

肺胞気 P_{CO_2} 変動を考慮した CO_2 拡散に関する数学モデルの構築

Mathematical model of CO_2 diffusion system in inclusive of dynamics of alveolar P_{CO_2}

若松秀俊 (Hidetoshi Wakamatsu), 橋本智彦 (Tomohiko Usuki)

東京医科歯科大学医学部 (Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University)

Abstract : The CO_2 diffusion system in lung is influenced by the change of alveolar CO_2 partial pressure and/or by the change of pulmonary capillary CO_2 partial pressure caused by ventilation and CO_2 diffusion. A general mathematical model of the CO_2 diffusion system including the effect of their change is derived from their physical and chemical relation. The proposed model makes it possible to estimate alveolar CO_2 , end-capillary CO_2 partial pressure and CO_2 diffusion flow under any ventilation condition. The analysis of the model has been made using the variables and the parameters based on their physiological implication. The following two results consistent with physiological knowledge have been obtained from the simulation experiment under the conditions of different tidal volume and tidal ventilation period:

- a) Less tidal volume causes higher alveolar CO_2 partial pressure, end-capillary CO_2 partial pressure and less CO_2 diffusion.
- b) More tidal ventilation period causes higher alveolar CO_2 partial pressure, end-capillary CO_2 partial pressure and less CO_2 diffusion.

1 はじめに

従来の肺におけるガス拡散動態に関する理論研究¹⁻³⁾は、限局的な条件での考察にとどまったものであり、ガス拡散系を総合的に説明し得るものではなかった。

特に、実際の呼吸時には換気とガス拡散によって肺胞気ガス分圧と肺毛細管ガス分圧が変動するが、現在までに発表されたガス拡散に関する理論の中でそれらの変動を同時に考慮したものは著者らの知る限り見あたらない。そこで本研究では、まず混合静脈血分圧変動が比較的小さい CO_2 に対象ガスを絞り、肺胞気 P_{CO_2} 及び終末肺毛細管 P_{CO_2} 変動を考慮した肺毛細管 - 肺胞間 CO_2 拡散流量、終末肺毛細管 P_{CO_2} 及び肺胞気 P_{CO_2} を同時に表現する数学モデルを構築してそのシミュレーションを行った。

本モデルはいくつかの前提条件と生理学的知見から物理法則を用いて導き出したものであり、モデル中の変数とパラメータはすべて生理学的な意味を持っている。

2 CO_2 拡散系の数学モデルの構築

前提条件

肺毛細管 - 肺胞間の CO_2 拡散係数が肺のどの部位でも等しく、また換気及び肺血流の不均等がないとみなすと、肺胞と肺毛細管は一樣な一つの袋と断面積が等しい一本の管に集約される。また、混合静脈血

$P_{CO_2}(P_{\bar{V}CO_2})$ は換気や代謝レベルの変動によって生じる変化が比較的遅く、新しい平衡状態までの整定時間が約 20 ~ 30 分⁴⁾ と長いので、一回の換気においてこれを一定とみなす。さらに、一回の換気における肺血流量 Q 、血中 CO_2 濃度 - 分圧比である CO_2 溶解係数も一定と考える。

Fig.1 は以上の条件をまとめた CO_2 拡散系の模式図である。血液が肺胞組織に流入する地点を 0、流出する地点を L とする位置座標 l を肺毛細管上にとると、肺毛細管 P_{CO_2} は時刻 t と位置 l による関数 $P_{cCO_2}(t, l)$ として表される。使用する主な変数とパラメータを Table 1 に示す。

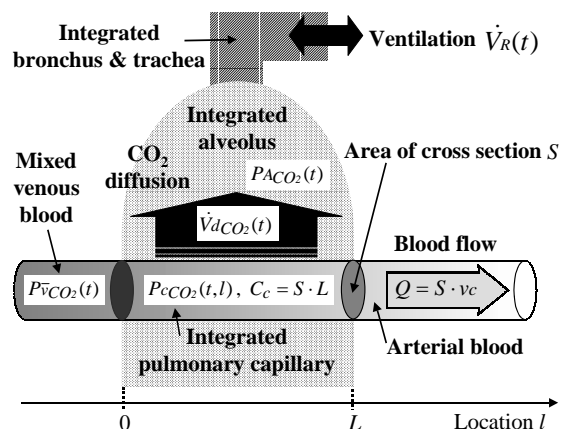


Fig.1 Integrated CO_2 diffusion system.

