

□総 説□

## 低酸素性肺血管攣縮 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction)

竹 田 清\*

### はじめに

肺の血管は体血管とは異なる性質を持つことが知られている。その一つが低酸素刺激に対する反応であり、脳や冠動脈など体血管が拡張するのに對して肺血管は収縮し、1946年のvon EulerとLiljestrandの報告<sup>1)</sup>以来いわゆる低酸素性肺血管攣縮 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, HPV) と呼ばれている。その作用機作については研究が続けられているにも拘わらず不明な点も多いが、その意義として一般に認められているのは、換気と血流の不均衡を是正すると言うことである。図1のaに示すように換気のある肺胞には血流が保たれるが、bのように無気肺や障害によって局所が低酸素状態に陥るとその部分の血管は収縮し血流を換気のある肺胞へとシフトさせ換気と血流の比が適性に保たれ、結果として動脈血の酸素化が保たれることになる。血流のシフトは低

酸素領域が小さいときほど効率よくなされる。一方肺血管の収縮は肺動脈圧の上昇を来すが低酸素領域が広ければ広いほど上昇は顕著であり、また血流のシフトは少なくなる<sup>2)</sup>。一方障害肺においては HPV による血流減少が肺水腫の増悪を食い止めている可能性があり、HPV の減弱によって肺水腫の増強する可能性がある。

本稿では HPV の機序および臨床的意義について概説を加える。

### HPV の機序

1976年のFishmanの総説<sup>3)</sup>に見るごとく、①いかなる機序により HPV が起こるのか？②肺血管のどの部位が収縮するのか？という問題が依然として残されている。

- 1) HPV の機序
- a) 低酸素の直接作用

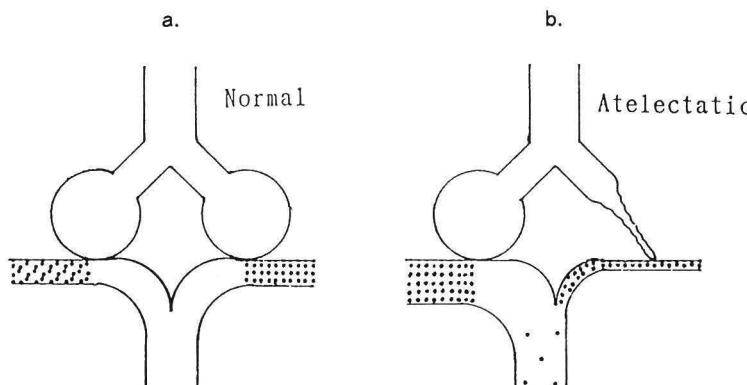


図1 HPV の意義—その1

正常な換気のある肺胞へは血流が保たれるが(a)、無気肺や障害によって肺の局所が低酸素に陥ると、その部の血管は収縮し(b)、静脈混合は減少する。

低酸素を感知し血管収縮までいたる過程についてはいまだ研究の途であるが、ヘム蛋白の関与やエネルギー代謝の変化などが提唱されている。

Sylvester ら<sup>4)</sup>は一酸化炭素などを用いてチトクローム P-450 を不活化するとブタにおける HPV が抑制されることにより、低酸素を感知するものとしてチトクローム P-450 の関与を報告している。P-450 は生体内組織に広く分布し、かつ NAD や NADP の存在下に酸素添加反応を触媒する。しかしながら使用された阻害薬が大量で非特異的、P-450 の酸素結合能が大きいため少々の低酸素には影響されぬ<sup>5)</sup>、P-450 が新生児ヒッジには検出されぬ<sup>6)</sup>などの理由により否定的な見方が強い。

低酸素状態では ATP の産生が低下する。酸化的リン酸化過程の阻害薬は normoxia の状況において肺灌流圧を上昇させ、またこの昇圧反応がカルシウムの拮抗薬で抑制されることより、低酸素では ATP 産生の低下が肺血管収縮を起こし、また収縮が細胞外カルシウム流入に依存していることが示唆されている<sup>7)</sup>。体循環系においては低酸素で血管は拡張するがこの相違点を説明するため Rounds ら<sup>7)</sup>は肺内に unidentified receptor の存在を考えている。一方、肺では低酸素において ATP 産生が増加すると言う報告もある<sup>8)</sup>。これらの他、低酸素が直接的に血管平滑筋の細胞膜興奮に関わる可能性<sup>9)</sup>や、乳酸蓄積<sup>10)</sup>などが HPV の機序として報告されている。

#### b) 体液性一神経性因子の関与

HPV への自律神経反射の関与は否定的である。一方、体液性因子として prostaglandin や leukotriene が注目を集めている。

神経節遮断薬である guanethidine や hexamethonium の処置<sup>11)</sup>、あるいは交感神経の切断<sup>12)</sup>によっても HPV が抑制されないことは自律神経反射の関与のないことを示している。また HPV が一側性あるいは局所性に起こること、摘出灌流肺でもみられることなどは体循環系からの収縮物質が関与していることを否定する。

肺局所よりの mediator の放出について Fishman は彼の総説<sup>3)</sup>の中で catecholamine, histamine, PGs などの関与を挙げている。

catecholamine: 低酸素が肺の局所における catecholamine の合成、貯蔵、遊離に影響することより HPV への catecholamine の関与が報告されている<sup>13)</sup>。また外から投与された dopamine が HPV を強めていることが知られている<sup>14)</sup>が、種々のブロッカーを用いても HPV がみられるなど相反する報告もみられている<sup>15)~17)</sup>。

histamine: Barer ら<sup>18)</sup>は低酸素換気により、肺灌流圧の上昇および左心房内ヒスタミン濃度の増加を認め、両者の間に正の相関を認めたことより、histamine が HPV の mediator であると報告している。しかしながら低酸素刺激によっても遊離されなかつたり、histamine そのものが多くの動物種（ヒトを含む）において血管拡張性に働くことなどより関与は少ないと考えられている。

