

学 位 論 文 題 名

健常成人の呼吸調節系と呼吸困難感に及ぼす

内因性オピオイドの作用

学位論文内容の要旨

I 研究目的

内因性オピオイドは、痛みの感知あるいは消化管運動などに種々の生理学的作用をもたらす。ストレス刺激によりその分泌が報告されているが、この時ヒトの呼吸調節系に影響を及ぼすか否かはいまだ明らかではない。そこで著者は、高炭酸ガスと低酸素を同時に負荷する強い呼吸ストレスのもとで、換気応答および末梢化学受容器の活動を反映する withdrawal 反応を、内因性オピオイドの拮抗剤であるナロキソン投与の前後で比較し、呼吸調節系における内因性オピオイドの役割をその作用部位を含めて検討した。

呼吸困難感は、種々の呼吸器疾患患者において生活制限因子となる重要な症状である。内因性オピオイドがこの呼吸困難感を軽減しうるか否かは臨床的に極めて興味深い。そこでさらに、高炭酸ガス、低酸素および吸気粘性抵抗を同時に負荷し、換気応答、peak mouth pressure 応答および visual analogue scaling により測定した呼吸困難感を、ナロキソン投与の前後で比較し検討した。

II 対象および方法

1) 呼吸化学調節系における内因性オピオイドの関与およびその作用部位

対象は28名の健常成人、仰臥位にて、マウスピース呼吸下に、吸入気 O_2 、 CO_2 濃度を各々独立に制御し、熱線流量計にて15秒ごとの分時換気量(\dot{V}_E)を、指尖型パルスオキシメータにて動脈血酸素飽和度(SaO_2)を測定した。プロトコールは、呼吸終末炭酸ガス分圧($P_{ET}CO_2$)を安静空気呼吸時より5 Torr 高く維持したまま、呼気終末酸素分圧($P_{ET}O_2$)を、徐々に180 Torr から55Torr へと低下させた (hypercapnic progressive hypoxia)。次に $P_{ET}O_2$ を3分間以上この値に維持した後、被験者が気付かないように、2呼吸だけ100%酸素を吸入させた。以上を、21名の被験者に生理食塩水静注後と塩酸ナロキソン3 mg静注後に各々行ない (ナロキソ

ン実験), 他の7名には各々生理食塩水静注後に2回行なった(対照実験)。Hypercapnic progressive hypoxia に対する換気応答は, SaO_2 と \dot{V}_E を最小二乗法で直線回帰し, その傾き $\Delta \dot{V}_E$ を最小二乗法で直線回帰し, その傾き $\Delta \dot{V}_E / \Delta \text{SaO}_2$ で評価した。末梢化学受容器の活動は, 100%酸素吸入開始から5秒後より20秒後までの平均 \dot{V}_E を求め, その直前3分間の平均 \dot{V}_E から引いた差を withdrawal 反応 ($\Delta \dot{V}_E$) とし, これで評価した。

2) 呼吸ドライブと呼吸困難感に及ぼす内因性オピオイドの作用

対象は11名の健常成人。実験1)の検査装置に加えて, マウスピースの吸気側で差圧トランスデューサにより peak mouth pressure (Pm) を測定した。さらに, 両端に各々, 「呼吸困難感全くなし」, 「考えられる最大の呼吸困難感」と記した10cmの visual analogue scale を用い, 検査中の呼吸困難感を評価させた。実験は2日に分け, 二重盲検法により, 対照検査日には生理食塩水静注後に, ナロキソン検査日には塩酸ナロキソン 3 mg 静注後に換気応答検査を行なった。プロトコールは, 17cmH₂O/L/sの吸気粘性抵抗を負荷した状態で, $P_{ET}O_2$ を55 Torr に低下させて維持し, 次に6分間で $P_{ET}CO_2$ を約60 Torr まで上昇させた (hypoxic progressive hypercapnia)。この時の換気応答および Pm 応答は, \dot{V}_E および Pm がいずれも $P_{ET}CO_2$ と直線関係にあるため, 最小二乗法による傾き $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ET}CO_2$ および $\Delta Pm / \Delta P_{ET}CO_2$ で評価し, 呼吸困難感は, 一定の $P_{ET}CO_2$, \dot{V}_E および Pm に対する値として評価した。

総計は, Student' s t-test を用い, 危険率5%以下を有意とした。

III 結 果

1) 呼吸化学調節系における内因性オピオイドの関与およびその作用部位

平均 $\Delta \dot{V}_E / \Delta \text{SaO}_2$ は, 対照実験の2回の検査において差はなかったが, ナロキソン実験ではナロキソン静注後有意に増大した ($p < 0.05$)。ナロキソン投与に対する反応は個人間で大きくばらついていたため, 21名のうち, 対照実験での2回目の生理食塩水静注による変化の95%信頼区間の上限を越える $\Delta \dot{V}_E / \Delta \text{SaO}_2$ の増加を示した8名を高反応群として抽出した。この高反応群では, その他の対象よりもナロキソン静注前の換気応答が大きかった ($p < 0.01$)。このような高反応群においても, $\Delta \dot{V}_E$ にはナロキソン投与の前後で差はなかった。

