

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2017) 17:62-66.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 17)スケーリング
則を用いた哺乳動物の肺胞モデル

高橋 龍尚, 吉村 昭人

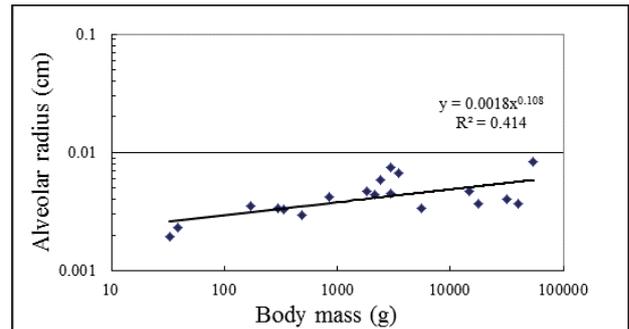


図 1 肺胞の半径と体重の関係 [Spell (1968)]

に関する形態学的生理学的機能に関する調査を行った。特に、肺胞数や肺胞毛細血管数などを体重のべき乗で記述するモデル研究である。

【モデル計算】

肺胞の平均半径

図 1 の散布図は、哺乳動物の肺胞の平均半径と体重の関係を示しているタによる。データポイントは、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ウッドチャック、サル、ネコ、ヒヒ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ヒトである。体重の最小値は 39g のマウス、体重の最大値は 54.5kg のヒトである。肺胞の半径は、最小値が 19.4 ミクロン (マウス)、最大値 83.1 ミクロン (ヒト) である。体重の最大値と最小値の比は、約 1652 倍であり、肺胞の最大値と最小値の比は、4.29 倍である。肺胞と体重の関係のように数オーダーにわたるデータの関係を回帰させるモデルには、べき乗の式 (アロメトリー式、allometric expression) がある：

$$R_A = 1.80 \times 10^{-3} M_b^{0.108} \quad (1)$$

ここで、 R_A は肺胞の半径 (cm)、 M_b は体重 (g) である。指数の 95% 信頼区間は、0.042 ~ 0.174 である。

肺胞の総数

Gehr のグループ (1981) による先行研究では、哺乳動物の肺胞の全表面積 (S_A , cm^2) を表すアロメトリー式は、

$$S_A = 4.75 \times 10 M_b^{0.949} \quad (2)$$

で与えられる。このときの測定対象は、17 種 114 動物で、体重が 2g から 700kg の範囲である。

肺胞の全表面積が S_A のとき、肺胞の 1 個の半径が R_A

17) スケーリング則を用いた哺乳動物の肺胞モデル

A mathematical model of the alveoli based on the scaling law of mammalian anatomy

研究代表者 高橋 龍尚、吉村 昭人

【研究の背景と目的】

哺乳動物の基礎代謝率が体重の 3/4 乗に比例する事実は、シュミットニールセン (1984) の著書で有名になり、アロメトリー式 (体重のべき乗) で示されるスケーリング則の一つである。酸素は ATP 生成の代謝に必要不可欠であるが、生体内の酸素備蓄量は数十秒程度であるため、生命活動を維持するためには、ミトコンドリアへの絶え間ない酸素の供給が不可欠となる。

外気からミトコンドリアまで酸素を運搬するシステムは、呼吸器系システムと循環器系システムから構成されている。これらのシステムでは酸素を輸送するための仕組みが様々な面で最適に機能するように設計されている (Weibel, 2000)。哺乳動物全般について、呼吸循環パラメータが体重のべき乗で表せる事実は、呼吸・循環器系とその関連臓器に関する基本設計が共通していること、また、システムの構造と機能がフラクタル性を有していることを示唆している (Takahashi, 2014)。本研究では文献データ (肺胞のサイズ) を基に、肺胞と肺胞毛細血管網の形態学的関係やガス交換

