

「動脈圧受容器反射からみた循環系の病態生理」

座長 川田 徹

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部

圧受容器反射と高血圧

熊谷裕生、大波敏子、滝本千恵、飯ヶ谷嘉門、西澤雅彦、
大島直紀、佐方克史、松浦友一、今井正樹、猿田享男
慶應義塾大学医学部腎臓内科学

1. 圧受容器反射のしくみ

図1には、血圧を瞬時に安定させるための動脈・圧受容器反射の実記録を示す[1,2]。この図は正常血圧(WKY)ラットの血圧、腎交感神経活動、心拍数を無麻酔で記録したものである。圧受容器反射は、血圧が急に上昇すると心拍数と末梢交感神経活動を減少させることにより血圧を元の値に低下させ、血圧が急に低下すると心拍数と交感神経活動を亢進させることにより血圧を元の値に上昇させる **negative feedback system** である。ヒトでも霊長類でもげっ歯類でも、このように心拍数および交感神経活動を微細に変化させることにより血圧ができる限り一定に保たれるように調節されている。これにより急速に血圧が上昇した時にそれ以上昇圧しないように、逆に急に立ち上がったときに倒れてしまわないように制御されている。

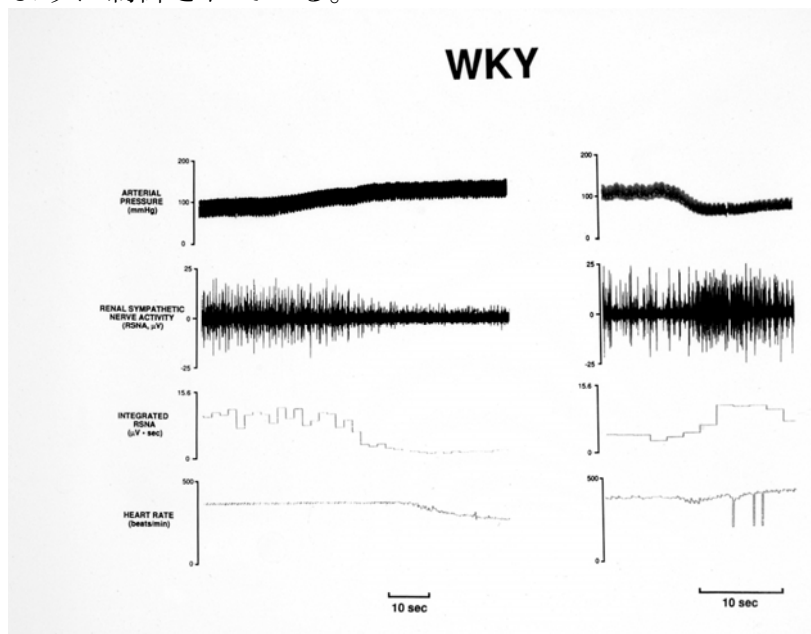


図1. 無麻酔ラットで動脈圧受容器反射の機能を評価する試験の実記録。正常血圧(WKY)ラットで、フェニレフリン(左)およびニトログリセリン(右)の静注により血圧(ARTERIAL PRESSURE)をゆっくりと上昇および下降させ、腎交感神経活動(RENAL SYMPATHETIC NERVE ACTIVITY, RSNA)と心拍数(HEART RATE)を同時に記録する。“INTEGRATED RSNA”は、バースト(群放電)の外縁よりも下側の面積を積算した数値。高血圧ラット(SHR)では交感神経バーストの出現頻度や強さがWKYより著明である(文献1を改変)。

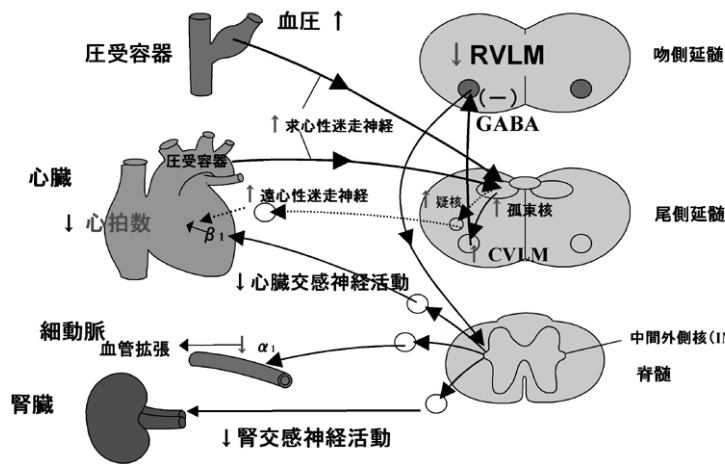


図 2. 末梢交感神経を制御する動脈圧受容器反射と交感神経中枢 RVLM。血圧が急速に上昇したときの圧受容器反射の模式図。NTS=孤束核: RVLM=延髄腹外側の頭側領域: CVLM=延髄腹外側の尾側領域。血圧上昇を頸動脈洞の圧受容器が感知すると、求心性迷走神経の活動が増加し孤束核 (NTS)の活動が亢進する。NTS の興奮は CVLM の活動を亢進させる。CVLM から RVLM への伝達は、抑制性アミノ酸 GABA を伝達物質とするため、RVLM の活動は低下し、RVLM から下行性に心臓・腎臓・細動脈へ向かう交感神経刺激が減少して、心拍数は減少し、血圧は瞬時にもとにもどる(熊谷作成)。

頸動脈洞や大動脈弓などにある動脈圧受容器は、血圧変化という伸展刺激を神経信号に変換する。もし血圧が急速に上昇すると圧受容器がこれを感知し、求心性神経の電気活動が増加して延髄背側の孤束核の活動を亢進させる(図 2)。孤束核の活動亢進は遠心性迷走神経を興奮させ心拍数を減少させる。

一方、血圧の上昇による孤束核の興奮により延髄腹外側の尾側領域(caudal ventrolateral medulla、CVLM)の電気活動が亢進する。CVLM から RVLM へのシナプス伝達は、抑制性アミノ酸である GABA が用いられるので、血圧上昇により RVLM ニューロンの活動は抑制される[6](図 3)。

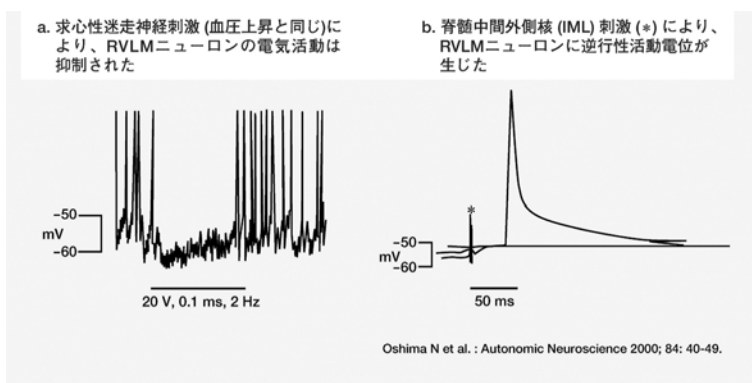


図 3 (a) 血圧上昇による RVLM ニューロンの抑制. 求心性迷走神経を刺激 (血圧上昇と同じ効果) することにより、交感神経中枢 RVLM ニューロンの電気活動は抑制される(文献 6 を改変) (b) 脊髄中間外側核 (IML) を刺激することにより、RVLM ニューロンに逆行性活動電位が生じる. この結果は、RVLM ニューロンが末梢交感神経活動を単シナプス性に支配している証拠となる.

