

組織における血流の局所制御・体液性制御

Local and Humoral Control of Blood Flow by the Tissues

内山朋香, 太田裕治

Tomoka UCHIYAMA, Yuji OHTA

お茶の水女子大学大学院 ライフサイエンス専攻

本稿では、局所組織における血流制御の理論やメカニズムについて、また血管拡張・収縮を起こす物質とその働きに関して述べる。具体的には、1節では血流制御の基本的原則について、2節では血流制御メカニズムに関して、主に急性コントロールと長期間コントロールという観点からみる。3節では血流に有意な影響を持つイオンや化学的因子に関して述べる。

1. 組織要求応答における血流局所制御

循環機能の基礎的原則は、各組織が代謝要求に合わせて血流制御を行う点にある。以下に、具体的な代謝要求をあげる。

1. 酸素を組織へ運ぶ
2. 栄養素（グルコース、アミノ酸、脂肪酸等）を組織へ運ぶ
3. 二酸化炭素を組織から除去する
4. 水素イオンを組織から除去する
5. 組織中イオン濃度を適正に保つ
6. 他組織へ種々のホルモンなどを輸送する

組織に対し最も重要な血流の役割は酸素供給であり、血流量は組織活動性に応じて変化する。このとき、組織が酸素不足になることなく、かつ心臓負荷を最低に保つため、血流量は常に必要よりわずかに多い状態が保たれる。この他に、特別の要求を持つ組織（皮膚における体温調節、腎臓における排

泄物排出、等)がある。Table 1に示すように、血流量は組織・臓器間で全く異なる。甲状腺、副腎、肝臓で血流量は大きく、腎臓で特に大きい。また、同一組織であってもその活動状態により変化する。筋では休止状態と激しい運動時で、代謝量が60倍、血流量は20倍変化する。

Table 1 Blood Flow to Different Organs and Tissues Under Basal Conditions

	Percent	ml/min	ml/min/100g
Brain	14	700	50
Heart	4	200	7025
Bronchi	2	100	360
Kidneys	22	1100	95
Liever	27	1350	
Portal	21	1050	
Arterial	6	300	
Muscle(inactive state)	15	750	4
Bone	5	250	3
Skin(cool weather)	6	300	3
Thyroid gland	1	50	160
Adenal glands	0.5	25	300
Other tissues	3.5	175	1.3
Total	100	5000	

Based mainly on data compeled by Dr.L.A.Sapirstein

2. 血流制御メカニズム

局所血流制御には、(1)急性コントロール acute control と(2)長期間コントロール long-term control の二つのタイプがある。

2-1 急性コントロール

急性コントロールは、急性の局所組織血流制御のために数秒～数分以内で、細動脈や後細動脈、前毛細血管括約筋による急速な局所血管拡張・収縮の変化によりなされる。組織代謝変化時・酸素利用量変化時に対する2つの基礎的理論がある。

(1) 血管拡張理論 the vasodilator theory

組織代謝変化に対する理論である。この血管拡張理論に従うと、代謝速度が大きいほど、また組織に対する酸素・他の栄養素の有用性が小さいほど、組織細胞中における血管拡張物質の形成速度が速くなるという。血管拡張物質は、細動脈・後細動脈・前毛細血管括約筋へ拡散し、血管拡張を起こす。主に、組織酸素欠乏に応じて放出される。Fig.1 には、切り離されたイヌの足における酸素飽和度と血流変化の関係を示す。

血管拡張物質としては、アデノシン、二酸化炭素、アデノシンリン酸塩化合物、ヒスタミン、カリウムイオン、水素イオンが上げられる。このうち、アデノシンは局所血流制御に対し最も重要な局所血管拡張物質である。例えば、環状血流が小さくなったとき、心筋細胞から放出されたアデノシンは、ごく微量で環状血流を正常へ戻すことが出来る。他の血管拡張物質は単独ではなく、連携して血管拡張を行うと考えられている。

