脳血管障害例における血液・酸素解離能と 脳循環代謝との関連についての研究

大阪大学医学部第一内科（指導 阿部 裕教授）

長谷川建治

A STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN HEMOGLOBIN AFFINITY FOR OXYGEN AND CEREBRAL METABOLISM IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

Kenji HASEGAWA, MD

The First Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School, Osaka

概要 脳血管障害例における血液酸素解離能の変化の有無ならびに、その脳循環代謝に及ぼす影響につき検討する目的で以下の検討を行なった。健常例21例、脳血管障害例30例の血液酸素解離曲線を解析し、ヘモグロビンが酸素により50%飽和される時点での酸素分圧を P_{50} （温度37°C, pH7.40, P_{CO_2} 36.6mmHgの条件下）として測定し血液酸素解離能の指標とした。血液酸素解離能の関連因子として、赤血球内2,3-diphosphoglycerate, 赤血球内pHの測定も併せ行なった。また、脳血管障害例10例について脳動静脈酸素含量較差、脳酸素消費量および CO_2 変化に対する脳血管反応性の測定を行ない、 P_{50} との対比において検討した。脳血管障害例における P_{50} は健常例に比し、有意の高値を示し、その程度は神経脱落症状の重篤のものほど大であり、脳血管障害例における血液酸素解離能の増大が示唆された。しかしながら、この血液酸素解離能の増大は赤血球内2,3-diphosphoglycerate, 赤血球内pHの変動を機序とするものではないと考えられた。神経脱落症状の重症度が一定の症例10例においては、脳動静脈酸素含量較差および脳酸素消費量はそれぞれ P_{50} と有意正相関を示し、また、 CO_2 変化に対する脳血管反応性は脳酸素消費量、 P_{50} のそれぞれと有意正相関を示した。脳血管障害の発症に伴う血液酸素解離能の増大は脳動静脈酸素含量較差および脳酸素消費量を増加させる方向に作用することが明らかとなり、脳循環代謝に占める血液酸素解離能の重要性が確認された。

緒 言

脳血管障害例における病態生理にかんしての今日までの数多くの研究は、主に、酸素供給側としての血流の動態の検討および酸素需要側としての組織代謝の変化の検討を中心として行なわれ、血流と組織代謝の間に介在する血液の酸素解離能に

かんしての研究は少ない。

しかしながら、脳組織は酸素消費が大なる故に、特に血管障害時における血液の酸素解離能の変化の脳組織代謝に及ぼす影響は大であると考えられる。

本研究では、脳血管障害（CVA）時における血液の酸素解離能の変化の有無を確認することおよび酸素解離能の変化の脳循環代謝に及ぼす影響を

〔昭和52年7月23日受稿〕

検討することを目的として、CVA例における血液の酸素解離曲線oxygen dissociation curve (ODC)の測定およびODCの位置に影響を及ぼすと考えられている諸因子、即ち、赤血球内2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG)、赤血球内pH、ヘモグロビン (Hb)、動脈血ガスの測定を行なうとともに、脳血流量 (CBF)、脳動静脈酸素含量較差 [(A-V) O_2]、脳酸素消費量 (CMRO₂)、CO₂変化に対する脳血管反応性CO₂-reactivityなどの脳循環代謝諸量を測定し、血液の酸素解離能 (ODCの位置)との関連において検討を行ない、興味ある知見を得るに至った。

対 象

健常成人21例ならびにCVA例30例を対象としてODCの測定を行なった。赤血球内2,3-DPG量、赤血球内pH、Hb、動脈血ガスの測定は、表1に示す症例数を対象として行なった。臨床症状、脳血管写、CT scan、脳波、髄液所見などより診断を得たCVAのうちわけは、脳硬塞17例、内頸動脈閉塞症7例、一過性脳虚血発作3例、脳内出血3例であつた。脳循環代謝諸量の測定は、CVA症例のう

ち、一定の神経脱落症状の重症度、すなわち、hemiparesisを呈する群10名を対象とした。

方 法

1) 血液酸素解離曲線 (ODC) の測定

Radiometer社製oxygen dissociation curve analyzer (DCA-1)¹⁾を用い行なった。被検者末梢血8mlをDCA-1の測定室(液相)内に注入し、窒素ガス(CO₂ 4.79%含)にてdeoxygenationした後、O₂ 94.87%、CO₂ 5.13%の混合ガスにて飽和された気相に接触させ、その後の液相内の酸素分圧、pH、および気相内の酸素分圧の変化を連続的に測定、記録することによりODCを得た。得られたODCより、Hbが酸素により50%飽和される時点での酸素分圧をpressure 50 (P₅₀)として測定し、その血液のODCの位置、すなわち、酸素解離能を表わす指標とした。なお、測定は温度37°C、炭酸ガス分圧36.6mmHg (1気圧下)の一定条件下にて行ない、P₅₀値は次式によりpH 7.40に補正した値を用いた。

