

(特別講演)

吸入療法の適用 — 最適沈着条件 —

東京女子医科大学第一内科教授

金野 公 郎

緒 言

吸入療法は現在呼吸器内科，耳鼻科領域のみならず種々な診療領域において有力な治療手段として臨床導入され，使用薬剤も対象疾患に応じ気管支拡張剤，去痰剤および抗生剤など多岐に亘っている。しかし治療の目標とする局在的疾患部位，例えば胸腔内気道系あるいは肺泡領域に吸入薬剤粒子を選択的に沈着させ，治療効果の向上を目的とする最適沈着条件の設定については今日必ずしも明らかに確立されていない。そこで本講演に於いてはこれらの点に焦点をしばり著者の最近の検索結果を概説する。

1. 最適沈着条件の理論考察

図1に吸入療法の対象となる解剖学的 arra-

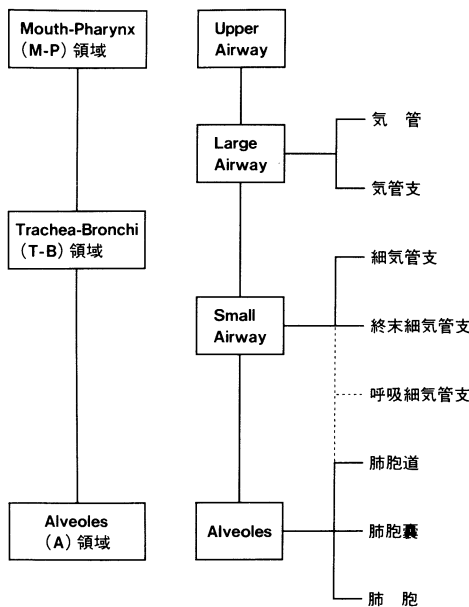


図1 解剖学的 arrangement

ngement を示す。本研究においてはとくに trachea-bronchi の胸腔内気道領域 (T-B領域) および肺泡領域 (A領域) に焦点をしばり，それぞれの領域について吸入粒子の最適沈着条件に関する理論考察を行った。又理論考察に用いた計算モデルは主としてWeibel による morphometrics¹⁾ によった。

エアロゾル粒子の呼吸器系における沈着メカニズムとして表1の如く5つのメカニズムが知

表1 エアロゾル粒子の呼吸器系での沈着機構

- | |
|--|
| 1) 気管・気管支壁，肺泡への重力沈降による沈着 (Gravitational Sedimentation) |
| 2) 気管・気管支壁・肺泡への拡散沈着 (Diffusion) |
| 3) 気管支分岐部の慣性衝突による沈着 (Inertial Impaction) |
| 4) 鼻腔部での大粒子のさえぎり効果 (Interception Effect) |
| 5) 上部気道や肺泡での拡散泳動効果 (Diffusional Phoresis) |

られている。本研究においてはこのうちとくに gravitational sedimentation, 重力沈着, diffusion, 拡散沈着および Inertial impaction, 慣性衝突沈着の主要な3つのメカニズムを理論計算の対象とした。

まず gravitational sedimentation による沈着の計算式を表2に示す。粒子沈降速度, V_s , 円管の水平面からの立ち上り角度, ϕ , および円管の長さ, L のそれぞれが高値であれば沈着率は増加し，一方円管半径, R , および粒子平均流速, \bar{u} が大となれば，沈着率は逆に減少する。

表2 重力沈降による沈着率 $\eta_{G,i}$

多分岐部位(次数 = i)におけるエアロゾル粒子沈着率の計算モデル

$$\eta_{G,i} = 1 + \frac{1}{\pi} \cdot (\sin r - r)$$

但し, $\cos(r/2) = X_g, \therefore r = 2 \cdot \cos^{-1}(X_g)$

$$X_g = \frac{V_s \cdot \cos \phi \cdot L}{2 \cdot R \cdot \bar{u}}$$

\bar{u} = 円管内の流速, V_s = 重力沈降速度,
 ϕ = 円管の水平面から立上り角,
 L = 円管長, R = 円管半径

* 人体呼吸器の場合, 平均的には $\cos \phi = \pi/4$
 (即ち $\phi = 38.24$) で近似される。

表3 拡散沈着率 $\eta_{D,i}$

$$\eta_{D,i} = 2.56 \cdot \mu^{\frac{2}{3}} - 1.2 \cdot \mu - 0.177 \cdot \mu^{\frac{4}{3}}$$

但し,

$$\mu = \frac{\pi \cdot D_B \cdot L}{Q} = \frac{D_B \cdot L}{\bar{u} \cdot R^2}$$

ここで, Q = 流量, D_B = Brown 拡散係数,
 L = 円管長, R = 円管半径, \bar{u} = 平均流速

* 参考として, 呼吸器内気道では, 一般に $\mu < 10^{-2}$ で,
 多くの実験では $\eta_D \propto \mu^{\frac{1}{2}}$ ($\eta_D \propto 0.1$) である。

次に diffusion による沈着の計算式を表3に示す。粒子の Brown 拡散係数, D_B および円管の長さ, L が大きければ沈着率は増加し, 一方粒子の平均流速, \bar{u} , および円管の半径, R が大となれば沈着率は逆に減少する。

最後に impaction による沈着の計算式を表4

表4 慣性衝突による沈着率 $\eta_{I,i}$

$$\eta_{I,i} = 0.803 \cdot \text{stk} + 0.0023$$

但し,

$$\text{stk} = \frac{\tau_p \cdot \bar{u}}{Ri}$$

ここで,

$$\tau_p : \text{粒子の緩和時間} = \frac{d_p^2 \cdot \rho_p}{18 \cdot \mu}$$

d_p = 粒径, ρ_p = 粒子密度, μ = 空気粘性係数
 \bar{u} = 分岐上流側粒子の平均速度,
 Ri = 分岐 i の円管半径

に示す。粒径, d_p , 粒子密度 ρ_p および分岐上流側の粒子平均流速, \bar{u} が大きければ沈着率は増加し, 一方円管半径, Ri および空気粘性係数, μ が大となれば沈着率は減少する。

