

□ 総 説 □

呼吸筋のエネルギー調節

金 野 公 郎*

はじめに

呼吸筋の機能は vital air pump として必要とする肺胞換気量の保持にある。

近年，呼吸筋の疲労に伴う機能不全（呼吸筋不全）が呼吸不全発症の主要な病因として臨床的にクローズアップされている。呼吸筋不全を呼吸筋のエネルギー需要と供給との観点から考察すると，エネルギー需要が供給を凌駕する病態とも定義されよう。したがって呼吸筋不全は本稿の主題である呼吸筋のエネルギー調節の絶好の病態ターゲットである。

そこで本稿においては呼吸筋不全の発症メカニズムの理論的考察を述べ，次いで呼吸筋のエネルギー需要と供給に関しその現況を概説する。

1. 呼吸筋不全の発症メカニズムに関する理論的背景

1) Drive・Load 関係¹⁾

肺内におけるガス交換にもっとも必須条件となる換気機能の恒常性は Drive・Load の有機的な関係から成立する（図 1）。Drive には 2 つの parameters があり，一つは neural drive，他は muscular drive である。一方 drive に対応する換気機構に内在する passive な load にも 2 つの parameters があり，一つは resistive load，他は elastic load である。Neural drive の主な構成要素は respiratory center と efferent motor nerves（とくに phrenic nerve）からなり，一方 muscular drive は換気 generator としての呼吸筋，と

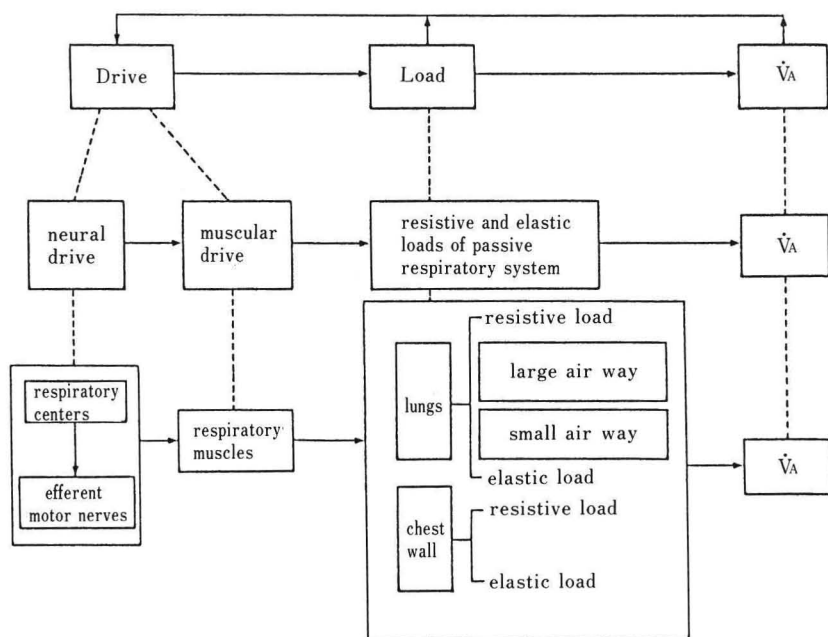


図 1 呼吸筋不全の発症メカニズムにおける Drive・Load 関係

* 東京女子医科大学第一内科

くに最大吸気筋としての横隔膜である。Driveに対応する換気機構はmechanicalに肺とchest wallからなり、両者はseriesにoperateしている。いずれもそれぞれにresistive loadおよびelastic loadがあり、とくに肺のresistive loadの中ではlarge airwayがその主体になっている。換気機構のloadは日常生活上健常者といえども刻一刻変動する。たとえば体位変換に際しても仰臥位から立位へと変換する場合肺気量(FRC)の増加に伴って一定の吸気筋力を保持するために横隔膜は3倍以上の筋収縮活動が必要となる。したがって、横隔膜は単に仰臥位から立位へと体位を変換することのみによって換気運動に対して約3倍のloadを受けることになる。しかし、このようなloadの増加もoperational length compensation—a new respiratory reflex²⁾によって自動的に代償され、意識することなしに一定の換気量が維持される。その他日常生活においても会話、口呼吸⇄鼻呼吸、着用する衣類あるいは腹筋の緊張度など換気運動に対するloadは絶えず変動する。一方、肺内疾患においてはたとえば慢性閉塞性肺疾患(COLD)にみる粘性抵抗(resistive load)、各種の肺線維症にみる弾性抵抗(elastic load)がこれらの日常生活上のloadにさらに加重された状態にあり、したがってこれらの疾患においてはload compensation(換気量の恒常性保持のためloadの増加に対応するneuromuscular driveの増加)からすると最大限に発動された状態といえる。しかし、load量が生体の有するload compensationを凌駕した場合、病態面では換気generatorとしての呼吸筋の疲労が招来され、global hypoventilation → hypercapnic failureへと進展することは当然の帰結でもあろう。したがって、呼吸筋疲労を招来するもっとも主要な条件は換気機構の有するload量が定性的にあるいは定量的にも生体の有するload compensationを凌駕することである。

