

組織循環と物質輸送

神谷 瞭*

はじめに

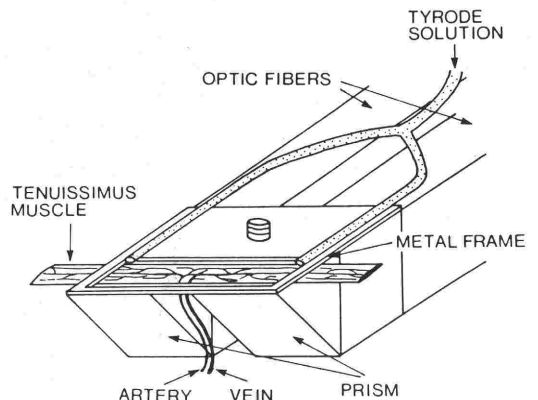
組織循環の機能目的が、毛細血管を介する組織への物質供給と老廃物の搬出であることは言うまでもない。毛細血管網を含めた血管系と組織系の形態と機能が、この目的を効率よく達成する為に発達して来たことは、種々の実例から見て、間違いないことのように思われる。本文では、物質輸送の中でも、特に緊急でかつ常に不可欠な組織への酸素供給を例にとり、我々のグループでの研究成果^{1),2)}を中心にして、組織循環と物質輸送の問題を論じてみたい。

微小循環調節：局所代謝性組織循環調節と中枢自律神経性調節の相互作用

末梢循環の調節機能として代表的な局所代謝性調節と中枢自律神経性調節の相互作用を、骨格筋微小循環の生体顕微鏡観察をもとに解析した経験がある^{2),3)}。まず、その研究について述べよう。

1) 実験方法

骨格筋としては、家兎の大腿にある M. Tenuissimus を用いた。この筋は薄い短冊状の筋で、厚みが 1 mm 以下であり、長さ 2~3 cm にわたって他組織との剥離が可能であるので、透過光方式でその微小循環を生体顕微鏡観察するのに便利である⁴⁾。筋中央より進入する主要栄養血管（動静脈）を残して遊離し、第 1 図の如く、白色光源とガラスファイバーを介して連結された 2 個のプリズムをその下に挿入すると、透過光方式の生体顕微鏡で筋微小循環をきれいに観察することが出来る。細動脈から分岐した毛細血管は、筋線維とほぼ平行にかつほぼ等間隔に走行して居り、