それにより RVLM から下行性に向かう電気信号が減少し、末梢交感神経活動が減少して、血圧は瞬時にもとの値にまで低下する。これが圧受容器反射である。従って、末梢交感神経活動の強さは、RVLM における交感神経中枢ニューロンの電気活動が、圧受容器→孤束核→CVLM からの抑制性入力により修飾されることにより決められる。

高血圧患者の発症初期には末梢交感神経の電気活動は、正常者と比較して亢進している。末梢交感神経の亢進は、RVLM の機能亢進および CVLM の機能低下によって起こる。後述するように、当教室の松浦ら[7]は、ヒト本態性高血圧のモデルである高血圧自然発症ラット(SHR)では、正常血圧ラット(WKY)と比較して RVLM ニューロンの電気活動が亢進していることを明らかにした。また大脳皮質、辺縁系、視床下部からの情報(ストレスなど)も RVLM ニューロンの活動を亢進させ、血圧を上昇させる。逆に血圧が急に低下するとまたは降圧薬で急に降圧させると、図4のように心拍数および腎交感神経活動は増加する。

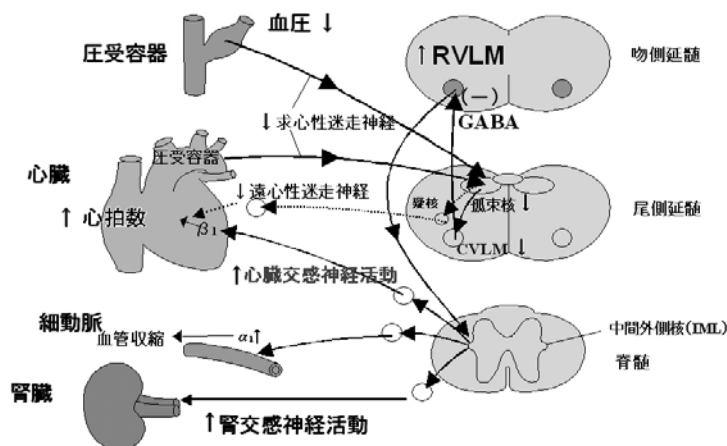


図4 血圧が急速に下降したときの圧受容器反射の模式図。従来のカルシウム拮抗薬により血圧を急速に低下させると、心拍数や末梢交感神経活動が増加する。略号は図2と同様(熊谷作成)。

2. 実験と解析方法

ヒトや動物で動脈圧受容器反射の感受性を定量する最も簡便な方法は、血圧と心拍数を記録しながら昇圧物質を急速に静注し、データを一次直線に回帰して、直線の傾きを感受性とみなすものである。

わたくしどもは、この方法では高血圧と正常血圧の圧受容器反射機能を正確に比較できないと考え、また圧受容器反射の心拍数に対する制御と末梢交感神経に対する制御とは異なる可能性があるとして推測し、腎交感神経活動を実際に記録することにした。実験には、SHR および WKY ラット、またはヒト腎血管性高血圧症のモデルである2腎性1クリップ型高血圧ウサギを用いた。ペントバルビタール麻酔下に後腹膜切開で左の腎門部を露出し、顕微鏡にて腎動静脈の間の交感神経束を捜す。腎神経束を周辺から剥離し、直径0.02mm(ラット用)または0.05mm(ウサギ用)のステンレスワイヤー電極を2本装着してシリコンゲルで固定する。筋層と皮膚を縫合し、電極は動物の頸部の後ろから出して保護する。これらは、岐阜大学森田啓之教授が1987年に私どもに懇切に教えて下さった実験方法である。麻酔の影響が消失した時点、すなわち電極装着の1-2日後に、交感神経活動の記録、圧受容器反射の感受性の試験を行なう[8,9]。

著者らの圧受容器反射の定量試験では図1に示すように、フェニレフリンおよびニトログリセリンの持続静注により血圧をゆっくりと上昇および下降させ、腎交感神経活動と心

拍数を記録する[1,2,8,9]。図5に示すロジスティック・ファンクション・カーブ(S字曲線)を、得られた平均血圧-腎交感神経活動、平均血圧-心拍数のデータにあてはめるために、パソコンにより4つのパラメーター(P1からP4)を計算する。得られた曲線の「最大の傾き」を $-P1 \times P2 / 4$ から算出し、これを「圧受容器反射の感受性」と定義する[1,8]。例えば、ある薬物の投与により曲線の傾きが増加すれば、反射の感受性が改善したと解釈する。

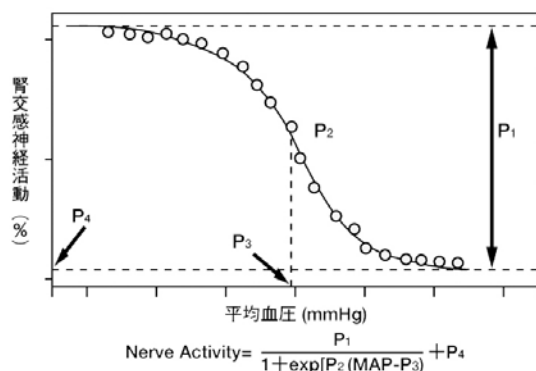


図5. わたくしどもが行っているロジスティック・ファンクション・カーブを用いた圧受容器反射の解析法。横軸は平均血圧(Mean Arterial Pressure, MAP)、縦軸は腎交感神経活動(Renal Sympathetic Nerve Activity, RSNA)。P1=腎交感神経活動の変化する範囲、P2=曲線の傾きの係数、P3=曲線の中央に対応する血圧値、P4=腎交感神経活動の最小値。得られた曲線の最大の傾き($-P1 \times P2 / 4$)を圧受容器反射の感受性と定義する。心拍数を指標とした時の反射の感受性も同様に解析する(文献8を改変)。