2) Demand・Supply 関係³⁾

呼吸筋疲労は現在一定の換気量の保持に必要な吸気筋力を発生し得ない状態と定義される。したがって、呼吸筋の収縮に必要なとするenergy demandが呼吸筋に供給されるenergy量(sup-

表 1 呼吸筋疲労の規定因子

Factors determining inspiratory muscle energy demands

1. Work of breathing
 - minute ventilation
 - frequency and tidal volume
 - compliance and resistance
2. Strength
 - lung volume
 - atrophy
 - prematurity
 - neuromuscular disease
 - nutritional status
3. Efficiency

Factors determining energy available to inspiratory muscles

1. Oxygen content of arterial blood
 - O₂ saturation
 - Hb concentration
2. Inspiratory muscle blood flow
 - cardiac output
 - distribution of perfusion
 - ? force of inspiratory muscle contraction
3. Blood substrate concentration
4. Energy stores (nutrition)
5. Ability to extract energy sources

ply)を凌駕した場合、当然呼吸筋疲労が招来されよう。energy demandの増加は換気機構のloadの増加、たとえば喘息発作時にみる気道系のresistive loadの増加が要因となり、一方、energy supplyの低下はcardiogenic shockの際臨床的にもしばしば経験される場所である。表1に呼吸筋に対するenergy demandの増加およびenergy supplyの低下の主な要因を示す。

3) 筋のエネルギー方程式

一般に筋肉によって消費される全エネルギー、Cは次式によって示される⁴⁾。

$$C = W/E = \alpha + \beta t_{lim} \dots\dots\dots(1)$$

C : energy の全消費量, W : 外部仕事量,
E : 効率, α : 筋肉の energy store,
 β : 筋肉に供給される energy 量,
tlim : 筋収縮の最大耐久時間

したがって(1)式を $tlim$ で解くと：

$$tlim = \alpha E / (\dot{W} - \beta E) \dots\dots\dots(2)$$

ただし、 \dot{W} ： $(W/tlim)$ ＝筋力となる。

(2) 式から明らかなように $\beta E > \dot{W}$ の場合、筋収縮の耐久時間に一定の限界が設定され、さらに E 、 α および β のいずれの低下あるいは \dot{W} の増加によっても筋は疲労することになる。

呼吸筋について上式を考察すると、 β の低下は心拍出量の低下および低酸素血症によって招来され、 α は栄養状態の低下によって当然低下する。一方、 E （横隔膜について）は肺気量の増加によって単位当りの活動電位およびエネルギー消費量に対する呼吸筋力は低下し、これが E の低下の要因ともなり、さらに筋線維の走行は cephalad より central に変化し、したがって吸気時横隔膜の収縮に際して rib cage を内側に変位させ（すなわち呼気方向に変位）、これがまた E の低下の要因ともなる。

一方、 \dot{W} （筋力）は換気に対する各種のインピーダンスの増加、すなわち気道閉塞に伴う粘性抵抗の増加、あるいは肺間質の線維化に伴う弾性抵抗の増加によって当然増加する。

したがって、換気 generator としての呼吸筋疲労の主な vulnerable factors⁵⁾ は：

- a) 心拍出量の低下および低酸素血症
- b) 低栄養状態
- c) 肺気量増加

d) 換気に対する粘性および弾性 load 量の増加など、であり各病態においてこれらの factor 間の種々の組み合わせによって当然呼吸筋は疲労し、やがて呼吸不全へと進展する。表 2 に呼吸筋疲労を招来する基礎疾患を示す。