$$\Delta \log P_{50} = 0.48 \Delta pH$$

2) Hb, 赤血球内2,3-DPG, 赤血球内pHの測定

Hbの測定はシアノメトヘモグロビン法により行なった。

赤血球内2,3-DPG量の測定はcolorimetric法によるSigma社製キット (kit No. 665-PA) を用い行なった。

赤血球内pHの測定はfrozen and thawによる榎ら²⁾の方法に従った。

3) 脳循環代謝諸量の測定

局所麻酔下にて、内頸動脈および内頸静脈を穿刺し、ポリエチレン製カテーテル(内頸動脈; 19 G × 90mm, 内頸静脈; 19 G × 150mm)を挿入、留置し、両者より動静脈血液ガス測定のための採血を行なうとともに、内頸動脈カテーテルからCBF測定のためのXe-133の注入を行なった。なお、内頸動脈の穿刺側は、脳硬塞症例については病巣側、内頸動脈閉塞症例については健常側とし、内頸静脈の穿刺側は病巣側とした。また、内頸静脈内のカテーテルの先端は、透視下にて内頸静脈上

表1. P₅₀および関連因子

	NORMAL N=21	C.V.A. N=30	SIGNIFICANCE
	MEAN±S.D. N=21	MEAN±S.D. N=30	
AGE (years)	44.5±12.2 N=21	52.4±11.6 N=30	P<0.025
Hb (g/dl)	15.32±0.81 N=21	13.47±1.77 N=30	P<0.001
2,3-DPG (μM/g Hb)	14.03±4.03 N=21	11.95±2.90 N=25	P<0.05
ΔPH	0.155±0.035 N=8	0.156±0.027 N=8	n.s.
PaO ₂ (mmHg)	88.0±15.2 N=5	84.3±18.7 N=21	n.s.
PaCO ₂ (mmHg)	39.1±4.0 N=5	37.2±4.9 N=21	n.s.
PH	7.413±0.032 N=5	7.428±0.044 N=21	n.s.
P ₅₀ (mmHg)	27.50±0.75 N=21	30.04±1.87 N=30	P<0.001

Hb; hemoglobin, 2,3-DPG; 2,3-diphosphoglycerate ΔpH; difference between extra-erythrocytic pH and intra-erythrocytic pH. P₅₀; oxygen tension at 50 per cent hemoglobin saturation. N; number of cases, n.s.; not significant.

球内にあることを確認した。

i) 脳血流量 (CBF) の測定

Xe-133内頸動脈注入によるinitial slope analysis³⁾により施行した。測定装置、演算方法については、既報されている方法⁴⁾に従った。CBFの測定は各症例とも安静時 (normoventilation) および過呼吸時 (hyperventilation) それぞれについて行なった。即ち、安静時計測終了後15分後より過呼吸を行なわしめ、過呼吸開始後3分後に過呼吸時 CBFの測定を開始した。また、CBF測定を行なったgamma scintillation cameraでの脳内関心領域は病巣脳半球全体に設定した。なお、対象とした内頸動脈閉塞症は全例とも、注入側である健常側から病巣側脳半球へのcross circulationが認められ、関心領域は病巣脳半球内でXe-133が分布した部分に設定した。

ii) CO₂ 変化に対する脳血管反応性 (CO₂-reactivity) の算出

CO₂-reactivityは次式により算出した。

$$\text{CO}_2\text{-reactivity} = \frac{(\text{CBF}_n - \text{CBF}_h) \times 10^2}{\text{CBF}_n \times (\text{PaCO}_{2n} - \text{PaCO}_{2h})}$$

ただし、

CBF_n; normoventilation時CBF (ml/100g/min)

CBF_h; hyperventilation時CBF (ml/100g/min)

PaCO_{2n}; normoventilation時PaCO₂ (mmHg)

PaCO_{2h}; hyperventilation時PaCO₂ (mmHg)

iii) 血液ガス分析、脳動静脈酸素含量較差[(A-V)O₂]、脳酸素消費量 (CMRO₂)、脳二酸化炭素排出量CO₂-effluxの測定

内頸動脈および内頸静脈に留置したカテーテルより、安静時および過呼吸時のCBF測定の際、Xe-133注入後1分後に同時採血を行ない血液 pH, Po₂, Pco₂をRadiometer社製血液ガス自動分析装置 (ABL-II) にて測定し、酸素飽和度 So₂をRadiometer社製hemoximeter (OSM-II) にて測定した。

