

特集

血液量の調節機転

森本 武利*

循環系の制御に関しては、従来心機能および動脈系の調節機構からの検討が中心であった。しかし Gauer ら¹⁾により体液量調節系への入力としての中心静脈圧の重要性が指摘され、また Guyton らにより静脈還流量と心拍出量との関係が体系化されて以来²⁾、静脈系の生理学についても次第に研究が増加しつつあった。さらに1980年代に入り、de Bold らによって ANP が発見されるにおよび³⁾、主として左心房内圧の変化を感知し、迷走神経および ADH を介して体液の調節を行う Gauer-Henry reflex に加え、右心房圧の変化をより反映する ANP によって、多岐にわたる多くの体液調節反応の起こることが topics となり、さらには腎神経による体液調節反応が報告されているのが現状である。また我々は、血液量の決定には、間質系と脈管系のコンプライアンスの比が重要であることを報告してきたが、飲水時などの血液量の増加時にもこの関係が成り立つことが認められた。

本稿では、Gauer らの考え方を出発点として、血液量の調節系に関するその後の研究の一部について紹介したい。

1. 血液量調節系の概要

図1は Gauer により提唱された血液量調節機転の模式図である。まず血液量と脈管系の伸展度、すなわち脈管系のコンプライアンスとの関係から心臓への充満圧である中心静脈圧が決定され、これによって心拍出量が決まる。心拍出量と総末梢血管抵抗 (TPR) により動脈圧が決り、さらには尿量の変化が生じて体液量の調節が起る。循環機

能の調節に関しては、従来心拍出量や動脈圧の調節並びに尿量変化による体液量の調節が中心に研究されて来た。しかし Gauer らは、循環血液量の約70%の血液を擁する中心静脈系の圧は血液量の変化を最も良く反映するものであって、この圧を介して種々の調節反応が生じることを指摘した。すなわち中心静脈圧の変化は、心房の圧受容器で感知され、B型神経線維により迷走神経を経て、ADH による腎機能の調節、飲水行動の調節などが生じることを示唆したものである。

2. 血液量と細胞外液量

体液量の変化は細胞外液量の変化を起すが、血液量の変化はこの細胞外液量の脈管内と間質への分布比によって決定される。

従来脈管内外の水分の移動に関しては、今世紀の初頭以来 Starling の仮説が用いられている。すなわち毛細管における水分の移動には毛細管内圧と組織圧、および血液と間質液の膠質浸透圧の

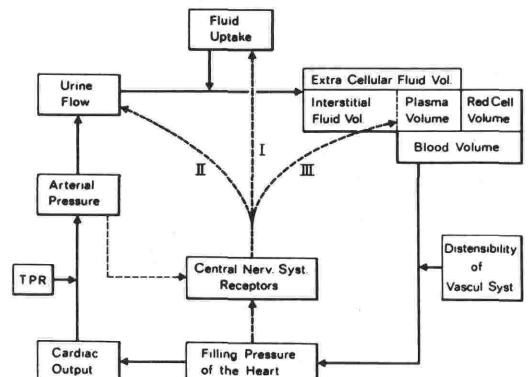


図1 中心静脈系を介する血液量および細胞外液量の調節系

Gauer & Henry (1976) より引用。

*京都府立医科大学第一生理学教室

差によって決定される。しかしここで問題になるのは、Starling の力により水分の移動が生じるのは、血圧の変化や、輸液などにより膠質浸透圧に変化が生じ、Starling の力のバランスが崩れた場合である。今平衡状態における間質と血管内の水の分布比を考えると、この分布比の決定には脈管のコンプライアンスが重要な役割を持つものと考えられる。脈管系および間質系のコンプライアンスの測定法およびこの考えを支持する実験結果に関しては、すでに本誌にも報告したので⁴⁾ 重複は避けるが、実験事実としては以下の様なものがある。

まずイヌを用いて、循環血液量を連続的に測定しながら、体重の15%に相当する脱血と輸液を10分間かけて行い、その場合の血液量の変化を連続的に測定した⁵⁾。その結果、10分間の脱血、輸液負荷終了時に血液量の変化は、負荷量の70%であって、10分の脱血または、輸血中にすでに30%の血液量の回復が認められた。またその後の経過を追跡すると、50分後には負荷量の50%の回復が認められ、脱血量、および輸血量の50%に相当する水分の移動が生じることが認められた。またここで非常に興味のある点は、脱血時に生じる血液量の回復と、輸血時に生じる血液量の回復が丁度 mirror image をなすことである。