で、肺胞のサイズが一定であると仮定すると、肺胞の総数は次式となる。

$$N_A^* = S_A / (4\pi R_A^2) = 1.17 \times 10 M_b^{0.733} \quad (3)$$

個々の肺胞は、肺胞嚢と呼ばれる集積された状態に置かれ、肺胞中隔によって肺胞同士の距離は保たれている。肺胞中隔の中は、肺胞毛細血管網が張り巡らされている。個々の肺胞は、葡萄のような房ごとに分かれた状態ではなく、壁を共有している構造である。この構造を数式で表現すると、肺胞嚢の肺胞全総数は次のように表される。

$$N_A = N_A^* / 7.62 = 1.53 \times 10^5 M_b^{0.733} \quad (4)$$

数値 7.62 についての生理学的な説明は後に述べる。

この肺胞と毛細血管の一体構造は、毛細血管網を肺胞によって挟むかたちになるため、また、個々の肺胞を毛細血管網によって包み込む構造であるため、ガス交換の効率を高めるのに優れていると言える。

ちなみに、魚類に見られる鰓と毛細血管の構造は、対向流と言われる構造になっている。これは、新鮮な水が取り込まれる鰓に対して毛細血管の血流は向い合う方向で流れるのである。酸素を血液に渡し続けるため鰓を通過する水は徐々に酸素濃度が低くなるが、そのときに向かってくる血液は鰓に入って間もないために酸素濃度が低い状態である。ガスの移動は、濃度勾配によってなされるため、鰓と毛細血管は常にガス交換のための濃度勾配が維持される構造になっている。

肺胞の全容積

肺胞嚢に収められた肺胞の全総数が式 (4) で与えられるとき、肺胞全体の体積 (V_A , cm^3) は、

$$V_A = \frac{4\pi}{3} R_A^3 \cdot N_A = 3.74 \times 10^{-3} M_b^{1.057} \quad (5)$$

となる。

毛細血管の半径

文献 (Gehr 他, 1981) によると、肺胞毛細血管網の全内腔表面積 (S_c^{Total} , cm^2) と全内腔容積 (V_c^{Total} , cm^3) は、次の式で与えられている。

$$S_c^{Total} = 3.80 \times 10 M_b^{0.952} \quad (6)$$

$$V_c^{Total} = 3.20 \times 10^{-3} M_b^{1.000} \quad (7)$$

ここで、肺胞毛細血管の総数を N_c とおき、肺胞毛細血管の半径と毛細血管のセグメント長さを、それぞれ R_c (cm) と L_c (cm) とおくと、

$V_c^{Total} / S_c^{Total} = \pi R_c^2 L_c N_c / (2\pi R_c L_c N_c) = R_c / 2$ より、肺胞毛細血管の半径は、

$$R_c = 2V_c^{Total} / S_c^{Total} = 1.68 \times 10^{-4} M_b^{0.048} \quad (8)$$

となる。

毛細血管のセグメント長

R_c が式 (8) で与えられるとき、肺胞毛細血管総数の血管長さ、総血管長 (L_c^{Total} , cm) は、

$$L_c^{Total} = S_c^{Total} / (2\pi R_c) = 3.59 \times 10^4 M_b^{0.904} \quad (9)$$

となる。

肺胞毛細血管のセグメント長に関する文献データは少なく、特にアロメトリー式は知られていないので、ここでは、次のように求めることにする。文献 (Doerschuk 他, 1993) では、肺胞毛細血管のセグメント長は、ウサギが 12.0 ミクロン、イヌが 12.0 ミクロン、ヒトが 14.4 ミクロンと報告されている。データ数としては十分ではないが、この場合、毛細血管の長さについては体重依存性がないようである。よって、3 者の平均値を用いて、肺胞毛細血管のセグメント長 (L_c , cm) のアロメトリー式を作ると、

