シンポジウム 呼吸困難

(10) 脳循環の面からみて

東邦大学医学部第二内科

教授 阿 部 達 夫

講師 田 崎 義 昭

SYMPOSIUM ON DYSPNEA

10) CEREBRAL HEMODYNAMICS AND CEREBROSPINAL FLUID IN DYSPNEA

Tatsuo ABE and Yoshiaki TAZAKI

Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

I. 緒 言

呼吸困難は肺と脳との臓器相関を知る上に興味ある病態である。呼吸困難の成因が未だ不明な現在、肺と脳との相関を研究することは、この困難な問題を解決する一つの道と考える。肺と脳との関連性は、“肺から脳へ”“脳から肺へ”の二つの見方に分けて論ずるのが妥当とされている。“肺から脳へ”の作用は、動脈血ガス組成の変化が中核となると考えられているので、呼吸不全における動脈血ガス組成の変化と脳循環との関連をとりあげ検討した。一方“脳から肺へ”の作用は、換気の中核として行なわれている。近年髄液酸・塩基平衡と換気量調節機構との関係が注目されているので、酸塩基平衡を測定し、呼吸困難における髄液の役割について検討した。

II. 方 法

脳循環は、 N_2O 法により測定し、動脈血は股動脈より、内頸静脈血は内頸静脈上球より採取した。血液 O_2 、 CO_2 含量はVan Slyke-Neill法により、pH、 O_2 、 CO_2 分圧はradiometer microgasanalyserにより37°Cで分析した。

健康青年の動脈血 O_2 、 CO_2 分圧を変化させるためには、過換気、5% CO_2 +95%空気、10%~15%

O_2 、5~7% CO_2 +10~15% O_2 吸入を行なわせた。髄液は安静臥床時、腰椎穿刺にて採取し、直ちにradiometer microgasanalyserを用いて、pH、 O_2 、 CO_2 分圧を測定した。血液、髄液の重炭酸イオンは、Henderson-Hasselbalchの式を用い、pHと CO_2 分圧より算出した。

pK'は温度とpHにより変化するので、血液については、Severinghausら¹⁾、髄液についてはAlexanderら²⁾のnomogramを用いた。

各種ガス吸入後の脳血流量は、吸入前の脳 O_2 消費量を負荷実験中の脳動静脈血 O_2 較差で割り算出した。

III. 成 績

1) 呼吸不全における動脈血ガス諸量の変化と脳循環との関係。

呼吸不全では、呼吸困難を訴えるとともに動脈血 CO_2 分圧の上昇、pHの低下、 O_2 分圧の下降が認められる。動脈血のかかる変化は呼吸中枢に化学的フィードバックとして働き、呼吸性インパルスを増加させるが、一方では脳循環に著しい影響を及ぼしている。そこで動脈血ガス諸量の変化が脳循環にどのような影響を及ぼすかを検討した。

A. Hypercapniaと脳循環

図1. 動脈血CO₂分圧 (PaCO₂) と内頸静脈血CO₂分圧 (PvCO₂) との相関

健康青年で動脈血CO₂分圧 (PaCO₂) を20ないし60まで変化させ、PaCO₂と脳血流量 (CBF) との相関を求めると、両者は有意な正相関を示し ($r=0.78$ $P<0.01$), PaCO₂の上昇によりCBFは直線的に増加することがわかった。動脈血CO₂分圧と内頸静脈血O₂分圧 (PvO₂) との相関も有意で ($r=0.87$ $P<0.01$), PvO₂はPaCO₂が45mmHg以上に増加すれば、正常範囲 (35.7 ± 6.89) を超えて著しい上昇を示す。動脈血CO₂分圧と内頸静脈血CO₂分圧 (PvCO₂) との間にも図1に示す如く有意な正相関があり ($r=0.72$ $P<0.01$), PvCO₂はPaCO₂が45以上になつてもほぼ正常範囲 (49.5 ± 9.21) に留まつている。

