

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月29日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700549

研究課題名（和文） 慢性肺疾患時の肺胞動態解析と換気メカニズム

研究課題名（英文） Alveolar kinematics and gas exchange mechanism in chronic pulmonary diseases

研究代表者

世良 俊博（SERA TOSHIHIRO）

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・特任講師（常勤）

研究者番号：40373526

研究成果の概要（和文）：本研究では、大型放射光施設 SPring-8 高分解能 CT を用いて健常時・慢性肺疾患時（chronic obstructive pulmonary diseases, COPD）の肺胞動態解析を行い、さらに肺胞内物質輸送シミュレーションを行った。疑似吸気時では、肺胞管直径の変化を比較すると、健常マウスのみ吸気初期時に急激に増加した。COPD モデルマウスでは、吸気に伴う肺胞の拡大率が減少していた。SPring-8 の CT 画像から再構築した実形状モデルを用いて健常時および肺気腫時の肺胞内気流シミュレーションを行ったところ、肺気腫時は健常時に比べて流速が非常に遅いだけでなく吸気と呼気の流速分布の差が小さいことが分かり、その結果ガス交換効率が悪いことが考えられる。

研究成果の概要（英文）： In this study, we analyzed the acinar kinematics of healthy and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) using synchrotron based computed tomography, and numerical simulation of mass transport in pulmonary acinus. Under quasi-static inflation, in healthy mice, the duct diameter increased at early phase of inspiration. The increase rate in COPD mice was smaller than healthy mice. We investigated the airflow in healthy and COPD acinar model reconstructed from synchrotron CT. Not only the velocity but also the difference between inspiratory and expiratory flow were smaller in COPD mice than healthy mice, indicating that the gas exchange performance might become worse in COPD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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、慢性閉塞性肺疾患、数値計算、放射光

## 1. 研究開始当初の背景

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 と肺体積は大きく変化する。肺での物質交換は、肺が変形することにより、酸素・二酸化炭素のようなガスや有害環境物質、吸入薬剤が肺内部に輸送されることによっても行われる。そのため、呼吸に伴う肺の動態

解析は呼吸生理だけでなく肺内の物質輸送の面でも非常に重要である。

従来、肺の動態観察に関する研究は、肺全体を評価した巨視的な視点に立った研究が大部分であった。臨床用 CT を応用して呼吸や心拍と同期して撮影する 4D-CT はその代表例であるが、胸郭や比較的大きな気管支の動態観察が限界であった。しかし肺の機能を

考えた場合、実際にガス交換を行っている肺胞のような末梢部位の動態解析を行う必要がある。解剖学的にも、比較的大きな気管支壁は軟骨に支持されているため変形しにくい、末梢部位では軟骨が消滅し気管支の形状は呼吸の際に大きく変形することが予測される。

肺気腫では、肺胞壁が破壊され肺胞自体が拡張し弾性力や収縮力を失い、肺胞まで新鮮な空気が輸送されないため呼吸困難になると言われている。そのため、効果的な治療方法の提案という側面でも、COPD時の肺胞動態解析は非常に重要である。近年は呼吸に伴う形状の大変形による複雑なかくはんメカニズムが存在することが提案され、そのようなメカニズムがCOPD時の呼吸困難の一因となっているに違いない。

## 2. 研究の目的

健常時・COPD時の肺胞の動態解析を行い、さらに健常時・COPD時の物質輸送シミュレーションを行い、COPD時の病態生理や換気状態について検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 動態解析

実験には、C57BL/6マウスを用いた。気腫モデルマウスは豚膵臓エラストーゼを鼻腔内投与することによって作成した。動態解析は、肺気腫群と生理食塩水を投与したコントロール群を用いて大型放射光施設 SPring-8 で行った。我々のグループでは、既に放射光を用いた4D in vivo-CTを開発したが、モーションアーチファクトのため直径150ミクロンの気管支まで見えない。そのため、本実験では安楽死したマウスにシリンジを気管に挿管し、ステップ的に肺体積を変化させながら in situ で肺残気量時 (FRC) から最大肺容量時 (FRC+1.0 ml) 観察した (図1)。