$$L_c = 1.28 \times 10^{-3} M_b^{0.000} \quad (10)$$

となる。

肺胞毛細血管の総数

総毛細血管長の式 (9) と毛細血管セグメント長の式 (10) より、肺胞毛細血管の総数は、

$$N_c = L_c^{Total} / L_c = 2.81 \times 10^7 M_b^{0.904} \quad (11)$$

となる。

毛細血管流

肺胞嚢の構造は、6 個の肺胞で構成されているモデルを考えたい。6 個の配置としては、6 角形様の配置のときに、肺胞中隔の過不足のない安定的な構造が実

現される。したがって、肺胞嚢に流入する細動脈末端の総本数 (N_{ta}) は、

$$N_{ta} = N_A / 6 = 2.55 \times 10^4 M_b^{0.733} \quad (12)$$

となる。

Holts 他 (1968) によると、心拍出量のアロメトリー式 CO (ml/sec) は、

$$CO = 1.18 \times 10^{-2} M_b^{0.790} \quad (13)$$

であるので、細動脈末端の各血流量 (F_{ta})、すなわち、毛細血管網に流入する血流量でもある、その値は、

$$F_{ta} = CO / N_{ta} = 4.63 \times 10^{-7} M_b^{0.057} \quad (14)$$

と表される。

肺胞嚢の6個の配置は、3個を上下に分けた直列であるので、この肺胞嚢にある毛細血管に流入する1本の細動脈は、上下に分岐し、それぞれ3個の肺胞シリーズである毛細血管を灌流する。この1本の毛細血管流 (F_c) は、

$$F_c = F_{ta} / 2 = 2.31 \times 10^{-7} M_b^{0.057} \quad (15)$$

となる。

個々の肺胞嚢を灌流する毛細血管の容積は、肺胞毛細血管の総容積を肺胞嚢の総数で除すことで求まるので、

$$V_{capillary\ network}^{Alveolar\ sac} = V_c^{Total} / N_A = 2.09 \times 10^{-8} M_b^{0.267} \quad (16)$$

となる。肺胞嚢の毛細血管容積 (血液容積) を毛細血管血流量で除すと、赤血球が肺胞嚢を通過するのに要する時間 ($T_c^{Alveolar\ sac}$) になるので、

$$T_c^{Alveolar\ sac} = V_{capillary\ network}^{Alveolar\ sac} / F_c = 9.04 \times 10^{-2} M_b^{0.210} \quad (17)$$

となる。体重 65kg のヒトでは、赤血球の肺胞嚢通過時間は 0.93 秒となる。これは、生理学的な値である。

分時肺胞換気量

肺と呼吸器系の主な役割は、体内の内部環境と周囲の外部環境との間で、酸素と二酸化炭素のガス交換を行うことである。そして、肺が外部から吸い込んだ空気は、気管支を通り肺胞へと運ばれる。肺胞とその周

囲にある毛細血管との間では、酸素は肺胞から血液へ、二酸化炭素は血液から肺胞へ拡散によって移動する。口から気管支を経て終末細気管支に至る経路では、ガス交換は行われない。そのため口から終末気管支までの通路を、解剖学的死空 (anatomical dead space, V_D) と呼ぶ。通常、呼気換気量 (\dot{V}_E , ml/min) は、一回換気量 (V_T , ml) と呼吸数 (f , breaths/min) の積で表される。呼気換気量は、口から吐き出された呼気の容積であるが、呼気すべてがガス交換に係ったかと言うとそうではなく、解剖学的死空の容積の分だけは、ガス交換には関与していない。一方、肺胞換気量 (\dot{V}_A , ml/min) とは、実際にガス交換が行われている容積である。呼気換気量と肺胞換気量の関係を式で表すと、 $\dot{V}_E = V_T \times f$ と $\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times f$ となる。文献のアロメトリー式と肺胞の全容積の式 (5) とを用いて、肺胞換気量を導いてみたい。

$$\begin{aligned} \dot{V}_A &= (V_T - V_D) \times f = (5.83 - 2.09) \times 10^{-3} M_b^{1.04} \times 3.22 \times 10^2 M_b^{-0.26} \\ \dot{V}_A &= 1.20 M_b^{0.78} \quad (\text{ml/min, g}) \end{aligned} \quad (18)$$

