

●特集・不活性ガスをめぐって

不活性ガスの物理化学とガス交換理論

太田保世*

はじめに

本特集は、高気圧環境医学領域での不活性ガスの問題を主題としている。しかし、空気中に最も豊富に存在するガスは不活性ガスとしての窒素であり、それが無気肺の発生を防ぐなどの重要な役割を果たしており、呼吸生理学の分野では、指標あるいは手段としての不活性ガスの利用がきわめて重要な存在になっている。そこで、本項では、不活性ガスのきわめて基本的な面を述べて、高気圧環境での不活性ガスの問題の理解に役立てたい。

1. 不活性ガスの定義

すべてのガス（気体）は、表1のように、ガスの物理化学的な性状に従って、2種類に分類される。しかし、それは飽くまでも便宜的なものであり、その境界は判然としない。

不活性ガス（inert gas）も、化学的活性がないガスという意味の分類であるが、その意味の取り方によって、狭義と広義の不活性ガスに分かれる。前者は、アルゴン（Ar；argon）、ヘリウム（He；helium）、クリプトン（Kr；krypton）、ネオン（Ne；neon）、ラドン（Rn；radon）、キセノン（またはゼノン、Xe；xenon）の6つの希ガス（rare gas, noble gas）である。この場合の化学的不活性という意味は、いずれもが単原子分子で、まったく活性がないために、元素相互あるいは他の元素との化学的結合はしないということである。しかし、だいたい前に、キセノンの化合物が誕生したという話を聞いたことがあり、そうだとすれば、キセノンは、希ガスではあっても厳密には不活性ガスではないことになる。医学領域での代表的な不活性ガスは窒素（N₂）であるが、血液と化学的な

結合をせず、体内で代謝されないという理由で不活性とされる。つまり広義の不活性ガスである。

一方、生物学的な作用を考えると、この不活性ガスという概念がさらに曖昧になる。例えば、多くの麻酔ガスは化学的には不活性に分類される。工業領域で不活性ガスとして利用される六弗化硫黄（SF₆）にも麻酔作用があり、一時期、ヘリウムは生物学的には不活性ではないといわれたことがある。

本稿では、混乱を避けるために、「不活性ガスとは、血液と化学的に結合せず、体内で代謝されないガス」という医学領域での一般的な定義に従っていく。

2. 不活性ガス交換

空気中の主な不活性ガスは、窒素（78.08%）とアルゴン（0.93%）であるが、通常これらを一括して、約79%が不活性ガス（窒素）として扱われている。

通常、呼吸によって酸素が摂取され、二酸化炭素が排泄されるために、ガス交換率（呼吸商）が1.0でない限り、吸気と吸気の換気量は等しくない（ $\dot{V}_I \neq \dot{V}_E$ ）。このために、肺胞気式（理想肺胞気の酸素分圧を求める）や肺胞換気式（肺胞換気量・動脈血二酸化炭素分圧・二酸化炭素産生量の関係を求める）を導くことができなくなる。しかし、窒素は、広義の不活性ガスの定義にみるように、体内で代謝されないで、摂取量と排泄量が等しい。この $\dot{V}_{IN_2} = \dot{V}_{EN_2}$ という関係が成立するため、詳しくは成書にゆずるが、上述の呼吸生理学の基本的な関係式が誘導可能になるのである。ついでながら、動脈血と混合静脈血の窒素分圧は等しい。

次に、不活性ガス（窒素）は、酸素と違って、血液と化学的には結合しないので、血液・体液・

*東海大学医学部第二内科

表1 ガスの性状による分類

respiratory (呼吸の)	asphxiant (窒息性)
active (活性)	inert (不活性)
toxic (毒性)	non-toxic (非毒性)
colored (有色の)	colorless (無色の)
odorous (有臭性)	odorless (無臭性)
irritant (刺激性)	non-irritant (非刺激性)
corrosive (腐蝕性)	non-corrosive (非腐蝕性)
flammable (可燃性)	non-flammable (非燃性)
anesthetic (麻醉性)	non-anesthetic (非麻醉性)
diffusible (拡散しやすい)	less diffusible (拡散しにくい)
lighter (軽い)	heavier (重い)
having taste (味がする)	tasteless (味が無い)

