

低酸素血症への適応 — 登山と全身麻酔時の比較 —

薊 隆 文

要 約

種々の動物は、水中や高地などの低酸素環境に適応しているものも多い。高地居住者でない適応できないヒトは、高地登山で高山病を発症する。高地での低酸素に対して過換気での代償が起こる。全身麻酔では、換気の状態や肺手術のときの一側肺換気で低酸素血症になるが、この時に働く代償機構である低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) が高地での低酸素に対してはかえって障害的に働くこともわかってきた。高山病 (とくに高地肺水腫) と全身麻酔時の低酸素血症とは共通のメカニズムが存在する。

キーワード: HAPE、肺胞低換気、肺内シャント、HPV

●はじめに

近年、登山がブームである。仕事をリタイアした人たちが健康を維持する目的でスポーツを始めようとしたとき、登山はとくに難しい技術が必要なわけではなく、それでいて、登頂という達成感が得られやすいことが人気の秘密ではないかと言われている。登山の危険の一つは、筋力の低下・バランス能力の低下による滑落事故であり、もう一つが高山病である¹⁾。

高山病の本体は低酸素血症に対する反応の結果である。高地であるが故の低気圧、それに伴う酸素の密度の低下が原因であると考えられている。酸素の濃度は平地と同じ21%であるが気圧が低いと酸素の密度が低下する。これを酸素分圧が低下すると表現する。(図1)。吸入する酸素が薄いことが低酸素血症の原因の一つであり、高地登山者ではこれを代償するメカニズムを働かせている。高山病の発症に年齢因子は直接的には関係ないのだが、中高年者では併存する慢性疾患、特に呼吸機能の低下によって、低酸素血症を起こしやすい状況にある。

全身麻酔は、患者の肉体的精神的苦痛を除去し、手術が安全に滞りなく施行できるようにするための手段であるが、一方では、意識をなくし、呼吸を止め、循環を不安定にする。特に、呼吸に関しては、手術の術式・麻酔法によっては様々な劇的な変化が起こり低酸素血症に陥ったり、またその低酸素血症を代償するメカニズムが働いたりする。

低酸素血症に関して、高山病で起こる反応とその代償作用、麻酔中に起こる反応とその代償作用にはいくつか

の共通点が認められる。そこで、本稿では、高山病と麻酔中における様々な呼吸生理学上の変化を対比させて概説する。

●高山病

高山病とは、高地順化されていない人が高地到着後にかかる病状を総称した病名である。高山病には「山酔い」

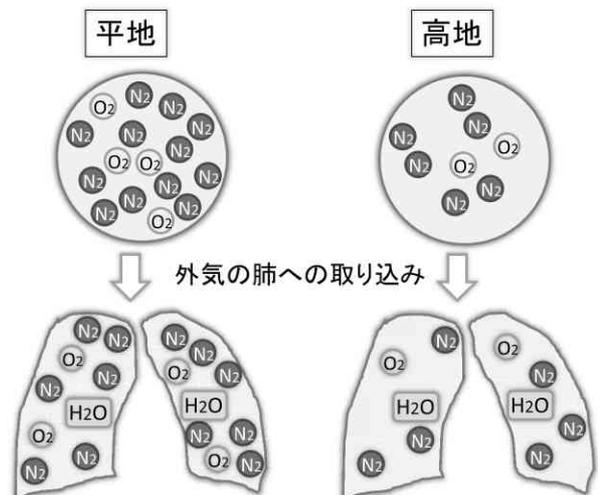


図1 平地と高地の酸素濃度と酸素分圧

H₂O: 水蒸気、N₂: 窒素、O₂: 酸素

高地では、酸素濃度は同じであるが密度が低下するため酸素分圧は低下する。

同じ換気量であれば、高地では肺に吸気される (取り込まれる) 酸素が少なくなる。

その結果として、低酸素血症となる。

と呼ばれるいわゆる軽度の高山病と、重症の「高地脳浮腫」「高地肺水腫 (high altitude pulmonary edema: HAPE)」とがある²⁾。この中で本稿では高地肺水腫 (HAPE) を取り上げる。4000m以上の高地で、300m/日以上以上の登山をすると2人に1人は高山病のなんらかの症状が出るといわれる。HAPEの症状は、ひどい疲労感、胸部絞扼感、労作時の息切れ、起坐呼吸、血の混じった進行するとピンク色の泡沫状の喀痰である。HAPEは低酸素による肺血管収縮の結果おこる肺動脈圧の上昇によって生じる非心原性の肺水腫で、肺での液体のクリアランスの低下もその原因の一つと考えられている³⁾。発症のメカニズムの一つとして、血管収縮物質である血中エンドセリン濃度の上昇³⁾、肺血管拡張物質である一酸化窒素の低下が示唆されている⁴⁾。HAPEの治療は、下山、酸素投与、Ca拮抗薬であるニフェジピンの投与、ステロイド、PDE (phosphodiesterase) 阻害薬の投与⁵⁾である。予防は、3000m以上の高地では1日に300m以上登らないこと、高地に順化するまで3-4日その高度に留まることといわれている。