ここで、 V_T 、 V_D 、 f は、文献による。

$$\dot{V}_A = V_A \times f = 3.74 \times 10^{-3} M_b^{1.057} \times 3.22 \times 10^2 M_b^{-0.26} \quad (19)$$

$$\dot{V}_A = 1.20 M_b^{0.797} \quad (\text{ml/min, g})$$

ここで、 V_A は式 (5) を用いた。

文献による式 (18) と、計算で求めた肺胞総容積 V_A を用いた式 (19) とを比べると、係数は 1.20 で一致し、指数は 0.78 と 0.797 でわずかの差となっている。式 (4) を導く際、7.62 で除したのは、既存の \dot{V}_A [式 (18)] と我々の求める \dot{V}_A [式 (19)] の係数 1.20 を同じにする意味があった。実際に、式 (18) と式 (19) の差がどの程度のものか見てみよう。人の体重を 65kg とすると、安静時の肺胞換気量は、式 (18) が 6.8l/min、式 (19) が 8.2l/min である。 V_A の式 (5) を用いて、呼気換気量 \dot{V}_E も見てみると、

$$\begin{aligned} \dot{V}_E &= (V_A + V_D) \times f = (3.74 + 2.09) \times 10^{-3} M_b^{1.057} \times 3.22 \times 10^2 M_b^{-0.26} \\ \dot{V}_E &= (V_A + V_D) \times f = 5.83 \times 10^{-3} M_b^{0.797} \end{aligned} \quad (20)$$

ここで、 $V_D = 2.09 \times 10^{-3} M_b^{1.04}$ は、 $V_D = 2.09 \times 10^{-3} M_b^{1.057}$ とし、指数を 1.04 から 1.057 へと変えて計算していることに注意されたい。

式 (20) を用いて安静時の呼気換気量 \dot{V}_E を、人の体重を 65kg でみると、12.9l/min となる。生理学的デ

ータでは、人の安静時の呼気換気量 \dot{V}_E は、1分間に6から15リットルと言われているので、式(20)より求めた値は、その生理的な範囲に入っている。

肺胞数と文献値

本研究で求めた肺胞数のアロメトリー式(4)を用いて、65kgのヒトについて調べてみよう。この場合、計算結果は、 $N_A = 5.16 \times 10^8 = 516$ million (1million = 100万)個となる。Ochsのグループによる解剖学・組織学的研究によると、成人6名の平均肺胞数は、480million(範囲:274-790million)と報告されている。我々のモデルとの差は約7%となり、モデル(アロメトリー式)の信頼性を示す一つの証拠と言える。

動脈血の二酸化炭素分圧とpH

次に、肺胞換気量 \dot{V}_A (式19)と二酸化炭素排泄量 ($\dot{V}_{CO_2} = 4.87 \times 10^{-2} M_b^{0.76}$, ml/min; Schmidt-Nielsen, 1984)を用いて、動脈血の二酸化炭素分圧 PCO_2 (mmHg)と血液中のpHを求めてみる。

$$PCO_2 = 863 \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_A = 37.2 \quad (21)$$

ここで、肺胞換気量の指数0.797と二酸化炭素排泄量の指数0.76の差、-0.037については、 $M_b^{-0.037} \approx M_b^{0.000} = 1$ として計算している。動脈血の二酸化炭素分圧の生理学的な値は、40mmHgとされるが、37.2mmHgは正常の範囲といえる。

次に、pHは、Henderson-Hasselbalchの式(22)で与えられる。

$$pH = pK' + \log[HCO_3^-] / [0.03 PCO_2] \quad (22)$$

$$pH = 6.1 + \log[24] / [0.03 \times 37.2] = 7.43 \quad (23)$$

となる。ここで、 pK' 乖離定数、血液中の重炭酸イオン24mEq/l、溶解度係数0.03mEq/l/mmHgである。pH = 7.4は生理的な範囲にある。

【制限と課題】

本モデルでは、肺胞の存在を肺胞嚢に集合させた。しかし、実際の肺胞は、終末気管支以降から、まばらではあるが存在し始め、徐々にその密度を増して行く。モデルの計算では、平均値に基づくパラメトリックな計算であるため、平均値から構成される肺胞モデ