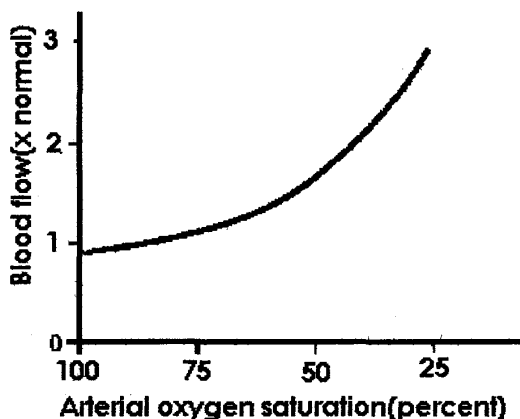


Fig.1 Effect of decreasing arterial oxygen saturation on blood flow through an isolated dog leg

(2) 酸素欠乏理論 the oxygen lack theory

酸素利用量変化に対する理論であり、栄

養素欠乏理論ともいう。酸素は血管筋収縮に必要な代謝栄養素の1つである。このため、酸素が十分量無い場合、血管は弛緩し自然に拡張する。代謝による酸素利用が増加する場合も平滑筋線維の酸素利用性は低下する。

Fig.2 に示すように、細動脈から分岐する毛細血管根元には前毛細血管括約筋があり、後細動脈周りは平滑筋線維で囲まれている。平滑筋は収縮状態を保つために酸素を必要とし（平滑筋の収縮強さは酸素濃度に比例する）、酸素濃度が一定以上となると前毛細血管・後細動脈括約筋は細胞が酸素を消費するまで閉じる。酸素が消費され酸素濃度が十分低下すると循環を開始するために開く。この血管を開閉させる血管運動を繰り返すことで、血流調節を行っている。

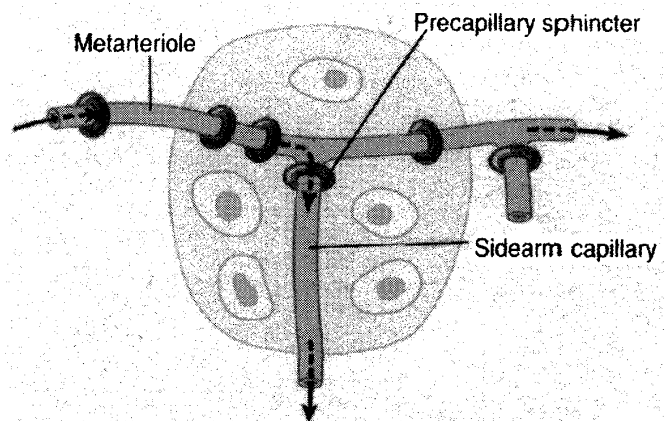


Fig.2 Diagram of a tissue unit area for acute local feedback control of blood flow

血管拡張理論と酸素欠乏理論は組織代謝要求に応じ、連携して急性局所血流調整を行っていると考えられる。

血流の急性コントロールにおける酸素以外の栄養素の役割としては、

- ・血中グルコースは、局所組織血管拡張の原因となる。(アミノ酸・脂肪酸の欠乏によ

っても同じ影響が起こる.)

・組織細胞中で ATP 生成に必要なビタミン B 群(チアミン, ナイアシン, リボフラビン)不足が, 平滑筋収縮能力を減少させ, 局所血管拡張を起こす.

などのメカニズムが考えられている. また, 局所血流に対する代謝制御の特別な例として, 反応性充血 reactive hyperemia と能動性充血 active hyperemia がある.

○反応性充血は発赤とも呼ばれ, 酸素欠乏に反応して起こる充血のことである. 組織圧迫により, 数秒から 1 時間もしくはそれ以上の血液供給停止の後に血流が再開すると, 組織への血流量は通常時の 4~7 倍に上昇する. この血流増加は, 阻血が数秒程度であれば直ちに終了するが, 長時間続いた場合, 数時間に延長する.