アラキドン酸代謝産物：アラキドン酸代謝産物は prostaglandin (PGs) と leukotriene (LTs) に大別される。PGs のうち HPV との関連が示唆されているものとして thromboxane A2 (Tx A2) が挙げられる。Tx A2 は肺血管を収縮させ<sup>19)</sup>、ヒトにおいて片肺換気時に混合静脈血中の Tx B2 (Tx A2 の代謝産物) が増加すると報告されている<sup>20)</sup>。しかしながら実験的には Tx A2 の合成阻害薬が HPV を阻害しないこと、また PGs 合成の key enzyme である cyclooxygenase の阻害薬がかえって HPV を増強させるなどの報告もある<sup>21)22)</sup>。一方、拡張性に働く PGI2 が HPV を抑制するとの報告が多い<sup>22)~24)</sup>。イヌにおいて一側肺を純窒素で換気すると血流は減少するが、PGI2 を投与すると低酸素側への血流が増加し  $Pao_2$  が低下すると言う<sup>23)</sup>。また自発呼吸犬を用いて Gerber ら<sup>24)</sup>は 12% 酸素呼吸による肺動脈圧上昇および肺血管抵抗増大がアラキドン酸注入によってみられないこと、また cyclooxygenase 阻害薬を前処置しておくとアラキドン酸の影響が打ち消されることを報告し、PGI2 が HPV に関与している可能性を示唆している。同様な観察はラット摘出灌流肺でも報告されている<sup>22)</sup>。アラキドン酸の lipoxygenase 代謝産物である LTs は肺組織

においても産生され、外来性に投与すると血管収縮を起こすことが知られている。Morganroth ら<sup>25)</sup>はラット摘出灌流肺を用い HPV 中に LTs の合成増加を観察している。また 3% 酸素換気による灌流圧の上昇が LTs の合成阻害薬あるいは LTs の受容体ブロッカーによって抑制されることより、HPV に LTs が関与していると報告されている<sup>26)27)</sup>。

その他：angiotensin II や serotonin についての報告がみられるが、HPV に直接関わると言うよりはむしろ血管の HPV に対する反応性を変えている可能性がある<sup>28)29)</sup>。

## 2) HPV の起こる部位

### a) 肺胞気酸素分圧と混合静脈血酸素分圧

肺胞低酸素によって HPV が起こるが、混合静脈血酸素分圧によっても HPV は影響される。

収縮部位を決定するに当っては HPV を引き起こす刺激がどこからやって来るかを同定することはきわめて重要である。1946 年の von Euler と Liljestrand による最初の報告<sup>1)</sup>は肺胞低酸素に対する肺血管の収縮反応を示したものであるが、混合静脈血酸素分圧 ( $P_{vO_2}$ ) も HPV を左右するといわれている。Marshall & Marshall<sup>30)</sup>は、ラット摘出灌流肺を用いて、吸入気酸素分圧 ( $P_{iO_2}$ ) および灌流液酸素分圧 ( $P_{PO_2}$ ) を個々に変化させることにより、両者の HPV への関与につき検討している。彼らによれば、 $P_{iO_2}$  をゼロに保ち  $P_{PO_2}$  のみを変化させた場合、灌流圧の上昇は  $P_{PO_2}=0$  で最大であり  $P_{PO_2}$  を増加させると圧の上昇が小さくなるという。一方、換気を室内空気で行った場合には  $P_{PO_2}$  を変化させても灌流圧の上昇はみられないことより、吸入気酸素分圧の方が HPV のより強い惹起因子であると述べている。In vivo 系において Benumof ら<sup>31)</sup>はイヌの左肺下葉を室内空気で換気し残りの肺を 100 から 6 パーセント酸素を用いて換気すると、酸素濃度 15 パーセントにおいて残存肺の肺胞気酸素分圧は約 70 torr となり左肺下葉への血流分布は有意に増加するという。しかしながら、さらに酸素濃度を下げていくと動脈血の  $P_{O_2}$  の低下、さらに

は  $P_{vO_2}$  の低下のため左肺下葉に HPV が起こり血流のシフトはかえって減少して来るという。これは Marshall & Marshall らの報告<sup>30)</sup>、すなわち室内空気による換気のもとでは  $P_{PO_2}$  の変化に伴う HPV は起こらぬとする結果と一致しないが、後述するように全身性の低酸素血症による心拍出量の増加、肺動脈圧の上昇など HPV に対抗的に働く因子の存在によって影響されている可能性がある。Teisseire ら<sup>32)</sup>はイヌにシアン処理した血液 ( $P_{50}$  の低下すなわち酸素解離曲線は左方遷移) を用いて交換輸血を行うことにより、心拍出量・ヘモグロビン濃度を変えることなく右室圧が上昇することを認めている。さらに 10% 酸素で換気することによって、交換輸血のみあるいは低酸素換気のみによる群よりも大きな右室圧上昇をみるとより、肺胞低酸素および混合静脈血酸素分圧低下の双方が HPV に関与していることを示している。酸素解離曲線の左方遷移は急性の低酸素状況では肺において有利と考えられるが、かえって HPV を増強し肺水腫を増悪させる原因ともなり得る。

### b) HPV の収縮部位

micropuncture 法などを用いた近年の研究によれば、HPV の主な収縮部位は肺細動脈のレベルと考えられている。

ラット摘出灌流肺において逆行性に、すなわち肺静脈側より低酸素液を用いて灌流しても低酸素換気による HPV には影響ないこと<sup>30)</sup>、血管平滑筋層が動脈側により発達していること、低酸素にすると肺血管動脈側の血液量が減少すること<sup>33)</sup>、さらに肺動脈楔入圧の上昇がないこと<sup>34)</sup>などによって HPV による主な収縮部位は動脈側すなわち precapillary であると考えられている。一方肺静脈側も低酸素やその他の刺激に対して収縮すると言われるが、その程度は動脈側に比して小さい。Nagasaki ら<sup>35)</sup>はネコ摘出灌流肺を用い micropuncture 法により HPV の収縮部位を検討している。normoxia では肺動脈、細動脈、細静脈、肺静脈それぞれの圧は 18, 15.2, 12.4, 9.0 mmHg であったが、低酸素にすると 28.3, 19.0, 14.5, 9.0 mmHg となり、圧の低下は肺動脈から