酸素含量O₂ contentは次式により算出した。

$$\text{O}_2 \text{ content (ml O}_2\text{/dl)} = \text{Hb (g/dl)} \times 1.34 \times \frac{\text{So}_2 (\%) }{100} + 3.13 \times 10^{-3} \times \text{Po}_2 \text{ (mmHg)}$$

(A-V) O₂は次式により算出した。

$$(\text{A-V}) \text{ O}_2 \text{ (ml O}_2\text{/dl)} = \text{O}_2 \text{ content, artery} - \text{O}_2 \text{ content, vein}$$

CMRO₂は次式により算出した。

$$\text{CMRO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/100g/min)} = \text{CBF (ml/100g/min)} \times (\text{A-V}) \text{ O}_2 \text{ (ml O}_2\text{/dl)} \times 10^{-2}$$

全血中二酸化炭素含量CO₂ contentはSinger-Hasting nomogramに基づくKelman⁵⁾のcomputer programを用い算出した。

CO₂-effluxは次式により算出した。

$$\text{CO}_2\text{-efflux (ml CO}_2\text{/100g/min)} = \text{CBF (ml/100g/min)} \times (\text{V-A}) \text{ CO}_2 \text{ (ml CO}_2\text{/dl)} \times 10^{-2}$$

ただし、(V-A) CO₂ (ml CO₂/dl) = CO₂ content, vein - CO₂ content, artery

結 果

1) 血液酸素解離能とその関連血中因子

健常例21例の平均年齢は44.5才であり、P₅₀平均値は27.50±0.75 (SD) mmHgであつた (表1)。P₅₀を年齢との関係につき見ると、P₅₀と年齢の間には有意の相関は認められなかつたが、図1に示すように、P₅₀は高齢者において低値を示す傾向にあつた。

CVA例30例の平均年齢は52.4才であり、P₅₀平均値は30.04±1.87 mmHgであつた (表1)。

これは、健常例のP₅₀平均値に比し、有意の高値であつた (P<0.001)。CVA例におけるHb量、2,3-DPG量はそれぞれ、13.47±1.77 mg/dl, 11.95±2.90 μM/g。HbといずれもCVA例が健常例に比し、低値を示した。

一定条件下 (温度37°C, Po₂=300 mmHg, Pco₂=

図1. 健常例におけると年P₅₀令の関係

図2. 脳血管障害例におけるP₅₀と神経脱落症状

36.6mmHg)における血漿pHと血球内pHの較差ΔpHは、健常例 0.155 ± 0.035 , CVA例 0.156 ± 0.027 と両者間に差は認められなかつた。

動脈血中のP_{O₂}, P_{CO₂}, pHは、表1に示す如く、健常例、CVA例間に差は認められなかつた。

2) CVA例における血液酸素解離能と神経脱落症状の関係

表2. 脳循環代謝諸量の測定症例

	AGE (YEAR)	SEX	DIAGNOSIS	DAYS AFTER ONSET	MABP (mmHg)
CASE- 1 :	48	F	CT	40	108
CASE- 2 :	48	M	ICAO	105	109
CASE- 3 :	43	M	CT	90	108
CASE- 4 :	53	M	ICAO	75	99
CASE- 5 :	59	M	ICAO	103	110
CASE- 6 :	49	M	CT	107	112
CASE- 7 :	53	M	ICAO	145	101
CASE- 8 :	50	M	CT	99	117
CASE- 9 :	51	M	CT	73	114
CASE-10 :	52	M	ICAO	110	103
MEAN	50.6			94.7	108.1
±S.D.	4.2			27.9	5.7

F; female. M; male. CT; cerebral thrombosis. ICAO; internal carotid artery occlusion. MABP; mean arterial blood pressure measured at cerebral hemodynamic study.

CVA例におけるP₅₀を症例個々の神経脱落症状の重症度につき分類した(図2)。

P₅₀は、神経脱落症状が一過性にのみ出現した(transient neurological deficit)群では 28.41 ± 1.07 mmHg, 不全片麻痺(hemiparesis)を示した群では 30.05 ± 1.69 mmHg, 完全片麻痺(hemiparesis)