この現象は, 阻血による酸素欠乏状態からの回復のために起こる. 血流不足から血管拡張が起き, 酸素欠乏から回復するまで, この状態が継続する.

○能動性充血とは, 血管拡張物質等により引き起こされる充血である. 興奮状態の筋, 過分泌時の胃腸腺, 急激な精神活動時の脳等, 組織が活動状態にある場合には, その血流速度は増加する. すなわち, 局所代謝(栄養素消費量)増加により, 細胞は組織液中に多量の血管拡張物質が放出される. これにより, 局所血管拡張が起こり, 局所血流が増加する. このようにして活動組織は必要量の栄養素を自ら確保する必要がある.

血流の自己制御

全ての組織で動脈血圧の急激な上昇は血流増加をもたらす. しかし, この血流増加

は, 血圧が上昇したままであっても, 1 分以内に正常レベルへ回復する. これが, 血流の自己制御 autoregulation である. Fig.3 は動脈血圧と血流量の関係を表している. 点線は長期間コントロールの, 実線は急性コントロールに関する血圧上昇に対する血流変化を示している. 自己制御が行われると, 多くの組織中血液は図の Acute 曲線に一致する. すなわち, 血圧が 2.5 倍に上昇しても血流は 1.3 倍への増加に留められる. この自己制御メカニズムには, 代謝理論 the metabolic theory と筋原性理論 the myogenic theory の二通りの説明がなされている.

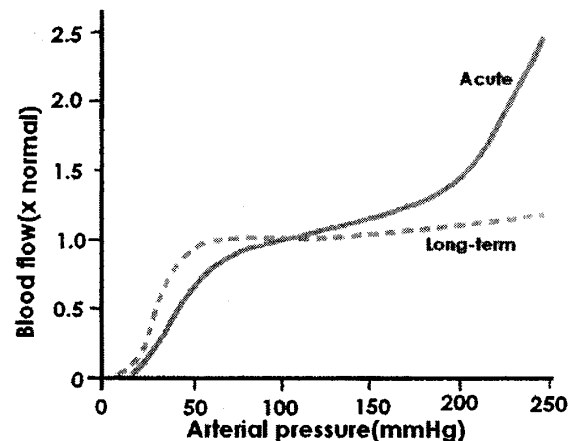


Fig.3 Effect of different levels of arterial pressure on blood flow through a muscle

○代謝理論とは, 酸素等の栄養素量変化に応じて行われる自己制御である. すなわち, 動脈血圧過大により, 血流過剰となり, 同時に酸素・栄養素も過剰となると, 血管を収縮させ, 血圧過大であっても血流を正常レベルへ復帰させる.

○筋原性理論とは, 血管の伸展に対する筋自体の反応性血管収縮である. 微小血管の突然の伸展が血管壁平滑筋収縮の原因となるという観察による. すなわち, 動脈血圧過大により血管が伸展すると, 反応性に血

管が収縮し血流量が正常レベルに戻る。具体的には、伸展により血管脱分極が誘発され、細胞外液から細胞へ Ca イオンの浸入が急速に増加し、収縮する。逆に低血圧では、血管は伸展せず、平滑筋は弛緩し血流は増加する。本理論は平滑筋固有の理論であり、神経やホルモンの影響を受けることはない。細動脈で特に顕著であり、動脈、小静脈、静脈、リンパ管でも観察される。血圧増加時の筋原性メカニズムは、血管過剰伸展防止に重要と思われる。しかし、圧力を感知するメカニズムによる組織血流の直接的制御は不可能と考えられるため、筋原性メカニズムの詳細は不明確である。

特定組織における急性コントロール

腎臓及び脳組織においては、上記の説明とは明らかに異なるメカニズムが機能する。すなわち、腎臓による尿細管糸球体フィードバック：血液が糸球体から細管へろ過されるとき、緻密斑からのフィードバック信号により求心性細動脈収縮が起こる。また、脳では、酸素濃度による血流制御に加え、二酸化炭素・水素イオンが重要な役割を果たす。すなわち、二酸化炭素・水素イオン濃度増加により大脳血管の拡張が起こり、脳組織から過剰な二酸化炭素・水素イオンが急速に流出する。これは、脳の pH を下げないための仕組みである。