すなわちhypercapniaでは脳血流量、内頸静脈血O₂分圧は著しく増加するが、内頸静脈血CO₂分圧の上昇は軽度である。これは呼吸不全で脳組織がacidosisに陥ることを、ある程度防いでいると考えられる。

B. Hypoxaemiaと脳循環

健康青年で動脈血O₂分圧 (PaO₂) を30ないし110まで変化させ、PaO₂と脳血流量との関係を見ると、PaO₂70以上ではCBFは一定であるが、PaO₂が70以下に低下するとCBFは上昇する。PaO₂と内頸静脈血O₂分圧との関係を見ると、図

図2. 動脈血O₂分圧 (PaO₂) と内頸静脈血O₂分圧 (PvO₂) との相関

図3. 動脈血O₂, CO₂分圧 (PaO₂, PaCO₂) と脳血流量 (CBF) との関係

2に示す如く、PaO₂が70以下に低下してもほぼ正常範囲にとどまつている。すなわち、hypoxaemiaにおいては脳血流量が増加し、内頸静脈血O₂分圧をほぼ正常に保ち、脳組織がanoxiaに陥ることを防いでいる。

C. 呼吸不全における脳循環

図3は健康青年に種々な負荷試験を行ない、PaO₂, PaCO₂とCBFとの関係を示したものである。PaO₂が低下した場合にも、PaCO₂が上昇すれば脳血流量の増加はさらに著明となる。

呼吸不全では、hypoxaemiaとともにhypercapniaを伴なうことが多く、これは脳血流量を著しく増加させ、脳組織anoxiaを防ぐのに役立つ。

正常な脳血管はこのように動脈血中ガス諸量の変化、ことに PaCO_2 に鋭敏に反応して脳血流量を変化させるが、病的状態ではこのような脳血管の反応性は減退している。脳血管障害、老年高血圧症、高令者に5% CO_2 を吸入させても、脳血流量の増加は、若年者に比して減少しており、これを脳血管反応不全と呼んでいる。脳血管反応不全は脳動脈硬化により脳血流量が減少しているときに認められ、あらかじめ内頸静脈血 O_2 分圧の低下、pHの低下を示している例が多い。このような症例がhypoxaemia, hypercapniaに陥ると、内頸静脈血 O_2 分圧、pHはさらに著しく低下し、脳のanoxia, acidosisを起こす。したがって呼吸困難例、ことに脳循環障害の予想される老年者では動脈血ガス、pHのみでなく、内頸静脈血 O_2 、 CO_2 分圧、pHを測定し、脳にせまりつつある危機を予知して、十分な対策を立てることが必要である。表2に呼吸不全13例での内頸静脈血の値を示すが、 $[\text{H}^+]$ の上昇、 O_2 分圧の低下、 CO_2 分圧の増加が認められる。

2) 換気調節と髄液酸・塩基平衡

脳室液の組成が呼吸に影響することは、すでに1950年Leusenにより報告されている。Winterstein, Loeschckeらは第4脳室底にmedullary respiratory chemoreceptorsがあることを認め、それが髄液の $[\text{H}^+]$ 、 CO_2 分圧、 $[\text{HCO}_3^-]$ と密接な関係を示して換気量を調節することを実証した。その後Mitchellらによりchemosensitive areaの部位も明らかにされ³⁾、従来血液組成の変化のみでは説明しえなかつた種々な条件下の換気調節機序も、髄液を考慮に入れることにより次第に解明されるようになった。しかし髄液酸・塩基平衡の臨床については、まだほとんど研究が行なわれていないので、まずその正常値を測定し、呼吸困難例でどのような成績を示すかを検討した。