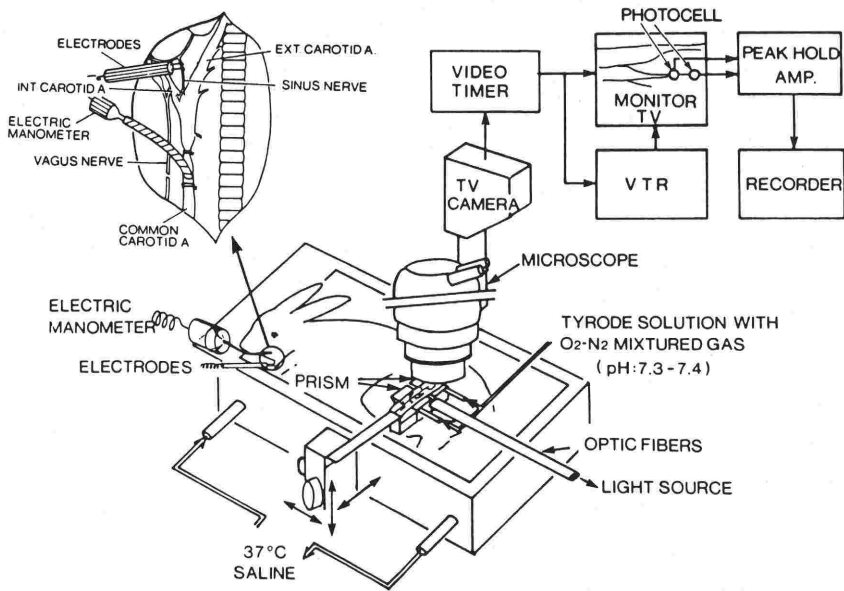
第 1 図 Tenussimus 筋微小循環観察用筋固定ステージ

この画像をビデオ装置で録画しておくと、各毛細血管の血流速度は、赤血球の移動速度から計測することが出来る。

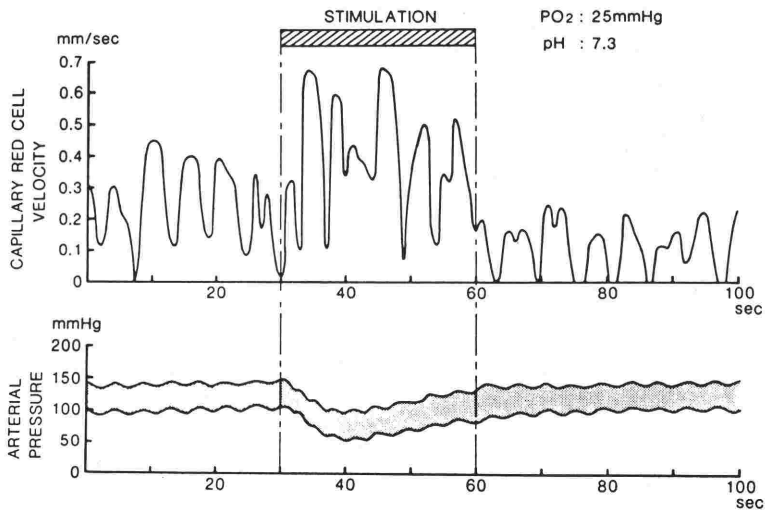
ここで、筋の中心部付近を金属フレームで囲い、筋周囲を pH 7.4, 温度 37°C のタイロード液で灌流すると、筋組織を生理的状态に保つことが出来る。この時、灌流液の酸素分圧を酸素ガスの混入により調節すると、局所代謝性調節の主要因子の一つである組織酸素分圧を任意のレベルに維持することが出来る。

家兎骨格筋の自律神経系支配は、 α -adrenergic fiber によることが知られているので、中枢神経性調節の反応を調べる為に、頸動脈洞神経の電気刺激を用いた。この刺激は、頸動脈神経反射系を介して、交感神経による末梢動脈の緊張を低下させ、末梢抵抗の低下をもたらす。そこで、灌流液の酸素分圧を任意のレベルに設定して頸動脈洞神経の刺激を行い、生体顕微鏡ビデオシステムにより計測する毛細血管赤血球流速と開存毛細血管密度の変化を定量化した（第 2 図）。