ルと実際の肺胞構造とは差を生じる。ただし、肺胞換気量や赤血球の肺胞嚢通過時間、動脈血の PCO_2 、pHなどの数値オーダーが十分に生理的な範囲であることは、理論の制限に十分配慮することで、モデルの有効性は保たれる可能性があると言える。

アロメトリー式は、体重のべき乗で表現されるが、べき乗の指数は、大きく分けると次の4つになる： $M_b^{1.00}$ 、 $M_b^{0.75}$ 、 $M_b^{0.00}$ 、 $M_b^{-0.25}$ である。肺胞容積や心臓容積など容積、体積に関するものは $M_b^{1.00}$ に比例する。周波数や周期に関数するパラメータは $M_b^{-0.25}$ に比例する。そして、前2者の積は、 $M_b^{0.75}$ に比例し、心拍出量や換気量などの分時量を記述することができる。指数0になる $M_b^{0.00}$ は、体温、血圧、血漿蛋白濃度、赤血球のサイズなど、体重に関係なく哺乳動物全般で一定の値をとるものである。これらが一定である理由は、その機能が物理法則によって記述されることを意味している。これら一定の値をとるパラメータは、動物のサイズに対しては、物理法則が成立するユニットが同一であるので、数の積み上げによってサイズを満たしていることになる(Takahashi, 2014)。今後の課題は、べき乗の差を考慮した、肺胞と末梢組織での酸素の交換について解析する必要がある。特に、筋繊維と毛細血管の距離の関係が、 $M_b^{0.00}$ 、 $M_b^{0.75}$ 、 $M_b^{1.00}$ なのかについては解明が待たれる領域である。

【謝辞】

本研究は、平成27年度“独創性のある生命科学研究”研究費助成を頂いた。此に心より感謝申し上げます。

【文献】

- Doerschuk CM, Beyers N, Coxson HO, Wiggs B, Hogg JC (1993) Comparison of neutrophil and capillary diameters and their relation to neutrophil sequestration in the lung. J Appl Physiol 74:3040-3045.
- Gehr P, Mwangi DK, Ammann A, Maloiy GMO, Taylor CR, Weibel ER (1981) Design of the mammalian respiratory system. V. Scaling morphometric pulmonary diffusing capacity to body mass: wild and domestic mammals. Resp Physiol 44:61-86.
- Holt JP, Rhode EA, Kines H (1968) Ventricular volumes and body weight in mammals. Am J Physiol 215:704-715.

Kamiya A, Takahashi T (2007) Quantitative assessments of morphological and functional properties of biological trees based on their fractal nature. *J Appl Physiol* 102: 2315-2323.

Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Kundsén L, Voigt M, Wahlers T, Richter J, Gundersen HJG (2004) The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 169:120-124.

Schmidt-Nielsen K (1984) *Scaling: why is animal size so important?* Cambridge University Press.

Spell KE (1968) Some physical considerations relevant to the dimensions of lung alveoli. *Nature* 219:64-66.

Takahashi et al. (1997) Mechanism of macromolecule concentration in collecting lymphatics in rat mesentery. *Microvasc Res* 54:193-205.

Takahashi et al. (1997) Respiratory responses to passive and active recovery from exercise. *Jpn J Physiol* 47:59-65.

Takahashi et al. (2001) Cardiorespiratory responses to walking and running at an incremental speed of treadmill. *Adv Exp Med Biol* 499:363-368.

Takahashi et al. (2009) Economical estimates of oxygen uptake as a function of gait parameters for an ambulatory monitoring system. *Ther Res* 30:219-225.

Takahashi et al. (2009) Minimum oxygen cost of human walking with geometrically similar leg movements. *Ther Res* 30:113-124.

Tatsuhisa T (2014) : *Microcirculation in Fractal Branching Networks*. Springer, Tokyo.

Weibel ER (2000) *Symmorphosis: on form and function in shaping life*. Harvard University Press, Cambridge.