

低酸素血症と循環制御

外 須美夫*

はじめに

低酸素血症とは血液中の酸素量が低下した状態を意味するが、一般的には、動脈血酸素分圧が低下した状態を低酸素血症という。動脈血酸素分圧が低下する原因には、吸入ガスの酸素分圧の低下、低換気、シャント効果の発生があげられる。動脈血酸素分圧の低下すなわち低酸素血症は生体にとって危機的な状況であり、生体は種々の調節系を動員してこの状況を回避あるいは改善しようとする。その第一は、呼吸系の変化であり、低酸素性肺血管収縮や換気量の増加などが生じる。また、低酸素血症により生じる臓器への酸素供給不足に対する防御反応として、複雑な循環制御機構の変化が生じる。循環変化の中心は、心拍出量の増加と心臓や脳といった重要臓器への血流再分布である。本稿では、低酸素血症によって生じる、神経性、体液性、局所性の循環制御機構の応答について述べる。

化学受容器による低酸素血症の感知

- 1) 末梢性化学受容器はどのように低酸素血症を感知するか

生体で低酸素血症を感知するのは化学受容器である。化学受容器は大きく中枢性と末梢性に分けられる。低酸素血症の感知は主に末梢性化学受容器によって行われる。末梢性化学受容器は、頸動脈小体と大動脈小体に存在する。ともに低酸素血症を感知するが、同時に二酸化炭素分圧やpHの変化も感知する。動脈血のPO₂の低下は、頸動脈小体と大動脈小体の求心性神経である頸動脈洞神経、大動脈神経の神経活動の増加をもたらし、そ

の情報は舌咽神経、迷走神経をそれぞれ經由して、延髄の孤束核へ送られる。低酸素血症に対する感受性は頸動脈小体の方が大動脈小体より3~6倍大きい¹⁾。

しかし、頸動脈小体、大動脈小体でどのように低酸素血症が感知されるかということについては現在でもはっきりとわかっていない。頸動脈小体、大動脈小体には2種類の細胞、type I cell (glomus cell) と type II cell (sustentacular cell) が存在し、さらに神経終末が存在する。低酸素の感知はこのうちglomus cellで行われると考えられている。Glomus cellは多くの神経伝達物質を含有しており、低酸素刺激により伝達物質が放出され、それが求心性神経を興奮させるというものである。Glomus cellでの低酸素の感知については、最近、パッチクランプを用いた実験からPO₂感受性のKチャネルの存在が示唆され^{2,3)}、低酸素状態ではこのKチャネルが閉じることによりK電流の抑制が生じ、結果的に細胞の脱分極が起こると考えられている。細胞の脱分極によってCa²⁺チャネルが活性化され、細胞内Ca²⁺濃度が上昇し、神経伝達物質の放出につながるというものである(図1)²⁾。

Glomus cellから求心性神経への神経伝達物質は何かというと、現在のところわかっていない。Glomus cellにもっとも多く含有されているドパミンが伝達物質の候補に挙げたが、むしろ求心性神経の興奮に対して抑制的に働くことから⁴⁾、いまではドパミンは化学受容を単に修飾する物質にすぎないと考えられている⁵⁾。また、その他の含有物質であるアセチルコリンやアデノシン、サブスタンスP、メチオニン-エンケファリンなどに関しても化学受容の伝達物質としての中心的役割は否定的である⁵⁾。

*九州大学医学部附属病院麻酔科蘇生科

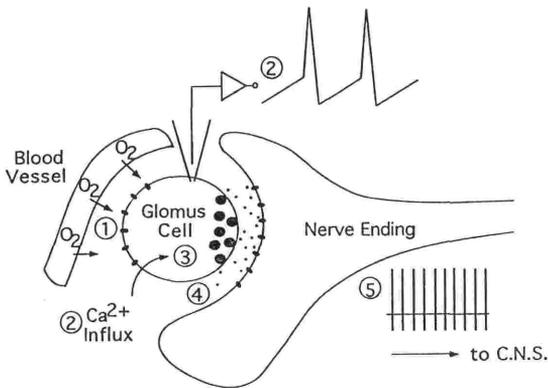


図1 頸動脈小体の Glomus 細胞における低酸素受容のメカニズムの仮説 (文献2)

1. 低酸素により PO_2 感受性 K チャンネルの抑制
2. 細胞の興奮性の増大, 活動電位の発生頻度の増加 (Ca^{2+} の細胞内流入)
3. 細胞内 Ca^{2+} の上昇
4. 神経伝達物質の放出
5. 求心性神経の興奮

このように glomus cell の化学受容のメカニズムには不明な点が多いことから, 低酸素感知は glomus cell ではなくて, 求心性神経の終末自身で行なわれるのではないかという説もある^{6,7)}. Glomus cell は単に遠心性神経の終末であり化学受容を修飾するにすぎないというものである. しかし, その場合にも求心性神経の終末がどのようにして低酸素を感知するかは不明である.

