

●原 著●

気管チューブによるベンチュリー効果が、ペンデルフト現象に与える影響
— secondary publication (abridged translation) —高橋和博^{1)†}・外山裕章¹⁾・江島 豊²⁾・Jinyou Yang³⁾・菊地謙次⁴⁾・石川拓司⁵⁾・山内正憲¹⁾

キーワード: ペンデルフト現象, コンピュータシミュレーション, 気管チューブ, ベンチュリー効果

要 旨

重症急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者では、吸気努力によって生じる陰圧が胸腔内を不均一に伝播するため、ペンデルフト現象を生じる。本研究は、気管チューブと不十分な換気補助がペンデルフト現象に及ぼす影響を調査するため、挿管モデルと非挿管モデルを用いたコンピュータシミュレーションを行った。入口圧を 10 ~ 30cmH₂O、上・中葉にかかる陰圧を -6.4cmH₂O、下葉にかかる陰圧を -13cmH₂O とし、有限体積法を用いて各モデル内の気流を計算した。その結果、挿管モデルにおいて、より大きなペンデルフト現象が観察された。入口圧を 10cmH₂O から 30cmH₂O に上昇させると、いずれのモデルにおいてもペンデルフト現象は減少した。気管内の気流を可視化すると、挿管モデルにおいて、気管チューブ先端からのジェットがベンチュリー効果によって一部の肺葉から気管内への吸い込み流を生じさせ、ペンデルフト現象に寄与している可能性が示唆された。

I. 序 文

従来、重症急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者に人工呼吸を行う場合、自発呼吸を温存するのが望ましいと考えられてきた。しかし、最近の研究は、強い吸気努力が肺損傷を増悪させる可能性を指摘しており、この概念は patient self-inflicted lung injury (P-SILI) とよばれている。P-SILI のメカニズムの 1 つに、患者の肺内のガス移動 (ペンデルフト現象) がある。ペンデルフト現象の機序として、健常人では横隔膜が作り出す陰圧が胸腔内に均等に伝播する (fluid-like behavior: Fluid パター

ン) のとは対照的に、重症 ARDS 患者では陰圧が背側肺に集中する (solid-like behavior: Solid パターン) ことが指摘されており¹⁾、このとき dependent lung にはより強い肺損傷が生じる²⁾。

近年、人工呼吸器の圧および気管チューブの抵抗が、人工呼吸器から肺へのガス供給に影響し、その結果、ペンデルフト現象に影響することが報告された^{3~5)}。重症 ARDS によって吸気努力が強い患者のペンデルフト現象を軽減するには、人工呼吸器設定を最適化することで患者の吸気努力を軽減させることが必要であり、不適切な設定は肺損傷を悪化させる可能性がある⁶⁾。一方、気管チューブの抵抗は、人工呼吸器が発生させる圧の一部を消費し、患者気道まで届く圧力を減少させるため、肺水腫およびペンデルフト現象の原因とな

1) 東北大学大学院医学系研究科 麻酔科学・周術期医学

2) 東北大学病院 手術部・材料部

3) Department of Biophysics, School of Intelligent Medicine, China Medical University

4) 東北大学大学院工学研究科

5) 東北大学大学院医工学研究科

† 責任著者

[受付日: 2023年12月14日 採択日: 2024年3月12日]

footnote: This article is based on a study first reported in the "Takahashi K, Toyama H, Ejima Y, et al: Endotracheal tube, by the venturi effect, reduces the efficacy of increasing inlet pressure in improving pendelluft. PloS One. 2023; 18: e0291319."

り得る^{5,7,8)}。

実臨床において、ペンデルフト現象は電気インピーダンスストモグラフィーにより検出可能だが、気道内の気流は評価できない。一方、コンピュータシミュレーションは、気道内の気流を計算し可視化できる。今回、気管チューブと人工呼吸の圧設定がペンデルフト現象にどのような影響を与えるかを調べるため、コンピュータシミュレーションを行った。

Ⅱ. 方 法

1. シミュレーションモデル

ANSYS SpaceClaim (ANSYS社、USA) を用いて、挿管モデルと非挿管モデルを作製した (図1)。挿管モデルは気管チューブと気道樹から構成される。気管チューブは、スリップジョイント部分 (内径11.6mm、長さ1.5cm) とチューブ部分 (内径8mm、長さ30cm) から成る。気道樹は、Kitaokaらのモデルにもとづいており^{9,10)}、気管および気管分岐部とそれに続く34の出口を持つ。非挿管モデルは、上気道と気道樹で構成される。上気道は、口腔、声門、気管延長部から成り、

口腔は内径19mm、長さ13.5cmの円柱、声門は内径10mm、長さ0.5cmの円柱、気管延長部は気道樹の近位端を10cm延長して作製した。上気道の全長は24cmで、内径8mmの気管チューブが口角に固定される長さに相当する。

モデル形状を作製した後、ANSYS ICEM (ANSYS社) によって計算格子を作製した。挿管モデルと非挿管モデルの格子数は 8.51×10^5 と 1.06×10^6 とした。

