シンポジウム 呼吸困難

(5) ガス交換障害と呼吸困難

名古屋大学医学部青山内科

教授 青山進午 講師 佐竹辰夫

SYMPOSIUM ON DYSPNEA

5) IMPAIRMENT OF GAS EXCHANGE AND DYSPNEA

Shingo AOYAMA and Tatsuo SATAKE

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Nagoya University
Nagoya

はじめに

現在のところ、わたくしらは呼吸困難 (dyspnea) がもつ概念には、「sensationとしての認識」と「努力を伴った呼吸反応」の双方が含まれているものと理解している。呼吸困難の認識が発する原因は尚不明というに等しいが、現実にはそれが活動不全の主因を占めている症例は多い。一方、呼吸困難は安静時に乏しくとも、運動、感染合併、代謝亢進などにより増加する特徴も認められている。ここでのわたくしは、呼吸困難における「認識」と「反応」の発生機構を究明するためにまず呼吸困難に関与する諸因子の相互関係を主にガス交換障害の面から考察し、さらに、肺胸郭系のpressureとvolumeの関係をみているに過ぎない。Campbellらのlength-tension inappropriatenessの概念に呼吸機能、すなわち O_2 摂取と CO_2 排泄の概念を導入することにより再評価せんと試みた。わたくしらの考慮とそれに基づく成績は、とくに呼吸困難の概念がもつ「認識」と「反応」との間に介在する「つながり」、または「ずれ」を解明する一助になろう。

A) 呼吸困難度と呼吸機能との関係

Sensationとしての呼吸困難度と生理学的指標

としての呼吸機能検査値との関係を求めた報告は多いが、それらのほとんどは呼吸困難の意識が発現～消失したときの呼吸機能を経時的に追跡したものではない。反面、呼吸困難度が 3° 以内の症例をとれば、少なくとも安静時にはその意識が乏しいから、従つて呼吸困難度を安静時の呼吸機能検査値と対比させてもその病態生理の本質を充分には解明できないであろう。それ故、わたくしらはまず運動負荷試験を行ない、運動中および運動後において呼吸困難の意識が発現～消失した時の呼吸機能の変化を経時的に追究し、さらに安静時におけるガス交換障害の実態を呼吸効率の面から究明することにより、新しい観点から呼吸困難の発生機序を解明せんとした。

a) 心肺疾患の運動負荷試験における分時換気量($\dot{V}_E$)、 O_2 摂取量($\dot{V}O_2$)、 CO_2 排泄量($\dot{V}CO_2$)、 O_2 -脈の連続測定

東独Junkalor製efficiency testerとtelemeter心電計を用いてHugh-Jone'sの運動負荷試験を行なった。その結果、 $\dot{V}_E$ 、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、 O_2 -脈は呼吸困難度の増加に反比例して減少し、とくに呼吸困難度が 4° の例では1～3分で運動中絶の止むなきに至るが、 $\dot{V}_E$ の変化と呼吸困難度の間には一定の

