

Hypoxia に対する循環制御機構の応答

外 須美夫*

はじめに

Hypoxia とは、血液あるいは組織の酸素量の低下を意味し、古典的には、1) hypoxic hypoxia; (動脈血酸素分圧の減少), 2) anemic hypoxia; (ヘモグロビンの減少) 3) hypoperfusion hypoxia; (血流の減少), 4) histotoxic hypoxia; (組織酸素利用の低下) に分類される。ここでは、hypoxic hypoxia をとりあげ、急性の全身性低酸素血症に対する循環制御機構の応答について述べる。

中枢神経系は酸素不足に対して極めて脆弱であり、短時間の酸素欠乏により神経細胞機能の不可逆的障害が生じる。生体はこの酸素の低下状態に対して複雑な防御反応を引き起こす。呼吸促拍は肺における酸素摂取を増加させようとする呼吸系の反応であるが、同時に循環系の種々な反応が生じる。低酸素血症に対する全体的な循環反応は、脳や心臓といった重要臓器へなるべく多くの酸素を供給していく方向にある。すなわち、心拍出量が増加し、内臓や骨格筋から脳、心臓へ血流分布が変わる。こういった低酸素血症に対する循環反応が循環制御機構のどのような応答によって行なわれているかを検討することが本発表の目的である。まず、われわれの実験結果を示し、続いて低酸素血症に対する神経性、体液性、局所性制御機構の応答について述べる。

急性低酸素血症時の循環変化

—犬を用いた実験¹⁾

動脈血酸素分圧を急激に低下させると、図1に示すように遠心性交感神経の亢進が生じる。交感

神経の亢進に伴い、血圧が上昇する(図1上段)。この記録は人工心肺を用いて心拍出量一定の条件下で行なわれたイヌの実験から得られたものであり、血流が一定であるから血圧の上昇は全末梢血管抵抗の増大を意味する。化学受容器反射の影響を除くと(図1中段)、低酸素血症による交感神

