変形する、という 2 つの特徴がガス輸送にどのような影響を及ぼすかについて検討した。計算に用いたモデルを図 2 に示す。本モデルは、口腔側に直径 1.25mm の気管支があり、それから肺胞側に 41 の気管支(最小の直径が 0.35mm)が接

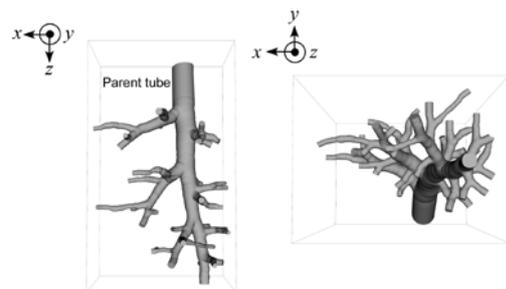


図 2 末梢細気管支モデル

続している。モデルの体積変化率 (W) を 0 (変形無し)  $-0.5$  とし、モデル上部を原点として相似変形させた際の気流シミュレーションを行った。流れの条件は、モデル上部の入り口での Re 数  $=1.0-3.0$  とした。ガス輸送シミュレーションでは、モデル入り口の酸素が空気で満たされたモデル内に輸送される様子を再現した。

## ② 肺胞部位

ここでは、実形状の肺胞モデルを構築し、肺胞モデル内の気流解析および粒子輸送について検討した。計算に用いたモデルを図 3 に示す。本モデルは流体の流出入口が 1 つだけあるモデルであり、モデルが変形することによって気流が発生した際の流体・粒子輸送シミュレーションを行った。

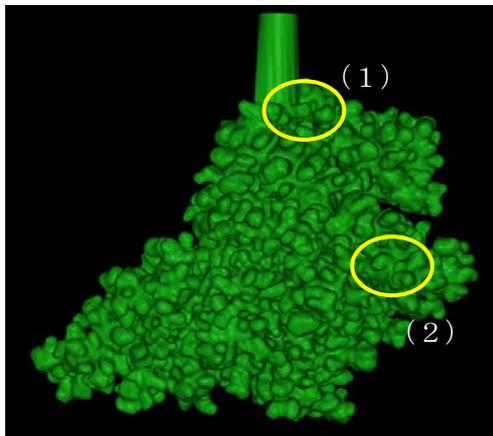


図 3 肺胞モデル  
(1) モデル入口周辺の肺胞、(2) 末端の肺胞

## 4. 研究成果

### (1) 動態解析

図 4 に健常マウスの末梢細気管支の直径変化率を示す。径の細い末梢細気管支ほど変形率が大きく、気道圧  $15\text{cmH}_2\text{O}$  時には約 2 倍直径が増加する。また、 $0\text{cmH}_2\text{O}$  時での直径の大きさを 2 つのグループ分けを行いそれぞれの変化率を比較したところ、 $5\text{cmH}_2\text{O}$  時には有意な差がなかったが、 $15\text{cmH}_2\text{O}$  時には直径の細い末梢細気管支のほうが大きかった。これらの結果は、気管支全体で見ると、変形が不均一かつ非線形であることを示唆している。

図 5 に健常時と喘息時の  $15\text{cmH}_2\text{O}$  時での直径変化率の差を示す。図 4 と同じように直径の大きさを 2 つのグループに分けて直径変化率を比較したところ、直径の大きい気管支では有意な差はなかったが、末梢細気管支では喘息グループのほうが有意に小さいことがわかった。後述のガス拡散シミュレーションによると気管支の変形がガス輸送を促進しており、これらの結果は、喘息時は呼吸の際の気管支の変形が小さいことによってガス

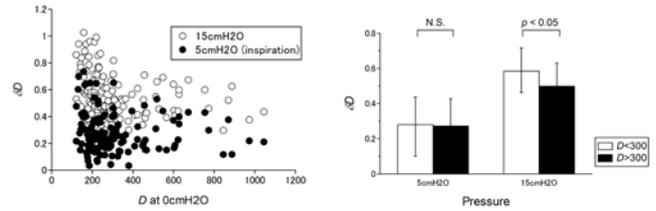


図 4 健常マウスの末梢気管支の直径変化率 (左: ローデータ、右、直径の大きさを 2 つのグループに分けた場合)