*東京大学医学部医用電子研究施設



第2図 実験システムの概要



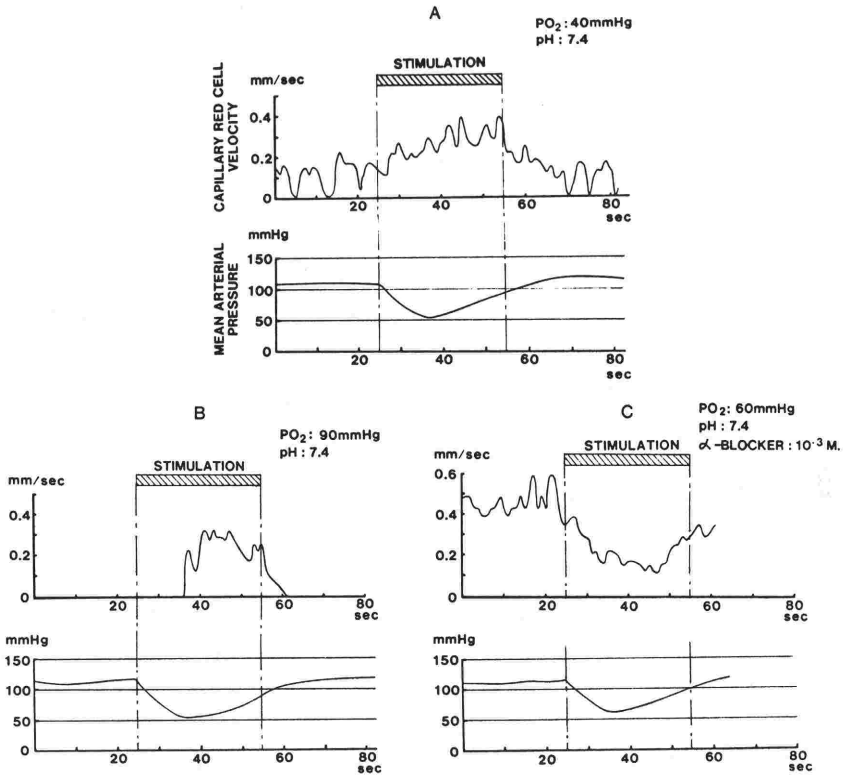
第3図 頸動脈洞神経刺激時の毛細血管赤血球流速および血圧の応答

2) 実験結果

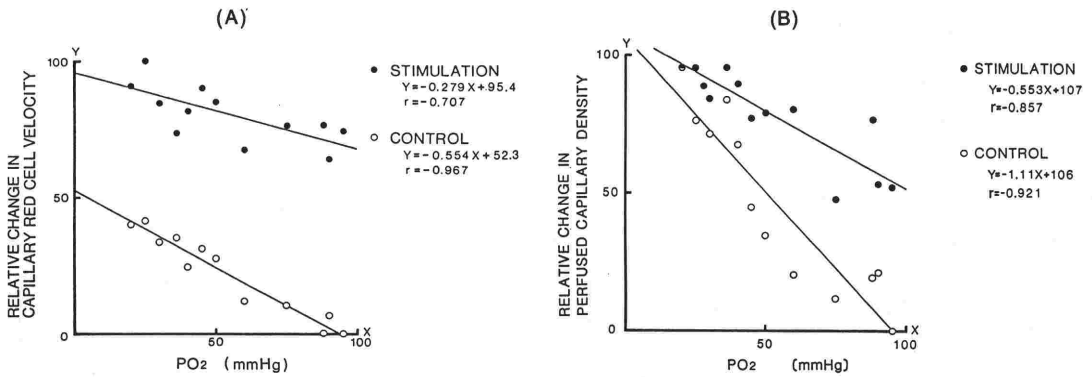
第3図に、組織酸素分圧 25 mmHg に於ける毛細血管赤血球流速と、頸動脈洞刺激によるその変化の1例を示す。刺激前のコントロール状態でも、赤血球は一定でなく、ほぼ周期的な変動を示す。その周期は、血圧の呼吸性変動からわかる様に、それより長く約 0.1~0.3 Hz 程度である。頸動脈洞神経刺激によって、血圧は急速に下降し、10秒程度たつて徐々に回復するが、毛細血管赤血球流速は、周期的変動を伴いながら上昇し、刺激停止によって元に戻る。刺激中は開存毛細血管密度の

上昇も観察される。

第4図に、組織酸素分圧 (pO₂) を 40 mmHg, 90 mmHg と変えた場合及びα-遮断剤 (phenoxy benzamine, 10⁻³M) の局所灌流添加状態における頸動脈洞神経刺激の効果を示す。pO₂ がほぼ生理的状态である 40 mmHg の時の反応(A)は、第3図の 25 mmHg の場合の反応とほぼ同じである。pO₂ が 90 mmHg の時(B)は、刺激前は開存毛細血管がほとんどなく、赤血球の流動も観察されない。神経刺激を開始すると、ほぼ10秒程遅れて毛細血管のうち開存するものが認められ、赤血球の通過



第4図 各種組織酸素分圧における頸動脈洞神経刺激時の毛細血管赤血球流速および血圧の応答



第5図 組織酸素分圧とコントロール時および頸動脈洞神経刺激時の赤血球流速(A)と毛細血管開存密度(B)の関係

が記録される。刺激終了によって、赤血球の通過も再び停止する。一方、 α -遮断剤の局所投与時(C)では、細動静脈の拡張によって、コントロール状態でも赤血球流速は速く、毛細血管密度もほぼ最大である。頸動脈洞神経刺激を開始すると、赤血球流速は低下するが、これは下段に示される動脈圧低下の受動的効果であると考えられる。