● 低酸素と低酸素血症

低酸素血症とは、「空気を吸入したときにPaO₂が60mmHg以下である」と定義される。平地では若年健常人のPaO₂は100mmHg程度と考えてよいが、高地では気圧の低下による外気の酸素分圧の低下 (外気の高酸素) によって低酸素血症となる。計算上では若年健常人でもエベレストの頂上ではPaO₂がほぼ0mmHgになりうる。実際は種々の代償が働くために25mmHg程度への低下にとどまるが、それでも極度の低酸素血症であることに変わりはない⁶⁾。酸素が組織・細胞に十分に送られるためには、血液中の酸素濃度、単位時間当たりの血液の運搬量が保証される必要がある。血液中の酸素のほとんどはヘモグロビン (Hb) に結合する、そしてその結合の程度は、血液中の酸素の分圧に関係し、その分圧は、肺疾患がなければ、基本的には吸入する酸素の分圧に比例する。単位時間当たりの血液運搬量とは心拍出量である。したがって酸素運搬に影響するのは、①吸入する酸素分圧、②Hb濃度、③心拍出量であると言ってよいだろう。そうすると低酸素血症への対応は、ヒトでは①の吸入する酸素分圧を増大させること、②のHbを上昇させること、③の心拍出量を増大させること、で代償されることになる。①の吸入酸素分圧を増大させるためには、後述するように大きな分時換気量が必要であり、③の心拍出量を増大させるためには心拍数の増大が必要であるが、中高年者では肺機能に加えて心機能も生理学的に低下している⁷⁾。また②のHbも若年者に比べれば低い。肺疾患・心疾患をもつ中高年者は高地登山に際して十分な注意を払う必

要がある。

● 低酸素に適応する仕組み

ヒトでは、高地での低酸素血症への代償の程度は限られるが、低酸素の環境に対してさまざまな適応を見せている動物もいる。水棲の潜水ほ乳類であるアザラシやクジラ、エベレストの山頂を飛ぶツル、高地に生息するナキウサギ・ラマ・アルパカなどで低酸素に適応した仕組みが知られている。

ある種のアザラシは潜水時に脾臓を収縮させて赤血球を末梢に送り出している。その結果Htは10%程度増大する⁸⁾。2000mの深海まで潜水することで知られるマッコウクジラはミオグロビン濃度が高く酸素貯蔵の役割を果たしている。また酸素消費の効率も高い⁹⁾。ヒトでも長期間高地にとどまるとHbが増大することが知られているが、血液の粘稠度も増加するため心拍出量の低下につながる。飛行時には通常の2.5倍の酸素を消費するトリの肺は哺乳類に比べ小さく、体積変化も小さいが、極めて効率が良いことが知られている¹⁰⁾。この効率の良さは、空気を体に取り込む機能とガス交換としての機能が分かれていて、また気流と血流が直行するため動脈血のPaO₂をほぼ外気のPO₂と同じにできるためである¹¹⁾。ある種のツルはエベレストの頂上を越えて飛ぶことが知られている。トリと比較すると、空気取り込み装置とガス交換装置を兼ね、吸気と呼気の存在する人の肺は効率が悪い。Westらもヒトの肺は進化のあやまりでできたのかもしれないと指摘している¹²⁾。ヒトに近い陸棲ほ乳類ではどうか。アルパカ、ラマなどの4000m以上にすむ動物では、赤血球数は多いが、Hbは13-15g/dl、Htも35-40%と高くない。これは赤血球の一つ一つが小さいことを意味する、粘稠度の増大を防ぎ、また酸素と接する表面積が相対的に大きくなる点でも有利なのかもしれない¹³⁾。