A) 正常値

健康青年13例の髄液酸・塩基平衡諸量を、5分以内に同時採血した動脈、内頸静脈血の値と比較した。その平均値は表1に示す如くである。髄液

表1. 髄液酸 塩基平衡諸量の正常値

	A (動脈血)	L (髄液)	V (内頸静脈血)
P H	7.404 ± 0.0332	7.282 ± 0.0346	7.357 ± 0.0190
H^+ nM/L	39.44 ± 3.01	52.17 ± 4.35	43.95 ± 1.93
Pco_2 mmHg	40.1 ± 5.37	50.4 ± 5.59	49.5 ± 6.57
HCO_3^- mEq/L	23.75 ± 2.518	20.92 ± 2.549	26.24 ± 3.348

pHは 7.282 ± 0.0346 で、動脈血、内頸静脈血のいずれよりも低く、その各の値と推計学的に有意差を示している。

$[\text{H}^+]$ は髄液 $52.17 \pm 4.35 \text{ nM/l}$ で逆に血液の値より上昇している。髄液 CO_2 分圧は $50.4 \pm 5.59 \text{ mmHg}$ で動脈血よりも有意な増加を示しているが、内頸静脈血の値とは近似している。 $[\text{HCO}_3^-]$ は髄液 $20.92 \pm 2.549 \text{ mEq/l}$ でやはり血中の値より低下している。 O_2 分圧は髄液 $41.9 \pm 5.64 \text{ mmHg}$ で動脈血 94.9 ± 8.84 よりは低く、その差は推計学的にも有意であるが、内頸静脈血 35.7 ± 4.91 との間には有意差はなかつた。髄液酸・塩基平衡諸量と血液のそれとの関係を求めるともつとも有意な相関を示すのは CO_2 分圧であつた。しかも、髄液 CO_2 分圧(PLCO_2)と内頸静脈血 CO_2 分圧との相関($r = 0.858 \text{ } P < 0.01$)は PLCO_2 と PaCO_2 との相関より密接であつた。 $[\text{H}^+]$ 、 $[\text{HCO}_3^-]$ についてはblood-CSF barrierの存在が考えられており、血中 $[\text{H}^+]$ 、 $[\text{HCO}_3^-]$ の変化と髄液のそれらの変動とは必ずしも平行しないことがある。従来髄液酸・塩基平衡の正常値としては諸家の報告が出されているが⁴⁾、健康青年についての測定値、 CO_2 電極を用いての報告、内頸静脈血との対比は行なわれていない。ここに示した髄液の値は動脈血のみならず、内頸静脈血とも関係があり、髄液の酸・塩基平衡諸量は脳循環にも影響され、脳代謝の反映をも示していることを物語っている。髄液の緩衝作用は血液に比して弱く、 $[\text{HCO}_3^-]$ も低いので血中 CO_2 分圧の上昇により髄液の $[\text{H}^+]$ は容易に上昇すると考えられる。steady stateでは

lumbar CSFとcisternal CSFのpH, CO_2 分圧には差異のないことが報告されているので⁵⁾, CO_2 吸入5分後, 腰椎穿刺による髄液のpH, CO_2 分圧の変化を検討したが有意な差異を認めえなかつた。これは髄液のpH, CO_2 分圧は動脈血の変化より遅れて出現するためと思われる。

B) 呼吸困難における成績

表2に呼吸不全13例での髄液ガス分圧, 酸・塩基平衡諸量と, 動脈血, 内頸静脈血の値を一括する。呼吸困難では髄液 CO_2 分圧, $[\text{H}^+]$ の上昇が認められ, $[\text{HCO}_3^-]$ は正常であつた。動脈血, 内頸静脈血にも O_2 分圧の低下, CO_2 分圧, $[\text{H}^+]$ の上昇が認められ, 換気増加刺激は血液, 髄液のいずれにも求めることができる。表3には肺疾患で呼吸困難を訴えるが, 動脈血 O_2 分圧が70mmHg以上の16例の成績を示す

表2. 呼吸困難における髄液酸塩基平衡諸量 ($\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$)

