原 著

健康および慢性閉塞性肺疾患における 低酸素循環応答の病態生理学的研究

北海道大学医学部第一内科（主任 川上義和教授）

宮本 顕二

PATHOPHYSIOLOGICAL STUDIES ON HYPOXIC CIRCULATORY RESPONSES IN HEALTH AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kenji MIYAMOTO, MD

The First Department of Medicine, School of Medicine
Hokkaido University, Sapporo

概要 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を急性低酸素刺激した場合の心拍数応答について、その病態生理学的意味を検討した。研究-1では39名のCOPD患者と34名の正常対照で低酸素心拍数応答($\Delta HR/\Delta SaO_2$)を求めた。正常対照群で $\Delta HR/\Delta SaO_2$ は加齢と共に低下した。COPD患者では $\Delta HR/\Delta SaO_2$ が正常対照群に比べ有意に亢進していた。研究-2ではCOPD患者21名(一部研究-1と重複)に右心カテーテル法を行ない、低酸素刺激による循環応答を調べた。安静時心拍出量は高度な呼吸機能障害例でも正常に保たれていた。低酸素刺激により、血圧、心拍数、心拍出量、肺動脈圧、肺血管抵抗は増加した。1回心拍出量は有意な変化を示さず、心拍出量の増加は主として心拍数増加によるものであった。低酸素心拍数応答と酸素運搬を検討した所、 $\Delta HR/\Delta SaO_2$ と $\Delta CaO_2 \times CI/\Delta SaO_2$ の間に有意な正相関を認めた。以上の事実から、COPD患者で低酸素心拍数応答が亢進している事は、酸素運搬の面からも生体に有利な応答と考えられた。

緒 言

低酸素血症は、慢性閉塞性肺疾患(以下COPD)、肺線維症およびその増悪、肺炎、肺血栓・塞栓症、心筋梗塞などでしばしば経験される。このような種々の疾患において生体が急性低酸素刺激にさらされた場合、循環器系は低酸素による局所反応、末梢化学受容体の反射による心拍数増大、血圧上昇、心拍出量の増大や、心臓、呼吸筋、脳への血流増加、骨格筋、胃腸管系への血流減少といった血流の再分布などが起こる。呼吸器系には、末梢化学受容体を介し換気量の増大が起こる。

著者¹⁾は健康成人双生児を対象に低酸素心拍数応答が加齢と共に低下すること、遺伝の影響を受けていること、換気の影響を受けない事を報告した。COPDは急性に重篤な低酸素血症を来す疾患

であるが、この病態での低酸素心拍数応答については充分検討されていない。その理由の一つは、動脈血ガス値(Pao_2 , $Paco_2$)の正確なコントロールが不可能な事による。そこで、本研究では、COPD患者で動脈血ガスの二重制御下に低酸素心拍数応答など循環応答を測定し、COPDの病態生理を循環動態の面から明らかにしようとした。

対象と方法

(I) 研究-1

対象は当科入院中で、理学所見、胸部X線写真、呼吸機能検査、気管支造影、選択的肺動脈気管支造影などからCOPD(気管支喘息を除く、すなわち肺気腫、慢性気管支炎)と診断した患者39名で、男36名、女3名、年齢は21才から76才(56.3 ± 14.6 才; 平均 $\pm$ SD)、A型20名、B型17名、X型2名(Burrows²⁾)である(表1)。いずれも臨床的に安定期にあるものばかりである。

〔昭和59年4月13日受稿〕

表 1. Clinical data in patients with COPD and control subjects.

	Patients with COPD	Control subjects
n	39(male 36, female 3) A type 20 B type 17 X type 2	34(male 23, female 11) healthy subjects 28 control patients 6
Age(yrs)	56.3±14.6	39.9±17.6
pH	7.39±0.03	
Paco ₂ (mmHg)	40.2±4.3	
Pao ₂ (mmHg)	74.9±10.7	
%VC(%)	72.8±20.4	
FEV _{1.0} % (%)	52.0±13.6	

mean±SD are shown.

