

生理学ものがたり 第6話 Bohr 効果と呼吸性アシドーシス

滋賀医大名誉教授 北里 宏

肺胞換気が悪ければ動脈血の炭酸ガス分圧 (P_{CO_2}) が上昇し、その結果として動脈血 H^+ 濃度が上昇すると説明されている。なるほど血中の重炭酸イオン濃度が一定に保たれている限り誰かが肺胞腔に炭酸ガスを注入するならば、肺胞壁の毛細血管を流れる血液の H^+ 濃度は上昇するに違いない。しかし他人の肺胞腔に炭酸ガスを注入するような悪戯けをするデーモンは何処にもいない。肺胞腔の炭酸ガスが肺胞毛細血管から拡散してくるもののみ由来する限り、肺胞腔 P_{CO_2} が肺胞毛細血管内の P_{CO_2} を超えることはない。更に、肺胞毛細血管を血液が通過する間に炭酸ガスの発生がなければ、肺胞毛細血管内を流れ下る血液の P_{CO_2} はどこにおいても静脈血の P_{CO_2} より低いということになる。したがって、もしそうであれば、肺胞腔内 P_{CO_2} は決して静脈血の P_{CO_2} レベルを超えてそれ以上には上昇しない。それではどのような場合に肺胞腔の P_{CO_2} が次第に上昇するのであろうか。これに関して、末梢における静脈血の P_{CO_2} は動脈血の P_{CO_2} より 5mmHg ほど高いので、肺に流れ込む静脈血から十分に炭酸ガスが放出されなければ、動脈血の P_{CO_2} 上昇が起こり、動脈血 P_{CO_2} の上昇がまた静脈血 P_{CO_2} の上昇を来し、この循環が肺胞腔 P_{CO_2} の上昇をもたらすと説明することは可能であろう。それはそうとして、健常人では、血液が末梢毛細血管を通過する間に血液 P_{CO_2} は上昇すると共に HCO_3^- 濃度も上昇し、末梢毛細血管に入る前の血液 (動脈血) と通過した後の血液 (静脈血) との間に H^+ 濃度の差は認められない。

肺において起りうる現象を考えてみよう。肺胞腔内のガスと外気との交換が充分でなければ、肺

胞腔内 P_{CO_2} は次第に上昇する。その結果、肺胞毛細血管に流入した血液から肺胞腔へ向かう炭酸ガスの流出は抑制され、肺胞毛細血管を流れ下る間に起こる血液 P_{CO_2} の低下の程度は小さくなり、毛細血管を通り過ぎたときの P_{CO_2} は肺胞腔内 P_{CO_2} が正常であるときに到達していたレベルより高いレベルにとどまる。しかし HCO_3^- 濃度も P_{CO_2} と同じ割合で高いレベルにとどまるならば、肺胞腔内 P_{CO_2} の上昇が血液 H^+ 濃度の上昇を引き起こすことはない。末梢毛細血管通過の前後に血液 H^+ 濃度の差がなく、また肺胞毛細血管を通り過ぎた血液 (動脈血) の H^+ 濃度が肺胞毛細血管に流入する血液 (静脈血) の H^+ 濃度と等しければ、循環血の H^+ 濃度は未来永劫にわたって上昇することも下降することもない。動脈血の H^+ 濃度が上昇するには、肺胞毛細血管を通過する間に HCO_3^- 濃度/ P_{CO_2} 比を静脈血におけるレベルより引き下げる何かが働かなければならない。何が HCO_3^- 濃度/ P_{CO_2} 比を低いレベルに引き下げるのか。肺胞腔内 P_{CO_2} 上昇はこの疑問に答えを与えてくれない。換気不全の際に見られる動脈血の H^+ 濃度上昇を完全に説明するにはこの何かが欠けている。

動脈血 P_{CO_2} 上昇を上記の説明とはまったく異なった観点から考えることを試みよう。血漿には約 27mM もの HCO_3^- が存在する。赤血球内にも HCO_3^- は高濃度に存在する。血液に高濃度の HCO_3^- が存在する条件下では、肺胞毛細血管を流れる血液に H^+ 生成を来たす現象が起こると、肺胞腔に炭酸ガスを持ち込まなくても肺胞毛細血管を流れる血液の P_{CO_2} は上昇する。このことからアシドーシス発生機構の話は始まる。この場合、血液

が肺胞毛細血管を流れ下るうちに H⁺ の生成が止むと、炭酸ガスの発生は停止する。炭酸ガス発生が増加しているときに上昇した P_{CO₂} は炭酸ガスの流出と共に低下し、最終的には肺胞腔内 P_{CO₂} と等しくなり、肺胞毛細血管を通り過ぎた頃には血液の P_{CO₂} は肺胞腔内 P_{CO₂} と等しくなるまで低下する。ところで、もし肺胞毛細血管から肺胞腔へ向かう炭酸ガスの流出が阻害されていれば、肺胞毛細血管を流れ下る血液の P_{CO₂} は高いレベルに留まると共に H⁺ 濃度も高い値に留まる。すなわち、肺胞毛細血管を血液が流れ下る間に H⁺ が生成する状況下では、炭酸ガス流出の阻害が動脈血として肺から出て行く血液の H⁺ 濃度を上昇させる大きな要因となる。換気不全は炭酸ガス流出を阻害する大きな要因の一つである。今回は肺胞毛細血管内の H⁺ 生成を起こすものは何かという点を考えてみることにしよう。

1. 酸素の特性——H⁺濃度と見かけの酸素親和性

血液の H⁺ 濃度を考える前に、酸と酸素の一般的な性質を概観してみることにする。酸は、水に溶けて H⁺ と陰イオンに解離する物質である。この解離の傾向が大きいものを強酸といい、解離の傾向が小さいものを弱酸という。酸としての強さはその分子を構成している酸素原子の数に関係している。分子を構成する特定の原子に酸素が結合するとその分子は酸に変化する。酸素にはこの性質があるので、この元素に“酸の素”、酸素 (oxygen, Sauerstoff)、と言う名前が与えられたことを今一度思い起こして欲しい。くどいようではあるが、次に 2, 3 の例を示すことにしよう。

