

## ●原 著

## 高気圧環境下のガス輸送

太田保世\* 倉田 隆\*

高気圧酸素治療と密接に関連する基礎的な呼吸生理学的現象について、大気からミトコンドリアへの酸素瀑布にそって記述した。主として焦点を当てたことは、1) 非弾性抵抗のフローボリューム曲線に及ぼす影響、2) 気道内の Convective dispersion の肺内室素洗い出しに及ぼす影響、3) 高頻度換気での、2成分拡散係数と強化拡散の意義、4) 肺胞ガス交換の制限因子としての層状不均等、5) 拡散障害から解析した Chouteau 効果、6) 動脈血よる酸素輸送、7) 組織不活性ガス交換の制限因子としての拡散と血流の意義、の7点であり、著者らの実験的研究の結果を中心に述べた。酸素中毒、減圧症、その他の病態生理学的側面については、触れる余裕がなかった。

キーワード：酸素瀑布，換気力学，層状不均等，酸素輸送，組織ガス交換

## Gas transport under hyperbaric environments.

Yasuyo OHTA\* and Takashi KURATA\*

\*Department of Medicine School of Medicine Tokai University Isehara, Japan

This overview describes some fundamental aspects of respiratory physiology, which are closely related to hyperbaric oxygen therapy, running parallel with the O<sub>2</sub> cascade from the atmosphere down to mitochondria. Special emphases are placed on the follows based on the authors' experimental results, which have been published in other journals. ; 1) effects of non-elastic resistance on MEFV curves, 2) effects of convective dispersion in the airways on N<sub>2</sub> washout from the lungs, 3) binary diffusion coefficients and augmented diffusion during high frequency oscillation, 4) stratified inhomogeneity as a limiting factor of alveolar gas exchange, 5) the Chouteau effect as analyzed on the basis of diffusion disturbances, 6) O<sub>2</sub> transport by arterial blood, and 7) diffusion and perfusion limitations of inert gas exchange in the tissues. Oxygen toxicity, decompression sickness and other pathophysiological aspects are spared for want of space.

## Keywords :

oxygen cascade  
mechanics of breathing  
oxygen transport  
stratified inhomogeneity  
tissue gas exchange

## はじめに

高気圧酸素治療は、原則的には、少なくとも2絶対気圧以上の圧力で、100%酸素を吸入するという特異な治療であり、圧力およびガス濃度の2点だけからでも、呼吸生理学および病態生理学的に興味深い様相を内包している。

高気圧酸素治療と呼吸生理学の関連については2つの問いかけが可能である。1つは、高気圧酸素治療の作用機序を呼吸生理学的にどう説明できるかであり、他は、高気圧酸素治療に必然的に伴う呼吸生理学的変化は何かである。この2つの設問は必ずしも等価ではなく、すべての作用機序の解明は、将来の宿題として残されなければならない。後者の設問への解答は、そのすべてを網羅する、あるいは酸素中毒などのデメリットをも含むという条件を除けば、比較的容易である。なぜならば、呼吸生理学は、呼吸に係わる生理学的現象

\*東海大学医学部第二内科

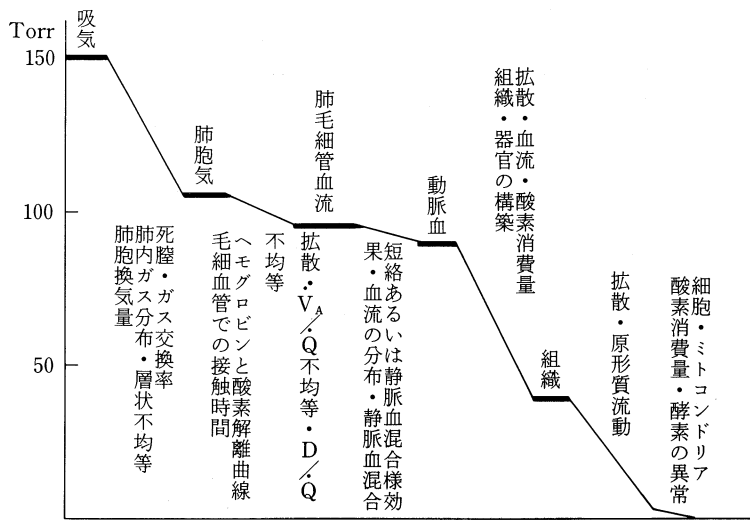


図1 酸素瀑布 (Oxygen Cascade)

を物理的な概念、数式、用語で説明する科学だからである。そこで本稿では、圧力とガス組成が異なる場合の呼吸生理学的な問題点を、図1<sup>1)</sup>に示す酸素瀑布 Oxygen cascade の流れに従って述べるという構成にした。酸素瀑布は、環境のおよそ150TorrのO<sub>2</sub>分圧が、生体内のさまざまな機序によって、最終的なO<sub>2</sub>利用の場であるミトコンドリア周辺での1Torr以下の値に、“生理的に”低下する様子を示すものである。呼吸に関するあらゆる疾患の病態生理は、いずれかのステップが異常に強調されることである。

1. 換気のマカニクス

高気圧酸素治療では、気圧と吸気組成が変化するため、図2のように、治療効果と同時にマイナスの要因が発生する。とくに、気圧に比例して増加するガス密度は、気流、拡散現象、換気仕事量などを通じてガス交換に大きな影響をもたらすので、まず本項で、いわゆる換気力学的な面を考察する。換気力学 (Mechanics of breathing) は、単純に表現すれば、換気を圧力、容積、気流などの物理的な要素で捉え、粘性、弾性、慣性という物理的特性から表現する学問である。換気力学を代表する指標は、抵抗 (Resistance)、コンプライアンス (Compliance)、慣性 (Inertance) の3つであるが、臨床的関連からは、一定の肺内外圧差

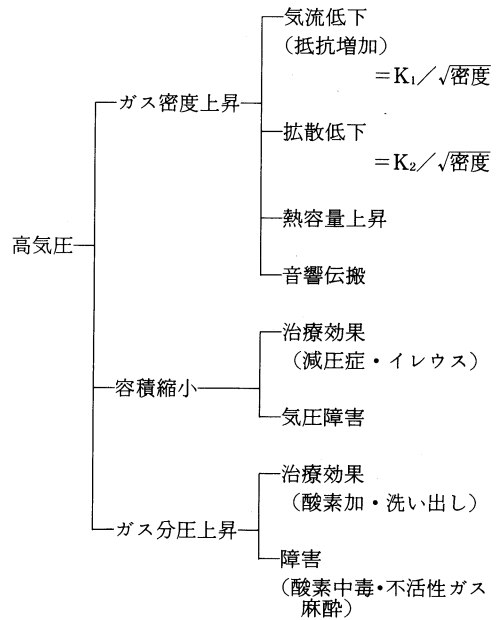


図2 高気圧環境での物理的变化

に対する肺気量の変動を示すコンプライアンス (=ΔV/ΔP) と、呼吸器系の2点間の圧力較差を気流で除した抵抗 (=ΔP/V) とが重要である。しかし前者は、肺組織あるいは胸郭系の弾性に係わる問題であり、高気圧酸素治療と直接には関係

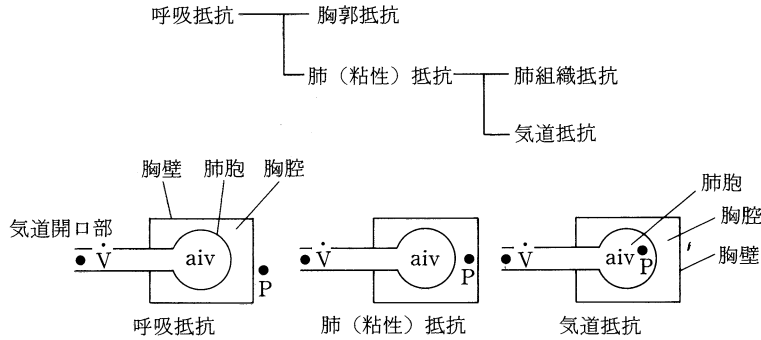


図3 呼吸器系の抵抗

表1 気圧と吸気組成のフロー・ボリューム曲線に及ぼす影響

INSPIRED GAS	He-O <sub>2</sub>	He-O <sub>2</sub>	AIR	He-O <sub>2</sub>	AIR	SF <sub>6</sub> -O <sub>2</sub>	AIR	SF <sub>6</sub> -O <sub>2</sub>	SF <sub>6</sub> -O <sub>2</sub>
P <sub>B</sub> (ATA)	0.5	1.0	0.5	2.0	1.0	0.5	2.0	1.0	2.0
No. of SUBJECTS	4	6	4	5	6	4	5	6	5
RELATIVE DENSITY	17	33	50	66	100	173	200	425	850
RELATIVE VISCOSITY	108	108	100	108	100	96	100	90	90
$\dot{V}_{max}$	145	131	118	110	100	85	78	59	48
$\dot{V}_{50}$	214	168	138	126	100	72	80	52	46
$\dot{V}_{25}$	180	136	130	119	100	82	87	62	59

SF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub> mixture breathed under 0.5 ATA contained 40% oxygen.