表3. P₅₀と脳循環代謝諸量

P ₅₀	NORMOVENTILATION							HYPERVENTILATION			
	PaCO ₂	CBF	(A-V)O ₂	CMRO ₂	CO ₂ -eff.	R.Q.		PaCO ₂	CBF	CO ₂ -eff.	CO ₂ -R.
CASE- 1 :	33.8	28.2	42	10.93	4.59	4.38	0.95	21.0	22	2.05	6.61
CASE- 2 :	29.1	39.1	43	8.53	3.67	3.65	0.99	29.5	25	3.02	4.36
CASE- 3 :	31.9	36.2	54	8.19	4.42	3.16	0.71	28.2	28	1.92	6.01
CASE- 4 :	28.9	34.4	39	9.35	3.65	2.44	0.67	27.8	28	3.13	4.27
CASE- 5 :	28.8	43.8	44	8.02	3.54	2.64	0.75	31.1	28	3.69	2.86
CASE- 6 :	28.0	45.4	32	8.60	2.75	2.15	0.78	27.1	18	3.87	2.39
CASE- 7 :	27.8	37.6	47	6.41	3.01	1.80	0.60	28.1	34	3.28	2.91
CASE- 8 :	29.2	40.8	45	7.10	3.20	2.45	0.77	31.0	28	3.41	3.86
CASE- 9 :	29.5	37.8	43	7.16	3.08	2.63	0.85	25.8	28	2.90	3.01
CASE-10 :	29.0	44.0	43	7.18	3.59	2.04	0.57	35.0	23	2.56	3.45
MEAN :	29.60	38.73	42.2	8.147	3.550	2.734	0.764	28.46	26.2	2.983	3.973
±S.D. :	1.85	5.17	6.4	1.316	0.591	0.790	0.137	3.67	4.4	0.647	1.392

P₅₀; oxygen tension at 50 per cent hemoglobin saturation(mmHg). PaCO₂; arterial carbon dioxide tension (mmHg). CBF; cerebral blood flow (ml/100g/min.), (A-V) O₂; arteriovenous oxygen difference (ml O₂/dl), CMRO₂; cerebral metabolic rate of oxygen (ml O₂/100g/min.), CO₂-eff.; carbon dioxide efflux (ml CO₂/100g/min.). R.Q.; respiratory quotient. CO₂ R.; CO₂ reactivity = ΔCBF(%) / ΔPaCO₂

を示した群では 31.00 ± 0.20 mmHgであり, somnolence以上の意識障害を呈した (disturbance of consciousness) 群では 32.80 ± 1.55 mmHgであった。即ち, CVA例における P_{50} は, 神経脱落症状が重篤のものほど, 高値を示す傾向にあった。

3) CVA例における血液酸素解離能と脳循環代謝諸量の関係

CVA例で認められた P_{50} 高値のもつ, 脳循環代謝に占める意義を明らかにするため, 神経脱落症状の重症度が一定の群, すなわち, hemiparesis群10名における P_{50} と以下の脳循環代謝諸量との関係につき検討した。これら10症例の年齢, 性別, 診断名, 発症よりの経過日数, 脳循環代謝諸量測定時の平均血圧は表2に示す如くであった。

i) P_{50} と $CMRO_2$ の関係

$CMRO_2$ 平均値は 3.55 ± 0.59 ml O_2 /100g/min. であったが(表3), これを P_{50} との対比において見た。図3に示した如く, P_{50} が高値をとる症例ほど $CMRO_2$ は高値を示し, 両者間には有意の正相関が成立した ($r=0.8832$, $P<0.001$)。

ii) P_{50} と $(A-V)O_2$ の関係

$(A-V)O_2$ 平均値は 8.15 ± 1.32 ml O_2 /dlであったが(表3), これを P_{50} との対比において検討すると, 図4に示す如く, P_{50} が高値をとる症例ほど $(A-V)O_2$ は高値を示し, 両者間には, 有意の正相関が成立した ($r=0.6569$, $P<0.05$)。

iii) $CMRO_2$ と CO_2 -reactivityの関係

図3. P_{50} と $CMRO_2$ の関係

図4. P_{50} と $(A-V)O_2$ の関係

図5. $CMRO_2$ と CO_2 -reactivityの関係

図6. P_{50} と CO_2 -reactivityの関係

過呼吸に伴うCBFの減少度を $Paco_2$ の減少度との比において見た CO_2 -reactivity [$\Delta CBF(\%) / \Delta Paco_2$ (mmHg)] と $CMRO_2$ の関係を見ると, 図5に示す如く, $CMRO_2$ の高値を示す症例ほど, CO_2 -reactivityは大きく, 両者間には有意の正相関が成立した ($r=0.9355$, $P<0.001$)。

iv) P_{50} と CO_2 -reactivityの関係

CO_2 -reactivityと P_{50} の関係を見ると、図6に示す如く、 P_{50} の高値の症例ほど、 CO_2 -reactivityは大きく、両者間には有意の正相関が成立した ($r=0.9153$, $P<0.001$)。