炭素から炭酸の生成：



硫黄から亜硫酸の生成：



エタノールから酢酸の生成：



また、既に酸である物質に更に酸素が結合すると酸としての強さが更に強くなることも知られている。

亜硫酸は硫酸になる：



亜硝酸は硝酸になる：



私たちが通常特に意識することなく用いている酸素という元素名は 18 世紀後半から 19 世紀のはじめにかけて、つまりフランス革命を中心に時代が大きく変化し始めた頃、“酸っぱい (oxy, sauer)” を表す語と“素あるいは素材 (gen, Stoff)” を表す語からつくられ、用いられるようになったのである。酸素のこの性質の解明から、その後の原子核をめぐる電子軌道についての研究、更に量子力学へと発展していった経過を思い起こす人もいるかもしれない。そのような人がいれば幸いである。

Hemoglobin も酸素と結合すると酸になる。20 世紀の初頭、C. Bohr はウマの血液について各酸素分圧における酸素含有量を測定し、炭酸ガス分圧を高くすると酸素飽和度曲線が右方に移動することを報告した。発見者の名に因んで Bohr 効果と呼ばれるこの現象は、hemoglobin も酸素と結合すると酸になることを示唆するものである。実際、hemoglobin 溶液の H⁺ 濃度を高くすると酸素飽和度曲線は右方に移動し、逆に H⁺ 濃度を低くすると酸素飽和度曲線は左方に移動する。

Hemoglobin 分子のアロステリック蛋白としての振舞いは、ひとまず横に置いておき、各サブユニットと酸素との結合に及ぼす H⁺ 濃度の影響を考えてみることにしよう。Hemoglobin 分子のサブユニットと酸素との結合とその結果を化学式を用いて表すと次のようになる。



Hm はサブユニットを示す。酸素と結合していないサブユニット (H · Hm) を deoxyheme と呼ぶことにし、酸素と結合しているサブユニットを

oxyheme と呼ぶことにする。Deoxyheme は酸としての性質を持たない。これに対して oxyheme は弱酸としての性質を持っている。溶液の H^+ 濃度が上昇すると、上記の反応式では反応は deoxyheme が増加する方向に傾く。弱酸である oxyheme には解離していない状態 ($H \cdot HmO_2$) と解離した状態 (HmO_2^-) とがある。すなわち、

$$[oxyheme] = [H \cdot HmO_2] + [HmO_2^-]$$

各サブユニットの酸素飽和度と酸素分圧との関係はつぎのようにして求められる。Deoxyheme と酸素との結合反応の平衡定数 K_{ox} は次のように定義され、

$$K_{ox} = \frac{[H \cdot Hm] P_{O_2}}{[H \cdot HmO_2]} \quad (1)$$

また、酸としての oxyheme の解離定数 K_A は次のように定義される。

$$K_A = \frac{[HmO_2^-][H^+]}{[H \cdot HmO_2]} \quad (2)$$

サブユニット溶液の酸素飽和度 Y は次のように定義されるので、

$$Y = \frac{[H \cdot HmO_2] + [HmO_2^-]}{[H \cdot Hm] + [H \cdot HmO_2] + [HmO_2^-]} \quad (3)$$

(3) 式に (1) 式および (2) 式を代入すると、各酸素分圧における酸素飽和度と H^+ 濃度との関係を示す式を得る。

$$Y = \frac{1}{\frac{1}{\left(1 + \frac{K_A}{[H^+]}\right)} \frac{K_{ox}}{P_{O_2}} + 1} \quad (4)$$

サブユニットの酸素親和性はサブユニットの半数が酸素と結合するときの酸素分圧 (P_{50}) をもって表されるので、(4) 式から次の関係が導き出せる。

$$P_{50} = \frac{K_{ox}}{1 + \frac{K_A}{[H^+]}} \quad (5)$$

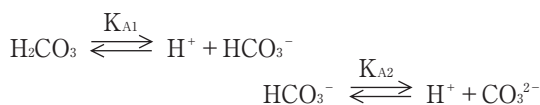
すなわち、 H^+ 濃度の低い領域ではサブユニットの P_{50} は K_{ox} より小さいが、 H^+ 濃度の上昇と共に P_{50} は K_{ox} に近づくことを示している。なお、 P_{50} で表されるものを '見かけの' 酸素親和性と呼ぶことにする。この見かけの酸素親和性の変化は

hemoglobin 分子の構造変化に基づくものではなく、サブユニットに酸素が結合するとサブユニットが弱酸に変化することに基づく現象である。酸素と結合していないサブユニットは酸ではないが、酸素と結合したサブユニットは弱酸であるが故に、 H^+ 濃度の上昇によって酸素化されたサブユニットの酸としての解離が抑制されるとサブユニット全体に占める oxyheme の割合は低下する。これが見かけの酸素親和性の低下である。

2. 複数の解離定数を持つ酸

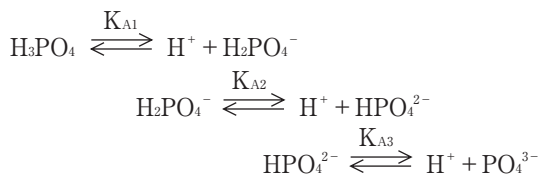
複数の水素原子を持つ酸は次のように何段にもわたって解離する。

炭酸の場合：



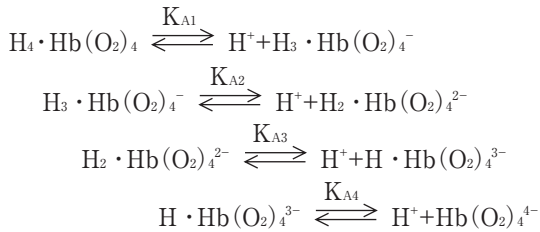
酸としての解離定数の対数から負符号を取り去ったものを pK_A といい表す。これは pH に類似した概念である。25°C における炭酸の pK_{A1} の値は 6.35 であり、 pK_{A2} のそれは 10.32 である (理科年表 東京天文台、丸善)。