関係を認めなかつた。

b) 閉塞性肺疾患の運動負荷試験における呼吸困難の意識発現と呼吸機能との関係

閉塞性肺疾患には換気血流比の幅広い不均等分布に基づくガス交換障害が存在し、とくに運動時には混合静脈血 O_2 分圧の低下と換気不良肺胞群中の肺血流量増加とが加わつてガス交換障害度が進行する。わたくしらはこの5例に約370kgの運動をさせ、動脈血ガス組成と換気諸量の変化を追究した。その結果は、3分01秒後に呼吸困難が意識されたが、その際 $\dot{V}_E$ は $7.5 \rightarrow 19.4 \text{ l/min/m}^2$ 、 $\dot{V}_{O_2}$ は $201 \rightarrow 714 \text{ cc/min/m}^2$ 、 $\dot{V}_{CO_2}$ は $177 \rightarrow 721 \text{ cc/min/m}^2$ へそれぞれ増加し、動脈血の O_2 分圧は $76 \rightarrow 56 \text{ mmHg}$ へ低下、 CO_2 分圧は $43 \rightarrow 55 \text{ mmHg}$ へ上昇、 pH は $7.400 \rightarrow 7.341$ へ低下し、一方、分時換気仕事量は $117.8 \rightarrow 497.4 \text{ cmkg/min}$ 、1 l当りの換気仕事量は $11.1 \rightarrow 17.8 \text{ cmkg/l}$ へそれぞれ増加を示した。運動中止により4分25秒後に呼吸困難の意識は消失したが、その際、 $\dot{V}_E$ は 13.3 l/min/m^2 、 $\dot{V}_{O_2}$ は 228 cc/min/m^2 、 $\dot{V}_{CO_2}$ は 244 cc/min/m^2 、動脈血の O_2 分圧は 70 mmHg 、 CO_2 分圧は 48 mmHg 、 pH は 7.359 、分時換気仕事量は 173.8 cmkg/min 、1 l当りの換気仕事量は 12.8 cmkg/l を示し、それぞれが運動前の値に戻る途中にあつた。

また、同一症例に同一量の運動負荷を行なつて呼吸困難の意識が発現したときに純 O_2 を吸入させたところ呼吸困難の意識は消失した。この際、 $\dot{V}_E$ は $19.4 \rightarrow 17.8 \text{ l/min/m}^2$ へ減少、動脈血の O_2 分圧は急上昇、 CO_2 分圧は不変～軽度上昇したが、分時換気仕事量は $497.5 \rightarrow 468.0 \text{ cmkg/min}$ と軽度減少、1 l当りの換気仕事量は $17.8 \rightarrow 19.0 \text{ cmkg/min}$ と凡そ不変に止まつていた。

c) 呼吸困難度と安静時における肺内ガス交換障害度との関係

呼吸困難度と安静時の肺胞気～動脈血間 O_2 、 CO_2 分圧較差($A-a \text{ [DO}_2\text{, a-ADCO}_2\text{]}$)をわたくしらの肺胞機能診断図にplotした。その結果は図1のようであり、とくに閉塞性肺疾患で両者の増加は正比例を示した。従つて運動によりはじめて呼吸困難が意識に上る呼吸困難度3～4以内の症例でも、実はガス交換障害が安静時に潜在していることを

Fig. 1. Relationship between dyspnea index and $(Pa-PET) CO_2$, $(PET-Pa) O_2$.

Fig. 2 Uneven distribution of ventilation ($\dot{V}_{Ai}$), perfusion ($\dot{Q}_i$) and ventilation-perfusion-ratio ($\dot{V}_{Ai}/\dot{Q}_i$) in chronic emphysema⁵⁾.

認めた。

d) 呼吸効率からみた安静時における肺内ガス交換障害の実態

全肺胞を呼吸効率が等しい3～4の肺胞群に分け、次に、各肺胞群ごとの O_2 摂取と CO_2 排泄1 cc当りの換気量と血流量とを縦軸、換気血流比を横軸としたdiagramを作製した。その結果は、閉塞性肺疾患を例にとると図2のように、代償性過剰換

Fig. 3 Efficiency of gas exchange due to uneven ventilation-perfusion-ratio in chronic obstructive lung diseases.

気の肺胞群は全肺胞の10%前後に止まるが、全換気量の約 $\frac{1}{2}$ をturn overして換気血流比が5.0以上と著しく高いこと、そして、図3のようにこの肺胞群では O_2 摂取1 cc当りの換気量が健常肺胞群の14ccに比して5倍以上に増加しており、従つてこの肺胞群への換気量、すなわち、全換気量の約 $\frac{1}{2}$ のほとんどが O_2 摂取に対しては死腔と化すようにbehaveしていること、一方、全肺胞群の約70%はわずかに15%前後の換気量をturn overするに止まつて換気血流比が0.2~0.3の換気不良肺胞群を形成し、従つて、この肺胞群を灌流した O_2 不飽和の血液が低酸素血症に基づく換気刺激の主因をなしていることなどがわかつた。

