

氏 名（本籍）	もり盛　　た田　　まさ真　　き樹
学位の種類	博　　士　（医　学）
学位記番号	医　　第　2391　号
学位授与年月日	平成4年2月26日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当
最終学歴	昭和59年3月31日 山形大学医学部医学科卒業
学位論文題目	動的運動開始時の換気応答と静脈還流量増加反応の実験的解析

（主 査）

論文審査委員	教授 瀧 島　　任　教授 本 宮 雅 吉
	教授 佐々木 英 忠

## 論文内容要旨

動的運動開始直後の換気亢進は第一相反応として知られているが、そのメカニズムに関しては、急速な心拍出量増加が基づくとする説 (cardiodynamic 理論), 運動領域からの求心インパルスによつとする説 (脊髄上行神経説), 大脳皮質運動野からの下行インパルスによつとする説 (central command 理論) 等の諸説が提唱されており、いまだ定説がない。cardiodynamic 理論は、もしそれが主たる機序であるとするれば、非侵襲的な換気量の測定により心拍出量を推定し得るという意味で重要であるが、実験的に運動開始時の心拍出量と換気量とを対比した研究はいまだみられていない。私共は今回 central command の影響を除いた麻酔犬を用い、下肢の動的運動時の下大静脈血流量及び換気量、酸素摂取量増加反応を測定し、それらの関係につき検討した。

体重12~15kgの雑種成犬7頭を用い、無菌下にペントバルビタール0.50mg/kg 静注麻酔後、右第7肋間にて開胸し、下大静脈を露出した。ここに電磁血流計プローブを装着後閉胸し、1週間観察した。1週間後にウレタン500mg/kg 及びクロラロース50mg/kg 静注麻酔下にて実験を行った。右房圧及び大動脈圧測定用カテーテルを右外頸静脈、左上腕動脈より挿入した。次いで輪状軟骨下で気管切開を行ない気管チューブを挿入し、ここからニューモタコメーターにて換気流量、ポーラログラフ型酸素電極及び赤外線吸光測定型二酸化炭素電極にて気管チューブ内酸素濃度及び二酸化炭素濃度を連続的に測定した。また電磁血流計にて下大静脈血流量を連続的に計測した。下大静脈血流量は、下肢運動による心拍出量増加反応をより鋭敏に反映することより、心拍出量の代用として用いた。

次に腰椎を剝離切開し、両側の第4及び第5腰髄前根を基部で剝離後切断し、プラスチックチューブ内に銀-塩化銀電極を貼りつけた刺激電極を装着した。装着部はグリセリン及びワックスで絶縁し、4本の前根を5ボルト、20ヘルツ、1 msec 幅の矩形波で0.5秒間隔で同時に刺激し、1秒に1回の両下肢の律動的収縮を生ぜしめ動的運動負荷に模した。標本完成後血行動態が安定するまで20分間観察した。5分間の安静記録後、電気刺激による運動負荷を1分間行ない、負荷中及び中止後5分間の動脈圧、右房圧、下大静脈血流量、換気流量、分時換気量、気管チューブ内酸素濃度及び二酸化炭素濃度を連続的にモニターかつ記録した。次に脊髄を第2腰椎の高さで切断し、同様の運動負荷を施行し、得られた値を脊髄切断後の値とした。検定は paired t test を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

分時換気量は負荷開始15秒後、1分後で脊髄切断前では $35 \pm 3.7\%$  (負荷前比  $p < 0.01$ )、 $65 \pm 5.1\%$  (同  $p < 0.01$ )、脊髄切断後は、 $15 \pm 2.3\%$  (切断前比  $p < 0.01$ )、 $55 \pm 1.8\%$  (同  $p = \text{NS}$ ) と増

加した。脊髄切断前は負荷開始30秒後までの間呼気終末酸素濃度は有意に増加，同気終末二酸化炭素濃度は有意に減少，脊髄切断後では両者とも不変であった。運動開始15秒後，1分後の下大静脈血流量は，脊髄切断前では $8.0 \pm 2.5\%$ （負荷前比  $p < 0.01$ ）， $26 \pm 3.5\%$ （同  $p < 0.01$ ），脊髄切断後では $9.0 \pm 3.3\%$ （切断前比  $p = \text{NS}$ ）， $23 \pm 3.5\%$ （同  $p = \text{NS}$ ）の増加率であり，脊髄切断前後で不変であった。運動開始15秒間の下大静脈血流量増加率と分時換気量増加率の間には脊髄切断前（ $r = 0.88$ ， $p < 0.01$ ），後（ $r = 0.87$ ， $p < 0.01$ ）とも正の直線的相関関係がみられたが，回帰直線勾配は脊髄切断前での2.6に対し，切断後は2.3と低下した。

