呼吸中枢の被刺激性ならびに感受性および肺循環 動態に及ぼす aminophylline の影響

山口大学医学部三瀬内科（指導 三瀬淳一教授）

永 野 深

EFFECTS OF AMINOPHYLLINE ON IRRITABILITY AND SENSITIVITY OF RESPIRATORY CENTER AND ON PULMONARY HEMODYNAMICS

Fukashi NAGANO

Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Ube
(Director: Prof. Junichi Mise)

概要 慢性閉塞性肺気腫症例を主とする心肺疾患々々において、 CO_2 分圧に対する呼吸中枢の被刺激性および感受性に及ぼすaminophylline 250mg動注後の効果を検討した。ほぼ全例において被刺激性の上昇が認められた。多くの症例において感受性も亢進した。同時に肺循環動態の変化を観察したが、aminophylline動注により肺循環の改善が認められ、一方肺血管からの反射性換気刺激はむしろ減少すると考えられた。aminophyllineは肺動脈圧、肺動脈楔入圧、肺血管抵抗を減少させ呼吸中枢刺激により血液ガス所見をも改善しますので、肺泡低換気を呈する閉塞性肺疾患患者、とくに肺高血圧を合併したものに、その臨床的効用が期待できる。

慢性閉塞性肺気腫において、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO_2) 上昇の認められる患者では、 CO_2 分圧に対する呼吸中枢の被刺激性 (irritability) の低下とともに、いわゆる感受性 (sensitivity) の低下が認められ、著しい場合には肺性脳症 (pulmonary-encephalopathy) を呈し不幸の転機をとるに至る¹⁾²⁾。

したがってこの呼吸中枢機能低下に対する対策は临床上重要な問題であり、換気刺激薬、ことにaminophyllineの呼吸中枢感受性に及ぼす影響について検討がなされている³⁾⁴⁾⁵⁾。

著者は慢性肺気腫を主とする諸種の慢性心肺疾患患者について、aminophyllineの CO_2 分圧に対する呼吸中枢被刺激性ならびに感受性に及ぼす影響について検討したので報告する。

なお、aminophylline投与時における被刺激性ならびに感受性の測定に、肺血行動態の変化がそ

れを修飾する可能性があり⁶⁾、この点についても検討を加えた。

対象ならびに方法

慢性閉塞性肺気腫11例、気管支喘息2例、肺線維症1例、肺癌1例、僧帽弁閉鎖不全2例、大動脈瘤1例、粘液水腫1例の計19例について、 CO_2 分圧に対する呼吸中枢被刺激性ならびに感受性に及ぼすaminophyllineの効果を測定した。

うち慢性肺疾患9例（慢性閉塞性肺気腫6例、気管支喘息、肺線維症、肺癌の各1例）について、同時に右心カテーテル法により、肺血行動態の変化についても観察した。

ここに CO_2 分圧に対する呼吸中枢の感受性および被刺激性としては、著者らは次のごとく規定している。ヒトに CO_2 混合ガスを吸入させると、動脈血 CO_2 分圧 (PaCO_2)—水素イオン濃度 [$(\text{H}^+)_a$] は相伴つて上昇し、換気量も増加し、15分後には恒常状態に達する。 CO_2 濃度が6%以下の範囲内

〔昭和44年6月20日受稿〕

では負荷ガス濃度を段階的に増加させてくり返し測定すれば、この PaCO_2 — $(\text{H}^+)_{\text{a}}$ の上昇は、有効肺胞換気量 ($\dot{V}_A/\text{M}^2$) をほぼ直線的に増加させる。この換気増加率 (CO_2 response curveの傾斜度) $\frac{\Delta \dot{V}_A/\text{M}^2}{\Delta \text{PaCO}_2}$, $\frac{\Delta \dot{V}_A/\text{M}^2}{\Delta (\text{H}^+)_{\text{a}}}$ をもって、いわゆる呼吸中枢の CO_2 分圧に対する感受性 (sensitivity) とよぶ。なお、安静時における動脈血 CO_2 分圧 (PaCO_2) は、おのずから安静時の肺胞換気量 ($\dot{V}_A/\text{M}^2$) を規制しているのを見るので、そのような点をわれわれはそのヒトの呼吸中枢の被刺激性 (irritability) とよんで、いわゆる呼吸中枢の感受性と区別している (このirritabilityの点を起点として、response curveがえがかれる)。

検査はすべて安静空腹時仰臥位において行なつた。大気呼吸時および CO_2 負荷時の換気量、呼吸、吸気ガス組成、血液ガス組成およびその分圧、血漿pH、肺動脈楔入圧、肺動脈圧、右室圧、右房圧、上腕動脈圧の測定、ならびに有効肺胞換気量、呼吸中枢感受性、心指数、肺血管抵抗の算定は既報の教室の方法によつた⁶⁾⁷⁾。

Fig. 1. Effects of aminophylline upon pulmonary ventilation and arterial blood (For explanation of symbols, see Table 2.).

Aminophylline 250mgを約5分間かけてCourmand針より動脈内に注入しその後の呼吸数、1回換気量、および分時換気量、動脈血酸素飽和度ならびに炭酸ガス分圧の経時的变化を見ると、Fig. 1のごとく、動注開始後5~10分後に初期換気増大期があり、それに続いて漸次恒常状態に近づき、20分後には一応恒常状態とみなせることがわかる。

この時の肺胞換気量 ($\dot{V}_A/\text{M}^2$) と動脈血 CO_2 分圧 (PaCO_2)—水素イオン濃度 ($\text{H}^+)_{\text{a}}$ を測定し、aminophylline投与時のirritabilityとした。第1回動注1時間後、再びaminophylline動注開始と同時に約5% CO_2 ガス吸入負荷を開始し、20分後再び $\dot{V}_A/\text{M}^2$ と PaCO_2 — $(\text{H}^+)_{\text{a}}$ を測定し、この $\dot{V}_A/\text{M}^2$ と PaCO_2 で決定される点と、irritabilityの点を結んで、その傾斜度 $\frac{\Delta \dot{V}_A/\text{M}^2}{\Delta \text{PaCO}_2}$ を求めた。 $\dot{V}_A/\text{M}^2$ と $(\text{H}^+)_{\text{a}}$ についても、同様に $\frac{\Delta \dot{V}_A/\text{M}^2}{\Delta (\text{H}^+)_{\text{a}}}$ を求めた。かくして得られた $\frac{\Delta \dot{V}_A/\text{M}^2}{\Delta \text{PaCO}_2}$ と $\frac{\Delta \dot{V}_A/\text{M}^2}{\Delta (\text{H}^+)_{\text{a}}}$ をもつて一応aminophylline投与時の呼吸中枢の CO_2 分圧に対する感受性とみなした。なお、対象症例のrespirometryの成績(9L Benedict-Roth respirometerによる立位のもの)、functional complianceおよび、呼吸時のmechanical resistanceの計測値⁸⁾をTable 1にしめた。