● 低換気と過換気

全身麻酔後に低酸素血症になることが知られている¹⁰⁾。手術後しばらくは麻酔薬・麻薬の影響で換気が少なくなる。例えば1分間の換気量が減少すると、通常PaO₂が100mmHgであった人でも、容易に60mmHg程度になりうる。説明を簡略化するため飽和水蒸気の影響を考慮せず、すべて有酸素による代謝で消費される酸素は一定、そして定常状態ではこの分が血液に摂取されるものとして計算してみよう。酸素濃度が21%の外気を4L肺に吸気すると、肺には酸素は4000×0.21で840ml取り込まれることになる、そこで代謝で消費される酸素250mlが血液に摂取されると、840-250で590mlが肺胞に残る、このときの酸素濃度は590/4000で14.8%である。これに大気圧の

760mmHgを乗じると、 $760 \times 14.8\%$ で約110mmHgとなる。これは肺胞の酸素分圧で、 PaO_2 はこれより少し低く約100mmHgとなる。ここで換気が半分の2lになると、取り込まれる酸素は 2000×0.21 で420ml、血液に摂取される酸素は、はじめは肺胞と静脈血の圧較差が少ないため、一時的に減少するが、静脈血の酸素分圧の減少に従って、代謝と同じだけ摂取されるようになると、420-250で170mlが肺胞に残る、酸素濃度は $170/2000$ で8.5%、分圧は $760 \times 8.5\%$ で約65mmHgとなる。 PaO_2 はこれよりさらに低い。低換気で低酸素血症になるメカニズムの一つ、肺胞低換気である。実際は気圧に関係なく、肺胞では飽和水蒸気47mmHgが存在する。図2に水蒸気の影響を考慮したメカニズムを図示した(図2)。肺胞低換気が原因で低酸素血症となる病態には、換気応答が障害される中枢性肺胞低換気症候群という疾患もある¹⁵⁾。

逆に過換気になれば酸素分圧の上昇が期待できる。海拔5000mでの気圧は0.5気圧程度である。ここで、4l換気を行うと、代謝が同じであれば消費する酸素の量は同じなので、気圧が半分であることを考慮すると血液に摂取される酸素は250mlの2倍の500mlになる(摂取される分子の数は同じである)。840-500で340mlが肺胞に残る、酸素濃度は $340/4000$ で8.5%であるが、気圧が半分なので分圧は 380×8.5 で32mmHgとなってしまう。ここで換気量を8lに増やすと、取り込まれる酸素は 8000×0.21 で1680ml、 $1680 - 500$ で1180mlが肺胞に残る、酸素濃度は

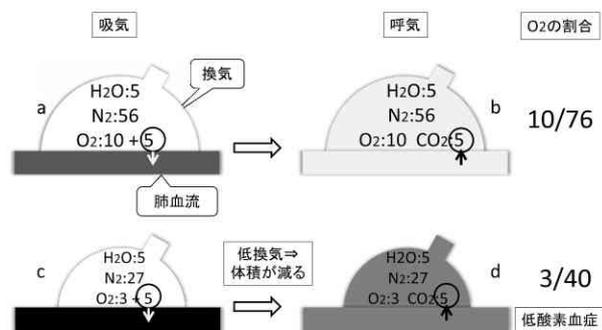


図2 低換気による低酸素血症

H_2O : 水蒸気、 N_2 : 窒素、 O_2 : 酸素、 CO_2 : 二酸化炭素、それぞれの分子の数の割合を数字で示した。平地の肺胞では水蒸気は体温で飽和し47mmHg。窒素、酸素、二酸化炭素で713mmHgとなる。

半円形は肺胞換気、その下の長方形は肺血流を表す。淡色は酸素が濃いこと、濃色は酸素が薄いことを表す。

a, bは通常の換気、酸素が摂取され二酸化炭素に置き換わっても肺胞の酸素分圧は100mmHg程度($760 \times 10/76 = 100$)に保たれる。

c, dは低換気の場合、肺に吸気される酸素が少ない。一方で消費される酸素は同じ(定常状態では血液に摂取される酸素は同じ)とすれば、肺胞の酸素濃度が低下することになる(O_2 の割合が3/40に低下した)。結果として低酸素血症となる。(動脈血から考えると、血液に摂取される酸素はaと同じであるが、静脈血の酸素が少ないので低酸素となる。)

1180/8000で14.8%に上昇する。ただし気圧が半分なので分圧は $380 \times 14.8\%$ で56mmHgではあるが、それでも過換気によって酸素分圧は上昇する(図3)。このように、高地に上ると過換気で酸素分圧を上昇させる反応が起こる。しかし、過換気は動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2)を減少させ換気応答を減弱させるのでいつまでも過換気が続くわけではない。前述のエベレストの報告では PaO_2 と PaCO_2 の平均値は各々25mmHgと13mmHgであった⁶⁾。