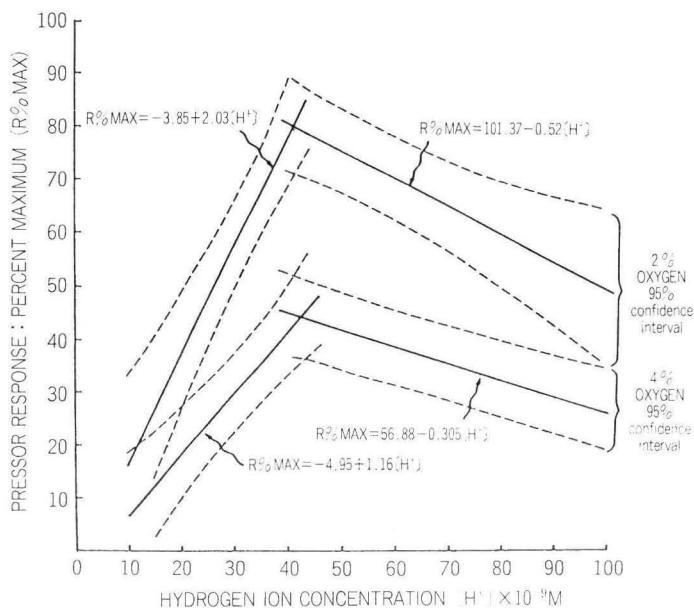


図 2 低酸素性肺血管収縮に及ぼす水素イオン濃度の影響

ラット摘出灌流肺において、2%（上）および4%（下）酸素にて換気すると灌流圧が上昇するが、水素イオン濃度の増減によって圧の上昇は小さくなる。またこの傾向は水素イオン濃度の減少（アルカローシス）において著しい。（Marshall C, et al : Metabolic and respiratory hydrogen ion effects on hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 57 : 545-550, 1984 より引用）

細動脈の間でもっとも大きかったと報告している。この場合、圧の低下の度合を normoxia を 100 としたパーセントで表わすと、肺動脈一細動脈間 310、細動脈一細静脈間 155、細静脈一肺静脈間 167 の圧の降下がみられ、細動脈以後でも抵抗の増大のあることを示している。

### 3) HPV に影響する生理的因子

#### a) 血液成分

血液成分の存在が HPV を増強すると言われている。

摘出灌流肺において、生理食塩水よりも血漿で灌流する方が HPV は強く、さらに血小板の存在が灌流圧上昇を増強する<sup>36)</sup>。このため血漿中には血管平滑筋の収縮機構を刺激する因子が含まれ、血小板の凝集が低酸素時に起こるのだろうと考えられている。また赤血球の存在が昇圧反応持続時間を持続するとも報告されている<sup>37)</sup>が、一方では血球成分が関与しないとの報告もある<sup>38)39)</sup>。

#### b) pH および炭酸ガス

酸塩基平衡の乱れは呼吸性・非呼吸性に関わらず HPV を障害する。ことにアルカローシスにおいて顕著である。

アシドーシスは肺血管の昇圧物質（低酸素を含む）に対する反応を増強する。Thilenius ら<sup>40)</sup>は慢性的に血管内カテーテル・肺血流量測定プローブを装着したイヌを用いて実験し、低酸素呼吸における肺血管抵抗を pH を変えて検討している。それによると塩酸注入によって引き起こした急性のアシドーシス（pH 7.21）において低酸素による肺血管抵抗増大が助長されたとしている。また Enson ら<sup>41)</sup>は慢性肺疾患患者に重炭酸ソーダあるいはトリス緩衝液を静脈注射し高い pH における肺血流量の増加を観察している。また水素イオン濃度と肺動脈圧との間に正の相関を認めている。これらの研究は水素イオン濃度を代謝面から捉えたものであるが、Marshall ら<sup>42)</sup>はラット摘出肺を

用い呼吸性因子（吸入気炭酸ガス濃度を調節）を加味した研究をしている。彼らによれば、呼吸性および代謝性因子とも HPV に対し同様な影響をもつこと、アシドーシス・アルカローシスとともに HPV を減弱させること、減弱の程度はアルカローシスにおいてより顕著であることを報告し、生理的 pH において HPV がもっとも効果的に機能することを示唆している（図 2）。また炭酸ガスの重要性については Benumof ら<sup>43)</sup>によって興味深い観察がなされている。イヌの左肺下葉を低酸素で分離換気し HPV を起こすと、吸入ガスに炭酸ガスを含まない場合には左肺下葉への血流は時間的に変動するというものである（図 3）。この現象は純窒素換気による HPV→左肺下葉への血流減少→換気血流比の増大→呼気終末炭酸ガスの減少→HPV の抑制→左肺下葉への血流の回復→炭酸ガス排出の増加→HPV 増強という cyclic mechanism が考えられ、炭酸ガスの肺血管収縮作用が示されている。

### c) 心拍出量および肺血管内圧

肺血流量の増加や肺動脈圧の上昇は HPV を阻害する。

心拍出量の増加、肺動脈圧の上昇は HPV を減弱するといわれている。Shumacker ら<sup>44)</sup>は大腿部に動静脈短絡を作成し心拍出量を変化させ、HPV への影響をみている。それによると無気肺時のシャント率が少ない（HPV が機能している）ものほど心拍出量增加によるシャント率の増加が顕著であったと述べている。一方、脱血などにより心拍出量を低下させた場合には HPV は増強されるという<sup>45)</sup>。またデキストランの急速輸注や左房内バルーン挿入により左房圧を上昇させると、HPV による血流分布や血管抵抗増大が障害されるという<sup>46)</sup>。血管内圧の上昇や血流増加により HPV が減弱する理由としては、Poiseulle 法則に基づくと太い血管ほど流量が保たれやすいこと、血管内圧上昇は HPV に反発する力となることなどが考えられている。臨床的にみると左心系ことに僧帽弁疾患を有する患者においては発熱や低酸素、そのほかの因子によって心拍出量の増加を起こすと HPV が障害され、より重篤な低酸素血症に陥る

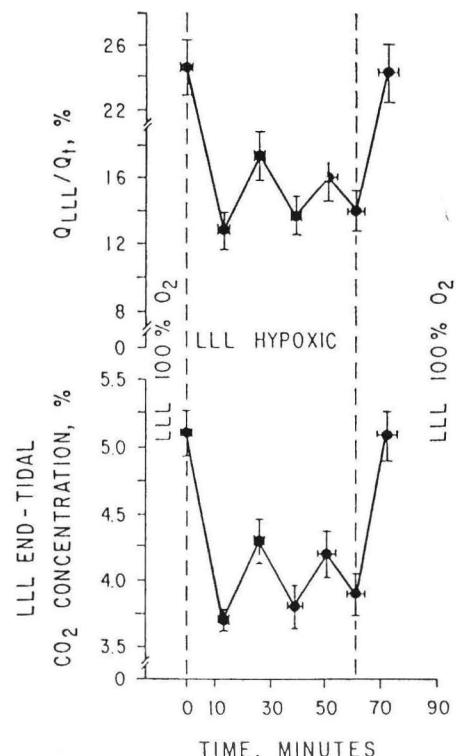


図 3 低酸素領域への血流量の経時変化

イヌの左肺下葉 (LLL) を純窒素で、また残りの肺を純酸素で換気すると (TIME 0)，総肺血流量に対して LLL の受け取る血流量の割合 (QLLL/Qt) は減少するが、再び上昇しはじめ、その後同様な変化を繰り返す。炭酸ガスを加えることによりこのような変動はみられないと言う。（Benumof JL, et al: Cyclic hypoxic pulmonary vasoconstriction induced by concomitant carbon dioxide changes. J Appl Physiol 41: 466-469, 1976 より引用）

