

学 位 論 文 題 名

Dyspnea sensation and chemical control
of breathing in adult twins

(成人双生児における呼吸困難感と化学的呼吸調節)

学位論文内容の要旨

研究目的

低酸素及び高炭酸ガス換気応答に反映される呼吸調節系の化学感受性は個体差が非常に大きい、少なくともその一部は遺伝的に決定される。その影響は特に低酸素換気応答に強いとされているが、高炭酸ガス換気応答についてはこれまで一定の見解は得られていない。さらに低酸素及び高炭酸ガス化学感受性の相互作用および吸気粘性抵抗を加えた際の呼吸の代償反応に対する遺伝の影響についてはこれまでよく知られていない。一方いわゆる呼吸困難の感じ方も個体差が非常に大きい、そのばらつきは個人の心肺予備能の差だけでは説明されず、一部は遺伝的に決定されているかも知れない。今回著者らは双生児法を用いて、高炭酸ガス負荷中の呼吸困難感、低酸素及び高炭酸ガス換気応答の相互作用および吸気粘性抵抗代償反応に対する遺伝の影響について検討した。

対象と方法

健常成人双生児 19組、一卵性(以下MZ) 10組(平均年齢 47才)、二卵性(以下DZ) 9組(42才)を用いた。被験者には仰臥位でマウスピースを介して自発呼吸させた。分時換気量、一回換気量、呼吸数、呼気終末O₂、CO₂分圧(以下P_{ET}O₂, P_{ET}CO₂)をモニター

しながら(1)高酸素下($P_{ET}O_2$ 150Torr以上)、(2)中等度低酸素下($P_{ET}O_2$ 50-55 Torr)、(3)高酸素下で吸気粘性抵抗(17cmH₂O/L/sec)を併用、の3条件で高炭酸ガス換気応答を行なった。最初に3%CO₂を吸入させ、その後吸入気高炭酸ガス濃度を漸増した($P_{ET}CO_2$ 60 Torrまで)。この際同時にVisual Analog Scale (以下VAS)により呼吸困難感を定量化させた。 $P_{ET}CO_2$ 増加に伴う分時換気量の増大を直線回帰しその傾きを換気応答値とし、さらに体表面積により体格補正した。呼吸困難感は分時換気量および $P_{ET}CO_2$ に対し直線回帰し、前者はその傾きおよび予測最大換気量の40%におけるVAS値、後者はその傾きおよび $P_{ET}CO_2$ 55 TorrでのVAS値で比較した。呼吸パターンは3%CO₂吸入時ならびに $P_{ET}CO_2$ 55 Torr前後にて一回換気量、呼吸数を比較した。遺伝の影響についての検討は分散分析法を用い、MZ及びDZの組内分散の比(V_{DZ}/V_{MZ})を求め、危険率5%でこの比が1より有意に大である場合に遺伝の影響があると判定した。

結果

高酸素下では吸気粘性抵抗の有無にかかわらず、一卵性と二卵性群間で高炭酸ガス換気応答値の組内分散の有意差を認めず、遺伝の影響は明らかではなかった。一方中等度低酸素下では V_{DZ}/V_{MZ} が有意に1より大きく遺伝の影響が示された($p<0.05$)。抵抗負荷前後での換気応答値の変化率で評価した吸気粘性抵抗代償反応について組内分散の有意差はなく、遺伝の影響は明らかではなかった。呼吸パターンは、3%CO₂吸入時には一回換気量は吸気粘性抵抗併用時のみ($p<0.01$)、呼吸数は低酸素下のみ組内分散の有意差を認めた($p<0.05$)。 $P_{ET}CO_2$ 55 Torrでは一回換気量についてはすべての条件下で組内分散の有意差を認めたが(いずれも $p<0.05$)、呼吸数は低酸素下でのみ有意差を認めた($p<0.05$)。一方高炭酸ガス負荷中の呼吸困難感については3条件下でいずれの指標を用いても組内分散の有意差はなく、遺伝の影響は示されなかった。

考案

低酸素及び高炭酸ガス換気応答に反映される呼吸調節系の化学感受性の個体差は非常に大きい、少なくともその一部は遺伝的に決定すると考えられている。その応答値は比較的個有のものであり、その大小が慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸症候群などの一部の呼吸器疾患の病像、予後などを修飾する可能性が指摘されている。この遺伝の影響は特に末梢化学受容体の感受性を反映する低酸素換気応答に強く、そのばらつきは出生後も年余にわたり維持されることが知られている。一方高炭酸ガス換気応答についてはこれまで一定の見解は得られていない。今回著者らは高炭酸ガス換気応答を2つの吸入酸素濃度で比較し、さらに呼吸パターンに注目することにより、高炭酸ガス吸入に対する一回換気量の応答に遺伝の影響が認められること、呼吸数の応答に対してはその影響は明らかではないが、低酸素を加えることにより認められるようになることを示した。以上の結果は低酸素ばかりでなく高炭酸ガス換気応答もまたその一部が遺伝的に決定されることを示すとともに、化学感受性に対する遺伝の影響が低酸素に対してより強い可能性を裏付ける。一方吸気粘性抵抗に対する呼吸代償反応における遺伝の影響を検討した報告はこれまで皆無で、今回初めてその反応を決定するのは後天的要因が大きいことが示された。

