

学位論文題名

持続低酸素負荷時のヒト循環，呼吸応答
—とくに内因性アデノシンの役割について—

学位論文内容の要旨

研究目的

ヒトあるいはネコなどの動物においては，吸入酸素濃度10%程度の低酸素ガスを20-30分間吸入すると換気は最初の数分で最大に達した後に徐々に減少して一定のレベルで安定する．この低酸素換気応答の二相性は主に動物実験の成績から末梢化学受容体を介する換気増大と中枢性の興奮性/抑制性神経伝達物質の変化による換気抑制によって生ずると考えられている．一方，心拍数も低酸素負荷により増加するが，この換気の二相性変化に伴ってどのように変化するかは検討されていない．もし，低酸素負荷中の心拍数増加が肺伸展受容体反射によるとすれば，後半の換気抑制に伴って心拍数も低下するであろう．アデノシンはプリンヌクレオシドで，虚血あるいは高度低酸素で組織内濃度は上昇する．生理活性が高く，呼吸調節に関しても外的投与で換気に影響を与えることが知られている．しかし，ヒトで内因性アデノシンが低酸素負荷時の呼吸循環調節に関与しているか否かは不明である．そこで，本研究は健常者を対象として，まず第一に20分間の低酸素負荷中(動脈血酸素飽和度 $SaO_2=80\%$)の換気及び心拍数の相互作用を解析し，次に低酸素換気・心拍数応答における内因性アデノシンの関与を検討した．

対象と方法

被験者は仰臥位でマウスピースを介して自発呼吸した． SaO_2 が98%から80%に低下するように約6分間かけて徐々に低酸素ガスを負荷し，その後約20分間は呼気終末 PCO_2 を一定に保ちながら， SaO_2 が $80 \pm 1\%$ 以内に維持されるよう吸入気ガス濃度を調節した．

(実験1) 対象は健常若年男性22名．前半の漸減性低酸素負荷に対する換気および心拍数応答の評価は SaO_2 低下に対する換気増加(ΔVE)と心拍数増加(ΔHR)を直線回帰して，その傾き $\Delta VE/\Delta SaO_2$ と $\Delta HR/\Delta SaO_2$ で行なった．持続低酸素負荷中の評価は， SaO_2 が80%に達したのちの最初と負荷最後の各々2分間の平均値を比較した．

(実験2) 対象は健常若年男性9名．ジピリダモール(0.5mg/kg)あるいは生理食塩水のいずれかを前投与し，実験1と同様の低酸素負荷試験を2日間にわたり無作為二重盲検法で施行した．ジピリダモールはアデノシンの細胞内取り込みを抑制し，組織での細胞外アデノシンの濃度を高め，その作用を強めることが期待される．応答の評価は漸減性低酸素負荷については実験1と同様に行ない，持続低酸素負荷中のデータは SaO_2 が80%である初期と負荷中期と負荷最後の各々2分間の平均値で比較した．9名中4名で，さらにジピリダモール投与前にアデノシン受容体拮抗薬であるアミノフィリンの投与(初めに5mg/kg静注し，以後0.5mg/kg/hの速度で維持)を行ない，ジピリダモールの効果が消失するか否かを検討した．

結果

(実験1) 全被験者の平均でみると換気も心拍数も漸減性低酸素負荷後に最大値に達したあと、徐々に低下するいわゆる二相性反応を呈した。しかし、漸減性低酸素負荷に対する $\Delta V_E/\Delta SaO_2$ と $\Delta HR/\Delta SaO_2$ の両者間には相関がなかった($r=0.38$, NS)。持続低酸素負荷時の換気の低下分と心拍数の低下分にも相関がなかった($r=0.31$, NS)。

(実験2) ジピリダモールの前投与は $\Delta V_E/\Delta SaO_2$ を有意に高めた(コントロール -0.35 ± 0.13 l/min/% vs ジピリダモール -0.70 ± 0.25 l/min/%, $p < 0.05$)。一方、持続低酸素負荷中の換気の変化はコントロールでは中期に $90.2 \pm 8.3\%$ 、最後に $78.7 \pm 9.2\%$ と低下したのに対し、ジピリダモール前投与の場合にはそれぞれ $68.4 \pm 4.3\%$ 、 $56.1 \pm 7.2\%$ とより換気の抑制が強く起こった($p < 0.01$, $p = 0.07$)。心拍数についてはジピリダモールは、安静室内気吸入時の値を有意に高めたが(70 ± 3 beat/min vs 85 ± 5 , $p < 0.05$)、 $\Delta HR/\Delta SaO_2$ にも持続低酸素負荷中の心拍数についても、対照とは有意差を認めなかった。なお、血圧はコントロール実験日の低酸素負荷最後の時点で拡張期圧が前値に比較して低値をとった以外には、両実験日とも全く変動がなかった。アミノフィリンの前投薬は被験者4例いずれに対しても、ジピリダモールの換気応答に対する効果(とくに2相性応答)を減弱あるいは消失させた。同様にジピリダモールによる安静時心拍数増加もアミノフィリン前投与は減弱あるいは消失させた。