2. 呼吸筋へのエネルギー供給

1) 血流量

表 3 に実験動物を対象として種々な実験条件下において検索した呼吸筋への血流量を示す⁷⁾。表にみるごとく種々な負荷条件下 (CO_2 吸入、低酸素吸入、運動および吸気・呼気抵抗など) において呼吸筋への血流量が増加する。種々な条件によって招来される軽度～中等度の換気量の増加および吸気抵抗負荷条件下では呼吸筋の行う呼吸仕

表 2 呼吸筋疲労を来し易い基礎疾患

- 1) Asthma, bronchitis, emphysema
- 2) Severe interstitial lung disease
- 3) Severe respiratory distress syndrome, pulmonary edema
- 4) Low cardiac output state
- 5) Kyphoscoliosis, obesity, ankylosing spondylitis
- 6) Prolonged artificial ventilation
- 7) Catabolic states (i. e. septic shock), extreme inanition
- 8) Premature birth
- 9) Neuromuscle disorders (Guillain-Barré, multiple sclerosis, poliomyelitis, amyotrophic lateral sclerosis, muscular dystrophy, rhabdomyolysis, myasthenia gravis)
- 10) Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma
- 11) Acidosis, hypophosphatemia
- 12) Drugs (i.e., antimicrobial agents)
- 13) Hormonal disorders? (? hyperthyroidism)
- 14) Exercise

事量と血流量の両者は直線的に相関して増加するが、高度の吸気抵抗負荷（4 cal/min 以上の呼吸仕事量）では図 2 にみるごとく横隔膜への血流量は他の呼吸筋に比較して指数関数的に増加し、安静換気時の 25 倍にも達する⁸⁾。

一方高度の呼気抵抗負荷（2.5 cal/min）では図 3 にみるごとくとくに transverse abdominal muscle への血流量が他の呼吸筋に比較して増加が著しく、 $0.70 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ にも達する⁹⁾。しかし呼気抵抗負荷時の呼吸筋、とくに transverse abdominal muscle への血流量の増加率と吸気抵抗負荷時にみる吸気筋、とくに横隔膜への血流量の増加率を比較すると図 2 および図 3 にみるごとく同一の呼吸仕事量、たとえば 2.5 cal/min の呼吸仕事量に対して transverse abdominal muscle は横隔膜に比較して約 3 倍以上の血流量が増加する。このことは呼気筋が横隔膜に比較し換気効率が低下していることの示唆とも言えよう。事実図 4 に示すごとく全呼吸筋への血流量は同一呼吸仕事量に対して呼気抵抗負荷時で吸気抵抗負荷時あるいは CO_2 吸入にみる過換気に比

表 3 種々の負荷条件下における各呼吸筋への血流量

	人工換気	安静換気	過換気	吸気抵抗 負荷	運動	低酸素	ショック	熱射	最大横隔 神経刺激	間欠的横隔 神経刺激
吸気筋										
横隔膜	0.04～0.18	0.08～0.25	0.18～0.33	0.52～2.0	0.96	0.21	0.50	1.71～2.09	0.43	1.39～4.5
外肋間筋	0.03	0.07～0.12	0.25	0.68			0.80			
斜角筋	0.04	0.06～0.08	0.05	0.29			0.04			
前鋸筋	0.04	0.04～0.08	0.02	0.12			0.04			
後鋸筋	0.05	0.04	0.03	0.02			0.04			
呼気筋										
腹横筋	0.05	0.05～0.09	0.17	0.23			0.10			
内肋間筋	0.04	0.04～0.11	0.05	0.54			0.15			
内腹斜筋	0.04	0.04～0.07	0.07	0.14			0.08			
外腹斜筋	0.03	0.03～0.04	0.04	0.12			0.04			
腹直筋	0.03	0.03～0.07	0.03	0.02			0.03			
腰腸肋筋	0.04	0.04～0.06	0.04	0.03			0.04			
吸気および呼 気肋間筋	0.04	0.15			0.43	0.07		0.29		
コントロール	0.04～0.06	0.03～0.17	0.04	0.04	0.55	0.05	0.007	0.01	0.01	0.07