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。

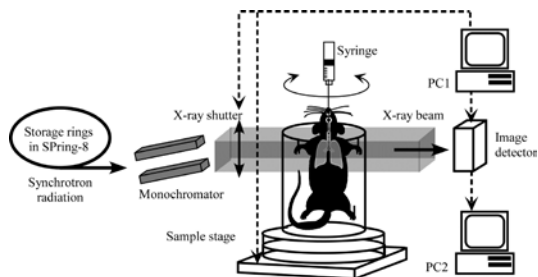


図1 実験装置概略図

### (2) 気流シミュレーション

上記によって得られた肺胞部位の実形状

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。その際の壁変形量は、動態結果から得られた値を用いた。さらに、ガス輸送だけでなく粒子輸送に関するシミュレーションも行った。

## 4. 研究成果

### (1) 動態解析結果

図2にコントロールグループの動態解析結果の一例を示す。肺胞の直径は、FRC時は約40ミクロンであったのに対し、TLC時は約80ミクロンと増加した。また、肺胞道も大きく変形し、FRC時は約100ミクロン、TLC時は約170ミクロンであった。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。

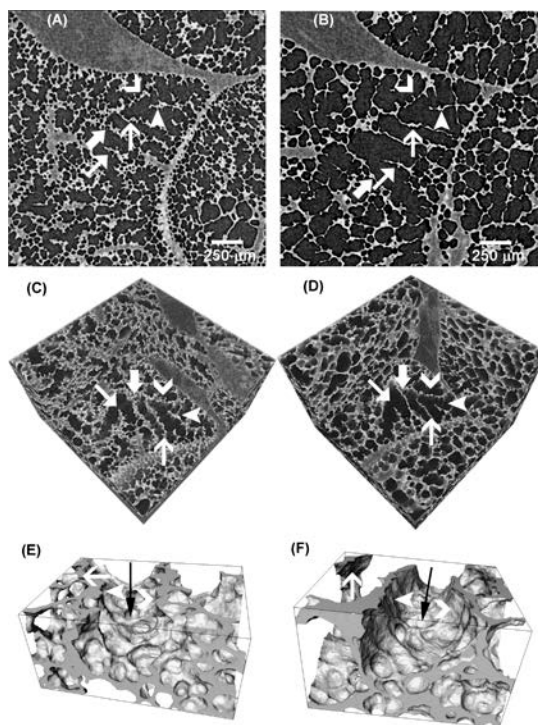


図2 肺細葉 (コントロール群) の変形 (A&C&E:FRC, B&D&F:FRC+0.2ml)。The size of the volume rendering is 1.68 mm × 1.68 mm × 0.98 mm (C) and 2.1 mm × 2.1 mm × 1.54 mm (D). The size of the surface rendering is 280 μm × 392 μm × 182 μm (E) and 392 μm × 476 μm × 308 μm (F).

図3に吸気時におけるコントロールグループの肺細葉の表面積と体積の関係を示す。呼吸初期は肺細葉の体積が増加しているに

もかかわらず表面積の増加率は小さいことが分かった。このような現象は、FRC時は肺細葉表面が「アコーディオン」のように折りたたまれていることを示唆している。肺胞の動態は呼吸初期と後期で異なり、初期は肺胞壁の凹凸がスムーズになるアコーディオンのような変形、後期は形・大きさが連続的に変形すると考えられる。

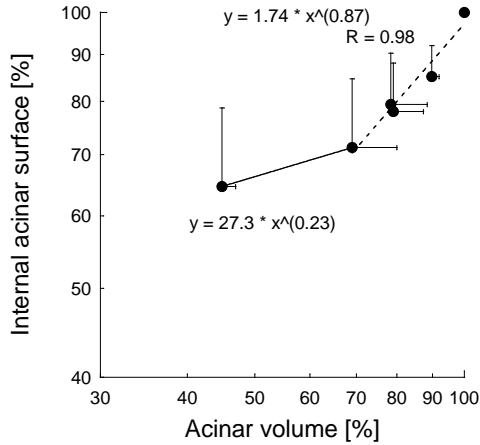


図3 肺細葉の表面積と体積の関係 (コントロール群)

図4にコントロール群と肺気腫群の動態を示す。コントロール群は図2のように安静呼気後は肺胞管壁に多数の凹凸が観察され安静吸気後は壁面の凹凸が消滅しスムーズになるのに対し、肺気腫群では安静呼気後は肺胞壁が破壊されているだけでなく肺胞管壁に凹凸が観察されなかった。また、肺胞管の直径の変化を比較すると、健常マウスのみ吸気初期時に急激に増加し、その後最大肺容量時まで比較的一定であった。特に、肺気腫