正常対照は健康成人28名、心肺機能に異常を認めない入院患者6名の計34名で、男23名、女11名、年齢は18才から73才(30.9±17.6)である。

検査前夜から、呼吸、循環および中枢に影響を与える薬は中止した。

被検者はベット上仰臥位で、J-バルブに付けたマウスピースより呼吸させた。J-バルブ呼気側につけた熱線流量計(ミナト医科学, RF-H)から1回換気量、呼吸数を、吸気側につけた電磁バルブの開閉により吸気開始0.1秒後の口腔内圧変化(P_{0.1})を、マウスピースにつけたサンプリングチューブから質量分析計(Perkin-Elmer社, MGA-1100)を用い、呼気中のCO₂、O₂分圧を連続測定した。心拍数は心電図第II誘導R-R間隔を1拍毎にタイマーにより計測して求めた。右第2(または3)指尖部に指尖脈波型オキシメーター(持田, Model MET-1471)を装着、動脈血酸素飽和度(Sao₂)を連続測定した。なお、指尖脈波型オキシメーターの検定は、血液113検体で分光光度計(IL282, Instrumentation Laboratories社)を用い同時に求めたSao₂と比較し、下記の関係式が得られたため、この式で補正したものを使用した。

$$\text{Sao}_2(\text{IL282による}) = 1.38 \times \text{Sao}_2(\text{MET-1471による}) - 38.6(\text{SEE} = 1.87)$$

以上の諸計測値は8チャンネルレコーダ(三栄測器, 148-2)に記録すると同時にマイクロコン

ピューター(日本光電, Attack450)に記録、処理した。

被検者はベット上安静20~30分後、呼吸数、心拍数が安定した時点で右上腕動脈から採血し、直ちにIL813(Instrumentation Laboratories社)で動脈血ガス、pHを測定した。続いて、質量分析計より得られた呼気終末CO₂、O₂分圧を用い、被検者のPaco₂、Pao₂を制御する二重制御システム³⁾により、Pao₂を一旦、約100mmHgまで上げ、続いてPaco₂をほぼ一定にしたまま約10分で直線的にPao₂を40~45mmHgまで低下させた。

低酸素心拍数応答は、この間のSao₂と心拍数(HR)の変化から

$$\text{HR} = a \times (100 - \text{Sao}_2) + \text{HR}_0$$

なる関係式を求め、aをΔHR/ΔSao₂(拍/分/%Sao₂)で表し、低酸素心拍数応答の指標とした。

ここで、aはSao₂の低下分に対するHRの増加の傾きを示し、HR₀はこの直線のy切片(y軸はHRを示す)を示す。

COPD患者については、検査1週間前または後に呼吸機能検査を施行した。

(II) 研究-2

対象は臨床的に安定期のCOPD患者21名で、男20名、女1名、年齢は21才から70才(54.3±14.2)まで、A型8名、B型8名、X型5名である。COPDの診断基準は研究-1と同じである。このうち、15名は研究-1と重複している。

患者は検査前夜から投薬を中止し、当日朝絶食で前投薬は用いず、ベットサイドで左肘静脈あるいは右大腿静脈から経皮的にSwan-Ganzカテーテル(7F, American Edward Laboratories社)を挿入、圧波型をみながら肺動脈位で留置した。左上腕動脈あるいは右大腿動脈にはテフロンカテーテル(Angiocath, DESERET社)を挿入、留置した。それぞれ圧トランスデューサー(Statham Instruments社)を連結、肺動脈楔入圧(Pcw)、肺動脈圧(Ppa)、右心房圧(Pra)、体血圧(AP)を測定し、心電図(第II誘導)と共に4チャンネルレコーダー(三栄測器)に記録した。圧基準位は中腋窩線を0とした。心拍出量(CO)は0℃5%

グルコース10ccを注入，熱希釈式心拍出量測定装置（American Edwards Laboratories model 9520A）で連続3回測定し平均した。