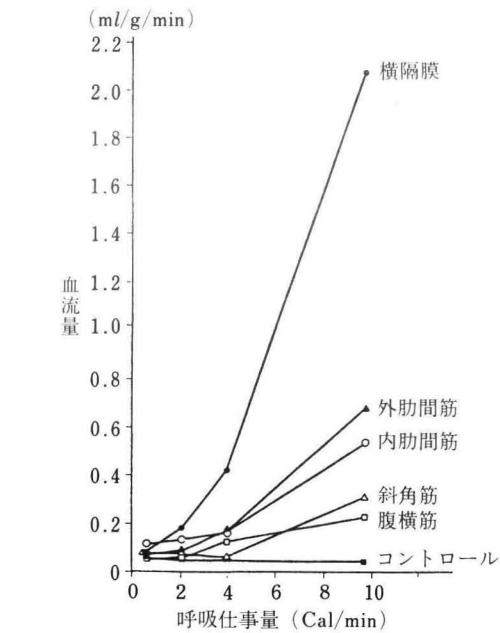


図 2 吸気抵抗負荷時の各呼吸筋への血流量

較し著増し、2.5 cal/min の仕事量に対応して心拍量の 13% 程度にも達することが知られている。

一方横隔膜も出血性ショック時などでも血流量が維持される特性を有することが知られ、事実心拍出量が 30% まで低下するショック状態でも図

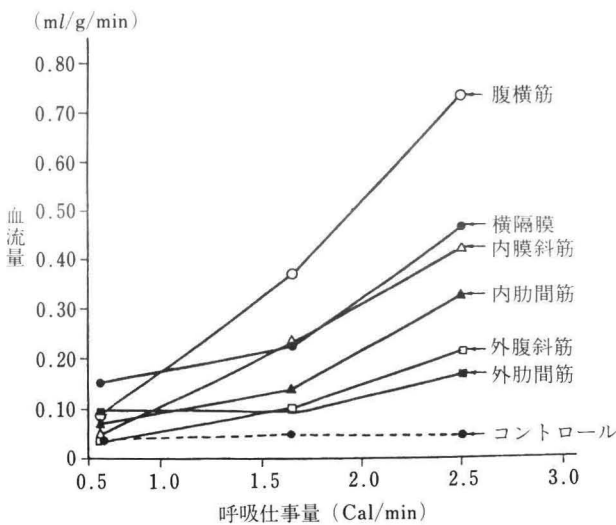


図 3 呼吸抵抗負荷時の各呼吸筋への血流量

5 にみるごとく心拍出量の 20% の血流量が供給される¹⁰⁾。

実験モデルから誘導された横隔膜に供給される最大血流量 ($\dot{Q}_{di, \max}$) は一般に下式で示される。

$$\dot{Q}_{di, \max} = (1.32 \overline{Pa^2} + 29.6 \overline{Pa}) \times 10^{-4} \dots (3)$$

\dot{Q}_{di} : ml \cdot g⁻¹ \cdot min⁻¹ (単位)

Pa : 大動脈圧

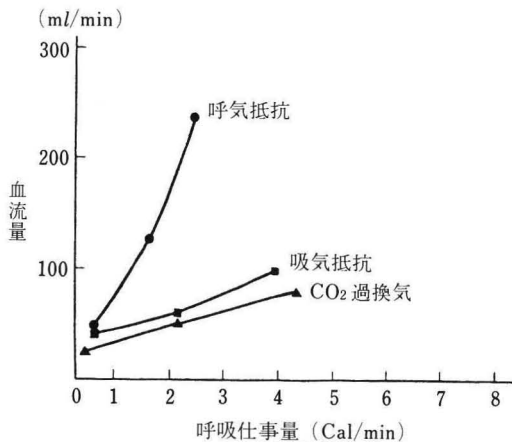


図 4 各種負荷条件下の全呼吸筋への血流量

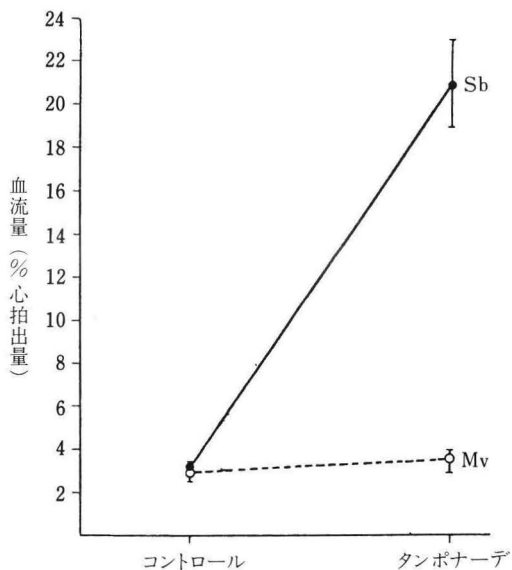


図 5 ショック状態における心拍量の呼吸筋への血流量配分 (説明は本文)