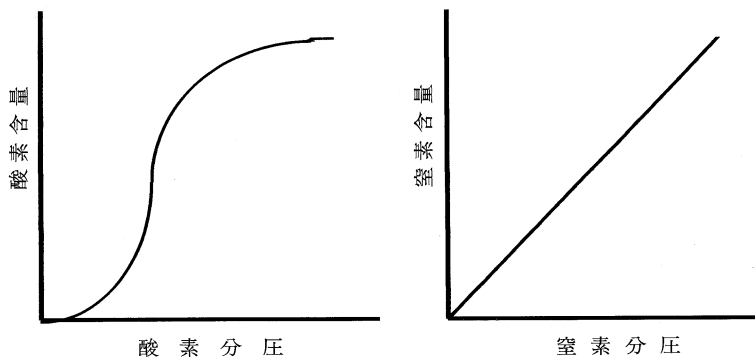


図1 酸素と窒素の血液における存在様式

組織に存在する含量は、ヘンリーの法則に従って、溶解度×分圧の関係で求められる。そのことを図解すれば、図1のようになり、血中の酸素は、溶解酸素は別として、ヘモグロビンのヘム間相互作用（1個のヘモグロビンに4個のヘムが存在し、酸素分子は、4個のヘムに段階的に結合していき、しかも反応係数が段階的に変化する）ためにS字状を呈するが、不活性ガスは直線で示すことができる。しかも、ヘモグロビンと結合する酸素含量は、酸素分圧が100Torrほどで、見掛上（実際は300Torrを超える点とされる）飽和に達する。不活性ガス（窒素）は、分圧が上昇する限り含量は直線的に増加するが、それは血漿に対する溶解酸素量も同じである。

ちなみに、空気の代わりにヘリウム酸素を長時

間（窒素を洗いだした後も）呼吸し続けるとすれば、上述の窒素の動きはそのままヘリウムに置き換えることができる訳で、例えば、 $\dot{V}_{IHe} = \dot{V}_{EHe}$ であり、血液中のヘリウム含量は、ヘリウムの血液に対する溶解度と分圧の積で決定される。

3. 不活性ガスの物理化学

このように、溶液（組織）の中の不活性ガス含量が分圧と溶解度で決定されるので、不活性ガスの溶解度¹⁾を知っておく必要がある。表2は、呼吸生理学の分野でなじみの多い不活性ガスの溶解度（Bunsenの吸収係数：1mlの溶媒に、0℃で分圧760Torr時に溶ける量ml）を示す。表の右欄に、それぞれのガスの自己拡散係数²⁾を併せて示した。

表2 不活性ガスの溶解度 (Bunsen 吸収係数) と拡散係数

ガス	分子量	溶媒	Bunsen 係数 (ml/ml/760Torr)	自己拡散係数 (cm ² /sec)
水素 H ₂	2	水 血液	0.0168 0.0149	1.5082
ヘリウム He	4	水 血液	0.0075 0.0078	1.7790
ネオン Ne	20	水 血液	0.0115 0.0082	0.5349
窒素 N ₂	28	水 血液	0.0127 0.0128	0.2162
アルゴン Ar	40	水 血液	0.0261 0.0264	0.1957
キセノン Xe	131	水 血液	0.0818 0.0816	
6 弗化硫黄 SF ₆	146	水 血液	0.0036 0.0066	0.0366

溶解度の数値は報告者によってかなり相違があり、本表の数値は、単一の報告値、複数の報告の平均値など、概数を示した。

ガスの溶解度は、一般に低温ほど大きくなる。例えば酸素の水に対する溶解度は、40℃で0.023、30℃で0.026である。また、溶媒の種類では、脂肪に対する溶解度は水や血液への値よりもかなり大きくなる。例えば、窒素のオリーブ油に対する溶解度0.067ほどであり、水に対する値のおよそ5倍になる。その違いを示すのが分配係数の概念で、2つの相（溶媒）間の平衡状態でのガス量の比を示す。脂肪と水（血液）の間の分配係数の報告値（さまざまな異なる報告があるが）は、ヘリウム1.7、ネオン2.1、窒素5.2、キセノン20.0、六弗硫黄60.0である。窒素の血液と脂肪組織への分配係数の差異が、古くから減圧症の発症機序と関連して重視されてきたことは周知であるが、後述する多種類の不活性ガスを用いた肺の換気血流比はコンパートメント解析は、この分配係数の差を巧みに利用した方法である。

表2に掲載した拡散係数は、Chapman-Enskogの式²⁾から計算した自己拡散係数である。ガスの拡散しやすさは、どのようなメディアの中を拡散するかによって数値が大きく変わる。自己拡散係数は、同じガスの中の拡散しやすさを示し、経験的に Graham の法則に従い、分子量の平方根の逆

数に比例するとしてよい。例えば、ヘリウム（分子量4）と6弗化硫黄（分子量146）では、拡散しやすさの比は、 $1/\sqrt{4} : 1/\sqrt{146}$ である。