しないので、本項では抵抗とそれに関連する気流、換気仕事について解説を加えることとする。なお、肺局所の気道のコンプライアンスと抵抗の積は、換気の時定数と呼ばれ、吸気分布や換気モードを決定する重要な指標である。

1) 環境圧力と気道抵抗

物理学的にいえば、呼吸器系の抵抗にも、粘性抵抗、弾性抵抗、慣性抵抗があるが、呼吸生理学的には、圧力低下を測定する2点の取り方によって、図3<sup>2)</sup>のような名称がある。高気圧環境では気道内のガス密度が上昇するので、気道抵抗が問題になる。肺組織の弾性とは関係しないという意味で非弾性抵抗、気流の粘性の問題として粘性抵抗、気流そのものの抵抗という意味で気流抵抗などの言葉が使われることがあるが、混乱するので、本項では気道抵抗に統一しておく。

環境圧力に比例してガス密度が変化し、気道抵

抗の変化から気流の変化を招くという現象は、密度の異なるガスを大気圧下で呼吸させた場合と同様である。表1<sup>3)</sup>は、4ないし6名の健常男子について、吸気組成をHe-O<sub>2</sub>、空気、SF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub>の3種とし、環境圧力を0.5ATAから2.0ATAとした時のフロー・ボリューム曲線を解析し、ガス密度の小さい順に並べたものである。それぞれの条件での、相対密度、相対粘度、ピーク・フロー ( $\dot{V}_{max}$ )、肺活量が50%および25%の時の最大フロー ( $\dot{V}_{50}$ と $\dot{V}_{25}$ )を、それぞれ空気を100とした百分比で示してある。フローの大きさがガス密度と密接な関係をもって変化することが明らかに示されている。なお、層流に近い気流条件を反映するとされる $\dot{V}_{10}$ でも、ガスの粘性よりも密度が影響をもち、複雑な気道系の気流状態を示すものと解釈された。

2) ガス密度と換気障害

表2 二成分拡散係数。下線は自己拡散係数

	H <sub>2</sub>	He	H <sub>2</sub> O	Ne	CO	N <sub>2</sub>	Air	O <sub>2</sub>	Ar	CO <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O	SF <sub>6</sub>
H <sub>2</sub>	<u>1.5082</u>	1.6921	0.8201	1.1867	0.7949	0.7898	0.8020	0.8342	0.8221	0.6638	0.6699	0.4646
He	1.6921	<u>1.7790</u>	0.9059	1.1301	0.7506	0.7407	0.7538	0.7907	0.7715	0.6345	0.6467	0.4349
H <sub>2</sub> O	0.8201	0.9059	<u>0.2039</u>	0.4038	0.2261	0.2315	0.2313	0.2285	0.2219	0.1602	0.1584	0.0992
Ne	1.1867	1.1301	0.4038	<u>0.5349</u>	0.3394	0.3363	0.3399	0.3491	0.3319	0.2678	0.2713	0.1686
CO	0.7947	0.7506	0.2261	0.3394	<u>0.2163</u>	0.2164	0.2172	0.2184	0.2073	0.1647	0.1650	0.1031
N <sub>2</sub>	0.7898	0.7407	0.2315	0.3363	0.2164	<u>0.2162</u>	0.2171	0.2187	0.2073	0.1663	0.1669	0.1047
Air	0.8020	0.7538	0.2313	0.3399	0.2172	0.2171	<u>0.2180</u>	0.2195	0.2079	0.1660	0.1665	0.1037
O <sub>2</sub>	0.8342	0.7907	0.2285	0.3491	0.2184	0.2187	0.2195	<u>0.2204</u>	0.2084	0.1640	0.1641	0.1001
Ar	0.8221	0.7715	0.2219	0.3319	0.2073	0.2073	0.2079	0.2084	<u>0.1957</u>	0.1545	0.1548	0.0921
CO <sub>2</sub>	0.6638	0.6345	0.1602	0.2678	0.1647	0.1663	0.1660	0.1640	0.1545	<u>0.1191</u>	0.1183	0.0707
N <sub>2</sub> O	0.6699	0.6467	0.1584	0.2713	0.1650	0.1669	0.1665	0.1641	0.1548	0.1183	<u>0.1173</u>	0.0698
SF <sub>6</sub>	0.4646	0.4349	0.0992	0.1686	0.1031	0.1047	0.1037	0.1001	0.0921	0.0707	0.0698	<u>0.0366</u>

ガス密度が増加すれば、気道抵抗が増し、得られる気流が次第に減少するとともに、長期的には、一定の換気を行なうための仕事量の増加が、呼吸筋不全を招き、ガス交換障害を発生させることを意味している。まして、潜水などの場合のように、マウス・ピースやデマンド・バルブのような呼吸弁が介在する場合には、問題が複雑かつ深刻である。

図4は、この状況を説明する Miller らの成績である。曲線は環境圧力による最大換気量 (MVV) の変化を、ヒストグラムは、それぞれの圧力下の労作時の換気量を示している。単純に解釈すれば、およそ7.8気圧を超えた圧力環境では、労作に必要な換気が、最大換気をしても得られないということであり、ガス交換障害が発生する。空気の代わりに、He-O<sub>2</sub>のような密度の低い吸気を用いれば、潜水可能深度が飛躍的に増加することも知られている。

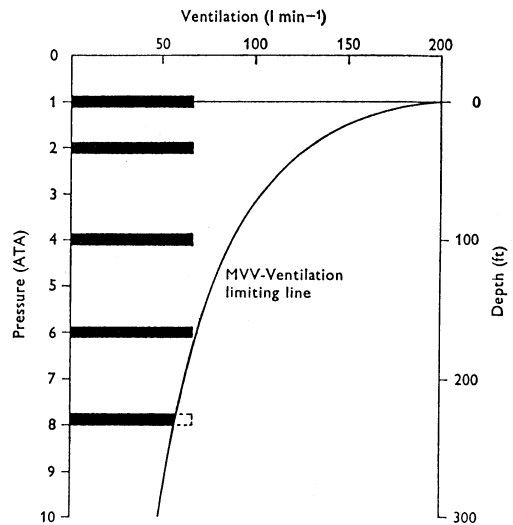


図4 圧力環境での最大換気量 (MVV) と運動負荷時の換気量 (黒色の柱)  
(Miller et al. 文献4より引用)

2. 気相内ガス輸送

換気によって環境から肺内に吸入された酸素は、気道・肺胞の気相を通して、肺毛細血管まで輸送されねばならない。圧力環境は、ガスの拡散現象と気流の流れ学の面から<sup>5)~7)</sup>、この気相内ガス輸送に影響を与える。

1) 拡散係数の概念

拡散は、気体の分子が、それ自体のもつ熱エネルギーによって移動する現象である。医学一般では、肺胞膜・肺毛細血管系の膜拡散を想定した肺

拡散能力という概念や、体液や組織中での物質の拡散という概念が先行し、そこでは、ある粒子(ガス)が同じ粒子(ガス)中を移動する場合の自己拡散係数 (self-diffusion coefficient) を問題とする。しかし、気相内のガス拡散の拡散係数は、それを構成するガスの種類によって決定されるという違いがある。例えば表2<sup>8)</sup>に示すように、気相が He と SF<sub>6</sub> の2種類のガスから構成される場合 (Binary の系という)、He と SF<sub>6</sub> の自己拡散係

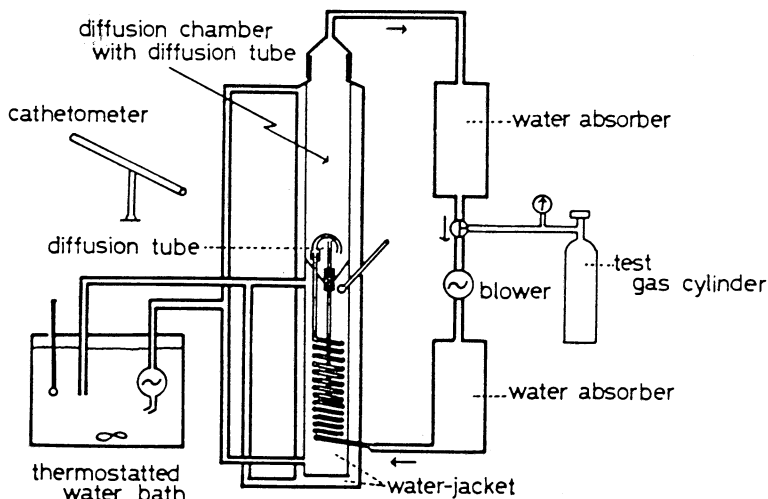


図5 水蒸気と他のガスの二成分拡散係数の測定装置 (Stefan 法)

表3 水蒸気と他のガスの二成分拡散係数  
(測定値と計算値)

BINARY SYSTEM	PRESENT STUDY	SLATTERY-BIRD for H <sub>2</sub> O	CHAPMAN- ENSKOG
He -H <sub>2</sub> O	0.940	2.328	0.906
N <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O	0.274	0.289	0.232
air -H <sub>2</sub> O	0.299	0.285	0.231
N <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O	0.192	0.176	0.158
CO <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O	0.188	0.181	0.160
SF <sub>6</sub> -H <sub>2</sub> O	0.142	0.123	0.099

数はそれぞれ 1.779 と 0.037cm<sup>2</sup>/sec であるが, binary の系では, どちらのガスの拡散係数 (二成分拡散係数, Binary diffusion coefficient) も, 0.435cm<sup>2</sup>/sec となる。

肺内には O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O などが存在し, 決して Binary の系ではないが, O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> (あるいは He-O<sub>2</sub> など) の系とみて近似的には誤りではないことが知られている<sup>7)</sup>。