2) 呼吸ドライブと呼吸困難感に及ぼす内因性オピオイドの作用

ナロキソン投与は $\Delta Pm / \Delta P_{ET}CO_2$ を増大させたが ($p < 0.05$), $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ET}CO_2$ の増加は統計学的に有意ではなかった。呼吸困難感は, $P_{ET}CO_2$ が55 Torr および60 Torr の時に, 生理食塩水静注後に比べナロキソン静注で大きい傾向があった (各々, $p = 0.06$ および 0.09)。

しかし、同じ \dot{V}_E あるいは P_m のレベルで比較すると、呼吸困難感はナロキソン投与にかかわらず同じであった。

IV 考 察

本研究は、実験 1) より、健常成人において、a) ナロキソンは、hypercapnic progressive hypoxia に対する換気応答を有意に増大させる、b) ナロキシンの効果は個体差が大きく換気応答の前値が大きい者ほど効果大きい、c) ナロキシンの効果は末梢化学受容器を介するものではないことを明らかにした。さらに、実験 2) から、d) ナロキソンは、より強い呼吸ストレスである吸気抵抗を加えた hypoxic progressive hypercapnia に対する呼吸ドライブ反応をほぼ一律に高める、e) 一定の呼吸出力に対する呼吸困難感には影響を与えないことが判明した。

これらより、強い呼吸ストレス下では、ナロキソンにより拮抗される内因性オピオイドの分泌が生じ、それが呼吸出力を抑制すると考えられる。遺伝的に決定されていることが知られている呼吸の化学感受性が高い者ほど、この内因性オピオイドによる呼吸の抑制は強く生じ、内因性オピオイドの分泌も遺伝的な影響を受けている可能性がある。内因性オピオイドは、脳内に広く分布する他、末梢化学受容器である頸動脈体にも証明されている。しかし、末梢化学受容器の活動を示すとされる withdrawal 反応がナロキソン投与により変化しなかったことより、上記の呼吸抑制は中枢性に生じたと考えられる。

コデイン等の麻薬は呼吸器疾患患者の呼吸困難感を軽減するが、同時に呼吸抑制作用も有する。また、内因性オピオイドには痛みの緩和作用も報告されており、その高位中枢を介した呼吸困難感への影響の有無は臨床的にも興味深い。しかし、本研究より、内因性オピオイドはそれにより呼吸出力が低下したことによる減少分以上には呼吸困難感を軽減しないことが示された。

V 結 語

健常成人において、内因性オピオイドは呼吸調節系に関与し、強い呼吸ストレス下で呼吸を中枢性に抑制している。しかし、呼吸困難感を呼吸出力の低下を介する以上に軽減する作用はない。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和
副 査 教 授 小 山 富 康
副 査 教 授 劔 物 修

β エンドルフィンなど内因性オピオイドの呼吸調節系とくに末梢及び中枢化学受容器への作用と呼吸困難への関与を健常成人について調べた。

対象は延べ39人の健常成人で、オピオイド拮抗薬としてはナロキソン 3 mgを静注した。

実験1では、オピオイドの作用部位を調べるために、低酸素負荷中に換気応答及び withdrawal テストを行って、中枢及び末梢化学受容器の役割を分離評価した。この結果、換気応答はナロキソン後有意に増加したが、withdrawal テストには変化がなかった。このことは、内因性オピオイドは主として中枢化学受容器に働き、末梢化学受容器には殆ど作用しないことを物語る。

実験2では、低酸素及び高炭素ガス同時負荷と吸気抵抗負荷を同時に行い、呼吸困難感を定量評価した。同時に peak mouth pressure も測定した。その結果、分時換気量及び peak mouth pressure で標準化した呼吸困難感はナロキソン静注後も不変であった。このことは、内因性オピオイドは換気量を抑制することによって呼吸困難を軽減するが、呼吸困難そのものに対する作用は少ないことを示している。

口答発表に際し、劔物教授からナロキソンを 3 mg使用した根拠、換気応答と年齢との関連、オピオイドを実測したか、ナロキシソンの循環系への影響、COPD への使用の是非につき、また小山教授からオピオイドの換気抑制とガス交換について、J受容器の関与、末梢化学受容器のオピオイドの有無などにつき質問があったが、申請者は概ね妥当に答えたと思う。また劔物、小山両教授には個別に面接を受け、合格との御返事をいただいている。

以上、本研究は健常人における呼吸調節系に対する内因性オピオイドの作用部位を明らかにし、また呼吸困難への関与も追究したもので博士の学位に相当するものと認めた。