液体の中あるいは組織の中での拡散係数は、自己拡散係数よりはるかに小さなものになる。しかし、その場合は、溶解度も拡散しやすさに関係するので、しばしば Krogh の拡散係数ないし permeation coefficient（溶解度×拡散係数）という単位が使用される。

4. 不活性ガスを指標とする呼吸機能検査

不活性ガスの性質の差を利用して、さまざまな呼吸機能検査が行われる。ここでは、それぞれを記述する余裕はないが、内容をいくつかに分類して簡単に紹介しておく。応用例のいくつかについては、本誌23巻4号³⁾に報告してある。

1) レジデント・ガスの利用

空気呼吸下に、気道・肺胞内に存在する窒素を指標として、さまざまな現象を知ることができる。酸素の単一呼吸法で、呼気中の窒素濃度を測定すれば、図2のような洗いだし曲線を得て、そこから死腔量、心原性オキシレーションの大きさ、第3相の傾き（吸気の不均等分布の大きさを示す）、

第4相のクロージング・ボリユームの大きさを知ることができる。

酸素を反復呼吸（多呼吸法）して、窒素の洗いだし曲線を半対数目盛に描き、その曲線の backward projection によりいくつかの直線群に分ける手法は、肺の換気の slow space や fast space の大きさを知るために用いられた。これは、肺局所の換気が同部の時定数（局所の気道のコンプライアンスと抵抗の積）に応じたターンオーバーを示すからである。

また、動脈血（静脈血でも尿でも良いが）と肺胞気の窒素分圧較差 (aA_{N_2}) の大きさは、純粋に換気血流比不均等分布を示す指数であり、目的によってはきわめて重要な検査法である。

2) 拡散係数の差の利用

1960年代に、気道内のガス輸送の動態や、肺胞気相での層状不均等 (stratified inhomogeneity)⁴⁾ に大きな関心が集まった。後者は、ガスの気相内の拡散が、呼吸周期の時間に比して無視できない大きさであり、そのために肺胞気は従来考えられていたような均質なものではなく、層状な濃度勾配をもつという現象である。詳しくは別稿³⁾にゆずるが、この現象を調べるために、ネオンと六弗化硫黄の組み合わせのように、著しく拡散係数の異なるガスが用いられ、その濃度勾配の大きさが観察された。

気道内のガス輸送に関しては、かなりの理論体系があるが、煩雑に過ぎるので、興味のある方は別稿⁵⁾を参照していただきたい。ただ、重要なことは、強化拡散 (augmented diffusion) という概念で、ヘリウムのような拡散しやすい軽いガスよりも、六弗化硫黄のように、拡散しにくい重いガスの方が、気道の奥深くまで到達するという事実である。

3) 粘性の差の利用

ヘリウムは空気に比較して、密度は0.347倍、粘性は1.12倍という特徴をもっている。この特性を利用して、ヘリウム酸素吸入時のフロー・ボリユーム曲線を記録し、空気呼吸時のそれと比較することによって末梢気道病変 (small airway disease) の診断に役立つ方法がある。ただしこの方法には、末梢気道での気流が層流であるという前提が必要になる。

4) 溶解度の差の利用

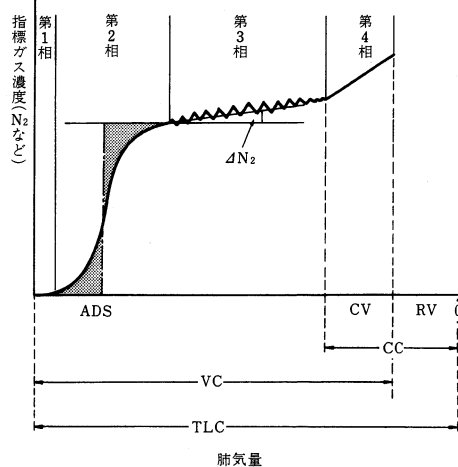


図2 酸素1回呼吸法での窒素洗い出し曲線

ADS: 解剖学的死腔

CV: クロージング・ボリユーム

CC: クロージング・キャパシティ

VC: 肺活量, RV: 残気量

TLC: 全肺気量

組織でのガス交換の動態を知る目的にも、代謝されない不活性ガスを指標とする研究が行われた。この場合は、ガスの溶解度も関連するために、組織への溶解度がほぼ等しいが拡散係数の異なるガスの組み合わせ、例えば窒素とアルゴン、あるいはアセチレンとフレオン-22などの組み合わせが用いられた。