可能性のあることを示唆している<sup>47)</sup>。

### d) その他

性差：慢性の低酸素暴露による右室肥大は雌に比して雄の方で著明であること<sup>48)</sup>、去勢した雄に estradiol を投与すると HPV が減弱することなどより estrogen の関与が言われている<sup>49)</sup>。

体温：左肺分離モデルを用いた実験では、低体温で HPV は減弱すると言われる。一方体温上昇により、HPV は増強される<sup>50)</sup>。

## HPV と臨床

HPV の意義のひとつとして換気一血流の不均等の是正を挙げたが、臨床において HPV に関わ

る因子は多く存在する。

a) 人工呼吸と HPV

気道内陽圧は HPV による血流のシフトを押し戻す。

気道内陽圧によって HPV による血流のシフトが影響される。Hall ら<sup>51)</sup>は左肺を無気肺とし、右肺を従来どおりの陽圧換気 (IPPV) を行った場合と、高頻度換気 (HFV) を行った場合の左肺への血流量の変化につき検討している。左肺へは虚脱前、心拍出量の 42% が流れていたが、虚脱後 IPPV 群で 32%，HFV 群で 19% へ減少したという。IPPV 群での減少が少なかった原因として彼らは、transpulmonary pressure の上昇を挙げ、気道内陽圧が右肺の血管を圧迫し無気肺側へ血流を押し戻した結果であると考察している。これに対し HFV 群では transpulmonary pressure が低いため HPV による血流シフトが維持されたと報告している。また左肺下葉を分離し窒素ガスで換気をするか、または無気肺によって HPV を起した場合、残りの肺に PEEP をかけると血流のシフトが抑制されると報告されている<sup>52)</sup>。このように気道内圧は HPV に対抗するが、HFV に関しては HPV を減弱させるとも報告されており、PGI2 の関与が示唆されている<sup>53)</sup>。

b) 麻酔と HPV

吸入麻酔薬は実験的には HPV を抑制するが、臨床においては、種々の因子に影響されるため、必ずしも抑制するとは限らない。静脈麻酔薬は一般に HPV に影響しないとされる。

Marshall らは<sup>54)</sup>ラット摘出灌流肺を 3% 酸素で換気し、揮発性麻酔薬（ハロセン、エンフルレン、イソフルレン）の HPV への影響について検討している。これら麻酔薬は容量依存性に HPV を減弱させ、さらに麻酔薬を投与する前の肺動脈圧上昇を 100 とした場合、50% 阻害をもたらす濃度はハロセン、エンフルレン、イソフルレンそれぞれ 0.47, 0.60, 0.56 MAC でありハロゲン化麻酔薬はその麻酔強度に一致して HPV を抑制すると推論している。一方、Benumof ら<sup>55)</sup>はイヌの左肺下葉を分離、純窒素で換気し左肺下葉への血流

量の減少および血管抵抗の上昇を HPV の指標として麻酔薬の影響をみている。吸入麻酔薬では笑気、イソフルレン、フルロキセンが減弱させるのに対しハロセンは 2 MAC で増強したという。またチオペンタール、ケタミン、メペリジンなどの静脈麻酔薬は影響しなかったと報告している。この他エーテルも HPV を抑制すると言われている<sup>56)</sup>。ヒトにおいては開胸手術中に 100% 酸素を用いて one-lung ventilation を行ったがハロセン、イソフルレンは HPV に影響しなかったと報告されている<sup>57)</sup>。またセボフルレンも臨床使用濃度では HPV には影響しないと報告されている<sup>58)</sup>。

c) 血管拡張薬と HPV

カルシウム拮抗薬、ニトログリセリン製剤など血管拡張薬として総括されるものではそのほとんどが HPV を抑制する。

カルシウム拮抗薬：Bishop ら<sup>59)</sup>はイヌの HPV が nifedipine 50 µg/kg 静注により減弱することを観察している。また 12% 酸素を子ズタに吸入させた場合の肺血管抵抗の上昇を nifedipine が減少させることが報告されている<sup>60)</sup>。Young ら<sup>61)</sup>はカルシウム拮抗薬として、verapamil, nifedipine, diltiazem のイヌにおける HPV への影響につき検討している。それによれば 12% O<sub>2</sub> 吸入による肺血管抵抗の上昇には、diltiazem は影響しなかったが、nifedipine は normoxia のレベルまで血管抵抗を下げたという。また verapamil は有意ではないものの僅かに血管抵抗の上昇を助長したという。彼らの報告では 3 種の薬剤による心拍出量の変化をみる限り verapamil は 30% の減少、diltiazem は影響せず、nifedipine は 71% の増加を認めている点が興味深い。臨床においては慢性肺疾患において肺高血圧治療の目的でカルシウム拮抗薬が使用されているが、投与前の Pao<sub>2</sub> が高いものほど投与後の Pao<sub>2</sub> の低下が大きいと報告されている<sup>62)</sup>。また慢性の低酸素暴露による右室圧上昇や肺動脈の中膜肥厚をカルシウム拮抗薬は緩和するといわれる<sup>63)</sup>。

sodium nitroprusside (SNP)：SNP は HPV を抑制すると考えられている<sup>64)~66)</sup>。

Colley ら<sup>64)</sup>はイヌの左肺を閉塞して無気肺を起

こし血流分布に及ぼす SNP の影響をみている。それによると閉塞後 35-45 分においてシャント率は 30%，無気肺側の血管抵抗は 1558 mmHg/l/min であったが、血压を 25% 低下させる量の SNP を投与するとそれぞれ 39%，978 mmHg/l/min へと変化したと言う。また換気側である右肺では SNP による抵抗の変化がみられなかつたことより、SNP が無気肺側の血管を選択的に拡張したと報告している。また一側肺の低酸素換気によっても SNP が HPV を抑制することが、xenon-133 静注法により観察されている<sup>65)</sup>。