Table1 Variables & parameters

$P_{ACO_2}(t)$: CO ₂ partial pressure in the integrated alveolus	
$P_{cCO_2}(t, l)$: CO ₂ partial pressure in the integrated pulmonary capillary	
$P_{\bar{v}CO_2}$: CO ₂ partial pressure in mixed venous blood	
$V_{cCO_2}(t, l)$: CO ₂ volume in a minute element in the integrated pulmonary capillary	
$V_{dCO_2}(t)$: CO ₂ diffusion volume from the integrated capillary to the integrated alveolus	
$\dot{V}_{dCO_2}(t)$: CO ₂ diffusion flow from the integrated capillary to the integrated alveolus	
$VR_{CO_2}(t)$: Integrated CO ₂ volume in inspire or expire gas	
$FI_{CO_2}(t)$: CO ₂ fraction in inspired gas	$\dot{V}R(t)$: Flow of ventilation
FE_{eCO_2} : End expired CO ₂ fraction before the first ventilation observed	
D_{LCO_2} : Capacity of CO ₂ diffusion in the whole lung	P_B : Atmospheric pressure
Q : Pulmonary blood flow	v_c : Blood flow speed in the integrated pulmonary capillary
C_c : Capacity of the integrated pulmonary capillary	
α : CO ₂ dissolution coefficient in blood	FRC : Functional residual capacity
L : Length of the integrated pulmonary capillary	
S : Area of cross section of the integrated pulmonary capillary	

数学モデルの構築

肺毛細管 肺胞間 CO₂ 拡散の過程は, Fig. 2 のように, 移動しながら拡散を行う肺血流微小要素ごとに考えられる。系全体の拡散係数が全肺 CO₂ 拡散能 D_{LCO_2} と考えられるので, 微小要素中の CO₂ 量 $V_{cCO_2}(t, l)$ について Fick の法則から次式が成り立つ。

$$\frac{\partial V_{cCO_2}(t, l)}{\partial t} + \frac{\partial V_{cCO_2}(t, l)}{\partial l} \cdot \frac{dl}{dt} = -\frac{D_{LCO_2} \cdot dl}{L} \{P_{cCO_2}(t, l) - P_{ACO_2}(t)\} \quad (1)$$

また, CO₂ 溶解係数 α が血中 CO₂ 濃度 - 分圧比であるので次式(2)も成り立つ。

$$V_{cCO_2}(t, l) = \alpha \cdot P_{cCO_2}(t, l) \cdot S \cdot dl \quad \dots\dots(2)$$

よって式(1), (2)より, 肺毛細管 P_{cCO_2} についての偏微分方程式(3)が成り立つ。

$$\frac{\partial P_{cCO_2}(t, l)}{\partial t} + v_c \cdot \frac{\partial P_{cCO_2}(t, l)}{\partial l} = -W \cdot \{P_{cCO_2}(t, l) - P_{ACO_2}(t)\} \quad (3)$$

ただし $v_c = \frac{dl}{dt}$, $W = \frac{D_{LCO_2}}{\alpha \cdot C_c}$, $C_c = S \cdot L$

式(3)の特性曲線は式(4a), (4b)からなる連立微分方程式で表され, この曲線をすべて含む曲面が式(3)の解となる。

$$\begin{cases} \frac{dl}{dt} = v_c & \dots\dots(4a) \\ \frac{dP_{cCO_2}(t, l)}{dt} = -W \cdot \{P_{cCO_2}(t, l) - P_{ACO_2}(t)\} & \dots\dots(4b) \end{cases}$$

ここで, 式(4a)から積分定数を l_0 とすると式(5)を得る。この l_0 は, Fig.3 で示すように時刻 0 における微小要素の位置を表しており, 時刻 t と独立している。

$$l = v_c \cdot t + l_0 \quad \dots\dots(5)$$

従って, 肺毛細管 P_{cCO_2} は位置 l に式(5)を代入して得た

関数 $\hat{P}_{cCO_2}(t, l_0)$ としても表されるので, 初期条件 $P_{cCO_2}(t, 0) = P_{\bar{v}CO_2}$ を考慮して式(3)を解くと次式(6a), (6b)を得る。