図6に、WKY ラットと SHR の圧受容器反射の実例を示す。

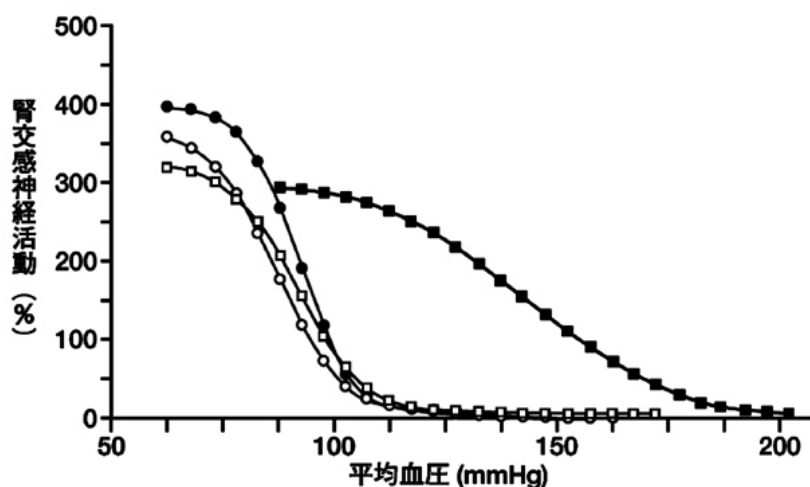


図6. 腎交感神経活動(RSNA)を指標とする圧受容器反射を表わすロジスティック・ファンクション・カーブ。WKY-Veh(●)=対照薬を経口投与したWKY。WKY-ACEI(○)=リシノプリル(ACEI)を投与したWKY。SHR-Veh(■)=対照薬を投与したSHR。SHR-ACEI(□)=ACEIを投与したSHR。血圧を増減させる前の定常状態(baseline)の腎交感神経活動を100%と定義する(例えばSHR-Vehの場合、定常状態で平均血圧152mmHgの時の交感神経を100%とする)。曲線の傾き(圧受容器反射の感受性)はSHR-VehではWKYより小さいが、ACEIを投与したSHRの曲線の傾きは有意に増加した(文献1を改変)。

血圧が上昇するにつれ腎交感神経活動(RSNA)は抑制されることがわかる。腎交感神経活動を指標とする圧受容器反射の感受性は、WKYの-15.4に対し、対照薬を投与したSHR

は-4.3で、高血圧ラットの方が低下していた[1]。SHRは血漿AngII濃度は高くないが、脳や血管壁のレニン-アンジオテンシン系は亢進している。そこで10mg/kgのアンジオテンシン変換酵素阻害薬リシノプリル(ACEI)を1週間経口で投与すると、SHRの血圧は低下しWKYと同じレベルになった。

図6のように、ACEIを投与したSHRの曲線の位置は血圧の低い方向へシフトし、反射の感受性は-10.5と有意に改善した。これらから、SHRでは内因性のAng IIおよび高血圧そのものが、動脈圧受容器反射の機能を抑制したと解釈される。

3.降圧させるにもかかわらず交感神経を増加させないカルシウム拮抗薬が現れた

交感神経活動の亢進は心血管事故のリスクファクターであり、心拍数増加も交感神経系亢進の指標である[4,10]。実際に、心拍数の多い高血圧患者は心血管疾患による死亡率が高いことがフラミンガム研究[11]とフランス臨床予防研究センター[12]の2つの大規模研究から示されている。Furbergの研究[13]により、短時間作用型Ca拮抗薬ニフェジピンを高用量投与すると冠動脈疾患で死亡するリスクが高いことが示された。この機序としてニフェジピンが急速に血管拡張・血圧低下を起こし、圧受容器反射を介して交感神経活動および心拍数を増加させ、このことにより心筋の酸素消費量を増加させたことが、死亡につながったと解釈されている。ほかのCa拮抗薬も、降圧に伴い心拍数を有意に増加させる。

そこでCa拮抗薬でありながら心拍数を増加させないならば、患者の心血管事故のリスクを減少させると期待される[14,15]。新しいジヒドロピリジン系Ca拮抗薬のアゼルニジピンは、強力に降圧しながら心拍数を増加させない、または減少させるというデータが、我が国の臨床研究から示された。当研究室の大波と滝本は、アゼルニジピンは有意な降圧にもかかわらず、無麻酔で記録した高血圧ラットの腎交感神経活動が反射的に亢進しない、ま

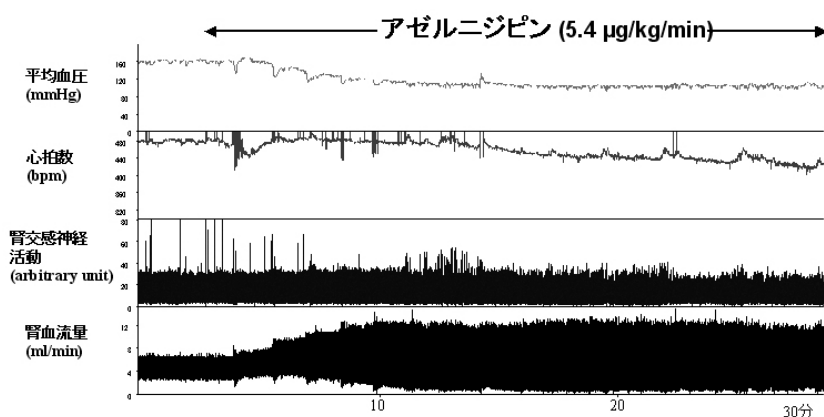


図7. 高血圧自然発症ラット(SHR)に新しいCa拮抗薬アゼルニジピンを持続静注したときの、血圧、心拍数、腎交感神経活動、腎血流量の無麻酔における記録。アゼルニジピンを持続静注すると、ニカルジピンと同等またはそれ以上の降圧にもかかわらず、心拍数も腎交感神経活動も増加しなかった。この1例のSHRでは、心拍数は明らかに減少した。アゼルニジピンによる交感神経系抑制が圧受容器反射を上回ったためと解釈される(文献16を改変)。

た心拍数は減少することを示した(図7)[16]。さらに飯ヶ谷は、新生児ラットの摘出脳幹—脊髄標本を用いて、アゼルニジピンがRVLMニューロンの電気活動を低下させることを示した[16]。