冠拡張薬：ニトログリセリンや亜硝酸製剤も HPV を抑制する<sup>67)~69)</sup>。実験的には一側肺を純窒素で換気した際に起こる HPV をニトログリセリンが抑制すると報告されている。また慢性閉塞性肺疾患患者に 0.4 mg のニトログリセリンを舌下投与すると  $Pao_2$  は 20 分後には 53.5 から 50.5 mmHg へと低下し、また  $A-aDo_2$  は最大 6.8 mmHg 増加したと報告されている<sup>67)</sup>。この原因については HPV の抑制以外に心拍出量の低下に起因する混合静脈血の  $Po_2$  低下が関与するといわれる。冠拡張薬は狭心症や心筋梗塞の患者に用いられるが、これら患者では肺末梢気道病変を合わせもつ頻度も高く<sup>70)</sup>、これらの薬は慎重に投与されねばならないことを示唆している。

その他：hydralazine の作用については相反する報告がなされている。Cheney ら<sup>71)</sup>は SNP との比較において心拍出量の増加は同様にみられても hydralazine は HPV を抑制しないと述べている。一方、Rubin ら<sup>72)</sup>は抑制作用を観察し、またこの作用が cyclooxygenase 阻害薬によって打ち消されることより、hydralazine の抑制効果は prostaglandins を介していると考えている。この他 phentolamine<sup>73)</sup> や diazoxide<sup>74)</sup> などについても HPV 抑制作用が報告されている。また血管拡張薬として取り扱われるもの以外でも、isoproterenol, aminophylline, epinephrine などは HPV を抑制することが知られている<sup>75)76)</sup>。一方、HPV を増強するものとしては dopamine や propranolol が挙げられる。Mentzer ら<sup>14)</sup>は dopamine 20  $\mu$ g/kg/min 持続投与によりイヌの HPV が増強されたと報告している。また Vincent ら<sup>77)</sup>

は急性の低酸素血症に陥った患者に propranolol 1mg を 5 分間隔で投与すると低酸素血症の高さなものほど、 $Pao_2$  が上昇したという。propranolol 投与によって心拍出量が減少し換気の少ない肺胞への血流減少によるシャント率の減少、さらに混合静脈血  $Po_2$  低下による HPV 増強作用が  $Pao_2$  上昇の機序と考えられている。

#### d) 障害肺と HPV

肺炎や敗血症など障害肺では HPV も障害されていると考えられる。障害部への血流の減少は肺水腫の増悪を最小限に留めている可能性がある。

一般に吸入酸素濃度を上げるとシャント率は増加し、その機作のひとつとして高濃度酸素吸入による HPV の減弱化が挙げられている。しかしながら 細菌性肺炎の患者においては吸入酸素濃度をあげてもシャント率はかえって低下するといわれ肺炎では HPV がないと報告されている<sup>78)</sup>。またイヌを用いた実験ではエンドトキシン投与によって HPV が消失することが知られている<sup>79)</sup>。Newman ら<sup>80)</sup>は肺酸素中毒における HPV につき検討している。無麻酔のヒツジを 100% 酸素に暴露し、その間 1 日 3 回 12% 酸素を吸入させたところ酸素暴露後 48 時間までは肺血管抵抗の上昇すなわち HPV を見るが、72 時間になると上昇はみられないという。またこの時期より肺リノンパ流量が増加すること、また死後の検索でも肺血管外水分量の増加を認めることより、酸素障害肺における HPV の減弱の可能性を示唆している。また酸素中毒動物の摘出灌流肺を用いた系においても HPV の消失が報告されている<sup>81)</sup>。Gurtner ら<sup>82)</sup>は高濃度酸素による肺血管麻痺の成因についてウサギの摘出灌流肺を用いて検討を行っている。それによると脂質過酸化物注入による肺灌流圧の上昇が酸素に暴露したウサギでは小さかったが、抗酸化因子の投与によって回復したことより酸素ラジカルによって肺動脈の収縮機構が損なわれたのであろうと考察している。一側性肺障害においては障害側肺への血流は減少すると報告されている<sup>83)</sup>。しかしながら、塩酸注入による一側性肺障害モデルでは障害側肺への血流は 図 4 の

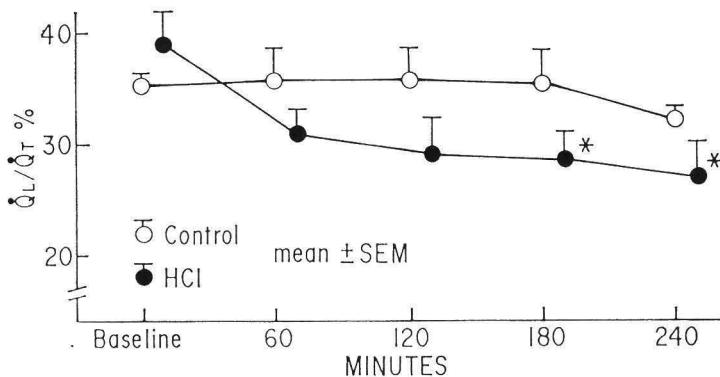


図 4 左肺塩酸注入犬における左肺への血流量の経時変化

開胸処置のみの対照群(白丸)では左肺の受け取る血流量は変化しないが、塩酸障害群(黒丸)では塩酸注入前、左肺へは総肺血流量のうち38%が流れているが、塩酸注入とともに減少し、2時間後には24%となる。(Takeda K, et al: Hypoxia enhances unilateral lung injury by increasing blood flow to the injured lung. J Appl Physiol 63: 2516-2523, 1987 より引用)

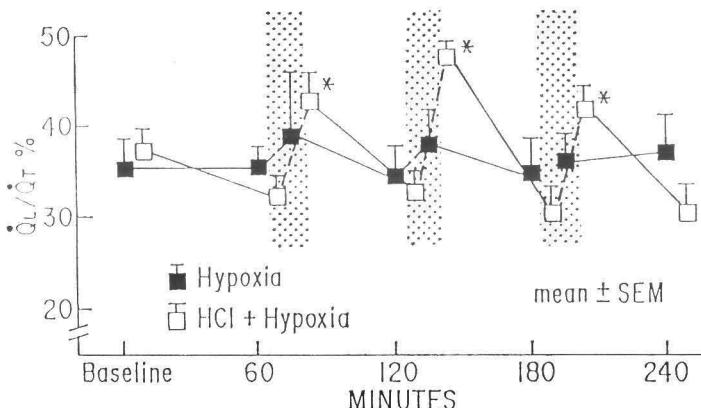


図 5 一側性肺障害における低酸素換気の影響

障害のない群(黒四角)では低酸素換気(点線部)によっても左肺の受け取る血流量の割合( $QL/QT$ )は変わらない。しかしながら障害群(白四角)では、低酸素換気を行うと左肺への血流量が著明に増加する。(Takeda K, et al: Hypoxia enhances unilateral lung injury by increasing blood flow to the injured lung. J Appl Physiol 63: 2516-2523, 1987 より引用)