微小血管血流増加時の上流動脈拡張

組織細胞が放出する血管拡張物質や酸素欠乏状況は、各組織の微小動脈と細動脈にのみ影響を及ぼすため、血流制御における各メカニズムは局所に限定される。しかし、循環系の微小血管を通る血流が増加すると、より大きな動脈を拡張させる別のメカニズ

ムが同調的に機能する。

微小動脈と細動脈の内皮細胞は弛緩・収縮をおこす様々な物質を合成するが、このうち、内皮由来血管弛緩因子(EDRF)という、血中で6秒の繁栄期をもつ窒素よりなる血管拡張物質が重要な働きをなす。すなわち、急速な血流は動脈・細動脈の内皮細胞へせん断応力を与え、EDRF(窒素)の放出を増加させる。窒素は血管を弛緩させ下流微小血管血流を増加させる。これに伴い、上流動脈血管直径は拡大する。

2-2 長期間コントロール

上記に述べたような血流量の急性コントロールメカニズムの他に、数日～数週間・数ヶ月に及ぶ長期的調整メカニズムが存在し、血管径や血管の数の調整が行われる。これは組織の長期代謝要求が変化する場合に特に重要となる。また、急性コントロール時と同様に、長期間コントロールにおいても酸素は重要な役割を果たす。

血管増生

長期間にわたる局所血流制御メカニズムは主に組織中の血管増生量の変化による。組織の要求を満たすため、組織血管系の物理的再構成が行われる。これは、若い動物や新しい成長組織(癌細胞等)では、急速に起こるが、古い組織や成長後の組織ではゆっくり起こる。激しい運動時に全身血流要求は休息時の6~8倍に増加するが、最長でも数秒間程度である。このとき、筋に必要な栄養素を供給するため、血管増生が生じる。すなわち、血管増生は、血流の平均要求ではなく最大要求により決定される。

内皮血管成長因子

新たな血管の成長・増生因子の多くはペプチドである。特徴的なものとしては、

- ・血管内皮細胞増殖因子(VEGF)
- ・線維芽細胞増殖因子
- ・アンジオジェニン

がある。それぞれ組織から独立して存在する。血管成長(新生)因子形成は、酸素やその他の栄養不足により放出される。一方、ステロイドホルモンのように、血管細胞を分解・消失させる物質がある。このため、血管は増生のみならず、消失による調整も行われている。

側副循環

動脈や静脈が閉塞すると、新たな血管経路が閉塞部位周辺に発達し、血液再供給を可能とする。すなわち、血管閉塞後、閉塞部位の小血管ループの拡張(側副血管の開口)が起こり、閉塞後1~2分で必要血流の1/4まで回復し、側副血管は成長し続け1日以内に必要の1/2まで回復、数日で全て回復する。その後も、側副血管は何ヶ月も成長を続け、単一の大血管にはなることはないものの、多数の側副経路を形成する。

3. 循環の体液制御

体液制御とは、ホルモンやイオンの様な体液に分泌・吸収される物質による制御である。このホルモンやイオンは、①特定の腺でつくられ血液により全身へ運ばれる。または、②局所組織でつくられ局所循環する。主な物質を以下に上げる。

3-1 血管収縮物質

○ノルアドレナリン・アドレナリン

副腎髄質ホルモンである。ノルアドレナリンは特に強力な血管収縮ホルモンである。

アドレナリンはノルアドレナリンより効果は低く、ある組織においては中程度の血管拡張物質として働く。交感神経興奮時に、以下のような制御を行う。

- ・各組織の交感神経末端からノルアドレナリンを放出し、心臓を興奮させ、静脈・細動脈を収縮させる。
- ・副腎の交感神経はノルアドレナリン・アドレナリンを血中に分泌させる。これが全身に循環することで上記と同じ効果が循環系に与えられる。これらは同時に行われ、二重構造の制御を行っている。