Sb：自発呼吸時，Mv：人工換気時

ショック状態で血圧が 55 mmHg に低下した際の横隔膜の最大血流量は上式より $50 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ となり，図 5 に示した Viires らの報告は上式のほぼ $\dot{Q}_{di, \text{max}}$ に近く，横隔膜の血流量は最大になっていたと推定される。

また各種負荷条件下で増加する呼吸筋への血流量も負荷条件によって増加血流量の呼吸筋への配分度も異なる。

CO_2 吸入による過換気では 45% が呼気筋へ，

55% が吸気筋へ配分される。一方吸気抵抗負荷では 25% が呼気筋へ，75% が吸気筋へ配分され，呼気抵抗負荷では逆に 80% が呼気筋へ，残り 20% が吸気筋へ配分される。

2) 貯蔵グリコーゲン

呼吸筋が必要とするエネルギーは主に血流によって供給される炭水化物および脂肪などの栄養素の好気性代謝より得られる。一般に筋肉が貯蔵グリコーゲンのみをエネルギー源として利用した場合，エネルギー産生の最大時間， t_{max} は下式で示される⁷⁾。

$$t_{\text{max}} = \frac{6 \text{ glycogen}}{\dot{V}_{\text{max}} \text{ O}_2} = \frac{6 \text{ m mol} \cdot \text{kg}^{-1}}{\text{m mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}} \dots\dots\dots(4)$$

上式を呼吸筋に適用すると，貯蔵グリコーゲン， 60 m mol/kg ，最大酸素消費量， $\dot{V}_{\text{max}} \text{O}_2$ を $20 \text{ m mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (横隔膜の $\dot{V}_{\text{max}} \text{O}_2$ に近い) と仮定した場合，(4) 式より呼吸筋の t_{max} は 18 分となる。したがって貯蔵グリコーゲンは呼吸筋のエネルギー源としての重要性は少ないが，しかし高度の仕事量が要求され，かつエネルギーが十分に血中より供給されない場合，あるいは短時間に高度の筋力を発生する必要がある場合にはエネルギー源として重要である。

3. 呼吸筋のエネルギー需要

1) O_2 cost of breathing¹¹⁾

臓器におけるエネルギー需要は，一般に Fick の原理 ($\text{oxygen consumption} = \text{blood flow} \times \text{arteriovenous oxygen content difference}$) から $\text{oxygen consumption}$ として測定する。しかし，呼吸筋は構成上複雑な解剖学的位置関係を有することから多くの流入血管系を有し，この測定方法を直接適用することが困難である。

現在，呼吸筋によって消費されるエネルギー量 (O_2 cost of breathing) は，一般に図 6 に示す graphical アプローチによって評価されることが多い。まず種々な条件下 (表 4 参照) で換気量 (\dot{V}) を増加させ，その際の身体全体の O_2 consumption (Total O_2) を求める。そしてこの \dot{V} -Total $\dot{V}\text{O}_2$ 曲線 (実線) より graphical に左側 Y 軸方向に外挿し， $\dot{V}=0$ における Total $\dot{V}\text{O}_2$

を求める（点線）。次にこの外挿点より X 軸（ \dot{V} ）との平行線（破線）をひき右側 Y 軸との交点を求める。このようにして求められた交点は呼吸筋がまったく作動しない $\dot{V}=0$ における Total $\dot{V}O_2$ であるから、この中には呼吸筋によって消費される $\dot{V}O_2$ (O_2 cost of breathing) はまったく含まれないことになる ($\dot{V}O_2=0$)。したがって破線と実線との縦方向の距離がそれぞれの換気量に対応する O_2 cost of breathing を表わすことになる。しかし本法によって測定された O_2 cost of breathing は換気量の増加に伴って非呼吸性の筋肉の活動がさけられないこと、さらには心筋の活動性が増大することなどその評価に際して多くの