ようには経的に減少するが、その際両側肺を低濃度酸素で換気すると障害肺への血流は逆に増加し(図 5)、その結果肺水腫が増強される<sup>84)</sup>。この現象は健常側に起こった HPV による血流のシフトによると考えられ、障害肺においては HPV も減弱していることがうかがえる。しかしながら血流の増加によって肺水腫が増強されたことより、完璧ではないにせよ HPV が血流増加を阻止し肺水

腫の増悪を最小限に留めている可能性がある(図 6)。オレイン酸肺水腫においても血管拡張薬である minoxidil を前処置することにより肺内水分量の増えることが観察されている<sup>85)</sup>。

HPV の障害は  $Pao_2$  の低下を引き起こすが、肝硬変患者にみられる低酸素血症の原因の一つとして HPV の障害が挙げられている<sup>86)</sup>。

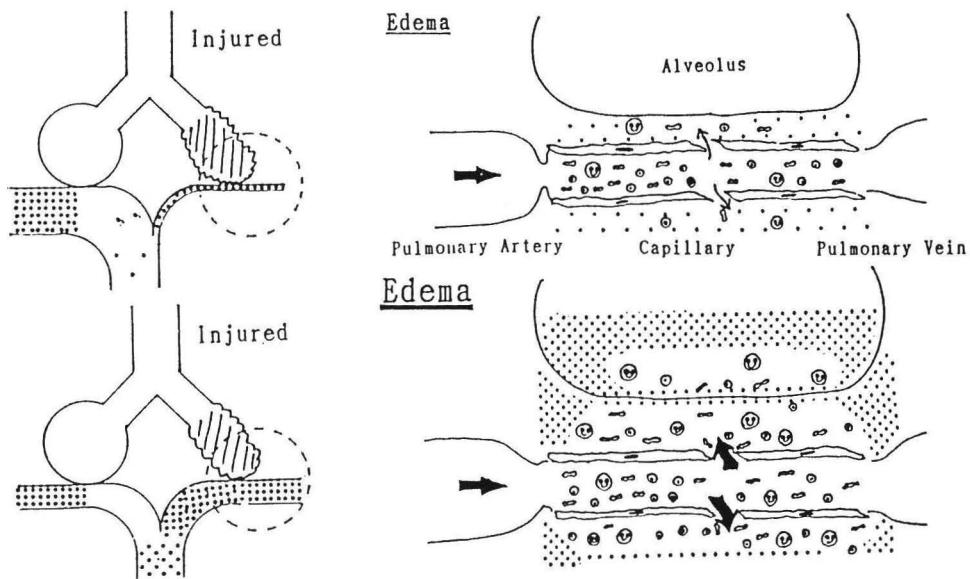


図 6 HPV の意義—その 2 (仮説)

障害部における HPV は血管透過性の高まった部位への血流を減少させ、水腫の増強を防止していく可能性がある。何らかの原因により血流が増加すると水腫の増悪とともに、静脈混合が増加する。

### おわりに

HPV の存在について報告されて以来すでに 40 年を経過した。その意義については低酸素領域への血流を減少させることによって換気と血流の不均等を是正し、動脈血の酸素化を維持することと理解されている。HPV の作用機序については解明されていない点も多いが、肺血管の主な収縮部位については micropuncture 法や、摘出灌流肺を用いた研究により、precapillary だろうとおおむね合意を得ているようである。HPV は酸塩基平衡・炭酸ガス・血管内圧などの生理的因子の変化によって影響を受け、われわれが日常茶飯的に行っている治療法によっても左右される。ことに急性呼吸不全患者に対する陽圧呼吸や、肺高血圧治療のための血管拡張薬の使用は HPV を弱めるため思わず低酸素血症を引き起こす可能性があり、注意が必要である。

HPV の生理的意義の仮説として、障害肺における水腫防止作用が挙げられている。血管透過性の亢進した部位への血流の増加は障害を増悪させることが考えられ、HPV がこれを阻止していると言うものであり、今後の研究課題の一つであろう。

### 文 献

- 1) von Euler US and Liljestrand G : Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 12 : 301-320, 1946
- 2) Marshall BE, Marshall C, Benumof J, et al : Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. : Effects of lung segment size and oxygen tension. *J Appl Physiol* 51 : 1543-1551, 1981
- 3) Fishman AP : Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 38 : 221-231, 1976
- 4) Sylvester JT and McGowan C : The effects of agents that bind to cytochrome P-450 on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circ Res* 43 : 429-437, 1978
- 5) Schleyer H, Cooper DY, and Rosenthal O : Cytochrome P450 from the adrenal cortex: Studies of its chemical and physical properties. Oxidases and related redox systems. Vol. 2 Edited by King TE, Mason HS, and Morrison M, Baltimore, University Park, 1973, pp 469-491
- 6) Custer J, Zhu Y, and Hales C : Pulmonary alveolar hypoxic vasoconstriction (PAHVC) in