この二成分拡散係数を計算する理論式がいくつか知られているが<sup>9)</sup>, 生物学の領域では, 以下の Chapman-Enskog の式が好んで用いられ, 表 2 には, それによる二成分拡散係数, D<sub>A,B</sub> の計算値を示した。

$$D_{A,B} = 0.001858 \frac{T^{3/2}}{p \cdot \delta_{AB}^2 \cdot \Omega_{D,AB}} \left( \frac{1}{M_A} + \frac{1}{M_B} \right)^{1/2}$$

詳しい説明は別稿<sup>9)</sup>を参照していただくとして, 上式から明らかなことは, 気圧, P と二成分拡散係数が反比例することである。

### 2) 二成分拡散係数の測定

二成分拡散係数を測定することは困難であるが, H<sub>2</sub>O と他のガスの Binary の系では, 図 5 のように, 他のガスの中に置かれた毛細管中の水の拡散を計測することにより求められる。表 3<sup>9)</sup>はその測定結果を, Chapman-Enskog の式および Slattery-Bird の式での計算値を対比したものである。

### 3) 層状不均等とガス輸送

二成分拡散係数がガス輸送にもつ意味を, 層状不均等の問題から考察する。吸気は, 換気運動により生ずる圧力較差に従った, 気塊としての流れ,

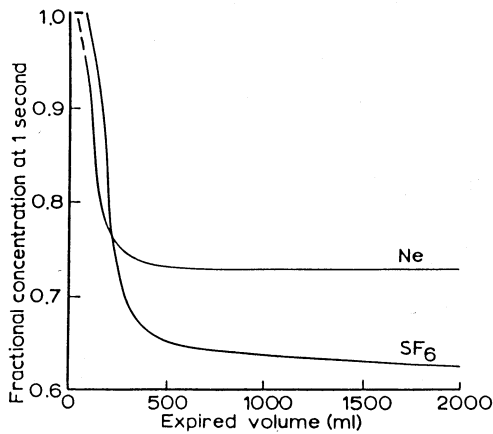


図6 呼気中の指標ガス濃度 (Cumming et al. 文献11より引用)

Bulk flow によって、終末細気管支付近まで運搬される。それより末梢の肺胞気相から肺毛細血管までの経路は、主に拡散現象によって運搬される。Rauwerda<sup>10)</sup>は、この拡散現象がほとんど瞬間的であるとし、従って、肺胞気の組成は、瞬間的な拡散混合のために均質である、という理解が一般的であった。

#### (a) Cumming らの観察

この19世紀から続く肺胞気に関する論争が再び脚光を浴びたのは、Cumming, Muir, Altshuler らの英国学派的観察結果からである。図6は、Cumming ら<sup>11)</sup>の観察で、Ne と SF<sub>6</sub> を同時に吸入してから呼出すると、拡散しやすいNeは平坦な濃度曲線を示すが、拡散しにくいSF<sub>6</sub>は肺の末梢ほど濃度が低く、口側から肺の末梢に向かう濃度勾配があるとした。この濃度勾配が層状不均等、Stratified inhomogeneity と呼ばれた。

#### (b) モデル実験

この現象をさらにダイナミックに捉える目的で、図7のような装置でモデル実験を行なった。水でシールされた2重の円筒の下部をマイクロスイッチで制御して上下させ、さまざまな換気条件を設定する。指標ガスのSF<sub>6</sub>、Ar、Heを含む吸気は、一方向弁からイヌ気管支の中空キャストを通して円筒内に入る。質量分析計のサンプリング・チューブの先端位置を、気管支キャストの開口部からさまざまな距離に置いて、拡散距離を変

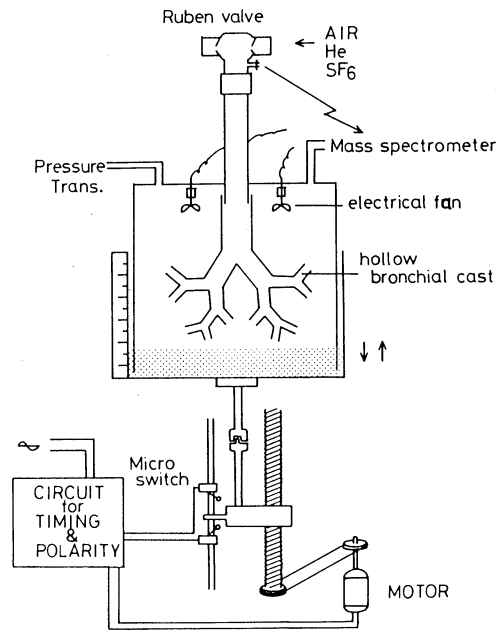


図7 モデル肺実験装置

化させた。なお、円筒内のファンは、円筒内の濃度勾配を消す場合に用いた。

さまざまな実験結果<sup>12)~13)</sup>の一例を図8に示した。横軸は拡散距離、縦軸は吸気に対する相対濃度、複数の曲線は、換気開始後20秒から180秒の、一定時間ごとに、多数の実験結果を再合成したものである。図から明らかなのは、SF<sub>6</sub>>Ar>Heの順に濃度勾配が大きいことや、このモデルの geometry では、換気後180秒を経ても濃度勾配があることなどである。

#### (c) 動物実験

以上のような層状不均等が存在すれば、肺胞から肺毛細血管血へのガス輸送にも差が生ずるはずで、図9のような方法で動物実験を行なった<sup>14)~15)</sup>。気管切開をした麻酔成犬を容積型ベンチレーターで人工換気し、呼気位(あるいは吸気位)で呼吸弁を切り替え、耐圧ボックスを加圧し、内部の指標ガスを一定時間で吸入する。吸入後、動脈血を経時的に採取し、ガスクロマトグラフで指標ガス濃度を分析した。指標ガスには、血液および組織溶解度の等しいC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>とFreon-22を用い、組織中への溶解や換気血流比不均等分布の影響を除いたが、各動物ごとに2つの指標ガスの血液溶

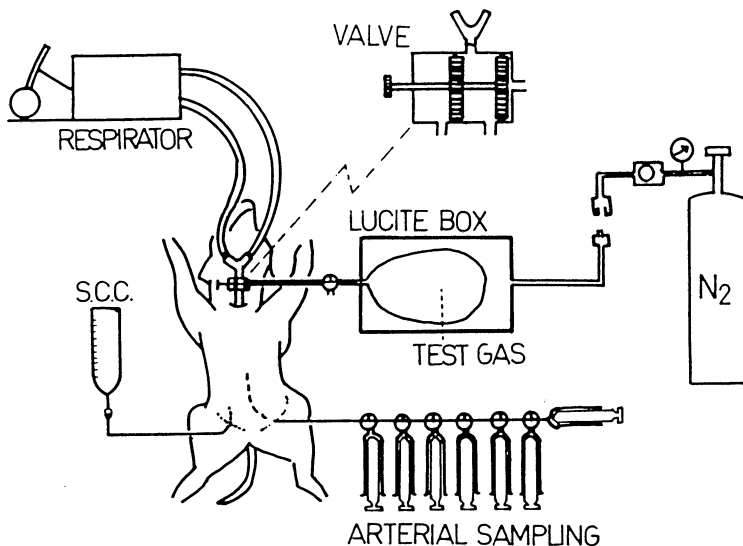


図9 肺胞ガス交換に及ぼす層状不均等の影響：動物実験の方法と装置

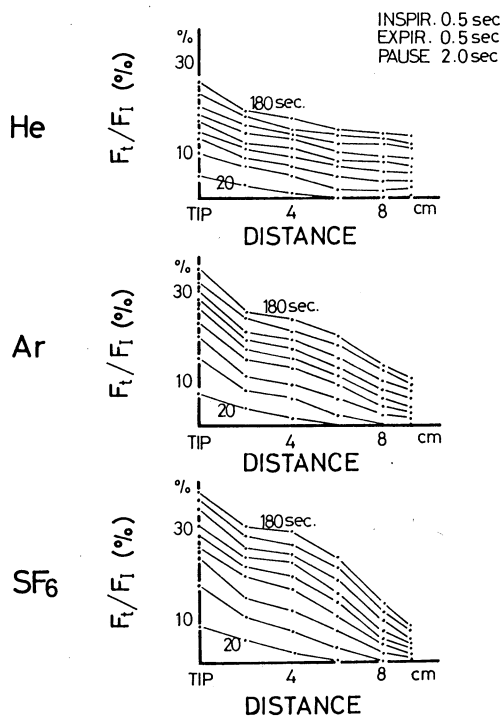


図8 モデル肺における層状不均等

解度を測定し、補正も加えてある。

図10 aは、動脈血中の2つの指標ガスの経時的

変化の予測で、図10 bは結果の1例である。拡散しやすいガス X ( $C_2H_2$ ) が拡散しにくいガス Y (Freon-22) よりも、早く動脈血に出現するはずで、観察結果もそれと一致した。

図11 aは、動脈血中の2つの指標ガス濃度比の理論的考察であり、ガス X が早く動脈血に出現するので、2つの指標ガスの濃度比は、はじめ1.0より大きく、肺胞気中で拡散平衡に達すれば一定値となるはずで、図11 bの実験結果もそれに一致する。指標ガスが出現してから平衡に達するまでの時間から肺内気相全体でのガス混合時間を計算できるが、およそ3秒であった。

以上の実験を健常成人男子9名について行ない、同様な結果を得た。

これらの結果から要約できることは、肺胞気相には層状不均等が存在し、拡散混合は瞬間的ではなく、それがガス輸送にある程度の意味をもつということである。

4) Chouteau 効果の機序をめぐって

Chouteau ら<sup>18)-19)</sup>は、 $O_2$ 濃度を normoxic に保っても、He, Ne,  $N_2$ , Ar 環境で動物を加圧すると、表4にまとめたように、ガスの種類で異なるが、ある環境圧力で低 $O_2$ 血症を発生したと報告した。当初この報告に対して、測定技術の問題であ