考 案

1) 血液酸素解離能とその関連血中因子

健常例における P_{50} と年令の間には有意の相関は認められなかつたものの、 P_{50} は、高令者では低値をとる傾向が見られ(図1)、高令者血の酸素解離能の低下が示唆された。Birnstinglら⁶⁾は、 $PO_2=9\text{mmHg}$ と $PO_2=13\text{mmHg}$ でのHbの酸素飽和度(SO_2)を40才以下の群、および40才以上の群で測定し、 $PO_2=9\text{mmHg}$ 、 $PO_2=13\text{mmHg}$ のいずれにおいても40才以上の群が以下の群に比して SO_2 が大であることから高令者群における血液酸素解離能の低下が示唆されたとしているが、本研究で得た結果は、同様の現象をより定量的に把握したものであると思われる。

CVA例30例の P_{50} 平均値は $30.04 \pm 1.87\text{mmHg}$ と健常例に比し有意の高値を示し(表1)、CVA例におけるODCは健常例のそれに比し、右方移動していること、すなわち、血液酸素解離能が増大していることが示唆され、さらに、その程度は神経脱落症状が高度の群においてほど、大であることが確認された(図2)。

ODCを移動させる因子としてpH、温度、 P_{CO_2} などの環境因子の他に、Benesch⁷⁾およびChanutira⁸⁾は、赤血球解糖系に存在する2,3-DPGがODCを右方移動させる作用を有することを明らかにした。その後の研究で、組織への酸素供給の低下を共通病態として有する疾患群、すなわち、貧血、慢性肺疾患、先天性チアノーゼ性疾患などで見られるODCの右方移動の際には、赤血球内2,3-DPGの増量を伴うことが知られ、2,3-DPGの増量が、これら疾患群で見られるODCの右方移動を来す原因であるとされている⁹⁾。

しかしながら、本研究で対象としたCVA例において認められたODCの右方移動に際しては、赤血

球内2,3-DPGの増量は伴わなかつた(表1)。従つて、CVA例でのODCの右方移動の機序にかんしては他の因子を考えねばならない。

本研究で対象としたCVA例は健常例に比して平均年令は高く、Hb量は低値を示した。年令のODCに及ぼす影響を考えると、健常例での P_{50} と年令の関係(図1)からも明らかな如く、高令者では P_{50} はむしろ低値を示す傾向にあつたため、CVA例におけるODCの右方移動は加齢によるものとは考えられない。また、Hb量については、貧血で見られる如く、Hbの低値はODCの右方移動を伴うことが知られている⁹⁾。しかしながら、Hbの低値に伴うODCの右方移動の機序は2,3-DPGの増量によるとされている⁹⁾こと、また、CVA例でのHb値と P_{50} の相関を検討したところ、一定の関係は認められなかつたことより、CVA例での健常例に比してのHbの低値も、CVA例における P_{50} の高値を説明し得るものではないと考えられる。

本研究でのODCの測定は、温度 37°C 、 $P_{CO_2}=36.6\text{mmHg}$ の一定条件下にて行ない、 P_{50} 値は、Hbが酸素により50%飽和された時点での PO_2 および血漿pHを測定し、測定した PO_2 をBohr係数0.48を用いて $\text{pH}=7.4$ の条件に補正して得たものである。しかしながら、pHによるODCの移動(Bohr効果)は、厳密には赤血球内pHにより規定される¹⁰⁾ため、血漿pHを用いて P_{50} 値を補正する際には、赤血球内pHに変動がないことが前提となる。健常例、CVA例それぞれの赤血球内pHを一定条件下にて測定し、血漿pHと血球内pHの較差 ΔpH を検討したところ、両群間に差の認められなかつたことは、結果に示した如くである(表1)。

Shappelら¹¹⁾は、狭心症を有する患者で右心房ペースティングを行ない、狭心症発作を誘発させると、coronary sinusから採血した血液の P_{50} は有意の上昇を示したものの、赤血球内2,3-DPG量・ATP量、および赤血球内pHの変動は、 P_{50} の高値を説明し得るものではなかつたとしている。また、Kostukら¹²⁾は、心筋硬塞の患者群において、血液の P_{50} の上昇を見出し、かつその程度は、心不全

表4. 血球・血漿成分の置換に伴う P_{50} の変化

	Hb	P_{50}	2,3-DPG	ΔPH
	g/dl	mmHg	$\mu M/g Hb$	= $PH_e - PH_i$
N-RBC + N-PLASMA	: 11.7	24.8	17.4	0.13=7.31-7.18
P-RBC + P-PLASMA	: 9.9	30.9	15.4	0.21=7.40-7.19
N-RBC + P-PLASMA	: 11.9	26.4	—	0.20=7.37-7.17
P-RBC + N-PLASMA	: 9.9	30.3	—	0.15=7.36-7.21

N-RBC; red blood cell in a normal subject. N-plasma; plasma in a normal subject. P-RBC; red blood cell in a patient with cerebral thrombosis. P-plasma; plasma in a patient with cerebral thrombosis. PH_e ; extra-erythrocytic PH. PH_i ; intraerythrocytic PH.