$$\hat{P}_{cCO_2}(t, l_0) = \left\{ \hat{P}_{cCO_2}(0, l_0) + W \int_0^t \exp(W\tau) \cdot P_{ACO_2}(\tau) \cdot d\tau \right\} \cdot \exp(-Wt) \quad < 0 \leq l_0 \leq L \text{ のとき} > \quad (6a)$$

$$\hat{P}_{cCO_2}(t, l_0) = \left\{ P_{\bar{v}CO_2} \cdot \exp\left(-\frac{l_0}{v_c}\right) + W \int_{-\frac{l_0}{v_c}}^t \exp(W\tau) \cdot P_{ACO_2}(\tau) \cdot d\tau \right\} \cdot \exp(-Wt) \quad < l_0 \leq 0 \text{ のとき} > \quad (6b)$$

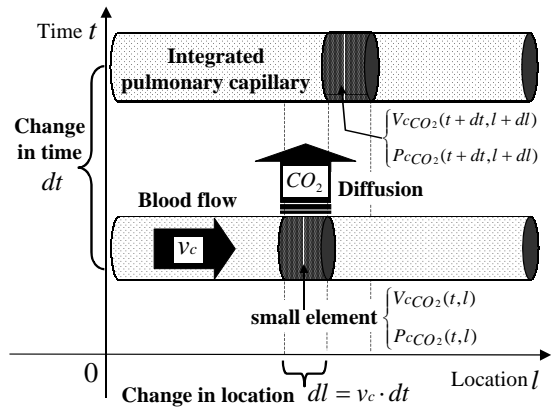


Fig.2 CO₂ diffusion and blood flow in the integrated capillary.

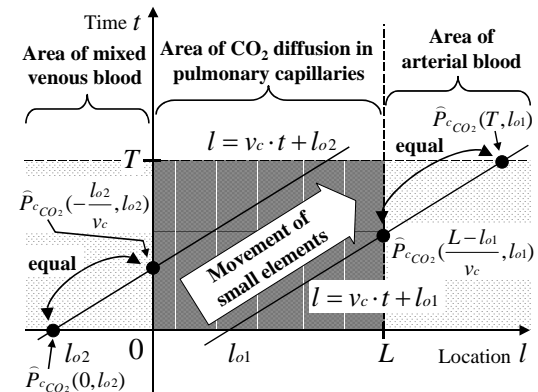


Fig.3 Movement of elements in the time-location area.

次に, 時刻 T までに肺毛細管血から肺胞内へ拡散する

CO₂ 量 $V_{dCO_2}(T)$ は, 式(2)より次式で表される。

$$V_{dCO_2}(T) = -\int_{-v_c T}^L \alpha \cdot S \cdot \{\hat{P}_{cCO_2}(t, l_0) - \hat{P}_{cCO_2}(0, l_0)\} dl_0 \quad \dots(7)$$

しかし実際には Fig.3 で示すように, 変数領域 $0 \leq t \leq T$

$$\begin{cases} \hat{P}_{cCO_2}(T, l_0) = \hat{P}_{cCO_2}\left(\frac{L-l_0}{v_c}, l_0\right) & < L - v_c \cdot T \leq l_0 \leq L \text{ のとき} > \\ \hat{P}_{cCO_2}(0, l_0) = \hat{P}_{cCO_2}\left(-\frac{l_0}{v_c}, l_0\right) & < -v_c \cdot T \leq l_0 \leq 0 \text{ のとき} > \end{cases} \quad (8)$$

かつ $0 \leq l \leq L$ 以外では拡散が行われない。従って、式(8)を考慮し、式(5)から変数 l_0 を変数 t, l に変換すると、式(7)は次式に整理される。

$$Vd_{CO_2}(T) = -\alpha \cdot S \cdot \left\{ \int_0^L P_{cCO_2}(T, l) dl - v_c \cdot \int_0^T P_{cCO_2}(t, L) dt - \int_0^L P_{cCO_2}(0, l) dl + v_c \cdot \int_0^T P_{cCO_2}(t, 0) dt \right\} \quad \dots\dots\dots (9)$$