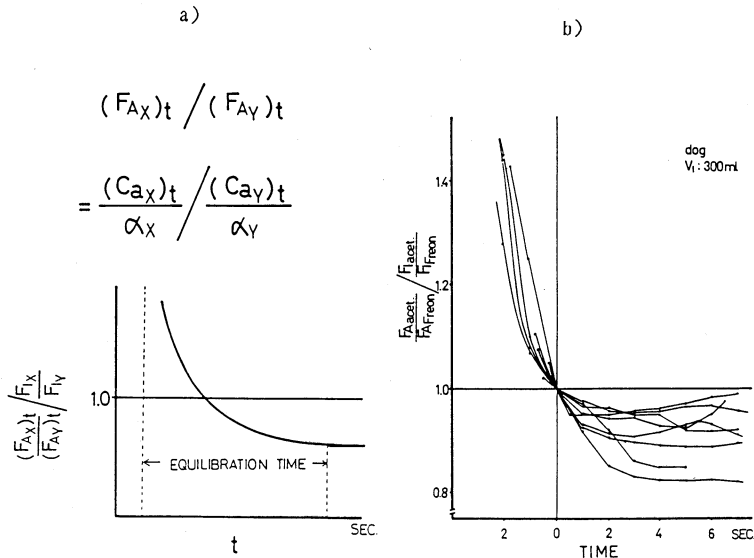


図11 動脈血中の2つの指標ガスの濃度比変化  
a) 理論予測, b) 実験結果

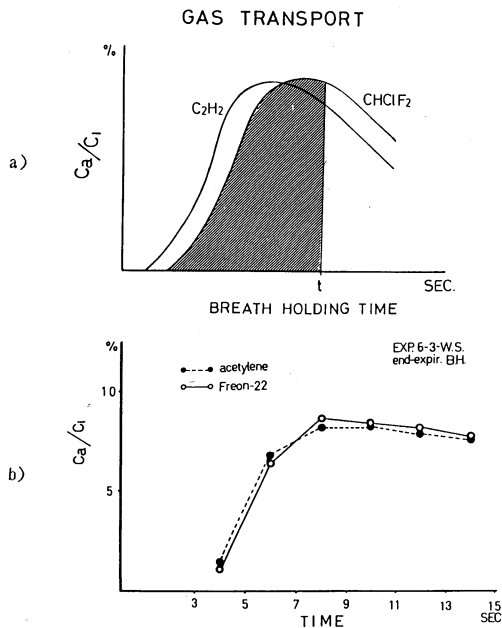


図10 動脈血中の指標ガス濃度の変化  
a) 理論予測, b) 実験結果

るという反論や、水蒸気の問題(Hygrometry 説)であるといった説が出されたが、著者は、加圧環境で低下する拡散係数と、それに伴う層状不均等

表4 種々の吸気組成での、正酸素性低酸素血症の発生気圧 (いわゆる Chouteau 効果)

GAS MIXTURES	NEGATIVE	POSITIVE
He-O <sub>2</sub>	71ATA	91ATA
Ne-O <sub>2</sub>	21ATA	35ATA
N <sub>2</sub> -O <sub>2</sub>	15ATA	21ATA
Ar-O <sub>2</sub>	13ATA	16ATA

によるガス交換障害が原因ではないかという推論を加えた。表5は、O<sub>2</sub>と他の環境ガスの二成分拡散係数を計算したもので、低O<sub>2</sub>血症の発生する圧力条件では、ガスの種類に拘らず、その値が0.01cm<sup>2</sup>/sec前後であり、拡散混合に異常な時間を要することが根拠<sup>14)~17)</sup>である。

5) Bulk flow と同時におきる拡散

これまで述べてきた拡散現象では、重いガスは拡散しにくく、軽いガスは拡散しやすいということで、Grahamの法則の、拡散しやすさは分子量の平方根の逆数に比例するという事と同じであった。

しかし、Taylor分散<sup>20)</sup>のように、気道内で、Bulk flow と同時発生する拡散現象は様相が異な



表5 いわゆる Chouteau 効果と二成分拡散係数

	He - O <sub>2</sub>	Ne - O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> - O <sub>2</sub>	Ar - O <sub>2</sub>
1 ATA	0.791	0.349	0.219	0.208
16 ATA	0.049	0.022	0.014	0.013
21 ATA	0.038	0.017	0.010	0.010
35 ATA	0.023	0.010	0.006	0.006
91 ATA	0.009	0.004	0.002	0.002

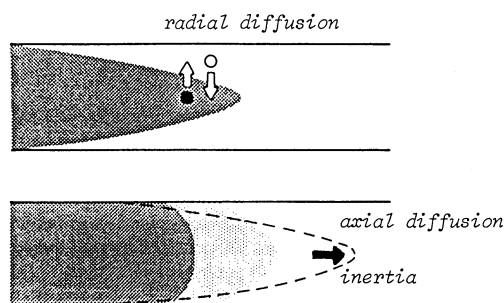


図12 Taylor 様分散の概念

っている。近年、高頻度換気法が登場してから、そのガス交換機序をめぐる研究が急速に進歩したが、この対流と同時に起きる拡散現象も、高頻度換気法の作用機序の1つであり、小考察を加えておく必要がある。

#### (a) Taylor 様分散と有効拡散係数

図12には、Taylor 様分散の概念を図示してある。層流に近い条件では、吸気先端は図左の実線のように parabolic な形をとるが、拡散しやすいガスは気道壁の方向 (radial) にも拡散して、点線で示すように却って先端が鈍る現象がおきる。ガスは図右のように、流れの方向 (axial) にも拡散するが、その拡散係数 (有効拡散係数,  $D_{eff}$ ) は、ガス自体の分子拡散係数,  $D_{m01}$  と、流れの速度,  $u$  や気道の半径,  $a$  で決定される。この有効拡散係数に関する理論展開はきわめて複雑なものになっている。いま、現象の理解のために、もっとも古い式の1つである Aris の式<sup>21)</sup>を示すと、

$$D_{eff} = D_{m01} + k \cdot a^2 u^2 / 48 D_{m01}$$

であり、分子拡散係数が小さいほど、右辺第2項が、従って有効拡散係数が大きくなることが理解

される。換言すれば、SF<sub>6</sub>のような重い(拡散しにくい)ガスほど肺内の奥深く到達 (penetrate) することになる。

#### (b) 肺内 N<sub>2</sub> 洗い出し

そうした理論に立てば、肺内の N<sub>2</sub> 洗い出しは、吸気との混合を考えて、SF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub>, 100% O<sub>2</sub>, He-O<sub>2</sub> の順に早い筈である。図13は、同一被験者で行なった7回の洗い出し実験<sup>13)</sup>での、呼気 N<sub>2</sub> 濃度の時間 (または換気数) による変化を、縦軸に予測値、横軸に実験値をとってプロットしたものである。予測値は、Fowler<sup>22)</sup>の洗い出し理論式に基づくものである。図から明らかのように、SF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub> による洗い出し効率が He-O<sub>2</sub> よりも良いことが理解されよう。図14は、洗い出し理論式の死腔量を 100ml から 400ml に変えて計算した曲線と、実際の洗い出しの曲線を重ねて示しているが、SF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub> の洗い出しは、死腔量がきわめて小さい条件に一致し、気道内のガスの penetration が良いことを示す。

#### (c) 高頻度換気法と強化拡散

高頻度換気法<sup>23)~24)</sup> (High frequency ventilation) には、さまざまな種類があり、そのガス交換機序を同一に論ずることができない側面をもつが、いずれにしても、一回換気量が死腔量より小さい値で、換気数が毎秒1回から20回程度の高頻度のものを指す。

図15は高頻度オッシュレーション法の装置の1例で、表6は、同装置で麻酔犬の換気を維持した成績である。一回換気量 (図中の SV) が、わずか体重 1kg あたり 1ml という小さい値でも、換気数が毎秒30回といった高頻度であれば、正常な動脈血ガス分圧が維持されている<sup>25)</sup>。

高い頻度で換気を行なうことは、さまざまな現

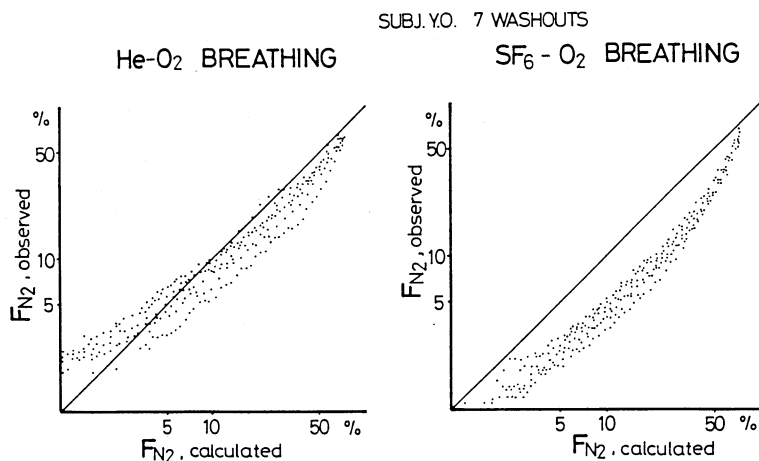


図13 SF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub>とHe-O<sub>2</sub>による肺内N<sub>2</sub>洗い出し