実験成績

I. Aminophylline投与による呼吸中枢の CO_2

分圧に対する被刺激性(irritability)の変化

まずaminophylline 250mg動注20分後の換気諸量、動脈血ガスの変動をみると (Table 2),

a) 呼吸数 (RR) は19例中増加をしめたもの9例、 ± 1 以内の変化ではほぼ不変と考えられるもの7例、減少をしめたもの3例で、平均1.7 ($-2.2 \sim 14.4$) /minの増加をしめた。

b) 分時換気量 ($\dot{V}_E/\text{M}^2$) は17例で増加し、2例は軽度減少をしめし、平均1.19 ($-0.23 \sim 5.24$) L/min/ M^2 の増加をしめた。

c) 1回換気量 (Vt) は16例で増加し、3例減少をしめし、平均51.4 ($-49 \sim 189$) mlの増

Table 1. Spirometric data, values of functional compliance and mechanical resistance in 19 patients.

	Name	Age	Sex	Diagnosis	VC (%) ml	MBC (%) l/min	ERR ml	BRR %	FEV _{1.0} × EVC 100 %	functional compliance L/cm H ₂ O	mechanical resistance	
											insp. cm H ₂ O/L/sec	exp. cm H ₂ O/L/sec
1	Y.K.	48	f	pulmonary emphysema	2890 (102%)	52 (65%)	862	75	60			
2	K.T.	68	m	pulmonary emphysema	2330 (68%)	35 (43%)	381	54	51			
3	A.N.	58	m	pulmonary emphysema	2780 (80%)	54 (57%)	1500	72	67	0.151	3.05	3.37
4	T.S.	70	m	pulmonary emphysema	impossible	impossible				0.207	3.00	4.80
5	K.N.	55	m	pulmonary emphysema	2310 (66%)	21 (27%)	1150	67	22	0.111	6.83	17.90
6	A.O.	54	m	pulmonary emphysema	3000 (85%)	53 (62%)	945	64		0.146	7.29	4.94
7	H.Y.	65	f	pulmonary emphysema	1620 (70%)	26 (56%)	510	75	60	0.131	8.48	9.00
8	T.M.	66	m	pulmonary emphysema	1830 (54%)	43 (56%)	650	66	61	0.079	8.91	8.36
9	M.K.	65	f	pulmonary emphysema	1840 (81%)	81 (62%)	443	44	60	0.153	5.16	6.11
10	T.M.	80	m	pulmonary emphysema	2730 (91%)	36 (60%)	1385	71	39	0.244	5.80	6.52
11	T.N.	65	m	pulmonary emphysema	1690 (50%)	31 (42%)	140	69	40	0.158	2.80	3.10
12	M.K.	50	m	bronchial asthma	3980 (104%)	95 (100%)	2050	94	73	0.152	3.22	2.62
13	Y.T.	45	m	bronchial asthma	2880 (77%)	78 (78%)		84				
14	Y.F.	63	m	pulmonary fibrosis	3860 (112%)	92 (120%)	1670	88	67			
15	K.N.	50	f	lung carcinoma	2180 (81%)	56 (89%)	793	84	70			
16	M.N.	32	m	mitral insufficiency	3580 (90%)	101 (111%)	1780	90				
17	Y.U.	23	m	mitral insufficiency	3960 (92%)	104 (88%)	1850	93	86			
18	S.T.	43	m	aortic anurysma	2430 (61%)	55 (56%)	985	83		0.078	5.93	0.26
19	T.I.	35	f	myxedema	2280 (84%)	57 (68%)		82				

Abbreviations VC: vital capacity, MBC: maximal breathing capacity, ERR: expiratory reserve volume, BRR: breathing reserve ratio, FEV_{1.0}: forced expiratory volume during one second, EVC: expiratory vital capacity.

加をみた。

d) 酸素消費量 ($\dot{V}O_2/M^2$) は 12 例で増加し、5 ml/min/M² 以内の変動で、ほぼ不変と考えられるもの 6 例、1 例で減少をしめし、平均 9.9 (−10~35) ml/min/M² の増加であった。

e) 酸素飽和度 (SaO_2) は 19 例中増加したもの 14 例、変化をみなかつたもの 2 例、減少をしめたもの 3 例で平均 3.4 (−3~11) % の上昇をしめた。

f) 動脈血炭酸ガス分圧 ($PaCO_2$) は 12 例で減少をしめし、± 1 mmHg 以内の変動でほぼ不変と考えられたもの 5 例、増加をしめたもの 2 例で、平均 − 2.5 (2~−7) mmHg の減少をしめた。

g) 肺胞換気量 ($\dot{V}_A/M^2$) は 19 例中増加したもの

の 15 例、± 0.1 L/min/M² 以内の変動でほぼ不変と考えられたもの 4 例で、平均 0.45 (−0.1~1.2) L/min/M² の増加をしめた。

被刺激性の変化

このように安静時 $PaCO_2$ は平均 2.5 mmHg 減少し、その時の $\dot{V}_A/M^2$ は平均 0.45 L/min/M² 増加し、大多数の症例で被刺激性(irritability)の増加が考えられるが、被刺激性の変化を 19 症例個々について検討すると、Fig. 2 のごとく、1) $PaCO_2$ は 1 mmHg 以上減少をしめし $\dot{V}_A/M^2$ は増加または不変であったもの 11 例、2) $PaCO_2$ 不変 (± 1 mmHg 以内) で $\dot{V}_A/M^2$ の増加したもの 3 例であり、19 例中 1)、2) を合した 14 例に被刺激性の上昇をみとめた (Fig. 2 実線の症例)。3) $PaCO_2$, $\dot{V}_A/M^2$ とも

Table 2. Physiologic data relative to pulmonary ventilation and arterial blood at rest and during CO₂ inhalation and sensitivity and irritability of the respiratory center, in both control study and aminophylline study.