小 括

図4のように、ガス交換障害に基づく血液ガス異常は呼吸中枢の換気刺激を増大し、肺胸郭系に働きかけて換気量($\dot{V}$)を増加させることにより生存に必要な O_2 摂取量と CO_2 排泄量を保とうとする。この際、通常は安静時でも換気仕事量の増加によるoxygen cost of breathingの上昇が併存しており、また、たとえ換気量が増加しても換気血流比の幅広い分布異常は容易に改善せず、従つて、血液ガス所見(X_1, X_2, X_3)は正常化されずに換気刺激の原因となり続ける。すなわち、かかる例では呼吸中枢における換気刺激の増加に見合う

Fig. 4. Schema of regulator of the ventilation with three stimuli principle.

べき肺胸郭系におけるガス交換機能の実効が認められない。また、これらのことは運動負荷試験で一段と明瞭になつた。そこでわたくしらは、この両者の間の不釣り合い関係を考慮する上に、二、三の基礎的実験を追加する必要を認めた。

B) 呼吸中枢における換気刺激 (ventilatory drive) と肺胸郭系におけるガス交換効率 (efficiency of gas exchange) との間の不釣り合い関係 (inappropriateness)

健常例では、血液ガス異常に基づく呼吸中枢の換気刺激が全て肺胸郭系のbellows actionを通じて換気量に反映されうると仮定できる。わたくしらは健常例5例に断面積約38mm²の気道抵抗を附加し、約370kgm/minの運動負荷試験を行なつてガス交換障害を惹起させ、換気刺激の程度と実際に行なわれる換気量との間の不均り合いの定量化を試みると同時に、換気仕事量をも測定することによりpressure-volume inappropriatenessの概念に呼吸機能の実効が関与する程度を明らかにせんとした。

a) 抵抗負荷健常例の運動負荷試験における呼吸困難の意識発現と呼吸機能との関係

抵抗負荷例では2分24秒で呼吸困難が意識されるが、その際、 $\dot{V}_{O_2}$ はintactの189→760cc/min/m²に比して199→690cc/min/m²とやや上昇度が減少を示し、動脈血ガス組成はintactでのおよそ不変に反して O_2 分圧が56mmHg、 CO_2 分圧が58mmHg、pHは7.297となり、 $\dot{V}_E$ がintactの15.6l/min/m²に

比して 10.2 l/min/m^2 に止まるにも拘らず、分時換気仕事量、 1 l 当りの換気仕事量はintactの $66.4 \rightarrow 284.4\text{ cmkg/min}$, $7.6 \rightarrow 12.0\text{ cmkg/l}$ に比してそれぞれ $98.3 \rightarrow 750.0\text{ cmkg/min}$, $12.3 \rightarrow 43.4\text{ cmkg/l}$ と著増を示した。運動中止により5分02秒後に呼吸困難の意識は消失したが、その際、 $\dot{V}_E$ は 7.0 l/min/m^2 , $\dot{V}_{O_2}$ は 258 cc/min/m^2 , $\dot{V}_{CO_2}$ は 247 cc/min/m^2 , 動脈血の O_2 分圧は 76 mmHg , CO_2 分圧は 45 mmHg , pHは 7.339 , 分時換気仕事量は 240.1 cmkg/min , 1 l 当りの換気仕事量は 20.8 cmkg/l を示し、それぞれ運動前の値に戻る途中にあった。