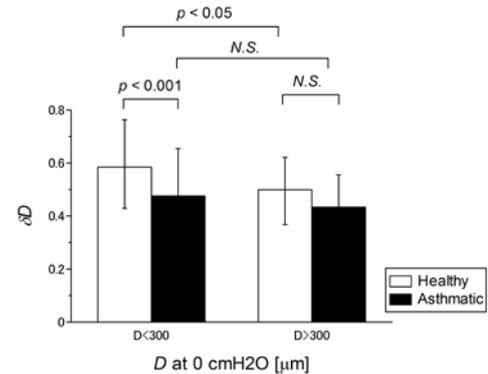


図 5 健常時と喘息時の直径変化率の比較

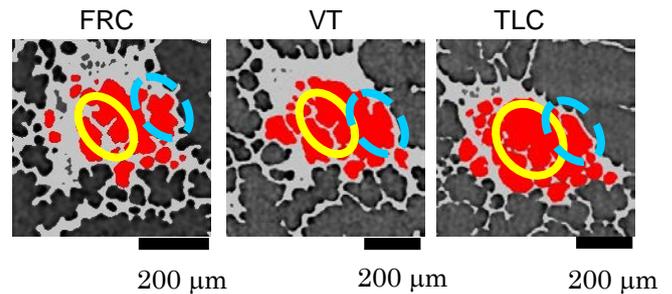


図 6 肺胞の変形の様子 (吸気時)

拡散が減少し呼吸困難の一因となっていることを示唆している。

肺胞の動態解析結果を図 6 に示す。肺胞の直径は、FRC 時は約  $40\ \mu\text{m}$  であったのに対し、TLC 時は約  $80\ \mu\text{m}$  と増加した。また、肺胞道も大きく変形し、FRC 時は約  $100\ \mu\text{m}$ 、TLC 時は約  $170\ \mu\text{m}$  であった。一方で、変形は肺胞自体の周りの環境にも大きな影響を受けることもわかった。特に呼吸細気管支と接しているような肺胞 (図 6 の点々部分) は、単純に大きくなるのではなく、肺体積が大きくなるにつれて押しつぶされるような様子も観察された。

肺胞や肺胞道などの微視的な変形は、巨視的な肺全体の変形とは異なり、非線形・不均一であり、このような変形は不均一換気の要因の 1 つの可能性がある。また、周りの環境に依存するようである。FRC 時に他の気管支などから離れていて肺胞外から力を受けない場合は肺体積が大きくなるに伴って肺胞は大きくなるが、呼吸細気管支と接している肺胞は肺胞外から圧力が加わるせいか逆に小さくなる傾向があった。本研究では、吸気時の

みの動態観察を行ったが、今後は呼気時、さらには肺疾患マウスを用いた研究を行う予定である。

(2) 気流シミュレーション

図7に末梢細気管支モデル内の平均酸素フラクションを示す。呼吸回数を重ねるごとに、気道壁が変形するモデルのほうがモデル内の酸素フラクションが増加していることがわかる。その理由を検討するために、モデル内に流れに追従する粒子を配置して粒子が分散する様子を調べた。1周期後の粒子は、形状が変形しないモデルでは、初期位置周辺で分散していたのに対し、形状が変形するモデルでは、分岐にトラップされモデル内に留まっている粒子が見られた(図8)。