● 肺内シャントと低酸素性肺血管収縮

われわれ人間の肺は水分と空気できているといってもよい。重力の関係で、その分布・割合は不均等である。ガス交換を考えると均等であるほうが効率は良い。そこで、本来は換気の不十分な肺胞(換気が不十分なところは低酸素であることは前述の過換気と低換気で説明した)の血流を減らし、換気が十分にある肺胞(酸素濃度が高いところ)へ血流をシフトさせ、ガス交換の効率を上げる反応が備わっている。これを「低酸素性肺血管収縮」(hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV)とい

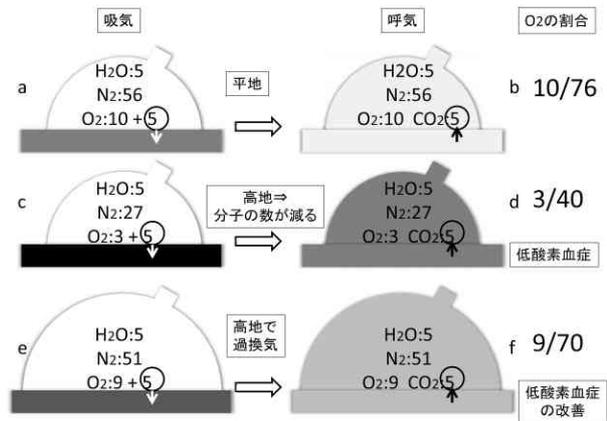


図3 過換気による低酸素血症の改善

H_2O : 水蒸気、 N_2 : 窒素、 O_2 : 酸素、 CO_2 : 二酸化炭素、それぞれの分子の数の割合を数字で示した。

a, b 平地での換気。

c, d 高地では酸素が薄いため、平地と同じ換気では肺に吸気される酸素が少なくなる。消費される酸素は同じとすれば、定常状態では血液に摂取される酸素は同じで、肺胞の酸素濃度が低下することになる(O_2 の割合が3/40に低下した)。大気圧が低いので低酸素血症の程度は大きい。(動脈血から考えると、血液に摂取される酸素はaと同じであるが、図2のcと同様に静脈血の酸素が少ないので低酸素となる。)

e, f 過換気になると吸気の酸素濃度は同じであるが、肺に取り込まれる酸素の量が増えるため、結果として低酸素血症が改善する(O_2 の割合が3/40から9/70に改善した)。(動脈血から考えると、血液に摂取される酸素はcと同じであるが、静脈血の酸素が幾分増大しているので低酸素が改善する。)

ここで、fの肺胞の酸素の分子の数の割合9/70はbの10/76とほとんど同じであるが、大気圧が低いので酸素分圧は低くなることに注意する。

う。このために、立位・座位・臥位にかかわらず良好にガス交換の効率を維持でき日常生活に影響がない。一例として、肺の手術を考えてみよう。患側肺の手術を行うためには、この部分を虚脱させる必要があり、通常は分離肺換気という方法で患側肺を虚脱させて手術を行う。虚脱させた患側肺では換気が不十分どころかまったく換気がないため、低酸素どころか無酸素である。それにもかかわらず血流は残るため、この部分は酸素化されない静脈血ということになる。この静脈血が還流することによって低酸素血症となる。仮にこの血流が半分であるとすると、おどろくべきことに酸素濃度100%で換気してもPaO₂が60mmHg以下になることもある。この低酸素血症のメカニズムは「肺内シャント」と呼ばれる(図4-b)。

このように、シャントは極度の低酸素血症をもたらす。一側肺換気の麻酔では開始後しばらくは低酸素血症で悩むことになるが、時間の経過につれて改善してくる。HPVによる代償である。換気のない(低酸素の)患側肺の血流が、換気の十分な健側肺へシフトしたのである(図4-c)。しかしこの反応が不十分であったり、中高年者のようにもともと健側肺に疾患があって肺機能が低下していたりすると、低酸素血症は十分に代償されない。このような場合には、換気側の肺に陽圧(positive end-expiratory pressure: PEEP)をかけたり、手術側の肺に微量の酸素を流したりして対応する¹⁶⁾。また、一酸化窒素との併用ではあるがアルミトリンというHPVを増強する薬物を使用すると一側肺換気中の低酸素血症が改