第5図に実験結果の要約を示す。赤血球流速、毛細血管開存密度のそれぞれについて、最大血管拡張時との相対値として示してある。赤血球流速(第5図A)は、コントロールの非刺激時にも pO_2 の上昇によってほぼ直線的に減少するが、神経刺激は総体的な流速上昇をもたらすものの、その効果は pO_2 のレベルによって変化する。この

現象は、第5図Bの毛細血管開存密度の結果でより明らかである。開存密度の pO_2 に対する勾配は、コントロールと刺激時で大きな差を見せる。いずれも、 pO_2 の高い時に自律神経トーンス変化の効果が大きいことがわかる。

これらの結果は、微小循環系の局所代謝性調節と中枢自律神経性調節の間には、単なる相和的效果ではなく、明らかな相乗効果が存在することを示している。これは、中枢性の一様な末梢循環に対する司令が局所の酸素供給状態に合う様に調整され、全体として合理的に調節される事を示唆する興味深い現象と考えられる。

毛細血管網・組織酸素供給効率：

前節で、組織の pO_2 が微小循環調節の重要な要因であることを示したが、微小循環の構造或いは毛細血管網の構築が、組織への酸素供給にとって、重大な影響を持つことは言うまでもない。次に生体内の毛細血管-組織系の構築が、酸素輸送の効率を最大にする極めて効率的な構造を持っている事を、人の骨格筋のデータを基に、理論計算した結果から述べたい。但し、数式導出の詳細は、拙論文²⁾にゆずり、ここでは概略にとどめる。

1) 計算モデル

骨格筋の毛細血管構築は比較的単純である。細

動脈から分岐した毛細血管は、筋線維に平行に、ほぼ均等な間隔で走行しているの、拡散による毛細血管筒からの酸素供給は、第6図Aの様な Krogh の円筒モデルで計算出来ることが知られている。組織円筒と毛細血管半径 (R_k, R_c) と組織酸素消費率 (qO_2) 及び毛細血管内酸素分圧 (P_o) が与えられた時の組織内酸素分圧 (P_t) は、図中の Krogh-Erlang の式で与えられる。D, α は組織内酸素拡散係数及び溶解度を示す。

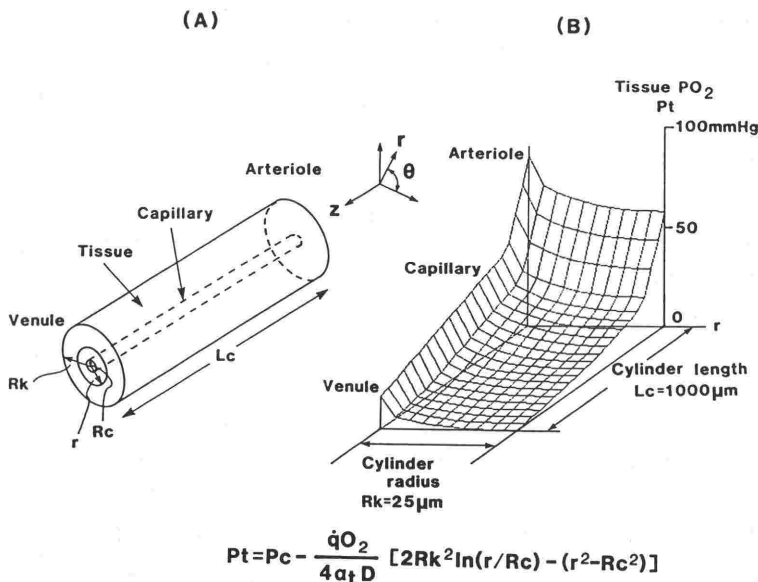
第6図Bは、その計算例であるが、この図からわかるように、組織内酸素分圧は、組織円筒の外縁で、毛細血管の静脈端に近い所ほど低い値を示す。従って、組織が酸素欠乏を起こさない最大の組織半径 (R_m) は、静脈の酸素分圧を (P_v) として、