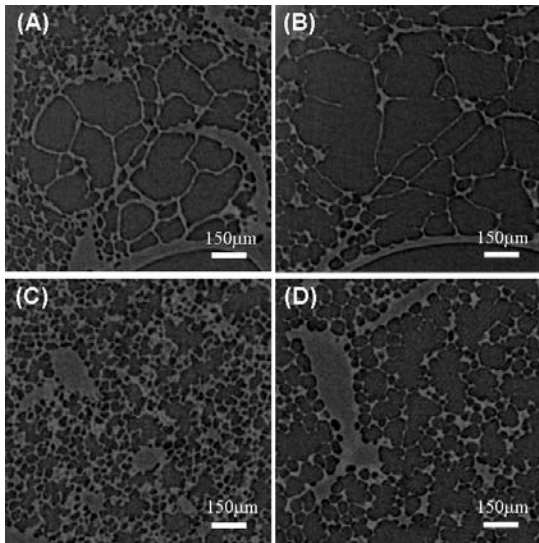


図4 コントロール群 (C&D) と肺気腫群 (B&D) の肺動態の比較 (A&C:FRC, B&D:FRC+0.2ml)。

では、吸気に伴う肺胞の拡大率が減少していた。

## (2) 気流シミュレーション

図5にコントロール群の肺胞内の流れの様子を示す。遅い流速にも関わらず肺胞内で肺胞上部に旋回流が観察された。一方、肺気腫群では壁変形が小さいため旋回流はほとんど観察されなかった。呼気と吸気の流速分布が異なること (steady streaming) により拡散効率が增強されることは知られている。一般的に肺胞領域でのガス輸送は主に分子拡散であると言われているが、steady streamingの効果も考えられる。肺気腫時は肺胞壁破壊により肺胞自体は大きくなり、症状として呼吸困難がある。呼吸中に肺胞が変形しないと仮定すると、対流によるガス輸送は起こらないため、拡散効率が低下することはない。肺胞が呼吸に伴い変形すると steady streamingによるガス輸送が增強される。肺気腫時の呼吸困難の原因は、この肺変形に伴う steady streamingによるガス拡散効果の減少が考えられる。