3段階に解離する磷酸の場合：



25°C における pK_{A1} 、 pK_{A2} 、 pK_{A3} の値はそれぞれ 2.14、7.19、11.74 である (理科年表)。しかし体温である 37°C においては、 $pK_{A1}=2.15$ 、 $pK_{A2}=6.82$ 、 $pK_{A3}=11.74$ であり (ハーパー・生化学)、正常の血液 (pH7.4) では磷酸イオンのほぼ 80% は HPO_4^{2-} の形になっているであろう。

Hemoglobin は 4つのサブユニットからなっている (完全に酸素化された hemoglobin を $H_4 \cdot Hb(O_2)_4$ と書くことにする)、この状態にある hemoglobin 分子は次のように酸として 4段階にわたって解離すると考えられる。



脱酸素 hemoglobin が完全に酸素化されると、pH7.4 付近の溶液中では hemoglobin 1 分子当たり約 2 個の H⁺ が遊離してくると報告されている (Kilmartin, J.V. & Rossi-Bernardi, L.: *Physiol. Rev.* **53**: 836–890, 1973). このことから酸素化 hemoglobin の K_{A1} および K_{A2} は血液の H⁺ 濃度よりかなり高いところすなわち酸性領域に位置すると考えて間違いあるまい。言い換えると pK_{A1} および pK_{A2} の値は血液の pH よりかなり低い領域にあり、pK_{A3} および pK_{A4} は血液の正常 pH 付近あるいはよりアルカリ側に位置しているようである。

酸素との結合に関して、各分子には 5 つの状態がありうる。すなわち、酸素が全く結合していない状態、1 分子の酸素が結合している状態、2 分子の酸素が結合している状態、3 分子の酸素が結合している状態、および 4 分子の酸素が結合している状態である。これらの状態のうち酸素と全く結合していない hemoglobin は 2, 3-DPG と結合しており、酸素に対する親和性が低い T 状態にある。これが脱酸素 hemoglobin である。酸素化が進行するにしたがって、T 状態から R 状態に変化する。酸素分圧の変化に従ってこれらの状態にある hemoglobin 分子の占める割合がどのように変化するかを前回示した Monod-Wyman-Changeux 風モデルを用いて計算した。その結果を図 1 に示す。

Hemoglobin 分子の K_{A1}, K_{A2}, K_{A3}, K_{A4} のそれぞれの値は hemoglobin 分子の酸素化状態ごとに異なるはずであるが、私の文献検索能力の貧弱さからこの件に関する報告に遭遇していない。おそらく、酸素化の状態が低下するにしたがって、これらの値はよりアルカリ側に移動するであろう。酸素と全く結合していない hemoglobin すなわち脱酸素 hemoglobin では K_{A1}, K_{A2}, K_{A3}, K_{A4} の値全ては血液の pH より 2pH 以上アルカリ側に位

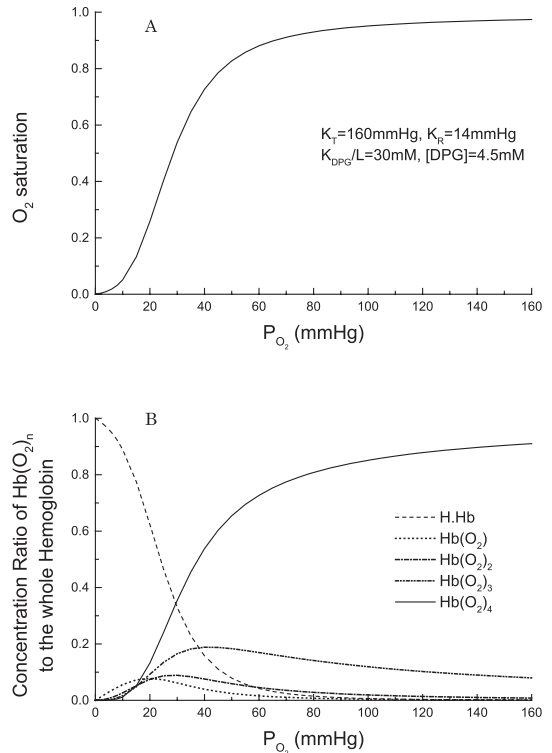


図 1. Hemoglobin 溶液の酸素飽和度および各酸素化状態にある hemoglobin の濃度の酸素分圧依存性。A は酸素飽和度と酸素分圧 (P_{O₂}) との関係、B は種々の酸素化状態にある hemoglobin の濃度 (全 hemoglobin 量に対する割合) と P_{O₂} との関係を示す。酸素と全く結合していない hemoglobin を H · Hb, 1 分子の酸素と結合している hemoglobin を HbO₂, 2 分子の酸素と結合している hemoglobin を Hb(O₂)₂, 3 分子の酸素と結合している hemoglobin を Hb(O₂)₃, 4 分子の酸素と結合している hemoglobin を Hb(O₂)₄ というように表す。上記のグラフに示した値は第 5 話の Monod-Wyman-Changeux 風アロステリック・モデルを用いて計算したものである。KT = 160mmHg, [DPG] = 4.5mM, KDPG/L = 30mM, KR = 14mmHg である (式については第 5 話を見ていただきたい)。