ここで、式(9)の両辺を T で微分し、以下の数式変形(#)と式(4b)を考慮して式(9)を変形し、さらに T で微分すると式(10)を得る。

$$\begin{aligned} \text{(\#)} \quad & \left\{ \begin{aligned} \frac{d}{dT} \int P_{cCO_2}(t, l) \cdot dl &= \frac{\partial}{\partial t} \int P_{cCO_2}(t, l) \cdot dl + \frac{dl}{dt} \cdot \frac{\partial}{\partial l} \int P_{cCO_2}(t, l) \cdot dl \\ \frac{\partial}{\partial t} \int P_{cCO_2}(t, l) \cdot dl &= \int \frac{\partial P_{cCO_2}(t, l)}{\partial t} \cdot dl \\ \frac{\partial}{\partial l} \int P_{cCO_2}(t, l) \cdot dl &= \int \frac{dP_{cCO_2}(t, l)}{dl} \cdot dl - \int \frac{dl}{dt} \cdot \frac{\partial P_{cCO_2}(t, l)}{\partial l} \cdot dl \end{aligned} \right. \\ \\ & \frac{dVd_{CO_2}(T)}{dT} = -W \cdot \dot{V}d_{CO_2}(T) - DL_{CO_2} \cdot \frac{dP_{ACO_2}(T)}{dT} \\ & \quad + \frac{DL_{CO_2} \cdot Q}{C_c} \{P\bar{V}CO_2 - P_{cCO_2}(T, L)\} \quad \dots\dots\dots (10) \\ & \text{ただし, } \dot{V}d_{CO_2}(t) = \frac{dVd_{CO_2}(T)}{dT} \end{aligned}$$

次に自発呼吸下での肺胞気 P_{CO_2} は、時刻 T における肺胞内圧を $P_A(T)$ 、吸気開始時刻を T_{Is} 、呼気開始時刻を T_{Es} とし、解剖学的死腔の影響を考慮しないとすると、次式(11)で表される。

$$\begin{aligned} P_{ACO_2}(T) &= P_A(T) \cdot \frac{V_{ACO_2}(0) + V_{RCO_2}(T) + Vd_{CO_2}(T)}{FRC + \int_0^T \dot{V}R(t) dt + Vd_{CO_2} + Vd_{CO_2}} \quad \dots\dots\dots (11) \\ V_{ACO_2}(0) &= FE_{eCO_2} \cdot FRC \\ V_{RCO_2}(T) &= \begin{cases} V_{RCO_2}(T_{Is}) + \int_{T_{Is}}^T FICO_2(t) \cdot \dot{V}R(t) dt < \text{吸気} > \\ V_{RCO_2}(T_{Es}) + \int_{T_{Es}}^T \frac{P_{ACO_2}(t)}{P_B} \cdot \dot{V}R(t) dt < \text{呼気} > \end{cases} \end{aligned}$$

ここで、自発呼吸下での肺胞内圧変動が高々 $1cmH_2O = 0.76mmHg$ であることから(肺胞内圧) = (大気圧)と近似し、また一般に(O_2 拡散量 + CO_2 の拡散量) \ll (機能的残気量)⁴⁾ であるので式(11)右辺の分母において第 3, 4 項目を無視すると、式(12)が得られる。

$$P_{ACO_2}(T) = P_B \cdot \frac{V_{ACO_2}(0) + V_{RCO_2}(T) + Vd_{CO_2}(T)}{FRC + \int_0^T \dot{V}R(t) dt} \quad \dots\dots\dots (12)$$

式(12)の両辺を T で微分すると、次式(13)が得られる。

$$\begin{aligned} \frac{dP_{ACO_2}(T)}{dT} &= -\frac{\dot{V}R(t)}{VA(T)} P_{ACO_2}(T) + \frac{P_B}{VA(T)} \dot{V}d_{CO_2}(T) + \frac{P_B \cdot FICO_2 \cdot \dot{V}R(t)}{VA(T)} \\ & \quad < \text{吸気時} > \quad (13a) \\ \frac{dP_{ACO_2}(T)}{dT} &= \frac{P_B}{VA(T)} \dot{V}d_{CO_2}(T) \\ & \quad < \text{呼気時} > \quad (13b) \end{aligned}$$

最後に式(4a), (4b), (6a), (6b)より、位置 L における P_{CO_2} 、すなわち終末肺毛細管 $P_{CO_2}(P_{cCO_2}(T, L))$ について次式が成立する。

$$\frac{dP_{cCO_2}(T, L)}{dT} = -W \cdot P_{cCO_2}(T, L) + W \cdot P_{ACO_2}(T) \quad \dots\dots\dots (14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_{cCO_2}(T, L)}{dT} &= -W \cdot P_{cCO_2}(T, L) + W \cdot P_{ACO_2}(T) \\ & \quad + W \cdot \exp(-W \cdot \Gamma) \cdot \{P\bar{V}CO_2 - P_{ACO_2}(T - \Gamma)\} \\ \text{ただし, } \Gamma &= C_c / Q \quad < \Gamma \leq T \text{ のとき} > \quad (14b) \end{aligned}$$

