

□ 会長奨励賞(平成17年度) □

呼吸性洞性不整脈に及ぼす低酸素血症の影響

笹野 寛¹⁾、伊藤 彰師¹⁾、笹野 信子¹⁾、早野 順一郎²⁾、薮 隆文¹⁾、
伊藤 弘晃¹⁾、森田 正人¹⁾、祖父江 和哉¹⁾、竹内 昭憲¹⁾、
津田 喬子¹⁾、Joseph A Fisher³⁾、勝屋 弘忠¹⁾

Abstract

Effect of Hypoxia on Respiratory Sinus Arrhythmia

Hiroshi Sasano¹, Nobuko Sasano¹, Shoji Ito¹, Jun-ichiro Hayano², Takafumi Azami¹, Hiroaki Ito¹, Masato Morita¹, Kazuya Sobue¹, Takako Tsuda¹, Joseph A Fisher³, Hirotada Katsuya¹

1 Department of Anesthesiology and Medical Crisis Management and

2 Core Laboratory Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan

3 Department of Anesthesia, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada, M5G 2C4

< Introduction > Respiratory sinus arrhythmia (RSA) may exert its beneficial effect on gas exchange in the lungs by matching the pulmonary blood flow to the cyclic changes in alveolar ventilation during the respiratory cycle. To investigate the direct effect of hypoxia on RSA, we studied the effect of mild and moderate hypoxia on RSA magnitude when the tidal volume (Vt), respiratory frequency (f), and CO₂ level are maintained constant.

< Methods > Eight healthy volunteers breathed through a mouth piece and a partial rebreathing circuit that presents the fresh gas and then the rebreathed gas in sequence. At reduced fresh gas flows, CO₂ level is maintained constant independent of Vt. Fresh gas flow into the circuit was set at around the individual resting minute volume at O₂ concentrations of 21%, 14-15%, and 11-12% while subjects were instructed to keep f constant. SpO₂, EtCO₂, Vt were monitored. Mean R-R intervals and high frequency component of R-R interval variability as RSA magnitudes were calculated from ECG recording.

< Result > RSA magnitude did not vanish even at SpO₂ 80%.

< Conclusions > RSA magnitude remained around 70% of the control even in the moderate hypoxia, implying that RSA may serve its beneficial effect on pulmonary gas exchange in moderate hypoxia.

1. 序 文

心拍数は迷走神経活動を介して、自発呼吸運動とともに変動(吸気時に増加、呼気時に減少)する、この呼吸とリンクした心拍変動は呼吸性洞性不整脈 respiratory sinus arrhythmia (RSA) と呼ばれる。呼吸性洞性不整脈の生理的な役割は長らく不明であったが、早野・安間らによりガス交換効率および循環効率を促進

する役割を有する可能性が示されている¹⁾²⁾。すなわち、肺血流量は心拍数に伴って変化するため、呼吸性洞性不整脈による心拍数の変動は、一呼吸周期内での肺胞容量と肺血流量を均衡させることにより、肺ガス交換効率を促進する機能があるという仮説があり、その証拠が集積されつつある³⁾⁴⁾。

RSA の発生機序は心臓迷走神経節前神経と呼吸中枢のカップリング、迷走神経節前線維出力への吸気時のゲーティング (inspiratory gating) などであるとされ⁵⁾⁶⁾心臓迷走神経活動と密接に関係している。

これまでに RSA のガス交換効率促進能は心臓ベージング、横隔膜ベージング下の非生理的な動物モデル¹⁾では示されているが、生理的狀態下の動物でその効果を示したものはなかった。われわれは、SpO₂ 90% 程度の軽度低酸素環境下の人において、アトロピンによる迷走神経遮断が、RSA をほぼ消失させ、解剖学的死腔量を増加させるとともに、A-aDO₂、肺泡死腔を増加させることを示した⁴⁾。

RSA の大きさは心臓迷走神経出力の一呼吸内の呼吸周期性変化の大きさを反映し、解剖学的死腔の増加は気道平滑筋の持続的な弛緩の程度を反映し肺迷走神経出力の緊張性(持続性)の大きさを反映する。すなわち、A-aDO₂、肺泡死腔の増加は、心臓迷走神経出力の一呼吸内の呼吸周期性の変化の消失による一呼吸内の換気血流均衡の低下により生じた可能性があり、迷走神経活動により、ガス交換効率が促進され(図 1)、この機能は軽度低酸素環境下でも作用していることを強く示唆する事実を示したと解釈できる。