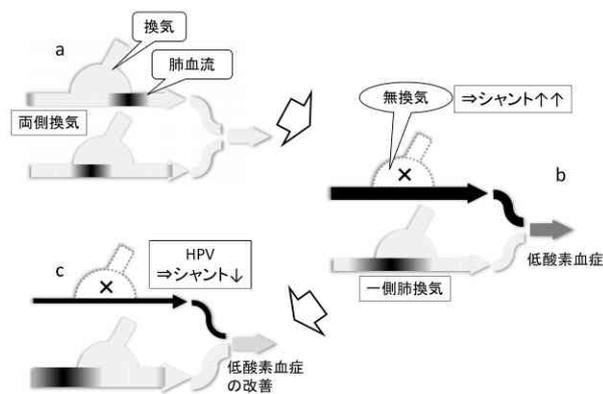


図4 一側肺換気・肺内シャント・低酸素性肺血管収縮

- HPV: hypoxic pulmonary vasoconstriction
- 左右の肺を表す。両側換気で換気と血流のバランスが保たれ酸素化は良好である。
 - 一側肺換気を行うと手術側の肺には換気が行われず、酸素が到達しない。この部分の血流は静脈血が流れることになる。肺内シャントである。この静脈血が混合するため低酸素血症となる。
 - 換気が行われない低酸素の肺の血管が収縮する「低酸素性肺血管収縮(HPV)」を表している。シャント血流が減少することにより低酸素血症が改善する。

善したという報告がある¹⁷⁾。

さて、高地の場合を考えてみよう、これまで述べたように、過換気することで、肺胞に多くの酸素を取り込むことができるが、より高地になるとそれでも不十分になることは否めない。肺の手術のときは、一側の肺が低酸素になったわけだが、ある程度の高地では、両側の肺(すべての肺胞)が低酸素にさらされることになる。したがって、ほとんどすべての肺血管が収縮する結果として肺高血圧となる。一方わずかに反応の鈍い部分へ血流がシフトし過剰な血液を処理しきれなくなって肺水腫(HAPE)が起こると言われている¹⁸⁾(図5-b)。下山して気圧を上げたり、酸素投与を行ったりして酸素分圧を上げること、そしてHPVを抑制する肺血管拡張薬の投与が必要になる(図5-c)。高地に生息する陸棲哺乳類のナキウサギやラマはこの低酸素性肺血管収縮反応が鈍いことで肺高血圧を回避し高地に適応しているといわれている¹⁹⁾。高地居住民族であるチベットの人々では、高地でなくても肺血管拡張物質である一酸化窒素のレベルが高いことが知られている⁴⁾。このことから同様の機序が働いていると考えられる。

以上、低酸素血症のメカニズムとそれに対する反応について、高地登山と全身麻酔の共通性を述べた。高地への順応には先に述べた心機能の亢進やHbの増大以外にも酸素解離曲線の移動などさまざまなメカニズムが存在するが今回は割愛した。

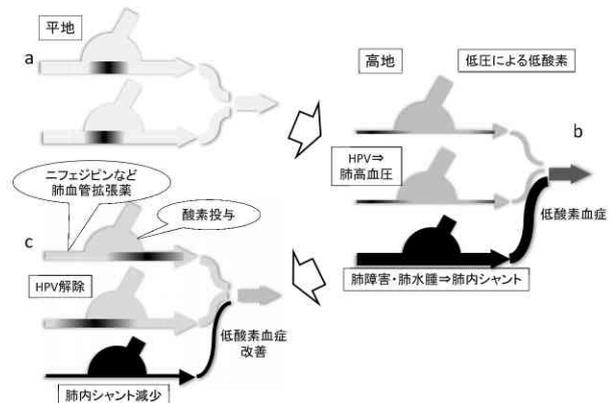


図5 高地肺水腫 HAPE

- HPV: hypoxic pulmonary vasoconstriction
HAPE: high altitude pulmonary edema
- 高地ではすべての肺胞が低酸素となる。HPVによって、ほぼすべての肺胞に接する肺血管が収縮する。一部の肺血管に血流が集中し、肺水腫(HAPE)となる。
 - 酸素投与・ニフェジピン の投与でHPVが解除され、肺水腫の肺胞から血流がシフトして肺内シャントも減少し、症状は改善する。