また、抵抗負荷群に同一量の運動負荷を行なつて呼吸困難の意識が発現したときに純 O_2 を吸入させたところ、呼吸困難の意識は消失したが、この際、 $\dot{V}_E$ は $10.2 \rightarrow 9.8\text{ l/min/m}^2$ とおよそ不変、また、動脈血 O_2 分圧は急上昇するが CO_2 分圧は不変〜軽度上昇、分時換気仕事量は $750.0 \rightarrow 526.3\text{ cmkg/min}$, 1 l 当りの換気仕事量は $43.4 \rightarrow 34.4\text{ cmkg/l}$ と軽度減少に止まっていた。

b) 血液ガス組成の変化に基づくexcess of ventilatory stimuli (単位 l) の測定

健常例に抵抗を附加して行なつた運動負荷試験で、呼吸困難の意識発現があつた時点での血液ガス組成による換気刺激を定量化する目的で、intactの健常例を対象に動脈血 CO_2 分圧を約 55 mmHg に保つた状態で O_2 分圧を低下させながら換気量の変化を連続的に測定した。その結果は図5の

Fig. 5. Ventilation response to acute induced low arterial oxygen tension under isocapnia.

ように、動脈血 O_2 分圧が 70 mmHg を下回ると $\dot{V}_E$ は指数関数的に増加したが、その程度は CO_2 分圧を約 40 mmHg に保つた状態でのそれに比して増加率が著しく、また、 O_2 分圧が 56 mmHg 前後では約 28 l/min/m^2 を示すことがわかつた。これは運動自体による換気刺激の因子を無視しても、実際に達成された換気量約 10 l/min/m^2 を約 18 l/min/m^2 も上回っており、わたくしらはこの差をexcess of ventilatory stimuli (単位 l) と名付け、呼吸中枢と肺胸郭系との間の不均り合いを表わす1つの指標とした。

小 括

わたくしらは、length-tension inappropriatenessの概念を、呼吸中枢における換気刺激と、それに基づいて肺胸郭系が行なう呼吸機能の実効、すなわち「生体の要求する $\dot{V}_{O_2}$, $\dot{V}_{CO_2}$ が換気仕事量の極少状態で保たれること」との間の不均り合いの評価に拡大した。そしてガス交換障害例では、第一に呼吸中枢の換気刺激と肺胸郭系が実際に行なう換気量との間の不均り合いをexcess of ventilatory stimuliの概念で定量化できること、第2にはガス交換障害に基づくasphyxiaの惹起、とくに動脈血 O_2 分圧の低下が 70 mmHg を下回れば換気刺激が指数関数的に増加し、引いては併存する換気力学的制約のためにexcess of ventilatory stimuliを増大させること、第3には、呼吸困難の意識発現には換気仕事量の増大、oxygen cost of breathingの上昇が密接な関係をもつが、それよりもexcess of ventilatory stimuliの増大が致命的に関与すること、などを認めた。

おわりに

呼吸困難 (dyspnea) の定義は人により異なるが、歴史的な流れによれば自覚症状としての「認識」と他覚症状としての「努力を伴つた呼吸反応」の双方が含まれているものと解される。このうち、認識にはHugh-Jone's以来運動能力の大小による評価方法がとられ、我が国でも呼吸困難度として「第1度」は同年令の健常者と同様に労作ができて、歩行、階段昇降も健常者と同様に可能である (がdistressを感じる)。「第2度」は同年令の健常者と同様に歩行できるが、坂道や階段は健

常なみには登れない。「第3度」は平地でさえ健康者なみには歩けないが、自分のペースでなら1 Km以上歩ける。「第4度」は休み休みでなければ50mも歩けない。「第5度」は話をしたり、着物を脱いだり、身の回りのことをするのに息切れがする。——が慣用されてきたが、これらの段階づけは心因性因子の関与により大きく左右されよう。一方、努力性呼吸反応の評価には専ら換気力学的方法、すなわち $\int_0^V P dv$ で表わされる粘性、弾性仕事量の測定が中心となるが、これには無気肺、bullae、その他に基づく完全に閉塞した肺胞群、換言すれば $V=0$ の肺胞群が行なうenergy消費を正確に反映し得ない憾みがある。

Campbellらは最近、各種の呼吸抵抗を負荷し、それらの各々が意識に与える異常性を研究に得た成績をもとに、「認識」と「反応」とを統合する概念としてlength-tension inappropriateness説を提案し、胸腔内圧(P)の変化に見合うべき換気量(V)が得られないとき、その不均り合いの意識が皮質下～皮質に上ること、それは呼吸中枢の周辺から上ることもあるし、胸壁その他から直ちに皮質へ及ぶこともあること、また、この概念は定量的でなく、定性的に判断すべきこと、などを述べ、この面における理解の進歩に一時期を画した。