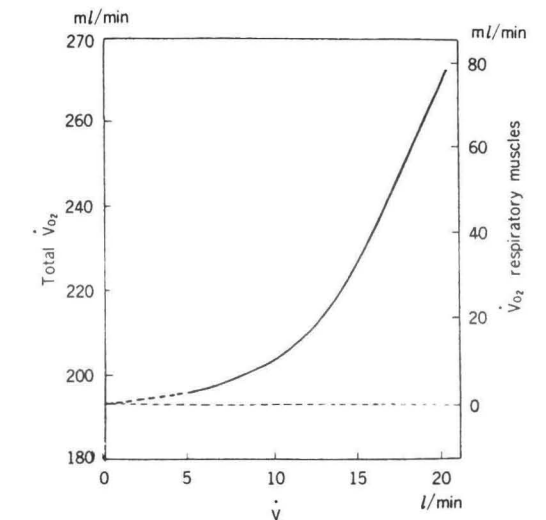


図 6 O_2 cost of breathing の評価方法（説明は本文）

問題点が指摘されている。しかし本法による安静換気時の呼吸筋の $\dot{V}O_2$ は $0.25 \sim 0.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{litter}^{-1} \cdot \text{ventilation}$ とされ、換気量の増加に伴い $\dot{V}O_2$ は hyperbolic に増加し、かつ hyperbola の傾斜は、被験者によって著しく異なることが知られている。図 7 および表 4 に従来までに報告された O_2 cost of breathing を示す¹¹⁾¹²⁾。

また呼吸筋の最大 O_2 消費量、 $\dot{V}_{\text{max}} O_2$ は一般に下式によって示される⁷⁾。

$$\dot{V}_{\text{max}} O_2 = (1.32 \overline{Pa^2} + 29 \overline{Pa}) \cdot (\text{Ca}O_2 - \text{Cv}O_2) \times 10^{-4} \dots\dots\dots(5)$$

$\dot{V}_{\text{max}} O_2$: $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (単位)

$\text{Ca}O_2$: 動脈血 O_2 content,

$\text{Cv}O_2$: 静脈血 O_2 content

軽度の仕事量では O_2 供給は主に $\text{Ca}O_2 - \text{Cv}O_2$ の増大によって賄われ、一方中等度以上の仕事量では主として血流量の増大によってエネルギー需要がみたされることが知られている。

2) tention time index

左心室の酸素消費量が収縮期における左心室圧の時間積分値 (tention time index) とよく相関することが知られている。近年この循環系における tension time index を横隔膜に導入し、横隔膜のエネルギー需要を求める試みが臨床的にもなされてきている。横隔膜にみる tension time index は図 8 に示すように安静呼吸位 (FRC) における isometric contraction 時の最大横隔膜筋力、maximum transdiaphragmatic pressure ($P_{\text{di max}}$) に対する安静換気時の transdiaphrag-

表 4 各種換気量に対応する O_2 cost of breathing

研究者	換気増加方法	換気量 (l/min)		
		<20	20~50	50~100
Liljestrand (1918)	死腔	1	2~3	
Nielsen (1936)	CO_2	0.33~0.80		
	運動		1.5	
Cournand, <i>et al.</i> (1954)	死腔	1	2	3.2
Campbell, <i>et al.</i> (1959)	死腔	0.25~0.5	0.5~1.5	0.5~1.0
Cherniack (1959)	死腔	0.45~1.87		
Fritts, <i>et al.</i> (1959)	自発換気 + CO_2	0.4~1.1	0.6~2.37	1.54~3.47
Milic-Emili & Petit (1960)	死腔	0.25		0.57