$$P_v = [qO_2 / (4\alpha D)] [2R_m^2 \ln(R_m/R_o) - (R_m^2 - R_o^2)] \quad (1)$$

を満たす。ここで、Fick の原理を適用すると、毛細血管血流 (F_c) と動静脈血酸素濃度差 ($Ca - Cv$) を用いて、

$$F_c(Ca - Cv) = qO_2 \pi (R_m^2 - R_c^2) L_c \quad (2)$$

と書ける。Lc は毛細血管長である。ここで、静脈酸素濃度 (C_v) と(1)式の酸素分圧 (P_v) の関係は、第7図Aに示す血液の酸素解離曲線で与えられる。図中の様な折線グラフ近似をすると、簡単



第6図 Krogh の円筒モデル(A)および Krogh-Erlang の式による組織内酸素分圧分布の計算例(B)

な直線関係で近似出来る。従って、生理的な定数 (α , D , R_c , L_c , Ca) が与えられると、最大組織半径 (R_m) は、組織酸素消費率 ($\dot{q}O_2$) と毛細血管血流量 (F_c) の関数として決まることになる。

所で、毛細血管血流量 (F_c) は、筋血流量 F_o と総毛細血管数 (n) によって、 $F_c = F_o/n$ となり、最大筋組織量 (M_m) と酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) は、

$$M_m = n\pi(R_m^2 - R_c^2), \quad \dot{V}O_2 = \dot{q}O_2 M_m \quad (3)$$

で与えられる。従って、 M_m と $\dot{V}O_2$ は、筋血流量 (F_o) と酸素消費率 ($\dot{q}O_2$) が与えられた時、毛細血管数 (n) の関数として決まる。 n が増加すると、 M_m も $\dot{V}O_2$ も増加するが、次第に飽和してある一定の値に近づく。この関係は、筋肉組織内のミオグロビン (Mb) による促進拡張の効果⁵⁾ を、第7図Bの飽和曲線のように折線近似して計算しても大きな差はない。

一方、毛細血管数 (n) が大きくなると、血流を供給する血管系の構築が複雑になり、これを維持するエネルギー消費も多くなる。この消費エネルギーを評価関数 (CF) として計算するには、我々が提唱した最小容量モデル⁶⁾ が都合がよい。このモデルによると、評価関数 (CF) は、

$$CF = \Delta PF_o + \lambda V_b \\ = \Delta PF_o + \lambda k [n^2 (\Delta Pa R_{ca}^6 + \Delta Pv P_{cv}^6)] / F_o + n \lambda \pi R_c^2 L_c^2 \\ (k = \pi^2/8 \mu, \mu: \text{粘性}) \quad (4)$$

と書ける。ここで、 Δp は血管系の動静脈圧差、 V_b は血流量を示し、 λ は単位量の血液を単位時間維持する生化学エネルギーを表わす定数である。下段の式の導出は、文献²⁾、⁶⁾ にゆずるが、大動脈から毛細血管までの圧力差 (ΔPa)、毛細血管静脈端から大静脈までの圧力差 (ΔPv) 及び毛細血管動静脈端半径 (R_{ca} , R_{cv}) を与えると、 CF

は毛細血管数 (n) の2次関数として計算出来ることになる。勿論、 n が増加すると次第に増加する。

そこで、骨格筋への酸素供給の効率 (η) を組織酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) と血管系の消費エネルギー (CF) との比、

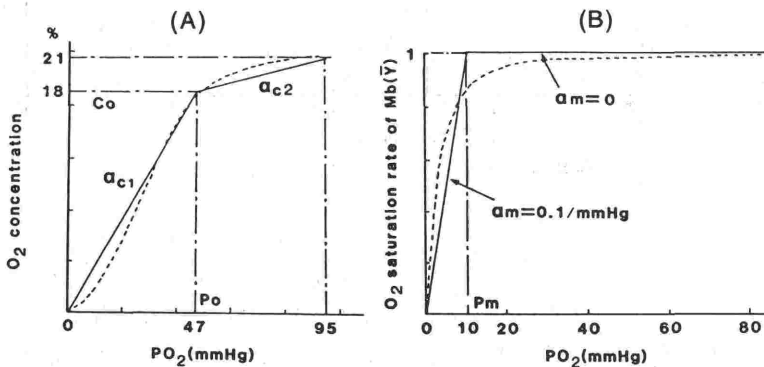
$$\eta = \dot{V}O_2 / CF$$

として定義し、 η の関数として計算すると、ある一定の所でピークを示す $\eta - n$ 関係を得ることが出来る。第1表に、数値計算に用いたパラメータの値を示す。

