

慢性心不全患者における呼吸調節機構の異常

麻野井英次、山田邦博、山崎継敬、上野博志、井上 博
富山医科薬科大学医学部第2内科

Abnormal respiratory regulation in patients with chronic heart failure

H. ASANOI, K. YAMADA, T. YAMAZAKI, H. UENO, and H. INOUE

The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

1. 呼吸循環系の連携

肺と循環器系は外界からの酸素を取り入れ末梢臓器にこれを送る役割を担う。このため両者を調節する横隔膜神経と自律神経系も相互に刺激あるいは抑制しながら、協調して組織のガス交換を維持するよう進化してきた。事実、吸息刺激による横隔膜神経活動は、同時に交感神経活動の亢進を伴っており、安静および運動時を通じて呼吸数と心拍数はおよそ1:4の関係にある。これらはいずれも呼吸調節と循環調節の密接な連携を示唆すると同時に、一方の異常が他方の異常を引き起こす背景にもなっている。慢性心不全においては酸素供給の慢性的障害により末梢臓器は常に危機的状況にさらされていると考えられる。慢性心不全に特徴的な交感神経系や二酸化炭素(CO₂)化学反射系の亢進は、末梢臓器への酸素供給を確保するための生体の代償機転と見なすことができる。

2. 異常な呼吸様式の背景

慢性心不全患者のquality of lifeを損ねる主な症状は息切れであり、重要な予後規定因子は交感神経活動の亢進である。両者は心不全の重症化に伴い顕性化してくる偶発的事象と見なされるが、最近これらの直接的な関連性が明らかになってきた。心不全患者に認められる呼吸様式の異常には、運動時の過換気、浅く速い呼吸、そして周期性呼吸がある。これらの背景には慢性心不全における肺の構造的変化と中心血行動態の異常、および中枢のCO₂化学反射感受性の亢進がある。かかる異常は肺胞換気式におけるCO₂換気当量(VE/VCO₂)の増大、動脈血CO₂分圧のセットポイントの低下、生理学的死腔量の増大、および一回換気量の減少と密接に関連する。一般に一回換気量と呼吸数は、肺の弾性と抵抗による呼吸筋仕事量の総和が最小になるレベルに設定される。慢性的肺うっ血による間質の変化や中心血液量の増加により肺の弾性が低下すると、速く浅い呼吸様式をとることにより呼吸筋は仕事量を節約する。一方、心拍出量の減少による肺血流量の減少は生理学的死腔量あるいは肺ガス交換のゲインを増大させる。慢性心不全においてCO₂化学反射感受性がなぜ亢進するのかは十分解明されていないが、我々の成績では心不全患者の約7割でこの感受性の亢進が認められ、この異常は交感神経活動の亢進と密接に関連していた。化学反射の亢進は動脈血CO₂分圧のセットポイントを下げ、過換気の原因となる。

3. 呼吸調節負帰還システムの安定性

心不全患者の換気応答には多くの要素が動員される

ため、システムとしての挙動を統合的に解析することが難しかった。我々は呼吸循環調節系の閉ループ特性に着目し、システム生理学的手法により呼吸調節の解析を試みた。一般にシステムには作動目標があり呼吸器系では炭酸ガス濃度の調節がこれにあたる。そこで、呼吸調節を炭酸ガス濃度・換気量関係から解析した。呼吸調節の閉ループシステムはCO₂化学反射系と肺ガス交換系の二つの構成要素からなる。化学反射系では炭酸ガス濃度が増すほど換気が亢進し、ガス交換系では換気が増すほど炭酸ガス濃度が低下する。両者の特性曲線の交差点が実際の炭酸ガス濃度と換気量に相当する。慢性心不全ではCO₂化学反射のゲインが増大しているだけでなく、肺血流量の低下により肺ガス交換ゲインが増大しやすい状況にある。この結果、呼吸調節負帰還システムのループゲインが増大し、呼吸が不安定になり周期性呼吸が発生しやすいと考えられる。

4. 肺伸展反射および化学反射と交感神経活動

交感神経活動は呼吸による二重支配を受けており、横隔膜神経と連動して賦活され、肺の伸展により抑制される。肺伸展受容器からのインパルスは迷走神経求心路を介して延髄や橋の呼吸中枢に伝わり、Bötzinger complex、疑核を経由して抑制効果を発現する。人では肺伸展反射による交感神経の抑制効果が強力であることが知られている。我々は、心不全患者における機能的残気量や一回換気量の減少が肺の十分な伸展を妨げ、交感神経活動の抑制効果を減弱させることを明らかにした(1)。一方、心不全に認められるCO₂化学反射の亢進はCO₂暴露に対して換気応答だけでなく、交感神経活動を亢進させる。我々の検討では、化学反射の交感神経活動への影響は重症心不全例ほど大きくなり、この亢進した化学反射は中枢性交感神経遮断により是正された(2)。

5. 総括

慢性心不全におけるCO₂化学反射の亢進と肺循環動態の変化は、呼吸調節のループゲインを増大させ周期性呼吸の発生に関与していた。また化学反射の亢進と肺コンプライアンスの低下による肺伸展反射の減弱は、ともに交感神経活動の亢進に関わっていた。このように、慢性心不全では循環動態、肺の構造要因、および呼吸調節系の異常が連携して、呼吸と交感神経系を変調させていると考えられる。

参考文献

- (1) Goso Y, Asanoi H, et al. Circulation 2001;104:418.
- (2) Ueno H, Asanoi H, et al. J Cardiac Fail 2004, in press.