4. カンデサルタンも降圧させるにもかかわらず交感神経を増加させない

SHR では WKY と比較して、血圧が高いにもかかわらず、末梢の腎交感神経活動が亢進している[1]。そこで、末梢交感神経亢進および高血圧の原因として「延髄交感神経中枢・RVLM ニューロンの機能亢進」および「アンジオテンシン(Ang)II に対する過剰な反応」を仮定し、わたくしどもはホールセル・パッチクランプ法(current clamp)を用いて、一つひとつの RVLM ニューロンの電気生理学的性質を調べてきた[6]。求心性迷走神経→RVLM→IML→遠心性交感神経というネットワークが保たれている摘出脳幹—脊髄標本という実験系を用いた。その結果、WKY ラットと比較して SHR では、RVLM ニューロンの静止膜電位は浅く(-46mV)、発火頻度が有意に早い(約 5Hz)ことから、交感神経中枢ニューロンの活動亢進が高血圧発症に寄与していることが示された[7]。ヒトでも、RVLM の電気活動の亢進が本態性高血圧の原因の一つであると推測される。

次に RVLM ニューロンを外因性 Ang II(6 μ mol/L)で灌流すると、SHR では膜電位は有意に脱分極し発火頻度が増加した[7]。すなわち Ang II は交感神経中枢を活性化することが示された。逆に、腎臓への交感神経活動が亢進すると、 α_1 受容体を介してレニンを分泌し、レニンという酵素により Ang II が産生される。従ってレニン—アンジオテンシン系と交感神経系は互いに活性化し合い、「悪循環」を形成していることがわかる[4]。

そこで、アンジオテンシン II 受容体遮断薬(ARB)は交感神経系を抑制するであろうと考え、カンデサルタン(0.12 μ mol/L)で RVLM ニューロンを灌流したところ、膜電位は過分極し発火頻度が減少した[7]。すなわち ARB も交感神経中枢を抑制することを示した。この現象も SHR でのみ見られた。これらの結果から RVLM ニューロンの膜に AT₁ 受容体が存在し、内因性 AngII がこれに結合し RVLM ニューロンを tonic に脱分極させ、交感神経中枢の活動を亢進させていることが示された。AT₁ 受容体を欠損させたマウスの摘出脳幹—脊髄標本を Ang II で灌流すると、RVLM ニューロンは脱分極せずむしろ過分極したことから、Ang II による交感神経中枢の活性化に AT₁ 受容体が必須であることが示された[Matsuura et al, Hypertension 2005, 印刷中]。

これらの結果を受けて、SHR にアンジオテンシン II 受容体遮断薬(ARB)カンデサルタンを 14 日間経口投与すると、有意な血圧低下と腎血流量増加にもかかわらず、腎交感神経活動はむしろ抑制された[17] (図 8)。圧受容器反射から考えると降圧に対しては腎交感神経活動が低下するはずなので、きわめて興味深い結果である。以上の如く、アゼルニジピンやカンデサルタンは、圧受容器反射をのりこえて中枢および末梢交感神経を抑制する作用をもつと考えられる。交感神経系の亢進は心血管事故のリスクファクターなので、これら新しい降圧薬は心血管事故を減少させることが期待される。

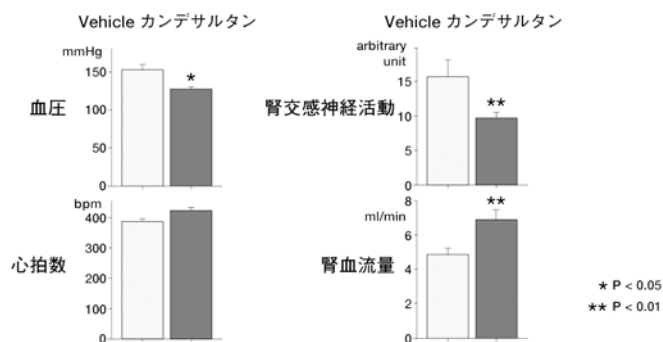


図8. 高血圧自然発症ラットにアンジオテンシン II 受容体遮断薬カンデサルタンを2週間経口投与すると、血圧低下、腎血管拡張にもかかわらず、腎交感神経活動が低下した（文献17を改変）。

謝辞

実験法を熱心にご教示下さり、生理学実験の楽しさをわたくしどもに教えて下さった細見弘先生と森田啓之先生に、心から感謝致します。

文献

1. Kumagai H, Averill DB, Ferrario CM: Renal nerve activity in rats with spontaneous hypertension. effect of converting enzyme inhibition. *Am J Physiol* 263: R109-R115, 1992
2. Kumagai H, Averill DB, Ferrario CM et al: Role of nitric oxide and angiotensin II in the regulation of sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 21:476-484, 1993.
3. Pilowsky PM, and Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. *J Hypertens* 20: 1675-1688, 2002.
4. Kumagai H, Onami T, Iigaya K, et al: Involvement of renal sympathetic nerve in pathogenesis of hypertension. *Kidney and Blood Pressure Regulation. Contributions to Nephrology.* 2004;143:32-45.
5. 熊谷裕生、佐方克史、猿田享男ほか：圧受容器反射と、高血圧症および降圧薬の影響。血圧 6:1029-1035, 1999.
6. Oshima N, Kumagai H, Matsuura T, et al: Three types of putative presympathetic neurons in the rostral ventrolateral medulla studied with rat brainstem-spinal cord preparation. *Autonomic Neuroscience* 84: 40 -49, 2000.
7. Matsuura T, Kumagai H, Onimaru H, et al: Rostral ventrolateral medulla neurons of neonatal Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002;40: 560-565.
- 8 Kumagai H, Suzuki H, Saruta T et al: Baroreflex control of renal sympathetic nerve

activity is potentiated in early phase of two-kidney, one clip Goldblatt hypertension in conscious rabbits.

Circ Res 67:1309-1322, 1990.

9. Kumagai H, Suzuki H, Ryuzaki M, et al: Central and peripheral vasopressin interact differently with sympathetic nervous system and renin-angiotensin system in renal hypertensive rabbits. *Circ Res* 72: 1255-1265, 1993.

10. Palatini P, Julius S: Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997;15:3-17.

11. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al: Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-1154.

12. Thomas F, Bean K, Benetos A, et al: Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens* 2001;19:863-869.

13. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1231-1232.

14. 桑島巖：エビデンスが示す Ca 拮抗薬の有用性と展望。 *Mebio* 2003;20(no 4):112-125.

15. 熊谷裕生、林晃一、猿田享男ほか：Ca 拮抗薬は利尿薬よりもすぐれている。 *臨床高血圧* 2004;120: 266-280.