つぎに同様にイヌを用いて血液量を連続的に測定しながら、体重の2、5、10、および15%のリンガー液の輸液を10分をかけて行い、血液量を連続的に測定した⁶⁾。その結果血液量の増加率は、それぞれ輸液速度により異なるが、これを輸液量の何%が脈管内に残ったかと言う貯留率で表すと、貯留率は輸液量に係わらず一定の値を示した。すなわち10分の輸液終了時には貯留率は65%であり、また輸液終了後40分では40%であった。なお脱血輸液実験との結果の違いは、赤血球の有無の差によって説明出来る。

ラットについても同様なリンガー液の輸液実験を行ったが⁷⁾、その結果ラットではリンガー液の脈管内貯留率が低く、10分の輸液終了時で30%、輸液終了後40分では10%を示したが、その脈管内への貯留率は輸液量とは関係なくいずれも同じ値を示した。

これらの実験結果は脈管を介する水分の移動は、線形モデルによる解析が可能であることを示

唆している。そこでわれわれは脈管内および間質をそれぞれ1つのタンクと考え、この2つのタンクを連通管、すなわち毛細管で結いだモデルを用いて解析した。その結果、細胞外液の脈管内と間質への分布は、それぞれのタンクの底面積の比によって決定されることが示された。すなわち脈管系を例にとると、脈管系のタンクの底面積は、血液量を脈管内の Starling の力（静水圧-膠質浸透圧）で割ったものに相当し、これは脈管のコンプライアンスにも相当する⁸⁾。

脈管と間質のコンプライアンス比が血管量を決定すると言う仮説を支持する実験結果が飲水および胃内へ水分を注入した後の血液量の変化からも得られている。

3. 飲水後の血液量の変化

図2は脱水を負荷したラットに水を自由に摂取させ、その際の水分摂取量の積算値から尿量を差し引いて体内水分増加量を求め、同時に連続的に求めた血液量の変化とを比較したものである。この体内の水分増加量 (net fluid gain) と血液量の増加量の相関関係を求めると、約10分の delay time があるが両者の間には高い相関が認められ、体内水分増加量の17%が血管内に留まり、血液量の増加となることが認められた⁹⁾。

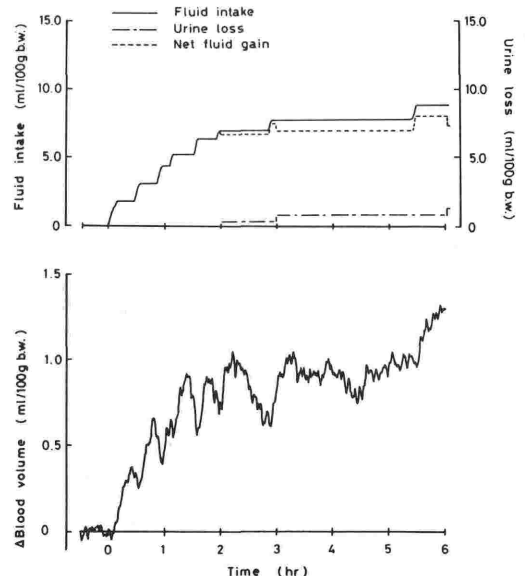


図2 ラットの水分摂取量と血液量の変化
Nose et al. (1986) の data より。

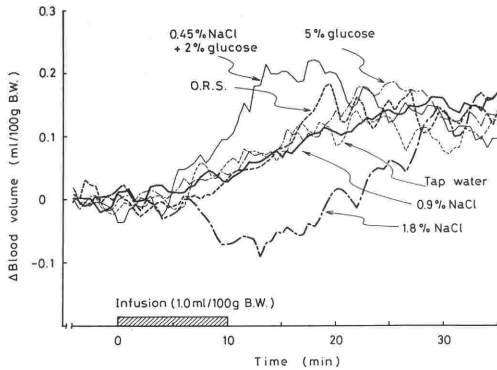


図3 各種組成溶液の胃内投与後血液量変化
ORS: 経口補水液, 森田ら (1988) より引用.