表5に前述した主要な3つの沈着メカニズム

表5 各分岐部位における慣性衝突による沈着率, 拡散沈着率および重力沈降による沈着率の総合されたエアロゾル粒子沈着率 (Deposition: D)

$$\begin{aligned} & \text{(吸気時)} \\ D_{L,i} &= \left[\prod_{j=0}^{i-1} (1 - \eta_{L,j}) \right] \cdot \eta_{L,i} \cdot \left[1 - \frac{\sum_{j=1}^i V_{G,j}}{Vt} \right] \\ & \text{(停止時)} \\ D_{H,i} &= \left[\prod_{j=0}^{i-1} (1 - \eta_{L,j}) \right] \cdot \left(1 - \frac{\eta_{L,i}}{2} \right) \cdot \frac{V_{G,i}}{Vt} \cdot \eta_{H,i} \\ & \text{(呼気時)} \\ D_{E,i} &= \frac{\eta_{E,i}}{Vt} \cdot \left[C_{i+1} \cdot V_{G,i+1} + C_{i+2} \cdot V_{G,i+2} \cdot (1 - \eta_{E,i}) + \dots \right. \\ & \quad \left. C_{iM} \cdot V_{G,iM} \cdot (1 - \eta_{E,i+1}) \times \dots \times (1 - \eta_{E,iM-1}) \right] \end{aligned}$$

但し, 分岐次数 i の部位の全容積を V_i とすると, $V_{G,i} = V_{i-1}$

$$\xi^i = 1 - \exp \left[- \frac{\alpha(1-k) \cdot x^i}{(1-k) \cdot x^i} \right]$$

これは, 次数 i での円管内で吸入空気占める割合を表すものである。

一般に $k=0.7 \sim 0.8$, $\alpha=0.85$ で実測値に近い状態が得られる。

C_i は, 各部位の濃度, iM は吸入空気が到達する最深奥部の分岐次数である。

$$x^i = \frac{\sum_{j=1}^i V_{air}}{Q_{insp}} = \frac{\text{分岐 } i \text{ までの吸入流量}}{\text{全吸気量}}$$

を有機的かつ総合的に検討し, さらに呼気時の残留沈着量も計算上推定し, 気道各分岐部位における最終的な沈着率を求めた計算式を示す。

まず吸気時の沈着率であるが, 吸入エアロゾル粒子は各部位で沈着を繰り返し, 残留粒子量(式の第1項)が目標とする分岐部位, i (式の第2項)に沈着する。式の第3項は吸入エアロゾル粒子を含む空気量が, 分岐部位, i までの気道容積を満たし, i 番目以降に残し得る割合を示すものである。

次は停止時の沈着率であるが, 式の第1項は前述した式の第1項と同義であり, 第2項は吸気時の沈着過程で残った沈着率, 又第3項は全吸入量, Vt に対する分岐部, i における気管面積の比である。

最後は呼気時の沈着率の計算式である。吸入

エアロゾル粒子は沈着せずに呼吸器系内に残存し、呼気時相で吸気相とは逆の過程で沈着を繰り返し、呼吸器系から呼出される。式の第1項の $\eta_{E, i}$ は呼気時の粒子沈着率で、 V_t は全吸入量(一回換気量)である。又カッコ内の第1項は、対象とする分岐*i*番目の一つ前の分岐部(*i*+1番目)までに呼出されたエアロゾル量であり、次の項は更にその前の分岐部(*i*+2番目)まで呼出されたエアロゾル量である。最終項は吸入空気的最深部(分岐 i_M)から呼出されたエアロゾル量で、これら深層部から呼出されたエアロゾルが沈着を繰り返し目標とする分岐部位、*i*に集積するためカッコ内の各量は和の形で表現される。

以上吸気時、停止時および呼気時の3時相に

おける沈着率を総合的に算出し一回換気時におけるエアロゾル粒子の全沈着率を求めた。

次にこの計算結果をもとに、気道領域および肺胞領域のそれぞれについて、以下の吸入条件、すなわち気流速度、吸入波形、吸入濃度および粒径のそれぞれのパラメーターがどのように沈着特性に影響を与えるかを算出検討した。

まず呼吸数の粒子沈着特性におよぼす影響を図2に示す。尚分時換気量を15 L/minと一定にしているため、呼吸数の変化はそのまま気流速度の変化となる。又計算条件は吸入波形、正弦波、粒径、4 μ mおよび15 μ mの2種類である。