2) 計算結果

第8図に、効率関数 (η) の計算結果を示す。組織酸素消費率 ($\dot{q}O_2$) と筋血流量 (F_o) については、ヒトの安静時と運動時の計測データを用い⁷⁾、促進拡散のない基本モデルと促進拡散を含むモデルについて計算した。安静時及び運動時のそれぞれに、 n の増加にともなって上昇し、ピークを示した後、減少する効率曲線が得られた。基本モデルと促進拡散モデルとの間に大きな差は見られなかったが、安静時と運動時では、効率最大となる最適毛細血管数 (n_o) に約20倍の開きが見られた。

所で、毛細血管数 (n) を変えると、最大組織半径 (R_m) も変わる。これを計算して、第8図に示してある。Hudlicka⁴⁾ によるとヒトの骨格筋毛細血管密度 (筋の種類によってバラツキがある) から組織円筒半径 (R_k) の正常範囲に推定すると、運動時の最適毛細血管数 (n_o) に相当する最適組織半径と驚く程良く一致する。運動時には、組織内毛細血管が全て開存して、血流を運ぶことが知られているので、実際の毛細血管-組織系構築が、ここで計算した最適モデル系と良く近似出来ていることを示している。

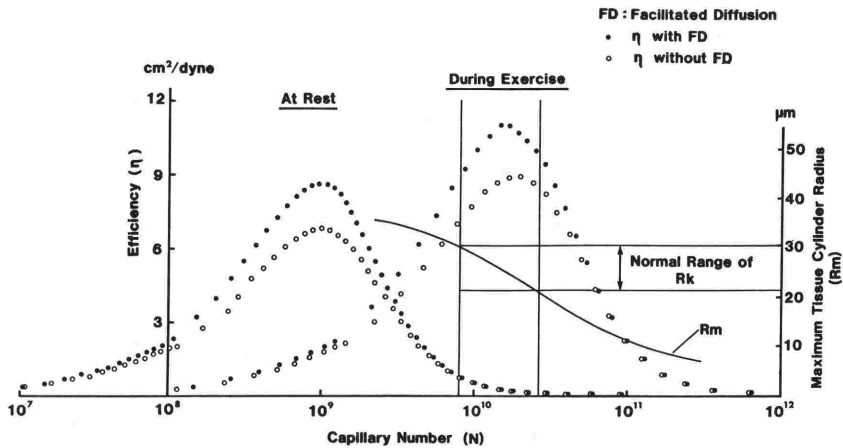


第7図 ヘモグロビン(A)及びミオグロビン(B)の酸素解離曲線

第1表 Physiological Data Used for Calculation of the Efficiency Coefficients

			Ref.
Total muscle flow (Fo) (for 30-kg muscle weight)	At rest	15 ml/sec (0.9 l/min/30 kg)	
	during exercise	333 ml/sec (20 l/min/30 kg)	(1)
O ₂ consumption rate (qO ₂) in the skeletal muscles	At rest	2.78 × 10 ⁻⁵ ml/sec/g (0.05 l/min/30 kg)	
	duing exercise	1.83 × 10 ⁻³ ml/sec/g (3.3 l/min/30 kg)	(1)
O ₂ diffusivity in the tissue (D) (without facilitated diffusion)		1.50 × 10 ⁻⁵ cm ² /sec	
O ₂ diffusivity in the tissue (D') (without facilitated diffusion, Pt < 10 mmHg)*		3.87 × 10 ⁻⁵ cm ² /sec	(2)
O ₂ solubility in the tissue (α ₁)		3 × 10 ⁻⁵ ml/mmHg	
O ₂ content in the arterial blood (Ca)		0.2 ml/ml	
O ₂ partial pressure at the beaking point of Hb dissociation curve (Po)		47 mmHg	
O ₂ content of blood corresponding to Ro (Co)		0.18 ml/ml	
O ₂ solubility of blood for Pc ≤ Po (α _{c1})		3.81 × 10 ⁻³ ml/ml/mmHg	
for Pc > Po (α _{c2})		5.83 × 10 ⁻⁴ ml/ml/mmHg	
Capillary length (Lc)		0.1 cm	(3)
Average capillary radius (Rc)		2.5 × 10 ⁻⁴ cm	(3)
Capillary radius at the arteriolar end (Rca)		2.0 × 10 ⁻⁴ cm	(3)
Capillary radius at the venular end (Rcv)		3.0 × 10 ⁻⁴ cm	(3)
Arteriovenous pressure difference (Δp)		1.33 × 10 ⁵ dyne/cm ² (100 mmHg)	
Arterial pressure drop (Δpa)		8.53 × 10 ⁴ dyne/cm ² (64 mmHg)	
