

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脈管学 (1988.06) 28巻6号:401~407.

低酸素性肺血管収縮反応(HPV)の局在部位
—血管作動物質および微小肺塞栓との比較検討—

長谷部直幸、山下裕久、川村祐一郎、今本哲郎、加藤淳
一、羽根田俊、飛世克之、小野寺壮吉

低酸素性肺血管収縮反応の局在部位

—血管作動物質および微小肺塞栓との比較検討—

Site of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction —Comparative Study with Vasoactive Agents and Miliary Pulmonary Embolism—

長谷部直幸* 山下 裕久* 川村祐一郎* 今本 哲郎*
加藤 淳一* 羽根田 俊* 飛世 克之* 小野寺壮吉*

キー・ワード: Hypoxic pulmonary vasoconstriction, Serotonin, Histamine, Miliary pulmonary embolism, Excised canine lung lobe

〔要旨〕 イヌ摘出肺葉拍動灌流系における肺葉血管抵抗 (R) 変化に伴う肺葉流入部血流波振幅 (FA₂) の応答を利用し, 5HT, Hist, LPE (石松子肺塞栓) との比較から, HPV の局在部位について検討した。HPV の R 上昇に伴う FA₂ の減少は, 肺動脈側優位収縮を示す 5HT に比し軽度かつ肺静脈側収縮を示す Hist に比し明瞭であり, LPE の応答に近似した。このことから, HPV は LPE と同等レベルの, 末梢肺血管床に生じるものと考えられた。

緒言

低酸素性肺血管収縮反応 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: HPV) は, 肺循環系における局所的自己調節機構と考えられるが, その本態には未解明の部分が多い。収縮反応の局在部位に関しても, 主に肺小動脈とするもの¹⁻⁶⁾, 肺小静脈とするもの^{7, 8)}, さらに両者の中間部とするもの⁹⁾, など種々の説があり, 未だに議論の絶えない問題である。

われわれは, 肺循環系における種々の現象を解明するため, 生体本来の脈動流を考慮した実験系としてイヌ摘出肺葉拍動灌流系を用い, 一連の研究を行ってきた¹⁰⁻¹²⁾。その過程で肺葉流入部圧の上昇に伴う流入部血流波振幅の変化が, 肺血管収縮部位を反映することを明らかにし, すでにいくつかの血管作動物質の作用部位の同定を試みてきた¹²⁾。

今回, 本実験系を用いて HPV を観察し, 石松子微小肺塞栓および血管作動物質の昇圧応答と比較することに

よって, その反応局在部位の検討を試みた。

方法

1. 犬摘出肺葉拍動灌流系

詳細については, すでに報告しているので¹⁰⁻¹²⁾ 概略を説明する。体重 10kg 前後の雑種成犬を, sodium pentobarbital (25~30mg/kg, iv) 麻酔後, 人工呼吸下に第5肋間で開胸し, 左または右下肺葉を摘出した。図1に示す灌流回路に, 肺動脈, 肺静脈, 気管支を固定装着し, ヘパリン加自家血を用い, 1405型拍動ポンプ (Harvard) で脈動灌流を行った。

圧 (P) および流量 (F) の測定は, ポンプ直後 (P₁, F₁), 肺葉流入部 (P₂, F₂), 肺葉流出部 (P₃, F₃) で行い, それぞれ MPU 0.5 トランスデューサー, 体外式 6mm のフロープローブおよび矩形波電磁血流計 MF 46, MFV 1200 (日本光電) を用いて計測した。

基準灌流条件は, ポンプ拍動数を100回/分とし, 吊下肺葉の中心部をゼロレベルとして, 肺葉流入部の平均圧 (P̄₂) 15torr, 流出部の平均圧 (P̄₃) 5torr となるようポンプの拍出量を調節した。

換気は, SN-480-6 型レスピレーター (シナノ製作所)

* 旭川医科大学第一内科学教室
昭和62年8月10日受付
昭和62年11月24日受理

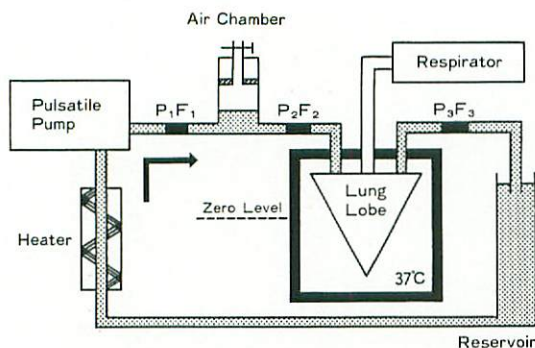


図1 Schema of the experimental arrangement.