次に各種の組成を持つ溶液の一定量をラットの胃内に注入し、その後の血液量の変化を連続的に測定したのが図3である。図に示すごとく、高張性の1.8%の食塩水を胃内に注入すると、血液量は一過性に低下を示し、また食塩と glucose により等張性にした溶液を与えると血液量の増加率は速くなる。しかしながら、胃内への注入後20分で血液量が安定した時期での血液量の増加率を求めると、glucose を含んだ溶液では一過性に約20%前後の値を示すが、その後ほぼ15-20%程度の値に収束することが認められる¹⁰⁾。すなわち溶液の胃内投与によっても脈管内への投与と同様な率で水分の血液への移行が認められた。

4. 脈管コンプライアンスの調節

このように脈管のコンプライアンスが平衡状態における血液量を決定する訳であるが、それではこの脈管のコンプライアンスがどのようにして決まるかと言うことになる。脈管のコンプライアンスすなわち脈管内容積と脈管内圧の関係は、脈管容積に相当する血管量すなわち unstressed blood volume と全血液量から脈管容積を差し引いた stressed blood volume に分けることができる。またこれらの血液量はそれぞれの臓器において異なった値を示し、従って、血管のコンプライアンス値も臓器によって異なった値を持っている。従って体血管全体としてのコンプライアンスは当然血液の分布が変れば変化を示す⁴⁾。これに加えて、脈管コンプライアンスは交感神経の興奮レベルにより値が変化する。Shigemi らはイヌを用いて total spinal block および交感神経刺激の下に一定

量の輸液を行い、10分間の輸液中およびその後の回復期における血液量の変化と中心静脈圧の変化を連続的に測定し、脈管系のコンプライアンスを求めたところ、total spinal block によってコンプライアンスは増加し、交感神経刺激によって減少すると言う結果を得た。すなわち total spinal block により血管は緊張度を失い、同じだけの中心静脈圧の上昇を起こすために大量の輸液が必要であり、一方交感神経の刺激状態ではコンプライアンスが減少し、同じ量の輸液により、約3倍の中心静脈圧の上昇が生じる訳である¹¹⁾。

5. ANP と血液量

心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) は循環血液量の増大に反応して心房筋細胞内顆粒より分泌される。ANP は左心房よりも右心房に多く含まれ、作用としては血管拡張作用、Na 利尿作用、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系および ADH 系に対する拮抗作用、飲水抑制作用、循環血漿量の低下作用などが報告されている。そこでわれわれは ANP の循環血液量に対する影響を検討した。図4は意識下ラットに rANP 1 nmol/100 g 体重を注入した場合の血液量の変化を示したものである。注射と同時に血液量の減少が始まり、約5分で最小となり、15分後から血液量は回復に向かっている。この血液量の減少は腎摘したラットでも認められ、単に利尿による結果に留まらず、脈管透過性の上昇によると言う結果を得ている¹²⁾。

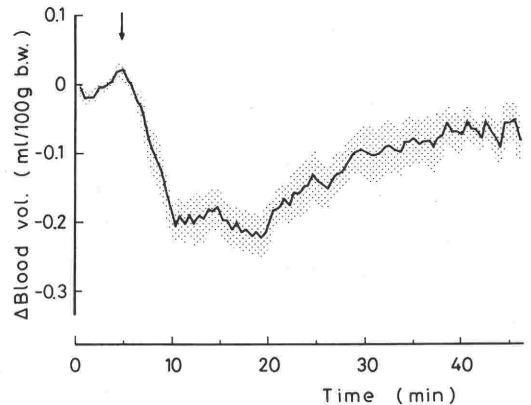


図4 ANP 投与によるラット循環血液量の変化
矢印のところで rANP 1 nmol/100 体重を注入。
Sugimoto et al., 未発表 data

6. ま と め

Gauer らによって指摘されたように、血液量の調節には、まず細胞外液量の脈管内外における分布が重要な役割を持っている。この細胞外液の分布を決定するのは、脈管内と間質のコンプライアンスが関与することを示した。なおこのコンプライアンス比による細胞外液の分布を修飾する因子として、今後脈管内の蛋白質の総量の解析が必要であると考えられる。

次に脈管のコンプライアンスであるが、これは交感神経系の働きによって調節されていることを明らかにすることが出来た。

脈管内の血液の量と脈管コンプライアンスによって決定される中心静脈圧は、心拍出量を決定すると共に、ADH 系を介する体液量調節系への入力として働くと共に、さらに中枢神経-交感神経系を介する腎機能の調節が報告され¹³⁾、これに加えて ANP による Na 利尿、口渇の調節、脈管透過性および血管抵抗の調節などが明かとなってきた。すなわちレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系および ADH 系が主として体液量の減少に応じて働くのに対し、ANP は体液量の増加時に働くと考えられる。