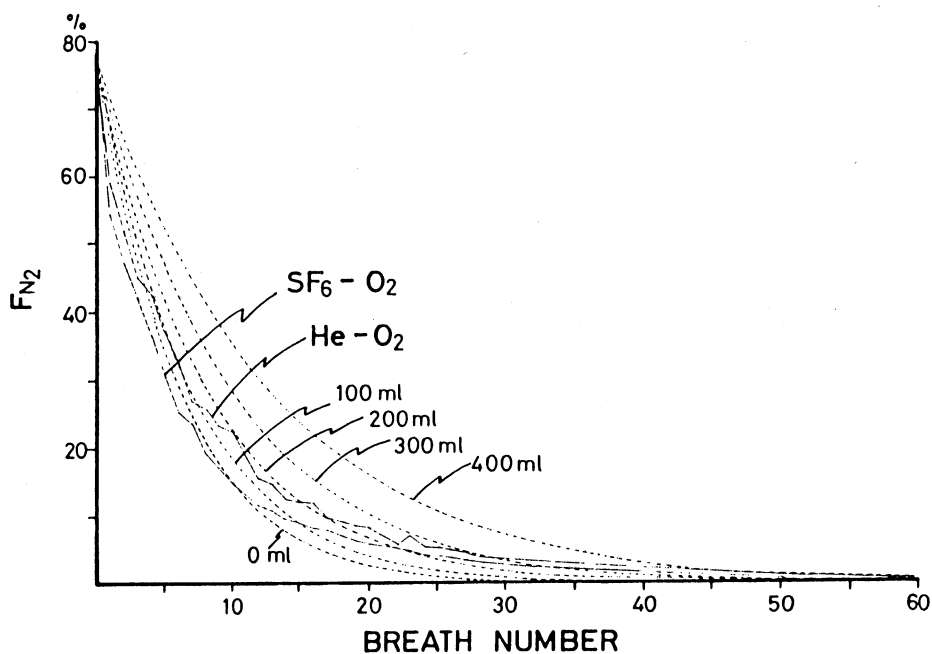


図14 肺内N<sub>2</sub>洗い出しの理論曲線と実験結果

象を派生するが、前述の Aris の式からも理解されるように、平均流速が増大するために、有効拡散係数がきわめて大きくなり、拡散現象も強化されるという強化拡散 (Augmented diffusion) という概念が登場した<sup>26)</sup>。

なお、高頻度換気法のガス交換機序については、

Chang<sup>27)</sup>, Drazen<sup>28)</sup>の優れた綜説があるので、本稿では省略する。

高頻度換気法の、換気数を無限に大きく (一回換気量を無限に小さく) した条件は、最近研究の進んでいる定常流換気 (Constant flow ventilation)<sup>29)~30)</sup>と意味が似てくる。それは、換

表6 高頻度オッシレーション法でのイヌの動脈血ガス分圧

S.V. (ml/kg B.W.)	Freq. (Hz)	PaO <sub>2</sub> (torr) Mean±S.D.	PaCO <sub>2</sub> (torr) Mean±S.D.
3.0 n = 5	10	86.1± 8.1	33.5±4.6
	15	99.8± 5.2	28.6±3.7
	20	104.9± 5.7	25.8±2.8
	25	107.8± 7.6	23.0±4.2
	30	110.9± 8.0	20.5±4.2
2.0 n = 5	10	81.8± 8.9	42.4±4.2
	15	94.2± 7.8	38.1±3.7
	20	102.7± 5.0	33.1±0.8
	25	106.8± 6.8	28.6±1.3
	30	108.7± 9.4	25.1±2.7
1.0 n = 4	15	49.4±13.1	58.7±4.2
	20	69.7±10.5	48.9±5.0
	25	89.6± 5.4	38.4±3.8
	30	94.5± 5.6	32.8±3.4

bias flow 1.0L/min./kg B.W.

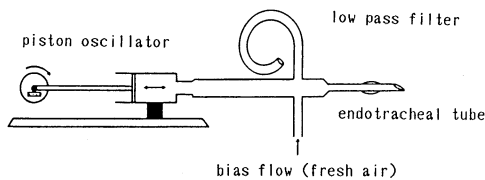


図15 高頻度オッシレーション法の装置

気運動を止めて、気管分岐部よりやや末梢の位置で、左右の主気管支にガスの定常流を流すだけで換気を維持する方法である。この場合にも、定常流としてSF<sub>6</sub>-O<sub>2</sub>を流した場合が、N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>やHe-O<sub>2</sub>を流した場合より動脈血CO<sub>2</sub>分圧が低い、すなわち肺胞換気が良いことが実験的に示されている<sup>30)</sup>。もちろん、定常流換気のガス交換機序は単純な拡散現象だけではなく、心原性ガス混合などの効果を含むが、いずれにしても、気道内のガス輸送についての拡散の意義が理解されよう。

### 3. 肺胞・肺毛細血管系でのガス交換

酸素瀑布の流れにそえば、次の話題は、肺胞(気相)と肺毛細血管系(液相)の間のガス交換である。ここには、換気血流比( $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ )と短絡血流(シャント)という、病態生理学的に重要な現象

がある。低O<sub>2</sub>血症の発生機序は、呼吸中枢や呼吸器系のメカニクスの異常などによる肺胞低換気と、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ 不均等分布およびシャントの3つが主因をなす。肺胞膜・肺毛細血管系での拡散障害も、古い教科書には低O<sub>2</sub>血症の原因と書かれているが、通常の状態では、この膜拡散が低O<sub>2</sub>血症の原因にはほとんどならないとするのが、最近の一般の見解である。

なかでも $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ 不均等分布は、すべての肺疾患に関係すると言ってもよい重要な現象である。これは、それぞれ異なる $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ をもつ無数のガス交換単位(肺胞としてもよい)を想定した場合、それがどのような分布をするかという概念である。例えば図16<sup>2)</sup>は、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ が0.1, 1.0, 10.0の3つのコンパートメントが並列に配置された肺を想定し、吸気と混合静脈血組成を設定すると、肺胞気・動脈血O<sub>2</sub>分圧較差(AaDO<sub>2</sub>)が64Torrに開大する、つまり低O<sub>2</sub>血症を招くことを示している。シャントでもAaDO<sub>2</sub>が開大するが、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ 不均等の場合と異なる点は、前者では高濃度O<sub>2</sub>吸入でその開大が増加し、後者では減少することである。このことはO<sub>2</sub>療法の効果に密接に関係し、シャントがおよそ30%を超えれば、ARDSなどでの臨床病態のように、100%酸素吸入でも動脈血O<sub>2</sub>分圧はほとんど上昇しない。逆に慢性閉塞性肺疾患や

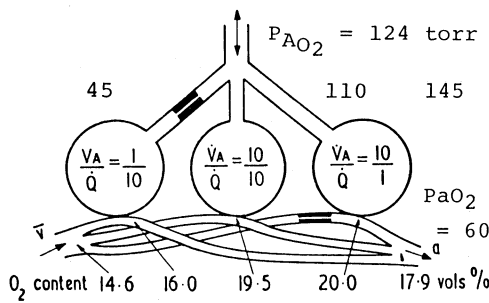


図16 換気血流比 ( $V_A/Q_C$ ) 不均等と肺胞気・動脈血  $O_2$  分圧較差 ( $AaDO_2$ ) の発生

肺線維症など、 $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ 不均等が主要病態である場合は、100%  $O_2$ 吸入の効果は大きいことになる。治療適応などは別問題として、シャントに対する高気圧酸素治療の効果を生呼吸生理学的に考えると、図17のようになる。これは、ヘモグロビンが完全に飽和していると仮定した場合の、 $AaDO_2$ によるシャント率( $\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$ )計算の簡便式から求めた。図から理解されるように、高気圧酸素治療でもシャントの動脈血  $O_2$ 分圧へ及ぼす影響は大きい、100%  $O_2$ 、3ATAでは、シャント率50%強でも、正常な  $O_2$ 分圧は得られることを示している。

4. 動脈血による  $O_2$  輸送

以上に述べたように、吸気  $O_2$ 分圧、気道内ガス輸送、肺胞換気、そして  $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$ 不均等やシャントなど、生理学的にも存在する条件によって、動脈血  $O_2$ 分圧が決定される。その後の、組織までの血液による  $O_2$ 輸送にも、さまざまな要因が関係している。

1)  $O_2$ 解離曲線と血色素

臨床的に、組織への  $O_2$ 輸送の状態を示す指標として、 $O_2$  delivery (=動脈血の  $O_2$ 含量×心拍出量)があり、運搬される  $O_2$ の総量を意味している。

$O_2$ 含量を決定するのは、 $O_2$ 分圧、 $O_2$ 解離曲線の位置、ヘモグロビンの種類と量である。図18にいくつかの  $O_2$ 解離曲線を示すが、Hb-Rainier や Hb-Seattle など、先天的なヘモグロビン異常では、 $O_2$ への親和性が異なり、通常の成人型の Hb-A とは異なり上下の移動がみられる。 $O_2$ 解離曲線の左右への移動は表7のような多くの要因によ