	Name	Age	Sex	Diagnosis	State	HR /min	RR /min	$\dot{V}_E/M^2$ L/min /M ²	V_T ml	$\dot{V}_{O_2}/M^2$ L/min /M ²	SaO ₂ %	$\dot{V}_A/M^2$ L/min /M ²	$\Delta\dot{V}_A/M^2$	PaCO ₂ mmHg	$\Delta PaCO_2$	pH	(H ⁺) _a 10 ⁻⁸ /M	$\Delta(H^+)_{a1}$	Sensitivity $\frac{\Delta\dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$	Irritability $\frac{\Delta\dot{V}_A/M^2}{\Delta(H^+)_{a1}}$	Difference of PaCO ₂	Difference of $\dot{V}_A/M^2$		
O 1	Y.K.	48	f	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	79 95	13.1 13.5	5.05 10.70	633 1250	129 141	95 98	2.5 3.9	1.4	44 57	13	7.42 7.33	38.0 36.3	8.8 10.5	0.11 0.12	0.16 0.13	-2	+ 0.5	
					aminophylline	(air) CO ₂	106 126	14.9 11.00	740 1203	148 100	98 3.0	1.4 4.4	54 42	12	7.44 7.34	36.3 46.8								
O 2	K.T.	68	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	71 80	19.3 20.8	6.24 12.50	517 960	160 166	94 95	2.7 3.9	1.2	50 60	10	7.40 7.35	39.8 44.7	4.9 7.41	0.12 0.12	0.24 0.24	-3	- 0.1	
					aminophylline	(air) CO ₂	72 91	17.1 20.8	6.56 14.40	616 1110	179 178	93 93	4.3 4.3	1.7 56	9	7.41 7.34	45.7 39.8	5.8 4.9	0.19 0.13	0.25				
3	A.N.	58	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	72 80	15.7 19.9	5.75 11.70	506 808	138 135	95 95	2.1 2.9	0.8	45 51	6	7.40 7.36	39.8 43.7	3.9 6.7	0.13 0.13	0.21 0.21	-3	± 0	
					aminophylline	(air) CO ₂	78 83	17.3 25.1	5.72 16.00	457 882	139 170	93 97	2.1 4.6	2.5 52	10	7.42 7.35	38.0 44.7	3.9 4.7	0.25 0.16	0.37				
4	T.S.	70	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	92 109	21.3 26.2	6.94 13.50	414 657	134 160	90 93	2.1 4.3	2.2	46 51	5	7.44 7.40	36.3 40.7	3.5 7.40	0.44 0.44	0.63 0.63	-3	+ 0.5	
					aminophylline	(air) CO ₂	120 117	28.9 25.5	9.30 12.90	408 539	130 100	94 80	2.6 1.8	0.8 50	7	7.44 7.38	36.3 41.7	5.4 4.9	0.11 0.11	0.14				
5	K.N.	55	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	66 68	18.7 19.9	5.35 8.74	384 586	145 162	88 93	1.8 2.8	1.1	53 60	7	7.42 7.37	38.0 42.7	4.7 7.42	0.16 0.16	0.24 0.24	-6	+ 0.3	
					aminophylline	(air) CO ₂	67 88	18.0 23.0	5.67 11.30	406 662	149 166	92 57	2.1 5.1	47 49	2	7.44 7.42	36.3 38.0	1.7 1.7	1.50 1.50	1.80				
6	A.O.	54	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	92 91	23.9 28.2	7.16 15.00	408 725	151 170	93 96	2.3 4.1	1.8	42 55	13	7.44 7.34	36.3 45.7	9.4 7.40	0.14 0.14	0.19 0.19	+2	+ 0.5	
					aminophylline	(air) CO ₂	95 104	26.1 35.4	8.52 20.60	526 792	172 188	93 96	2.8 5.4	2.6 47	3	7.40 7.37	39.8 42.7	2.9 7.42	0.87 0.87	0.67				
7	H.Y.	65	f	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	73 83	22.5 26.3	6.63 10.30	345 451	159 157	90 93	2.2 1.8	- 0.4	46 61	15	7.42 7.30	38.0 33.1	12.1 7.40				-1	0
					aminophylline	(air) CO ₂	75 75	21.2 21.2	6.40 6.40	353 353	154 154	90 90	2.2 2.2	45 45	—	7.40 7.40	39.8 39.8	—						
8	T.N.	66	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	58 64	15.8 18.5	5.24 10.20	490 814	135 176	88 97	1.9 3.2	1.3	49 58	9	7.41 7.36	38.9 43.7	4.8 7.40	0.14 0.14	0.27 0.27	+2	+ 0.2	
					aminophylline	(air) CO ₂	59 62	15.5 19.0	6.65 12.70	563 890	135 137	95 97	2.1 2.4	0.3 52	11	7.40 7.42	39.8 44.7	4.9 6.2	0.03 0.03	0.06				
9	M.K.	65	f	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	94 98	19.1 19.2	7.61 12.80	532 898	158 118	97 105	3.4 4.2	0.8	41 53	12	7.38 7.32	41.7 47.9	6.2 7.42	0.07 0.07	0.13 0.13	-1	+ 0.3	
					aminophylline	(air) CO ₂	90 104	20.1 28.0	8.66 18.70	575 897	164 159	105 110	3.7 6.2	2.5 41	8	7.40 7.34	39.8 45.7	5.9 7.40	0.31 0.31	0.42				
10	T.M.	80	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	64 70	19.4 29.0	7.30 16.30	515 739	128 157	93 97	2.2 2.9	0.7	38 46	8	7.40 7.43	39.8 45.7	5.9 7.43	0.09 0.09	0.12 0.12	-4	+ 0.7	
					aminophylline	(air) CO ₂	63 63	23.6 23.6	9.50 9.50	550 550	142 142	94 94	2.9 2.9	34 46	8	7.43 7.43	47.2							
11	T.N.	65	m	pulmonary emphysema	control	(air) CO ₂	76 80	15.5 18.9	5.59 11.70	504 848	148 139	92 96	2.2 3.9	1.7	51 58	7	7.39 7.34	40.7 45.7	5.0 7.40	0.24 0.24	0.30 0.30	-6	+ 0.6	
					aminophylline	(air) CO ₂	76 84	16.0 14.3	7.10 11.20	620 124	157 127	93 94	2.8 3.7	0.9 54	9	7.42 7.45	38.0 36.3	5.7 7.40	0.12 0.12	0.19				
12	M.K.	50	m	bronchial asthma	control	(air) CO ₂	86 114	18.6 26.0	6.06 16.00	515 972	135 168	98 101	2.2 4.0	1.8	42 55	13	7.40 7.32	39.8 47.9	8.1 7.41	0.14 0.14	0.22 0.22	-3	+ 1.2	
					aminophylline	(air) CO ₂	104 112	33.0 21.0	11.30 21.00	536 900	159 234	97 102	3.4 3.0	40 40	16	7.41 7.32	38.9 47.9	9.0 7.42	0.03 0.03	0.04				
13	Y.T.	45	m	bronchial asthma	control	(air) CO ₂	72 78	18.3 16.1	5.41 12.20	468 1199	123 143	98 100	2.5 11.0	8.5	37 40	3	7.50 7.45	31.6 35.5	3.9 7.45	2.80 3.55	2.20 3.55	-1	+ 0.2	
					aminophylline	(air) CO ₂	85 95	20.2 24.6	6.40 12.00	500 1415	134 130	97 100	2.7 18.5	36 35	- 1	7.48 7.48	33.1 33.1	0 7.48						
O14	Y.F.	63	m	pulmonary fibrosis	control	(air) CO ₂	74 76	16.6 18.9	5.04 14.00	444 1080	144 138	88 91	2.5 5.2	2.7	38 46	8	7.44 7.38	36.3 41.7	5.4 7.40	0.34 0.34	0.50 0.50	-3	+ 0.5	
					aminophylline	(air) CO ₂	74 92	17.5 20.8	5.96 14.60	497 1464	134 104	92 95	3.0 10.5	7.5 41	6	7.45 7.45	35.5 35.5	4.3 7.40	1.20 1.20	1.70				
O15	K.N.	50	f	lung carcinoma	control	(air) CO ₂	78 100	17.0 20.0	4.91 11.30	388 754	160 145	93 96	2.5 4.2	1.7	47 57	10	7.40 7.32	39.8 47.9	8.1 7.42	0.17 0.17	0.21 0.21	-1	+ 0.8	
					aminophylline	(air) CO ₂	92 112	19.0 23.3	6.89 14.30	577 987	181 200	96 99	3.3 6.3	30 51	5	7.40 7.33	39.8 46.8	7.0 7.43	0.60 0.60	0.43				
O16	M.N.	32	m	mitral insufficiency	control	(air) CO ₂	86 89	19.6 22.3	4.95 12.30	407 678	158 165	84 92	2.7 9.2	6.5	39 43	4	7.40 7.37	39.8 42.7	2.9 7.42	1.60 0.17	2.20 0.21	-4	+ 0.5	
					aminophylline	(air) CO ₂	103 85	28.3 20.7	18.40 5.38	1050 419	170 163	98 95	16.0 10.3	12.8 39	4	7.39 7.40	40.7 45.7	2.7 7.42	3.20 0.13	2.90				
17	Y.U.	23	m	mitral insufficiency	control	(air) CO ₂	57 64	16.7 26.1	5.43 11.40	517 694	131 161	95 96	2.4 3.4	1.0	44 53	9	7.42 7.35	38.0 44.7	6.7 7.43	0.11 0.11	0.15 0.15	-4	+ 0.8	
					aminophylline	(air) CO ₂	69 97	18.3 23.3	6.92 14.90	601 811	166 155	96 99	3.2 4.5	1.3 51	11	7.43 7.34	37.2 45.7	8.5 7.43	0.12 0.12	0.15				
18	S.T.	43	m	aortic aneurysma	control	(air) CO ₂	87 95	17.7 18.1	5.27 12.40	450 1049	140 207	84 93	2.3 6.2	3.9	43 49	6	7.42 7.39	38.0 47.9	9.9 7.40	0.65 0.65	0.40 0.40	-7	+ 0.9	
					aminophylline	(air) CO ₂	98 118	17.9 22.6	6.01 13.00	510 873	150 165	93 99	3.2 4.7	1.5 38	12	7.45 7.44	35.5 45.7	10.2 10.2	0.13 0.13	0.15				
19	T.I.	35	f	myxedema	control	(air) CO ₂	69 89	15.0 22.0	4.03 11.10	424 796	106 130	87 101	2.1 7.1	5.0	37 45	8	7.46 7.40	34.7 39.8	5.1 7.40	0.63 0.63	1.40 1.40	-1	0	
					aminophylline	(air) CO ₂	86 96	16.3 21.7	4.36 13.30	422 768	118 126	96 104	8.9 8.9	6.8 11	5	7.43 7.43	37.2 43.7	4.1 7.43	0.98 0.98	1.70				