2つのモデルにおいて、気管チューブもしくは上気道側を入口とし、気道樹の34の出口を6つのグループ (右上、右中、右下、左上、左中、左下) に分けた。

2. シミュレーションの条件

シミュレーションにはANSYS CFX (ANSYS社) を使用した。モデルの入口や出口の条件を固定した定常解析 (等温条件下) を行い、挿管モデルと非挿管モデルについて、入口および6つの出口グループ (入口・出口) のそれぞれを通過する流量を計算した。入口条件 (P_i) は人工呼吸器の圧を想定して3段階 (高圧: $30\text{cmH}_2\text{O}$ 、中圧: $20\text{cmH}_2\text{O}$ 、低圧: $10\text{cmH}_2\text{O}$) とした。

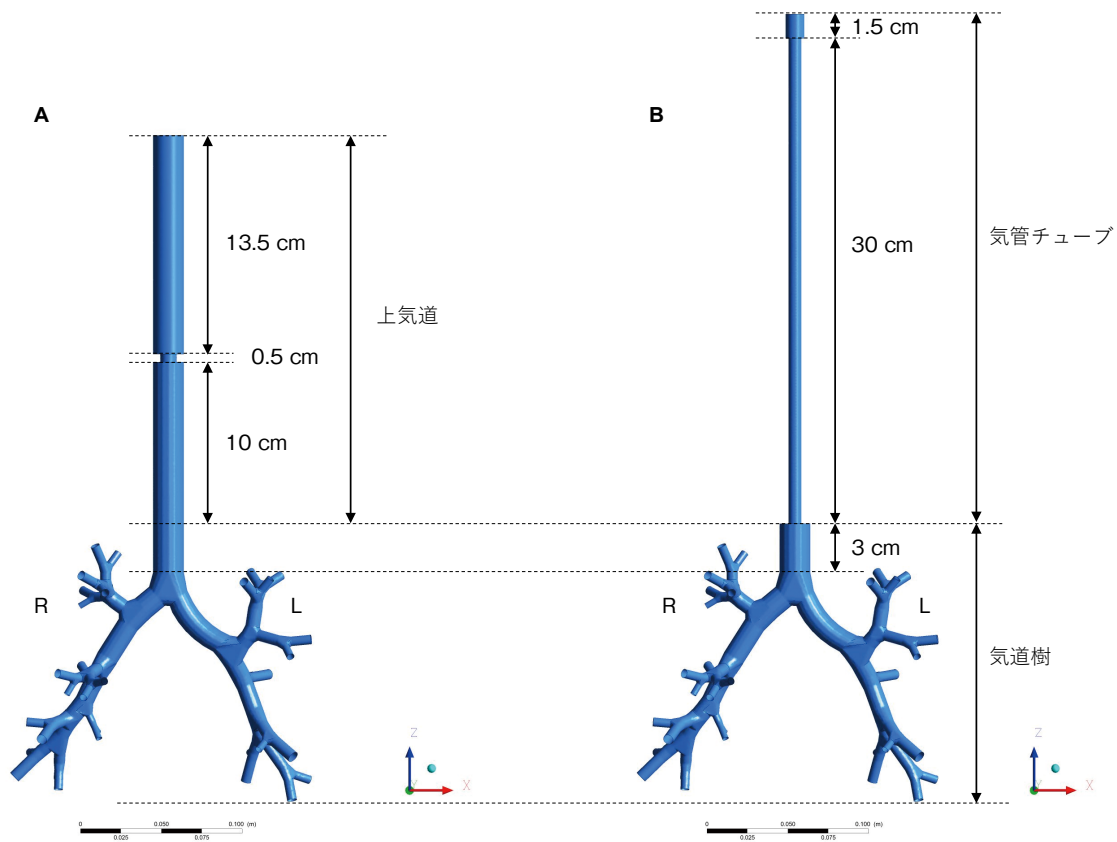


図1 シミュレーションモデル

(A) 声門を含む上気道を気管気管支に接続した非挿管モデル。(B) 気管内チューブを気管気管支に接続した挿管モデル。

一方、出口条件 (P_o) は患者の吸気努力を想定して7種類 (吸気努力なし、Solid パターン×3強度、Fluid パターン×3強度) 設定した (図2)。具体的には、先行研究をもとに“強い”Solid パターンにおける P_o を設定し¹⁾、その半分の圧を“中等度”、さらに半分の圧を“弱い”とした。Fluid パターンの P_o は Solid パターンに対応させた。吸気努力なしの P_o においては、すべての出口に 0cmH₂O の圧を設定した。なお、本シミュレーションは、 P_i を圧力で設定した“定常状態”の解析であることから、従圧式換気下の吸気初期に相当するものであり、吸気時間全体を想定したものではない。気体の出口からの流出は肺の膨張、出口からモデル内への流入は肺の収縮に相当する。本研究では、出口からモデル内への流入をペンデルフト現象と定義した。さらに、結果の一部を用いて以下の2つの比較を行った。