The excised canine lung lobe was perfused with a constant pulsatile pump in this recirculating system.

P_1, F_1 : pressure and flow pattern just after the pulsatile pump.

P_2, F_2 : at the inflow site of the lobe.

P_3, F_3 : at the outflow site of the lobe.

を用い、気道内圧が肺葉膨張時 $7 \sim 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、虚脱時 $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ となるよう換気量を調節し、15回/分で持続的陽圧呼吸を行った。標準換気ガスには、 $15.0 \pm 0.3\% \text{ O}_2$ 、 $5.1 \pm 0.2\% \text{ CO}_2$ 、バランスとして N_2 の混合ガスを用い、低酸素ガスには、 $0 \sim 4\% \text{ O}_2$ 、 $5.1 \pm 0.2\% \text{ CO}_2$ 、バランスとして N_2 の混合ガスを用いた。

2. 各種昇圧操作に対する応答の検討

(1) 低酸素性肺血管収縮反応(HPV)：換気ガスを標準ガスから低酸素ガスに変換し、昇圧がほぼプラトーに達するのを確認した後(4~8分)、標準ガスに再変換し、可逆的降圧を確認することによって、HPVとした。

(2) 石松子肺塞栓(Lycopodium Pulmonary Embolism : LPE)：石松子生理食塩水懸濁液(50mg/ml)を用い、 $0.1 \sim 0.5 \text{ ml}$ を1回の投与量として、肺葉流入部から急速に注入した。

(3) セロトニン(5HT) ($200 \mu\text{g/ml}$ 溶液)： $10 \sim 100 \mu\text{g}$ 投与。

(4) ヒスタミン(Hist) ($20 \mu\text{g/ml}$ 溶液)： $1 \sim 10 \mu\text{g}$ 投与。

上記薬物の投与量は、ほぼ同等の昇圧を得るため、これまでの教室の実験をもとに決定したものであり、肺葉流入部から急速に1回注入した。あらかじめ本実験回路では、 $0.1 \sim 0.5 \text{ ml}$ の生食、蒸留水の急速注入では、何ら変化が生じないことを確認してある。

各昇圧応答ごとに、平均肺葉流入圧(\bar{P}_2)と同部の血流波(F_2)の振幅(FA_2 : flow wave amplitude = max. flow rate - min. flow rate)の変化を観察し、それぞれ前値との比較から肺葉血管抵抗変化率($\% \Delta R$)および血流波振幅変化率($\% \Delta FA_2$)を求めた(図2)。昇圧の頂

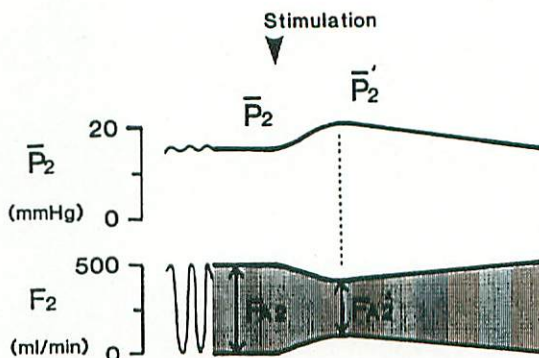


図2 Method for measurement and calculation of $\% \Delta R$ and $\% \Delta FA_2$.

$$\begin{aligned} \% \Delta R &= \frac{R' - R}{R} \times 100 \\ &= \frac{\bar{P}'_2 - \bar{P}_2}{\bar{P}_2 - \bar{P}_3} \times 100 \end{aligned}$$

$$\% \Delta FA_2 = \frac{FA'_2 - FA_2}{FA_2} \times 100$$

値(P_{max})および $1/2 P_{\text{max}}$ (前値と頂値の中間圧)に対応する FA_2 の計測を行い、1肺葉1昇圧応答につき P_{max} 1点のみもしくは P_{max} と $1/2 P_{\text{max}}$ の2点の計測値を用い、HPV 20肺葉35点、LPE20肺葉34点、5HT23肺葉39点、Hist25肺葉40点を解析した。