これまで、ガス交換効率が保たれることが最も期待

される低酸素環境下での RSA の大きさに関しては詳しく検討されていない。低酸素環境下になると、RSA の大きさを変化させる種々の呼吸因子(1 回換気量、動脈血 CO₂ 分圧、呼吸数)が、同時に変化するために、低酸素単独の影響を調べるのが困難であったためと考えられる。

今回、われわれは、RSA に影響する種々の呼吸因子を一定にした条件下で酸素レベルが RSA の大きさに与える影響を検討するための実験系を作製した。過換気下でも投与新鮮ガス流量で CO₂ 排泄量を規定できるために肺泡気 CO₂ 濃度を一定に保ち、かつ肺泡気 O₂ 濃度を一定にできる呼吸回路を 3 バルブ O₂ 供給システム(HiOxTM; Viasys Healthcare; Yorba Linda, CA, US)の呼吸側にリザーババッグを加えて作製した(図 2)この回路に 11~21% の O₂ ガスを供給した。この回路を介して呼吸することにより肺泡気 CO₂ 分圧、O₂ 分圧を安定化させ、SpO₂ 100% の正常酸素状態、SpO₂ 90% の軽度低酸素状態、SpO₂ 80% の中等度低酸素状態が RSA の大きさに及ぼす影響を調べた。

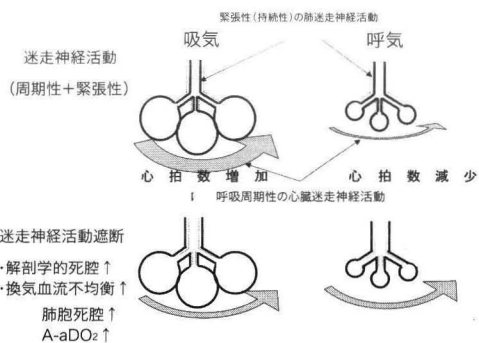


図1 緊張性(持続性)肺迷走神経活動と周期性心臓迷走神経活動の肺ガス交換効率への影響

肺容量、解剖学的死腔量、肺血流量の関係： 上段は迷走神経が働いている状態、下段は迷走神経が働いていないときの様子を示す。左側は吸気時終末、右側は呼気時終末を示し、水平方向の矢印は肺泡を通過する血液を示す。迷走神経活動が遮断される(下)と緊張性(持続性)の肺迷走神経活動が遮断され、解剖学的死腔が増加する。一方、呼吸周期に一致した周期性の心臓迷走神経活動が遮断されると、呼吸周期に一致した心拍数の変動により生じる肺血流量の増減がなくなり、一呼吸サイクル内での換気・血流の不均衡(V/Q ミスマッチ)が生じるために、肺泡死腔量、A-aDO₂の増加が生じる。アトロピンにより迷走神経を抑制した研究結果⁴⁾から作製。

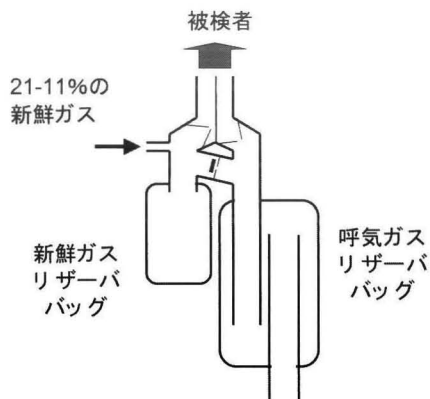


図2 順次部分再呼吸回路

3バルブ酸素供給システム(HiOxTM; Viasys Healthcare; Yorba Linda, CA, US)の呼吸側に6Lリザーババッグを加えて作製。この回路に11 - 21%のO₂ガスを呼気終末CO₂分圧が一定になるように供給した。

2. 方 法

対象： 非喫煙健康ボランティア 8 名 (25~43 歳, 平均 31 才, 身長 $165.0 \pm 8.2\text{cm}$ (150~178cm)、体重 $62.0 \pm 11.0\text{kg}$ (45~80kg) 男 4 名、女 4 名。呼吸、循環器疾患を有するものではなく、薬剤を投与されているものはいなかった。また、すべての被検者は、長期間の高地生活を経験したことはなかった。測定 3 時間以上前より経口摂取を禁止した。研究は 23~25℃の室内で行った。