ml/liter ventilation

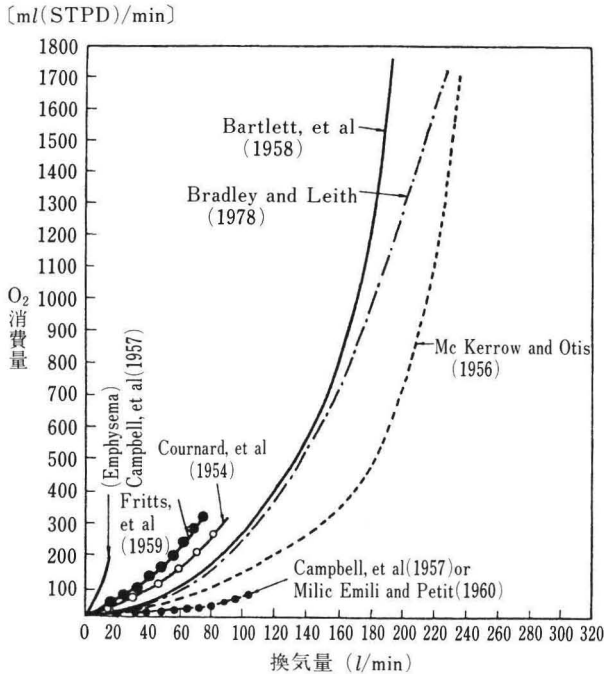


図7 各種条件下における O_2 cost of breathing

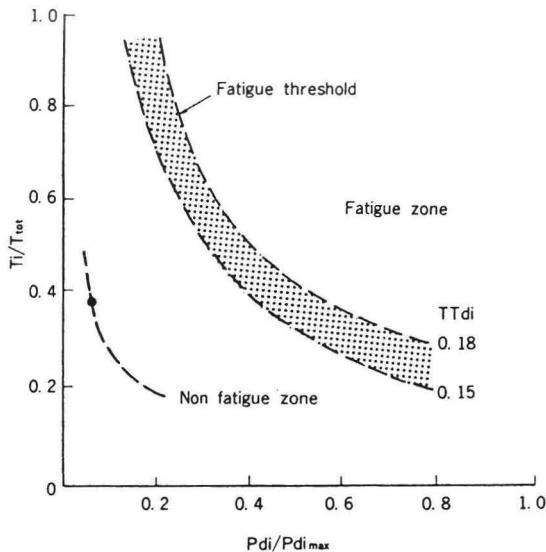


図8 横隔膜の tension time index の評価方法

matic pressure (Pdi) の比 (Pdi/Pdi_{max}) と 1 回の換気に要する全時間 (T_{tot}) に対する吸気時間 (T_i) の比 ($T_i/T_{tot} = \text{duty ratio}$) との積 (TTdi) として求められる。graphical には $Pdi/Pdimax$ を X 軸, そして duty ratio を Y 軸

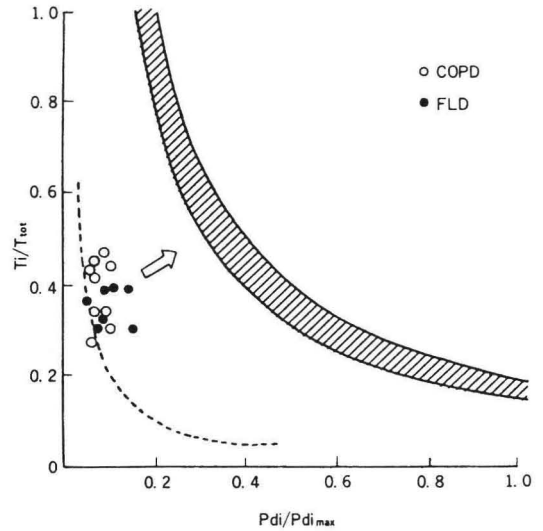


図9 自験例にみる横隔膜の tension time index

に表示すると図にみるごとく両者間は双曲線関係となる。破線で囲まれた領域 ($TTdi = 0.15 \sim 0.18$) は横隔膜の疲労閾値を示し、この領域以上 $TTdi$ が増加する (横隔膜のエネルギー需要の増加) と疲労することになる。下方の太い破線で示されている領域は横隔膜の疲労していない健常領域である。

図9 に著者らの自験例 (○: 慢性閉塞性肺疾患, ●: 拘束性肺疾患) についての tension time index を図示するが、いずれの症例も横隔膜の疲労閾値領域に近づき、横隔膜の換気に要するエネルギー需要の増加程度が示唆される。

また著者らは近年呼吸筋とされる腹筋に tension time index の概念を臨床に導入した¹³⁾。FRC における最大呼気努力時の abdominal pressure (Pab_{max}) に対する安静換気時の abdominal pressure (Pab) 比 (Pab/Pab_{max}) と T_{tot} に対する呼気時間 (T_e) の比 (T_e/T_{tot}) との積を腹筋の tension time index (TTab) として設定した。図10は Pab/Pab_{max} を X 軸に、 T_e/T_{tot} を縦軸にとり、種々の TTab の値における iso-TTab 曲線を示す。斜線部分は critical zone ($TTab = 0.069 \sim 0.037$) となり、図にみられるごとく non fatigue zone, fatigue zone が設定され、腹筋疲労の重症度判定に有用な graphi-