2) 末梢性化学受容体の興奮を修飾する因子

$PaCO_2$ の上昇や pH の低下は低酸素血症による末梢性化学受容体興奮の感受性を増大させる. また, それ以外の修飾因子として遠心性交感神経活動と血圧がある. 遠心性交感神経活動の増加は化学受容体付近の血管収縮を惹き起こし, そのため局所の血流が低下し組織の PO_2 低下を招き, 化学受容体の刺激が増大する⁸⁾. また, 遠心性交感神経の興奮によって神経終末より放出されたノルアドレナリン自身も化学受容体の興奮を増大させる作用を持つ⁹⁾. さらに, 血圧の低下は化学受容体の血流低下を招き, 化学受容体の興奮を増大させる¹⁰⁾.

3) 中枢性化学受容体は低酸素血症を感知するか

中枢性化学受容体は, 延髄の腹外側野, VLM (ventrolateral medulla) 付近に在ると考えられており, これは主に二酸化炭素分圧や水素イオン

濃度を感知する¹¹⁾. しかし, 脳が低酸素状態に陥ると脳虚血反射 (cerebral ischemic reflex) が生じることから, 中枢にも低酸素を感知する機構があると考えられる^{12,13)}. 最近, Sun と Reis は延髄の吻側腹外側野, RVL (rostral ventrolateral medulla) が低酸素血症を感知する部位であることを報告した¹⁴⁾. 彼らによれば, この部位は低酸素血症によって興奮し, 高二酸化炭素血症やアシドーシスでは興奮せず, また, 低酸素によって生じた乳酸や低酸素によって放出された L-glutamate でも興奮しないことから, 低酸素自身が直接的に RVL の神経を興奮させると考えられる¹⁴⁾.

4) 中枢と末梢の低酸素感受性の違い

中枢の低酸素刺激は末梢性化学受容体より低い PaO_2 で生じる^{13,14)}. よって, 低酸素血症発生時の初期の変化は末梢性化学受容体によるもので, 中枢性刺激反応は遅れて出現する. 酸素分圧の低下に対する末梢性化学受容体の興奮は PaO_2 が約 70~80 mmHg で始まる. そして, PaO_2 が 40 mmHg を下回るようになると, 急激に興奮の程度が上昇する. 急激な中枢刺激反応が生じるのはそれより低く PaO_2 が約 20~30 mmHg である^{13,14)}.

化学受容体の興奮がもたらす神経性循環応答

低酸素血症によって惹起された化学受容体反射により, 心臓交感神経の抑制, 心臓迷走神経の興奮, 骨格筋, 腎臓, 内臓, 副腎の交感神経の興奮, 皮膚交感神経の抑制が生じる^{15,16)}. その結果, 徐脈が生じ, 腎血流と内臓血流の減少が起こる (図2)¹²⁾. また, 副腎交感神経の興奮によりカテコラミンが放出されるため, 上昇した血中カテコラミンによって心収縮力の増大, 頻脈, 血管収縮が生じる. 低酸素血症時の内臓血管抵抗の増大の約半分が副腎から放出されたカテコラミンによるものである^{16,17)}. 低酸素血症によって生じる中枢刺激反応は, 脳虚血反射とよばれ, 異常な血圧上昇と徐脈を特徴とする.

低酸素血症により心拍出量の著明な増加が生じるが, その原因としてもっとも大きいのは交感神経の興奮によって生じた静脈血管の収縮, すなわち血管容量の低下とそれによる静脈還流量の増大である¹³⁾. 図3に人工心肺下に行った低酸素血症時の内臓循環, 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した

