

特集

# 内分泌系を介した循環と呼吸の相互関係

奥谷 龍\*

## はじめに

肺臓は静脈血を動脈血化し、心臓は酸素化された血液を全身に駆出するとともに全身から静脈血を受け取るポンプとしての役割を果たしている。これらの臓器は極めて隣接しかつ同じ腔に存在し、絶妙な平衡状態を保つことで生体の恒常性を維持している。しかし、心肺機能を制御するために、内分泌系、交感神経をはじめとする神経系さらに代謝系らが互いに連係していることは言うまでもない。本稿では、循環（心臓）と呼吸（肺臓）の相互関係にいかに関与し、かつ重要な位置を占めているかを、著者の研究成果をもとに考えてみたい。

## 生体反応の発現経路（図1）

生体に血圧低下や低心拍量状態または低酸素状態が負荷されるとそれぞれの受容体は情報を感知し、内分泌系や交感神経にインパルスを送り、その結果、効果器に生体防御反応を惹起する。つまり、この反応系が生体防御機構であり恒常性維持の源となっている。しかし、過剰分泌されるホルモンも心肺機能にとり有益に作用するものもある一方で、障害的に働くものがある（図2）。つまり、二面性を有し、左右のバランスを維持することで心肺機能、ひいては生体のホメオスタシスは維持される。

## ホルモン分泌代謝器官としての重要性

心臓および肺は、内分泌臓器としても重要な働きを有する。表1のごとく、多くのホルモンが心臓あるいは肺で分泌・代謝あるいは不活化される。

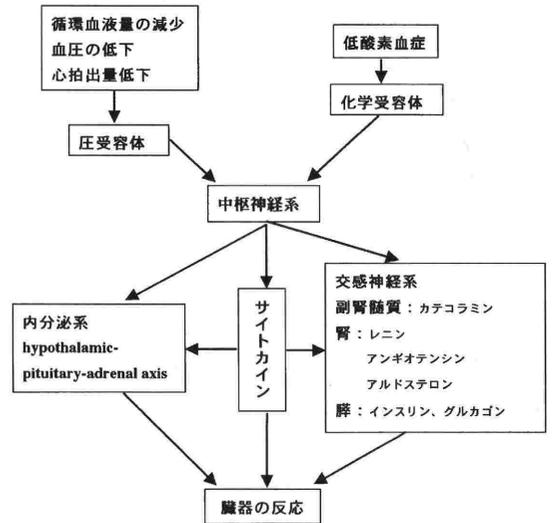


図1 生体反応系とその経路

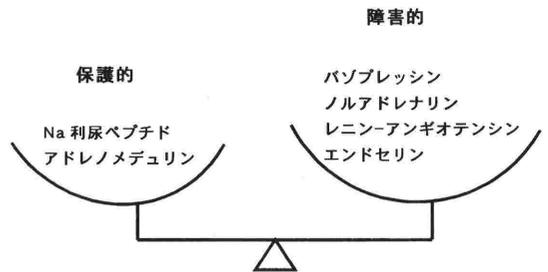


図2 ホルモン作用の二面性

しかし、心肺機能が障害されるとこれらホルモン分泌あるいは代謝異常が惹起されるため血漿内濃度が異常高値あるいは低値を来し、これがさらに心肺機能障害を助長する結果となるため、早期の対応が重要となる。この稿では、多くのホルモンの中よりバソプレッシン (ADH), Na 利尿ホ

\*兵庫医科大学集中治療部

表1 心臓・肺臓でのホルモン分泌代謝

心臓	分泌されるホルモン：ANP BNP ノルエピネフリン アドレノメデュリン
肺臓	分泌されるホルモン：プロスタグランジン アドレノメデュリン 代謝されるホルモン：ブラジキニン セロトニン ノルエピネフリン 変換されるホルモン：アンギオテンシン I

ルモン, アドレノメデュリン (AM) に焦点をあてて記す。

心肺機能と内分泌反応

a. ADH

古くから呼吸不全や心不全の治療のために陽圧人工換気を行うと血圧低下と尿量減少が起こることが指摘され、低酸素が改善されたにもかかわらずドパミン投与や投与量の増量を余儀無くされる症例を多く経験してきた。そのメカニズムとして、陽圧換気に伴う持続的な胸腔内圧の陽圧化に伴う心への静脈還流減少が主因と考えられる (図3)。この場合も、恒常性を維持するために内分泌反応が刺激され、この現象は、心機能が低下あるいは循環血液量が減少した症例では著しく起こる。