成績

1. 各昇圧応答の検討

すでに血管作動物質について報告した圧波および血流波の変化が、今回 HPV および LPE においても確認された。すなわち、各昇圧操作に対し、 P_1, P_2 は同様に上昇を示したが P_3 は不変であり、 F_1 および F_3 にも変化は認めなかった。しかし F_2 の振幅(FA_2)はそれぞれの昇圧ごとに特徴ある変化を示した。

(1) HPV：標準ガスから、低酸素ガスへ変換することにより、肺葉流出側酸素分圧は $115.3 \pm 2.4 \text{ torr}$ から $26.5 \pm 1.9 \text{ torr}$ へと低下した。それとともに肺葉流入圧は可逆的上昇を示し、4~8分後にはほぼプラトーに達し、標準ガスへの再変換により速やかな降圧が確認された(図3)。昇圧に伴い、 FA_2 もわずかではあるが明らかな可逆的減少を示し、肺葉血管抵抗変化率($\% \Delta R$)と肺葉流入部血流波振幅変化率($\% \Delta FA_2$)の間には $Y = 16.79 - 1.46X$ ($r = -0.49$)の有意な負の相関も認められた($P < 0.01$)(図5)。

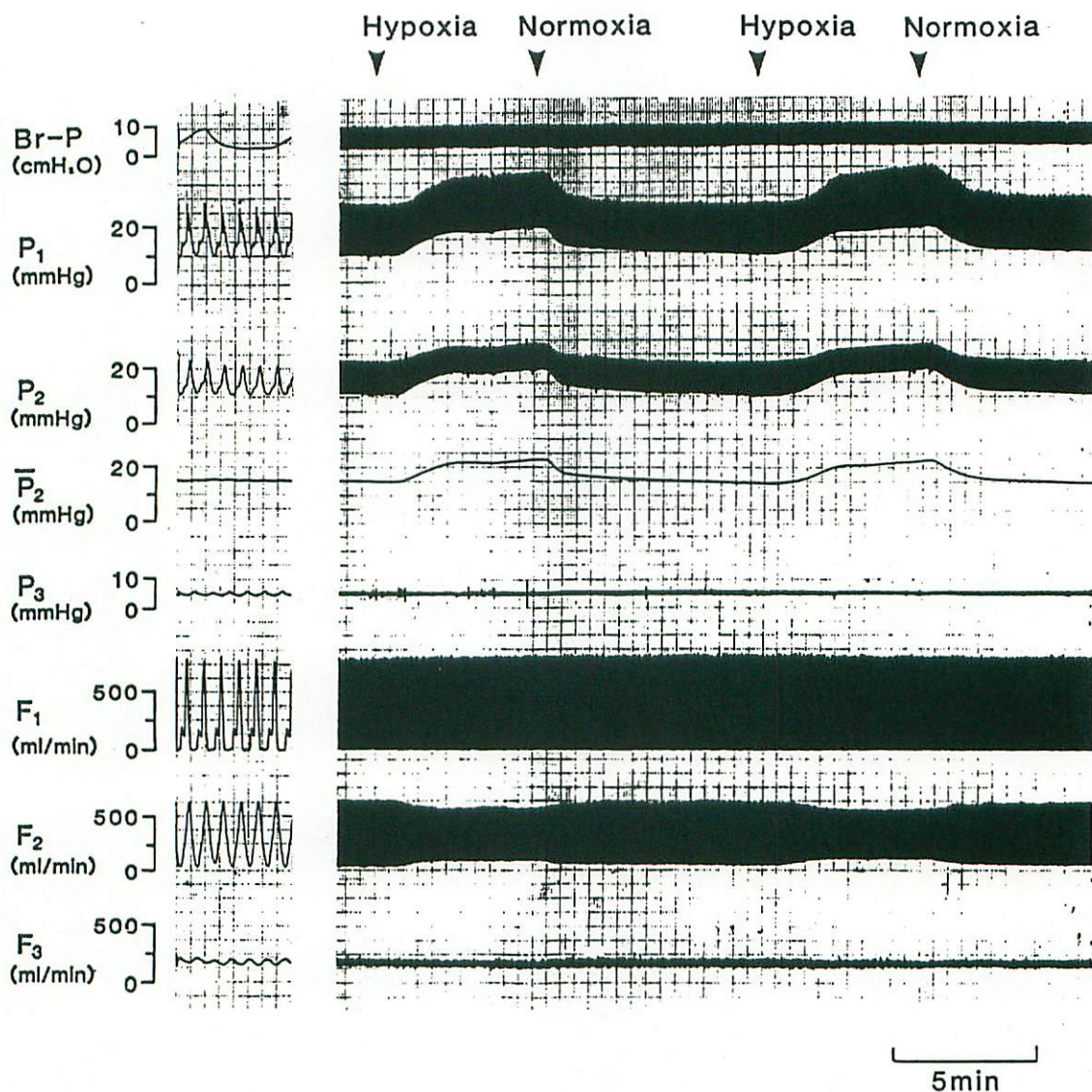


図3 Effect of hypoxia. Hypoxia caused a reversible elevation of inflow pressure (P_2) with a moderate reduction of FA_2 . The inspired gas was changed at the arrow. Br-P: bronchial pressure of the lobe.