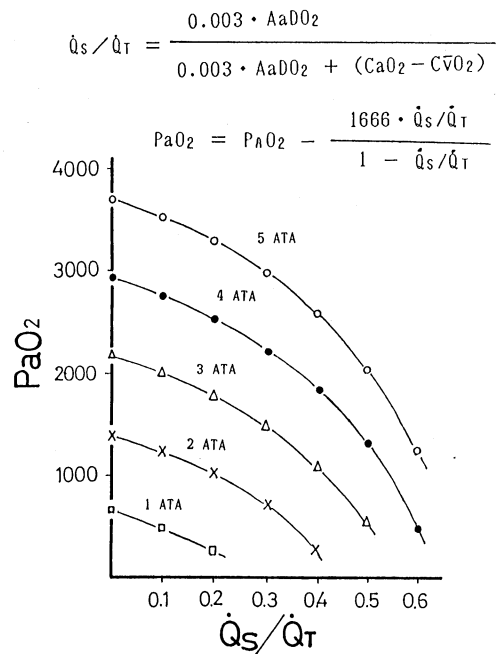


図17 シャントと高気圧酸素治療

ている。 $O_2$ 解離曲線の右方移動は、同一含量下では分圧が高いことを意味し、組織への  $O_2$ 輸送には有利である。逆に、一酸化炭素中毒での Hb-CO では、左方移動を起こすので、同じ活性ヘモグロビン値の貧血の患者よりも臨床症状が強いことがよく知られていよう。 $O_2$ 解離曲線の左右の移動を示す指標には、 $P_{50}$ がある。 $O_2$ 飽和度が50%のときの  $O_2$ 分圧であり、通常は27Torr 前後であるが、酸血症、発熱、 $CO_2$ 血症など、生体に不利な状況では右方へ移動する。

2)  $O_2$ 吸入療法の適応基準

こうして  $O_2$ 含量が決まると、 $O_2$  delivery の残された決定因子は血流である。しかし、ここで考慮すべきことは、 $O_2$  delivery の値は正常でも、組織の  $O_2$ 消費が増大していれば相対的に低  $O_2$ 症を招くことである。さらに、呼吸困難は自覚症であり、必ずしも血液ガス異常を認めないが、 $O_2$ 投与により軽快する臨床的事実もある。

本来、 $O_2$ 療法は低  $O_2$ 症の治療を目的とするが、現状では組織の低  $O_2$ 症の評価は難しく、臨床的には、動脈血ガス分圧を中心とした評価によって適応が決定されなければならない。

表7 O<sub>2</sub>解離曲線の移動の要因

FACTORS	O <sub>2</sub> AFFINITY	SHIFT of O <sub>2</sub> DISSOC. CURVE	P <sub>50</sub>
HYPERTHERMIA	↓	RIGHT	↑
HYPOTHEMIA	↑	LEFT	↓
ACIDEMIA	↓	RIGHT	↑
ALKALEMIA	↑	LEFT	↓
HYPERCAPNIA	↓	RIGHT	↑
HYPOCAPNIA	↑	LEFT	↓
METABOLIC ACIDOSIS	↑	(LEFT)*	(↓)*
// ALKALOSIS	↓	(RIGHT)*	(↑)*
INCREASED 2,3DPG	↓	RIGHT	↑
INCREASED ATP	↓	RIGHT	↑
LOW SALT(Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )	↑	(LEFT)**	(↓)**
STEROIDS(?)	↓	(RIGHT)**	(↑)**

Note : \*indicates "Variable", \*\*"Not definite."

表8 O<sub>2</sub>吸入療法開始の条件

1. arterial O <sub>2</sub> tension, Pa <sub>O<sub>2</sub></sub>	below 50 torr		
2. hemoglobin concentration	below 5.0 g/dl		
3. cardiac output	below 2.5 l/min		
volume of urine	below 25 ml/hr		
4. O <sub>2</sub> consumption	over 500 ml/min		
body temperature	over 39.5°C		
5. dyspnea (Hugh-Jones)	grade V		

	1	2	3
A. Pao <sub>2</sub> (Torr)	40	40~55	55
B. Hb (g/dl)	4.5	4.5~7.5	7.5
C. Q̇ ( l/min)	2.5	2.5~3.5	3.5
D. V̇O <sub>2</sub> (ml/min)	500	500~400	400
E. dyspnea (Hugh-Jones)		IV	V

$$\text{total score} = \frac{(A-1)(B-1)(C-1)(D-1)}{(E-1)}$$

score 0~4 : absolute indication

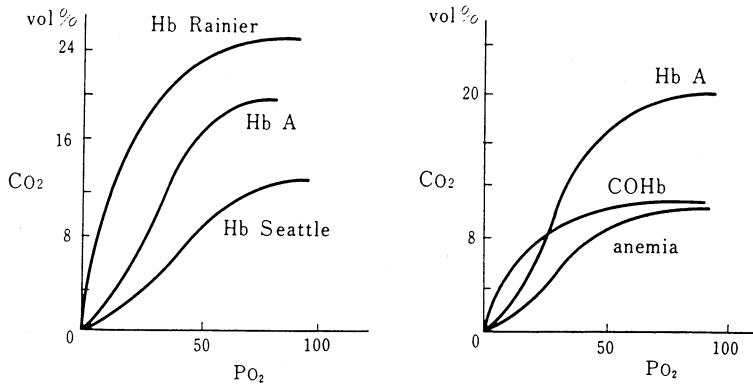
score 8~16 : relative indication

そこで、呼吸生理的な立場から、以上のような要因を勘案してO<sub>2</sub>投与の基準をまとめると<sup>1)</sup>、表8のようになる。詳細は省略するが、各項目の数値を3段階に分け、その患者のスコアからO<sub>2</sub>療法

の絶対的適応、相対的適応を決定する試みの一部である。

3) 低O<sub>2</sub>症への適応と順応

話題が酸素瀑布からやや横道に逸れるが、低O<sub>2</sub>

図18 O<sub>2</sub>解離曲線

症への順応について小考察を加えておく。

臨床的経験では、動脈血 O<sub>2</sub>分圧が 50Torr を切るような慢性呼吸不全症例でも、比較的元気に外来通院が可能な患者がいる。また、ヒマラヤなどの高地住民では、低 O<sub>2</sub>症にも拘らずほぼ正常な生活をし、健康な子孫を残している。

アザランなどの潜水哺乳動物では、60分にも及ぶ息こらえが可能であり、動脈血 O<sub>2</sub>分圧が 10Torr 近くまで脳波の異常がみられない。

つまり、低 O<sub>2</sub>症には慣れの現象が観察され、その順応 (acclimatization, acclimation) あるいは適応 (adaptation) のメカニズムを説明できる生理学的変化がいくつか知られている。

良く知られた事実は、平地住民 (Low-lander) が高地に移住した場合、赤血球数、ヘマトクリットが増加を示し、およそ 1ヶ月ほどでピークに達する。低 O<sub>2</sub>刺激による過換気も、脳脊髄液の pH の変化によって継続する。高地に適応した動物とされるヤギやヒツジでは、P<sub>50</sub>が 40Torr にもなる右方移動を示す。これらの変化は、O<sub>2</sub>輸送のための合目的な変化と捉えることが可能である。高地住民 (high-lander) の組織では、血管床の増加や、酸化酵素の増加などの変化も報告されている。

ちなみに、毛細血管からもっとも遠く位置する脳細胞の機能を維持するには、36Torr の動脈血 O<sub>2</sub>分圧が必要とされるが、チョモランマの無 O<sub>2</sub> 登頂では、肺胞気 O<sub>2</sub>分圧は 28Torr とされる。これは、以上のような生理学的諸現象、とくに循環機能の予備能力の発揮に負うところが大きいと考

えられる。

さらに、低 O<sub>2</sub>症への適応現象として、核酸やたんぱく合成の増加や、ミトコンドリアや他の細胞構造物の生物合成の増加なども報告されており、近い将来、そうした角度からの研究によって、低 O<sub>2</sub>症への適応のメカニズムが明らかになることが期待される。

## 5. 組織ガス交換

ここで、酸素瀑布の最終段階である、組織・細胞のガス交換の問題を考察する。

### 1) 組織・細胞環境の O<sub>2</sub>分圧

Hermann Rahn 教授の呼吸の進化論<sup>31)</sup>は以下のようなものである。今からおよそ 20 億年前の地球の大気は、ほとんどが He で、O<sub>2</sub>分圧はおおよそ 1Torr ほどであった。当時の生物 (単細胞) の至適 O<sub>2</sub>環境は 1Torr であった。次第に環境の O<sub>2</sub>分圧が上昇すると、細胞が集塊 (組織) をつくり、O<sub>2</sub>中毒を防ぎ、内部の細胞の至適 O<sub>2</sub>環境を守った。さらに環境 O<sub>2</sub>分圧が上昇すると、死腔をもった呼吸器が生まれ、さらに換気運動と循環系機能が加わって、複雑な呼吸器系が発達し、細胞周辺の O<sub>2</sub>環境を 1Torr に保ったというものである。

その真偽は別としても、現在でも細胞環境の O<sub>2</sub>分圧は 1Torr ほどであり、環境の O<sub>2</sub>分圧、150Torr との間に大きな酸素瀑布をなしている。その細胞環境の O<sub>2</sub>供給は、ほとんど組織毛細血管からの拡散 (組織拡散) によっている。従って、ミオグロビンやチトクローム P-450 などによる促

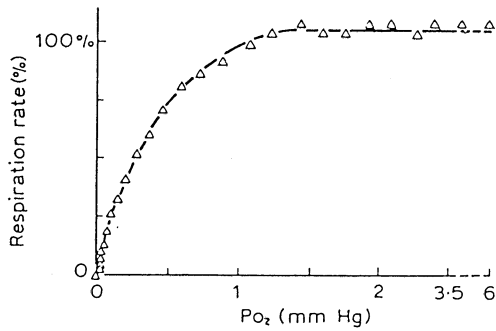


図19 O<sub>2</sub>分圧と細胞の呼吸 (O<sub>2</sub>消費) の変化 (Longmuir IS, 文献32より引用)