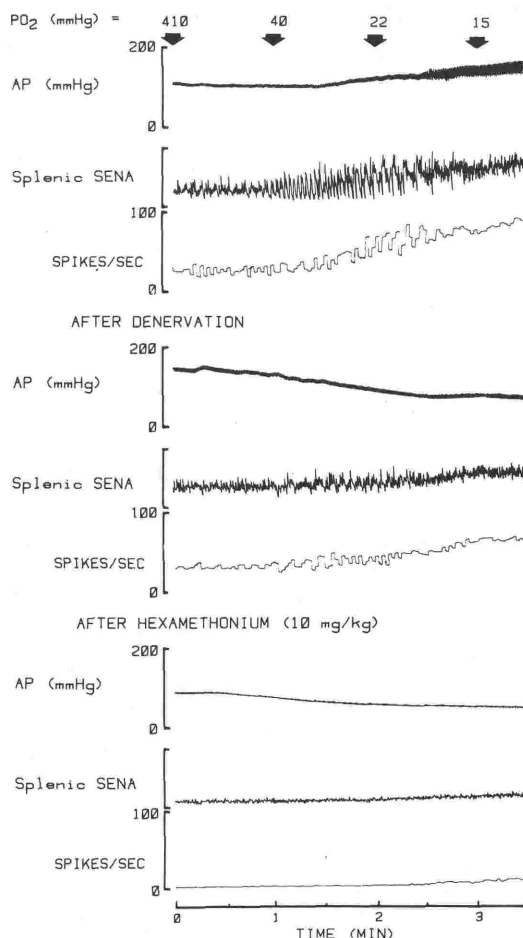


図1 急性低酸素血症による動脈圧、交感神経活動の変化

*九州大学医学部麻酔科蘇生科

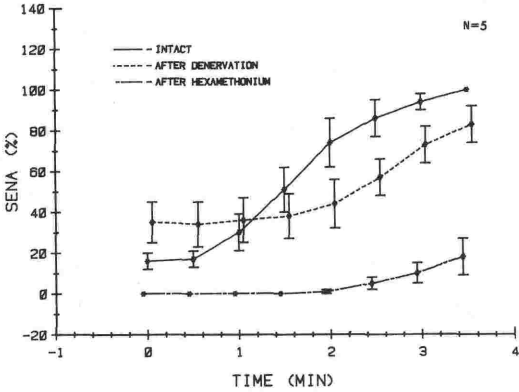


図2 急性低酸素血症による交感神経活動の変化

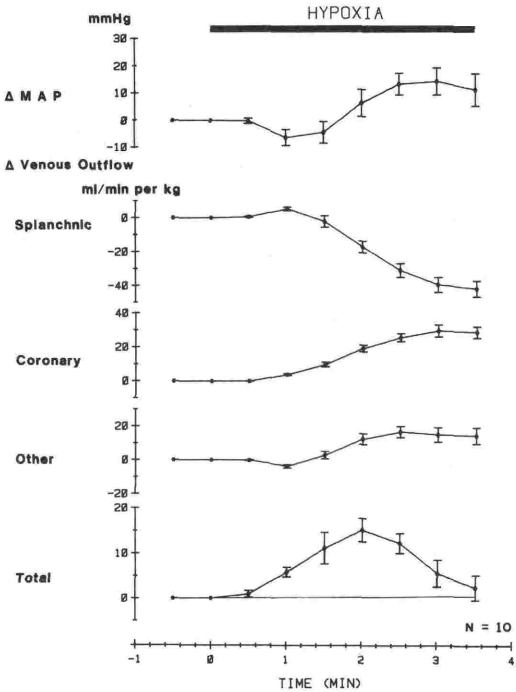


図3 急性低酸素血症による静脈還流量の変化

経亢進の抑制と血圧低下がみられる。また、交感神経節遮断薬（ヘキサメソニウム）で交感神経をブロックすると、低酸素血症による交感神経の亢進は消失し血圧低下のみがみられる（図1下段）。すなわち、低酸素血症による血圧上昇は化学受容器反射を介したものであり、低酸素血症は直接的には抵抗血管を拡張させる作用を持つことがわかる。

図2は、交感神経の変化をまとめたもので対照群では低酸素開始後1分で交感神経活動が亢進し

始め、約3分で最高に達した。この時点の PO_2 は約 20 mmHg であった。なお、低酸素状態をこれ以上持続すると逆に交感神経の抑制がみられた。化学受容器反射除去後は交感神経の亢進は約2分後に始まり、最高値は反射除去前の約80%に達した。このことから、急性の低酸素血症時の交感神経亢進に末梢性化学受容器の刺激以外の中枢性亢進機序が関与していることが示唆される。

図3に内臓循環、冠循環およびそれ以外の血管床からの静脈還流量と総静脈還流量の変化を示す。総静脈還流量（最下段）は急性の低酸素血症により増加し、約 20 ml/kg の容量変化（曲線と基線によって囲まれる面積に相当）が起こる。これは、低酸素血症時に著明な静脈血管の収縮が起こり、体内血管容量が減少し、静脈還流が増加したことを示唆している。この静脈還流増加は低酸素血症時の心拍出量の増加に大きく寄与していると思われる。低酸素血症による容量変化は、動脈圧受容器反射による容量変化の2倍以上に相当し、はるかに強力である^{2,3)}。この容量変化は化学受容器除神経によって約60%減少した。しかし、抵抗血管では収縮反応が除神経によって完全に消失したことと比較すると静脈系の収縮反応は除神経後もかなり残存している。これは、静脈系は低酸素血症による直接の血管拡張反応が弱いためと考えられるが、一方、中枢性の交感神経亢進による血管収縮作用が抵抗血管より容量血管により強いという可能性もある。

図3に示すように、低酸素血症に陥った後約3分半の時点で総静脈還流はほぼ前値に戻っており、容量血管の変化はほぼ終わっている。よって、この時点の静脈還流変化は各循環領域の血流分布を反映すると考えられる。この時点では内臓循環の静脈還流量は大きく低下しており、冠循環の静脈還流量は増大している。すなわち、低酸素血症により、体内血流分布が内臓領域からその他の臓器とりわけ冠循環に移動していることがわかる。化学受容器除神経後、あるいは交感神経節遮断後も体内血流再分布は程度は減弱するものの依然として生じていた。このことより、低酸素血症時には交感神経亢進による血管収縮と直接的な血管拡張の相加作用により体内血流が内臓から心臓や脳へ再分布することが示唆される。