一方呼吸困難感についてはいずれの条件下でも遺伝の影響は示されなかった。呼吸困難の感じ方もまた個体差が非常に大きい、同程度の呼吸機能障害でもその訴え方が様々であるように、そのばらつきは個人の心肺予備能の差だけでは説明されない。今回著者らは健常人を用いて、高炭酸ガス負荷中の呼吸困難感の個体間のばらつきを決定するのは後天的要因が大きいことを客観的に示した。この感覚はあくまで主観的なもので、その感じ方は出生後の体験や本人の性格、あるいは家族や環境の影響などの社会的な要因を通じて形成されるものなのかも知れない。

これまで低酸素及び高炭酸ガス換気応答値は呼吸調節系の化学感受性を比較的純粋に反映すると考えられてきた。しかし実際にはこの応答が脳皮質活動による修飾を受けている可能性が最近指摘されている。呼吸の最適化理論によれば、安静時あるいは負荷時の換気量特に呼吸数はその呼吸活動に伴う呼吸困難感を最小

にするように調節されているという仮説がある。従って今回いずれの条件下でも呼吸困難感に遺伝の影響が認められなかった結果を踏まえると、換気応答値のばらつきの少なくとも一部は呼吸困難による行動性調節のばらつきを反映している可能性がある。高酸素下で高炭酸ガスに対する呼吸数応答に遺伝の影響が示されず、低酸素を加えると明らかとなった事実は、呼吸困難感による行動性調節に対し低酸素の併用により化学的調節系の関与が相対的に優位となったためとの解釈することもできる。

結語

成人双生児を用いた検討により、高炭酸ガス換気応答において一回換気量の応答に遺伝の影響が示された。吸気粘性抵抗に対する呼吸代償反応及び呼吸困難感にはその影響は認められなかった。

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 寺 沢 浩 一

学 位 論 文 題 名

Dyspnea sensation and chemical control of breathing in adult twins

(成人双生児における呼吸困難感と化学的呼吸調節)

目的：低酸素及び高炭酸ガス換気応答に代表される呼吸調節系の化学感受性は個体差が非常に大きい、少なくともその一部は遺伝的に決まると考えられている。この遺伝の影響は特に末梢化学受容体の感受性を反映する低酸素換気応答に強いとされているが、高炭酸ガス換気応答についてはこれまで一定の見解は得られていない。一方呼吸の行動性調節の関与が大きいと考えられる吸気粘性抵抗代償反応及び呼吸困難感に対する遺伝の影響はこれまで報告されていない。

本論文は双生児法を用い、低酸素及び高炭酸ガス換気応答の相互作用、高炭酸ガス負荷中の吸気粘性抵抗代償反応及び呼吸困難感に対する遺伝の影響について検討したものである。対象は健常成人一卵性双生児10組(平均年齢47才)、二卵性9組(同42才)で、高炭酸ガス換気応答検査を1)高酸素下、2)中等度低酸素下、3)高酸素下で吸気粘性抵抗を併用、の3条件で行ない、同時に呼吸困難感を定量化させた。換気応答値は $P_{ET}CO_2$ -分時換気量回帰直線の傾きにより求め、吸気粘性抵抗代償反応は抵抗負荷前後での換気応答値の比で評価した。呼吸困難感は分時換気量及び $P_{ET}CO_2$ を基準として評価した。呼吸パターンは $P_{ET}CO_2$ 55 Torrで比較した。一卵性及び二卵性兄弟間の組内分散の比が1より有意に大である場合に遺伝の影響があると判定した。

結果：高炭酸ガス換気応答値に対する遺伝の影響は高酸素下では吸気粘性抵抗の有無にかかわらず明らかではなく、低酸素の条件下でのみ認めた ($p<0.05$)。吸気粘性抵抗代償反応には遺伝の影響は認められなかった。呼吸パターンについて、一回換気量はすべての条件下で、呼吸数は低酸素下でのみ遺伝の影響を認めた ($p<0.05$)。呼吸困難感にはいずれの条件でも遺伝の影響は明らかではなかった。

結語：健常成人において、高炭酸ガス換気応答値に対する遺伝の影響は低酸素下でのみ認められた。吸気粘性抵抗代償反応及び呼吸困難感にはその影響は明らかではなかった。

口頭発表にあたり、小山（富）教授より後天性要因の兄弟間ばらつきの影響、加齢の影響や低酸素感受性の遺伝の機序について、寺沢教授より呼吸困難感を決める後天性要因の具体例について、藤本教授より双生児の卵性診断、性差、性周期の影響について、斉藤（和）教授より性別の内訳についてそれぞれ質問があった。申請者は概ね妥当に答えたと思う。

また、小山（富）教授、寺沢教授より個別に審査を受け、合格との御返事をいただいている。

本論文は低酸素ばかりでなく高炭酸ガス換気応答もまたその一部が遺伝的に決まることを示すとともに、吸気粘性抵抗代償反応及び呼吸困難感の個体差を決めるのは後天性要因の影響が強いことを初めて報告した。これらの応答が慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患の病態に影響する可能性も指摘されており、本研究は臨床的にも意義あるものと思われる。よって本論文は博士（医学）に相当するものと認めた。