測定： 図 2 に示す順次部分再呼吸回路を介してマウスピースを使用して自発呼吸を行った。被検者はパーソナルコンピュータを用いて作製したメトロノーム信号 (15 回/分 (0.25Hz)、吸気呼気比 1:1) に合わせて呼吸した。呼吸分析器 (NICO™, Novamatrix Medical Systems Inc. 5 Technology Drive, Wallingford, USA) を回路内に組み込み、呼気終末 CO_2 濃度、1 回換気量、 SpO_2 を測定し、自動的にパーソナルコンピュータに記録した。心電図 (日本光電 lifescopel2, 東京, 日本) を A/D 変換器 (DI200, DATAQ® Instruments, Akron, OH, USA) により 1kHz のサンプリング周波数で AD 変換し、一拍ごとの RR 間隔と R 波の時間的位置を 1msec の精度で測定した。

実験データの採取は被検者がメトロノーム信号に合わせて呼吸することに十分慣れ、楽に呼吸ができるようになってから行った。1 回換気量は口元に圧差式バイロメータを用い、外部モニターに圧容量曲線を描き、被検者が視覚によるフィードバックにより 1 回換気量を一定に保つことができるようにした。被検者が装置に慣れた後に、まず、正常酸素時 (SpO_2 約 100%) にメトロノーム信号に合わせて安静呼吸下に呼吸を行い、安静時 1 回換気量を測定したのち、5 名の被験者ではコントロールとしての心電図を 3 分間以上記録した。次に、安静時 1 回換気量を参考にし、 SpO_2 80% を維持するときに必要な過換気時でも呼気終末 CO_2 分圧が約 40 mmHg となるように順次部分再呼吸回路に与える新鮮ガスの流量と酸素濃度を滴定した。その後の実験では SpO_2 80% のときに必要な 1 回換気量を被検者が圧容量曲線を見ることによるフィードバックにより維持した状態で、新鮮ガスの流量は一定に保ったまま、酸素濃度を変化させる (21%、約 14%、約 11%) ことにより、 SpO_2 をランダムに約 100%、90%、80% に 5 分間固定した。新鮮ガス濃度を変化させることは被検者には伝えずに行った。

5 分間の間に 1 回換気量を一定に維持できなくなったときには、目標 1 回換気量を約 10% 増加させて再度実験を繰り返した。

順次再呼吸回路：呼吸回路内の 2 つの一方方向弁と PEEP 弁、3L の新鮮ガスリザーババッグ、6L の呼気リザーババッグより構成した (図 2)。この回路は、吸気相前半には新鮮ガスリザーババッグ内の新鮮ガスを供給し、吸気相後半には呼気リザーババッグ内のガスを供給するという順次ガス供給機能を持つ。この回路を通して呼吸すると、肺内でのガス交換に関わるガス量は新鮮ガス流量のみにより規定される。すなわち、過換気下でも、肺泡気 CO_2 分圧 (PaCO_2) および肺泡気 O_2 分圧 (PaO_2) の両者の固定が可能になる。⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

肺泡気 O_2 分圧 (PaO_2)、肺泡気 CO_2 分圧 (PaCO_2) と回路に流す新鮮ガス流量 (Fresh gas flow: FGF)、新鮮ガス O_2 濃度 (FO_2FGF)、被検者の CO_2 産生量 $\dot{V}\text{CO}_2$ 、肺泡換気量 $\dot{V}\text{A}$ 、呼吸商 R の関係は、大気圧 760mmHg

飽和水蒸気圧 47mmHg とすると以下の式で表わされる。

$$\text{PaCO}_2 = 713 \times (\dot{V}\text{CO}_2 / \dot{V}\text{A}) \approx 713 \times (\dot{V}\text{CO}_2 / \text{FGF})$$

$$\text{PaO}_2 \approx 713 \times \text{FO}_2\text{FGF} - \text{PaCO}_2 / R$$

心電図 RR 間隔変動解析： それぞれの目標 SpO_2 における後半の 3 分間のデータを解析対象とした。RR 間隔時系列データより、そこに含まれる変動を自己回帰スペクトル解析した。パワースペクトル密度の計算には自己回帰スペクトル解析法¹⁴⁾を用いた。そのうち、呼吸と同じ中心周波数 (0.24-0.26Hz) のものを高周波成分とし、その振幅 (Amplitude of high frequency component of RR intervals: RRIHF) を RSA の大きさの指標とした。また、呼吸性 RR 間隔変動の相対的な指標として RRIHF/平均 RR 間隔の値を計算した。