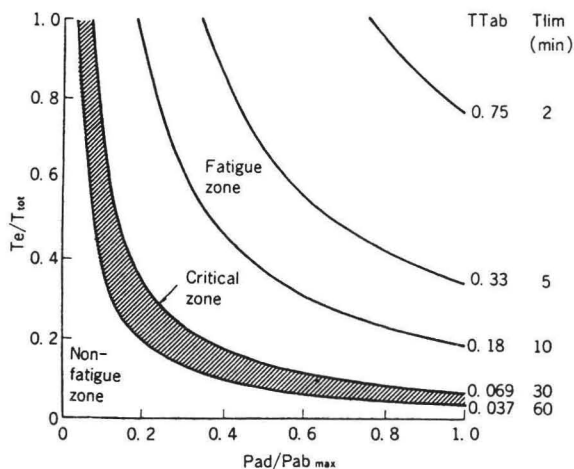


図 10 iso-TTab ダイアグラム

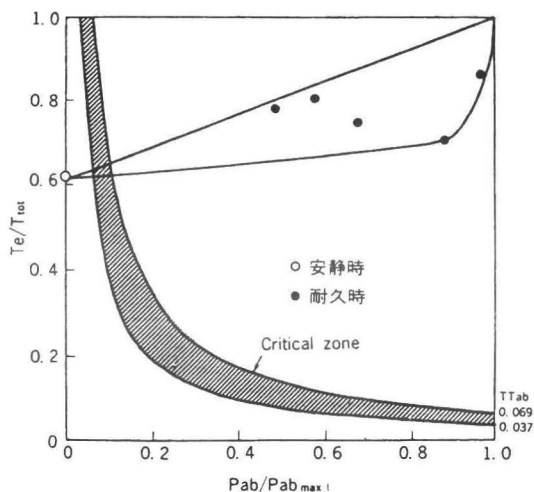


図 11 耐久時における tension time index

cal 分析が可能となる。図 11 は健常者を対象とした自験例 (○：安静時，●：呼吸抵抗負荷による耐久時) における Pab/Pab_{max} と Te/T_{tot} の関係を示す。耐久時には全例が fatigue zone に入り、換気に必要な呼吸筋のエネルギー需要の増加が示唆される。

おわりに

呼吸筋のエネルギー調節は呼吸筋のエネルギー需要と呼吸筋へのエネルギー供給の量的関係によって規定される。

したがってエネルギー需要がエネルギー供給を

凌駕すれば当然調節不全となり、病態へと進展する。この病態が呼吸筋不全で臨床的には呼吸不全の主要な病因として、また人工呼吸器からの weaning の成否を規定する主要な要因として知られている。

そこで本稿においては呼吸筋不全の発症メカニズムに関する理論的背景および呼吸筋へのエネルギー需要と供給に関して最近の知見を中心に概説した。

文 献

- 1) 金野公郎ほか：呼吸筋不全．現代医療 14：1585, 1982
- 2) Mead J：Mechanics of chest wall；Operational length compensation．日胸会誌 19：1：1982
- 3) Macklem PT：Respiratory muscles；The vital pump. Chest 75：753, 1980
- 4) Monod H and Scherrer J：The work capacity of a synergic muscular group. Ergonomics 8：329, 1965
- 5) 金野公郎：呼吸筋と臨床．日本胸部臨床 40：101, 1981
- 6) Roussos C：The Failing ventilatory pump. Lung 160：59, 1982
- 7) Roussos C, Campbell EJM：Respiratory muscles energetics,：Respiratory system III, Mechanics of Breathing Part 2. Bethesda, Maryland American Physiological Society. 1986, pp. 481, 509
- 8) Robertson CH Jr, Froster GH, Johnson RL Jr：The relationship of respiratory failure to the oxygen consumption of, lactic production by, and distribution of blood flow among respiratory muscles during increasing inspiratory resistance. J Clin Invest 59：31-42, 1977
- 9) Robertson CH Jr, Eshenbacher WL, Johnson RL Jr：Respiratory muscle blood flow distribution during expiratory resistance. J Clin Invest 60：473-480, 1977
- 10) Viires N, Sillye G, Aubier A, et al：Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. J Clin Invest 72：935-947, 1983

- 11) 岩並敏恵, 川越康博, 金野公郎：呼吸筋のエネルギー需要と供給. 臨床医 11: 2222-2225, 1985
 - 12) Roussos C: Energetics, Lung Biology in Health and Disease. Edited by Roussos C, Macklem PT, Dekker. New York, The Thorax, 1985, pp. 437-492
 - 13) 高橋祥子, 金野公郎ほか：腹筋の tension time index, 新しい機能評価パラメーターとして. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 昭和60年度研究報告: 73-76, 1985
-