置しているであろう。すなわち、4 つの結合部位全てに H⁺ が結合し、hemoglobin 分子は荷電を失い、電気的に中性の状態になっていると思う。

3. 末梢毛細血管において炭酸ガスに働く力

肺から呼出される炭酸ガスの量を肺において取り込まれた酸素の量で割ったものは呼吸商 (Respiratory Quotient, RQ) あるいは Respiratory Exchange Ratio (RE) と呼ばれる。生体内において糖のみが ATP 合成のエネルギー源として燃焼していれば、 $RQ=1$ である。しかし、蛋白のみが燃焼している場合には $RQ=0.801$ となる。

蛋白質 1g が燃焼した際に消費する酸素の量は平均 5.93l/g 蛋白であり、発生する炭酸ガスの量は 4.75l/g 蛋白である。

また、脂質のみが燃焼している場合には RQ の値は平均 0.71 である。人間の体内においては、糖の他に蛋白質および脂質も燃焼しているので、米国での RQ の平均値は 0.825 である。日本人の場合、燃焼する蛋白質および脂質は米国人と較べて少ないと考えられるので、0.85 程度であろう。つまり、肺胞毛細血管壁を貫いて肺胞腔から毛細血管内に流入する酸素の量を 1 とすると、毛細血管から肺胞腔へ出て行く炭酸ガスの量は 0.85 程度であろう。

動脈血における酸素分圧 (P_{O_2}) は約 95mmHg であり、組織の P_{O_2} は約 40mmHg である。大動脈から細動脈を経て末梢毛細血管に流入した血液の P_{O_2} が組織の P_{O_2} より高いので、酸素は毛細血管から組織に向かって出て行き、血液が毛細血管内を流れ下るにしたがって、その血液中の P_{O_2} は次第に低下する。一方、炭酸ガスは組織から毛細血管内に流入する。安静時において末梢の全組織において消費される酸素の量は肺において取り込まれた酸素の量に等しく、組織において発生した炭酸ガスの量は肺から呼出される炭酸ガス量に等しい。つまり、末梢毛細血管壁を貫いて組織から毛細血管内に流入した炭酸ガスの量は血液から組織は出ていった酸素の量の 0.85 である。ところで、末梢毛細血管の最も動脈側においても毛細血管内外の P_{CO_2} 差は僅か 5mmHg にしか過ぎない。これは組織毛細血管内外の P_{O_2} 差の 1/11 である。この僅かな分圧差のもとでも酸素とほぼ同量の (細かく言うと 0.85 倍) 炭酸ガスが組織から毛細血管に移行できるのは毛細血管壁の炭酸ガスに対する透

過性が酸素に対する透過性の約 20 倍も高い事に因ると多くの書籍に書かれてある (この事についても再検討が必要であろう)。なるほど炭酸ガスに働く力が一定である限り、単位時間に移動する炭酸ガスの量は透過性に比例する。しかし、駆動力であるところの分圧差も時間と共に変化する条件下では、透過性の高さは毛細血管内炭酸ガス分圧が平衡値に達する変化の速さを説明しうるだけである。なお、変化の速さは時定数 (炭酸ガスの新たな発生・消滅がない条件下で、分圧差が最初の分圧差の $1/e$ になるまでに要する時間) で表される。言い換えると、毛細血管壁の炭酸ガス透過性の高さは変化の速さを説明するものであり、炭酸ガスの移動量を説明するものではない。

動脈血および静脈血の酸素含有量から、血液が毛細血管を通過する間に組織に放出される酸素の量は $6mlO_2/dl$ 血液と計算される。したがって、組織から毛細血管内に移行した炭酸ガスの量は $5.1ml/dl$ 血液近辺であろうと考えられる。この値を水あるいは血漿に溶け込む炭酸ガスの量と比較してみよう。40℃ の水に溶け込む炭酸ガスの量は $0.53cm^3CO_2/cm^3$ 水/atm と理科年表に記載されている。これを炭酸ガス分圧 1mmHg 当たり水 1dl に溶け込む炭酸ガスの量に換算すると、 $0.0697mlCO_2/dl$ 水/mmHg となる (水に溶け込んだ炭酸ガスの大部分は H_2CO_3 の形になっていると考えられる)。血液が末梢毛細血管内を通過する間に P_{CO_2} は 45mmHg に上昇する。この P_{CO_2} 上昇から、水に溶け込んでいる炭酸ガスの増加分を計算すると、 $0.35ml/dl$ 水となる。この値は毛細血管に流入したと考えられる炭酸ガス量の約 7% であり、余りにも小さい。このことは毛細血管内に流入した炭酸ガスが最早炭酸ガス分子あるいは H_2CO_3 の形とは異なる形に変化していることを強く示唆している。

ここで hemoglobin の性質をもう一度振り返って見よう。 P_{O_2} が 95mmHg である動脈血においては、酸素飽和度は 98% である。図 1 に示した例では $P_{O_2}=95mmHg$ において酸素飽和度は 96% であり、1つの分子の4つのサブユニットの全てが酸素と結合している状態になっている hemoglo-

bin 分子 (Hb (O₂)₄ と書くことにする) すなわち酸素化 hemoglobin は全 hemoglobin 分子の約 85% と推定される。全てのサブユニットが酸素と結合している hemoglobin 分子はかなり強い酸と考えられる。酸である酸素化 hemoglobin は pH7.4 である血漿では H⁺ と陰イオンに解離する。また、酸素と全く結合していない hemoglobin (Hb と書くことにする)、すなわち脱酸素 hemoglobin、が全 hemoglobin 中に占める割合は動脈血では殆ど 0% である。末梢血管に流入した動脈血は毛細血管を流れ下るうちに酸素を放出して静脈血に変化した時点では Hb(O₂)₄ は約 50% に減少し、酸素と全く結合していない hemoglobin は 16% 程度に増加する (図 1B 参照)。Hb(O₂)₄、Hb(O₂)₂、および Hb(O₂)₃ は何れも動脈血から静脈血に変化する過程において増加する (図 1B)。酸素を完全に放出した hemoglobin は最早酸ではない。つまり、酸素化 hemoglobin が脱酸素 hemoglobin に変化する過程において血液中の H⁺ は脱酸素 hemoglobin に結合する。その結果、血液中の H⁺ 濃度が一時的に低下し、次の反応が右方向は進行する。