その他の装置は研究一1と同じである。

以上の準備を完了した時点から約30分間のベット上安静の後，呼吸数，心拍数が安定したのを確認してから， Pao_2 を一坦約90mmHgまで上げ，続けて $Paco_2$ を一定にしたまま Pao_2 を約45mmHgまで10～12分かけて低下させた。この間，安静空気呼吸時， Pao_2 90mmHg，60mmHg，45mmHg時にそれぞれ，Pcw，PPA，PRA，COの測定と，動脈血，混合静脈血を採取した。なお，心拍出量測定時は約2分間 Pao_2 を一定に保持した。

ヘモグロビン濃度（Hb）は，安静空気呼吸時の動脈血からシアナートヘモグロビン法により求めた。

下記に本論文で用いる記号，略字を示す

- AP： 体血圧（mmHg）
 Pcw： 肺動脈楔入圧（mmHg）
 PPA： 肺動脈圧（mmHg）
 PRA： 右心房圧（mmHg）
 CO： 心拍出量（l/分）
 CI： 心係数，心拍出量/体表面積（l/分/m²）
 SVI： 1回拍出量係数，1回心拍出量/体表面積（ml/拍/m²）
 PVR： 肺血管抵抗， $((PPA-Pcw)/CO (ml/min)) \times 1332$ （dynes sec $\cdot$ cm⁻⁵）
 Cao₂ 動脈血酸素含量
 $1.34 \times Hb (g/dl) \times Sao_2 + 0.0031 \times Pao_2 (mmHg)$ （ml/100ml blood）

$\overline{AP}$ ， $\overline{P}$ は平均圧を示し，算術的に求めた。すなわち，

$$\overline{P} = \text{拡張期圧} + \frac{(\text{収縮期圧} - \text{拡張期圧})}{3}$$

平均値の検査はstudent t-test (paired or unpaired t-test)により，危険率が5%以下を有意とした。

結 果

(I) 研究一1

正常コントロール群で $\Delta HR/\Delta Sao_2$ は， 0.828 ± 0.276 (0.398～1.621) 拍/分/% Sao_2 であり，年令と負の相関を示した ($r = -0.487$, $p < 0.05$) (表2)。

COPD群では $\Delta HR/\Delta Sao_2$ は 1.004 ± 0.416 (0.346～2.198) 拍/分/% Sao_2 であり，年令と負の相関を認めた ($r = -0.548$, $p < 0.01$)。安静時pH， $Paco_2$ ， Pao_2 ，%VC，FEV_{1.0}%と $\Delta HR/\Delta Sao_2$ とは相関を認めなかつた (表2)。

$\Delta HR/\Delta Sao_2$ に及ぼす年令の影響を考え，40才以上と40才未満の2群に分け，それぞれCOPD患者群と正常コントロール群で $\Delta HR/\Delta Sao_2$ を比較した。

40才以上はCOPD患者33名，コントロール15名で年令はそれぞれ 61.4 ± 8.8 才， 58.1 ± 8.6 才（平均 $\pm$ SD）で年令による差は無い。しかし $\Delta HR/\Delta Sao_2$ はCOPD患者群 0.895 ± 0.307 ，コントロール群 0.710 ± 0.209 拍/分/% Sao_2 で，COPD患者群が有意に高かつた (図1，右)。

40才未満では，COPD患者群6名，コントロール群19名で，年令はそれぞれ 28.7 ± 6.2 ， 25.6 ± 5.7 才で有意差は無い。 $\Delta HR/\Delta Sao_2$ はCOPD患者群 1.609 ± 0.442 に対しコントロール群 0.936 ± 0.284 拍/分/% Sao_2 で，COPD患者群が有意に高かつた (図1，左)。

表2. Relationship between $\Delta HR/\Delta Sao_2$ and clinical data(protocol-1).

	Correlation coefficients to $\Delta HR/\Delta Sao_2$	
	COPD patients	Control subjects
Age (yrs)	$r = -0.548^\diamond$	$r = -0.487^*$
pH	$r = 0.036$	
$Paco_2$ (mmHg)	$r = -0.130$	
Pao_2 (mmHg)	$r = -0.181$	
%VC (%)	$r = 0.020$	
FEV _{1.0} % (%)	$r = 0.160$	

n=39 $\diamond$: $p < 0.01$

*: $p < 0.05$

図1. Heart rate response to hypoxia ($\Delta HR/\Delta SaO_2$) between COPD and Control subjects.