などの臨床症状の重篤なものほど大であると報告したが、赤血球内2,3-DPG量およびATP量の増加は認められなかつたとしている。従つて、CVA例でのODCの右方移動の機序は、これらの報告に見られる狭心症ないしは心筋硬塞におけるそれと類似のものかもしれない。

pH, P_{CO_2} , 赤血球内2,3-DPG量, ATP量などの他に, catecholamine, cortisoneなど¹³⁾のホルモンやcholesterol¹⁴⁾などの血漿中に存在する物質も血液の酸素運搬能に影響を与える事が示唆されている。

本研究で認められたCVA例におけるODCの右方移動の原因が、血球、血漿いずれの成分の変化によるものかを検討するため、血液型の同一の健康人血および、脳硬塞患者血を用いて表4に示す如くに血球成分と血漿成分を入れかえた際の P_{50} 値および、その関連因子の測定を行なつた。

健康人赤血球 (N-RBC) と健康人血漿 (N-plasma) の組合せでは P_{50} は24.8mmHgであり、患者赤血球 (P-RBC) と患者血漿 (P-plasma) の組合せでは P_{50} は30.9mmHgと患者血が健康人血に比し P_{50} は高値であつた。N-RBCとP-plasmaの組合せでは P_{50} は26.4mmHgであり、P-RBCとN-plasmaの組合せでは P_{50} は30.3mmHgであつた。すなわち、血漿成分の入れかえにより、 P_{50} は軽度変化を示すものの、 P_{50} 値に密接に関与するの

は血球成分そのものであると考えられた。

2) CVA例における血液酸素解離能と脳循環代謝諸量の関係

CVA例におけるODCの右方移動 (P_{50} の高値) のもつ、脳循環代謝における意義を明らかにするため、神経脱落症状の重症度が一定の群、すなわち、hemiparesisの症例10例における P_{50} と脳循環代謝諸量の関連を検討した。

まず、 $CMRO_2$ と P_{50} の間には、図3に示す如く有意の正相関が得られた。 $CMRO_2$ はCBFと(A-V) O_2 との積からなるため、得られた $CMRO_2$ と P_{50} 間の正相関は、 P_{50} がCBF, (A-V) O_2 のいずれと相関することにより成立したかを見るため、 P_{50} とCBF, P_{50} と(A-V) O_2 それぞれの相関関係を検討したところ、 P_{50} とCBF間には有意の相関は認められなかつたが、 P_{50} と(A-V) O_2 間には、図4に示す如く、有意の正相関が得られた。すなわち、 P_{50} と $CMRO_2$ 間の正相関は P_{50} と(A-V) O_2 が正相関することにより成立したものと考えられる。

CVAの発症によりもたらされるCBFの低下は、組織のhypoxiaを来とし、この組織のhypoxiaすなわち、組織での酸素分圧の低下に伴い(A-V) O_2 が増大することは、諸家¹⁵⁾の報告より明らかである。CBFが低下した際に、生体は代償的に(A-V) O_2 を増大せしめて脳組織への酸素供給量 $CBF \times (A-V) O_2$ を一定に維持すべく働くものと思われる。本研究で明らかとなつた如く、CVA発症に伴い、ODCの右方移動 (血液酸素解離能の増大) が生じると、脳組織のhypoxiaに伴つておこる(A-V) O_2 の増大に加えて、さらなる(A-V) O_2 の増大が期待できる。CVA症例で神経脱落症状の重症度が一定の群において、 P_{50} と(A-V) O_2 間、 P_{50} と $CMRO_2$ 間それぞれで有意の正相関が得られたことは、臨床例において、ODCの右方移動のもつ循環生理学的意義を明らかにするとともに、脳血管障害時の脳組織への酸素供給にかんしての上述の推論を裏付けるものと考えられる。

ちなみに、ODCの右方移動がもたらす (A-V)

図7. 血液酸素解離曲線の右方移動に伴う O_2 -saturationの変化

O_2 の増加度を試算するために、図7に $P_{50}=27.5$ mmHg (健常例での平均値)と $P_{50}=30.0$ mmHg (CVA例での平均値)のODCを示した。CVA例における動脈血 PO_2 平均値84.3 mmHgおよび内頸静脈血 PO_2 平均値33.1 mmHgを用いて動静脈間の酸素飽和度差を求めると、健常例のODCでは $95-61=34(\%)$ 、CVA例のODCでは $95-55=40(\%)$ となり、CVA例のODCは健常例のそれに比し、 $(40-34) \times \frac{100}{34}=18(\%)$ 多く酸素を供給し得ることとなる。