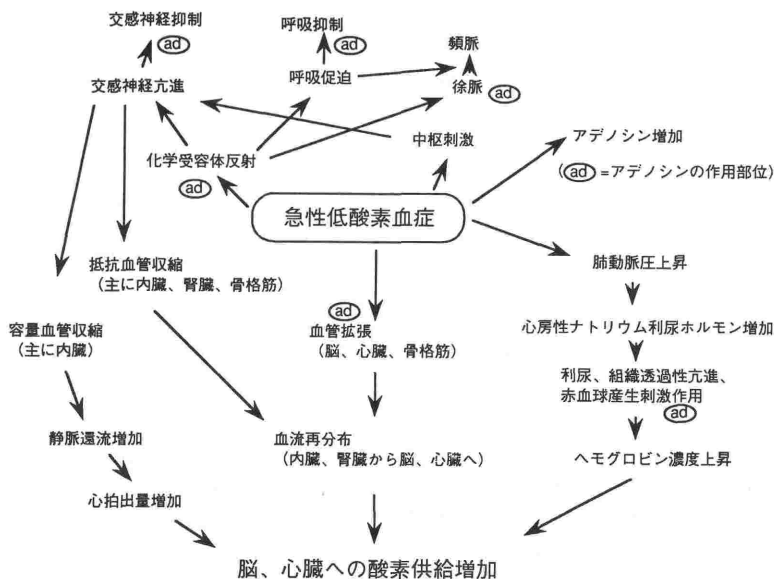


図4 急性低酸素血症に対する循環反応

低酸素血症時の神経性循環制御

低酸素血症に対する神経性調節の主体は化学受容器反射である^{4,5)}。しかし、前述のようにそれ以外の中枢神経刺激作用の関与も大きい^{5,6)}。また、化学受容器反射による呼吸促拍によって肺の伸展受容器が刺激を受けると肺伸展反射が生じる^{5,6)}。低酸素血症による血圧上昇あるいは低下は同時に動脈圧受容器反射を引き起こす。さらに、低酸素血症によって肺血管が収縮すると、肺動脈圧が上昇し心肺圧受容器反射が惹起される。このように各種の神経性循環制御機構が複雑に応答し、中枢での相互作用を経て循環反応が表現される。

化学受容器は頸動脈体、大動脈体にあり、動脈血の酸素分圧の低下を感受する。また、pHの低下、炭酸ガス分圧の上昇が化学受容器の酸素分圧に対する感受性を亢進させる⁴⁾。

化学受容器刺激による神経性の循環調節反応として

- 1) 交感神経の亢進による血圧上昇
- 2) 迷走神経刺激による徐脈

が挙げられる^{5,6)}。交感神経の亢進は臓器により異なり、骨格筋、内臓、腎臓で強い^{5,6)}。交感神経の亢進により、血管抵抗が増大し血圧は上昇する。交感神経の亢進は容量血管を収縮させ、静脈還流が増加する¹⁾。しかし、心臓や皮膚ではむしろ交

感神経の抑制が起こる⁷⁾。また、交感神経の亢進は頸動脈体の血管を収縮させ血流を減少させるため、化学受容器の低酸素刺激を増大させる⁸⁾。このように、低酸素血症による神経性循環制御の応答は化学受容器刺激と中枢刺激作用による交感神経の亢進が主であるが、低酸素血症が持続すると逆に交感神経が抑制されるようになる⁹⁾。

低酸素血症時の徐脈は状況によって左右される。呼吸促拍によって肺伸展反射が起こるとむしろ頻脈になる。だから、麻酔中の調節呼吸の際は、徐脈になりやすく、自発呼吸下では頻脈になりやすい。また、低酸素血症の初期には頻脈になるが、やがて徐脈になるともいわれる。

徐脈反応や時間経過のなかで交感神経の抑制が生じてくるのは、低酸素状態に対して脳や心臓の酸素需要を減らそうとする防御反応であるかもしれない。

低酸素血症時の体液性循環制御

低酸素血症時に起こる体液性反応としては

- 1) カテコールアミンの増加
- 2) 心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP) の増加

が挙げられる^{10,11)}。その他、バゾプレッシンの増加^{12,13)} アルドステロンの低下¹⁴⁾ も報告されている。

血中のカテコールアミンの増加は副腎より放出されることによる。上昇した血中カテコールアミンによって心収縮力の増強，頻脈，内臓血管および腎血管の収縮が起こる。

低酸素血症により血中の ANP が増加するが，これは肺泡ハイポキシアに伴い肺血管抵抗が増大し肺動脈圧が上昇することによると考えられている^{10,11)}。増加した ANP は血管拡張作用と腎臓からのナトリウム利尿作用を持つ。また，増大した肺血管抵抗を減弱させる作用があり，肺動脈圧上昇に拮抗的に働く。これは，右心の後負荷上昇を軽減し心臓に保護的に働く。さらに，ANP は組織毛細管の透過性の亢進および腎からの利尿作用でヘマトクリット値を上昇させるとともに，エリスロポイチエン刺激作用により赤血球の産生を促進するといわれている¹⁵⁾。