図に示す如く、4 μ mの小粒径では呼吸数の増加、すなわち気流速度の増加に伴い肺胞領域

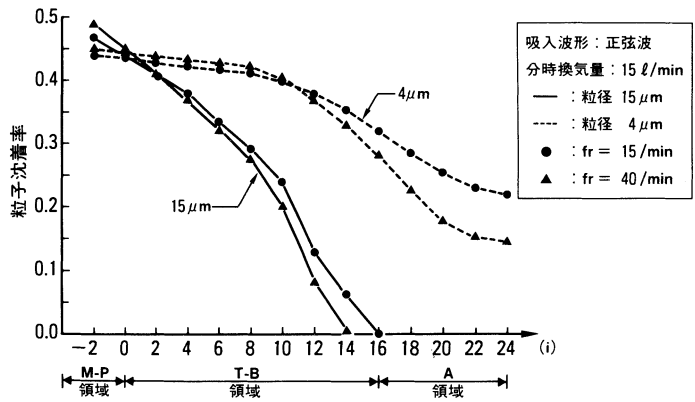


図2 呼吸数(気流速度)の沈着特性に与える影響

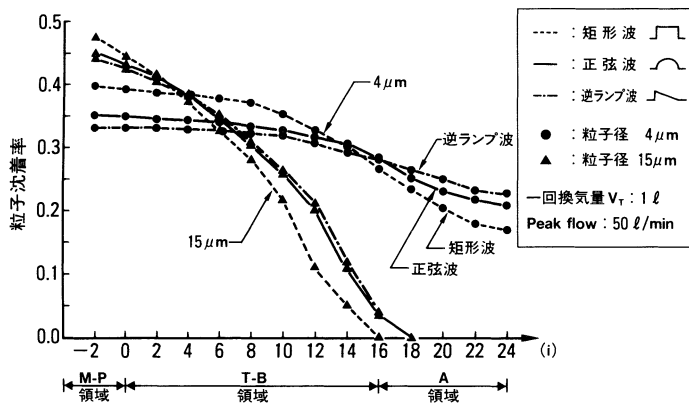


図3 吸入波形の沈着特性に与える影響

(A領域)への沈着率が減少し、逆に中枢部気道領域への沈着率が増加する。一方15 μm の大粒径では気流速度の差によってあまり影響をうけず、殆んどが気道領域(T-B領域)に局限して沈着することが示唆された。

図3に吸入波形の沈着率におよぼす影響の検討結果を示す。吸入波形は矩形波、正弦波および逆ランプ波の3種類である。又計算条件は1回換気量, 1L, peak flow, 50L/min, 粒径は

4 μm と15 μm の2種類である。4 μm の小粒子では肺泡領域への沈着率が逆ランプ波で最も高率となり、一方矩形波で最も低率となる。又矩形波では気道領域への沈着率が最も高率となり、さらに15 μm の大粒子で吸入波形の種類を問わず気道領域に局限して沈着することも示唆された。

図4に吸入エアロゾル濃度の沈着特性に与える影響の検討結果を示す。計算条件は吸入波

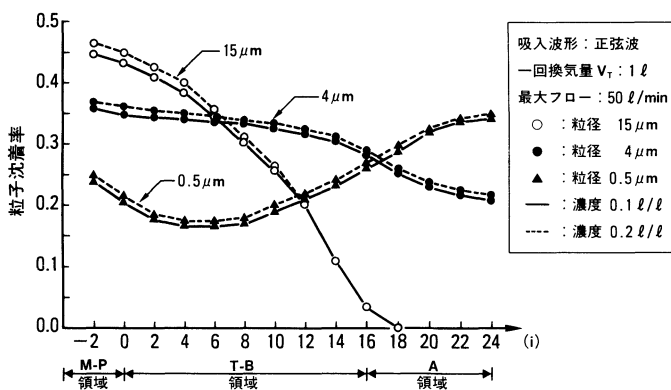


図4 濃度変化の沈着特性に与える影響

形, 正弦波, 1回換気量, 1L, peak flow, 50L/minで, 粒径は0.5 μm , 4 μm , 15 μm の3種類である。高濃度エアロゾル吸入においてはいずれの粒径でも沈着率が増加する。一方粒径の影響を検討すると, 肺泡領域では0.5 μm で沈着率が最も高率となり, 粒径の増加とともに減少することが知られた。

以上の検討結果から得られた理論考察上の最適沈着条件のまとめは以下の如くである。

肺泡領域:

- (1) 吸入波形は逆ランプ波
- (2) 粒径は0.5 μm ~4 μm の小粒子
- (3) 気流速度は可及的に遅いこと

胸腔内気道系:

- (1) 吸入波形は矩形波
- (2) 粒径は10 μm 前後
- (3) 気流速度は可及的に速いこと

2. 最適条件の実験設定および検討結果




次にこれら理論的考察をもとに, 計算モデルから算出した最適条件がはたして病態生理学的見地から実験的にその妥当性を有するかどうかを立証するため以下の実験を行った。

1) 実験プロトコル

表6に実験プロトコルを示す。対象は健康男子。テクネシウムラベルの2種のエアロゾルを使用。

a. passive吸入実験: 使用した吸入波形はBennett 7200, respiratorに内蔵する3種類の吸入波形, すなわち逆ランプ波, サイン波, および矩形波である。被験者は坐位, 安静呼吸位で完全に呼吸筋のリラックス状態でrespiratorからのpositive pressureのみによってエアロゾルを目的とする吸入波形で8回から10回吸入させる。いずれの吸入波形もレスピレーター

表6 実験プロトコール

1. エアロゾル吸入 (^{99m}Tc -albumin, ^{99m}Tc -saline)
 - a. IPPB (レスピレーター, Bennett 7200): 坐位
FRCでリラックス, 完全調節人工呼吸
 - 1) フロー波形: 逆ランプ波  (8~10呼吸)
 - 2) :サイン波  (Peak flow 50ℓ/min)
 - 3) :矩形波  (V_T , 1ℓ, f, 15/min)
 - b. 自発呼吸: 立位
 - 1) Slow deep breathing
 - 2) Rapid shallow breathing
 - 3) Hyperventilation
 - 4) 腹式呼吸
 - 5) 胸式呼吸
 - 6) Pdi=0 呼吸
2. スキャンニング: 坐位
シンチレーションカメラ (OMEGA 500)
高分解能コリメーター
背面像
全計数: 200K カウント

量, 1 L, 呼吸数, 1分間15回とした。図5に実験ブロックダイアグラムを示す。

b. 自発呼吸による吸入実験: 自発呼吸は立位, 6種類の呼吸パターン, すなわち slow deep breathing, rapid shallow breathing, hyperventilation, 腹式呼吸, 胸式呼吸および Pdi = 0 の呼吸である。ここで Pdi = 0 の呼吸について概説する。