次に、 P_{50} と有意の正相関関係にあつた $CMRO_2$ と CO_2 -reactivityとの関係を検討した結果、両者間には有意の正相関が成立した(図5)。すなわち、脳への酸素供給がよく保たれた症例ほど、 CO_2 変化に対する脳血管反応性そのものも大である傾向が認められた。 CO_2 -reactivityは、血圧変化に対するCBFのautoregulationとならんで脳循環の自己調節機構として重要であるといった生理学的意義からのみならず、 CO_2 を変化させてCBFを変化させることにより治療効果を期待できること、および、 CO_2 -reactivityから他の血管作動性薬剤に対する脳血管反応性を推測し得ることなどの治療学的意義からも、脳循環にかんしての研究において重要な命題とされており、特に、 CO_2 -reactivityに関与する修飾因子の解明に多大の努力が払われている¹⁶⁾。

本研究では、前述の如く、 P_{50} と正相関関係に

あつた $CMRO_2$ が、その修飾因子である結果が得られ、Fujishima¹⁷⁾らも、同様の報告をしている。

CVA例において、 $CMRO_2$ が CO_2 -reactivityを修飾する機序は、いかなるものであろうか。

CVA例においては、組織への酸素供給の低下に伴い、脳組織での全解糖系に占める嫌氣的解糖の割合が増大することが知られている。事実、本研究で対象としたCVA例10例の呼吸商(RQ)平均値は0.76であり、文献上の正常値¹⁵⁾0.95~0.99に比し低値であり、これら症例における嫌氣的解糖の亢進が示唆された。また、嫌氣的解糖の亢進は、組織でのacid metaboliteの上昇を来とし、さらにacid metaboliteの上昇は、組織緩衝系の中のbicarbonate buffer systemからの CO_2 遊離を来とし、組織緩衝系の変化をひきおこすことが示唆されている¹⁸⁾。

そこで、CVA例において $CMRO_2$ が CO_2 -reactivityを修飾する一機序として、酸素供給の低下に伴う組織緩衝系の変化を想定し、組織緩衝系の変化を示すindexと $CMRO_2$ の関係、および、そのindexと CO_2 -reactivityの関係を検討することとした。

過呼吸に伴う CO_2 排出量(CO_2 -efflux)と $CMRO_2$ との関係を見ると、図8に示す如く、両者間には有意の負相関が得られた($r=-0.8418$, $P<$

図8. $CMRO_2$ と過呼吸に伴う CO_2 -efflux増加度の関係

図9. 過呼吸に伴うCO₂-efflux増加度とCO₂-reactivityの関係

0.01). 過呼吸を行なうと、組織のbicarbonateから酸化反応に関係のないCO₂が排出されることが知られている¹⁹⁾. 従つて、過呼吸に伴うCO₂-effluxの大なる症例は、組織でのbicarbonate buffer systemからのCO₂遊離が大であると考えられる. すなわち、この結果は、CMRO₂が小なる症例ほど過呼吸に伴うCO₂-effluxが大であることを示し、さらには、組織でのbicarbonate buffer systemからのCO₂遊離が大であることを示唆するものと考えられる. 次に過呼吸に伴うCO₂-effluxの増加度とCO₂-reactivityとの関係を見ると、図9に示す如く、両者間には有意の負相関が成立した ($r = -0.8528$, $P < 0.01$). 図9の結果は、過呼吸に伴うCO₂-effluxが大なるものほど、すなわち、組織でのbicarbonate buffer systemからのCO₂遊離が大なるものほどCO₂-reactivityは低値となることを示唆するものと考えられる.

以上の結果は、CVA例においてはCMRO₂の変化が組織緩衝系の変化を介してCO₂-reactivityそのものにも影響する事実を示唆するものであると考えられる.

本研究では、CVA発症に伴い惹起されるODCの右方移動(血液酸素解離能の増大)は(A-V)O₂を増大させることによりCMRO₂を増大せしめている可能性が示唆され、さらには、CMRO₂が大の症例はCO₂変化に対する脳血管反応性も大となることが明らかとなつた. これらの新知見は、

脳血管障害時の脳循環代謝に占める血液酸素解離能の変化の重要性を示唆するとともに、脳血管障害の病態解明、特に、脳酸素消費量の把握の際には血液酸素解離能の把握を前提とすべきことを示すものである. また、血液酸素解離能の増大と脳酸素消費量とが正相関するという結果を考える時、薬物投与により血液酸素解離能を変化させる可能性が示唆されている²⁰⁾ 現在では、脳血管障害における脳組織への酸素供給の修復を血液酸素解離能の増大により行なう、新しい治療面の展開が期待できるものと考えられる.