Left side panel shows the subjects aged under 40yrs, and right side panel, the subjects aged 40yrs and over.

(II) 研究-2

1. 安静空気呼吸時の右心機能

表3にCOPD患者の呼吸機能, 動脈血ガス, 右心系諸圧, 心係数を示す。

Pao_2 45mmHg以上3名, Pao_2 60mmHg以下3名であった。 $\bar{P}PA$ は 15.6 ± 3.2 (12~22)mmHgで, CI は 3.7 ± 0.8 (2.7~5.5) l/min/m²と正常あるいは高値を示した。右室拡張終期圧は全例正常であった。

2. 急性低酸素刺激による心機能の変化

21名中2名は Pao_2 62, 56mmHgまでの中等度低酸素刺激, 19名は高度低酸素刺激 ($Pao_2 = 46.0 \pm 4.3$ mmHg) が施行出来た (図2)。

図3はこの19名の循環系変化を示す。 Pao_2 が 87.4 ± 7.9 から 62.7 ± 4.9 , 次いで 46.0 ± 4.3 mmHgと低下に伴い, $\bar{AP}$ は 93.3 ± 11.4 から 94.9 ± 11.8 , 次いで 102.8 ± 13.0 mmHgと, HR は 72.7 ± 12.3 から 78.3 ± 13.7 , 次いで 84.5 ± 14.8 拍/分へ, $\bar{P}PA$ は 15.6 ± 3.4 から 17.6 ± 3.2 , 次いで 22.2 ± 4.6 mmHgへ, $\bar{P}RA$ は 3.1 ± 2.2 から 3.6 ± 2.2 , 次いで 4.2 ± 2.6 mmHg, PVR は 134.2 ± 47.3 から 148.9 ± 52.4 , 次いで 173.3 ± 60.4 dynes・

表3. Relationship between $\Delta HR/\Delta SaO_2$ and other clinical data in 21 patients with COPD (protocol-2).

	Mean $\pm$ SD	Correlation coefficients to $\Delta HR/\Delta SaO_2$
Age (yrs)	54.3 ± 14.2	-0.561*
%TLC (%)	105.8 ± 19.2	-0.107
%VC (%)	79.4 ± 24.0	-0.346
FEV _{1.0} (%)	48.1 ± 13.2	0.085
pH	7.406 ± 0.033	-0.043
$Paco_2$ (mmHg)	42.1 ± 7.2	0.162
Pao_2 (mmHg)	70.2 ± 8.4	-0.223
$\bar{P}PA$ (mmHg)	15.6 ± 3.2	-0.038
$\bar{AP}$ (mmHg)	92.4 ± 12.6	-0.231
HR (beats/min)	73.8 ± 15.3	0.135
CI (l/min/m ²)	3.7 ± 0.8	0.261
SVI (ml/beat/m ²)	50.1 ± 12.8	0.115

n=21 * : p<0.05

図2. Changes of pH, $Paco_2$, Pao_2 and $\bar{P}vO_2$ in COPD patients during induced normocapnic hypoxia using a dual control system of arterial blood gases.

sec $\cdot$ cm⁻⁵へ, CI は 3.5 ± 0.7 から 3.7 ± 0.7 , 次いで 4.0 ± 0.8 l/分/m²とそれぞれ有意に増加した。 SVI は 49.3 ± 14.4 から 48.3 ± 14.4 , 次いで $48.8 \pm$

図3. Hemodynamic changes during induced hypoxia.

Definition of abbreviations: $\overline{AP}$ =mean systemic arterial pressure (mmHg) ; $\overline{PPA}$ =mean pulmonary arterial pressure (mmHg) ; $\overline{PRA}$ =mean right atrium pressure (mmHg) ; HR=heart rate (beats/min) ; CI=cardiac index (l/min/m²) ; SVI=stroke volume index (ml/beat/m²) ; PVR=pulmonary vascular resistance (dynes · sec · cm⁻⁵).