○ Apparatus with 60ml. dead space was used. (In others, apparatus with 105ml. dead space was used.) Abbreviations and symbols HR: heart rate, RR: respiration rate, $\dot{V}_E/M^2$: minute ventilation volume, V_T : tidal volume, $\dot{V}_{O_2}/M^2$: oxygen consumption, SaO₂: arterial oxygen saturation, $\dot{V}_A/M^2$: alveolar ventilation volume, PaCO₂: arterial carbon dioxide tension, (H⁺)_a: arterial hydrogen ion concentration.

に変化をしめさなかつたもの、すなわち被刺激性の不変のもの2例であり、4) PaCO₂は1 mmHg以上増加し、 $\dot{V}_A/M^2$ が不変または減少したもの、

は2例であつた。これら3例 (Fig. 2の破線の症例) の被刺激性の変化については結論的なことはいえない。この3例は肺気腫例であつた (No. 2, 6, 8)。

II. Aminophylline 投与による被刺激性の変化の計測時における、肺循環を主とする循環諸量の変化

Aminophylline 250mg動注20分後の循環諸量の変動を9例についてみると (Table 3),

1) 心拍数 (HR) 8例に増加をみると、1例 (No. 14) は不変で平均79 (66~92)/minから平均89 (67~120)/minと変化し、平均10 (0~28)/minの増加をしめた。

2) 肺動脈圧中間圧 (PAm) 全例下降をしめし、平均17 (8~33) mmHgから平均14 (6~27) mmHgと変化し、平均-3 (-6~-1) mmHgの下降であつた (Fig. 3)。

3) 肺動脈楔入圧 (WP) 7例中5例で下降し、

- chronic pulmonary emphysema
- bronchial asthma
- △ lung carcinoma
- pulmonary fibrosis
- mitral insufficiency
- × other diseases

(For explanation of symbols, see Table 2)

Fig. 2. Effects of aminophylline upon irritability of the respiratory center.

Table 3. Physiologic data relative to hemodynamics at rest and during CO₂ inhalation, in both control study and aminophylline study.