Pdi とはわれわれの最大の吸気筋である横隔膜筋力, transdiaphragmatic pressure の略で, これを0として呼吸することは横隔膜以外の吸気筋, すなわち肋間筋, 胸鎖乳突筋などの吸気補助筋のみで行う呼吸を意味する。臨床的には重症の肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎などを基礎疾患とする呼吸筋不全でみられる呼吸パターンである²⁾³⁾。一方 imaging は坐位, シンチレーションカメラを用いた背面像とし全計数は200 K カウントである。

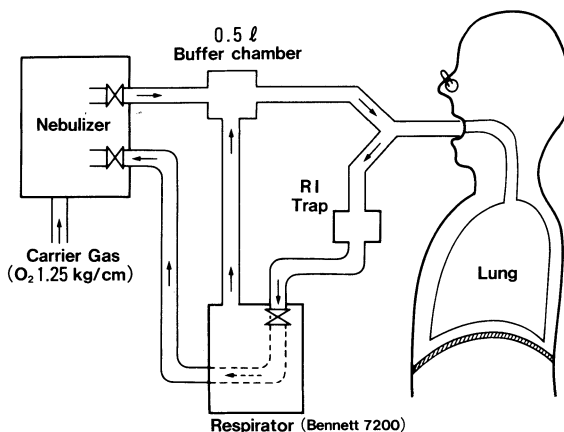


図5 IPPBによるエアロゾル吸入実験ブロックダイアグラム

図6に本研究に用いた一定粒径のエアロゾル発生装置 (AZ-741, 安西総業) の内部構造を示す。本装置は粒子調整器と air jet 方式を内蔵し目的とする粒子サイズのエアロゾルを発生させるために吸入効率も良く, 被験者がマウスピースを外した場合, エアロゾルの発生も自動的に停止し, 不要なエアロゾルのリークを防止し, より高い安全性も確保されている。図7に本実

験に使用した小粒子, 4 μm エアロゾルおよび大粒子, 10 μm エアロゾル粒子の粒径分布を示す。図の如く本研究の目的に十分に満足しうる目標粒径が高率に分布している。

図8に自発呼吸による吸入実験のブロックダイアグラムを示す。図の最上段の横隔膜筋力, transdiaphragmatic pressure, Pdi は食道内圧, Pes と胃内圧, Pga の差から測定し, 一方

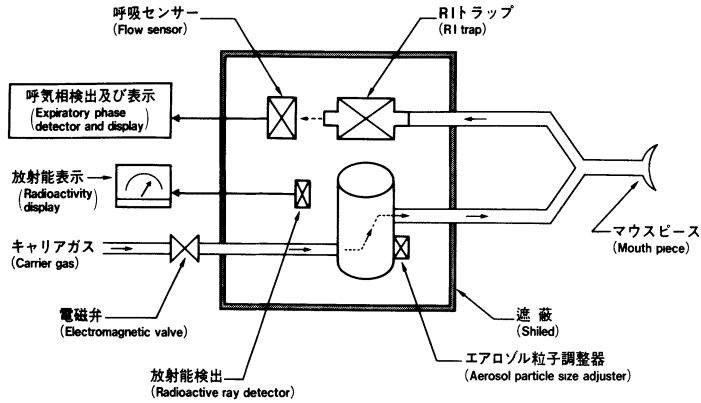


図6 エアロゾル粒子ジェネレータ(AZ-741, 安西総業)

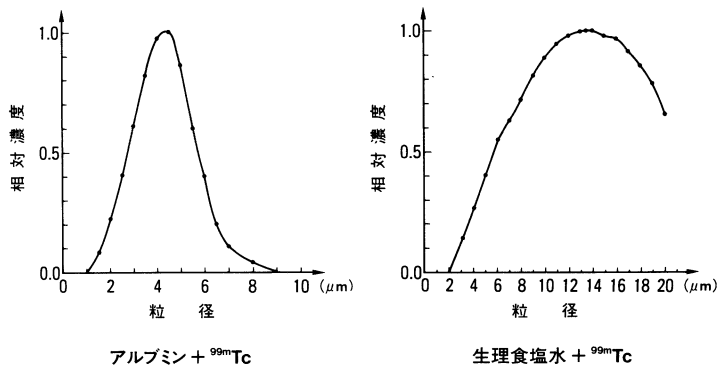


図7 エアロゾル粒子の粒径分布

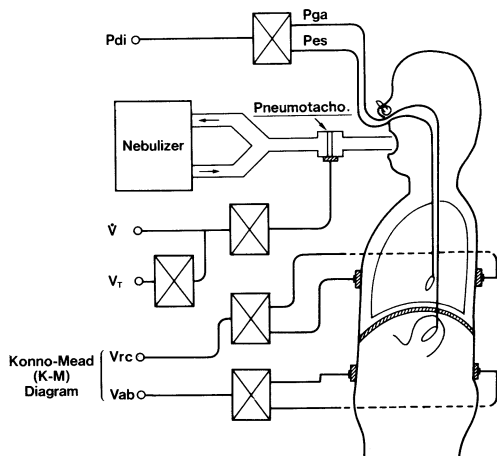


図8 自発呼吸時のエアロゾル吸入実験ブロックダイアグラム

目標とする各種呼吸パターンの定量的評価は著者とハーバート大学、Mead 教授の共同研究による Konno-Mead diagram (以下 K-M diagram と略す) によって行った⁴⁾⁵⁾⁶⁾。図の Vrc は rib cage volume の略で、胸腔面の気量変化量を表わし、一方 Vab は abdominal volume の略で、腹腔面の気量変化量を表わす。