(2) LPE: 石松子懸濁液の注入により、30~60秒後に頂値に達する昇圧の後、緩徐な降圧が確認された(図4a)。この昇圧様式はすでに報告したが¹¹⁾、今回新たに検討した FA_2 の変化では、昇圧とともにわずかではあるが明らかな可逆的減少が認められた。その程度はHPVに類似しており、 $\% \Delta R$ と $\% \Delta FA_2$ の間には、 $Y = 19.15 - 2.27X$ ($r = -0.54$) の有意の負の相関が認められた ($P < 0.01$) (図5)。

(3) 5HT: セロトニン投与により速やかな昇圧の後緩徐な降圧がみられ、同時に FA_2 の著明な減少が認められた(図4b)。 $\% \Delta R$ と $\% \Delta FA_2$ の間には、 $Y = -4.48$

$-0.83X$ ($r = -0.89$) の有意の負の相関が認められた ($P < 0.01$) (図6)。

(4) Hist: ヒスタミン投与では、緩徐な流入圧の上昇の後、昇圧は遷延持続し、同時に気道内圧の上昇も認められた。しかし、 FA_2 の減少はほとんど認められないか、認めてもきわめてわずかであった(図4c)。 $\% \Delta R$ と $\% \Delta FA_2$ の関係は、ほぼ縦軸に沿った分布を示し、 $Y = 17.91 + 0.40X$ ($r = 0.04$) と有意な相関は認められなかった(図6)。