比較1：気管チューブの影響

気管チューブがペンデルフト現象に及ぼす影響を検討するため、挿管モデルと非挿管モデルにおいて、 P_i を高圧、 P_o を3種類 (吸気努力なし、強い Fluid パターン、強い Solid パターン) とし、入口・出口の流量を比較した。さらに、気道内の流速ベクトルを可視化した。

比較2：人工呼吸器の吸気圧の影響

P_i がペンデルフト現象に及ぼす影響を検討するため、挿管モデルと非挿管モデルを用いて以下の条件で比較を行った。

- 【A】はじめに、 P_i を3段階 (高圧、中圧、低圧)、 P_o を強い Solid パターンとし、入口・出口の流量を比較した。
- 【B】次に、 P_i を3段階 (高圧、中圧、低圧)、 P_o を吸気努力なしとし、右上出口グループを通過する流量を比較した。

Ⅲ. 結 果

表1に、42種類のシミュレーション (2モデル× P_i 3段階× P_o 7種類) について、入口・出口を通過する流量 [L/秒] を示す。表1Aは非挿管モデル、表1Bは挿管モデルを表している。モデル内への流入は正、モデルからの流出は負で表している。

比較1：気管チューブの影響

図3A・3B・3Cは、 P_i を高圧、 P_o をそれぞれ吸気努力なし、強い Fluid パターン、強い Solid パターンに設定したときの入口・出口の流量を示している。灰色は挿管モデル、黒色は非挿管モデルを表している。モデル内への流入は正、モデルからの流出は負であり、出口における正の値 (モデル内への流入) はペンデル

	吸気努力なし	Fluid-like effort (Fluid パターン)			Solid-like effort (Solid パターン)		
		強い	中程度	弱い	強い	中程度	弱い
上中葉 (右上、右中、左上、左中)	0	-6.4	-3.2	-1.6	-6.4	-3.2	-1.6
下葉 (右下、左下)	0	-6.4	-3.2	-1.6	-13.0	-6.5	-3.25

7つの出口条件

図2 出口条件

左、中央、右の模式図は、それぞれ吸気努力なし、Fluid パターン、Solid パターンを示す。Fluid パターンおよび Solid パターンの強度は、強い、中程度、弱い、とした。各数値は左右の上中葉出口グループ、および左右の下葉出口グループにかかる陰圧 [cmH₂O] を示す。

表1 各条件下での入口・出口流量

A) 非挿管モデル

境界条件			流量 [L/秒]						
入口	出口	強度	入口	左下	左中	左上	右下	右中	右上
低圧	吸気努力なし	/	2.85	-0.79	-0.21	-0.29	-0.87	-0.32	-0.37
中圧	吸気努力なし		4.00	-1.15	-0.30	-0.38	-1.27	-0.45	-0.45
高圧	吸気努力なし		4.88	-1.42	-0.37	-0.44	-1.58	-0.55	-0.52
低圧	Fluid パターン	強い	3.62	-1.03	-0.27	-0.35	-1.14	-0.41	-0.43
低圧	Fluid パターン	中程度	3.26	-0.91	-0.24	-0.33	-1.01	-0.37	-0.41
低圧	Fluid パターン	弱い	3.07	-0.85	-0.23	-0.31	-0.94	-0.35	-0.39
中圧	Fluid パターン	強い	4.57	-1.33	-0.34	-0.42	-1.47	-0.52	-0.50
中圧	Fluid パターン	中程度	4.30	-1.24	-0.32	-0.40	-1.37	-0.49	-0.48
中圧	Fluid パターン	弱い	4.16	-1.20	-0.31	-0.39	-1.33	-0.47	-0.46
高圧	Fluid パターン	強い	5.35	-1.57	-0.40	-0.48	-1.74	-0.61	-0.56
高圧	Fluid パターン	中程度	5.12	-1.50	-0.38	-0.46	-1.66	-0.58	-0.54
高圧	Fluid パターン	弱い	5.01	-1.46	-0.38	-0.45	-1.62	-0.57	-0.53
低圧	Solid パターン	強い	3.73	-3.45	0.47	0.81	-3.54	0.99	0.99
低圧	Solid パターン	中程度	3.30	-2.58	0.28	0.47	-2.65	0.63	0.55
低圧	Solid パターン	弱い	3.07	-1.94	0.14	0.22	-2.09	0.39	0.21
中圧	Solid パターン	強い	4.63	-3.63	0.39	0.67	-3.73	0.89	0.78
中圧	Solid パターン	中程度	4.30	-2.75	0.20	0.32	-2.94	0.56	0.30
中圧	Solid パターン	弱い	4.15	-2.11	0.02	0.04	-2.33	0.23	0.01
高圧	Solid パターン	強い	5.38	-3.78	0.33	0.56	-3.90	0.80	0.61
高圧	Solid パターン	中程度	5.12	-2.88	0.12	0.20	-3.13	0.44	0.14
高圧	Solid パターン	弱い	5.01	-2.27	-0.10	-0.10	-2.52	0.03	-0.05