Campbellらの概念を拡大解釈したわたくしらの見解によれば、ガス交換障害例では、上述したように血液ガス組成の異常が呼吸中枢の換気刺激を増加しても、既に換気仕事量が増加しているために新たな過剰換気に対しては力学的制約があり、また、たとえそれを押し切つて換気量が増加しても、換気血流比の幅広い分布異常は容易に改善されないで O_2 摂取と CO_2 排泄、すなわち呼吸機能の効率に低下が認められ、とくに運動時にはそれらが著しい。一方、感染合併、喘息発作時などでは、運動中と同様に換気仕事量の著増のみならず血液ガス組成が一段と悪化するために換気刺激の亢進もみられ、従つて益々呼吸中枢の興奮と肺胸郭系が行なう呼吸機能の実効との間における不釣り合いを増大し、これが皮質下～皮質に呼吸困

難の認識として上るものと推定される。

しかしながら、呼吸困難(dyspnea)を一般論として考慮するとき、換気刺激の増加は血液ガス異常のみならず、むしろcomplianceの低下、肺泡内圧上昇、肺循環障害などに基づく反射機構による場合が多く、反面、換気刺激は低酸素および高炭酸ガス血症に対する馴化や高 O_2 、睡眠薬、モルヒネの投与などでは低下することが知られており³⁾⁶⁾、これらはともに呼吸中枢におけるventilatory driveとexcess of ventilatory stimuliを増減することにより、生体全体としての酸素需要量、その他の消長と相俟つて呼吸困難の「認識」を修飾しよう。しかし、若し血液ガス異常そのものが呼吸困難の主因を占める状態にあるならば、既にわたくしが明らかにした²⁾³⁾ように、その閾値は同時に脳にmental blockを、心臓には冠不全症状を惹起しうる範囲に入っており、従つて、生体にとりその「認識」と「反応」とは誠に重大な警告を示しているものといえよう。

協同研究者 飯田幸雄、大林秀幸、高橋順也、水谷明、臼井明生、飯田威夫、竜華一男

文 献

- 1) 青山進午、佐竹辰夫ほか：心肺機能と呼吸困難度との関係、日胸誌、3：119, 1965. — 2) Satake, T.: Cardiac and pulmonary responses in men under hypoxic conditions. Int. J. Biometeor., 11: 129, 1967. — 3) 佐竹辰夫：低圧（低酸素）環境と呼吸機能の馴化、医学のあゆみ別冊—呼吸生理の基礎と臨床、56, 1966. — 4) 佐竹辰夫：気管支喘息の病態生理、とくに呼吸困難の成因に占めるガス交換障害と血液ガス変化の意義について、アレルギ—、16：683, 1967. — 5) 佐竹辰夫、飯田幸雄ほか：閉塞性肺疾患、とくに慢性肺気腫における肺のガス交換、ならびに換気・血流の不均等分布に関する研究、日胸誌、4：364, 1967. — 6) 水谷明：高炭酸ガス血症の心肺動態、とくに心拍出量に及ぼす影響に関する臨床的実験的研究、日循誌、31：629, 1967. — 7) McIlroy, M.B.: Dyspnea and the work of breathing in diseases of the heart and lungs. Prog. Cardiovasc. Dis. 1：284, 1958. — 8) Dyspnea diagnosis and treatment. edited by Banyai, A.L. and Levine, E.R., F.A. Davis Company. Philadelphia, P.A. 1963. — 9) Breathlessness. edited by Howell, J.B.L. and Campbell E.J.M., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1966. — 10) Emmanuel, G.E. and Moreno, F.: Distribution of ventilation and blood flow during exercise in emphysema. J. Appl. Physiol. 21：1532, 1966.