14.0ml/拍/m²と有意の変化は示さなかつた。

Sao₂で補正した酸素運搬の変化 ($\Delta CaO_2 \times CI / \Delta Sao_2$) と $\Delta HR / \Delta Sao_2$ は有意の正相関を認めた ($r=0.493$, $p<0.05$) (図4)。

$\Delta HR / \Delta Sao_2$ と安静時循環系および呼吸機能諸値との間には相関を認めなかつた (表3)。

13名について、低酸素に対する換気ドライブの応答 ($\Delta P_{0.1} / \Delta Sao_2$) を測定した。ここで $P_{0.1}$ は正酸素、中等度低酸素、高度低酸素時の値をとつた。 $\Delta P_{0.1} / \Delta Sao_2$ は $\Delta \overline{AP} / \Delta Sao_2$ と有意の正相関 ($r=0.616$, $p<0.05$) を認めたが $\Delta HR / \Delta Sao_2$, $\Delta CI / \Delta Sao_2$, $\Delta \overline{PPA} / \Delta Sao_2$ とは相関を認めなかつた (表4)。

低酸素刺激中21名中5名に不整脈が出現した。3名は上室性期外収縮で、2名は心室性期外収縮が散発した。いずれも低酸素刺激を解除した時点で消失した。

なお、研究一2でSao₂は直接動脈血より、IL282

表4. Relationship between $\Delta P_{0.1} / \Delta Sao_2$ and other parameters.

	Correlation coefficients to $\Delta P_{0.1} / \Delta Sao_2$	p-value
$\Delta HR / \Delta Sao_2$	0.481	NS
$\Delta \overline{AP} / \Delta Sao_2$	0.616	<0.05
$\Delta \overline{PPA} / \Delta Sao_2$	0.423	NS
$\Delta CI / \Delta Sao_2$	0.273	NS

n=13 NS : not significant

で測定した。

考 案

生体は低酸素刺激で血圧上昇、心拍数、心拍出量の増加が起こる。同時に換気量増加のためPaco₂は低下する。しかし、本研究では動脈血ガス二重制御システム³⁾を用いPaco₂をほぼ一定にしたまま低酸素刺激を行なつたためPaco₂の影響を除外した低酸素刺激に対する循環応答が検討出来た。

本研究目的は低酸素循環応答のうち、特に心拍数応答についてその病態生理学的検討を加える事である。したがって、その生理学的側面と病態的側面について考案する。

低酸素心拍数応答の生理的側面

低酸素による心拍数増加は末梢化学受容器を介する神経反射と考えられている。しかし、末梢化学受容器のうち頸動脈小体と大動脈小体のどちらが強く作用しているかは未だ議論の多い所である。

Kontos⁴⁾, Scott⁵⁾らによると頸動脈小体を低酸素や薬剤で刺激すると心拍数は減少するが、同時に起こる換気量増加により肺伸展反射を介し、結果的に心拍数は増加する。Biro⁶⁾らによると大動脈小体の低酸素による選択的刺激は心拍数を増加させる。末梢化学受容器は種によりその反応が異なるため人間を対象に行なつた実験を検討すると、Eckberg⁷⁾や著者¹⁾らは正炭酸ガス低酸素刺激中、換気を自由にした場合と随意的に換気を一定にした場合で心拍数応答に有意差が無い事を証明している。また、喘息治療のため両側頸動脈小体摘出術を受けた患者は低酸素刺激で換気は増加しないにもかかわらず心拍数は増加する¹⁾。

以上の事実は生体の低酸素刺激による心拍数増加は頸動脈小体、肺伸展反射を介するものよりも大動脈小体を介する反射が優位である事を示している。したがって、今回、低酸素心拍数応答の指標として用いた $\Delta HR/\Delta SaO_2$ はおもに末梢化学受容器、特に大動脈小体を介する中枢からの出力の指標として理解する事が出来よう。