低酸素血症時の局所性循環制御

低酸素血症の直接作用として血管拡張反応が起こるが，これは動脈血酸素分圧が 40 mmHg 以下になったときに生じる¹⁶⁾。この血管拡張反応は臓器によって異なり，脳血管，冠血管で強い。骨格筋では中等度の拡張を起こすが腎血管では拡張反応は弱いかむしろ収縮反応がみられる¹⁷⁾。

低酸素血症時の血管拡張のメカニズムとしてアデノシンや K^+ の影響が考えられている。最近では血管内皮由来の弛緩因子といわれる NO の関与も示唆されている¹⁸⁾。化学受容器除神経ラットで NO の産生阻害薬を投与すると低酸素血症時の血管拡張反応が減少するという報告がある¹⁸⁾。しかし，内皮由来の血管収縮物質（エンドセリン）の放出が低酸素で促進されるという報告もあり¹⁹⁾，低酸素血症時の血管内皮の関与は複雑である。

アデノシンは低酸素状態の組織で増加するが，とりわけ，脳，心臓での産生が著明である^{20,21)}。脳では数秒の低酸素でアデノシンが産生されるといわれる。アデノシンは脳血管，冠血管を拡張し，腎血管を収縮させる^{20,21)}。また，全身投与でアデノシンは抵抗血管を拡張させ血圧を低下させるが，容量血管の拡張作用は弱いいため静脈還流の低下は少ないと思われる²²⁾。

低酸素血症時の循環制御機構の相互作用

化学受容器反射は動脈圧受容器反射によって修飾を受けている。動脈圧が低いほど化学受容器反射は亢進する²³⁾。また，中枢性の交感神経亢進も脳の灌流圧が低いときほど増強される¹⁷⁾。

体液性因子の ANP の増加は肺動脈圧の上昇によるが，これは心房圧が上昇し心房が拡大したために ANP が放出されるというわけでは必ずしもなく，肺動脈の伸展受容器反射により中枢を介して心房支配神経を興奮させその結果 ANP が放出されるといわれている^{10,11)}。

アデノシンは低酸素血症が持続した際に生じる呼吸抑制と交感神経の抑制に関与している。これはアデノシンの中枢性作用による²¹⁾。アデノシンの中枢性交感神経抑制作用と洞結節への直接作用は徐脈に関与している。また，アデノシンは化学受容器を刺激するといわれており²⁴⁾，化学受容器でアデノシンの産生が増加することも低酸素血症時の化学受容器反射に関与していると考えられる。アデノシンのその他の作用として腎臓でのエリスロポイチエン産生促進作用が挙げられる²⁵⁾。

カテコールアミンの一種であるドーパミンは化学受容器反射を抑制する²³⁾。臨床で循環維持にしばしば用いられるドーパミンの持続静脈内投与の際は呼吸変化に注意が必要である。

まとめ

神経性，体液性，局所性の循環制御機構の応答が複雑に作用し合い，低酸素血症時の循環反応が表現される（図4）。急性の低酸素血症においては，これらの循環制御機構が統合的に動員され，結果として脳や心臓への血流をなるべく増加させるような方向で循環反応が起きる。化学受容器反射と中枢の刺激による遠心性交感神経の亢進作用と局所的血管拡張作用が循環反応の中心をなす。その結果，静脈還流の増加，心拍出量の増加，内臓血管，腎血管の収縮，脳血管，冠血管の拡張，内臓循環から脳，冠循環への血流再分布が生じる。また，時間経過のなかでは，脳や心臓での酸素需要を減らすような循環制御も働くものと思われる。

参考文献

- 1) Hoka, S., Bosnjak, Z. J., Arimura, H., et al.:

- Regional venous outflow, blood volume, and sympathetic nerve activity during severe hypoxia. *Am. J. Physiol.* 256:H162-H170, 1989.
- 2) Hoka, S., Bosnjak, Z. J., Siker, D., et al.: Dynamic changes in venous outflow by baroreflex and left ventricular distension. *Am. J. Physiol.* 254:R212-R221, 1988.
 - 3) Hoka, S., Bosnjak, Z. J., Seagard, J. L., et al.: Left ventricular reflex control of venous return and systemic vascular capacitance in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66:112-118, 1988.
 - 4) Eyzaguirre, C., Fitzgerlald, R. S., Lahiri, S., et al.: Arterial chemoreceptors. In: *Handbook of Physiology, sec 2. The Cardiovascular System, vol III.* Am Physiol Soc, Bethesda MD, pp. 557-621, 1983.
 - 5) Krasney, J. A., Koehler, R. C.: Neural control of the circulation during hypoxia. In: *Neural Control of Circulation.* Academic Press, pp.123-147, 1980.
 - 6) Korner, P.: Central nervous control of autonomic cardiovascular function. In: *Handbook of Physiology, sec 2. The Cardiovascular System, vol I.* Am Physiol Soc, Bethesda MD, pp. 691-739, 1983.
 - 7) Iriki, M., Simon, E.: Differential autonomic control of regional circulatory reflexes evoked by thermal stimulation and by hypoxia. *Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci.* 51:283-293, 1973.
 - 8) Anad, A., Paintal, A. S.: Oxygen sensing by arterial chemoreceptors. In: *Responses and Adaptation to Hypoxia.* Am Physiol Soc, Oxford University Press, pp. 81-94, 1991.
 - 9) Edelman, N. H., Melton, J. E., Neubauer, J. A.: Central adaptation to hypoxia. In: *Responses and Adaptation to Hypoxia.* Am Physiol Soc, Oxford University Press, pp. 235-244, 1991.
 - 10) Baertschi, A. J., Milton Adams, J., Sullivan, M. P.: Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am. J. Physiol.* 255: H295-H300, 1988.
 - 11) Baertschi, A. J., Teague, W. G.: Alveolar hypoxia is a powerful stimulus for ANF release in conscious lambs. *Am. J. Physiol.* 256:H990-H998, 1989.
 - 12) Share, L., Levy, M.: Effect of carotid chemoreceptor stimulation on plasma antidiuretic hormone titer. *Am. J. Physiol.* 210:157-161, 1966.
 - 13) Heyes, M. P., Farber, M. O., Manfredi, F., et al.: Acute effects of hypoxia on renal and endocrine function in normal humans. *Am. J. Physiol.* 243: R265-R270, 1982.
 - 14) Sutton, J. R., Viol, G. W., Gray, G. W., et al.: Renin, aldosterone, electrolytes, and cortisol responses to hypoxic decompression. *J. Appl. Physiol.* 43:421-424, 1977.
 - 15) Niskanen, E., Baertschi, A. J.: Physiological concentrations of atrial natriuretic factor stimulate human erythroid progenitors in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 156:15-21, 1988.
 - 16) Daugherty, R. M., Scott, J. B., Dabney, J. M., et al.: Local effects of O₂ and CO₂ on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am. J. Physiol.* 213:1102-1110, 1967.
 - 17) Heistad, D. D., Abboud, F. M.: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 61:463-470, 1980.
 - 18) Sun, M., Reis, D. J.: Evidence nitric oxide mediates the vasodepressor response to hypoxia in sino-denervated rats. *Life Sci* 50:555-565, 1992.
 - 19) Masaki, T.: The discovery, the present, and the future prospects of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 13:S1-S4, 1989.
 - 20) Collis, M. G.: The vasodilator role of adenosine. *Pharmacol. Ther.* 41:143-162, 1989.
 - 21) Neylon, M., Marshall, J. M.: The role of adenosine in the respiratory and cardiovascular response to systemic hypoxia in the rat. *J. Physiol.* 440:529-545, 1991.
 - 22) Hoka, S., Siker, D., Bosnjak, Z. J.: Alteration of blood flow distribution and vascular capacitance during induced hypotension in deafferented dogs. *Anesthesiology* 66:647-652, 1987.
 - 23) Abboud, F. M., Thames, M. D.: Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: *Handbook of Physiology, sec 2. The Cardiovascular System, vol III.* Am Physiol Soc, Bethesda MD, pp. 675-753, 1983.
 - 24) McQueen, D. S., Ribeiro, J. A.: Pharmacological characterization of the receptor involved in chemoexcitation induced by adenosine. *Br. J. Pharmac.* 88:615-620, 1986.
 - 25) Fisher, J. W., Ueno, M., Nakashima, J., et al.: Hypoxia and erythropoietin production. In: *Responses and Adaptation to Hypoxia.* Am Physiol Soc, Oxford University Press, pp. 49-62, 1991.