B) 挿管モデル

境界条件			流量 [L/秒]						
入口	出口	強度	入口	左下	左中	左上	右下	右中	右上
低圧	吸気努力なし	/	1.38	-0.55	-0.11	-0.16	-0.43	-0.14	-0.01
中圧	吸気努力なし		1.99	-0.82	-0.15	-0.22	-0.62	-0.19	0.01
高圧	吸気努力なし		2.47	-1.03	-0.19	-0.27	-0.77	-0.24	0.03
低圧	Fluid パターン	強い	1.79	-0.72	-0.14	-0.20	-0.56	-0.17	0.00
低圧	Fluid パターン	中程度	1.60	-0.64	-0.12	-0.18	-0.50	-0.16	0.00
低圧	Fluid パターン	弱い	1.49	-0.59	-0.11	-0.17	-0.46	-0.15	-0.01
中圧	Fluid パターン	強い	2.30	-0.96	-0.18	-0.25	-0.72	-0.22	0.03
中圧	Fluid パターン	中程度	2.15	-0.89	-0.17	-0.24	-0.67	-0.21	0.02
中圧	Fluid パターン	弱い	2.08	-0.85	-0.16	-0.23	-0.64	-0.20	0.01
高圧	Fluid パターン	強い	2.72	-1.14	-0.21	-0.29	-0.86	-0.26	0.04
高圧	Fluid パターン	中程度	2.60	-1.09	-0.20	-0.28	-0.82	-0.25	0.04
高圧	Fluid パターン	弱い	2.53	-1.05	-0.19	-0.28	-0.79	-0.24	0.02
低圧	Solid パターン	強い	1.92	-3.10	0.63	1.10	-3.08	1.10	1.43
低圧	Solid パターン	中程度	1.66	-2.27	0.41	0.71	-2.25	0.77	0.96
低圧	Solid パターン	弱い	1.51	-1.70	0.26	0.44	-1.66	0.54	0.62
中圧	Solid パターン	強い	2.38	-3.21	0.58	1.01	-3.19	1.08	1.35
中圧	Solid パターン	中程度	2.18	-2.41	0.36	0.61	-2.34	0.75	0.86
中圧	Solid パターン	弱い	2.07	-1.82	0.19	0.31	-1.78	0.51	0.52
高圧	Solid パターン	強い	2.78	-3.32	0.53	0.93	-3.25	1.06	1.27
高圧	Solid パターン	中程度	2.61	-2.53	0.31	0.53	-2.43	0.72	0.80
高圧	Solid パターン	弱い	2.53	-1.92	0.13	0.21	-1.86	0.46	0.44

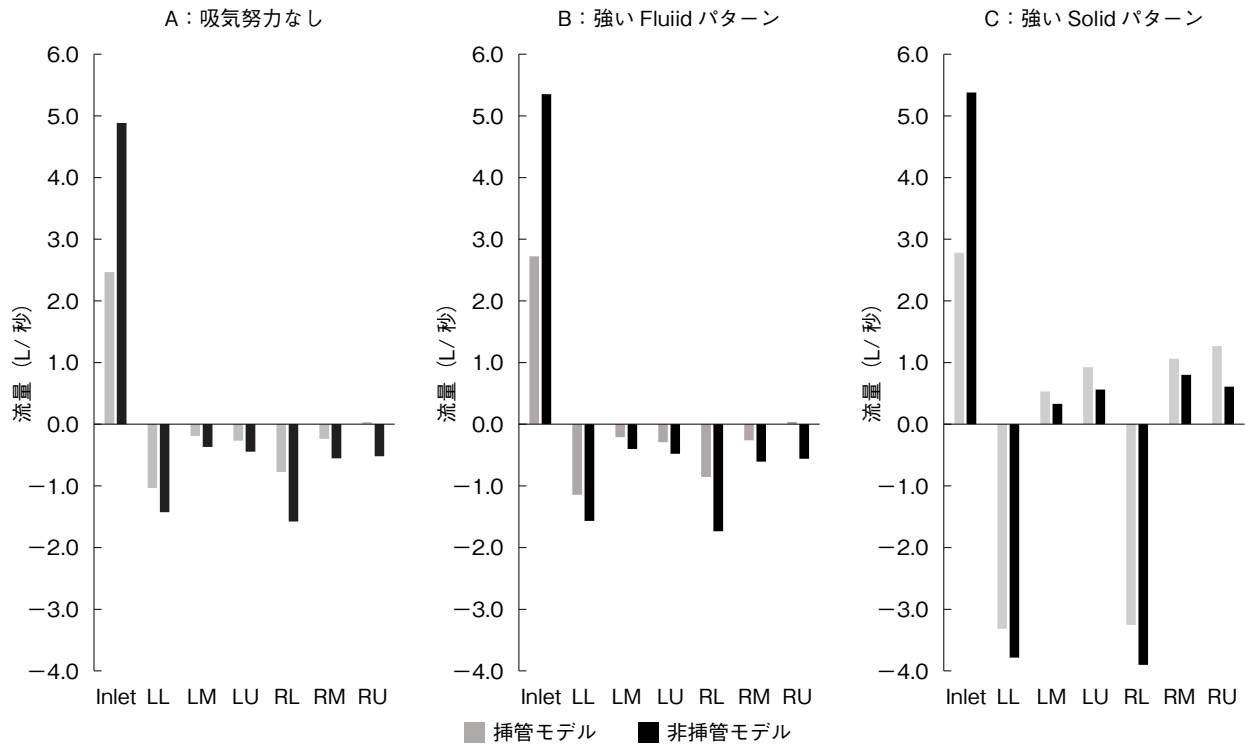


図3 挿管モデルおよび非挿管モデルの流量

(A) 吸気努力なし、(B) 強い Fluid パターン、(C) 強い Solid パターンにおける、入口条件は高圧としたときの、入口および6つの出口グループそれぞれの流量を示す。灰色は挿管モデル、黒は非挿管モデル。