言い換えると、酸素化 hemoglobin の脱酸素化は HCO₃⁻ 濃度を上昇させ、血液の P_{CO₂} を低下させるように働く。Hemoglobin 分子の脱酸素化の急激な進行は先に Bohr 効果の説明の際に述べた見かけの酸素親和性の低下と異なり、アロステリック効果によるものである。すなわち、この現象は hemoglobin 分子の酸素親和性自体の低下に由来するものである。

末梢毛細血管に流入した血液が流れ下るにしたがって、血液の P_{O₂} が次第に低下し組織の酸素分圧と等しくなると、酸素化 hemoglobin から脱酸素 hemoglobin への変化はもはや起こらなくなり、それと共に血液中の H⁺ の消滅という現象は停止するので、P_{CO₂} の低下と言う現象は起こらなくなる。P_{CO₂} の低下がおこなわれれば、組織毛細血管を流れる血液が静脈に出る頃には、血液の P_{CO₂} の値は組織の P_{CO₂} の値と等しくなるまで上昇し、炭酸ガスの流入は止まる。ところで、正常なヒトでは静脈血と動脈血との間に H⁺ 濃度の差は殆ど

見られない。このことは毛細血管を通過中の血液に流入した炭酸ガスから生じた炭酸の H⁺ は殆どすべて脱酸素 hemoglobin と結合することを示している。

以上まとめると、酸素を放出した hemoglobin は酸としての性質を失い H⁺ と結合するので、毛細血管から酸素が組織に放出されると、血液の P_{CO₂} は低下あるいは低いレベルにとどまる。一方、低レベルに維持された毛細血管内 P_{CO₂} は組織から毛細血管内へ向かう炭酸ガスの移動を促進する。毛細血管内に流入した炭酸ガスの大部分は炭酸となり、炭酸は H⁺ と HCO₃⁻ に解離する。炭酸から解離した H⁺ は新たに生じた脱酸素 hemoglobin と結合する。したがって、酸素化 hemoglobin が次々と脱酸素 hemoglobin に変化する限り、毛細血管内 P_{CO₂} は低く保たれ、このことが組織から血液に向かう大量の炭酸ガス流入を可能としている。また以上の効果に加えて、流入した炭酸ガスの一部が炭酸ガス分子のまま脱酸素 hemoglobin と結合することも大量の炭酸ガス流入を可能としているであろう。

Bohr 効果は、H⁺ 濃度の上昇が見かけの酸素親和性の低下を介して酸素化 hemoglobin からの酸素の放出を促進する現象である。脱酸素 hemoglobin が次々と発生する条件下では血管外から流入した炭酸ガスから生じた炭酸の解離に由来する H⁺ の量は脱酸素 hemoglobin と結合する H⁺ を補う程度であり、血液の H⁺ 濃度の上昇を来すほどではない。したがって、Bohr 効果と呼ばれる血液の酸素放出に及ぼす効果は曾て考えられていたほど大きくない。血液の酸素・炭酸ガス運搬能に及ぼす寄与は Bohr 効果よりむしろ Holdane 効果と呼ばれる現象の方が大きい。Holdane 効果は、酸素分圧が低い領域において血液に移行する炭酸ガスの量が増加する現象である。この現象は酸素化 hemoglobin が酸素を放出すると酸ではなくなり、電気的に中性の分子に変化するという hemoglobin 固有の性質を基づくものである。また電気的に中性の分子に変化するからこそ、分子状の炭酸ガスと結合しうるのである。

ここで正常な血液の pH がややアルカリ性に傾

いていることについて、少し考えてみなければならない。血漿の pH は 7.4 であり、炭酸の pK_A より遙かに高い。37°C における炭酸の pK_A の値は 6.1 とされている (H.A. Harper et al.: Review of Physiological Chemistry, Lange Medical Publications)。また、血液中の H_2CO_3 濃度と P_{CO_2} との間には比例関係が認められる。この比例定数 K_{CO_2} の 37°C における値は $0.0301 \text{ mM/mmHg} P_{CO_2}$ である。炭酸ガス分圧が 45 mmHg であるとき、これと平衡する血漿中の H_2CO_3 の濃度は 1.35 mM と計算され、この H_2CO_3 濃度と血漿の H^+ 濃度 ($10^{-7.4} \text{ M}$) に平衡する HCO_3^- の濃度は、次の式から、

$$K_A = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \quad (6)$$

28 mM と計算される。この値は静脈血について得られた実測値と一致する。血漿中の HCO_3^- 濃度は H_2CO_3 濃度のほぼ 21 倍である。 HCO_3^- がこのように高い値であることには、胎児期に母体の細胞外液が胎児に移行することの他に、出生後の腎尿細管における Na^+/H^+ 交換輸送も関与していると考えられる。なお、上式の右辺および左辺を対数で表し、整理したものが Henderson-Hasselbalch の式である。Henderson-Hasselbalch の式は平衡状態における濃度関係を示すものであって、因果関係を示すものではない。