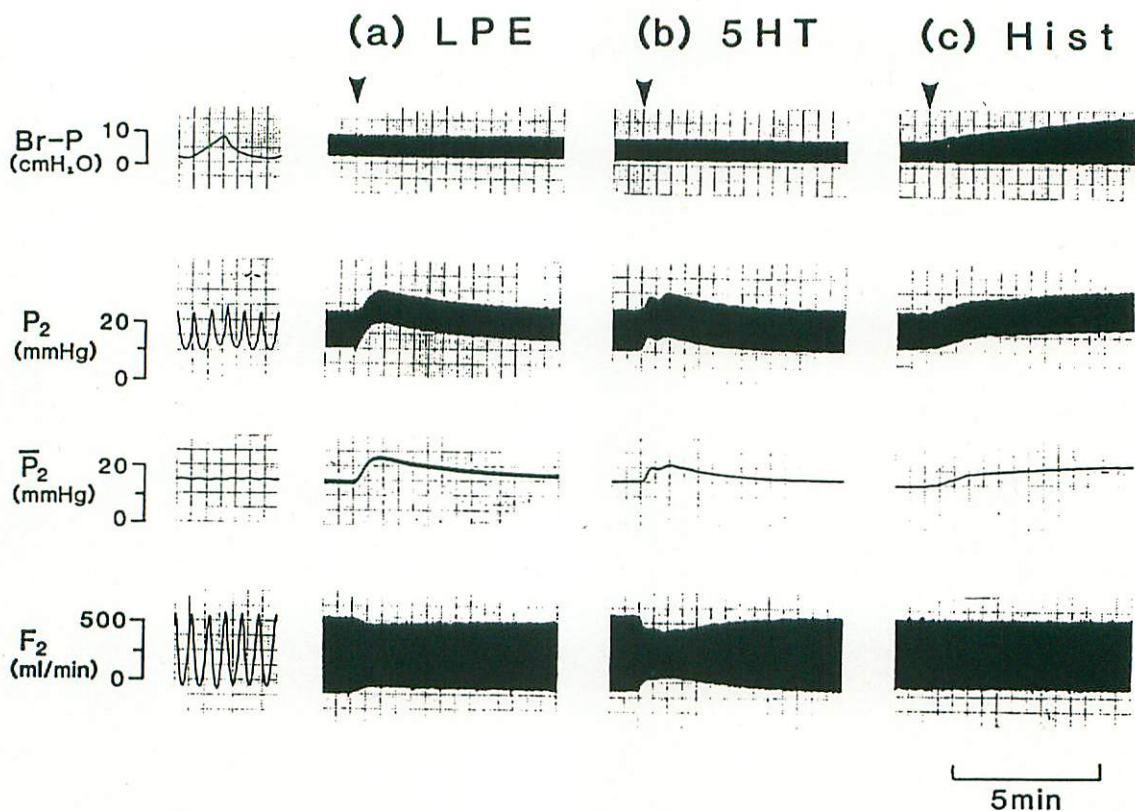


図4 Effect of lycopodium spore pulmonary embolism (LPE), serotonin (5HT), and histamine (Hist). Each of the agents was injected at the arrow. While each agents elevated P₂ to the same degree, FA₂ changes were different one another. Details in text.

2. 血流波振幅変化—肺葉血管抵抗変化比 ($\Delta FA_2/\Delta R$) の検討

各昇圧応答における血流波振幅の変化度の指標として、図5および図6の各プロットから% ΔR に対する% ΔFA_2 の比を求め、その加算平均を比較した(図7)。各昇圧操作による反応をほぼ同等なレベルで比較するため、50%以内の% ΔR に対応する値を用いて検討した。5HTは 2.29 ± 0.28 と大きな値を示し、Histは 0.09 ± 0.03 ときわめて小さな値を示した。これに対して、HPVは 0.38 ± 0.03 、LPEは 0.32 ± 0.05 と、ともに5HTより有意に小さく($P < 0.01$)、Histより有意に大きかった($P < 0.01$)。またHPVとLPEの間には、有意差を認めなかった。

考案

われわれは従来、肺循環系における種々の現象を解析する際には、生体本来の脈動流を重視すべきと考え、イヌ摘出肺葉拍動灌流実験系を用いて一連の研究を行ってきた¹⁰⁻¹²⁾。

脈動流条件下では、定常流下に比してHPVは生じにく

くいとす意見¹³⁾や、種差の面で犬では生じにくいとする意見¹⁰⁾もあるが、われわれの実験系においては、低酸素換気による明らかな可逆的昇圧応答を観察することができ、これらの相違は、実験方法や手技によるところが大きいものと思われる。本実験系においてもcyclooxygenase阻害剤などが、HPVを増強することは一部報告しているが、今回の検討では、これら修飾因子は適用していない。

本実験系において、換気ガス依存性の速やかな可逆的昇圧応答が確認されたことは、本反応の局所的調節機構としての本質を、改めて明らかにしたものと見える。

本実験系における肺葉流入部圧上昇に伴う、流入部血流波振幅の減少が、主抵抗より近位側のコンプライアンスの低下を反映するものであることは、モデル回路実験を通じてすでに報告した¹²⁾。すなわち、肺動脈側優位の収縮を示す5HTでは、流入圧の上昇に伴い著明な血流波振幅の減少を示し、ほぼ選択的に肺静脈の収縮を示すHistでは、血流波振幅の減少はきわめてわずかであった。これに対してHPVの昇圧に伴う血流波振幅の減少は、5HTに比し有意に少なく、Histに比べ有意に大であ

り、LPE の応答に類似していた。われわれの手法は、Hakim ら⁹⁾の動・静脈閉塞法などと同様、血管収縮反応局在を間接的に検討するものであり、肺血管床の解剖学的対応を述べるには限界があるが、今回得られた LPE との類似性、および 5HT、Hist との相違という結果には大きな意味がある。

われわれは、LPE などの微小肺塞栓における昇圧機序には、血管床の機械的閉塞に加え、塞栓局所に発動される機能的肺血管攣縮の関与を推定し報告した^{10, 11)}。石松子(径 30μ)の注入では、粒子1個の場合 30μ 程度の血管床から、複数個集積する場合にはより中枢側に塞栓を生じ、局所の肺血管攣縮を伴うものと考えられる¹¹⁾。すなわち LPE の反応局在部位は、 30μ より近位側の肺細小動脈から小動脈にあり、比較的太い部分の肺動脈の関与は否定的と考えられる。今回の肺葉流入部血流波振幅変化の検討からは、HPV の反応局在部位も、LPE と同等レベルの肺血管床にあると考えるのが合理的と思われる。