入口: Inlet、左下: LL、左中: LM、左上: LU、右下: RL、右中: RM、右上: RU。

フト現象に相当する。いずれのモデルにおいても、強い Solid パターン (図 3C) において、上・中葉に相当する出口グループでペンデルフト現象が観察された。ここで、2つのモデルを比較すると、挿管モデルの入口の流入量は非挿管モデルの約半分であり、入口からの流入量に対する下葉に相当する出口グループ (右下 + 左下) からの流出量のパーセンテージは、非挿管モデルよりも挿管モデルにおいて大きくなった (吸気努力なし: 61% vs. 73%、強い Fluid パターン: 62% vs. 74%、強い solid パターン: 143% vs. 236%)。

図4と図5は、 P_i を高圧、 P_o を吸気努力なしとした場合の2つのモデル内の気流を示している。図4のベクトルの長さは各点における流速を表し、背景の色は、中心軸を通る前額断面における気体のエネルギー (運動エネルギーと圧エネルギーの和) を全圧 [cmH₂O] で示している。赤は高エネルギー、青は低エネルギーを示す。挿管モデルでは、気管チューブからのジェットが気道樹の中心軸に沿って流れるため、非挿管モデルよりもエネルギー分布が不均一になっている。図5の矢頭と背景色は、挿管モデル内の各点における気流

の向きと速さを示している。気管チューブからのジェットによって右上出口グループからモデル内に吸い込まれる気流が観察された。

比較2: 人工呼吸器の吸気圧の影響

【A】図6Aは挿管モデルにおいて、 P_o を強い Solid パターンとしたときの入口・出口の流量を示している。 P_i が低圧のとき、ペンデルフト現象は4.26L/秒 (右上1.43L/秒 + 右中1.10L/秒 + 左上1.10L/秒 + 左中0.63L/秒) と計算された。同様に、 P_i が中圧および高圧のとき、ペンデルフト現象はそれぞれ4.01L/秒および3.79L/秒と算出された (P_i が低圧のときからそれぞれ6%および11%の減少)。一方、非挿管モデルにおいて (図6B)、 P_i を低圧から中圧および高圧に増加させると、ペンデルフト現象はそれぞれ16%および29%減少した。

【B】図7は、挿管モデルおよび非挿管モデルにおいて、 P_o を吸気努力なしとしたときの右上出口グループの流量を示す。右上出口グループからモデル内への流入 (ペンデルフト現象) は正、流出は負で表されてい