16. 熊谷裕生、大波敏子、飯ヶ谷嘉門ほか：末梢および中枢の交感神経系から検討したアゼルニジピンによる心拍数減少の機序。 *Progress in Medicine* 2004;24: 2659-2664.

17. Sakata K, Kumagai H, Onami T, et al. Potentiated sympathetic nervous and renin-angiotensin systems reduce nonlinear correlation between sympathetic activity and blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2002;106: 620-625.

動脈圧反射を利用した急性心筋梗塞後生存率の改善

有海 秀人、川田 徹、杉町 勝

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部

はじめに

急性心筋梗塞に対して、自律神経活動の異常（交感神経活動の亢進や迷走神経活動の消失）は、その予後の増悪因子と考えられている。また、大動脈減圧神経などを求心路とする動脈圧反射は交感神経活動を抑制し、迷走神経活動を亢進させることが知られている。そこで本研究では、大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善効果に関して検討した。

1) 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善

ハロセン麻酔下の雄性ラットを用い、血圧・心拍数を測定した。また、急性心筋梗塞モデル作成のために、左第3肋間より開胸し、結紮用のナイロン糸を左冠動脈周囲に準備した。頸部において左大動脈減圧神経を剖出した後、白金電気極を装着し、心拍同期性の発火より大動脈減圧神経であることを確認した。次に、その白金電極を刺激電極として用いて、1 ms のパルス幅、20 Hz の周波数で予備刺激を行い、30 秒後に体血圧が約 40 mmHg 低下するように刺激電圧を調節した (0.96 ± 0.1 V)。非刺激群では心拍同期性活動の確認と大動脈減圧神経への電極の装着ならびに予備刺激のみを行った。左冠動脈を閉塞して急性心筋梗塞を作成し、大動脈減圧神経を冠動脈閉塞 2 分後から 30 分間の電気刺激 (5 Hz, 10 Hz) した群 (N=11, N=17) と非刺激群 (N=30) とで 60 分までの血圧、心拍数 (図 1、図 3) ならびに生存率 (図 2) を比較した。

図 1 に示すように冠動脈を閉塞後、平均血圧は低下し、心拍数は増加した。一方、10 Hz 群の血圧は刺激開始 30 秒後、非刺激群に比べ有意な平均血圧と心拍数の減少が認められた。これらの結果から、大動脈減圧神経を刺激すると交感神経の活動を抑制し、迷走神経の活動を亢進させることが推測される。

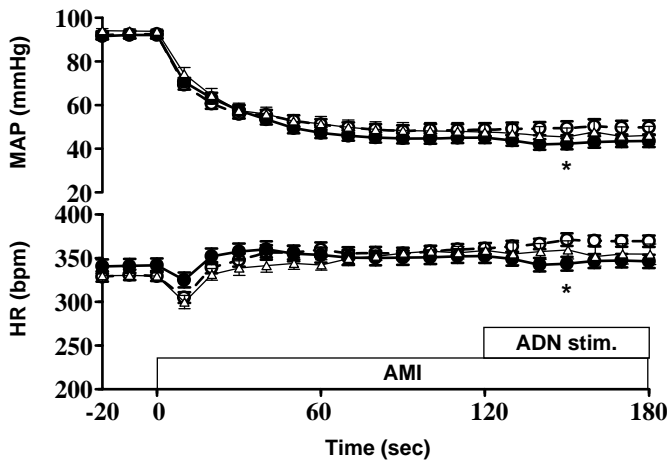


図 1

Effect of aortic depressor nerve (ADN) stimulation on mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) of rats with acute myocardial infarction (AMI) treated by no stimulation (open circle), 5-Hz (open triangle) and 10-Hz ADN stimulation (closed circle). Electrical stimulation started 120 seconds after coronary artery ligation. 10-Hz ADN stimulation significantly decreased MAP and HR compared with 0-Hz at 150 seconds. Data are means \pm SE. *P<0.05.

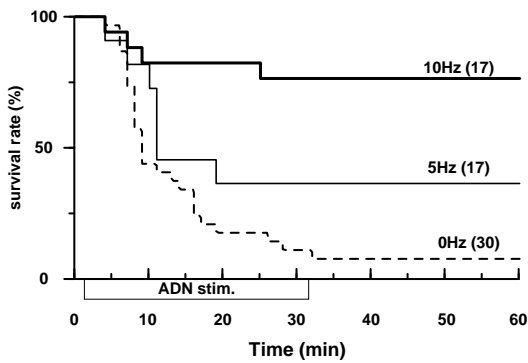


図 2

Effect of ADN stimulation on survival curves of rats with AMI treated by no stimulation (0-Hz), 5-Hz and 10-Hz ADN stimulation. Electrical stimulation started 2 minutes after coronary artery ligation. 10-Hz ADN stimulation significantly improved survival rate compared with 0-Hz.

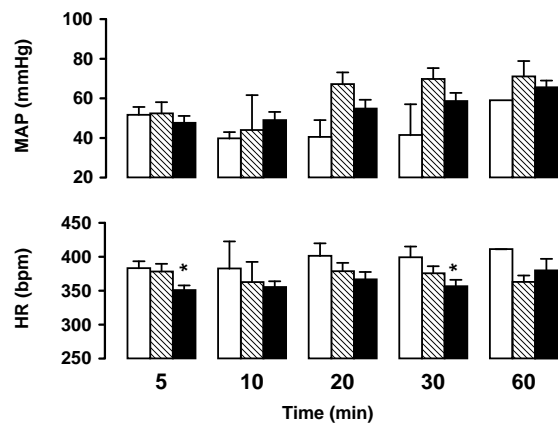


図 3

Effect of ADN stimulation on MAP and HR of rats with AMI treated by no stimulation (open bar), 5-Hz (hatched bar) and 10-Hz ADN stimulation (closed bar). Electrical stimulation started 120 seconds after coronary artery ligation. Data are means \pm SE. *P<0.05.