●おわりに

高地の呼吸生理学の研究によって、呼吸に関する多くの知見が得られている。低酸素に対する適応が不十分なヒトでは、高地で過換気や心拍数増大などで低酸素血症への代償が起こるが、中高年者は生理学的な心肺機能の低下の程度によっては低い高度で代償が不十分になる可能性がある。HPVが鋭敏であるほうが平地での生活にとっては有利であるが、ひとたび高地で生活するとかえって障害となることは興味深いことである。

文 献

- 1) 日本山岳協会ホームページ <http://www.jma-sangaku.or.jp/tozan/safety/accident/>, 2013.9.24.
- 2) Basnyat B., Murdoch DR.: High-altitude illness, *Lancet*, 361(9373), 1967-74, 2003.
- 3) Maggiorini M.: High altitude-induced pulmonary oedema, *Cardiovasc Res.*, 72(1), 41-50, 2006
- 4) Beall CM., Laskowski D., Erzurum SC.: Nitric oxide in adaptation to altitude, *Free Radic Biol Med.*, 52(7), 1123-34, 2012.
- 5) Bärtsch P., Swenson ER.: Acute High-Altitude Illnesses, *N Engl J Med.*, 368, 2294-302, 2013.
- 6) 苦瓜洋子, 橋本なぎさ, 吉行伴子, 他: 超高齢者の麻酔管理, *日本臨床麻酔学会誌*, 8(2), 95-99, 1988
- 7) Grocott MP., Martin DS., Levett DZ., et al.: Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest, *N Engl J Med.*, 360, 140-9, 2009.
- 8) Hurford WE., Hochachka PW., Schneider RC., et al.: Splenic contraction, catecholamine release, and blood volume redistribution during diving in the Weddell seal, *J Appl Physiol.*, 80(1), 298-306, 1996.
- 9) Kielhorn CE., Dillaman RM., Kinsey ST., et al.: Locomotor muscle profile of a deep (*Kogia breviceps*) versus shallow (*Tursiops truncatus*) diving cetacean, *J Morphol.*, 274(6), 663-75, 2013.
- 10) Maina JN.: Structure, function and evolution of the gas exchangers: comparative perspectives, *J. Anat.*, 201, 281-304, 2002.
- 11) Piiper J., Scheid P.: Models for a comparative functional analysis of gas exchange organs in vertebrates, *J. Appl. Physiol.*, 53(6), 1321-9, 1982.
- 12) West JB., Watson RR., Fu Z.: The human lung: did evolution get it wrong? *Eur Respir J*, 29, 11-17, 2007.
- 13) Reynafarje C., Faura J., Paredes A., et al.: Erythrokinetics in high-altitude-adapted Animals, *J Appl Physiol.*, 24(1), 93-7, 1968.
- 14) Salvatore AJ., Sullivan SF., Papper EM.: Postoperative Hypoventilation and Hypoxemia in Man after Hyperventilation, *N Engl J Med*, 280(9), 467-70, 1969.
- 15) Wiesel S., Fox GS.: Anaesthesia for a patient with central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's Curse), *Can J Anaesth.*, 37(1), 122-6, 1990.
- 16) Karzai W., Schwarzkopf K.: Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment, *Anesthesiology*, 110(6), 1402-11, 2009.
- 17) Silva-Costa-Gomes T., Gallart L., Vall's J., et al.: Low- vs high-dose almitrine combined with nitric oxide to prevent hypoxia during open-chest one-lung ventilation, *Br J Anaesth.*, 95(3), 410-6, 2005.
- 18) Paralikar SJ.: High altitude pulmonary edema-clinical features, pathophysiology, prevention and treatment, *Indian J Occup Environ Med.*, 16(2), 59-62, 2012.
- 19) Ge RL., Kubo K., Kobayashi T., et al.: Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (pika) at high altitude, *Am J Physiol.*, 274, H1792-9, 1998.

Adaptation to Hypoxemia

— Comparison between Mountain Climbing and General Anesthesia —

Takafumi Azami

Laboratory of pathophysiology (anesthesiology), Nagoya City University School of Nursing

Abstract

Various kinds of animals adapt to hypoxic environment. Mountain sickness develops in human being who cannot adapt itself during high-altitude mountain climbing. For high-altitude hypoxia, compensation called hyperventilation happens. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in general anesthesia with one-lung ventilation for lung surgery is one of mechanisms to improve hypoxia, however, it worsens hypoxia at high-altitude. There is common mechanism for mountain sickness, especially for high altitude pulmonary edema (HAPE), and hypoxemia in general anesthesia.

Key Words: HAPE, alveolar hypoventilation, pulmonary shunt, HPV