次に Konno-Mead diagram⁴⁾⁶⁾ について概説する。健常例の場合図9に示す如く、安静換気時の吸気は横隔膜で行われ、横隔膜の収縮に伴い横隔膜筋力、transdiaphragmatic pressure、Pdi が発生し、同時に下方に変位する。横隔膜の下方変位により腹腔内圧が上昇し、Vab、腹壁が外方に拡張するとともに costphrenic angle を支点とし胸壁、Vrc も外方に拡張する。縦軸に胸壁の気量変化、Vrc を横軸に腹壁の気量変

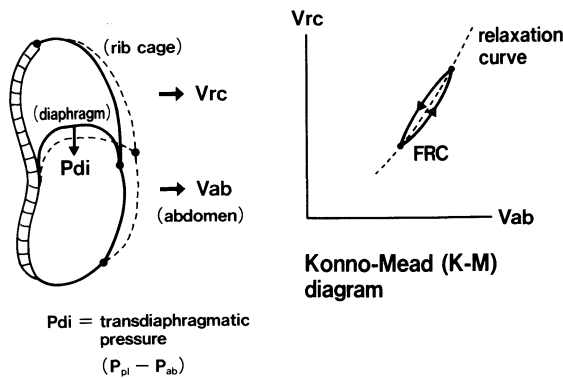


図9 安静呼吸

化, V_{ab} を display すると, 図9の右側にみる如くループを描き, この映像より種々の呼吸パターンが graphical に評価可能となる。安静換気時においてはK-M diagram 上破線で示した relaxation curve (最小の呼吸筋力で胸壁および腹壁を可動させるライン) に沿って胸壁および腹壁が同一方向に可動し, このことから

健常例の安静換気が最も効率的に行われていることが知られる。

2) レスピレーターを用いた passive 呼吸における吸入波形の沈着特性におよぼす影響

a. 矩形波

図10に矩形波吸入実験における flow および

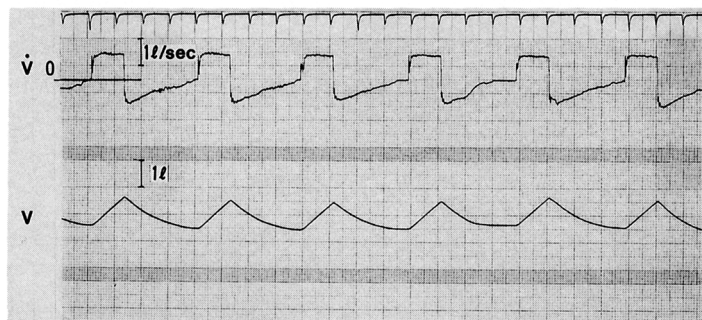


図10 フロー波形: 矩形波 (Peak flow 50ℓ/min, $|V_T| 1ℓ$, f 15/min)

volume を示す。図10の上段にみる如く吸気 flow は正確に矩形を示し, volume 変化もこれに対応して吸気時直線的に増加する。図11に4 μm 小粒子吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。吸入粒子は胸腔内気道系への沈着が目立ち, 肺内沈着も不均等となる。

図12に15 μm 大粒子吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。小粒子像と比較し肺野, とくに末梢肺野領域への沈着率が減少する。

b. 正弦波

図13に正弦波吸入実験の flow および volume を示す。吸気 flow パターンは正確にサイン形を示し, volume 変化もこれに対応して吸気時スムーズに増加する。図14に大粒子吸入スキャンのシンチカメラ像を示すが, 吸入粒子の一部は肺内気道系への沈着もみられるが, 肺野内への沈着率は矩形波に比較しより均等に分布し沈着する。

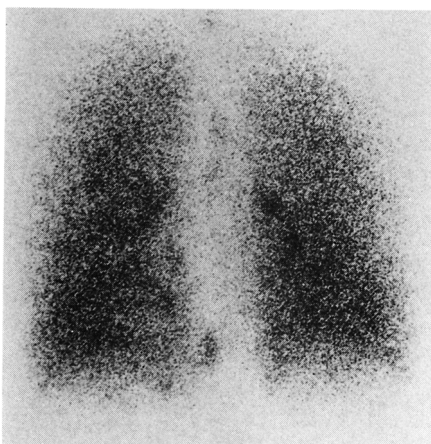


図11 小粒子, 矩形波

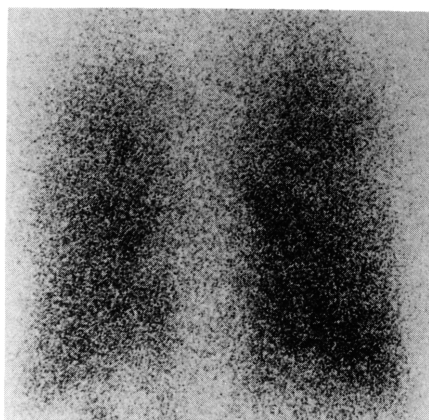


図12 大粒子, 矩形波

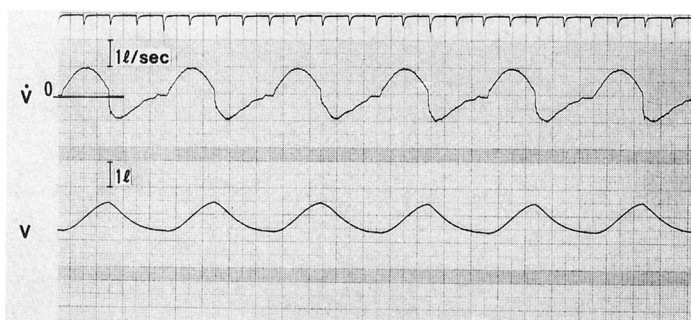


図13 フロー波形: サイン波 (Peak flow 50 l/min, V_T 1 l, f 15/min)