図 2 は大動脈減圧神経刺激による自律神経活動の変化が急性心筋梗塞後の生存率に与えた影響を示したものである。非刺激群では冠動脈閉塞直後から死亡数が増え、閉塞後 60 分までの生存率はわずか 6 % だった。これに対して大動脈減圧神経の電気刺激による治療群では、閉塞後 20 分以内の死亡数が抑制され、その生存率は 5 Hz で 36 %、10 Hz では 77 % に改善した。図 3 は冠動脈閉塞後 5 分から 60 分間の血圧および心拍数の推移を示す。最も救命効果の高い 10 Hz 刺激群の心拍数は他の群に比べ低値であった。また、平均血圧は統計学的な有意差はなかった。

2) 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善と迷走神経の切除の効果

実験 1 から大動脈減圧神経を刺激することにより生じる交感神経活動の抑制と迷走神経活動の亢進が急性心筋梗塞後の生存率を改善したと考えられる。そこで、予め迷走神経を切除し、大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後の生存率が変化するか検討した。実験方法は実験 1 と同様で、大動脈減圧神経の 10 Hz 刺激群（迷走神経あり）と同刺激群（迷走神経なし）とで 60 分までの生存率（図 4）ならびに血圧、心拍数（図 5）を比較した。

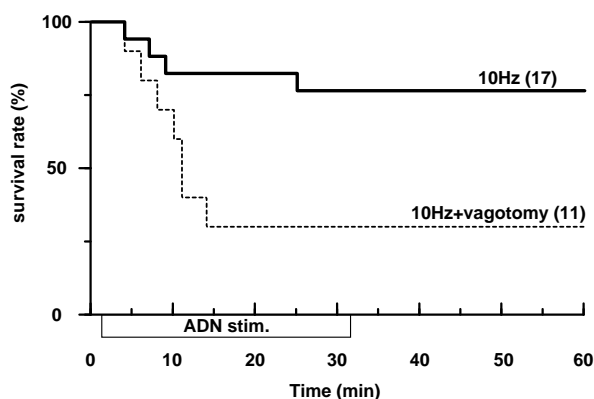


図 4

Effect of bilateral vagotomy on survival curves of rats with AMI treated by 10-Hz ADN stimulation. Electrical stimulation started 2 minutes after coronary artery ligation. Beneficial effect on survival curve of rats with AMI treated by 10-Hz stimulation was attenuated by the bilateral vagotomy.

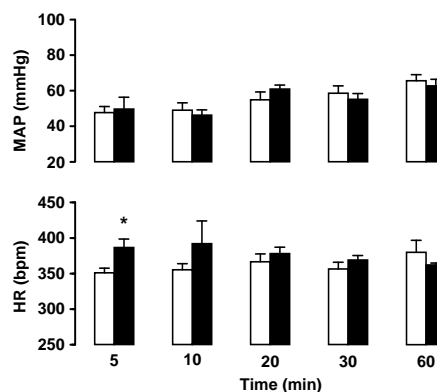


図 5

Effect of bilateral vagotomy on MAP and HR of rats with AMI treated by 10-Hz ADN stimulation (open bar; intact, closed bar; bilateral vagotomy). Electrical stimulation started 120 seconds after coronary artery ligation. Data are means \pm SE. * $P < 0.05$.

図 4 に示すように、両側の迷走神経を切除すると大動脈神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善が抑制された。また、迷走神経切除群の心拍数は梗塞後初期で有意に高値であった。これらのことから、大動脈減圧神経を電気刺激治療することにより急性心筋梗塞後の生存率が改善し、その改善には一部迷走神経の遠心路が関与すると考えられる。

まとめ

今回私たちは、圧受容器反射は交感神経活動を抑制し、迷走神経を興奮させることに注目し、圧反射を積極的に惹起させるために、圧反射に特異的な求心性神経（大動脈減圧神経）を電気刺激して、急性心筋梗塞後の生存率が改善されるかどうか検討した。その結果、大動脈減圧神経の電気刺激によって、急性心筋梗塞後の生存率が著明に改善された。

私たちの最近の研究の結果では、迷走神経の電気刺激が急性ならびに慢性心筋梗塞に対して治療効果があることが分かってきた。しかし、迷走神経の直接刺激では心臓以外の臓器への影響や求心性の迷走神経も刺激してしまうため、電気刺激による中枢作用を考慮しなければならない。しかしながら、大動脈減圧神経の刺激法は間接的に遠心性の迷走神経活動のみを亢進させることが可能であり、今後、圧受容器反射を利用した急性ならびに慢

細見記念シンポジウム

性心筋梗塞の治療法の開発が期待される。

動脈圧反射系の平衡線図解析

佐藤隆幸^{1,2}, 安藤元紀², 川田 徹²

¹高知大学医学部 循環制御学

²国立循環器病センター研究所 循環動態機能部

はじめに

動脈圧反射系のシステム解析は古くから生理学者の興味を引くところであったが、動作点の決定機構や設定値についての理解は十分ではなかった。そこで、我々は、開ループ解析法を用いて、動脈圧－交感神経関係からなる制御部と交感神経－動脈圧関係からなる制御対象部の特性を個別に求め、求められた両特性曲線の平衡する点によって動作点が推定可能であることを実験的に検証し、さらに、制御部特性曲線から設定値を推定する方法を提唱した。いわゆる平衡線図解析法である。この方法を用いると、血圧値（動作点動脈圧）の異常が、設定値、制御部、制御対象部のいずれの異常にもとづくものであるかを解析的に推定することが可能となり、高血圧・心不全などの病態の理解に役立つものと思われる。

1. 動脈圧受容器反射の要素

時々刻々と変化する動脈圧は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器（baroreceptor）で検知され、圧受容器神経活動に符号化され、頸動脈洞神経や大動脈減圧神経を經由して求心性に脳幹部の血管運動中枢（vasomotor center）にフィードバック（feedback）される。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に応じて自律神経活動を変化させる。その結果、血管の収縮・弛緩あるいは、心拍数や心収縮性が変化し、外乱（external disturbance）による脳灌流圧の変動が抑制されることになる。動脈圧受容器反射にかかわる遠心性自律神経としては交感神経系（sympathetic nervous system）が重要である。

したがって、圧受容器反射は図1のように制御部と制御対象部の二つの要素に単純化することができる。制御部は、圧受容器で検知される動脈圧と交感神経活動との関係でその特性が決定される **Mechanoneural Arc** である。一方、制御対象部は、交感神経活動と動脈圧との関係でその特性が記述される **Neuromechanical Arc** である。圧受容器反射の静的特

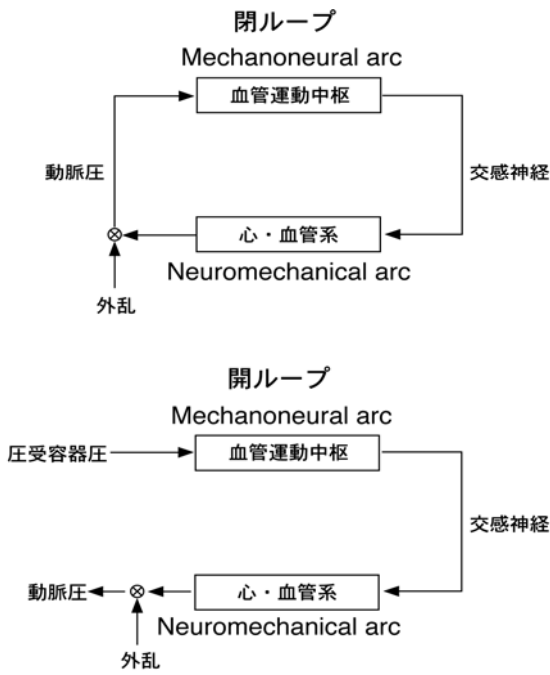


図 1

性 (static characteristics) あるいは外乱に対する定常応答 (steady-state response) の理解のためには、つぎのようなシステム生理学的アプローチが欠かせない (Guyton ら, 1972)。