		$\text{PO}_2 \text{ mmHg}$	$\text{PCO}_2 \text{ mmHg}$	$\text{H}^+ \text{ nM/L}$	$\text{HCO}_3^- \text{ mEq/L}$
L 髄液	D	44.0	56.02	55.94	21.54
	N	41.9	50.4	52.17	20.92
A 動脈血	D	54.0	48.68	41.96	27.85
	N	94.9	40.1	39.44	23.75
V 内頸静脈血	D	30.5	59.79	46.73	29.95
	N	35.7	49.5	43.95	26.24

D: 呼吸困難 N: 正常

表3. 呼吸困難における髄液酸 塩基平衡諸量 ($\text{PaO}_2 \geq 70\text{mmHg}$)

		$\text{PCO}_2 \text{ mmHg}$	$\text{H}^+ \text{ nM/L}$	$\text{HCO}_3^- \text{ mEq/L}$
L 髄液	D	47.2	54.92	18.91
	N	50.4	52.17	20.92
A 動脈血	D	37.6	39.81	22.68
	N	40.1	39.44	23.75
V 内頸静脈血	D	52.5	46.36	26.73
	N	49.5	43.95	26.24

N: 正常 D: 呼吸困難

この群では平均動脈血 O_2 分圧は85.6, CO_2 分圧は37.6, $[\text{H}^+]$ 39.81で, いずれも正常範囲にある。また内頸静脈血にも著しい変化はなかつた。髄液 $[\text{H}^+]$ はわずかに上昇し, CO_2 分圧, $[\text{HCO}_3^-]$

は低下し, ことに $[\text{HCO}_3^-]$ は正常群に比し推計学的に有意な差異を示している。

すなわち血中ガス, 酸・塩基平衡諸量に異常のないときには, 呼吸性インパルスの増加は血液成分以外に求めなければならない。このような場合, 髄液酸・塩基平衡に異常を示す例があることは注目すべきである。かかる症例の髄液では $[\text{HCO}_3^-]$ が正常ないし低下し $[\text{H}^+]$ が上昇するという所見を示しており, 16例中5例にこのような所見を認めた。

IV. 考 案

呼吸困難の発生機序が未解決であるということは, 現在臨床的に検査しうる成績で, 呼吸困難を説明することができないということである。これは血液ガス諸量と呼吸困難とが, 必ずしも密接な関係を示さないという事実にも通ずる。しかし, 呼吸困難は O_2 , CO_2 分圧, $[\text{H}^+]$ の変化と何らかの関係があることは容易に想像されるところで, 血液組成以外にも検討がすすめられるべきである。すでにGesellは1925年, 延髄呼吸中枢の酸性化が換気量を増加させることを推定したが, 実証されないまま40年を経過し, Leusen⁶⁾, Laescheke, Mitchellらにより髄液 $[\text{H}^+]$ とmedullary respiratory chemoreceptorsとの関係が実験的に明らかにされ, 再び脚光をあびるようになった。このようにして, 呼吸困難におけるガス, $[\text{H}^+]$ の問題は, 今日では動脈血のみでなく, 髄液およびcerebral interstitial fluidでの変化を考慮に入れて検討されるべきものとされている。脳組織でのガス分圧, $[\text{H}^+]$ は動脈血の値のみでなく, 脳循環, 脳代謝とも密接な関係を示す。さらにmedullary respiratory chemoreceptorsでは髄液組成が直接に影響することも知られている。今回われわれは髄液 CO_2 分圧が動脈血の値のみならず, 脳組織のそれをも反映して変化することを実証した。かくて脳循環は, 脳組織ガス分圧を左右するとともに, 髄液 CO_2 分圧にも作用するものとして呼吸困難で重要な役割を演じていることがわかる。

延髄の呼吸性化学受容器はcerebral interstitial

fluidの $[H^+]$ が上昇すれば刺激されることが明らかにされており、これは髄液中の CO_2 分圧の上昇、 $[HCO_3^-]$ の低下で起こることが知られている⁷⁾。脳循環の化学的調節機序についてはいまだその全貌は明らかではないが、脳血管は動脈血 CO_2 分圧、 $[H^+]$ の上昇、 O_2 分圧の低下、脳組織 CO_2 分圧の上昇により拡張する。