考察

急性の低酸素負荷に対する心拍数増加は従来より SaO_2 の低下に対して直線的であることが知られている。その機序は肺伸展受容体反射、大動脈小体を介する反射、交感神経系の関与、循環中枢を介する応答等が指摘されているが、主たる機序についての定説はない。また、頸動脈小体を介する反射や洞結節に対する直接効果による心拍数抑制機序も存在する。もしも、この中で肺伸展受容体反射が最も優位に働いているとすると低酸素負荷に対して換気の変化に追従するはずである。本研究の結果は、漸減性低酸素負荷に続く20分間の持続低酸素負荷に対して、心拍数は換気と同様に最高値をとった後、徐々に低下することを示した。しかし、応答のパターンは類似していても、漸減性低酸素負荷に対する応答も持続低酸素負荷時の低下の程度も換気と心拍数の変化には相関が認められなかったことから、低酸素負荷時の心拍数応答に肺伸展受容体反射が最も優位に働いているとする可能性を否定した。

ジピリダモールは常用量でアデノシンの細胞内取り込みを抑制して細胞外アデノシン濃度を上昇させ、結果的に内因性アデノシンの作用を強めることが知られている。一方、組織中のアデノシン濃度は虚血や高度の低酸素血症で上昇することが動物実験によってこれまで繰り返し明らかにされている。さらに、アデノシンは呼吸調節の面では外的に投与すると末梢化学受容体の興奮を強め、脳室内投与により換気を抑制する。本実験の結果は、ジピリダモール前投与により初期の低酸素換気応答が高められ、その後の持続低酸素負荷に対する換気抑制現象が顕著となったことから、内因性アデノシンは低酸素負荷に対して初めに末梢化学受容体を刺激するように働き、その後に中枢において換気を抑制するように作用したと解釈することができる。この解釈は、アデノシン受容体の拮抗薬であるアミノフィリンを前処置することによりジピリダモールの効果が消失したことから支持される。

アデノシンの循環系に対する作用には、末梢血管拡張作用、房室結節の伝導時間延長作用、洞房結節の抑制作用、迷走神経刺激作用などがある。さらに末梢化学受容体を介する間接的な心拍数・血圧調節作用の機序もありうる。本研究でジピリダモール前投与による心拍数の変化が安静時室内気吸入時の値にだけ認められ、低酸素負荷中の変動パターンには影響を及ぼさなかったことは、内因性アデノシンが心拍数制御に関与していないということではなく、むしろ、低酸素負荷中の内因性アデノシンの心拍に及ぼす効果が一方向で

はないということの意味しているかもしれない。

結語

健常者を対象にSaO₂=80%を目標とする漸減低酸素負荷とそれに続く20分間の持続低酸素負荷を行なって以下の知見を得た。

1. 換気と同様に心拍数は初めに最大値をとった後、徐々に低下する。しかし、換気と心拍数の変動には相関がないことから低酸素負荷に伴う心拍数変動に肺伸展受容体反射が主として関与している可能性は少ない。
2. 低酸素換気応答の修飾因子として、内因性アデノシンは末梢性にも中枢性にも関与している可能性がある。
3. 低酸素心拍数応答における内因性アデノシンの役割は一定していない。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和
副 査 教 授 菅 野 盛 夫
副 査 教 授 福 島 菊 郎