以上、式(10), (13a), (13b), (14a), (14b)より、 CO_2 拡散系の状態方程式(15)と観測方程式(16)を得る。式中の E は単位行列、肩文字の t は転置行列を意味する。

$$\frac{dx}{dt} = Ax + Bu \quad \dots\dots\dots (15)$$

$$Y = Cx \quad \dots\dots\dots (16)$$

$$x = \begin{bmatrix} P_{ACO_2}(t) & \dot{V}d_{CO_2}(t) & P_{cCO_2}(t, L) \end{bmatrix}^t$$

$$A = \begin{bmatrix} f(t) & \frac{P_B}{VA(t)} & 0 \\ g(t) & -W - \frac{P_B \cdot DL_{CO_2}}{VA(t)} & -DL_{CO_2} \cdot \Gamma \\ W & 0 & -W \end{bmatrix}$$

$$B = C = E, \quad u = [h(t) \quad i(t) \quad j(t)]^t$$

$0 \leq t \leq \Gamma$	吸気	$f(t) = -\frac{\dot{V}R(t)}{VA(t)}, \quad g(t) = -DL_{CO_2} \cdot f(t)$ $h(t) = -P_B \cdot FICO_2 \cdot f(t)$ $i(t) = DL_{CO_2} \cdot (\Gamma \cdot P\bar{V}CO_2 - h(t)), \quad j(t) = 0$
	呼気	$f(t) = 0, \quad g(t) = 0, \quad h(t) = 0$ $i(t) = DL_{CO_2} \cdot \Gamma \cdot P\bar{V}CO_2, \quad j(t) = 0$
$\Gamma \leq t$	吸気	$f(t) = -\frac{\dot{V}R(t)}{VA(t)}, \quad g(t) = -DL_{CO_2} \cdot f(t)$ $h(t) = -P_B \cdot FICO_2 \cdot f(t)$ $i(t) = DL_{CO_2} \cdot \{\Gamma \cdot P\bar{V}CO_2 - h(t)\}$ $j(t) = W \cdot \exp(-W \cdot \Gamma) \{P\bar{V}CO_2 - P_{ACO_2}(t - \Gamma)\}$
	呼気	$f(t) = 0, \quad g(t) = 0, \quad h(t) = 0$ $i(t) = DL_{CO_2} \cdot \Gamma \cdot P\bar{V}CO_2$ $j(t) = W \cdot \exp(-W \cdot \Gamma) \{P\bar{V}CO_2 - P_{ACO_2}(t - \Gamma)\}$

3 シミュレーションとその結果

上記のモデルに基づき、一回換気量及び一回換気時間が異なる場合の CO_2 拡散について、ルンゲクッタ法(刻み幅: 10msec)を用いてシミュレーションを行った。

モデルに与える各パラメータの値は、文献 3), 4)を参照

Table2 Setting of parameters for simulations

$DL_{CO_2} : 0.4 \text{ (l/min/mmHg)}$		$P\bar{V}CO_2 : 45 \text{ (mmHg)}$
$: 0.00648 \text{ (l/mmHg)}$	$FE_{eCO_2} : 5.57 \text{ (\%)}$	$Q : 5.00 \text{ (l)}$
$C_c : 75.0 \text{ (ml)}$	$P_B : 760 \text{ (mmHg)}$	$FRC : 2.50 \text{ (l)}$

照して成人男子に一般的と思われる値を設定した。その値を Table2 に示す。

また、入力値とする換気流量は次式で算出した。

$$\dot{V}R(t) = \frac{TV}{TR} \cdot \pi \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{TR} \cdot t - \frac{\pi}{2}\right) \quad \text{ただし} \begin{cases} TV: \text{一回換気量} \\ TR: \text{一回換気時間} \end{cases}$$

さらに、次式を初期値として与えた。

$$\begin{cases} P_{ACO_2}(0) = P_B \cdot F_{EeCO_2} \\ P_{cCO_2}(0, l) = \{P_{\bar{v}CO_2} - P_{ACO_2}(0)\} \cdot \exp\left(-\frac{W}{v_c} \cdot l\right) + P_{ACO_2}(0) \end{cases}$$