	Name	Age	Sex	Diagnosis	State	HR /min	C.I. L/min/M ²	WP mmHg	PAP mmHg			PA _w - WP mmHg	PVRI dyne, sec cm ⁵ /M ²	BAP mmHg			
									s	d	m			s	d	m	
○ 1	Y. K.	48	f	pulmonary emphysema	control	(air CO ₂)	79 96	2.98 3.16	4 6	20 26	7 11	8 14	4 8	123 200	143	95	111
					aminophylline	(air CO ₂)	96 106	2.84 2.83	2 2	13 23	4 8	6 9	4 7	99 206	102	63	76
○ 2	K. T.	68	m	pulmonary emphysema	control	(air CO ₂)	71 80	3.88 4.32	6 7	25 29	12 15	20 21	14 7	274 253	174 150	85 68	111 95
					aminophylline	(air CO ₂)	72 91	4.65 5.60	4 3	23 26	13 9	14 16	10 13	172 193	—	—	—
3	A. N.	58	m	pulmonary emphysema	control	(air CO ₂)	72 89	2.39 3.02	7 7	26 24	9 7	11 13	4 6	154 164	161	88	119
					aminophylline	(air CO ₂)	78 83	3.71 6.59	7 6	19 19	4 6	10 10	3 4	65 48	151 175	95 101	112 130
4	T. S.	70	m	pulmonary emphysema	control	(air CO ₂)	92 109	2.95 2.93	6 5	27 27	11 9	18 17	12 12	317 330	152	84	106
					aminophylline	(air CO ₂)	120 117	2.56 3.12	9 10	28 24	9 6	17 17	8 7	247 179	122 153	82 86	106 103
5	K. N.	55	m	pulmonary emphysema	control	(air CO ₂)	66 68	2.98 3.43	9 8	48 50	19 21	33 36	24 28	645 853	118	71	84
					aminophylline	(air CO ₂)	67 88	2.79 3.30	5 4	43 30	27 11	23 24	22 20	630 485	108	68	79
6	A. O.	54	m	pulmonary emphysema	control	(air CO ₂)	92 91	3.73 3.06	—	28 27	10 9	17 9	—	—	107	80	90
					aminophylline	(air CO ₂)	95 104	3.84 2.88	—	25 24	9 8	15 15	—	—	112 115	86 85	90 100
12	M. K.	50	m	bronchial asthma	control	(air CO ₂)	86 114	2.18 2.70	5 5	20 23	10 12	14 17	9 12	327 355	130	93	106
					aminophylline	(air CO ₂)	104 112	2.49 3.05	4 3	14 16	6 8	10 12	6 9	192 239	—	—	—
○ 14	Y. F.	63	m	pulmonary fibrosis	control	(air CO ₂)	74 76	3.70 4.07	10 8	25 26	13 12	18 10	8 10	173 204	165	88	115
					aminophylline	(air CO ₂)	74 92	3.56 4.52	6 4	24 31	11 14	17 20	10 16	207 282	149	86	104
○ 15	K. N.	50	f	lung carcinoma	control	(air CO ₂)	78 100	4.26 2.96	—	22 26	12 13	16 18	—	—	132	66	110
					aminophylline	(air CO ₂)	92 112	4.27 4.90	—	23 24	11 11	14 13	—	—	132 114	66 88	110 110

Abbreviations HR: heart rate, CI: cardiac index, WP: wedge pressure, PAP: pulmonary artery pressure, s; systolic, d; diastolic, m; mean), PVRI: pulmonary vascular resistance index, BAP: brachial artery pressure.

上昇不変各1例であり、平均7(4~10) mmHgから平均5(2~9) mmHgへと低下し、平均-2(-4~3) mmHgの下降がみられた(Fig. 3).

4) 肺動脈圧中間圧-楔入圧圧差(PAm-WP) 7例中5例で減少し1例不変(No. 1)1例増加(No. 14)をしめし、平均11(4~24) mmHgより平均10(3~22) mmHgと変化し、平均-1(-4~6) mmHgの減少であった。

5) 心指数(CI) 4例で増加し、1例で不変、4例で減少し、一定の傾向をしめさず、平均0.18(-0.19~1.32) L/min/M², すなわち5.5%の増加にすぎなかった(Fig. 4).

6) 肺血管抵抗(PVRI) 7例中6例減少、1例軽度増加し、平均228(123~645) dyne, sec, cm⁻⁵/M²より平均230(63~230) dyne, sec, cm⁻⁵/M²へと変化し、平均-58(-102~34) dyne, sec, cm⁻⁵/M²の下降、すなわち20%の減少を認めた(Fig. 4).

7) 末梢血圧(PBm) 一定の傾向はなく、平均-4(-15~10) mmHgの下降であった。

III. Aminophylline 投与による呼吸中枢のCO₂分圧に対する感受性(CO₂ response curveの傾斜度) sensitivityの変化

著者はaminophyllineによる被刺激性の変化を計測した19例中17例について、呼吸中枢のCO₂分圧に対する感受性を測定し(control study), 次いで方法の項で述べたごとく、aminophylline動注後の感受性を測定した(aminophylline study)(Table 2).

まず換気諸量および動脈血ガスについて、それぞれCO₂吸入時の安静大気呼吸時に対する変化を、control studyとaminophylline studyについて比較すると、Table 2にしめたごとくである。

a) 呼吸数(RR)はcontrol studyでは17例中12例で増加し、±1以内の変化ではほぼ不変と考えられたもの4例、減少1例で平均3.1(-2.2~9.4)/minの増加をしめし、aminophylline studyでは17例中1例を除き、全例1以上の増加をしめし、平均4.9(-1.7~13.3)/minの増加であつ

Fig. 3. Effects of aminophylline on pulmonary artery mean pressure (PAm) and wedge pressure (WP) (Heavy line shows average change.).

Fig. 4. Effects of aminophylline on cardiac index (CI) and pulmonary vascular resistance index (PVRI). (Heavy line shows average change.).

た。この増加度はcontrol studyに比して、平均1.8(-5.5~9.0)/minの増加であった。

b) 分時換気量($\dot{V}_E$ /M²)はaminophylline studyでは、全例増加をしめし、平均8.83(3.60~15.60) L/min/M²の増加で、control studyの増加〔平均6.56(3.39~9.94) L/min/M²〕に比較して、平均2.27(-2.96~8.80) L/min/M²の増加をしめた。

c) 1回換気量(V_T)はcontrol studyでは全例増加し、平均409(177~636) mlの増加をしめた。またaminophylline studyでも全例増加をしめし、平均456(131~915) mlの増加で、この増加度はcontrol studyの増加に比し、平均4

(-230~327) ml大であつた。

d) 酸素消費量($\dot{V}O_2/M^2$)はcontrol studyでは11例で増加し、6例で減少し、平均9(-59~67)ml/min/ M^2 の増加で、aminophylline studyでは12例で増加、5例で減少をしめし、平均15(-11~60)ml/min/ M^2 増加をしめした。この増加度はcontrol studyに比して、平均6(-24~61)ml/min/ M^2 の増加であつた。

e) 酸素飽和度(SaO_2)はcontrol studyでは全例増加の傾向をしめし、平均5(1~14)%の上昇であり、aminophylline studyでは全例増加し平均4(2~9)%の上昇であつて、control studyに比しその増加度は平均-1(-8~3)%小であつて、aminophylline studyでの SaO_2 の上昇は軽度であつた。

f) 動脈血炭酸ガス分圧($PaCO_2$)はcontrol studyでは全例増加し、平均8.4(3~13)mmHgの上昇をしめし、aminophylline studyでは17例中1例のみ低下をしめし、平均7.6(-1~16)mmHgの上昇をしめした。この上昇度はcontrol studyに比して平均-0.8(-10~6)mmHg軽度であつた。

g) 水素イオン濃度(H^+)_aはcontrol studyでは全例増加し、その増加は平均6.0(2.9~9.9) 10^{-9} mol/Lであり、aminophylline studyでは1例不変で、平均5.7(0~10.5) 10^{-9} mol/Lの上昇をしめした。この上昇度はcontrol studyに比較して、平均-0.3(-6.7~2.8) 10^{-9} mol/L軽度であつた。

h) 肺胞換気量($\dot{V}_A/M^2$)はcontrol studyでは全例増加し平均2.6(0.8~8.5)L/min/ M^2 の増加で、aminophylline studyでも全例増加し、その増加量は平均3.8(0.8~13.8)L/min/ M^2 であつた。これはcontrol studyに比して平均1.3(-2.4~5.4)L/min/ M^2 増加度が大であつた。