4. 肺泡毛細血管内を流れる血液の酸素化に伴う炭酸ガス分圧の上昇および動脈血の pH

血液が肺泡毛細血管を通過する間に肺泡毛細血管内を流れる血液の P_{O_2} は 40 mmHg から 95 mmHg まで大きく上昇するに対してこの血液の P_{CO_2} は 45 mmHg から 40 mmHg に低下するに過ぎない。通常の代謝状態では、肺泡毛細血管を血液が通過する間に肺胞腔から流入した酸素の 0.85 倍の炭酸ガスが血液から肺胞腔へ出ていっている。肺泡毛細血管に流入する酸素と流出する炭酸ガスの量にあまり大きな違いはないにもかかわらず、どうして血液における P_{CO_2} の変化は P_{O_2} の変化と較べてこのように小さいのか。ここに呼吸性アシドーシス発生の機構を知る鍵がある。

a) 正常な状態における定常的なガス交換

1 分間の呼吸数は 12-16 回であるので、1 回の換気に要する時間は約 4 秒である。このうち吸息に要する時間は約 1 秒であり、残りの時間は肺に吸気が留まっている時間および呼息に要する時間である。肺泡毛細血管を血液が通過するに要する時間は 4-5 秒であるので、1 回の呼吸の度に肺泡毛細血管内の血液は 1 度入れ替わることになる。外界から気道を通り、気道に残存する呼気を混ざりながら肺胞に達した吸気の P_{O_2} は約 120 mmHg であり、またその P_{CO_2} は 15 mmHg 程度である。肺胞腔内 P_{O_2} は時間と共に 95 mmHg にまで低下する (肺胞腔に達した吸気の P_{O_2} の低下分は約 25 mmHg である)。一方、炭酸ガスは分圧差にしたがって肺泡毛細血管内から肺胞腔へ出て行き、時間と共に肺胞腔内の P_{CO_2} は約 40 mmHg にまで上昇する (肺胞腔に達した吸気の P_{CO_2} の上昇分も約 25 mmHg である)。もし肺泡毛細血管内において炭酸ガスの発生がなければ、肺胞腔内炭酸ガス分圧があまり上昇しないうちに肺泡毛細血管内 P_{CO_2} は低下してしまい、炭酸ガスの毛細血管からの流出は急速に停止に至る筈である。肺泡毛細血管に血液が流入した時点において、肺胞腔内 P_{O_2} は血液の P_{O_2} より遙かに高い。この大きな P_{O_2} 勾配にしたがって酸素は肺胞腔から肺泡毛細血管に急速に流入し、毛細血管内を流れる血液に含まれる脱酸素 hemoglobin を酸素化 hemoglobin に変化させる。酸素化 hemoglobin は酸であるので、 H^+ と陰イオンに解離する。 H^+ は血液中の HCO_3^- と結合して炭酸ガスを発生させ、 P_{CO_2} を上昇させるように作用する。脱酸素 hemoglobin の酸素化が進行する限り、炭酸ガス発生が持続するので、肺泡毛細血管内の P_{CO_2} は高いレベルに維持されることになる。これが肺胞腔へ向かう持続的な炭酸ガスの流出を可能としている。更に、肺泡毛細血管内における単位時間の炭酸ガス発生量が流出量より多ければ、肺泡毛細血管内を血液が流れていく過程において一時的に P_{CO_2} が静脈血 (肺泡毛細血管に流入した血液) の P_{CO_2} を上回ることさえあるだろう。

肺泡毛細血管に流入した血液に含まれる脱酸素 hemoglobin が全て酸素化されてしまうと、新たな

炭酸ガスの発生は最早おこらない。新たな炭酸ガスの発生が停止した後も毛細血管から炭酸ガスがなお肺胞腔内に流出し続けているあいだ、血液 P_{CO_2} は肺胞腔内 P_{CO_2} に等しくなるまで低下する。しかしその低下の程度は小さい。というのは、脱酸素 hemoglobin の酸素化が進行しているあいだ毛細血管内 P_{CO_2} は高く保たれ、大量の炭酸ガスが肺胞腔内に流入しており、脱酸素 hemoglobin の酸素化が終了した時点においては、肺胞腔内 P_{CO_2} は既に 40mmHg 近くにまで上昇しているからである。このことが動脈血と静脈血の P_{CO_2} 差が小さいことの理由である。

正常な状態では、末梢組織において発生した炭酸ガスは末梢毛細血管内において炭酸となり、 H^+ と HCO_3^- に解離する。炭酸の解離から生じた H^+ は酸素化 hemoglobin から変化した脱酸素 hemoglobin と結合し、 HCO_3^- は血漿中に残る。この血液が肺胞毛細血管に送られ、ここで脱酸素 hemoglobin の酸素化に伴って再び H^+ が解離し、この H^+ が血漿中の HCO_3^- と結合して炭酸ガスとなって肺胞腔内へ出るので、末梢毛細血管入口から肺胞毛細血管出口に到るまで HCO_3^- の増減は差し引きゼロであり、動脈血の HCO_3^- 濃度は変化しない。

b) 定常的な呼吸性アシドーシス

肺胞腔内ガスと外気との交換が阻害されると、気道に残存している呼気の割合の高いガスを吸い込むことになり、肺胞に到達する吸気の P_{CO_2} は上昇すると共に P_{O_2} は低下する。吸気の P_{CO_2} が上昇し肺胞腔内の P_{CO_2} が上昇すると、肺胞毛細血管から肺胞腔に向かう炭酸ガスの移動量が減少する。一方、hemoglobin の酸素飽和度曲線はそのアロステリックな性質から S 字状であり、 P_{O_2} が 60 mmHg に低下しても酸素飽和度は 90% 近い (図 1A)。このことは換気不全の状態であっても脱酸素 hemoglobin の酸素化は大きな影響を受けないことを意味する。肺胞腔内 P_{CO_2} が高い状態であっても脱酸素 hemoglobin の酸素化に伴って解離してくる H^+ の量には大きな変化はない。解離してくる H^+ の量に大きな変化がなければ、発生する炭酸ガスの量にも大きな変化はない。したがって肺胞