Venous pressure drop (Δpv)		3.20 × 10 ⁴ dyne/cm ² (24 mmHg)	
Blood viscosity (μ)		3 × 10 ⁻² dyne/sec/cm (3 cP)	
Chemical energy coefficient for blood maintenance (λ)		7.1 × 10 ³ dyne/cm ³ /sec	(4)

References. (1) Folkow and Neil, 1971; (2) Wyman, 1966; (3) Wiedeman, 1984; (4) Zamir, 1976.



第8図 効率関数 (η-n 関係) の計算結果

結 語

組織循環と物質輸送について、組織への酸素供給の面から論じた。組織循環は酸素供給状態によって非常に合理的に調節され、余剰の血流配分を

受けにくい様に制御されているし、毛細血管-組織系構築も筋活動が最大になる運動時に、最大効率で酸素が供給される様構成されていることがわかる。組織と毛細血管の物質交換機能は、勿論酸素供給のみでなく、炭酸ガスの排出や水分調節、或

いは、水溶性物質（電解質、糖、蛋白質）等の交換も行っている。しかし、炭酸ガスは、赤血球のみでなく血漿にもよく溶けて運搬が可能でもあるし、水及び水溶性物質の交換は、酸素に比べて少量であるので、酸素供給が満足される場合には、十分機能が果たせる。この様に考えると、組織循環と物質輸送の機能は、酸素供給を効率良く行う様、発達・適応して来たものと見なされるが、今後はこの機能的調節や構築を可能にする生物学的機序の解明に興味を持たれる。

文 献

- 1) Shibata, M. and Kamiya, A.: Microcirculatory responses to carotid sinus nerve stimulation at various ambient O₂ tension in the rabbit tenuissimus muscle. *Microvasc. Res.* **30**:333-345, 1985.
- 2) Kamiya, A., Ando, J., Shibata, M. et al.: The efficiency of the vascular-tissue system for Oxygen transport in the skeletal muscle. *Microvasc. Res.* **39**:169-185, 1990.
- 3) 柴田政廣, 川原田淳, 神谷 瞭: 骨格筋微小循環における血流調節機構の生体顕微鏡的研究. 呼吸と循環, **34**:189-194, 1986.
- 4) Brånemark, P-I. and Eriksson, E.: Method for studying qualitative and quantitative changes of blood flow in skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* **84**:284-288, 1972.
- 5) Wittenberg, J. B.: Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: Roles of myoglobin in oxygen entry into muscle. *Physiol. Rev.* **50**:559-636, 1970.
- 6) Kamiya, A. and Togawa, T.: Optimum branching structure of the vascular tree. *Bull. Math. Biol.* **34**:431-438, 1972.
- 7) Folkow, B. and Neil, E.: *Circulation.* pp. 36-56, 399-416. Oxford Univ. Press 1971.
- 8) Hudlická O.: Development of microcirculation. Capillary growth and adaptation. In "Handbook of Physiology." Sect. 2, pp.165-216, Am. Physiol. Soc. 1984.

* * * * *

* * * * *

* * * * *