体液変化に伴う内分泌反応はADHが最も敏感である (表2) が、陽圧人工換気に伴う内分泌反応としても、古くからADHの分泌亢進が有名である。ここで、著者らのPEEP負荷に伴うADH, 平均動脈血圧, 心拍出量の変化について検討した結果を示す (図4)。CABG術後15症例で循環動態が安定化した時点より暫時PEEPを0→5→10→15 mmHgと上昇させた。PEEP 10 mmHgまでは、循環諸量に大きな変動もなく、そのためかADH分泌亢進は起こらなかったが、PEEP 15 mmHgにすると肺酸素化能は一過性には改善する反面、平均動脈血圧, 心拍出量は低下し、それに相応してADH分泌亢進反応が惹起された。このように、ADH分泌亢進状態になると、尿量の減少や末梢循環不全, 低心拍出状態が起こり、肺鬱血さらには肺水腫へと発展する場合もある。つまり、低酸素改善目的の治療がむしろ低酸素を助長してしま

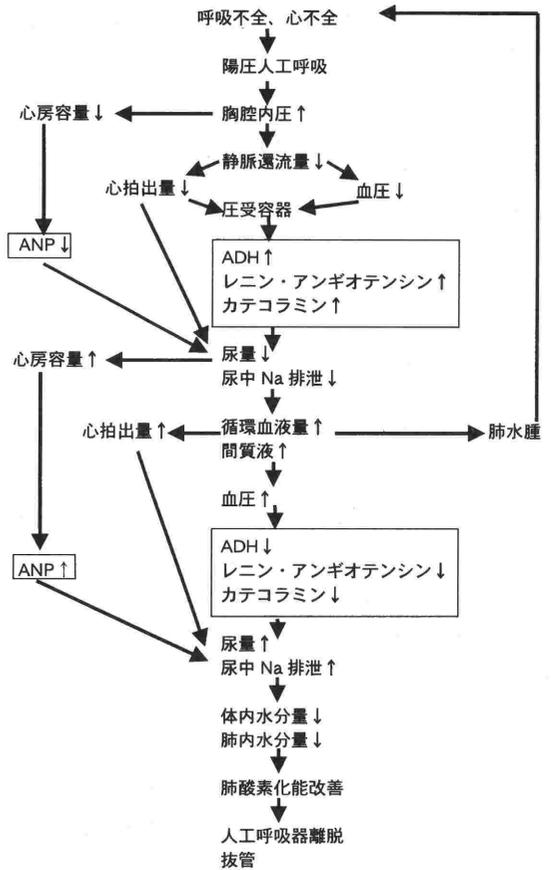


図3 人工換気が心肺機能および内分泌反応に及ぼす影響

表2 体液変化と内分泌反応

	体液量		体液浸透圧	
	減少	増加	低下	上昇
AVP	↑	↓	↓	↑
RAA系	↑	↓		
CA	↑	↓		
ANP	↓	↑		(↓)

AVP: バゾプレッシン  
RAA系: レニン, アンギオテンシン, アルドステロン  
CA: カテコラミン  
ANP: 心房性 Na 利尿ペプチド

う結果となる。

b. Na利尿ホルモン

近年、血管収縮性ホルモンに拮抗作用を有する3種のNa利尿ペプチド-ANP, BNP, CNP-がクローニングされた。その中でも、利尿作用、特に、

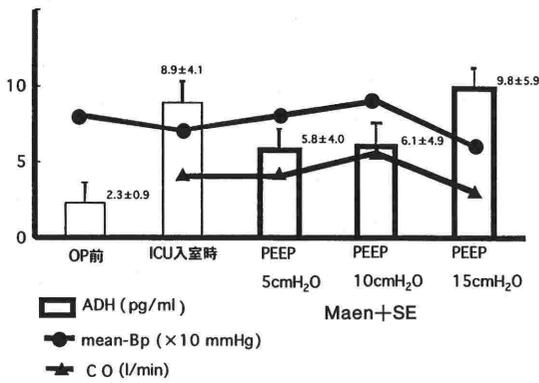


図4 PEEPに伴うADHの変動(自験例)  
—CABG術後15症例での検討—

ANP-0.1 μg/kg/分

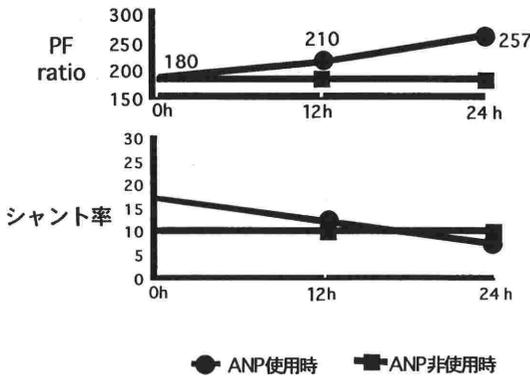


図5 急性呼吸不全でのANP投与の肺機能への影響(自験例8症例)