細胞外液の Na 濃度は浸透圧の調節機構により

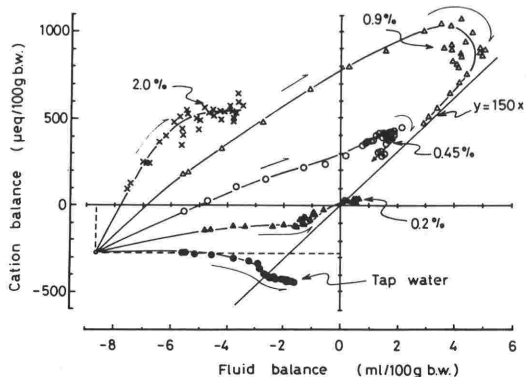


図5 各種溶液による脱水ラットの水分およびイオンの回復過程
 原点が脱水前、左下の点線の交点が脱水後の水分およびイオンのバランスでこの点より脱水からの回復過程をそれぞれのグループについて30分毎の値で示した。0.45および0.9% NaClを与えたグループにおいて、水分およびイオンのバランスが大きくプラスになる。Okuno et al. (1988) より引用。

非常に狭い範囲に調節されている。一方細胞外液量、ひいては血液量の調節系は、主として低圧系の受容器で感知されるが、しかし静脈系は伸展度すなわちコンプライアンスが大きいため、図5に示すごとく、等張性の食塩水を摂取した場合、体液量がかなりの positive gain を示すことを説明することが出来る¹⁴⁾。またこの体液量の等張性 excess に対する調節機構として、右心房系の ANP と左心房系の ADH 働くと考えられる。

文 献

- 1) Gauer, O. H., Henry, J. P.: Neurohormonal control of plasma volume. *Int. Rev. Physiol., Cardiovasc. Physiol.* II, 9:145-190, 1976.
- 2) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation.* Saunders, Philadelphia, 1973.
- 3) de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T., Sonnenberg, H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci.* 28:89-94, 1981.
- 4) 森本武利, 田中義文: 静脈コンプライアンス. *循環制御* 8: 193-200, 1987.
- 5) Morimoto, T., Miki, K., Nose, H., Tanaka, Y., Yamada, S.: Transvascular fluid shift after blood volume modification in relation to compliances of the total vascular bed and interstitial fluid space. *Jpn. J. Physiol.* 31:869-878, 1981.
- 6) Tanaka, Y.: Whole body transvascular filtration coefficient and interstitial space capacitance. *Jpn. J. Physiol.* 29:181-193, 1979.
- 7) Nose, H., Yamada, S., Morimoto, T.: Transvascular fluid shift and thoracic duct lymph: analysis of lymph formation in the rat. *Jpn. J. Physiol.* 34:713-729, 1984.
- 8) Isogai, Y., Nose, H., Miki, M., Morimoto, T.: Dynamics of fluid movement between intravascular and interstitial spaces. *J. Theor. Biol.* 100:305-317, 1983.
- 9) Nose, H., Morita, M., Yawata, T., Morimoto, T.: Recovery of blood volume and osmolality after thermal dehydration in rats. *Am. J. Physiol.* 251: R492-R498, 1986.
- 10) 森田雅弘, 能勢 博, 森本武利: 経口補水液投与による循環血液量の変化. *医学のあゆみ* 145: 773-774, 1988.
- 11) Shigemi, K., Morimoto, T., Itoh, T., Natsuyama, T., Hashimoto, S., Tanaka, Y., Miyazaki, M.: Increases of vascular compliance and stress relaxation with total sipinal anesthesia in dogs. *FASEB J.* 2:A330, 1988.
- 12) Sugimoto, E., Okuno, T., Yawata, T., Shigemi, K., Morimoto, T.: Effect of ANF on circulating blood volume. In submission.
- 13) DiBona, G. F.: The function of the renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 94:75-181,

- 1982.
- 14) Okuno, T., Yawata, T., Nose, H., Morimoto, T.:
Difference in rehydration process due to salt concentration of drinking water in rats. *J. Appl. Physiol.* **64**:2438-2443, 1988.