呼吸中枢の CO_2 分圧に対する感受性の変化

このようにaminophylline studyではcontrol studyに比し、 CO_2 負荷による $PaCO_2$ の増加度は平均0.8mmHg少なく、(H^+)_aの増加は平均 0.3×10^{-9} mol/L少ないにかかわらず、 $\dot{V}_A/M^2$ の増加は

平均1.3L/min/ M^2 多く、これらの所見より、呼吸中枢感受性(sensitivity)がaminophyllineにより増大したと考えられる。

ここにsensitivity($\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$, $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)_a}$)のaminophyllineによる変化を症例別に検討した結果を記載する。aminophylline studyにおいてはcontrol studyに比して、17例中、1) $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$, $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)_a}$ 両方ともに25%以上の上昇をしめしたものの9例、2) $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$ のみ25%以上上昇し、 $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)_a}$ は±25%以内の変動にすぎなかつたものの1例であつた。この1)、2)の10例は感受性がaminophyllineにより亢進したといえよう。3) $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$, $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)_a}$ ともに±25%以内の変動にすぎなかつたものの2例〔肺気腫(No.1)1例、僧帽弁閉鎖不全症(No.17)1例〕であつて、これは一応aminophyllineにより呼吸中枢の感受性に著変を生じなかつたものと考えられる。4) $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$, $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)_a}$ ともに25%以上の減少をしめしたものは5例で、慢性肺気腫3例(No.4, 8, 11)と気管支喘息1例(No.16)および大動脈瘤1例(No.18)であつた。

これら感受性の変化を疾患群別に図示すると、慢性肺気腫例はFig. 5に、その他の慢性肺疾患はFig. 6に、僧帽弁閉鎖不全症例、大動脈瘤粘液水腫例はFig. 7に示すごとくである。

IV. Aminophylline投与による感受性の変化の計測時における、肺循環を主とする循環諸量の変化

Control studyにおける CO_2 吸入による循環諸量の変動と、aminophylline studyにおける CO_2 吸入による循環諸量の変動とを比較観察した結果を記載する(Teble 3)。

1) 心拍数(HR)control studyでは1例(No.14)をのぞき全例増加し、平均11(-1~28)/minの増加であり、aminophylline studyでは9例中8例増加、1例減少し、平均11(-3~21)/minの

Fig. 5 (a), Stimulus response curve in patients with chronic pulmonary emphysema, relating arterial CO_2 tension to alveolar ventilation, before (solid line) and after (broken line) injection of aminophylline.

Fig. 5 (b), Stimulus response curve in patients with chronic pulmonary emphysema, relating arterial hydrogen ion concentration to alveolar ventilation, before (solid line) and after (broken line) injection of aminophylline.

増加であり、両studyにおける増加度はほぼ同値であった。

2) 肺動脈圧中間圧(PAm) control studyでは9例中7例上昇、1例不変で、1例軽度下降をしめし、平均2 (−1~6) mmHgの上昇であつたが、aminophylline studyでは4例上昇、3例不変、2例下降し、平均1 (−3~4) mmHgの上昇にすぎず、control studyにおける上昇よりも軽度

Fig. 6 (a), Stimulus response curve in patients with other pulmonary disease, relating arterial CO_2 tension to alveolar ventilation, before (solid line) and after (broken line) injection of aminophylline.

Fig. 6 (b), Stimulus response curve in patients with other pulmonary disease, relating arterial hydrogen ion concentration to alveolar ventilation, before (solid line) and after (broken line) injection of aminophylline.

であつた (Fig. 8)。

3) 肺動脈楔入圧(WP)測定しえた7例についてみると、安静時平均7 (4~10) mmHgであり、control studyでは7例中2例上昇、2例不変、3例下降をしめし、平均0.14 (−2~2) mmHgの上昇であり、有意の変化をみなかつた。aminophy-

Fig. 7 (a). Stimulus response curve in patients with other disease, relating arterial CO₂ tension to alveolar ventilation, before (solid line) and after (broken line) injection of aminophylline.

Fig. 7 (b) Stimulus response curve in patients with other disease, relating arterial hydrogen ion concentration to alveolar ventilation, before (solid line) and after (broken line) injection of aminophylline.

line studyでも平均 $-0.7(-2 \sim 1)$ mmHgの低下にすぎず、著変はなかつた。

4) 肺動脈圧中間圧-楔入圧差 (PAm-WP) control studyでは7例中5例増加, 1例不変, 1例減少し, 平均 $1(-7 \sim 4)$ mmHgの上昇をしめたにすぎなかつた. aminophylline studyでも症例

Fig. 8. Change of pulmonary artery mean pressure (PAm) during CO₂ inhalation before and after injection of aminophylline. (Heavy line shows average change.)

Fig. 9. Change of pulmonary vascular resistance index (PVRI) during CO₂ inhalation before and after injection of aminophylline. (Heavy line shows average change.)