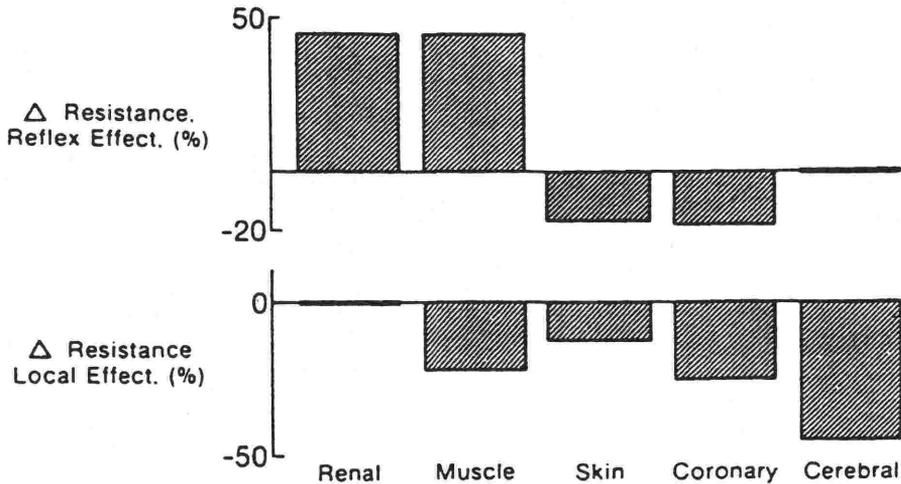


図2 低酸素血症時の化学受容器反射(上段)と局所血管拡張反応(下段)による血管抵抗の変化(文献12)

上段は麻酔下, 人工呼吸中の犬に化学受容器の最大刺激を与えた時で, 下段はPaO₂が30 mmHgの時に得られたデータである。化学受容器反射は腎と骨格筋の血管抵抗を増加させるが, 皮膚血管と冠血管の血管抵抗を減少させる。低酸素による直接的拡張反応は冠血管と脳血管に強く生じる。

13). 総静脈還流量(最下段)は急性の低酸素血症(PaO₂が約20 mmHg)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)が起こった。これは, 低酸素血症時に著明な静脈血管の収縮が起こり, 静脈還流が増加したことを示唆する。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^{18,19}。この容量変化は末梢性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ほとんどないためと考えられる。

化学受容器反射以外の神経性循環制御機構の応答

低酸素によって化学受容器が興奮すると, 呼吸中枢へ情報が送られ, 呼吸促拍を生じる。呼吸促拍により肺の伸展受容器が刺激を受けると, 肺伸展反射が生じる^{17,20}。化学受容器反射によって生じる徐脈に対して, 肺伸展反射は拮抗的に作用し, 頻脈を生じる^{17,20}。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惹き起こす。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, 心肺受容器反射が惹起される。

低酸素血症時の体液性循環制御機構の応答

低酸素血症時の体液性反応としては, カテコラミンの増加, 心房性ナトリウム利尿ホルモン(ANP)の増加が挙げられる^{21,22}。その他に, バゾプレッシンの増加^{23,24}, アルドステロンの低下²⁵も報告されている。血中のカテコラミンの増加は副腎より放出されることによる。低酸素血症による血中のANPの増加は, 肺動脈圧が上昇し心房が伸展することのほかに, 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が興奮することによる^{21,22}。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, エリスロポイエチン産生刺激作用により赤血球の産生を刺激する²⁶。