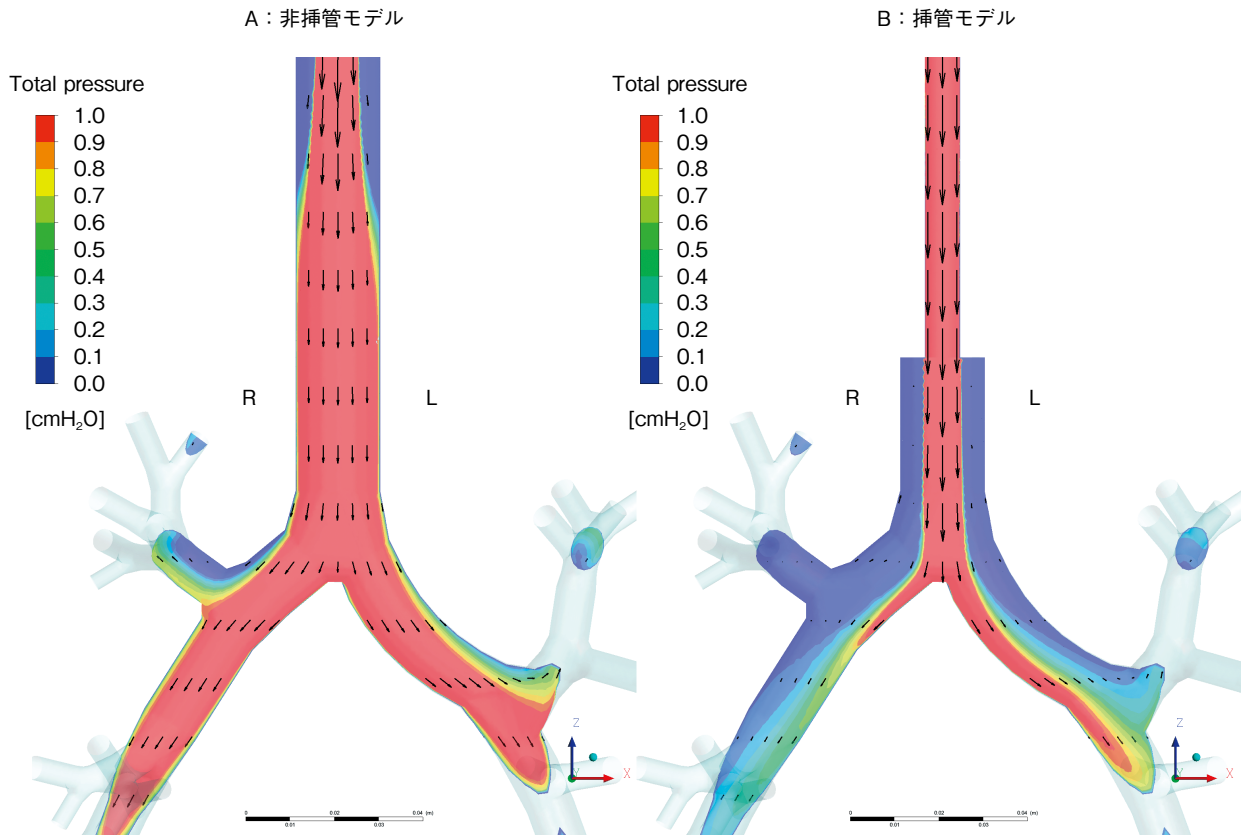


図4 2つのモデル内のベクトル

入口条件を高圧、出口条件を吸気努力なしとしたときの、前額断面上の流速とエネルギー（全圧）の分布を示す。Aは非挿管モデル、Bは挿管モデル。

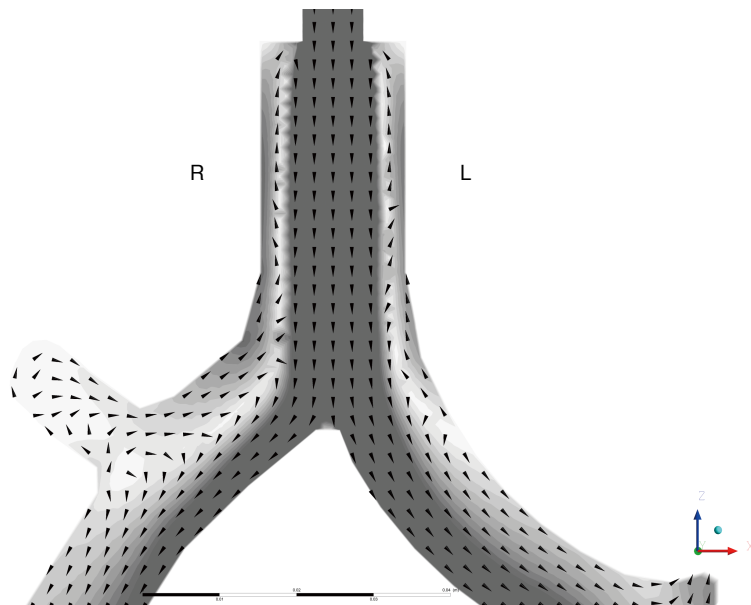


図5 挿管モデル内の気流

入口条件を高圧、出口条件を吸気努力なしとしたときの、前額断面上の速度分布を示す。背景色が濃いほど速度が大きい。

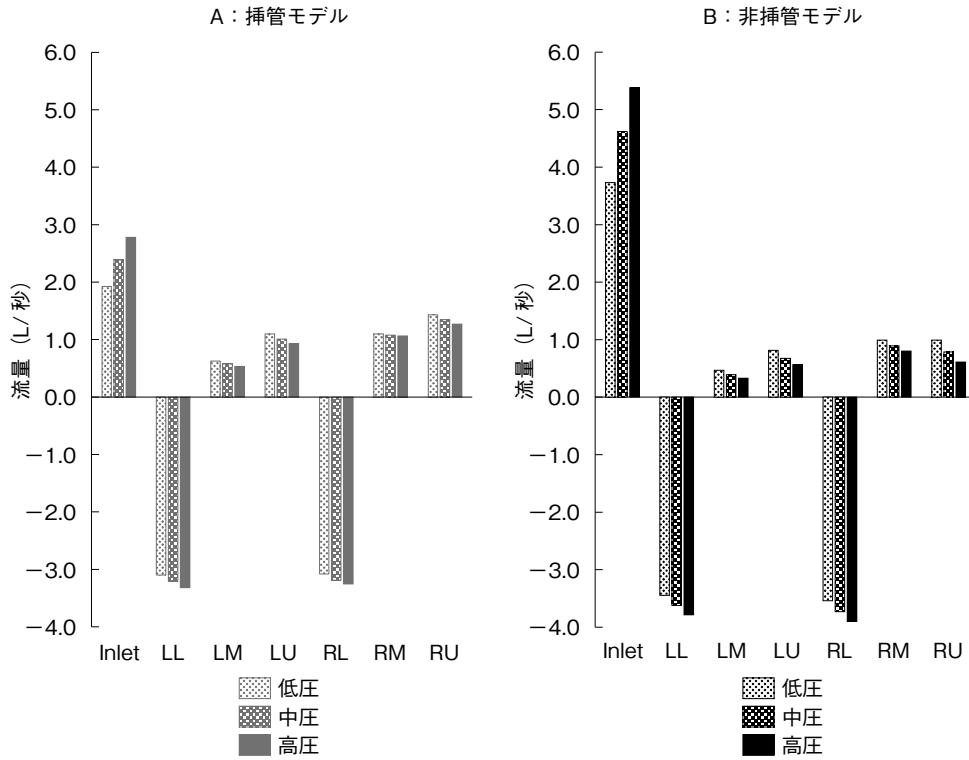


図6 ペンデルフト現象に対する入口条件の影響

挿管モデル (A) および非挿管モデル (B) において、出口条件を強い Solid パターンとしたときの入口および6つの出口グループの流量を示す。各図において、ドット柄、市松柄、塗りつぶした棒グラフは入口条件を表しており、それぞれ低圧、中圧、高圧を表す。
 入口：Inlet、左下：LL、左中：LM、左上：LU、右下：RL、右中：RM、右上：RU。

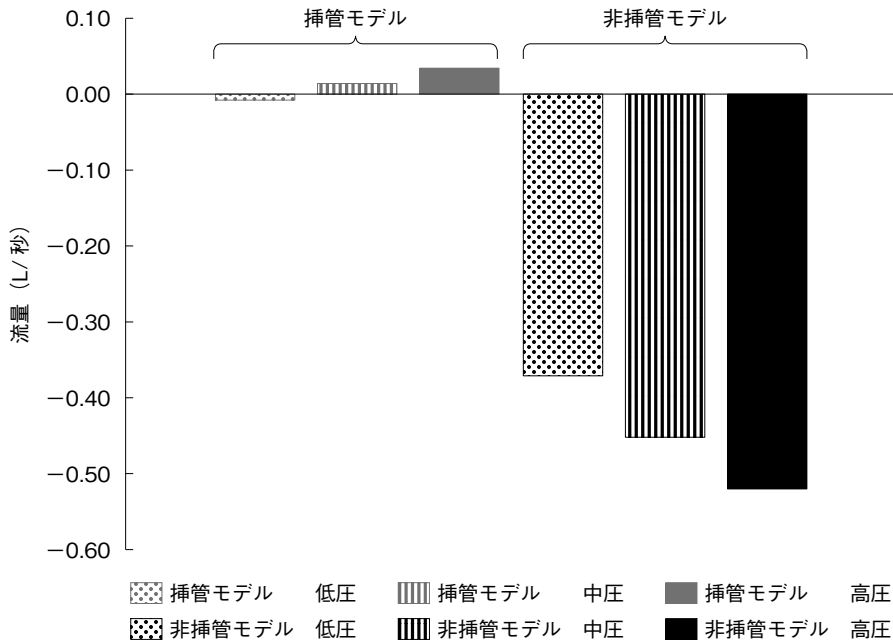


図7 右上出口グループにおける入口条件の影響

挿管モデル (灰) および非挿管モデル (黒) において、出口条件を吸気努力なしとしたときの右上出口グループの流量を示す。ドット柄、縦線柄、塗りつぶした棒グラフは入口条件を表しており、それぞれ低圧、中圧、高圧を表す。