逆に人の低酸素換気応答は主に頸動脈小体を介する反射が優位と考えられている。本研究対象のようなCOPD患者では換気応答を分時換気量の変化($\Delta \dot{V}_E/\Delta SaO_2$)では評価出来ず、肺の機械的制限の影響が少ないと言われる $P_{0.1}$ ⁸⁾をその指標として使つた。

研究一2では13名で $\Delta P_{0.1}/\Delta SaO_2$ を求め、循環応答と比較した。 $\Delta P_{0.1}/\Delta SaO_2$ は $\Delta HR/\Delta SaO_2$ とは相関を認めなかつた。これは、低酸素心拍数応答と低酸素換気応答では、末梢化学受容器を介す

る制御機構が異なっている事を示唆するものと考えられる。

研究一1では低酸素心拍数応答が年令と負の相関がある事が明らかにされた。Kronenberg⁹⁾は低酸素心拍数応答、換気応答が加齢とともに低下していると報告しており、本研究結果と一致した。圧受容器感受性についても、Gribbin¹⁰⁾らがAngiotensin II, Phenylephrine静脈内投与で血圧を上げ、それにもなう心電図R-R間隔の変化から、健常人は加齢とともに圧受容器の感受性が低下していると報告している。

低酸素心拍数の病態的側面

① 健常人とCOPD患者での低酸素心拍数応答の相違

今回のように健常人とCOPD患者で末梢化学受容器感受性を比較した報告はないが、圧受容器に関しては散見される。すなわち、Patakas¹¹⁾らはPhenylephrine注入法を用い、Heistad¹²⁾らも下肢を陰圧にし、その結果起こる血圧低下に伴う心拍数変化から、いずれもCOPD患者では圧受容器感受性が健常人に比べ低下していたと報告している。

これら、COPD患者で圧受容器の感受性が低下していたとする報告と、本研究一1で示した低酸素に対する末梢化学受容器、特に大動脈小体の感受性が高まっている事実とはどのような意味を持つのであろうか。

Pelletier¹³⁾, Heistad¹²⁾らは低酸素下では圧受容器の感受性が低下している事、Heistad¹⁴⁾らは低血圧下で低酸素刺激を行なつた場合、末梢化学受容器からの刺激は増加し、換気は著増する事を明らかにした。これらの報告は、頸動脈小体を主とする末梢化学受容器と圧受容器から延髄の心血管中枢に向かうインパルスは、心血管中枢に対し互いに拮抗的に作用している事を示している。頸動脈小体から発射されたインパルスは舌咽神経内の求心性線維を、大動脈小体からのインパルスは迷走神経内の求心性線維を通り延髄の心血管中枢に向かうとされている。今回、COPD患者で低酸素心拍数応答が亢進していた事は、大動脈小体からの

インパルスも頸動脈小体からのインパルスと同様に、圧受容器からのインパルスに対し延髄の心血管中枢で拮抗的に作用していると考えられる。したがってCOPD患者で、圧受容器の感受性が低下している¹¹⁾¹²⁾とした従来の報告を裏付けている。

COPD患者は、睡眠、運動負荷、感染などで容易に低酸素血症に陥りやすい。また、安静時すでに低酸素血症が存在するものが多い。このことが末梢化学受容器の感受性を高め、その結果、圧受容器感受性を逆に低下させている可能性がある。しかし、 $\Delta HR/\Delta SaO_2$ と安静時pH, $Paco_2$, Pao_2 とは相関を認めず、呼吸機能(%TLC, %VC, FEV_{1.0}%, DLCO)や循環系の因子(CI, $\overline{Ppa}$, PVR, $\overline{AP}$)とも相関を認めなかった。COPD患者で $\Delta HR/\Delta SaO_2$ を規定する因子については加令を除き本研究では解明されなかった。今後の検討が必要と思われる。