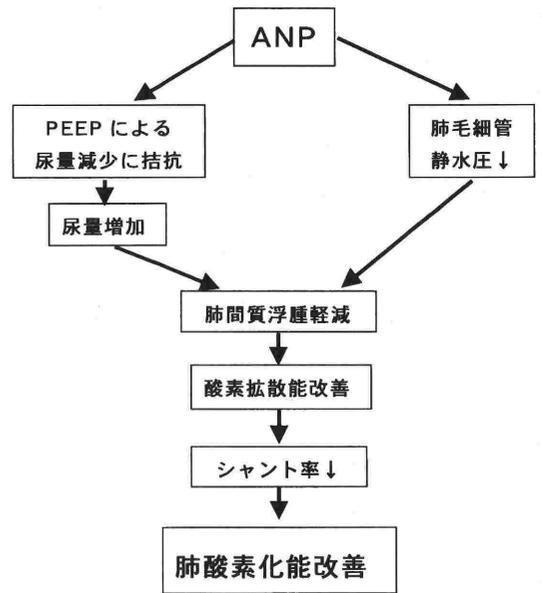


図6 ANPが肺酸素化能を改善する機序

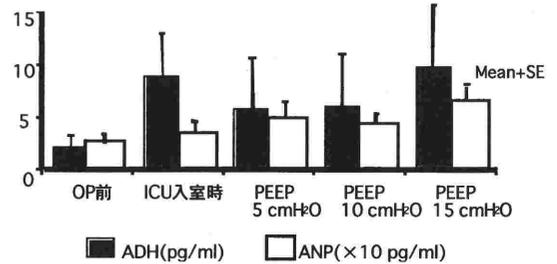


図7 PEEPに伴うADH, ANPの変動(自験例)  
—CABG術後15症例での検討—

Na利尿作用と強力な血管拡張作用を有する心房性利尿ホルモン(ANP)と脳性利尿ホルモン(BNP)について下記に示す。

ANPは心房筋の進展刺激により心房の分泌顆粒から、BNPは心不全時に、主に、心室細胞から分泌されるペプチドである。

ANPおよびBNPは、心不全時に賦活化されるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、ADHや交感神経系などを抑制する、つまりco-counter-regulatorとして働き、心臓の前負荷かつ後負荷を軽減して心機能を改善する。とくに、BNPは心不全時著しく上昇し、その上昇はANPより鋭敏かつ特異性がある。また、呼吸不全の場合では、これら利尿ホルモンが上昇することで、

肺酸素化能も改善する。ここで、外因性ANP製剤を0.1 μg/kg/分で急性呼吸不全症例に投与し、心肺機能に及ぼす影響を検討した(図5)。血圧は著変ないものの、心拍出量の上昇および肺動脈楔入圧の低下をきたし、結果的に肺酸素化能は著しく改善を認めた。その機序は図6に示すように、肺間質浮腫の軽減にあり、ANP投与は肺水腫発症を予防する。陽圧人工換気でPEEP 10 mmHg以上になるとADHの上昇に相応するがごとくANPも上昇し(図7)、この反応はPEEP負荷に伴う尿量減少に拮抗するための合目的的反応と考えられる。しかし、多くの症例で血漿内ANP濃度を測定してきたが、最重症心不全症例では10 ng/mlまでも上昇し、この濃度は正常人に約0.3 μg/kg/分

の ANP 製剤投与時の血中濃度と同程度であり、内因性 ANP の生理的意義が推測できる。

### c. AM

1993年に、北村、寒川らによりヒト褐色細胞腫細胞よりクローニングされた AM は強力な降圧活性ペプチドで、強力な血管拡張作用を有する。AM の産生および分泌部位として副腎髄質が最初に発見されたが、研究が進むにつれ血管壁細胞（内皮および平滑筋細胞）が主であることが判明し、また心、肺、腎など広範な組織でも合成分泌されるホルモンであることが報告されている。ヒト血中 AM 濃度はが心不全、腎不全、呼吸不全や高血圧などの症例で健常人と比較して上昇し、その増加は重症度に正相関する（図8）。

興味深い現象として、肺高血圧症（二次性も含めて）での AM の上昇である。AM は強力な肺動脈拡張作用を有し、肺動脈圧上昇を軽減させる、内因性の活性ペプチドである可能性が想定される。しかし、AM の呼吸器疾患に対する病態生理学的意義についての知見は少なく、今後、慢性閉塞性肺疾患に伴う二次性肺高血圧症の増悪因子として

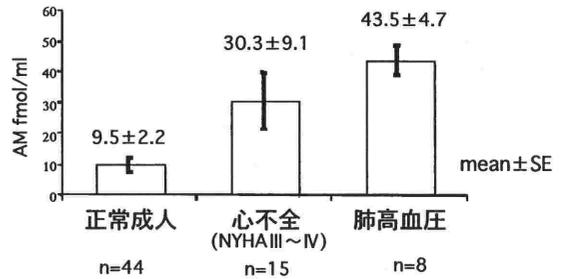


図8 血漿内アドレノメデュリン濃度（自験例）

のアンジオテンシン、エンドセリンなどの活性ペプチドとの相互関係を解明することは、その病因を明らかにする上でも極めて重要である。

### 結 語

内分泌-循環-呼吸系は三位一体の極めて密接な関係下にあることを強調したが、今後、ANP や AM の臨床研究が進めば、循環-呼吸系の相互関係に対する新たな病態生理学的解明ができるものと期待する。