○アンジオテンシンII

強力な血管収縮物質で、 10^{-6} gでヒト動脈圧を50 mmHg以上上昇させる。このため、孤立した組織域に分泌された場合、その領域の血流は大幅に低下する。また、多くの小細動脈に同時に働き末梢血管抵抗を増加させるとともに動脈圧を上げる。

○バソプレッシン(抗利尿ホルモン)

下垂体後葉ホルモンの一つで、アンジオテンシンIIより強力な血管収縮物質である。脳視床下部の神経細胞で形成され、神経軸索を通り下垂体後葉へいき、血中へ分泌される。また、尿細管から血中への水分吸収を増加させる。これにより、体液体積制御が行われる。

○エンドセリン

数ナノグラムで強力な血管収縮を行う。21個のアミノ酸からなる大ペプチドである。全血管内皮細胞中に存在し、内皮細胞が損傷を受けることで放出される。このため、血管障害によりエンドセリンが放出さ

れることにより血管収縮が起こり、外傷による動脈からの出血が抑えられる。

3-2 血管拡張物質

○ブラジキニン

キニンと呼ばれる物質は、小ポリペプチドで、血管中や臓器・組織液中で強力な動脈拡張薬として働く。ブラジキニンはその一つで、毛細血管の浸透性を増大させる。局所組織において毛細血管微細孔を拡大させるため浮腫原因ともなる。生合成は、血液の浸軟や組織炎症及び類似的な化学的・物理的影響によりカリクレイン（タンパク質分解酵素）が、血漿や組織液中の α -2-グロブリンからカリジンを放出し、組織酵素によりカリジンからブラジキニンに変換されることによる。酵素カルボキシペプチターゼや変換酵素により不活化されるため活性は数分程度である。

○ヒスタミン

組織損傷や炎症、アレルギー反応により組織より放出される。損傷組織の肥満細胞や血中好塩球に由来する。動脈に対し強力な血管拡張作用を持つ。また、毛細血管孔を増加させることで組織中に液やタンパク質を漏らし、浮腫の原因となる。これらの局所血管拡張と浮腫形成効果はアレルギー反応中に突出して起こる。

3-3 イオン・化学因子による血管制御

多くのイオンや化学因子は、局所組織の血流制御において血管拡張や収縮を行える。しかし、その多くは循環調節に対する影響が小さい。以下に、血流制御に関して有意な特異的効果を持つ物質を上げる。

○カルシウムイオン

カルシウムが平滑筋収縮に影響を与えるため、濃度増加により血管収縮が起こる。

○カリウムイオン・マグネシウムイオン

カリウムイオンやマグネシウムイオンは平滑筋の収縮を抑制するため、濃度が増加により血管拡張がおこる。

○水素イオン

水素イオン濃度の増加すなわち pH の減少は、細動脈拡張させる。逆に、濃度の低下は細動脈を収縮させる。

○陰イオン

血管に有意な効果をもつ陰イオンには、アセテートとクエン酸塩がある。いずれも軽度の血管拡張作用を有する。

○二酸化炭素

多くの組織で濃度増加により血管拡張を起こす。特に脳で顕著に表れる。脳の血管運動神経中枢に働く血中二酸化炭素は間接的であるが影響力が大きい。すなわち、交感神経血管収縮系を通して伝わり、体中の広範囲における血管収縮の原因となる。

以上のように、局所組織血流は様々な物質に関連した、様々なメカニズムに従い、複合的な制御が行われている。特に、酸素欠乏に伴う長期間阻血後におこる反応性充血は、褥瘡発生に深く関わっていると考えられる。

参考文献

1) A.C.Guyton, J.E.Hall, "Textbook of Medical Physiology", ELSEVIER SAUNDERS, 2000.