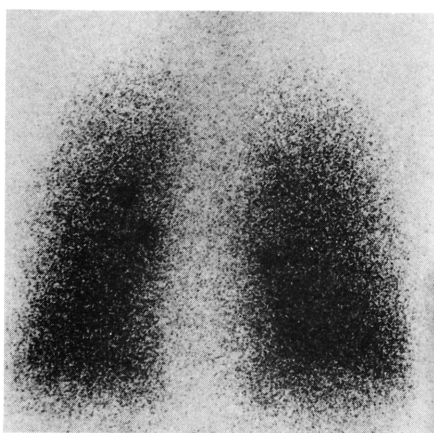


図14 大粒子, サイン波

c. 逆ランプ波

図15に逆ランプ波吸入実験の flow および volume を示す。吸気 flow パターンは正確に逆ランプ形を示し, volume 変化も吸気時サイン波に比較しより早期に増加する。図16は逆ランプ波による大粒子吸入スキャンのシンチカメラ像であるが, 吸入粒子は肺内気道系に殆んど沈着せず, 全肺野ほぼ均等に沈着する。

3) 自発的各種呼吸パターンの沈着特性におよぼす影響

a. 腹式呼吸

図17に腹式呼吸の K-M diagram を示す。安静換気と比較し腹壁, V_{ab} の可動性が大となり横に寝たループになる。破線で示した relaxation curve より右方に shift し, Pdi が安

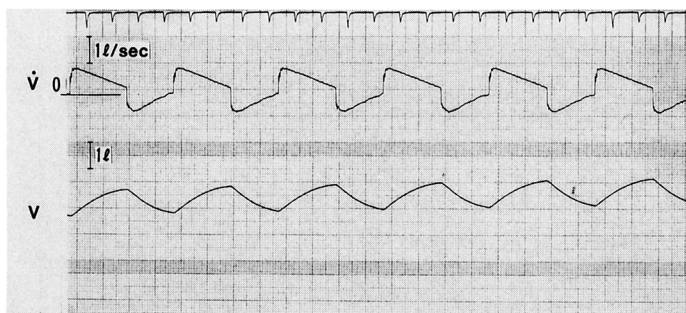


図15 フロー波形: 逆ランプ波 (Peak flpw 50l/min, V_T 1l, f 15/min)

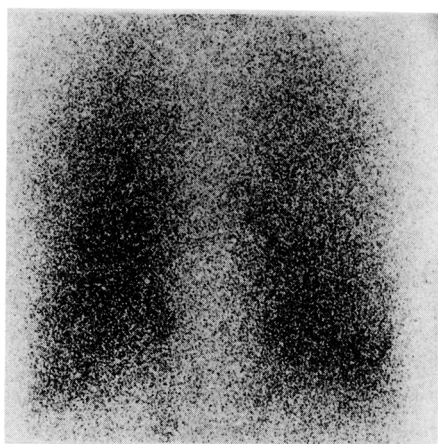


図16 大粒子, 逆ランプ波

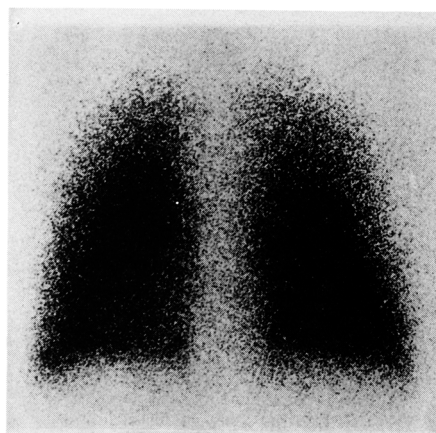


図18 腹式呼吸

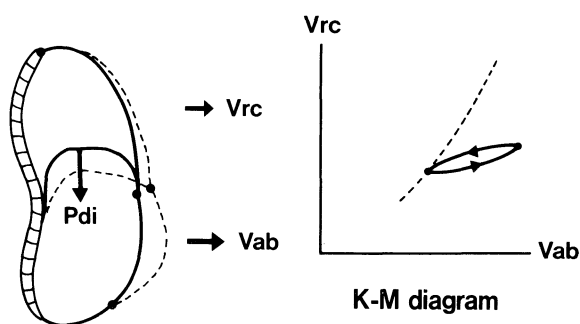


図17 腹式呼吸

静換気と比較しより大きな筋力の発生が示唆される。図18は吸入スキャンのシンチカメラ像であるが、吸入粒子は全肺野にほぼ均等に分布し、かつ両側の肺底部および肺尖部にも高度の沈着がみられる。

b. 胸式呼吸

図19に胸式呼吸のK-M diagramを示す。安静換気と比較し胸壁の動きが大きく、K-M diagram上立ったループとなる。このような呼吸ではPdiの関与度は比較的少なく、肋間筋お