通現象 (facilitation) は存在するにしても、毛細血管から細胞までの拡散距離、換言すれば、毛細血管間の距離ないし毛細血管の分布密度が、組織での O<sub>2</sub> 輸送に重要な意味をもつ。

2) 低 O<sub>2</sub> 症と高気圧酸素治療

組織の O<sub>2</sub> 利用の障害である低 O<sub>2</sub> 症は、古典的には、その機序によって、低 O<sub>2</sub> 性(吸気 O<sub>2</sub> 分圧低下、肺泡低換気など)、うっ血性 (循環障害)、組織毒性 (シアン中毒など)、過剰消費性 (代謝亢進疾患) などと分類される。それを細胞の呼吸から定義すれば、図19のように、細胞の呼吸 (O<sub>2</sub> 消費) が低下を始める点より低い O<sub>2</sub> 分圧の状態<sup>32)</sup> である。

Warburg<sup>33)</sup> の有名な仕事から、単純に拡散現象のみに基づいて、O<sub>2</sub> 療法と細胞呼吸について考察してみると表9のようになる。呼吸が半減する O<sub>2</sub> 分圧 (Michaelis constant) は、厚さ 0.1mm の組織片で 60Torr、10mm になると 6000Torr である。最大呼吸を維持する最低の O<sub>2</sub> 分圧 (表中の Cs) は、10mm の厚さの組織では 100% O<sub>2</sub> で 20気圧を要することになる。

拡散のみで O<sub>2</sub> が到達できる厚さは、3ATA の O<sub>2</sub> で、空気呼吸下の 4.78倍である。Brown<sup>34)</sup> の Hill の式に基づく脳灰白質での理論計算では、有効な O<sub>2</sub> 分圧が保持される毛細血管からの距離は、空気呼吸下の 89μ が、3ATA O<sub>2</sub> 吸入で 150μ に延長する。また、低体温下ではこの距離が飛躍的に増大する (3ATA O<sub>2</sub> で 600μ) が、これは拡散経路での O<sub>2</sub> 消費が低下することと組織への溶解度が増加し、拡散しやすさ (溶解度×拡散係数) が

表9 Warburg<sup>33)</sup>の仕事に基づく組織呼吸の試算 (一部を文献32より引用)

1) Michaelis constant (Km; Half rate P <sub>O<sub>2</sub></sub> )	
組織片の厚さ	Km
0.1mm	60
10.0mm	6000 (7.9ATA)
2) Critical P <sub>O<sub>2</sub></sub> (Cs; lowest for max. respir.) = $\dot{V}_{O_2} \cdot (\text{Thickness})^2 / 8 \cdot D$	
組織片の厚さ	Cs
0.1mm	$0.01 \cdot \dot{V}_{O_2} / 8 \cdot D$
10.0mm	$1.00 \cdot \dot{V}_{O_2} / 8 \cdot D$
Cs <sub>10.0</sub> /Cs <sub>0.1</sub> = 100 (O <sub>2</sub> 20気圧)	
3) 到達深度 (厚さ) = $\sqrt{2 \cdot D \cdot P_{O_2} / \dot{V}_{O_2}}$	
O <sub>2</sub> 1ATA/air	2.76倍
O <sub>2</sub> 3ATA/air	4.78倍
O <sub>2</sub> 10ATA/air	8.72倍

増大するためである。

以上は、組織のガス交換が単純に拡散現象に規定されるという前提に立ったものであるが、現実には、血流量、毛細血管分布や代謝などに臓器特異性があり、また臓器・組織は均質ではなく、実際の拡散係数の算定に困難がある。組織ガス交換のモデルないし理論式にしても、これまでに多くの発表<sup>35)</sup>があるが、いずれもなんらかの仮定をおいている。

3) 組織不活性ガス交換

O<sub>2</sub> と違い、不活性ガス<sup>36)</sup> のガス交換は、さまざまな点で理論の単純化が可能になる。筆者らは、2種類の不活性ガスを指標とし、その洗い出しの比較から、組織ガス交換での拡散と血流の相対的意義を検討した<sup>37)~39)</sup> ので、その方法と結果を参考に供したい。

筆者らの組織モデルは、1つの溶解係数をもつ均質な組織、灌流血管、その両者の間の拡散抵抗の3つのコンパートメントを想定した。拡散抵抗のコンパートメントにおける拡散は、 $k \cdot \alpha / \sqrt{MW}$  (k; 後述, α; 溶解度, MW; 指標ガスの分子量) に比例すると仮定した。Henry の法則や Fick の拡散方程式から、組織、拡散抵抗、血液の指標ガスを求め、ある洗い出し時間 t では、3つのコンパートメントの指標ガスの変動が等しいとし

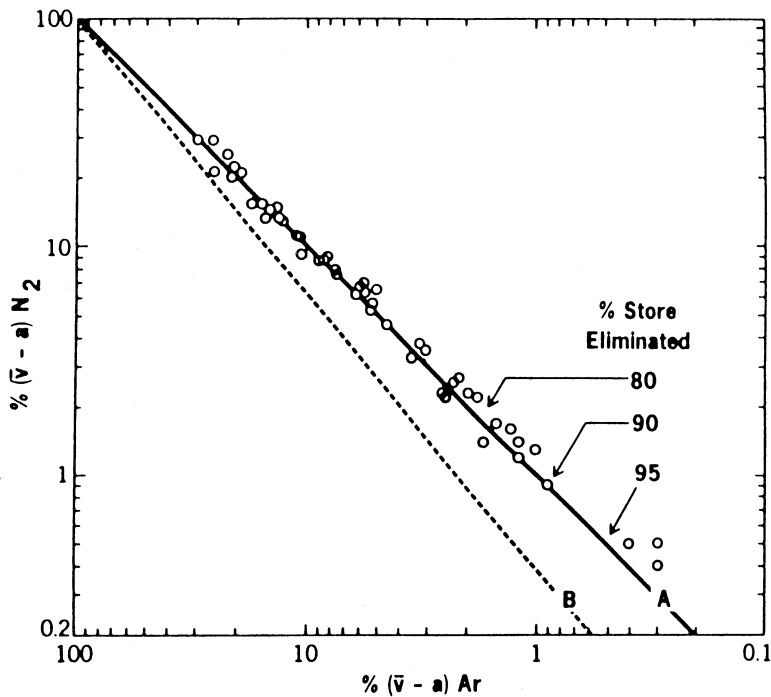


図20 イヌ全身からの  $N_2$  と Ar の洗い出し

て、以下の洗い出しの理論式を得た。

$$P_t = P_0 \cdot \exp \left( \frac{k \cdot \dot{Q} \cdot t}{k \cdot \lambda \cdot V_T + \dot{Q} \cdot V_T \cdot \sqrt{MW}} \right)$$

なお、 $P_0$  と  $P_t$  とは、洗い出し開始時と、洗い出し  $t$  分後の指標ガス分圧で、 $k$  は拡散抵抗組織の拡散に関する諸パラメーター（面積その他）を包括する指標である。 $\dot{Q}$ 、 $\lambda$ 、 $V_T$  は、それぞれ、血流量、組織/血液の分配係数、組織量である。

いま、2種類の指標ガス、 $X$  と  $Y$  について、上述の式から  $\ln(P_t/P_0)$  の比をとると、

(i)  $k$  が無限大、すなわちガス交換が血流のみで規定される場合には、

$$\ln(P_t/P_0)_X / \ln(P_t/P_0)_Y = \lambda_Y / \lambda_X$$

(ii)  $Q$  が無限大、すなわちガス交換が拡散のみで規定される場合には、

$\ln(P_t/P_0)_X / \ln(P_t/P_0)_Y = \sqrt{M.W.}_Y / \sqrt{M.W.}_X$  となる。つまり、前者では、分配係数の比となり、後者では分子量の平方根の比となる。

(a) イヌの全身の洗い出し実験<sup>37)~38)</sup>

100%  $O_2$  で持続的にフラッシュしたアクリル樹脂製の箱内に動物を収容し、足が軽く床に着くよ

うにネットで支持し、少なくとも18時間以上、 $N_2$ -Ar- $O_2$  混合気で飽和した。その後、100%  $O_2$  で洗い出しを開始し、動脈血と混合静脈血を経時的に採取し、ガス・クロマトグラフで指標ガス濃度を測定した。 $N_2$  と Ar を使用した理由は、等しい分配係数をもつからである。

図20は、同一血液試料での  $N_2$  と Ar 濃度をプロットしたもので、ほぼ図の45°の対角線上に分布し、理論的解析の血流規定に一致することが分った。

(b) イヌの脳の洗い出し実験<sup>34)</sup>

次に、Ar と  $CH_4$  (メタン) を指標ガスとして、イヌの脳からの洗い出し実験を行なった。Ar と  $CH_4$  の分配係数もほぼ等しく<sup>36)</sup>、分子量の平方根には約1.6倍の差がある。実験の手法は、混合静脈血の代りに、開頭して深部静脈洞から静脈血サンプルを採取したこと、ベンチレーターによる人工換気を用いた以外は、前述の実験と同様である。

図21は図21と同様に処理した結果で、対角線上に分布し、拡散が規定する場合の点線からは外れていた。なお、洗い出しを、低  $CO_2$  (脳血流低下)