個々については軽度の変化を認めたが、平均ではほぼ同値をしめし、有意の変化を認めなかつた。

5) 心指数 (C I) control studyでは9例中6例は軽度増加し, 3例軽度減少し, 平均 $0.07 (-1.30 \sim 0.63) \text{ L/min/M}^2$ の増加で, aminophylline studyでは平均 0.68 L/min/M^2 増加し, control studyに比し増加度は, 平均 $0.61 (-0.29 \sim 2.25) \text{ L/min/M}^2$ 大であった。

6) 肺血管抵抗 (P V R I) 計算された肺血管抵抗は, control studyでは7例中6例に軽度増加がみられ, 1例で減少し, 平均 $20 (-21 \sim 77) \text{ dyne, sec, cm}^{-5}/\text{M}^2$ の増加をしめしたが, aminophylline studyでは平均 $3 (-145 \sim 107) \text{ dyne, sec, cm}^{-5}/\text{M}^2$ の増加に過ぎず, 有意の変化を認めなかつた (Fig. 9)。

7) 末梢血圧 (P B m) 上腕動脈圧中間圧のcontrol studyおよびaminophylline studyにおける変化はともに軽度であり, 両study間に差異は認められなかつた。

考 案

CO_2 分圧—水素イオン濃度 $[\text{CO}_2 - (\text{H}^+)a]$ に対する呼吸中枢の被刺激性, 感受性におよぼすaminophyllineの効果を分析し検討した。

Aminophylline動注20分後において被刺激性は明らかに上昇を示した。すなわち, 対象19例中動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO_2) が 2 mmHg 以上低下し, しかも肺胞換気量 ($\dot{V}_A/\text{M}^2$) が増加ないし不変のものが11例あり, また PaCO_2 が 1 mmHg 以内の変動で $\dot{V}_A/\text{M}^2$ が上昇したものが3例あり, これら14例は明らかに被刺激性が増加したといえる。残りの5例については不変2例, 判定困難なもの3例で(慢性肺気腫症例), 被刺激性の低下したものは1例もなかつた。

この際の肺胞換気の増加には, 呼吸数の増加はほとんど認めず, 主として1回換気量増加によるものであつて, 特徴的である。そして軽度の酸素消費量増加を伴うが, 動脈血酸素飽和度 (SaO_2) は上昇し, 換気刺激としてのhypoxic driveはむしろ減少の傾向にある。このようにaminophyllineによる換気増加は, 被刺激性の上昇と考えられ, Galdstonら⁸⁾がaminophyllineにより換気刺激閾

値が低下することを認めた事実とよく一致する。

またこの際aminophyllineによる肺血行動態の変化を9例について同時に観察したが, 全例に肺動脈圧中間圧 (P A m) の低下を認め, 肺動脈楔入圧 (W P) の低下も5例に認めた。したがって肺血管系からの呼吸刺激もむしろ低下する傾向にあり, この際の換気増加には関与しないといえる。

Aminophyllineの肺動脈圧降圧作用は多くの報告の認めるところで, その機序にかんしては, 1) 能動的な肺血管拡張による肺血管抵抗の減少, 2) 肺血流量増加による肺血管の受動的な拡張, 3) 左室機能の改善によるW Pの低下等の諸点が挙げられている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。われわれの症例では, 心拍出量の変化は増加例4例, 減少4例, 不変1例で一定の傾向がなく, W Pは測定しえた7例中5例で軽度低下をみたが, 肺血管抵抗は測定しえた7例中6例で明らかに低下しており, これらの結果から肺動脈圧降圧の主たる機序としては, 肺血管拡張による肺血管抵抗の減少が考えられた。

高田¹²⁾, 川端¹³⁾はreserpineの著明な肺動脈圧降圧作用を検討し, 同様な機序を示唆する結果をえたが, reserpine投与時には $\dot{V}_A/\text{M}^2$, PaCO_2 に著変なく, SaO_2 の低下を認め, これは静脈性混合の増加によるものとしている。aminophylline投与時にも肺動脈圧降圧時静脈性混合が若干増加するであろうが, 被刺激性上昇による肺胞換気の増加により, 上述のごとく SaO_2 はむしろ増加したと考えられる。

このようにaminophyllineが呼吸中枢の被刺激性を上昇させ, 同時に肺循環障害も改善することは明らかである。

そこで, CO_2 吸入により $\text{PaCO}_2 - (\text{H}^+)a$ を増加させた時の換気増加の程度, すなわち CO_2 分圧に対する呼吸中枢の感受性がaminophyllineによつてどのように影響されるかを, 次に検討してみる。

さきに森山が論じたごとく⁶⁾, CO_2 負荷後の恒常状態において脳循環量が増加すれば, 動脈血と脳組織液の $\text{PCO}_2 - (\text{H}^+)a$ 較差は減少するであろうし, また血液—組織液の緩衝能が増加すれば

(H^+) 較差は減少するであろう。逆の条件下では較差は増大するであろう。またStroudら⁴⁾も指摘しているごとく、aminophyllineにより肺胞換気量が増加し $PaCO_2$ が低下すれば、脳血管収縮を惹起する可能性もあるため、aminophyllineの脳循環への直接の影響を分離計測することにも困難が多い。したがって本論文においては、aminophylline投与ないし CO_2 吸入に必然的に伴うこれら脳循環の変化をも含めて、呼吸中枢の反応として検討した。

薬物投与実験において常に考慮すべき問題点であるが、aminophylline動注後、その血中濃度は刻々と変化するであろう。5% CO_2 負荷により $PaCO_2-(H^+)a$ が上昇してsteadyの状態になるには約15分を要するから、その間aminophylline濃度はかなりの減少が考えられる。aminophylline動注時血中濃度の変化についての検討成績は少ないがWaxlerら¹⁴⁾によれば、aminophylline (theophylline ethylenediamine $C_7H_7O_2N_2 \cdot C_2H_5N_2$) 250 mgを5分かけて静注30分後には、血中theophylline濃度($C_7H_7O_2N_2$)は600 $\mu g/dl$ 前後、1時間後は450 $\mu g/dl$ 前後になるという。著者が同量動注後経時的に観察した換気の変化は、先に記載したごとく、動注開始5~10分後に換気の増大のpeakがみられるが、その後漸減し動注開始20分ころは血中濃度の比較的急変時に拘らず、ほぼ横這いを示している。この経時的観察とWaxlerらの観察結果から血中theophylline濃度が900~600 $\mu g/dl$ のあたりでは、効果はほぼ一定であり、また有効充分量と推定できよう。

そこでaminophylline投与時の呼吸中枢感受性の測定は、方法の項に記載したごとくに行ない、血中theophylline濃度が900~600 $\mu g/dl$ にあると考えられる時点における $PaCO_2-(H^+)a$ および肺胞換気量を与えて、これから投与時の呼吸中枢感受性を算定した。

このようにしてえた呼吸中枢感受性はaminophylline投与前のそれに比較して $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2} / \frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)a}$

ともに25%以上増加したものの9例、一方増加一方不変のもの1例で、この10例はaminophylline投与により、呼吸中枢感受性が上昇したのと考えられた。両者ともに25%以内の変動で感受性が不変と考えられたもの2例、両者ともにaminophylline投与後25%以上低下し感受性が低下したと考えられるものが5例あつた。このように上昇例が多くみられ、aminophyllineは多くの症例において CO_2 に対する呼吸中枢の感受性を上昇させるといえよう。感受性の低下例は、肺気腫の3例、気管支喘息の1例、大動脈瘤の1例であつたが、このうちNo. 8の肺気腫の1例を除く4例は、いずれもaminophylline投与後の被刺激性の亢進が著しく、そのため CO_2 負荷によるresponse curveが投与前に比し平低化したものであつた。