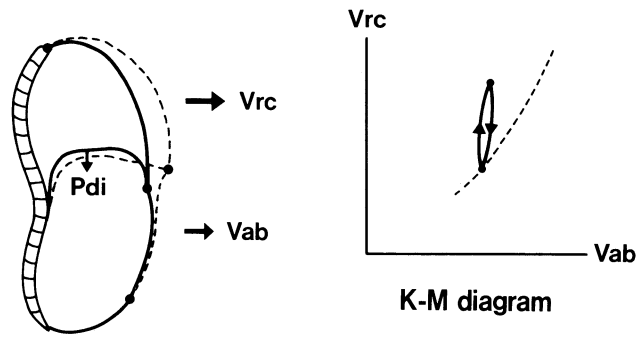


図19 胸式呼吸

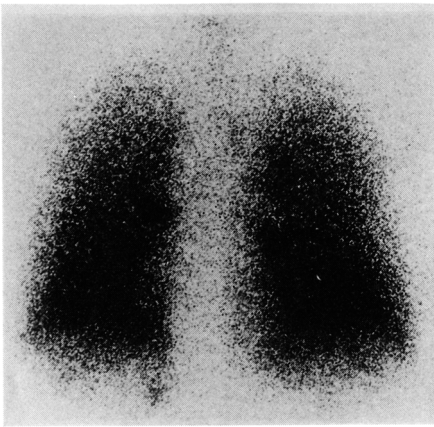


図20 胸式呼吸

よび胸鎖乳突筋などのいわゆる吸気補助筋の関与度が高い。図20に胸式呼吸の吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。吸入粒子は腹式呼吸に比較し全肺野に必ずしも均等に分布せず、とくに両側肺尖部および肺底部に十分な沈着がみられず、かつ両側 main bronchus, その他の気道系への沈着もみられる。

c. $P_{di} = 0$ 呼吸

図21に横隔膜筋力, transdiaphragmatic pressure, $P_{di} = 0$ 呼吸の K-M diagram を示す。この呼吸では吸気時吸気補助筋のみの収縮によって胸壁, V_{rc} が外方に拡張し胸腔内圧が

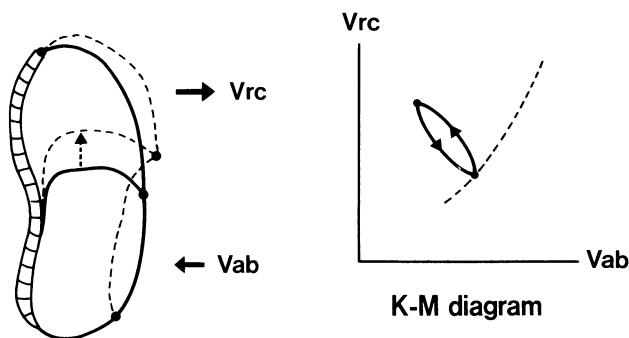


図21 $P_{di} = 0$ 呼吸

陰圧となり、肺内に空気が流入すると同時に $P_{di} = 0$ のため腹腔内圧が胸腔内圧と等しくなり、吸気時陰圧となるため腹壁, V_{ab} は胸壁とは逆方向の内側へと変位する。

図22に $P_{di} = 0$ 呼吸の吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。吸入粒子は全肺野にはほぼ均等に分布し、とくに両側肺底部への沈着率は肺尖部に比較して著明に増加し、横隔膜の pass-

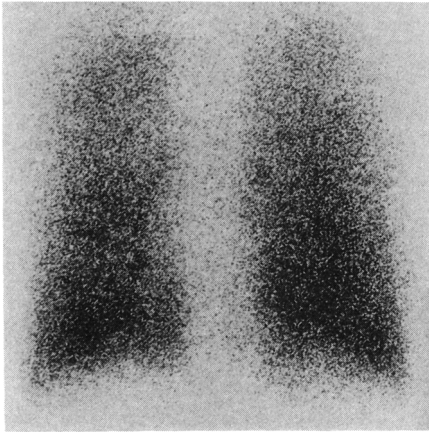


図22 Pdi = 0 呼吸

ive な移動距離の大きさを反映していると考えられる。

d. slow deep breathing

図23に自発的に slow deep breathing による吸入実験の flow および volume を示す。呼吸数は1分間に約10回、flow パターンは吸気・呼気ともにほぼ同形となり、逆ランプ波に似た形となる。図24に slow deep breathing の吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。吸入粒子はほぼ全肺野に均等に分布するが、一部肺内気道系への沈着もみられる。

e. rapid shallow breathing

図25に自発的に rapid shallow breathing によ

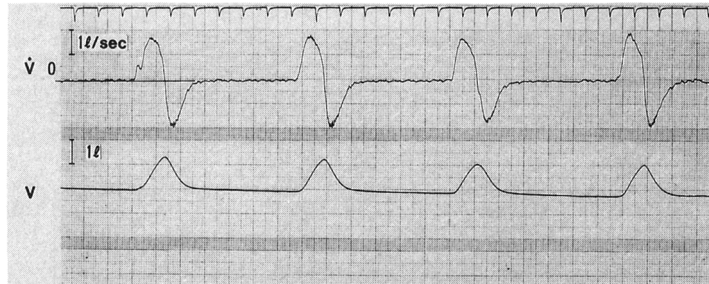


図23 Slow deep breathing

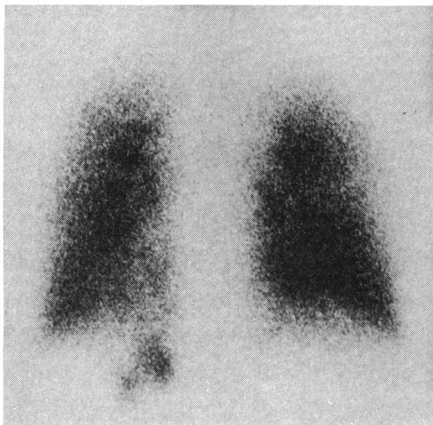


図24 Slow deep br.