る。非挿管モデルでは P_i を大きくすると右上出口グループからの流出が増加したのに対し、挿管モデルでは P_i を大きくするとペンデルフト現象が増加した。

IV. 考 察

ペンデルフト現象とは、肺メカニクスの不均一性や吸気努力のパターンなど、複数の理由によって引き起こされる肺内の気体の移動であり、P-SILIの機序の1つと考えられている。本研究では、ペンデルフト現象の増悪因子を解明するため、コンピュータシミュレーションを用いて、気管チューブと人工呼吸器の圧設定が吸気初期のペンデルフト現象にどのような影響を与えるかを検討した。結果は、臨床的知見に合致するものであった。第一に、表 1A（非挿管モデル）と表 1B（挿管モデル）に示すように、同じ P_o では、 P_i の圧が上昇するにつれて入口からの流入量が増加した。第二に、同じ P_i で、 P_o が Fluid パターンのときと Solid パターンのときを比較すると、入口からの流入量はほとんど同じであるにもかかわらず、各出口グループからの流出量は大きく異なっていた。具体的には、Solid パターンでは、気体は下葉に相当する出口グループから流出し、他の出口グループからモデル内に流入した。この入口からの流入量を変えずに、non-dependent Lung から dependent Lung に向かう気流は、ペンデルフト現象の特徴である。本研究では、ペンデルフト現象の増悪因子を理解するために、以下の2つの比較を行った。