統計処理： データは平均 ± 標準誤差で表わした。目標 SpO_2 で得られたパラメータの分析は One Way Repeated Measures Analysis of Variance (繰り返しのある一元分散分析) により行い、有意な場合 Bonferroni t-test によって多重比較を行った。有意差の有無は 5% 水準で判定した。

3. 結 果

代表的な結果例を図 3 に表わす。目標 SpO_2 が 100%、

90%、80%と低下するにつれて RR 間隔が減少し、呼吸周期に一致する RR 間隔の変動が低下した。

8 例の結果において、SpO₂ は目標値 100%、90%、80% に対して、 $97.9 \pm 0.2\%$ 、 $90.5 \pm 0.3\%$ 、 $81.0 \pm 0.5\%$ であり、SpO₂ は目標のレベルに良く一致していた。

目標 SpO₂ 100%、90%、80% のときに平均呼気終末 CO₂ のレベルはそれぞれ 40.0 ± 0.5 mm Hg、 40.5 ± 0.7 mm Hg、 39.8 ± 0.7 mmHg、平均 1 回換気量はそれぞれ 897.3 ± 86.1 ml、 895.5 ± 85.9 ml、 900.6 ± 82.5 ml であり、有意な変化を認めなかった。平均 1 回換気量は、正常酸素時の 1 回換気量の約 1.9 倍であった。

RSA の大きさを表わす、RRIHF は目標 SpO₂ 100%、90%、80% のときにそれぞれ 21.5 ± 4.1 msec、 17.6 ± 2.4 msec、 14.8 ± 2.2 msec と SpO₂ の低下とともに有意に減少し、目標 SpO₂ 100% と目標 SpO₂ 80% の間に有意な減少を認めた ($R=0.034$) (図 3)。ただし SpO₂ 80% と SpO₂ 90% の間に RRIHF の有意な減少を認めず、また SpO₂ 100% と SpO₂ 90% の間にもまた RRIHF の有意な減少を認めなかった。また、平均 RR 間隔はそれぞれ 890.8 ± 34.8 msec、 837.7 ± 34.2 msec、 784.3 ± 34.4 msec であり、3 つの群間すべてに有意差を認めた (図 4)。RRIHF/平均 RR 間隔はそれぞれ、 0.024 ± 0.005 、 0.021 ± 0.003 、 0.019 ± 0.003 であり有意な変化は示さなかった。

5 名の被験者で測定した、コントロール時 (正常酸素時、メトロノーム信号下に呼吸数 15 回/分、安静時一回換気量) の SpO₂ は $98.5 \pm 0.3\%$ 、安静時 1 回換気量は 472 ± 58 ml、平均呼気終末 CO₂ のレベルは 40.5 ± 0.8 mmHg であり、その時の RRIHF は 23.8 ± 4.2 msec であり目標 SpO₂ 100% 時の RRIHF と有意な差はなかった。

4. 考 察

今回の研究は、RSA に対する呼吸性の影響因子である呼気終末 CO₂ レベル、1 回換気量、呼吸数を一定にした状況下で低酸素が RSA に与える影響を調べた初めての報告である。RSA の大きさを表わす RRIHF は、SpO₂ 80% の中等度低酸素状態では SpO₂ 100% の正常酸素状態に比較し減少した。SpO₂ 90% の軽度低酸素状態に比較し有意な低下を認めなかった。

過去の RSA に対する低酸素の影響に関する研究は多くない。安間ら¹¹は、犬において CO₂ レベル一定下の進行性低酸素状態をつくり RSA の大きさを評価した。ただし、この実験では RSA を変化させる要因である

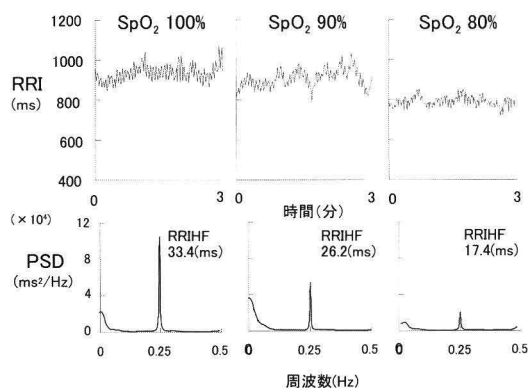


図 3 結果例 33 歳男 目標 SpO₂ における RR 間隔時系列 (上) とそのパワースペクトル分析 (下) SpO₂ の低下は RRIHF 振幅を減少させた。RRIHF: High frequency component of RR intervals の振幅 PSD: 自己回帰スペクトル分析法¹⁴⁾より求めたパワースペクトル密度