- lambs is not affected by blockage of cytochrome P-450 by metyrapone. *Am Rev Respir Dis* 131 : A 399, 1985
- 7) Rounds S and McMurtry IF : Inhibitors of oxidative ATP production cause transient vasoconstriction and block subsequent pressor responses in rat lungs. *Circ Res* 48 : 393-400, 1981
- 8) Detar R and Bohr DF : Contractile responses of isolated vascular smooth muscle during prolonged exposure to anoxia. *Am J Physiol* 222 : 1269-1277, 1972
- 9) Detar R and Gellai M : Oxygen and isolated vascular smooth muscle from the main pulmonary artery of the rabbit. *Am J Physiol* 221 : 1791-1794, 1971
- 10) Somlyo AP and Somlyo AV : Vascular smooth muscle. II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels. *Pharmacol Rev* 22 : 249-353, 1970
- 11) Judson WE, Hollander W, and Arrowwood JG : Studies on the pulmonary circulation : Effects of anoxia, exercise, and hexamethonium in patients with and without thoracic sympathetic denervation. *J Clin Invest* 33 : 946-947, 1954
- 12) Fritts HW Jr, Harris P, Clauss RH, et al : The effect of acetylcholine on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic condition. *J Clin Invest* 37 : 99-110, 1958
- 13) Barer GR : Reactivity of the vessels of collapsed and ventilated lungs to drugs and hypoxia. *Circ Res* 18 : 366-378, 1966
- 14) Mentzer RM Jr, Alegre CA, and Nolan SP : The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71 : 807-814, 1976
- 15) Silove ED and Grover RF : Effects of alpha adrenergic blockade and tissue catecholamine depletion on pulmonary vascular responses to hypoxia. *J Clin Invest* 47 : 274-285, 1968
- 16) Goldring RA, Turino GM, Cohen G, et al : The catecholamines in the pulmonary arterial pressor response to acute hypoxia. *J Clin Invest* 41 : 1211-1220, 1964
- 17) Thilenius OG, Candiolo BM, and Beug JL : Effect of adrenergic blockade on hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in awake dogs. *Am J Physiol* 213 : 990-998, 1967
- 18) Barer GR, Emery CJ, Mohammed FH, et al : H1 and H2 histamine actions on lung vessels. *Quarterly J Exper Physiol* 63 : 157-169, 1978
- 19) Salzman PM, Salmon JA, and Moncada S : Prostacyclin and thromboxane A2 synthesis by rabbit pulmonary artery. *J Pharm Exp Ther* 215 : 240-247, 1980
- 20) 有馬 端, 松浦 本, 白松達彦ほか : 片肺換気時の肺血管収縮におけるプロスタグランジンの関与. *麻酔* 36 : 663-670, 1987
- 21) Meyrick B, Niedermeyer ME, Ogletree ML, et al : Pulmonary hypertension and increased vasoreactivity caused by repeated indomethacin in sheep. *J Appl Physiol* 59 : 443-452, 1985
- 22) Weir EK, McMurtry IF, Tucker A, et al : Prostaglandin synthetase inhibitors do not decrease hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 41 : 714-718, 1976
- 23) Sprague RS, Stephenson AH and Lonigro AJ : Prostaglandin I2 support blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 56 : 1246-1251, 1984.
- 24) Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, et al : Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid : role of PGI2. *J Appl Physiol* 49 : 107-112, 1980
- 25) Morganroth ML, Stenmark KR, Zirrolli JA, et al : Leukotriene C4 production during hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lungs. *Prostaglandins* 28 : 867-875, 1984
- 26) Morganroth ML, Reeves JT, Murphy RC, et al : Leukotriene synthesis and receptor blockers block hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 56 : 1340-1346, 1984
- 27) Morganroth ML, Stenmark KR, Morris KG, et al : Diethylcarbamazine inhibits acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension in awake rats. *Am Rev Respir Dis* 131 : 488-492, 1985
- 28) McMurtry IF : Angiotensin is not required for hypoxic constriction in salt solution-perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 56 : 375-380, 1984

- 29) Porcelli RJ and Bergofsky EH : Adrenergic receptors in pulmonary vasoconstriction responses to gaseous and humoral agents. *J Appl Physiol* 34 : 483-488, 1973
- 30) Marshall C and Marshall BE : Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 55 : 711-716, 1983
- 31) Benumof JL, Pirlo AF, Johanson I, et al : Interaction of PvO<sub>2</sub> with PAO<sub>2</sub> on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 51 : 871-874, 1981
- 32) Teisseire BP and Soulard CD : Pulmonary vasoconstrictor response to acute decrease in blood P50. *J Appl Physiol* 56 : 370-374, 1984
- 33) Glazier JB and Murray JF : Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J Clin Invest* 50 : 2550-2558, 1971
- 34) Doyle JT, Wilson JS, and Warren JV : The pulmonary vascular responses to short-term hypoxia in human subjects. *Circulation* 5 : 263-270, 1952
- 35) 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
- 36) Kivity S and Souhrada JF : Plasma and platelet potentiate a hypoxic vascular response of the isolated lung. *J Appl Physiol* 51 : 875-880, 1981
- 37) McMurtry IF, Hookway BW, and Roos SD : Red blood cells but not platelets prolong vascular reactivity of isolated rat lungs. *Am J Physiol* 234 : H186-H191, 1978
- 38) Bergofsky EH and Holtzman S : A study of the mechanism involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia. *Circ Res* 20 : 506-519, 1967
- 39) Lloyd TC Jr : Influence of blood pH on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 21 : 358-364, 1966
- 40) Thilenius OG and Derenzo C : Effects of acutely induced changes in arterial pH on pulmonary vascular resistance during normoxia and hypoxia in awake dogs. *Clin Sci* 42 : 277-287, 1972
- 41) Enson Y, Giuntini C, Lewis ML, et al : The influence of hydrogen ion concentration and hypoxia on the pulmonary circulation. *J Clin Invest* 43 : 1146-1162, 1964
- 42) Marshall C, Lindgren L, and Marshall BE : Metabolic and respiratory hydrogen ion effects on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 57 : 545-550, 1984
- 43) Benumof JL, Mathers JM, and Wahrenbrock EA : Cyclic hypoxic pulmonary vasoconstriction induced by concomitant carbon dioxide changes. *J Appl Physiol* 41 : 466-469, 1976
- 44) Schumacker PT, Newell JC, Saba TM, et al : Ventilation-perfusion relationships with high cardiac output in lobar atelectasis. *J Appl Physiol* 50 : 341-347, 1981
- 45) Wahrenbrock EA, Carrico CJ, Amundsen DA, et al : Increased atelectatic pulmonary shunt during hemorrhagic shock in dogs. *J Appl Physiol* 29 : 615-621, 1970
- 46) Benumof JL and Wahrenbrock EA : Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures. *J Appl Physiol* 38 : 846-850, 1975
- 47) Snapper JR, Newman JH, Bernard GR, et al : Effects of alveolar hypoxia during partial mitral valve obstruction in unanesthetized sheep. *Am Rev Respir Dis* 131 : 65-68, 1985
- 48) Rabinovitch M, Gamble WJ, Miettinen OS : Age and sex influence on pulmonary hypertension of chronic hypoxia and on recovery. *Am J Physiol* 240 : H62-H72, 1981.
- 49) Wetzel RD, Zucur HA, and Sylvester JT : Effect of puberty and estradiol on hypoxic vasomotor response in isolated sheep lungs. *J Appl Physiol* 56 : 1199-1203, 1984
- 50) Benumof JL and Wahrenbrock EA : Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. *J Appl Physiol* 42 : 56-58, 1977
- 51) Hall SM, Chapleau M, Cairo J, et al : Effect of high-frequency positive-pressure ventilation on halothane ablation of hypoxic pulmonary