2. 動脈圧受容器反射による外乱圧縮

動脈圧受容器反射はフィードバックシステムであるので、結果として調節された動脈圧は、圧受容器への入力圧となる。したがって、このフィードバックシステムによる外乱圧縮率

(attenuation rate) あるいは定常出力偏差抑制率 (minification) を求めるためには、図 2

のように開ループ条件下での解析により開ループゲイン (open-loop gain) と動作点 (operating point) を求める方法が有用である (Sato ら, 1999)。

図 2 左は、頸動脈洞圧受容器領域に体循環動脈圧とは独立した圧入力ができるようにし、圧受容器圧を変化させながら、交感神経活動、体循環動脈圧を記録した例を示している。圧受容器圧の増加にともない、交感神経活動と体循環動脈圧が減少する。圧受容器圧—交感神経活動関係から Mechanoneural Arc の特性を、交感神経—体循環動脈圧関係から Neuromechanical Arc の特性を求め、二つの特性曲線を一つの図に重ね合わせたものが平衡線図である (図 2 右)。Mechanoneural Arc および Neuromechanical Arc はともに S 字状を呈し、かつそれぞれのゲイン (入力変化に対する出力変化の比) が最大となるところで

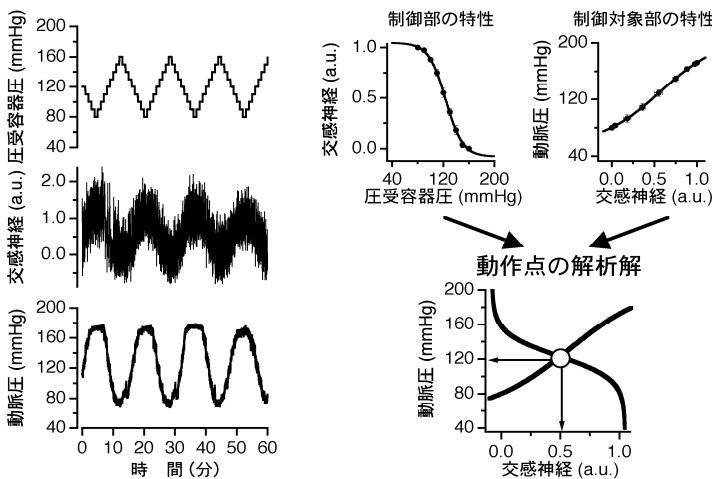


図 2

で平衡している。システムの開ループゲインは、それぞれのゲインの積であるので、動作点において、圧受容器反射の開ループゲインが最大になっていることがわかる。また、Mechanoneural Arc において交感神経活動がゼロとなる圧を制御部設定値 (set point) とみなすことができる。

細見記念シンポジウム

さらに、交感神経活動がゼロのときの体循環動脈圧を P_0 とすると、動脈圧反射のブロック線図 (block diagram) は、図3のように考えることができる。なお、ここでは、単純化のために、二つの Arc の特性をある範囲内では線形であると仮定し、設定値を P_{set} 、設定値からフィードバック値を差し引いた偏差信号 error signal を ε 、Mechanoneural Arc のゲインを G 、Neuromechanical Arc のゲインを H 、外乱を P_d であらわした。外乱がゼロのときの動脈圧を SAP_1 、交感神経活動を SNA_1 、外乱が加わった時の動脈圧を SAP_2 、交感神経活動を SNA_2 とする。それぞれの状態での動作点は、

外乱がゼロのとき

$$SNA_1 = (P_{set} - SAP_1) \times G$$

$$SAP_1 = SNA_1 \cdot H + P_0$$

ΔP_d の外乱が加わったとき

$$SNA_2 = (P_{set} - SAP_2) \times G$$

$$SAP_2 = SNA_2 \times H + P_0 + \Delta P_d$$

となる。したがって、外乱の加わる前後での動脈圧の変化は、

$$\Delta SAP = SAP_1 - SAP_2$$

$$= \Delta P_d / (1 + GH)$$

となる。一方、圧受容器反射が動作していない場合には、

$$\Delta SAP = \Delta P_d$$

であるから、圧受容器反射により外乱の影響が $1/(1+GH)$ 倍に圧縮されると考えられる。

まとめ

平衡線図解析法により、圧受容器反射障害などの病態の解析的理解が可能になる。

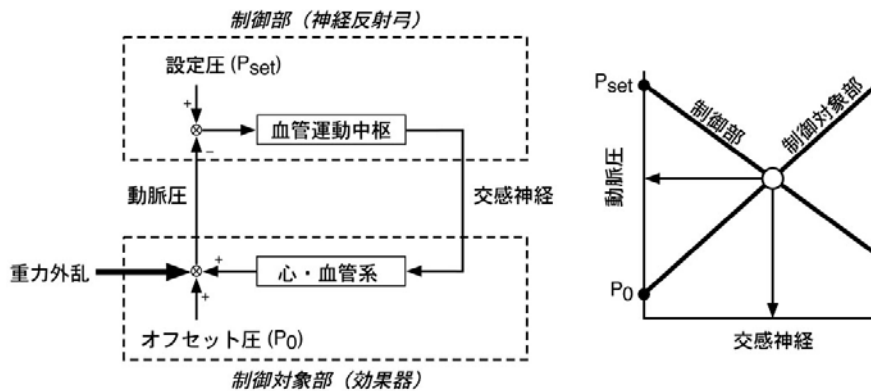


図3

細見記念シンポジウム

参考文献

- (1) Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol.* 1972, 34: 13-46.
- (2) Sato T, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999, 276: H2251-H2261.