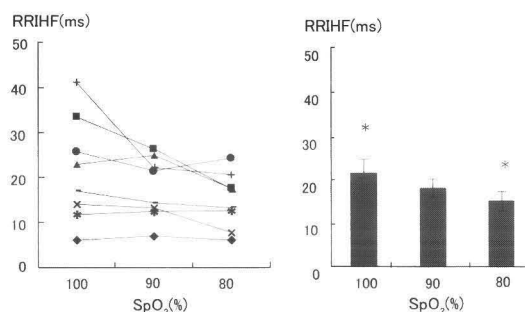


図 4 8 例の目標 SpO₂ と RRIHF 振幅の関係 左: 個々のデータ、右: 8 名のデータの平均 ± 標準誤差。SpO₂ の低下は RRIHF 振幅を減少させた。*P<0.05 RRIHF: High frequency component of R-R intervals の振幅

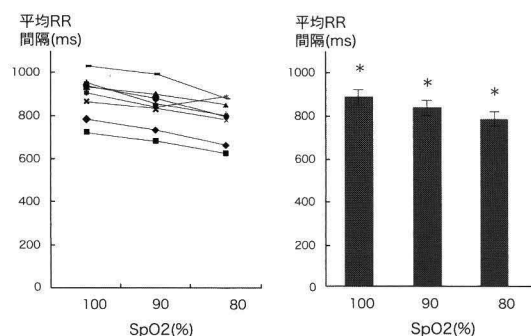


図 5 8 例の目標 SpO₂ と平均 RR 間隔の関係 左: 個々のデータ、右: 8 名のデータの平均 ± 標準誤差。SpO₂ の低下は平均 RR 間隔を減少させた。*P<0.05

CO₂ レベルは一定だが、1 回換気量、呼吸数は変化する条件下で調べられており、CO₂ レベル、1 回換気量、呼吸数の 3 者の影響を一定にし、酸素レベルのみ変化したときに RSA がどのように変化するかは検討されていない。

低酸素環境下になると、RSA の大きさを変化させる種々の呼吸因子(1 回換気量¹²⁾、CO₂ 分圧¹³⁾、呼吸数¹⁴⁾¹⁵⁾が、同時に変化するために、低酸素単独の影響を調べることは困難である。われわれは、今回、順次部分再呼吸回路を使用することにより、RSA に影響を与える呼吸に関係する因子のうち、低酸素以外の因子(一回換気量、CO₂ 分圧、呼吸数)を一定にした状態で低酸素血症のみが、RSA に及ぼす影響を調べた。この回路は過換気下でも新鮮ガス流量で肺胞換気量を決定でき、かつ新鮮ガスの流量と酸素濃度で肺胞酸素濃度を一定にできる特徴があり、生理現象の酸素濃度単独の影響や、二酸化炭素単独の影響を検討するのに利用される⁷⁾⁹⁾。

最近われわれは、SpO₂ 約 90% の軽度低酸素状態下にてアトロピンを使用し、迷走神経を遮断すると RSA がほぼ消失するとともに低酸素血症が進行することを示した。そして、この低酸素血症の進行には A-aDO₂ 増加、肺胞死腔換気量増加が伴った⁵⁾。これらの事実は、RSA は軽度低酸素環境下でガス交換効率の促進作用を保持することを示唆する。今回、SpO₂ 80% の中等度低酸素における RSA の大きさは、正常酸素の RSA の 7 割程度の大きさまで低下した。ただし、SpO₂ 90% の軽度低酸素の RSA の大きさと比べた場合には、有意な低下を示さなかった。

安間らの研究¹¹⁾では、低酸素の進行とともに RSA の減弱および換気量の増加を認め、その結果を低酸素の脅威に対する生体の防御反応であると考察している。すなわち、危機的なレベルの低酸素では、肺胞換気量を増加し肺のガス交換により酸素の取り込みを増加させるだけでは不十分であるために、最大の心拍出量を得るように、心拍数は呼吸周期とは無関係に増加するように反応していると考察している。今回のわれわれの結果は中等度低酸素時に RSA が有意に低下し、安間らの研究と同様な結果を示す一方、中等度低酸素時で、RSA は減少するが消滅はせず、軽度低酸素時に認められる RSA がもつガス交換効率促進機能が中等度低酸素時にも維持されている可能性を示した点に意義があ