このaminophylline投与時の感受性計測時において(aminophylline study)、 CO_2 負荷による変化はcontrol studyにおける CO_2 負荷による変化と比較し、呼吸数では平均1.8多い増加にすぎないが、1回換気量は平均47ml多く増加し、肺胞換気量の増加も平均1.3L/min/ M^2 多い。一方、動脈血酸素飽和度は100%近くになるため、その上昇度はやや低く、 $PaCO_2$ は0.8mmHg、($H^+)a$ は $0.3 \times 10^{-9} mol/L$ とそれぞれ増加度が少ない。これらの所見はすべて CO_2 に対する呼吸中枢感受性がaminophylline投与によつて亢進することを示唆している所見といえよう。

健常人における観察でStroudら⁴⁾もaminophyllineにより CO_2 に対する呼吸中枢感受性が亢進することを結論している。一方慢性肺気腫症例についてGaldstonら、中等度肺気腫および脳血管障害患者においてDowellらは⁵⁾、aminophylline投与による感受性の変化はほとんど認められないとしている。これらの報告はすべてそれぞれ独自のprotocolによつてaminophylline注射後の感受性を計測しているので、相互のdataの比較は困難であるが、Galdstonらは CO_2 負荷中の血中aminophylline濃度の低下のために呼吸中枢感受性の上昇を指摘しえなかつたのかもしれないとしてい

る³⁾。われわれの観察においては上述のごとく有効充分量の血中theophylline濃度下における計測を目的とする独自のprotocolによつて, aminophylline投与時の呼吸中枢感受性を計測し, 一般にその上昇を認めた。問題になる慢性肺気腫症例においては, 9例中aminophyllineによる感受性上昇例は5例, 不変例1例, 低下例3例であつたが, 先に記載したごとく, 低下3例中2例はaminophylline投与後被刺激性の亢進が著明であつたもので, そのためにCO₂に対するresponse curveがむしろ平低化したと考えられた。

CO₂吸入負荷に際しては, 慢性心肺疾患々々においては肺動脈圧の上昇がみられ⁷⁾, これからの神経刺激が換気増大にあずかる可能性がある。そこでcontrol studyのCO₂負荷による肺循環諸量の変動と, aminophylline投与時CO₂負荷によるそれとを比較してみると, 肺動脈楔入圧はいずれもCO₂負荷によりほぼ不変であり, 肺動脈圧中間圧, 肺血管抵抗ともに, CO₂負荷による上昇度はaminophylline studyの場合の方がむしろ軽度であつた。したがつて肺循環動態の変化による換気反応への影響はaminophylline studyの方が軽度であり, aminophylline投与時の呼吸中枢感受性の上昇はむしろ過少に測定されている可能性すらあり, aminophyllineが呼吸中枢感受性を亢進することが結論できる。

以上のごとくaminophyllineにより呼吸中枢の被刺激性および感受性は亢進することが認められ, これらの計測時に肺循環動態の変化が結論を誤らす恐れのないことが明らかになつた。

総括ならびに結論

慢性閉塞性肺気腫11例を主とする19症例にaminophyllin 250mgを動注し, CO₂分圧に対する呼吸中枢の被刺激性ならびに感受性に及ぼす影響を検討した。

被刺激性は19例中14例で明らかに上昇し, 不変2例, 判定困難なもの3例であつた。また慢性肺疾患9例について, この際の肺循環動態の変化をみると, 全例に肺動脈圧の低下を認め, 肺動脈楔入圧も7例中5例に低下を認めた。したがつて肺血管系からの呼吸刺激はむしろ低下しており, aminophylline投与時の換気増加にかんして肺血

管からの刺激増加は関与していないと考えられた。

感受性の変化は, aminophylline投与により17例中 $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta PaCO_2}$, $\frac{\Delta \dot{V}_A/M^2}{\Delta (H^+)_a}$ ともに25%以上増加したものの9例, 一方増加一方不変のもの1例で, 計10例はaminophylline投与により感受性が亢進したと考えられた。両者ともに±25%以内の変動で感受性の変化が明らかでなかつたものは2例であつた。両者ともに25%以上低下したものは5例であつた。このように上昇例が多くみられ, aminophyllineは多くの症例においてCO₂に対する呼吸中枢の感受性を上昇させるといえる。

また上記の慢性肺疾患9例について, aminophylline投与前後の感受性計測実験時の肺循環動態の変動をみると, CO₂吸入による肺動脈楔入圧の変化はaminophylline投与前後ともに不変であり, 肺動脈圧中間圧および肺血管抵抗のCO₂負荷による上昇度は, aminophylline投与後の方が少なかつた。したがつてCO₂負荷時の肺循環動態の変化による換気反応への影響は, aminophylline投与後の感受性測定時の方が軽度であると考えられ, 多くの症例でaminophyllineは呼吸中枢感受性を亢進させると結論できた。また上述のごとく, aminophyllineは肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 肺血管抵抗を減少させ, 肺循環を改善し, また血液ガス所見をも改善さすので, とくに肺高血圧を有する閉塞性肺疾患患者に有用な薬物といえる。

文 献

- 1) 三瀬淳一, 森山勝利: 総合臨床, 13: 598, 1964.
- 2) 森山勝利: 臨床神経学, 4: 297, 1964.
- 3) Galdston, M. and Geller, J.: Amer. J. Med. 23: 183, 1957.
- 4) Stroud, M.W., 3rd, Lambertsen, C.J., Eving, J.H., Kough, R.J., Gould, R.A. and Schmidt, C.F.: J. Pharmacol. exp. Ther. 114: 461, 1955.
- 5) Dowell, A.R., Heyman, A., Sieker, H.O. & Tripathy, K.: New Engl. J. Med. 273: 1447, 1965.
- 6) 森山勝利: Jap. Circul. J. 23: 40, 1959.
- 7) 藤野巖: Jap. Circul. J. 27: 835, 1963.
- 8) 平間宏: Jap. Circul. J. 22: 894, 1959.
- 9) Quimby, C.W., Aviado, D.M. and Schmidt, C.F.: J. Pharm. & Exper. Therap. 122: 396, 1958.
- 10) Bare, G.R. and Gunning, A.T.: Cir. Res. 7: 383, 1959.
- 11) Parker, J.O., Kelly, G. and West, R.O.: Am. J. Cardiol. 17: 232, 1966.
- 12) 高田千弘: Jap. Circul. J. 31: 649, 1967.
- 13) 川畑承就: Jap. Circul. J. 32: 201, 1968.
- 14) Waxler, S.H. and Schack, J.A.: J.A.M.A. 143: 736, 1950.