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が起こる。

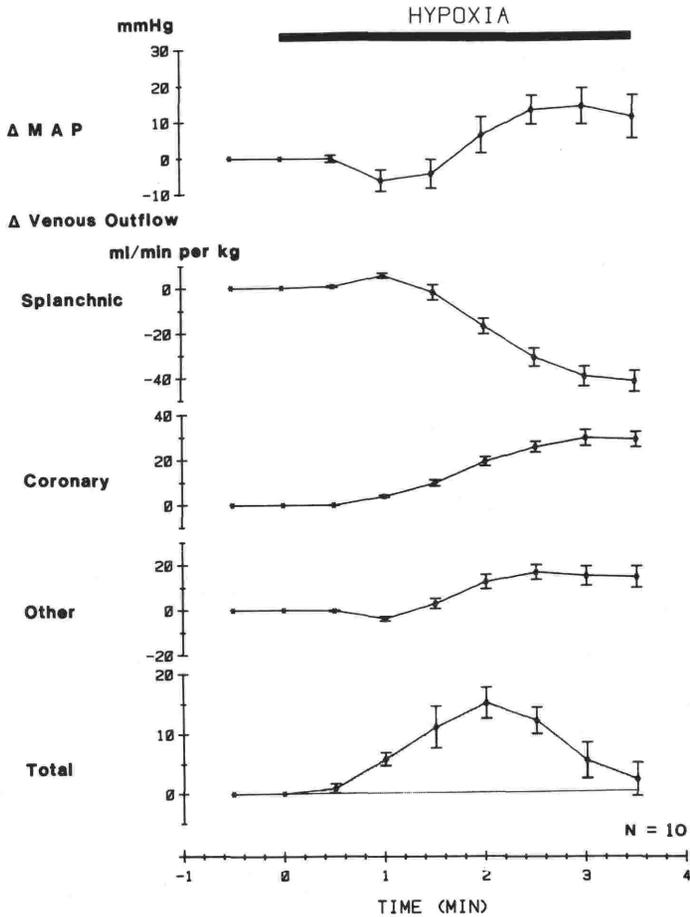


図3 急性低酸素血症時の静脈還流量の変化 (文献13)

人工心肺を用い、心拍出量一定の条件下で内臓循環(splanchnic)、冠循環(coronary)、その他(other)から静脈還流量を別々に測定した。低酸素刺激によって総静脈還流量(total)の増大(曲線と基線に囲まれた部分の面積に相当、約20 ml/kg)が認められた。また、低酸素刺激により血流分布が内臓循環から冠循環やその他の領域に変化していることがわかる。

血管拡張は PaO_2 が 40 mmHg 以下になったときに起こる²⁷⁾。血管拡張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は弱いかむしろ収縮がみられる(図2)¹²⁾。

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^+ の影響があげられる。最近では血管内皮由来の血管拡張物質といわれる一酸化窒素(NO)の関与も示唆されている²⁸⁾。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作用が減少する²⁸⁾。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²⁹⁾、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^{30,31)}。脳では数秒の低酸素でアデノシンが産生される。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^{30,31)}。

低酸素血症の心臓への直接作用として徐脈作用がある。高度の低酸素は洞房結節細胞の静止電位を深くしペースメーカー電位を緩やかにするため、

表1 健常者における低酸素負荷時の循環変化

低酸素血症の程度	心拍数(bpm)	血圧(mmHg)	心拍出量	末梢血管抵抗	筋交感神経活動	文献
PetO ₂ : 47 mmHg (n=22)	82→108	89→106	45%増加	18%減少	N/A	35
PaO ₂ : 40 mmHg (n=35)	73→95	90→90	40%増加	32%減少	N/A	36
SaO ₂ : 82% (n=13)	64→82	85→86	N/A	N/A	40%増加	38
SaO ₂ : 80% (n=6)	66→83	80→80	N/A	N/A	39%増加	39

N/A: not available

心拍数は減少する。

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る。動脈圧が低いほど化学受容器反射は亢進する³²⁾。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¹²⁾。

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³¹⁾。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が徐脈に関与する。また、アデノシンは末梢性化学受容器を刺激する³⁰⁾。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エチン産生促進作用がある³⁴⁾。

カテコラミンの一種であるドパミンは化学受容器反射を抑制する³²⁾。臨床で循環維持にしばしば用いられるドパミンの持続静脈内投与の際は注意が必要である。

ヒトの低酸素血症時の循環変化

以上述べてきたように、低酸素血症時には神経性、体液性、局所性の複雑な循環制御機構が動員されるが、結果として現れる循環変化は、動物の種差、麻酔の有無、呼吸の状況、PaCO₂のレベルなどによって異なる。そこで、ヒトの意識下での低酸素負荷時の循環変化を見てみると(表1)、心拍数の増加(約20~30%)^{35~39)}、心拍出量の増加(約40%)^{35,36)}、末梢血管抵抗の減少(約-20~-30%)^{35,36)}、血圧は不変^{36,38,39)}か上昇(20%)³⁵⁾、遠心性筋交感神経活動の増加(約40%)^{38,39)}が認められる。ヒトにおける低酸素血症時の体内

臓器血流分布に関する明確なデータはない。

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。化学受容器反射による遠心性交感神経の変化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、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。

文 献

- 1) Daly M DeB, Ungar A: Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 182: 379-403, 1966
- 2) Lopez-Barneo J, Benot AR, Urena J: Oxygen sensing and the electrophysiology of arterial chemoreceptor cells. *News Physiol Sci* 8: 191-195, 1993
- 3) Gonzalez C, Almaraz CL, Obeso A, et al: Oxygen and acid chemoreception in the carotid body chemoreceptors. *Trends Neurosci* 15: 146-153, 1992
- 4) Lladós F, Zapata P: Effects of dopamine analogues and antagonists on carotid body chemosensors in situ. *J Physiol (Lond)* 274: 487-499, 1978
- 5) Anad A, Paintal AS: Oxygen sensing by arterial chemoreceptors. In: *Responses and Adaptation to Hypoxia*. Am Physiol Soc, Oxford University Press, 1991, pp81-94
- 6) Mitchell RA, Sinha AK, McDonal DM: Chemoreceptive properties of regenerated ending of the carotid sinus nerve. *Brain Res* 43: 680-685, 1972