脳血管のこのような反応は、血管壁滑平筋での $[H^+]$ の変化によつて起こり、 $[H^+]$ が上昇すれば脳血管拡張性に、 $[H^+]$ が低下すれば脳血管収縮性に作用すると考えられている。すなわち呼吸中枢も脳血管も $[H^+]$ に鋭敏に反応するものとして共通点をもっている。脳細胞の機能と $[H^+]$ との密接な関係は種々な面より研究されており、脳細胞内 $[H^+]$ を至適範囲に保つために、脳循環を適応させたり、換気量を調節する機序があると考えられる。このような適応が行なわれなくなると、脳の内部環境は障害され、肺性脳症を呈し、やがて意識障害に陥る。Meyer, Gotohらは臨床例につき検討し、内頸動脈血pH 7.087 ± 0.038 または O_2 分圧 18.95 ± 2.55 以下では脳波に徐波が出現することを報告している。呼吸困難でhypoxiaやhypercapniaが起こつても、脳血管反応により脳血流量が増加するので、内頸静脈血 O_2 分圧が上述の閾値以下に低下することはほとんどない。しかし脳循環障害例で脳血管反応不全があるときにはanoxic encephalopathyの危険もありうる。一方呼吸不全時には脳の糖質代謝の異常と、hypercarbiaにより内頸静脈血pHが著しく低下し、 CO_2 narcosisに陥る危険性は大である。したがつて呼吸困難では脳に迫りつつある危機を予知するため内頸静脈血ガス分圧、pHを測定する必要がある。一方髄液酸・塩基平衡と呼吸困難との関係を臨床的に研究した報告はまだ見られないが、著者らは呼吸不全のみならず、動脈血ガス諸量に

異常のない呼吸困難においても髄液 $[H^+]$ の上昇する例があることを明らかにした。しかもそのような症例では髄液 $[HCO_3^-]$ は低下しているものが多かつた。髄液 $[HCO_3^-]$ 減少の機序は未だ明らかではないが、active transportや、脳組織の乳酸の上昇などにより起こりうるとされている。呼吸中枢の $[HCO_3^-]$ が低下しているとわずかな CO_2 分圧の上昇でも $[H^+]$ の上昇を来とし、呼吸中枢の CO_2 に対する感受性を高め、呼吸困難の病態を形成するものと思われる。

結 語

1) 呼吸不全では脳循環が増加し、脳のアンドーシス、アノキシアを防いでいるが、脳動脈硬化のある老年者ではこのような脳循環の適応が障害され、肺性脳症の危険性がある。したがつて脳組織の病態を反映する内頸静脈血ガス分圧、pHの測定が臨床的にも重要である。

2) 髄液酸塩基平衡の異常、すなわち $[H^+]$ の増加は、換気増加刺激として作用し、 $[HCO_3^-]$ の減少は CO_2 に対する感受性を亢進させるように働くので、呼吸困難と密接な関係がある。呼吸困難における髄液の臨床的研究はいまだほとんど行なわれていないので、ここにその重要性を強調した。

本シンポジウムの機会を与えられた会頭青山進午教授、司会の中村隆教授に深甚の謝意を表します。終りに本研究に御協力くださった阿部内科心肺機能班の諸兄弟に感謝します。

参考文献

- 1) Severinghaus, J.W., et al.: J. appl. Physiol., 9: 197, 1956. — 2) Alexander, S.C., et al.: J. biol. Chem., 236:592, 1961. — 3) Mitchell, R.A., et al.: J. appl. Physiol., 18: 523, 1963. — 4) Posner, J.B. et al.: Arch. Neurol., 12: 479, 1965. — 5) Fisher, V.S., et al.: J. appl. Physiol., 18: 712, 1963. — 6) Leusen, I.R.: Amer. J. Physiol., 176: 45, 1954. — 7) Fench, V., et al.: Amer. J. Physiol., 210: 459, 1966.