る吸入実験の flow および volume を示す。呼吸数、1分間に約30回、flow パターンは正弦波に似た形となる。図26に吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。吸入粒子は胸腔内気道系に高率に沈着し、又肺内への沈着も極めて不均等となる。

f. hyperventilation

図27に自発的に hyperventilation による吸入実験の flow, volume, V_{rc} および V_{ab} を示す。

Flow は安静換気時と比較し吸気・呼気とも約3倍と増加、又分時換気量も約30 L/min と増加している。図28に吸入スキャンのシンチカメラ像を示す。吸入粒子は前述した rapid shallow breathing より胸腔内気道にさらに高度な沈着率を示し、肺内沈着も極めて減少する。

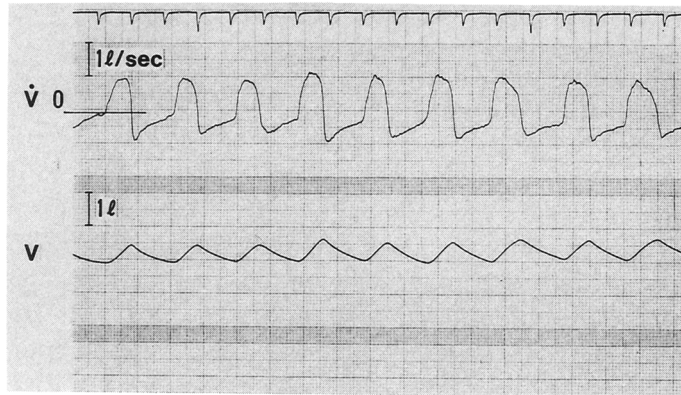


図25 Rapid shallow breathing

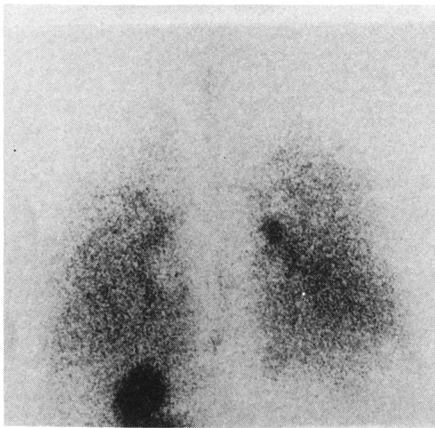


図26 Rapid shallow br.

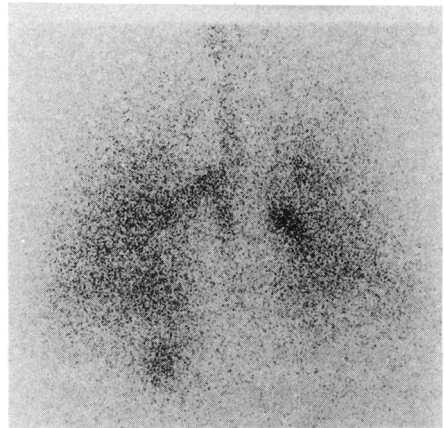


図28 Hyperventilation

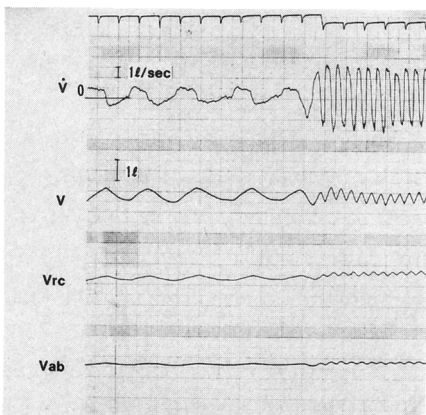


図27 安静呼吸→Hyperventilation

3. 総括

以上前述したエアロゾル吸入粒子の最適沈着条件に関する実験結果のまとめを表7に示す。胸腔内気道系については粒径、 $10\ \mu\text{m}$ 前後、自発呼吸の呼吸パターンは胸式、かつ浅く早い呼吸パターン、あるいはhyperventilation、一方IPPBを使用する場合は矩形波が最適条件となる。肺胞系については粒径、 $0.5\sim 4\ \mu\text{m}$ 前後、自発呼吸の呼吸パターンは腹式かつ遅く深い呼吸パターン、一方とくに下肺野の肺胞領域へ高い沈着率を期待する場合には $P_{di}=0$ 呼吸、IPPBを使用する場合は逆ランプ波が最適条件となる。これら諸条件は前述した理論的な考察から得られた最適沈着条件とほぼ一致し、実験

表7 エアロゾル吸入最適条件

	粒 径	自発呼吸	IPPB
気道系	10 μm 前後	胸式呼吸 rapid shallow Hyperventilation	矩形波
肺胞系	0.5~4 μm 前後 とくに下肺野	腹式呼吸 slow deep Pdi=0呼吸	逆ランプ波

的プロトコールによってその妥当性がほぼ立証された。しかし使用機器の特性，薬剤の種類，対象となる疾患，さらに重症度など最適沈着条件を規定する他の多くの要因もあり，実地臨床に際してはこれらの要因に配慮した条件設定が望まれる。

and abdomen J. Appl. Physiol. 24 : 544, 1968.

- 6) 金野公郎，杉山吉彦，Magnetmeter 呼吸，4 : 1191, 1985.

謝 辞

本講演を終るにあたりご協力をいただきました東京女子医科大学，第一内科，および放射線科，日下部助教授を始めとする各位に感謝致します。

又本講演の機会を与えていただきました石井会長，そして司会の労をおとりいただきました大山教授に深謝致します。

文 献

- 1) Weibel, E. R. Morphometrics of the lung. In : Handbook of Physiology, Section 3 : Respiration, pp 285, American Physiological Society, 1964.
- 2) 金野公郎，呼吸筋不全の病態と臨床（特別講演）日胸疾会誌，23 : 998, 1985.
- 3) 金野公郎，岩並敏恵：呼吸筋不全，新内科学大系，1986, p. 109, 中山書店
- 4) Konno K. Mead J. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. J. Appl. Physiol. 22 : 407, 1967.
- 5) Konno K. Mead J. Static volume - pressure characteristics of the rib cage