Hakim ら⁹⁾は、犬の分離灌流標本で、動・静脈閉塞法を用い、肺血管床の圧較差を、比較的非拡張性の肺動脈部(ΔPa)と、肺静脈部(ΔPv)さらにそれらの中間の易拡張性の部分(ΔPm)に分割し、5HT が ΔPa 、Hist が ΔPv を上昇させるのに対して、HPV は ΔPm を上昇させることから、HPV の血管収縮反応は、血管平滑筋の存在しない末梢部分に生じるのではないかと推論している。彼らの規定する ΔPm の解剖学的対応は不明であるが、われわれの得た 30μ より近位の末梢肺動脈部分の収縮という結論は、一部彼らの成績と合致するものと考えられる。

Shirai ら⁵⁾は X 線 TV 造影法を用い、ネコ肺血管床

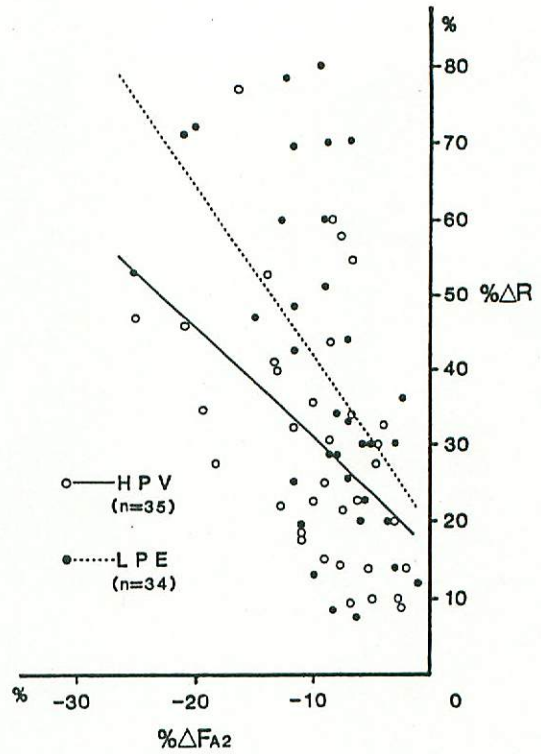


図5 Correlation between $\% \Delta R$ and $\% \Delta FA_2$ in HPV and LPE.

HPV : $Y = 16.79 - 1.46X$ ($r = -0.49$) ($P < 0.01$).

LPE : $Y = 19.15 - 2.27X$ ($r = -0.54$) ($P < 0.01$).

において、HPV は $200\sim 300\mu$ 程度の細い肺動脈を中心に収縮させ、より太い部分の肺動脈径の変化は軽度であることを示しており、5HT に比してより末梢の肺動脈収縮を推定したわれわれの成績と合致するものである。

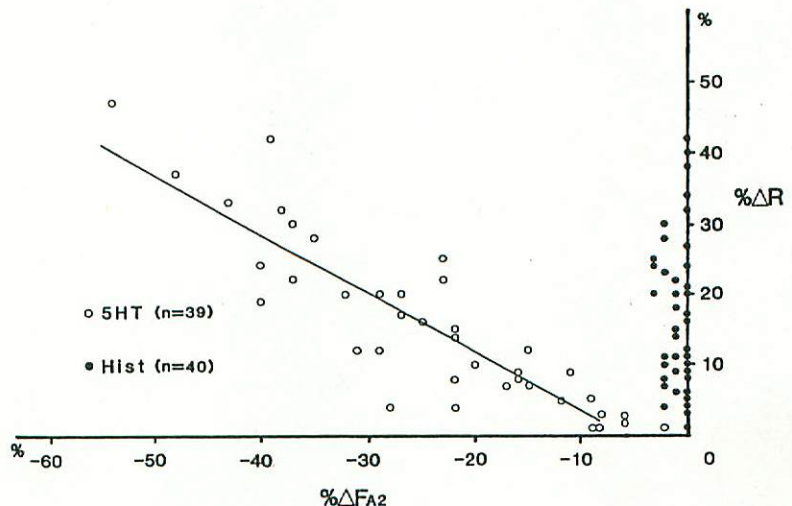
図6 Correlation between $\% \Delta R$ and $\% \Delta FA_2$ in 5HT and Hist.