研究一1では $\Delta HR/\Delta SaO_2$ に対する加令の影響を考慮して、40才以上と40才未満の2群に分けて検討した。COPD患者では両年令群において健常人よりも $\Delta HR/SaO_2$ が高値を示し、しかも40才未満群のそれは40才以上群より有意の高値であった。すなわち、COPD患者では低酸素に対する循環系の代償機構がよく作動していることが明らかになった。また、若年者COPD患者では低酸素刺激に対する心拍数応答の感受性が高く、急性増悪に陥った場合、よくそれに耐え得る可能性が示唆された。

なお、本研究では被検者の呼気終末 CO_2 , O_2 分圧から動脈血ガスを制御しているため、COPD患者では健常人に比べ、 Pao_2 , $Paco_2$ を精確に制御しづらいと言った問題点がある。事実、研究一2では、 $Paco_2$ が低酸素化に伴い平均2.0mmHg低下した。しかし、11名の健常人で動脈採血により比較した所、 Pao_2 が平均98mmHgから47mmHgの低酸素刺激に伴い、 $Paco_2$ は平均1.6mmHg低下した。この低下はCOPD患者に比べ有意差は認めなかった。したがって、研究一1で $\Delta HR/\Delta SaO_2$ の比較は $Paco_2$ の影響を無視出来る。

② COPD患者の安静時、低酸素刺激下の循環動態

安静空気呼吸時COPD患者のCIは正常か、むしろ増加していた。Burrows¹⁵⁾らはpink puffer型で心拍出量は軽度低下、blue bloater型では正常に保たれていたと報告したが、その後、Boushy¹⁶⁾らは呼吸機能上高度な肺気腫でも心拍出量は良く保たれていたと報告している。病態の程度によりもちろん異なるが、今回の結果からも、安定期のCOPD患者で心拍出量はほぼ正常に保たれていると考えられる。

急性低酸素刺激で、図3に示した様にCI, HR, $\overline{AP}$, $\overline{Ppa}$, PVRは有意に増加したが、SVIは変化しなかった。この事実は低酸素刺激による心拍出量増加は心拍数の増加によるものである事を示している。

一般に健常人に運動負荷や低酸素刺激した場合、心拍出量増加は主に心拍数増加によるが、1回心拍出量も増加する。しかし、COPD患者で運動負荷した場合、1回心拍出量は増加しない。一つの仮説として肺血管床の破壊、減少により左心房へ血液が充分流入しないためと考えられている。低酸素刺激でも同様な機序が考えられる。Hutsebaut¹⁷⁾は胸部X線立位背腹像より得られた心横径が心拍出量と良く相関した事を報告、本研究でも心胸郭比とSVIが良く相関($r=0.708$, $p<0.01$)した事からCOPD患者では心臓の解剖学的制限、すなわち、含気量増加と横隔膜低位による滴状心の状態も心臓の動きを制限している可能性が考えられた。

③ 酸素運搬と低酸素心拍数応答

生体は低酸素下で心拍出量は増加するが、これのみでは Pao_2 低下を代償することは出来ない。心臓、呼吸筋、脳への血流増加、骨格筋、胃腸管、脾臓、皮膚への血流減少といった各臓器への血流再分布が起こり、心臓、呼吸筋への酸素運搬は増加し、これら臓器の酸素消費量増加に応じている。本研究では個々の臓器に対する血流分布は求めていないため、生体全体としての組織酸素供給について検討を加えた。

図4に示す様に、低酸素心拍数応答が良いものほど酸素運搬能が良いという関係が得られた。こ

図 4. Relationship between $\Delta HR/\Delta SaO_2$ and $\Delta CaO_2 \times CI/\Delta SaO_2$ in patients with COPD.