学 位 論 文 題 名

持続低酸素負荷時のヒト循環，呼吸応答

—とくに内因性アデノシンの役割について—

一般に酸素濃度10%程度の低酸素ガスを20-30分間吸入すると、換気は最初の数分で最大値に達した後徐々に減少して一定のレベルで安定する二相性反応を呈する。この換気二相性反応は、主に動物実験の成績より末梢化学受容器を介する換気増大と中枢性の興奮性/抑制性神経伝達物質の変化による換気抑制によって生ずると考えられている。心拍数も低酸素負荷により増加するが、動物実験では肺伸展受容体反射が心拍数増加の主因であるとの報告もある。本研究ではヒトで持続低酸素負荷時の心拍数変動が換気の変化に追従するか否かを検討し、低酸素時の心拍数増加への肺伸展受容体反射の関与を検討した(研究1)。動物実験ではアデノシンは高度低酸素で脳組織内濃度が上昇し、低酸素換気応答への関与が示唆されている。そこで内因性アデノシンの持続低酸素負荷時の換気及び心拍数応答への役割をヒトで検討した(研究2)。研究1の対象は健常若年男性22名。動脈血酸素飽和度(SaO₂)80%に低下するように徐々に低酸素ガスを負荷し、その後約20分間はSaO₂を80前後に維持させた。応答の評価は二相性反応の特徴を考慮して、前半のSaO₂を漸減性に低下させた部分(第一相)と持続低酸素を20分間持続させた部分(第二相)に分けて行った。9名にはアデノシンの細胞外の濃度を高め、その作用を強めることが期待されるジピリダモール(0.5mg/kg)あるいは生理食塩水を前投与し、同様の低酸素負荷試験を2日間にわたり無作為二重盲検法で施行した(研究2)。9名中4名にジピリダモール投与前にアデノシン受容体拮抗薬であるアミノフィリンの投与(初めに5mg/kg静注し、以後0.5mg/kg/hの速度で維持)を行ない、ジピリダモールの効果が消失するか否かを検討した。全22名の平均では換気も心拍数も低酸素負荷初期に最大値に達した後、徐々に低下する二相性反応を呈した。しかし、第一相の換気及び心拍数の応答も第二相の換気及び心拍数の減少分にも有意相関がなかった(研究1)。ジピリダモールの前投与は全例で低酸素換気応答を有意に高めた($p < 0.05$)。一方、持続低酸素負荷中の換気の変化はピーク値に対して%値で表すとジピリダモールで中期に有意に減少させ($p < 0.01$)、負荷最後に

はコントロールと有意差がなかった ($p=0.07$)。アミノフィリンの前投与はジピリダモールの第一相、第二相の低酸素換気応答に対する効果を減弱させた。心拍数についてはジピリダモールは、安静室内気吸入時の値を有意に高めたが ($p<0.05$)、第一相及び第二相の心拍数の変動のいずれにも対照と有意差を認めなかった。アミノフィリン前投与は安静時心拍数増加も消失させた (研究2)。本研究をまとめると低酸素負荷を持続させると心拍数は換気と同様に二相性反応を呈するが、漸減性低酸素負荷に対する応答も持続低酸素負荷時の低下の程度も換気と心拍数の変化に有意相関がなかった。ヒトでは低酸素負荷時の心拍数増加に肺伸展受容体反射が主因ではないと結論した。ジピリダモールの前投与により持続低酸素負荷時の換気増大反応が高められ、その後換気抑制現象が顕著となった。さらにアミノフィリン前処置によりジピリダモールの効果が消失したことから内因性アデノシンは低酸素負荷時の換気応答の修飾因子として末梢化学受容器の興奮と中枢性換気抑制の両者に関与している可能性を考案した。ジピリダモールの前投与は低酸素負荷中の心拍数変動パターンに影響を及ぼさなかったことより、内因性アデノシンの低酸素負荷中の心拍数に及ぼす効果が一方向ではないと考案した。

審査にあたって、副査福島教授から、1) 迷走神経を介する肺伸展受容体反射が心拍数を増加させる機序、2) 低酸素換気応答の二相性の解釈について質問があった。次いで副査菅野教授より、1) 標本集団の不均一性、2) 低酸素感受性の決定因子について質問があった。最後に主査川上教授から低酸素換気応答へのアデノシン関与の評価の妥当性について質問があった。これらの質疑に対し申請者は、肺伸展受容体反射で迷走神経を介して心臓抑制性中枢を抑制する機序と呼吸調節中枢への入力血管運動中枢へ放散する機序が存在することを回答した。また他の動物実験で低酸素に対する二相性換気応答の換気の増加部分と減少部分で機序が異なることが示されており、分けて解析することの意味づけを回答した。また標本はランダムに抽出したものであること、低酸素換気応答は個人でばらつきが大きいこと、またその決定因子の一つとして遺伝要因があることを参考文献の引用により回答した。またジピリダモールが低酸素換気応答の増大部分と減少部分の双方に影響を与えた結果に考察を加え回答した。その他の質疑においても申請者は、質問者を概ね納得させる妥当な回答を行なった。

以上より、審査員一同は、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。