Fig.4 に示すように一回換気量をそれぞれ 0.3(l), 0.5(l), 0.7(l) として一回換気時間を 8(sec) に固定した場合の肺胞気 P_{CO_2} と終末肺毛細管 P_{CO_2} を Fig.5 に、 CO_2 拡散流量と CO_2 拡散量を Fig.6 に示す。Fig.5 及び Fig.6 において、一回換気量が増えるに従って換気中の肺胞気 P_{CO_2} と終末肺毛細管 P_{CO_2} が低下して拡散流量と拡散量が増加することと、一般に肺胞気 P_{CO_2} と終末肺毛細管 P_{CO_2} がほぼ等しい変化をすることが示されている。この結果は、分時換気量が増大すると一般に動脈血 P_{CO_2} が低下するという生理学的知見⁴⁾ に反していない。

また、Fig.7 に示すように一回換気時間をそれぞれ 6(sec), 10(sec), 14(sec) として一回換気量を 0.5(l) に

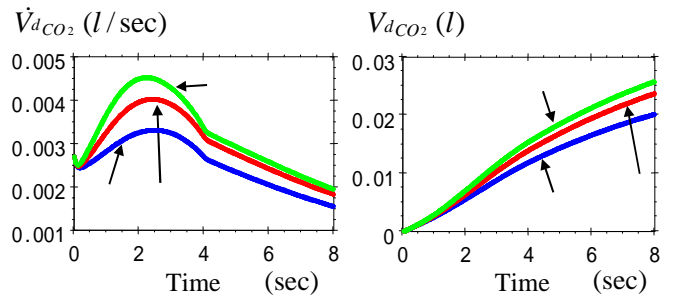


Fig.6 Flow and volume of CO_2 diffusion under the condition of different tidal volume.

固定した時の、肺胞気 P_{CO_2} と終末肺毛細管 P_{CO_2} を Fig.8 に、 CO_2 拡散流量と CO_2 拡散量を Fig.9 に表す。Fig.8 及び Fig.9 において、一回換気時間が増えるに従って換気中の肺胞気 P_{CO_2} と終末肺毛細管 P_{CO_2} が増加して拡散流量と拡散量が減少することと、肺胞気 P_{CO_2} と終末肺毛細管 P_{CO_2} がほぼ等しい変化をすることが示されている。この結果も、分時換気量が減少すると一般に動脈血 P_{CO_2} が増加するという生理学的知見⁴⁾ に矛盾しない。

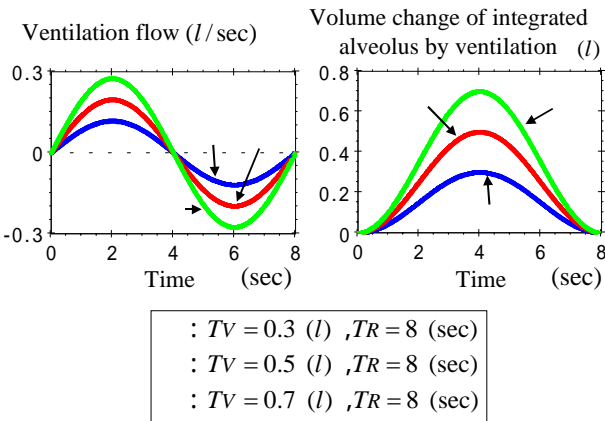


Fig.4 Ventilation pattern under the condition of different tidal volume.

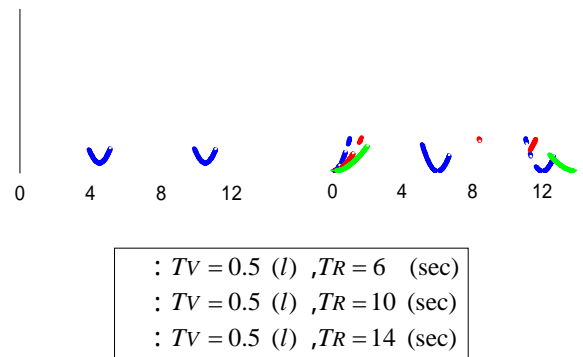


Fig.7 Ventilation pattern under the condition of different tidal ventilation period.