5HT : $Y = -4.48 - 0.89X$ ($r = -0.89$)

($P < 0.01$)

Hist : $Y = 17.91 + 0.40X$ ($r = 0.04$)

(n. s.)



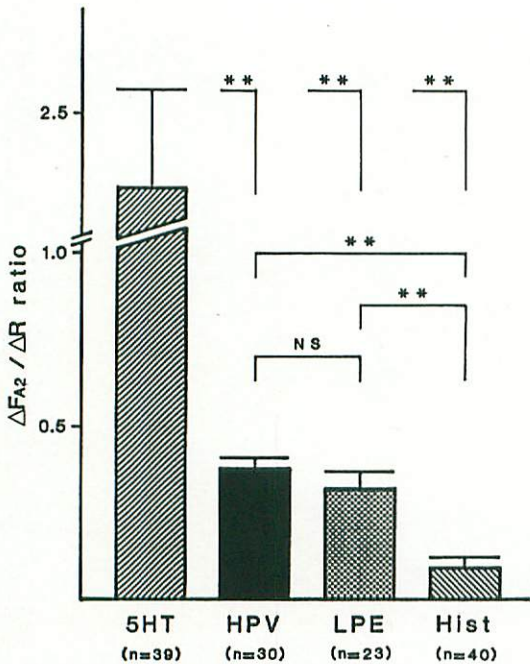


図7 $\Delta FA_2 / \Delta R$ ratio. There was no significant difference between HPV and LPE. (**: $P < 0.01$, NS: not significant)

しかし、彼らは200 μ 以下の肺動脈の口径変化はほとんど認めなかったとしている。一方、ネコ肺血管床の微小血管内圧を穿刺測定した Nagasaka ら⁶⁾は、30~50 μ の細小肺動脈から小肺動脈部分を HPV の優位収縮部位とし、さらに肺胞血管領域の収縮も指摘している。これらの違いは、実験条件や手法の相違に基づくものと考えられるが、実体はなお明らかではない。さらに、HPV の局在部位に関しては、種差を指摘する報告があり¹⁵⁾、多くの研究者の成績を、統一的に理解することは、困難な現状にある。われわれは、今回の成績から、イヌ摘出肺葉における HPV においては、30 μ から近位およびその近傍というきわめて末梢の肺血管床にも、収縮の可能性を指摘したい。

これまでの諸家の成績をみても、肺動脈側に収縮が生じるとするものは多く¹⁻⁶⁾、今回の成績からも肺動脈側収縮の存在は、疑う余地がない。しかし問題は、血管床の解剖学的な対応と、それに関連する収縮機序という点にあるように思われる。

Madden ら¹⁶⁾は、ネコの摘出血管の平滑筋膜電位を測定し、300 μ 以下の細小肺動脈が低酸素により脱分極して収縮するのに対し、500 μ 以上の肺動脈は、脱分極も収縮も生じなかったとして、HPV における肺血管平滑筋の関与を部位と機序の面から述べている。しかし、先に述べたように、平滑筋の存在しないレベルの肺血管収縮を示唆する成績があることも確かである。これに関し

て Kapanci ら¹⁷⁾の指摘した肺胞壁内の収縮性要素の存在(間質細胞の収縮)という指摘は、きわめて魅力ある説といえ、今後さらに、この点を明らかにする研究が望まれる。

一方、Morgan ら¹⁷⁾や、Quirotz ら⁸⁾のように肺静脈側の収縮を指摘するものもあり、動脈側に比し弱いながら同時に存在するという意見もある³⁻⁶⁾。今回の成績では、選択的な静脈側の収縮の存在は否定し得るが、動脈側と同時に静脈側に収縮が生じている可能性は否定し得ない。血管作動物質についてすでに報告しているように、われわれの実験系では、静脈側の収縮性要素は、逆行灌流による肺葉流入部圧と血流波振幅の変化から検出される。われわれは、逆行灌流時の HPV についても、すでに一部知見を得ており¹⁸⁾、肺静脈側の収縮を肯定的に捉えている。

また本研究から、HPV の機序に関しても若干の知見を得た。閉鎖循環系である本実験系において、HPV は換気ガス依存性の速やかな可逆性を示したことから、本反応に何らかの液性因子が関与するとすれば、それは肺循環中で速やかに代謝され、しかも気道内圧に影響しない性質のものであり、その意味で、HPV における Hist の関与は、否定的といわざるを得ない。