毛細血管から肺胞腔に向かう炭酸ガスの流出量が減少している状況下では、血中 P_{CO_2} は次第に上昇すると共に H^+ 濃度も上昇する。血中 P_{CO_2} の上昇にともなって炭酸ガスに働く力は次第に増大し、炭酸ガスの流出量は増大する。炭酸ガスの流出量が発生量と等しくなると、血中 P_{CO_2} も H^+ 濃度も高いレベルに達したまま定常的な状態となる。この状態、すなわち血液の P_{CO_2} が高く、 H^+ 濃度が高い状態が呼吸器に障害がある場合に見られる呼吸性アシドーシスである。動脈血の H^+ 濃度の上昇は大動脈小体および頸動脈小体の H^+ 受容器いわゆる P_{CO_2} 受容器において検出され、 H^+ 濃度はパルス頻度 (活動電位発生頻度) に変換され、呼吸中枢に信号は送られる。大動脈小体および頸動脈小体から送られるパルスの頻度上昇は呼吸運動の促進をもたらす。慢性の呼吸器疾患に罹患している場合、動脈血の P_{CO_2} が 60mmHg 以上に上昇し、動脈血 pH が 7.2 にまで低下していることも希ではない。また、呼吸性アシドーシスにおいては動脈血 P_{O_2} が 50mmHg 以下に低下することもある。呼吸器疾患の際に認められる呼吸性アシドーシスは定常的なアシドーシスである。肺における換気が改善されない限り、アシドーシスの状態は持続する。

c) 一時的な呼吸性アシドーシス

呼吸器に障害がなくても一時的に呼吸性アシドーシスの状態に陥ることがある。急に走り出した場合を考えてみることにする。まず、急に走り出した当初の状態を考えてみよう。筋および筋の運動を制御する神経系における酸素消費が増大すると、静脈血の hemoglobin 中に占める脱酸素 hemoglobin の割合が増加する。大量の脱酸素 hemoglobin を含む静脈血が肺胞毛細血管に流入すると、大量の脱酸素 hemoglobin が酸素と結合して酸素化 hemoglobin に変化する。静脈血の脱酸素 hemoglobin が多いほど、その酸素化から新たに解離してくる H^+ は多い。大量の H^+ が血中に出現する結果、大量の炭酸ガスが発生する。肺胞毛細血管内の炭酸ガスは急速に肺胞腔内に出て行き、呼吸の促進が未だ起こっていないとき、特に息を止めて走り出した場合、肺胞腔内の P_{CO_2} は上昇し P_{O_2} は低下する。やがて肺胞腔内 P_{O_2} の低下と共に動

脈血酸素飽和度も次第に低下する。動脈血の酸素飽和度の低下は静脈血酸素飽和度の低下を加速する。肺胞腔 P_{O_2} の低下に因って肺胞毛細血管における脱酸素 hemoglobin の酸素化が充分でなくなれば、酸素化の際に解離してくる H^+ の量は次第に少なくなる。毛細血管を通過する間に起こる血液 H^+ 濃度の上昇が極めて小さければ、動脈血の H^+ 濃度上昇は極めて小さく、したがって大動脈小体および頸動脈小体の H^+ 受容体から呼吸中枢に送られる信号の頻度に変化は殆ど起こらない。すなわちこの場合、酸素消費は増大しているが、呼吸の促進は起こらない。これが急激な運動を始めた初期の状態である。この間、末梢組織には循環血に未だ充分にある酸素化 hemoglobin から酸素が供給される。静脈中の酸素飽和度が安静時のレベルより低下していく時期が酸素負債と呼ばれた状態にある時期である。

急激に走り出しても呼吸運動の促進は直ちに起こるものではないことを大抵の人は経験しているであろう。乗らなければならない電車の到着時刻が近づいたとき、走る。そして電車に間に合い、やれやれと思った途端に少しづつ呼吸が大きくなり、遂に大きな呼吸に至る。一旦この呼吸が始まると中々安静時の呼吸に戻るものではない。酸素消費が大きいときに呼吸の促進が起こらなければ、動脈血 P_{O_2} の低下は更に進行する。動脈血の P_{O_2} が 60mmHg 程度に低下すると、大動脈小体および頸動脈小体の酸素受容器にパルスが発生し、反射的に大きな吸息が起こる。一旦、吸息が起こると肺胞腔 P_{O_2} が上昇し、それと共に毛細血管内の P_{O_2} が上昇する。肺胞毛細血管内の P_{O_2} の上昇は今まで滞っていた脱酸素 hemoglobin の酸素化を急速に進行させる。その結果、新たに生成した酸素化 hemoglobin から大量の H^+ が解離してくることになる。あるいは意識的に呼吸を始めた場合も同様である。一旦肺胞毛細血管を流れ下る血液において大量の H^+ が解離してくると、大動脈小体および頸動脈小体の H^+ 受容器からの信号は増加し、呼吸の促進が起こる。肺胞腔内 P_{O_2} の上昇に伴って、脱酸素 hemoglobin の酸素化が加速され、もっと多くの H^+ が解離し、これが血中 H^+ 濃度を

押し上げ、呼吸運動はさらに激しくなる。このようにして促進された呼吸運動は、動脈血 H^+ 濃度が正常レベルに戻るまで、続く。この大きな呼吸が起こっている時期が呼吸性アシドーシスに陥っている時期である。この時期では如何に呼吸を抑えようとしても押さえ切れない。