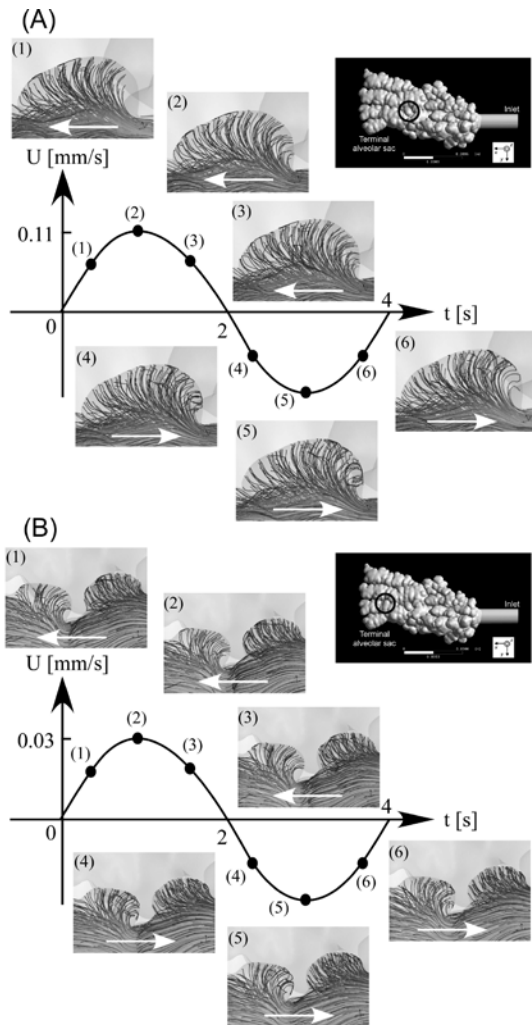


図5 肺胞内 (A:上流、B:下流) の流れの様子 (コントロール群)。

次に、肺胞内の粒子輸送について検討を行った。今回は、肺経由ドラッグデリバリーを想定し、粒径1ミクロン、密度 $1\text{g}/\text{cm}^3$ とした。コントロール群の結果を図6に示す。特に重力の影響を検討するため、重力なし (A)、重力方向が入口流れと平行 (B)、重力方向が入口流れと垂直 (C) について検討を行った。初期条件としてモデル入口に配置した粒子は、重力がない場合は吸気後肺細葉モデル内深く輸送され呼気後初期位置周辺で分散する。この場合、粒子はほとんど肺細葉モデル内に沈着しない。一方で、重力がある場合も、重力がない場合と比較すると、吸気後は同じようにモデル内部に輸送されるが、呼気後はより幅広く分散することが分かった。沈着率も、20~60%と非常に高い値となり、粒子輸送に対して重力が非常に大きな影響を与えることが分かった。

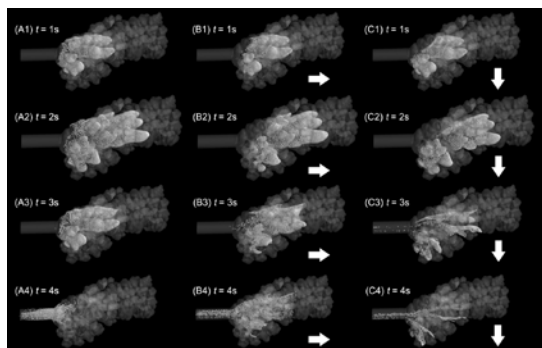


図6 肺細葉内の粒子輸送 (矢印は重力方向を示す)。(A) 重力なし、(B) 重力方向が入口流れと平行、(C) 重力方向が入口流れと垂直。

#### 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5件)

1. Murine pulmonary acinar mechanics during quasi-static inflation using synchrotron refraction-enhanced CT, Toshihiro Sera, Hideo Yokota, Gaku Tanaka, Kentaro Uesugi, Naoto Yagi, Robert C Schroter, Journal of Applied Physiology, DOI: 10.1152/jappphysiol.01105.2012. 査読有
2. A semi-automatic segmentation algorithm for extracting pulmonary microstructures of acini from synchrotron micro-CT images, Luosha Xiao, Toshihiro Sera, Kenichiro Koshiyama, and Shigeo Wada, Computational and Mathematical Methods in Medicine volume 2013, Article ID 575086, 10 pages, DOI: 10.1155/2013/575086. 査読有
3. Airway distension during lung inflation in

healthy and allergic-sensitised mice in vivo, Toshihiro Sera, Hideo Yokota, Kentaro Uesugi, Naoto Yagi, Respiratory Physiology & Neurobiology, 2013, 185: 639-646. DOI: 10.1016/j.resp.2012.12.002. 査読有

4. 高分解能 in vivo-CT の開発と気道末梢部位の気流シミュレーション、世良俊博、横田秀夫、上杉健太朗、八木直人、電子情報通信学会技術研究報告、医用画像、2012, 111(331), 43-48. 査読無
5. Kinematic irreversibility of oscillatory flow in expanding and contracting small airways, Gaku Tanaka, Masayoshi Ohgawara, Genri Inagaki, Makoto Hishida, Toshihiro Sera, International Journal of Heat and Mass Transfer 2012, 55: 1873-1880. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2011.11.040. 査読有

[学会発表] (計4件)

1. 東良亮、世良俊博、内藤尚、松本健志、田中正夫、肺動態解析による肺気腫診断の可能性に関する技術、第21回バイオフィジオロジー研究会、2013年2月22日、京都
2. Rosa Shaw, Toshihiro Sera, Kenichiro Koshiyama, Shigeo Wada, Semi-automatic segmentation method to extract multiple pulmonary acini from synchrotron micro-CT images, 第21回バイオフィジオロジー研究会、2013年2月22日、京都
3. 世良俊博、横田秀夫、田中学、上杉健太朗、八木直人、肺細葉動態解析のための放射光屈折コントラストCT、第51回日本生体医工学会大会、2012年5月12日、福岡
4. Toshihiro SERA, Numerical simulation of alveolar flow and particle deposition in alveolar region, Bioengineering 11, 2011年9月13日、ロンドン

[図書] (計1件)

1. 世良俊博、朝倉書店、肺呼吸の流れ, pp. 104-123, 2011

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

世良 俊博 (SERA TOSHIHIRO)

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・特任講師 (常勤)

研究者番号: 40373526