1呼吸ごとの反応では，分時換気量は脊髄切断前は運動開始1呼吸目，切断後は6呼吸目から，下大静脈血流量は脊髄切断前後ともに3呼吸目から有意に増加した。右房圧は脊髄切断前後とも運動によって有意に変化しなかった。

以上の結果より次の3点が明らかとなった。1. 運動領域からの脊髄上行神経線維を介した神経反射が運動開始直後の換気亢進に寄与する。2. 脊髄切断後は下大静脈血流量が換気量に先行して増加し，肺血流量増加に基づく換気亢進機序が存在した。3. 脊髄切断前後のいずれにおいても下大静脈血流量と換気量増加の間には比例関係が存在し，換気亢進から心拍出量増加反応を推定し得る可能性が示唆された。

覚醒時には central command のみでも負荷強度に依存した換気反応を生ずることが知られており，また最も早く反応する機序とされる。本実験の結果はこれに引き続いて運動領域からの神経反射が，やや遅れて心拍出量増加に伴う神経反射が換気亢進を生じることを示し，覚醒時にはこれら三つの機序がある時相ずれをもって動的運動負荷開始時の換気亢進に寄与するものと考えられた。

## 審査結果の要旨

動的運動開始初期15～20秒における酸素摂取量増加反応は第I相反応として知られており、未だ血液ガス成分の変化しない時相であることからその機序としては、急速な肺血流量増加に基づくとする説、大脳皮質からの神経インパルスの放射によるとする説、運動筋を含む運動領域からの神経反射によるとする説の主に三つの説が提唱されている。近年慢性心不全患者においてこの第I相反応が減弱していることが報告されており、もし換気応答の変化が血流増加反応の鈍化を反映するものとするれば、非侵襲的な呼気ガス計測により心血管系の応答性を評価し得ることとなり臨床的に極めて有用である。しかしこれまで、換気応答と血流増加反応を直接的に測定して比較検討した報告がないため、著者は血流増加反応に主眼を置いて実験を計画した。実験モデルとして、大脳皮質の影響を除くため麻酔犬を用い、腰髄前根の電気刺激により下肢の律動的収縮を生ぜしめ動的運動に模した。下肢の運動による肺血流量増加は下大静脈血流量増加に基づくことより、下大静脈血流量をより鋭敏な指標として用いた。実験1週間前に胸腔内下大静脈に電磁流量計プローブを装着し、ウレタン・クロラロス麻酔後の自発呼吸下に下大静脈血流量を連続的にモニターした。電気刺激は1分間とし、運動領域からの神経反射の影響を調べるため第二腰髄で脊髄を切断し、その前後で2回ずつ電気刺激を行なった。この際の下大静脈血流量と換気量の関係につき詳細に検討した。

その結果下大静脈血流量増加反応は脊髄切断前後で不変であり15秒と1分の増加率は切断前 $8.0 \pm 2.5\%$ 、 $26.0 \pm 3.5\%$ 、切断後 $9.0 \pm 3.3\%$ 、 $23.0 \pm 3.5\%$ であった。これに対し換気量増加反応は脊髄切断前で有意に大きく、15秒と1分の増加率は切断前 $35.0 \pm 3.7\%$ 、 $65.0 \pm 5.1\%$ であり、切断後は $15.0 \pm 2.3\%$  ( $P < 0.01$ )、 $49.0 \pm 1.8\%$  (NS) であった。さらに脊髄切断前では30秒まで呼気終末酸素濃度の増加、炭酸ガス濃度の低下を示し、過換気を生じていた。一呼吸ごとの解析では下大静脈血流量は脊髄切断前後で不変でありいずれも3呼吸目から増加したが、換気量は切断前は1呼吸目より、切断後は6呼吸目から増加し、脊髄切断後は30秒までの下大静脈血流量増加反応と換気量増加反応との間に高い直線的相関関係を認めた。

以上の結果より、肺血流増加に基づく換気亢進機序は確かに存在するが、より早い時相で運動領域からの神経反射による換気亢進が生ずることが示された。これら二つの機序を分けて、直接測定による血流量と換気量を比較した報告はこれまでになく新しい知見である。本研究の結果は慢性心不全の呼吸と循環の整合性を検討して行く上で極めて重要な情報を提供するものであり、博士論文に値すると思われる。