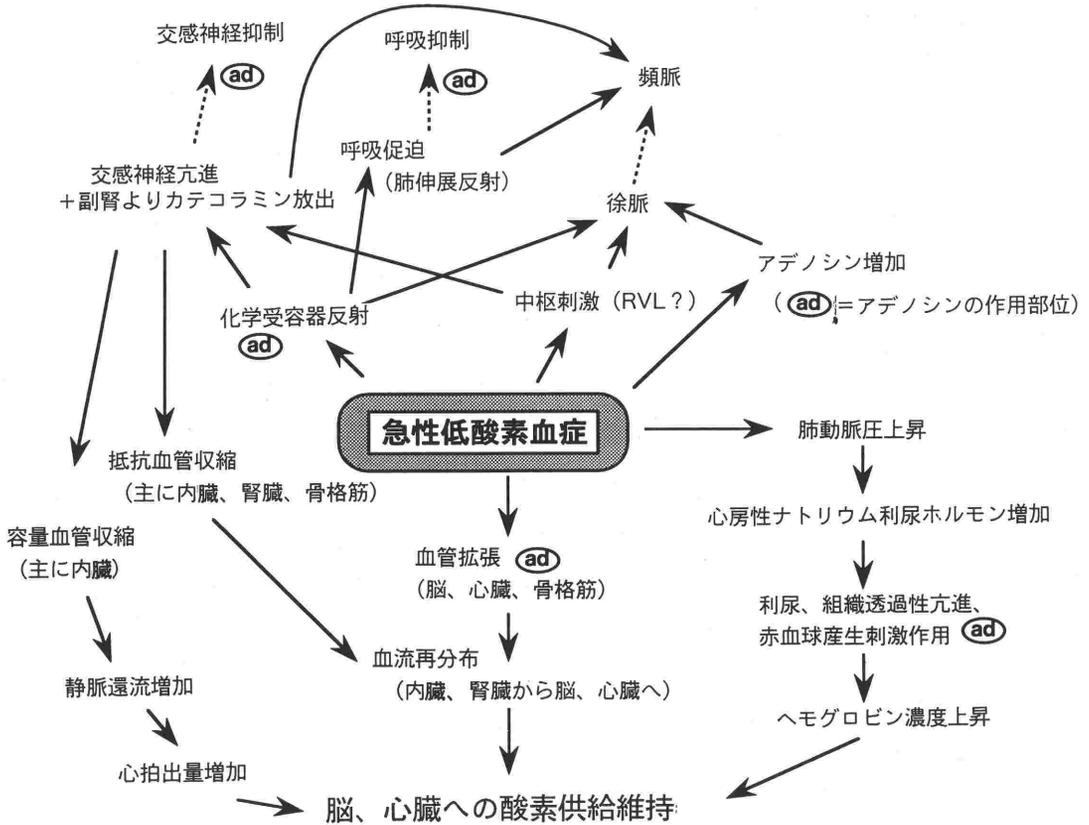


図4 低酸素血症に対する循環応答

7) Sun M-K, Reis DJ : Dopamine or transmitter release from rat carotid body may not be essential to hypoxic reception. *Am J Physiol* 267 : R1632-1639, 1994

8) Paintal AS, Mechanism of stimulation of aortic chemoreceptors by natural stimuli and chemical substances. *J Physiol (Lond)* 189 : 63-84, 1967

9) Eyzaguirre C, Fitzgerald RS, Lahiri S, et al : Arterial chemoreceptors. In : *Handbook of Physiology, The Cardiovascular System III. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, Part 2*, ed. JT Shepherd and FM Abboud. Baltimore : Williams & Wilkins, 1983, pp557-621

10) Landgren S, Neil E : Chemoreceptor impulse activity following hemorrhage. *Acta Physiol Scand* 23 : 158-167, 1951

11) Millhorn DE, Eldridge FL : Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* 61 : 1249-1268, 1986