こで21名中10名が低酸素刺激にもかかわらず酸素運搬 ($CaO_2 \times CI/SaO_2$) が増加していた。 $\Delta \dot{V}O_2/\Delta SaO_2$ と $\Delta CaO_2 \times CI/\Delta SaO_2$ の相関係が無かつたことや、動脈血ガス二重制御システムを用い被検者の Pao_2 を強制的に低下させたため、酸素運搬は心拍出量 (心係数) に依存する。したがって、この10名は循環応答が非常に亢進していたと考えられる。

COPD患者では同一換気量に要する呼吸筋の酸素消費量は健常人に比べ高い。したがって酸素運搬が増加する事はCOPD患者にとって有利であろう。

以上、低酸素心拍数応答 ($\Delta HR/\Delta SaO_2$) は末梢化学受容器の感受性を示す指標のみならず、その亢進は酸素運搬の面からもCOPD患者には有利な応答と言えよう。

なお、本研究対象はいずれも臨床的に安定した症例のため著明な低酸素血症、高炭酸ガス血症例は含まれていない。今後、このような症例も含んだ検討が必要であろう。

結 論

1) 低酸素心拍数応答 ($\Delta HR/\Delta SaO_2$) を臨床的に安定した慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者39名と、正常対照34名で比較検討した。

正常対照群で $\Delta HR/\Delta SaO_2$ は加齢とともに低下した。COPD患者で $\Delta HR/\Delta SaO_2$ は正常対照群に比べ有意に亢進していた。

2) COPD患者21名で右心カテーテル法を行ない、低酸素刺激による循環応答を調べた。

安静時心拍出量は高度な呼吸機能障害例でも正常に保たれていた。

低酸素刺激により、血圧、心拍数、心拍出量、肺動脈圧、肺血管抵抗は増加した。1回心拍出量は有意な変化を示さず、心拍出量の増加は主として心拍数増加によるものであった。

低酸素心拍数応答と酸素運搬を検討し、 $\Delta HR/\Delta SaO_2$ と $\Delta CaO_2 \times CI/\Delta SaO_2$ の間に有意な正相関を認めた。COPD患者で低酸素心拍数応答が亢進している事は酸素運搬の面からも生体に有利な応答と考えられた。

文 献

- 1) 宮本顯二, 他: 低酸素心拍数応答に及ぼす加齢, 遺伝の影響—双生児法による—, 呼と循 33(6): 頁未定, 1985.
- 2) Burrows B, et al: Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and Chicago —A study of one hundred patients—. Amer Rev Respir Dis 90: 14, 1964.
- 3) Kawakami Y, et al: A control system for arterial blood gases. J Appl Physiol 50: 1362, 1981.
- 4) Kontos HA, et al: Contribution of pulmonary vagal reflexes to circulatory responses to hypoxia. Amer J Physiol 212: 1441, 1967.
- 5) Scott MJ: The effects of hyperventilation on reflex cardiac response from the carotid bodies in the cat. J Physiol 186: 307, 1966.
- 6) Biro GP, et al: The role of the aortic body chemoreceptors in the cardiac and respiratory responses to acute hypoxia in the anesthetized dog. Can J Physiol Pharmacol 51: 249, 1973.
- 7) Eckberg DL, et al: Modulation to human sinus node function by systemic hypoxia. J Appl Physiol 52: 570, 1982.
- 8) Whitelaw WA, et al: Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. Respir Physiol 23: 181, 1975.
- 9) Kronenberg RS and Drage CW: Attenuation of ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. J Clin Invest 52: 1812, 1973.
- 10) Gribbin B, et al: Effects of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. Circ Res 29: 424, 1971.

- 11) Patakas D, et al: Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 37 : 292, 1982.
 - 12) Heistad DD, et al: Impaired reflex vasoconstriction in chronically hypoxemic patients. *J Clin Invest* 51 : 331, 1972.
 - 13) Pelletier CL: Circulatory responses to graded stimulation of the carotid chemoreceptors in dog. *Circ Res.*, 31 : 431, 1972.
 - 14) Heistad DD, et al: Effects of baroreceptor activity on ventilatory response to chemoreceptor stimulation. *J Appl Physiol* 39 : 411, 1975.
 - 15) Burrows B, et al: Patients of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *New Engl J Med* 286 : 912, 1972.
 - 16) Boushy SF and North LB: Hemodynamic changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 72 : 565, 1977.
 - 17) Hutsebaut J, et al: Hemodynamic characteristics in chronic obstructive lung disease as related to cardiac size. *Respiration* 41 : 25, 1981.
-