激しい運動を止めると、末梢組織において増大していた酸素消費が安静時のレベルに戻り、静脈血の酸素飽和度が安静時のレベルにまで次第に上昇してくる。肺胞毛細血管においては、肺胞毛細血管に流入する血液すなわち静脈血の酸素飽和度が上昇するにつれて、脱酸素 hemoglobin の酸素化の際に解離してくる H^+ が減少する。解離してくる H^+ が減ると、今まで高いレベルにあった血液 H^+ 濃度は低下する。動脈血の H^+ 濃度が低下すると、大動脈小体および頸動脈小体の H^+ 受容器から呼吸中枢に送られるパルスの頻度が低下し、呼吸は安静時の状態に戻る。これが運動後の回復の過程である。

d) 代謝性アシドーシス

糖尿病の末期に深い大きな呼吸が持続することがある。この特徴的な呼吸は Kussmaul 呼吸と呼ばれる。この呼吸が現われるとき、血漿中の HCO_3^- は 15mM 以下にも低下している。血液 pH は 7.1 に低下し、昏睡におちいり死亡することが多い。

糖尿病は筋および脂肪細胞のグルコース取込みに異常がある疾患である。筋および脂肪細胞の細胞膜に特徴的なグルコース輸送蛋白がある。この膜蛋白は分子生物学的手法を用いて同定されており、GLUT-4 と呼ばれる。細胞外のグルコースは輸送担体に乗って細胞内に流入し、細胞内において消費される。GLUT-4 のグルコースに対する親和性は高く、細胞外液のグルコース濃度が空腹時のレベルにあっても、GLUT-4 は飽和状態にある。細胞内に流入するグルコースの量は輸送担体の細胞外側界面におけるグルコース飽和度と細胞内側界面におけるグルコース飽和度の差および輸送担体の密度との積に比例する。筋および脂肪細胞では担体が飽和状態に近いので、流入するグルコースの量は輸送担体の密度にのみ依存することにな

る。健常人では、血中グルコース濃度(血糖値)が上昇すると、血中インスリン濃度が上昇する。筋細胞および脂肪細胞表面のインスリン受容体にインスリンが結合すると、これら細胞の細胞膜におけるグルコース輸送担体の数が増加する。しかし、血糖値が上昇しても筋および脂肪細胞の細胞膜上のグルコース輸送担体が増加しなければ、これらの細胞に流入するグルコース量は増加せず、糖の取込みに関しては血糖値とは無関係に常に飢餓状態にある。この状態はこれらの細胞に深刻なエネルギー不足という状態をもたらすと共に、細胞外にグルコースが過剰に存在する状況をもたらす。細胞外にグルコースが過剰に存在する状態が高血糖状態である。血糖値が上昇しても筋および脂肪細胞の細胞膜におけるグルコース輸送担体密度が上昇しない疾患が糖尿病である。

肝細胞の細胞膜にも特有のグルコース輸送担体がある。この膜蛋白も分子生物学的に同定されており、GLUT-2と呼ばれる。GLUT-2のグルコースに対する親和性は低い。細胞外グルコース濃度が上昇すると、それに比例してこの輸送担体の細胞外側界面におけるグルコース飽和度が上昇するので、肝細胞内に流入するグルコースの量は細胞内外のグルコース濃度差に比例する。細胞外グルコース濃度が上昇すると流入するグルコースの量が増加し、その結果、細胞内グルコース濃度は上昇する。血糖値の高い状態が持続すると、肝細胞ではグルコース濃度が上昇した状態が持続し、脂質合成は盛んとなり、合成された脂質の大半は循環血に出て行く。循環血の脂質は脂肪細胞および筋に取り込まれ、特に筋細胞では脂質は分解されてacetylCoAとなり、acetyl基はTCAサイクルに流入し、エネルギー源として消費される。過剰に分解された脂質から生じたacetylCoAからacetoacetic acidおよび β -hydroxybutiric acidが生じる。筋に発生したこれら有機酸は細胞外に出る。有機酸の解離の結果生じた H^+ は血中の HCO_3^- と結合し、静脈血の P_{CO_2} を上昇させる。肺泡毛細血管では、脱酸素hemoglobinの酸素化とともに発生

した炭酸ガスに加えて末梢組織において発生した有機酸に由来する H^+ と血漿 HCO_3^- との結合から生じた炭酸ガスが肺胞腔内へ出て行くので、動脈血の HCO_3^- 濃度は時間と共に次第に低下する。ところで、血漿中に充分量の HCO_3^- が存在する限り、動脈血の H^+ 濃度は正常範囲にとどまる。しかし血漿中 HCO_3^- 濃度がほぼ半分に低下すると、有機酸に由来する H^+ はもはや炭酸ガスの排出という形で処理されなくなり、動脈血の H^+ 濃度は急激に上昇するに到る。この状態が代謝性アシドーシスである。

代謝性アシドーシスの状態となり動脈血 H^+ 濃度が上昇すると、大動脈小体および頸動脈小体の H^+ 受容器を介して呼吸の促進が起こる。この場合、呼吸の促進が起こっても血中の過剰な H^+ は炭酸ガスの形で体外に排出できないので、アシドーシスの状態は改善されない。したがって、一旦代謝性アシドーシスの状態になると、深くて激しい呼吸が持続する。運動時の呼吸促進のようなこの激しい呼吸が起こっているとき患者は苦しい。この苦しみを直ちに軽減する唯一の方法は $NaHCO_3$ 溶液を静脈から徐々に注入することである。しかしこの方法を用い得ない場合があることに注意しなければならない。

この稿では面倒な話を繰り返し繰り返しくどくどと述べたように思う。もっと直感的に分かってもらえる方法もあったかも知れない。しかし、直感的に分かったと思ってもらっても、それは誤った理解であることが多い。直感的に理解してもらおうとするあまり、説明が不充分となり、結果として誤ったことを話してしまうことがある。誤ったことを話す事は嘘をつくことに限りなく近い。直感による誤りを避ける最も良い方法は数式を用いて定量的に考えることである。誤りのない事実を伝えるには、しばしば面倒な計算と筋書きが必要となる。これは面倒なことではあるが、これを避けることはできない。この面倒な話を最後まで辛抱強く読んで下さった読者に感謝する。