結 論

脳血管障害例における血液酸素解離能の変化の有無ならびに、その脳循環代謝に及ぼす影響を検討する目的で、健常例21例、脳血管障害例30例を対象として血液酸素解離曲線、赤血球内2,3-DPG赤血球内pHの測定を行なうとともに、脳血管障害例10例の脳循環代謝諸量の測定を行ない、血液酸素解離曲線の位置(P₅₀値)との対比において検討し、以下の結論を得た.

1) 脳血管障害例では、健常例に比し、血液酸素解離曲線の有意の右方移動(P₅₀高値)を示し、その程度は、神経脱落症状の重篤のものほど、大であつた.

2) 脳血管障害例における血液酸素解離曲線の右方移動は、赤血球内2,3-DPG量、赤血球内pHの変動を機序とするものとは考えられなかつた.

3) 脳動静脈酸素含量較差および脳酸素消費量は、それぞれP₅₀値と有意の正相関を示した.

4) 脳血管障害の発症に伴い惹起される、血液酸素解離能の増大は、脳動静脈酸素含量較差を増大させることにより脳酸素消費量を増加させる方向に働くことが示唆された.

5) 動脈血CO₂分圧変化に対する、脳血管反応性は、脳酸素消費量およびP₅₀値と有意の正相関を示した.

6) 脳血管障害例においては、脳酸素消費量の変化が、脳組織の緩衝系の変化を介して、CO₂変化に対する脳血管反応性に影響している可能性が

示唆された。

謝辞 稿を終えるにあたり、血液酸素解離曲線の測定、その他にかんし、終始、御教示を賜わった大阪大学医学部第一生理学教室、中馬一郎教授に心からの謝意を表します。

文 献

- 1) Duvelleroy MA, et al: An oxyhemoglobin dissociation analyzer. *J Appl Physiol* 28: 227, 1970.
- 2) Enoki Y, et al: A simple method for determination of red cell intracellular PH *J Physiol Soc Japan* 34: 761, 1972.
- 3) Olesen J, et al: Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intraarterially injected Xe-133. *Stroke* 2: 519, 1971.
- 4) 青山 喬: 脳硬塞症例の非閉塞部位における脳循環に関する研究. *脳と神経* 28: 1207, 1976.
- 5) Kelman GR: Digital computer procedure for the conversion of PCO₂ into blood CO₂ content. *Resp Physiol* 3: 111, 1967.
- 6) Birnstingl M, et al: Variations in oxyhemoglobin dissociation with age, smoking, and Burger's disease. *Brit J Surg* 54: 615, 1967.
- 7) Benesch R and Bensesch RE: The effect of organic phosphates from erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 26: 162, 1967.
- 8) Chanutin A and Curnish RR: Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys* 121: 96, 1967.
- 9) Finch CA and Lenfant C: Oxygen transport in man. *N Engl J Med* 286: 407, 1972.
- 10) Hilpert P, et al: The Bohr effect related to blood and erythrocytes. *PH Amer J Physiol* 205: 337, 1963.
- 11) Shappel SD, et al: Acute changes in hemoglobin affinity for oxygen during angina pectoris. *N Engl J Med* 282: 1219, 1970.
- 12) Kostuk WJ, et al: Altered hemoglobin oxygen affinity in patients with acute myocardial infarction. *Amer J Cardiol* 31: 295, 1973.
- 13) Bauer CH, et al: The influence of aldosterone and cortisol on oxygen affinity and cation concentration of the blood. *Resp Physiol* 5: 360, 1968.
- 14) Steinbach JH, et al: High blood cholesterol reduces in vitro blood oxygen delivery. *J Surg Res* 16: 134, 1974.
- 15) Welch KMA and Meyer JS: Disordered cerebral metabolism after cerebral ischemia and infarction. Therapeutic implications. Meyer, JS, ed. *Modern concepts of cerebrovascular disease*, Spectrum publications Inc, New York, 1975, p 87.
- 16) Olesen J: Cerebral blood flow, methods for measurements, regulation, effects of drugs, and changes in disease. *Acta Neurol Scand*, suppl. 57, p 1, 1974.
- 17) Fujishima M, et al: The relation between cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity to carbon dioxide. *Stroke* 2: 251, 1971.
- 18) Meyer JS, et al: Abnormal hemispheric blood flow and metabolism in cerebrovascular disease, i. Disordered patterns of hemispheric metabolism. *Stroke* 3: 141, 1972.
- 19) 間田直幹, 内園耕二: 新生理学, 下巻, 医学書院, 東京, 1965. p. 588.
- 20) Brewer G: 2,3-DPG and erythrocyte oxygen affinity. *Ann Rev Med* 25: 29, 1974.