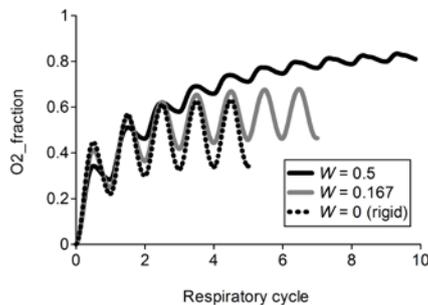


図7 モデル内の平均酸素フラクション

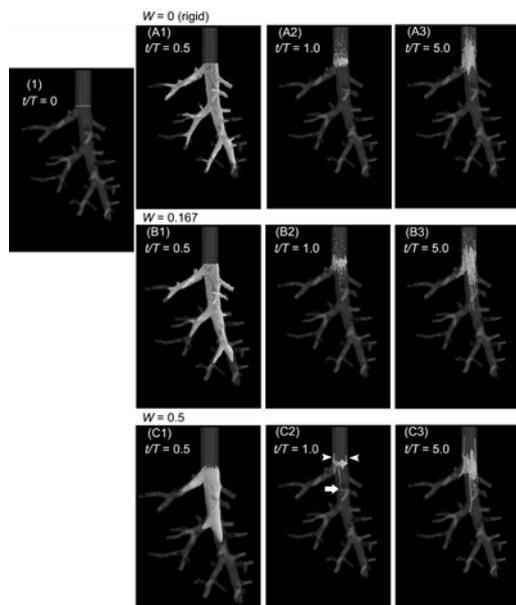


図8 モデル内を粒子が分散する様子

肺胞内の気流シミュレーション結果を図9に示す。遅い流速にもかかわらず、渦が観察された。また、モデル入り口に粒子を置いて粒子が輸送される様子(FRC-TLC間)を見ると、吸気終了時にはモデル全体に分散し、呼吸一周期後に初期位置に戻らずモデル内に滞留する粒子が多くあった(図10)。

これらの末梢細気管支や肺胞部位での物

質輸送は、呼気と吸気の流れの違いによる steady streaming の影響、特に複雑な分岐形状が重要であり、例えば粒子が分岐部分に衝突・滞留することなどが考えられ、その結果末梢気道での物質輸送を促進していると考えられる。

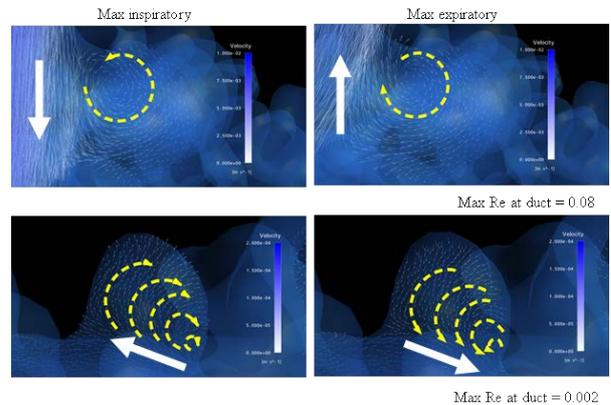


図9 代表的な肺胞内の速度ベクトル (上: モデル入口周辺の肺胞 (図3 (1)), 下: 末端の肺胞 (図3 (2)))

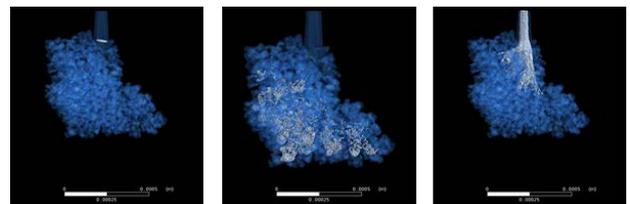


図10 肺胞モデル内の粒子が分散の様子 (左: 初期位置  $t/T=0$ 、真ん中: 吸気終了  $t/T=0.5$ 、右: 呼気終了  $t/T=1.0$ )

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

- ① 世良俊博、横田秀夫、上杉健太郎、八木直人、気道末梢部位のイメージングと気流解析。可視化情報学会誌 29(114): 191-196, 2009、査読有
- ② 世良俊博、小動物用高分解能 in vivo-CT システムの開発-生きた小動物の心臓や肺の動きを捉える-、光アライアンス、20(5)、27-31、2009、査読無

〔学会発表〕(計5件)

- ① 世良俊博、放射光CTを用いた肺胞の動態観察、理研シンポジウム(生体力学シミュレーション)、2011年3月9日、埼玉
- ② 世良俊博、肺胞の動態観察と気流シミュレーション、バイオフィジオロジー研究会、2011年2月25日、京都
- ③ Toshihiro SERA, The relationship between alveoli and alveolar ducts in lung inflation, World Congress of Biomechanics,

2010/08/01, Singapore

- ④ 世良俊博、放放射光を用いた気道末梢部位の動態観察、理研シンポジウム（生体力学シミュレーション）、2010年3月9日、埼玉
- ⑤ Toshihiro SERA, Gas dispersion in multiple branching small airways induced by rhythmical breathing motion. 2009/09/24, Oxford

6. 研究組織

(1) 研究代表者

世良 俊博 (SERA TOSHIHIRO)

独立行政法人理化学研究所・階層統合シミュレーション研究協力グループ・研究員

40373526