- vasoconstriction. Crit Care Med 13 : 641-645, 1985
- 52) Benumof JL, Rogers SN, Moyce PR, et al : Hypoxic pulmonary vasoconstriction and regional and whole-lung PEEP in the dog. Anesthesiology 51 : 503-507, 1979
- 53) Gioia FR, Adkinson NF Jr, and Sylvester JT : High-frequency ventilation attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. The role of prostacyclin. Am Rev Respir Dis 132 : 99-103, 1985
- 54) Marshall C, Lindgren L, and Marshall BE : Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. Anesthesiology 60 : 304-308, 1984
- 55) Benumof JL and Wahrenbrock EA : Local effects of anesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology 43 : 525-532, 1975
- 56) Sykes MK, Hurrtig JB, Tait AR, et al : Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction during diethyl ether anaesthesia in the dog. Br J Anaesth 49 : 293-299, 1977
- 57) Rogers SN and Beunmof JL : Halothane and isoflurane do not decrease  $\text{PaO}_2$  during one-lung ventilation in intravenously anesthetized patients. Anesth Analg 64 : 946-954, 1985
- 58) 奥富俊之, 加藤清司, 池田和之 : 無気肺犬におけるセボフルレンの肺循環に及ぼす影響。麻酔 36 : 1580-1585, 1987
- 59) Bishop MJ and Cheney FW : Comparison of the effects of minoxidil and nifedipine on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. J Cardiovasc Pharmacol 5 : 184-189, 1981
- 60) Redding GJ, Tuck R, and Escourrou P : Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in awake piglets. Am Rev Respir Dis 129 : 785-789, 1984
- 61) Young TE, Lundquist LJ, Chesler E, et al : Comparative effects of nifedipine, verapamil, and diltiazem on experimental pulmonary hypertension. Am J Cardiol 51 : 195-200, 1983
- 62) 畿浩一郎, 栗山喬之, 斎藤 学ほか : 慢性肺疾患における Nifedipine 投与のガス交換能に及ぼす影響。日胸疾会誌 24 : 479-484, 1986
- 63) Stanbrook HS, Morris KG, and McMurtry IF : Prevention and reversal of hypoxic pulmonary hypertension by calcium antagonists. Am Rev Respir Dis 130 : 81-85, 1984
- 64) Colley PS and Cheney FW : Sodium nitroprusside increases  $Q_s/Q_t$  in dogs with regional atelectasis. Anesthesiology 47 : 338-341, 1977
- 65) D'Oliveira M, Sykes MK, Chakrabarti MK, et al : Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerin. Br J Anaesth 53 : 11-18, 1981
- 66) Parsons GH, Leventhal JP, Hansen MM, et al : Effect of sodium nitroprusside on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog. J Appl Physiol 51 : 288-292, 1981
- 67) Kochukoshy KN, Chick TW, and Jenne JW : The effect of nitroglycerin in gas exchange on chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 111 : 177-183, 1975
- 68) Hales CA and Westphal D : Hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. Am J Med 65 : 911-918, 1978
- 69) Konietzko N, Schlehe H, Harich B, et al : Effect of isosorbide dinitrate on hemodynamics and respiration of patients with coronary artery disease and of patients with chronic cor pulmonale. Respiration 32 : 368-377, 1975
- 70) Hales CA and Kazemi H : Small airways function in myocardial infarction. N Engl J Med 290 : 761, 1974
- 71) Bishop MJ, Kennard S, Artman LD, et al : Hydralazine does not inhibit canine hypoxic pulmonary vasoconstriction. Am Rev Respir Dis 128 : 998-1001, 1983
- 72) Rubin LJ and Lazar JD : Influence of prostaglandin synthesis inhibitors on pulmonary vasodilatory effects of hydralazine in dogs with hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Clin Invest 67 : 193-200, 1981
- 73) Stepanek J and Brunner E : Effect of pretreatment with phentolamine on experimentally induced Euler-Liljestrand reflex. Z Kardiol 11 : 1051-1056, 1974
- 74) Kennedy T, Frank R, Summer W, et al : Effect

- of diazoxide on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Fed Proc* 40 : 6086, 1981
- 75) Chick TW, Nicholson DP, and Jonson RL Jr : Effects of isoproterenol on distribution of ventilation and perfusion in asthma. *Am Rev Respir Dis* 107 : 869-873, 1973
- 76) Hales CA and Kazemi H : Hypoxic vascular response of the lung : Effect of aminophylline and epinephrine. *Am Rev Respir Dis* 110 : 126-132, 1974
- 77) Vincent J-L, Lignian H, Gillet J-B, et al : Increase in PaO<sub>2</sub> following intravenous administration of propranolol in acutely hypoxemic patients. *Chest* 88 : 558-562, 1985
- 78) Lampron N, Lemaire F, Teisseire B, et al : Mechanical ventilation with 100% oxygen does not increase intrapulmonary shunt in patients with severe bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 131 : 409-413, 1985
- 79) Weir EK, Mlcdoch J, Reeves JT, et al : Endotoxin and prevention of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Lab Clin Med* 88 : 975-983, 1976
- 80) Newman JH, Loyd JE, English DK, et al : Effects of 100% oxygen on lung vascular function in awake sheep. *J Appl Physiol* 54 : 1379-1386, 1983
- 81) Newman JH, McMurtry IF, and Reeves JT : Blunted pulmonary pressor responses to hypoxia in blood perfused, ventilated lungs isolated from oxygen toxic rats. : Possible role of prostaglandins. *Prostaglandins* 22 : 11-20, 1981
- 82) Gurtner GH, Michael JR, Farrukh IS, et al : Mechanism of hyperoxia-induced pulmonary vascular paralysis : Effect of antioxidant pre-treatment. *J Appl Physiol* 59 : 953-958, 1985
- 83) Stephenson AH, Sprague RS, Dahms TE, et al : Unilateral acute lung injury induced by ethchlorvynol in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 56 : 1252-1259, 1984
- 84) Takeda K, Knapp MJ, Wolfe WG, et al : Hypoxia enhances unilateral lung injury by increasing blood flow to the injured lung. *J Appl Physiol* 63 : 2516-2523, 1987
- 85) Bishop MJ, Huang T, and Cheney FW : Effect of vasodilator treatment on the resolution of oleic acid injury in dogs. *Am Rev Respir Dis* 131 : 421-425, 1985
- 86) Daoud FS, Reeves JT, and Schaefer JW : Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* 51 : 1076-1080, 1972