最も sophisticated な検査は、West と Wagner⁶⁾の不活性ガス洗いだしによるコンパートメント解析である。この方法には特別なコンピュータ・プログラムによる試行錯誤式の解析が必要であるが、原理的には図3⁷⁾に示すような種類のガスとその溶解度の差が利用されている。その理論構成は省略するが、指標ガスを溶解した液を肺動脈（混合静脈血系）に注入し、肺胞気に出てくるガス量と混合静脈血に残る量の比率を縦軸にとると、溶解度の異なるガスは、換気と血流の比によって異なるクリアランス曲線を示す。横軸に換気血流比 (\dot{V}_A/\dot{Q}) をとると、溶解度の差によって図のような曲線群が得られる。この図から分かるように、換気血流比が低い領域では、溶解度の

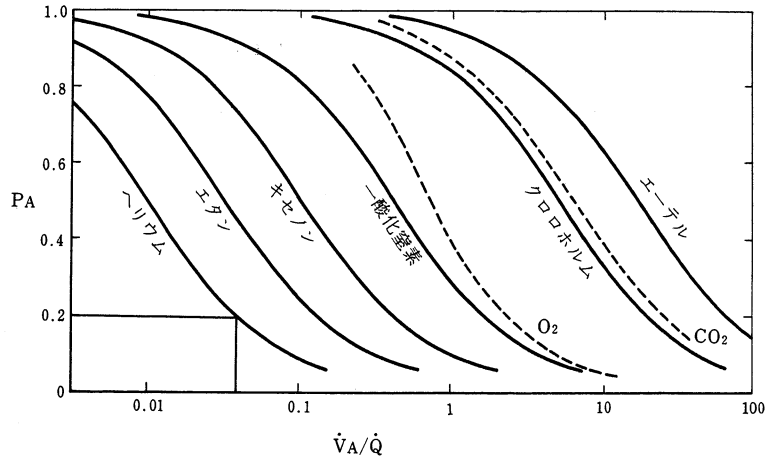


図3 不活性ガスの種類による保持率（1 - 洗い出し率）と換気血流比の関係
(Farhi LE, 文献7より)

小さいガス(ヘリウム), 高い領域では溶解度の大きいガス(エーテル・クロロホルム)の変化が大きい。これらの根拠から, 肺の換気血流比の大きさとその占める割合, シャント領域の大きさを知ることができ, その分布パターンに疾患の特異性がみられることが報告された。

5. 高気圧環境と不活性ガス

高気圧環境での不活性ガスの問題は, 次章以下に述べられるので, その基礎的な部分のみに簡単に触れておく。

高気圧環境下では, 呼吸ガスの組成が一定とすれば, 気圧の上昇に比例して酸素の分圧が高くなり, ガスの相対密度も増加する。粘性には大きな影響を及ぼさない。呼吸ガスには, 無気肺の予防その他, 不活性ガスの存在が必要であり, また, 酸素分圧は危険値を超えないように不活性ガスで調整されなければならない。しかも, どのような不活性ガスでも(一般的には, 脂肪への溶解度の高いガスほど), 気圧が高くなれば麻酔作用を呈してくるので, 必要に応じて2種類以上の不活性ガスを混ぜる必要も生じてくる。

ガスの相対密度が変化するという事は, 換気の仕事量が増加することであり, 不活性ガスとの間の酸素の相互拡散(2成分拡散)を考えれば, 拡散能力も低下する。したがって, 平圧で空気呼

吸している時(150Torr)よりも吸気酸素分圧を高く設定しなければ, 動脈血酸素分圧を保てない。したがって, ヘリウムのような軽い不活性ガスを利用すれば利点が大きいが, 逆に軽いガスを使用すれば, 熱容量は小さくなり, 環境温度を上げる必要が生まれ, また音響伝達にも問題が生じてくる。窒素を含まない呼吸ガスで飽和潜水を行った場合も, 体内の窒素が他の不活性ガスで置換されただけであるから, 不用意な減圧を行えば, 新しい不活性ガスによる同じ問題を発生させる。

結論的には, 不活性ガスの物性やガス交換動態を熟知していることが肝用になり, そこからさまざまな応用が可能になる。

【参考文献】

- 1) 太田保世: Solubility and diffusivity of gases. 呼吸と循環 30: 531-535, 1982
- 2) 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
- 3) 太田保世, 高倉 隆: 高気圧環境下のガス輸送. 日高圧医誌 23: 201-219, 1988
- 4) 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

- 5) 太田保世, Farhi LE: Diffusion and convection in the airways. 呼吸と循環 25: 188-196, 1977
- 6) West JB, Wagner PD: Pulmonary gas exchange. In; Lung biology in health and disease series, vol 3, Bioengineering aspects of the lung, West JB (ed), Marcel-Dekker, NY, 1977, p.361-457
- 7) Farhi LE: Elimination of inert gas by the lung. Respir Physiol 3: 1-11, 1967