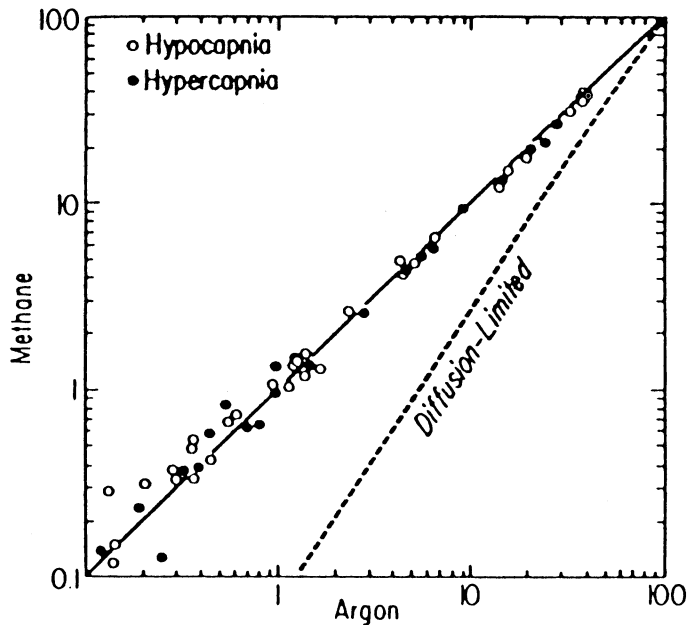


図21 イヌ脳からの Ar と CH<sub>4</sub> の洗い出し

および高 CO<sub>2</sub> (脳血流増加) の 2 つの条件で行なったが、前者で洗い出し時間が遅く、後者で早いという差はあっても、2 つの指標ガスの比には変化がなかった。これから、全身からの洗い出しと同様、脳からの不活性ガス洗い出しも血流によって規定されるという結論を得た。

#### おわりに

高気圧酸素治療に関する呼吸生理学的な変化の中心は、動脈血 O<sub>2</sub> 分圧と O<sub>2</sub> 含量の変化にある。しかし、そうした事実はすでに常識化しているから、本稿では、筆者らの研究成績を中心にして、いわゆる酸素瀑布の流れにそって概説した。それが、あるいは内容に偏りを生じているかも知れない。

また、呼吸生理学には、いわば酸素瀑布を逆に遡る話題としての CO<sub>2</sub> 輸送の問題、組織・血液での緩衝作用と酸塩基平衡の問題、水と電解質代謝の問題、さらには呼吸調節系の機能の問題など、本稿に包括すべき多くの問題が残っている。また、減圧症や O<sub>2</sub> 中毒など、高気圧酸素治療と密接した障害の病態生理学的問題についても言及する余裕

がなかった。

#### 謝 辞

本稿は、第23回日本高気圧環境医学会総会(昭和63年10月27~28日盛岡市)での教育講演「呼吸生理の面から見た高気圧酸素療法」の内容のまとめである。その貴重な機会を与えていただいた会長金谷春之教授、ご司会を賜った伊坪喜八郎教授に深甚なる謝意を表します。

#### 【参 考 文 献】

- 1) 太田保世：酸素療法の基礎と臨床(シンポジウム)  
1. 基礎的立場から、昭和57年日本医師会医学講座、金原出版、東京、昭和58年、pp.162-167
- 2) 太田保世：呼吸機能検査、中外医学社、東京、1982
- 3) Ohta Y, Yamazaki Y, Yamauchi Y: Is gas density independent of the maximum expiratory flows at low lung volume? Tokai J Exp Clin Med 4: 211-217, 1979
- 4) Miller JN, Wangenstein OD, Lanphier EH: Ventilatory limitations on exertion at depths. In: Underwater Physiology, ed. by Lambertsen CJ, Academic Press, N.Y., 1971, pp.317-323

- 5) 太田保世：肺胞拡散、呼吸と循環21：1131-1136, 1973
- 6) 太田保世, Farhi LE: Diffusion and convection in the airways. 呼吸と循環25：188-196, 1977
- 7) 太田保世：生体と拡散現象、呼吸と循環26：615-620, 1978
- 8) 太田保世：Solubility and diffusivity of gases. 呼吸と循環30：531-535, 1982
- 9) Ohta Y, Kodaka Y: Binary diffusion coefficient: theory, experimental assessment and its implication as a limiting factor of pulmonary gas exchange at depths. Tokai J Exp Clin Med 2: 235-242, 1977
- 10) Rauwerda PE: Unequal ventilation of different parts of the lung and the determination of cardiac output (Thesis). University of Groningen, The Netherlands, 1946
- 11) Cumming G, Horsfield K, Jones JG, et al: The influence of gaseous diffusion on the alveolar plateau at different lung volumes. Respir Physiol 2: 386-398, 1967
- 12) Ohta Y, Nakamura C: Diffusion, convection and their coupling as gas transport mechanisms in the lungs: a model experiment. Tokai J Exp Clin Med 5: 351-359, 1980
- 13) 太田保世, 鈴木国功, 山内俊忠, ほか: 肺内  $N_2$  洗い出しにおける拡散と対流の意義. 日胸疾会誌 17: 355-362, 1979
- 14) 太田保世：生体における  $O_2$  運搬; 拡散による  $O_2$  の運搬. 日胸疾会誌11: 640-643, 1973
- 15) 太田保世：ガス運搬機序としての肺内気相における拡散 (I) 麻酔成犬についての実験的研究. 日胸疾会誌12: 32-38, 1974
- 16) 太田保世：ガス運搬機序としての肺内気相における拡散 (II) 若年健常男子についての観察. 日胸疾会誌12: 69-75, 1974
- 17) Ohta Y, Farhi LE: Diffusive gas mixing in the lungs: a possible factor limiting alveolar gas exchange at depth. In; Environmental Physiology (The Rahn Symposium), Farhi LE & Paganelli C (ed.), Elsevier, N.Y., 1989, p.69-81
- 18) Chouteau J: Saturation diving: The Conshelf experiments. In; Bennett PB & Elliott DH (eds.), The Physiology and Medicine of Diving. Bailliere Tindall and Cassell, London, 1969, pp.491-504
- 19) Chouteau J, Guillerme R, Hee J, et al: Arterial hypoxemia when breathing normoxic mixtures under hyperbaric conditions (Abstract). XXXVth International Congress of Physiological Sciences Satellite Symposium; Recent Progress in Fundamental Physiology of Diving, Marseilles, 1971
- 20) Wilson TA, Lin K-H: Convection and diffusion in the airways and design of the bronchial tree. In: Airway Dynamics, Bouhuys A (ed), Charles C Thomas Publisher, Illinois, 1970, pp.5-19
- 21) Aris R: On the dispersion of a solute in a fluid flowing through a tube. Proc Roy Soc London A 235: 67-77, 1956
- 22) Fowler WS: Lung function studies. II. The respiratory dead space. Am J Physiol 154: 405-416, 1948
- 23) 倉田隆, 太田保世, 桑平一郎: 高頻度換気法、呼吸と循環31: 578-585, 1983
- 24) 太田保世: 気道・肺胞系の拡散と高頻度換気 (HFV). In: 高頻度人工呼吸, 諏訪邦夫編, チーム医療, 東京, 1982, pp.115-140
- 25) 倉田隆, 太田保世, 桑平一郎: 高頻度換気における Wash-in と Wash-out の差異. In: 高頻度人工呼吸, 諏訪邦夫編, チーム医療, 東京, 1982, pp.175-182
- 26) Fredberg JJ: Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. J Appl Physiol 49: 232-238, 1980
- 27) Chang HK: Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. J Appl Physiol 56: 553-563, 1984
- 28) Drazen JF, Kamm RD, Slutsky AS: High-frequency ventilation. Physiol Rev 64: 505-543, 1984
- 29) Lehnert BE, Oberdoerster G, Slutsky AS: Constant-flow ventilation of apneic dogs. J Appl Physiol 53: 483-489, 1982
- 30) Watson J, Kamm RD, Burwen DR, et al: Gas exchange during constant flow ventilation with different gases. Am Rev Respir Dis 136: 420-425, 1987
- 31) Rahn H: personal communication
- 32) Longmuir IS: Tissue respiration. In; Advances in respiratory physiology, Caro GC (ed.), Edward Arnold Ltd, London, 1966, pp. 297-330
- 33) Warburg O: Metabolism of tumours, Springer, Berlin, 1930
- 34) Brown IW Jr, Fuson RL, Mauney FM, et al: Hyperbaric oxygenation (Hybaroxia): Current status, possibilities and limitations. In; Advances in Surgery, vol 1, Welch CE (ed.), Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1965, pp.285-349
- 35) 太田保世, Farhi LE: 組織不活性ガス交換の理論. 呼吸と循環24: 188-196, 1976
- 36) 太田保世, 山崎陽之介, 山内俊忠: Inert gas. 呼

- 吸と循環27: 584-591, 1979
- 37) Groom AC, Song SH, Ohta Y, et al: Effects of anesthesia on rate of  $N_2$  washout from body stores. J Appl Physiol 37: 219-223, 1974
- 38) Ohta Y, Song SH, Groom AC, et al: Is inert gas washout from the tissues limited by diffusion? J Appl Physiol 45: 903-907, 1978
- 39) Ohta Y, Farhi LE: Cerebral gas exchange: perfusion and diffusion limitations. J Appl Physiol 46: 1164-1168, 1979
- 40) Ohta Y, Ar A, Farhi LE: Solubility and partition coefficients for gases in rabbit brain and blood. J Appl Physiol 46: 1169-1170, 1979