ると考える。

低酸素が RSA の大きさを抑制する機序としては、低酸素が頸動脈化学受容体、視床下部の defense area を介して心臓迷走神経節前神経を抑制するメカニズムが考えられている。今回の研究では、血圧は測定していないため判らないが、低酸素による血圧の変化が圧受容体反射を介して心臓迷走神経節前神経に影響を与えたことが RSA の大きさを変化させた可能性もある。

今回、コントロールとした平常時 (SpO₂ 約 100%、呼吸数 15/分、安静時 1 回換気量) の RSA の大きさ (RRIHF) と、SpO₂ 100%、呼吸数 15/分、1 回換気量増加 (約 900ml) 時の RSA の大きさの間に有意な差を認めなかった。これは一般的に言われる、1 回換気量の増大は肺の伸展受容器から生じる吸気時のゲーティング作用を増強するために RSA を増大させるとする現象と異なるが、その原因としては、今回の研究では一回換気量の増大の程度が軽度であることが影響したかもしれない。また、正常酸素時の RSA が大きい症例ほど低酸素により RSA が低下している傾向が観察されたが、この原因は今回の研究からは明らかにできず、今後検討の余地が残る。

RSA が持つ肺ガス交換効率を促進する一呼吸内の換気・血流均衡機能を表わす指標として RRIHF と RRIHF / 平均 RR 間隔のどちらが優れているかは不明である。RRIHF が一呼吸内の絶対的な肺血流量変動を反映するのに対し、RRIHF / 平均 RR 間隔は、相対的な肺血流量の変動を表わすと解釈できる。この RRIHF / 平均 RR 間隔は低酸素状態でも変化しなかったため、低酸素状態でも一呼吸内の換気血流均衡を維持する作用が保たれると解釈することも可能だが、今後の検討が必要である。

5. 結 語

1. 人において、1 回換気量、呼吸数、CO₂ レベルを一定にした条件下で、中等度低酸素は、RSA を減弱させたが消失させなかった。
2. RRIHF は SpO₂ 80% 時に、SpO₂ 100% に比べ有意に低下したが、RSA がガス交換効率促進機能を維持することが示唆されている軽度低酸素状態 (SpO₂ 90%) に比べて有意に低下せず、中等度の低酸素環境下でも RSA のガス交換効率促進機能を維持している可能性が示唆された。

補 遺

この研究は文部省科学研究費 (No.09771179) の補助を受けて行った。

参考文献

- 1) Hayano J, Yasuma F, Okada A et al: Respiratory sinus arrhythmia: a phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 94: 842-847, 1996
- 2) Hayano J, Yasuma F: Hypothesis respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovascular Research* 58, 1-9, 2003
- 3) Giardino ND, Glenny RB, Borson S et al: Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284, H1585-1591, 2003
- 4) Ito S, Sasano H, Sasano N, et al: Vagal nerve contributes to improve the efficiency of pulmonary gas exchange in hypoxic humans. *Exp Physiol*. 91:935-941, 2006
- 5) Gilbey MP, Jordan D, Richter DW et al: Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of Vagal cardio-inhibitory neurons in the cat. *J Physiol Lond* 356: 65-78, 1984
- 6) Taylor EW, Jordan D & Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79, 855-916, 1999
- 7) Gilmore ED, Hudson C, Preiss D, et al: Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Jun;288(6):H2912-7, 2005
- 8) Sommer LZ, Iscoe S, Robicsek JA, et al: A simple breathing circuit minimizing changes in alveolar ventilation during hyperpnoea. *Eur Respir J.*;12:698-701, 1998
- 9) Gilmore ED, Hudson C, Preiss D, et al: Comparison of different hyperoxic paradigms to induce vasoconstriction: implications for the investigation of retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 45: 3207-12, 2004
- 10) Sasano H, Prisman E, Sasano N, et al: Isocapnic isoxic hyperpnea achieved by sequential partial rebreathing circuit. *High Alt Med Biol*. 5(4): s500, 2004
- 11) Yasuma F, Hayano J: Impact of acute hypoxia on heart rate and blood pressure variability in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 279(5): H2344-9, 2000
- 12) Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 54: 961-966, 1983
- 13) Sasano N, Vesely AE, Hayano J et al: Direct effect of P_{aCO_2} on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Am J Physiol*. 282, 973-976, 2002
- 14) Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et al: Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 267, 33-40, 1994
- 15) Hirsch JA and Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H620-H629, 1981