結語

1. イヌ摘出肺葉拍動灌流系における、肺葉血管抵抗(R)の変化に伴う肺葉流入部血流波振幅(FA_2)の応答を用いて、低酸素性肺血管収縮反応の局在部位を検討した。
2. (R)上昇に伴う(FA_2)の減少は、肺動脈側優位の収縮を示す serotonin では明瞭であり、肺静脈側収縮を示す histamine ではほとんど認められなかった。
3. 低酸素性肺血管収縮反応では、(R)上昇に伴う(FA_2)の減少は、serotonin に比して軽度かつ histamine に比して明瞭であり、石松子肺塞栓の応答に近似した。
4. 低酸素性肺血管収縮反応は、石松子肺塞栓と同レベルの、末梢肺血管床を中心に生じるものと考えられた。

本論文の要旨は、第26回日本脈管学会総会において発表された。

文 献

- 1) Kato, M. and Staub, N. C.: Responses of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. *Circ. Res.*, 19: 426~440, 1966.
- 2) Glazier, J. B. and Murray, J. F. Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar

- hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J. Clin. Invest.*, **50** : 2550~2558, 1971.
- 3) Fishman, A. P. : Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.*, **38** : 221~231, 1976.
 - 4) Hyman, A. L. and Kadowitz, P. J. : Effects of alveolar and perfusion hypoxia and hypercapnia on pulmonary vascular resistance in the lamb. *Am. J. Physiol.*, **228** : 397~403, 1975.
 - 5) Shirai, M., Sada, K. and Ninomiya, I. : Effects of regional alveolar hypoxia and hypercapnia on small pulmonary vessels in cats. *J. Appl. Physiol.*, **61** : 440~448, 1986.
 - 6) Nagasaka, Y., Bhattacharya, J., Nanjo, S. et al. : Micropuncture measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats. *Circ. Res.*, **54** : 90~95, 1984.
 - 7) Morgan, B. C., Church, S. C. and Guntheroth, M. G. : Hypoxic constriction of pulmonary artery and vein in intact dogs. *J. Appl. Physiol.*, **25** : 356~361, 1968.
 - 8) Quirotz, A. C., Sanchez, G., Giles, T. D. et al. : Angiographic demonstration of pulmonary venomotor reactions in the intact dog. *Angiology*, **21** : 724~727, 1970.
 - 9) Hakim, T. S., Michel, R. P., Minami, H. et al. : Sites of pulmonary hypoxic vasoconstriction studied with arterial and venous occlusion. *J. Appl. Physiol. : Respirat Environ. Exercise Physiol.*, **54** : 1298~1302, 1983.
 - 10) 小野寺壮吉, 下村寿太郎, 小林 毅他 : 微小肺塞栓における肺動脈圧上昇機構—摘出灌流肺葉塞栓実験—. *日胸疾会誌*, **12** : 669~675, 1974.
 - 11) 長谷部直幸, 山下裕久 : 実験的微小肺塞栓における初期昇圧応答に関する研究—筋原性因子の検討—. *北海道医学雑誌*, **59** : 148~165, 1984.
 - 12) 山下裕久, 羽根田俊, 登坂 聰他 : 肺循環系におけるセロトニン, ヒスタミンの作用部位—肺昇圧物質の作用部位に関するモデル実験による考察. *日胸疾会誌*, **23** : 767~775, 1985.
 - 13) Gregory, T. J., Newell, J. C., Hakim, T. S. et al. : Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by pulsatile flow in dog lung. *J. Appl. Physiol.*, **53** : 1583~1588, 1982.
 - 14) Peake, M. D., Harabin, A. L., Brennan, N. J. et al. : Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J. Appl. Physiol.*, **51** : 1214~1219, 1981.
 - 15) Brower, R. G., Gottlieb, J., Wise, R. A. et al. : Locus of hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs. *J. Appl. Physiol.*, **63** : 58~65, 1987.
 - 16) Madden, J. A., Dawson, C. A. and Harden, D. R. : Hypoxia-induced activation in small isolated pulmonary arteries from the cat. *J. Appl. Physiol.*, **59** : 113~118, 1985.
 - 17) Kapanci, Y., Assimacopoulos, A., Irle, C. et al. : "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa : a possible regulator of ventilation/perfusion ratio. *J. Cell. Biol.*, **60** : 375~392, 1974.
 - 18) Hasebe, N., Yamasita, H., Kawamura, Y. et al. : Studies on the site of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Jpn. Circ. J.*, **50** : 561~562, 1986.