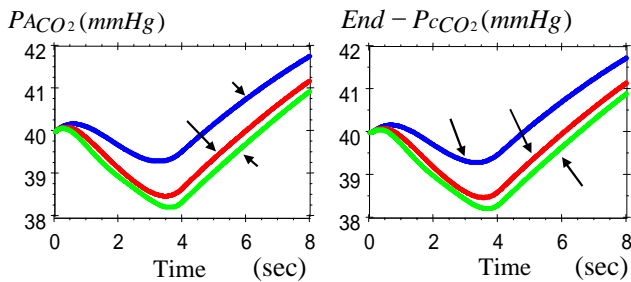


Fig.5 Alveolar P_{CO_2} and end-capillary P_{CO_2} under the condition of different tidal volume.

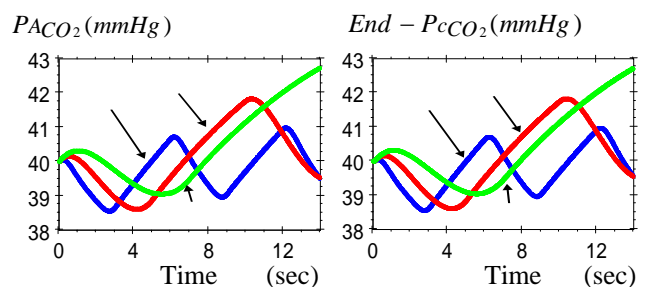


Fig.8 Alveolar P_{CO_2} and end-capillary P_{CO_2} under the condition of different tidal ventilation period.

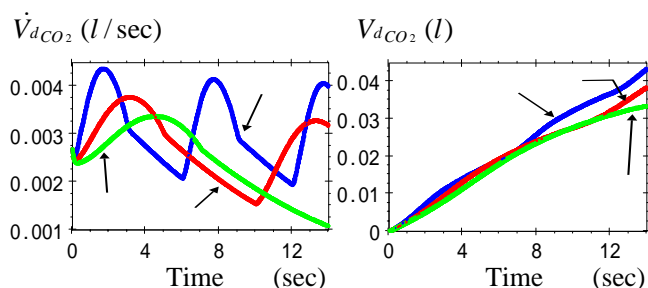


Fig.9 Flow and volume of CO₂ diffusion under the condition of different tidal ventilation period.

4 おわりに

本研究では、CO₂溶解係数、肺血流量、肺毛細管容量、全肺CO₂拡散能、混合静脈血P_{CO₂}、終末呼気CO₂分画、機能的残気量及び大気圧をパラメータとして肺胞気P_{CO₂}、終末肺毛細管P_{CO₂}、CO₂拡散流量を算出するモデルを構築した。本モデルは、肺胞気P_{CO₂}及び終末肺毛細管P_{CO₂}の変動を考慮してCO₂拡散流量を算出することに従来にはない特徴があり、より実際の生体に近いCO₂拡散系を表現し得るものであると思われる。

今後の課題としては、まず本モデルの精度に対する評価が挙げられる。また、さらに精度の高いモデルを構築するために、仮定条件についてさらに検討を加えることや肺葉や肺区域などに肺を分割した分布系モデルの構築なども挙げられる。

本モデルは、物理法則を用いて解剖学及び生理学に忠実に構築されたものであり、モデル中のパラメータはすべて生理学的な意味を持っている。従って本モデルに関する将来の展望としては、人工呼吸時の呼吸効率計算や換気量及び時間の設定計算への応用、また逆に各パラメータの同定を行うことによる呼吸機能の総合的な検査への応用などが期待できると思われる。

参考文献

- 1) C. Bohr : Über die spezifische Tätigkeit der Lungen bei der respiratorischen Gasaufnahme und ihr Verhalten zu der durch die Alveolarwand stattfindenden Gasdiffusion, Skand. Arch. Physiol., 22, 221/280 (1909)
- 2) A. B. DuBois, A. G. Britt, W. O. Fenn : Alveolar CO₂ during the respiratory cycle, J. Appl. Physiol., 4, 535/548 (1952)
- 3) P. D. Wagner, J.B. West : Effects of diffusion impairment on O₂ and CO₂ time courses in pulmonary capillaries, J. Appl. Physiol., 33, 62/71 (1972)
- 4) J. F. Nunn : Nunn's Applied Respiratory Physiology 4th ed.,