12) Heistad DD, Abboud FM : Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 61 : 463-470, 1980

13) Hoka S, Bosnjak ZJ, Arimura H et al : Regional venous outflow, blood volume, and sympathetic nerve activity during severe hypoxia. *Am J Physiol* 256 : H162-H170, 1989

14) Sun M-K, Reis DJ : Hypoxia selectively excites vasomotor neurons of rostral ventral medulla in rats. *Am J Physiol* 266 : R245-R256, 1994

15) Iriki M, Simon E : Differential autonomic control of regional circulatory reflexes evoked by thermal stimulation and hypoxia. *Australian J Exptl Biol Med Sci* 51 : 283-293, 1973

16) Korner PI, Uther JB : Reflex autonomic control of heart rate and peripheral blood flow. *Brain Res* 87 : 293-303, 1975

17) 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, 1983, pp691-739

18) Hoka S, Bosnjak ZJ, Siker D, et al : Dynamic changes in venous outflow by baroreflex and left ventricular distension. *Am J Physiol* 254 : R212-R221, 1988

19) Hoka S, Bosnjak ZJ, Seagard JL, et al : Left ventricular reflex control of venous return and systemic vascular capacitance in dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 66 :

- 112-118, 1988
- 20) Krasney JA, Koehler RC : Neural control of the circulation during hypoxia. In : Neural Control of Circulation. Academic Press, 1980, pp123-147
 - 21) Baertschi AJ, Milton Adams J, Sullivan MP : Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol* 255 : H295-H300, 1988
 - 22) Baertschi AJ, Teague WG : Alveolar hypoxia is a powerful stimulus for ANF release in conscious lambs. *Am J Physiol* 256 : H990-H998, 1989
 - 23) Share L, Levy M : Effect of carotid chemoreceptor stimulation on plasma antidiuretic hormone titer. *Am J Physiol* 210 : 157-161, 1966
 - 24) Heyes MP, Farber MO, Manfredi F, et al : Acute effects of hypoxia on renal and endocrine function in normal humans. *Am J Physiol* 243 : R265-R270, 1982
 - 25) Sutton JR, Viol GW, Gray GW, et al : Renin, aldosterone, electrolytes, and cortisol responses to hypoxic decompression. *J Appl Physiol* 43 : 421-424, 1977
 - 26) Niskanen E, Baertschi AJ : Physiological concentrations of atrial natriuretic factor stimulate human erythroid progenitors in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 156 : 15-21, 1988
 - 27) Daugherty RM, Scott JB, Dabney JM, et al : Local effects of O₂ and CO₂ on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am J Physiol* 213 : 1102-1110, 1967
 - 28) Sun M, Reis DJ : Evidence nitric oxide mediates the vasodepressor response to hypoxia in sino-denervated rats. *Life Sci* 50 : 555-565, 1992
 - 29) Masaki T : The discovery, the present, and the future prospects of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 : S1-S4, 1989
 - 30) Collis MG : The vasodilator role of adenosine. *Pharmacol Ther* 41 : 143-162, 1989
 - 31) Neylon M, Marshall JM : The role of adenosine in the respiratory and cardiovascular response to systemic hypoxia in the rat. *J Physiol (Lond)* 440 : 529-545, 1991
 - 32) Abboud FM, Thames MD : Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In : Handbook of Physiology, sec 2. The Cardiovascular System, vol III. Am Physiol Soc, Bethesda MD, 1983, pp675-753
 - 33) McQueen DS, Ribeiro JA : Pharmacological characterization of the receptor involved in chemoexcitation induced by adenosine. *Br J Pharmacol* 88 : 615-620, 1986
 - 34) Fisher JW, Ueno M, Nakashima J, et al : Hypoxia and erythropoietin production. In : Responses and Adaptation to Hypoxia. Am Physiol Soc, Oxford University Press, 1991, pp49-62
 - 35) Serebrovskaya TV : Comparison of respiratory and circulatory human responses to progressive hypoxia and hypercapnia. *Respiration* 59 : 35-41, 1992
 - 36) Kontos HA, Levasseur JE, Richardson DW, et al : Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog. *J Appl Physiol* 23 : 381-386, 1967
 - 37) Sanders MH, Keller FA : Chronotropic effects of progressive hypoxia and hypercapnia. *Respiration* 55 : 1-10, 1989
 - 38) Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al : Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 67 : 2095-2100, 1989
 - 39) Somers VK, Mark AL, Abboud FM : Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 87 : 1953-1957, 1991