比較 1：気管チューブの影響

ここでは、気管チューブの影響について、外部抵抗としての観点と、気流分配器としての観点から考察する。

外部抵抗としては、図 3 では、同じ P_i のもとで、挿管モデルの入口流量は、非挿管モデルの半分であった。これは、挿管によって全抵抗が約 2 倍に増加することを意味している。さらに、挿管モデルでは、 P_o を Solid パターンとしたとき、上・中葉に相当する出口からモデル内への流入（ペンデルフト現象）が顕著であった。これは、気管チューブの抵抗のために、入口から下葉に向かう気流が制限され、代わりに上・中葉から下葉に向かう気流が増加したことを意味する。いずれのモデルにおいても、 P_i を大きくすることで、ペンデルフ

ト現象は減少した。

気流分配器としては、図 4 において、挿管モデルでは、気管チューブ先端からのジェットが気管分岐部に向かって進み、中心軸に沿った速い流れを発生させている。一方、非挿管モデルでは、声門で発生した速い流れは、気管分岐部に到達する前に減速し周囲の流れと同化した。そのため、挿管モデルのエネルギー分布は非挿管モデルよりも不均一であり、挿管モデルのほうが、入口からの流入量に対する下葉出口グループからの流出量のパーセンテージが大きくなった。さらに図 5 では、 P_o を吸気努力なしに設定しているが、右上葉からの吸い込み流（ペンデルフト現象）が観察された。この吸い込み流は、気管チューブ先端からのジェットによるベンチュリー効果で説明でき、患者気道内の気流が入口と出口の（電気回路のアナロジーで理解されるような）圧力勾配の影響を受けるだけでなく、気管チューブと患者気道の形状にも影響されることを示唆している。

比較 2：人工呼吸器の吸気圧の影響

ここでは、ペンデルフト現象に対する P_i の影響について述べる。図 6 では、 P_o を強い Solid パターンとしたときに生じるペンデルフト現象が、 P_i の増加によって減少することが示されている。これは、吸気初期の段階では、 P_i が高いほどペンデルフト現象が減少することを示唆している。具体的には、非挿管モデルでは、 P_i の増加（低圧から高圧）により、ペンデルフト現象が 29% 減少し、挿管モデルでは、ペンデルフト現象は 11% 減少した。一方、 P_o を吸気努力なしとしたときの、右上出口グループに注目すると、挿管モデルでは P_i が高いほど流出量が減少し、むしろモデル内へ流入（ペンデルフト現象）するようになった（図 7）。これは、 P_i が高いほど気管チューブ先端からのジェットが速くなり、ベンチュリー効果が強くなることで説明できる。図 6 において、挿管モデルでは P_i を増加させてもペンデルフト現象があまり減少しなかった原因として、このベンチュリー効果の影響が考えられる。

なお、本研究は吸気初期に相当する定常状態の解析であるため、吸気の過程が進み、肺気量が増加する際の、気流の経時的な変化は検討できていない。加えて、末梢気道が再現されていないため、各肺葉内でのペンデルフト現象についても検討できていない。今後、末

梢気道が適切に再現され、肺胞や胸郭のコンプライアンス、末梢気道の抵抗値などが加味された呼吸サイクル全体のシミュレーションが望まれる。

V. 結 論

本研究において、ペンデルフト現象は人工呼吸器の設定圧を高くすることで改善できる可能性が示唆された。一方、気管チューブからのジェットによって気管分岐部周囲でベンチュリー効果が生じると、一部の肺葉から気管内への吸い込み流が生じ、ペンデルフト現象の発生に寄与する可能性も示唆された。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al : Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 188 : 1420-7.
- 2) Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, et al : High positive end-expiratory pressure renders spontaneous effort non-injurious. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 197 : 1285-96.
- 3) Enokidani Y, Uchiyama A, Yoshida T, et al : Effects of ventilatory settings on pendelluft phenomenon during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2021 ; 66 : 1-10.
- 4) Coppadoro A, Grassi A, Giovannoni C, et al : Occurrence of pendelluft under pressure support ventilation in patients who failed a spontaneous breathing trial : an observational study. *Ann Intensive Care.* 2020 ; 10 : 39.
- 5) Pellegrini M, Hedenstierna G, Larsson AS, et al : Inspiratory efforts, positive end-expiratory pressure, and external resistances influence intraparenchymal gas redistribution in mechanically ventilated injured lungs. *Front Physiol.* 2020 ; 11 : 618640.
- 6) Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, et al : Fifty years of research in ARDS. spontaneous breathing during mechanical ventilation. risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 ; 195 : 985-92.
- 7) Bellani G, Grasselli G, Tegaglia-Droghi M, et al : Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Crit Care.* 2016 ; 20 : 142.
- 8) Loyd JE, Nolop KB, Parker RE, et al : Effects of inspiratory resistance loading on lung fluid balance in awake sheep. *J Appl Physiol.* 1986 ; 60 : 198-203.
- 9) Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER : Development of the human fetal airway tree : analysis of the numerical density of airway endtips. *Anat Rec.* 1996 ; 244 : 207-13.
- 10) Kitaoka H, Takaki R, Suki B : A three-dimensional model of the human airway tree. *J Appl Physiol.* 1999 ; 87 : 2207-17.