平衡線図を用いた身体活動中の動脈圧反射解析

山元健太、川田 徹、杉町 勝

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部

はじめに

動脈圧反射は日常生活における血圧の安定化に極めて重要な負帰還調節機構である。身体活動中は動脈圧反射に加え、上位中枢からの **central command**、活動筋からの求心性入力が循環中枢で統合され、血圧が調節されるが、その統合様式は不明である。運動時の循環調節を理解するために、筋への機械的入力にが、動脈圧反射の入出力関係に及ぼす影響を定量化した。さらに、動脈圧反射平衡線図法を用いて、身体活動中の動脈圧反射を解析した。

1) 筋機械受容器刺激時における動脈圧反射の動作点の決定

筋伸展中の交感神経活動 (SNA) および体血圧 (AP) は、筋機械受容器反射と動脈圧反射の相互作用の結果として決定される。そこで、我々は、麻酔下のウサギ (n = 8) において、頸動脈洞を体循環から分離し、頸動脈洞内圧 (CSP) を 40~160 mmHg の範囲で階段状に変化させ (20 mmHg ステップ、各 1 分間)、腎臓 SNA および AP の応答を記録した。また、下腿三頭筋を 5 kg 重の負荷で受動的に伸展させることで、筋の機械受容器を刺激した。

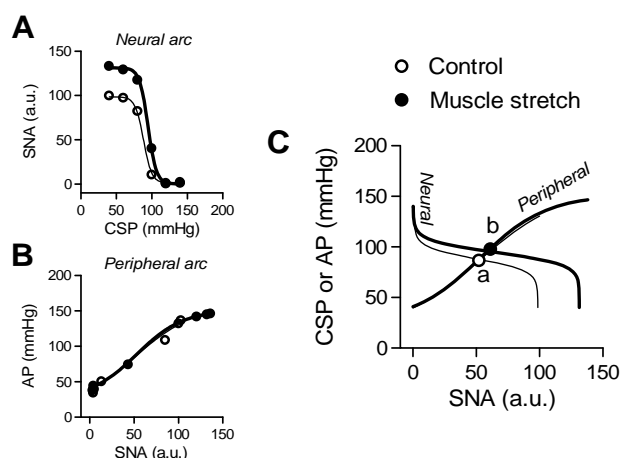


Fig. 1. The baroreflex neural arcs (A), peripheral arcs (B) and the equilibrium diagrams (C)

その結果、筋伸展により CSP から SNA までの中枢弓は、同じ CSP に対して SNA が増

加する方向へシフトした (図 1 A)。それに対して、SNA から AP までの末梢弓は変化しなかった (図 1 B)。その結果、中枢弓と末梢弓の交点である動作点での AP は 93 ± 8 から 109 ± 12 mmHg へ、SNA は 63 ± 15 から 81 ± 21 a.u. へ筋伸展によって増加した ($P < 0.05$) (図 1 C)。これらの結果は、動脈圧反射が閉ループ状態において観察される筋機械受容器反射による SNA および AP の増加は、動脈圧反射の中枢弓の変化によって引き起こされることを示唆している。

2) 身体活動中の動脈圧反射解析

ランニング運動や自転車運動などの動的な運動中、SNA は著しく増加するにもかかわらず、平均 AP はわずかにしか増加しない。この現象は、活動筋での代謝性血管拡張により交感神経性血管収縮反応が低下するためと考えられている。図 2 に動的運動中の動脈圧反射による動作点決定機構の仮説モデルを示した。筋機械受容器反射により中枢弓は SNA が増加する方向へリセットする。活動筋の血管拡張により末梢弓は下方へシフトすると仮定したとき、運動中に中枢弓がリセットしなければ、安静時の AP (a) と比較して運動中の AP は減少する (c)。しかしながら、中枢弓のリセットによって、運動中の AP は維持される (b)。したがって、筋機械受容器反射によって引き起こされる動脈圧反射の中枢弓のリセットは、活動筋の代謝性血管拡張によって末梢弓が下方シフトしたとしても、AP の維持に寄与すると考えられる。

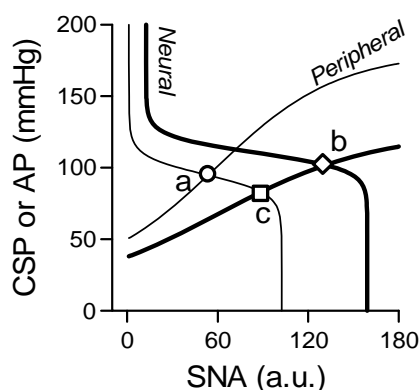


Fig. 2. A putative diagram of the arterial baroreflex controls of SNA and AP during the dynamic exercise.

まとめ

筋機械受容器反射は動脈圧反射の中枢弓を SNA が増加する方向へリセットする。それにより、動脈圧反射が閉ループ状態において昇圧反応を引き起こす。運動中に活動筋の血管拡張が起こり末梢弓が下方にシフトしても、この中枢弓のリセットにより、動作

細見記念シンポジウム

点の AP は低下しにくくなることが予測される。

前庭器官による動脈血圧のフィードフォワード制御

後藤太郎，田中邦彦，森田啓之
岐阜大学大学院医学研究科生理学

はじめに

動脈血圧は、圧受容器反射によるフィードバック制御で一定に保たれていることが知られている。フィードバック制御では実際に血圧が変化するまで制御が働かないため、大きな外乱に対しては制御が不十分となる可能性がある。一般的に工学における制御では、フィードバック制御とフィードフォワード制御の組み合わせによる制御が多く用いられており、動脈血圧制御系にもフィードフォワード制御系が存在する可能性がある。その具体例としてわれわれは前庭器官に注目した。前庭器官は内耳に存在する回転加速度や重力を含む直線加速度の受容器官であり、姿勢制御や眼球運動制御など筋骨格系機能を有することが知られている。一方、動脈血圧も体液シフトと呼ばれる現象を介して重力変化により多大な影響を受けることから、我々は「前庭器官は重力変化を受容し、動脈血圧をフィードフォワード制御している」という仮説を立てた。

方法

意識下のSDラット (n=23) を正常，前庭破壊，圧受容器破壊，前庭破壊+圧受容器破壊の4群に分けて，過重力負荷 (3G, 3分間) を与えながら，大動脈レベルでの動脈血圧および，交感神経活動の指標としての腎臓交感神経活動を測定した。

結果

前庭破壊+圧受容器破壊群では過重力負荷により体液シフトが起こり，動脈血圧は有意に減少 (-8 ± 1 mmHg)，腎臓交感神経活動は変化しなかった。圧受容器破壊群では前庭器官の働きにより動脈血圧は大きく上昇 (31 ± 6 mmHg)，腎臓交感神経活動も大きく上昇 (87 ± 10 %) した。この上昇は圧受容器反射により正常群では抑制されていた (動脈血圧 9 ± 2 mmHg, 腎臓交感神経活動 38 ± 7 %)。

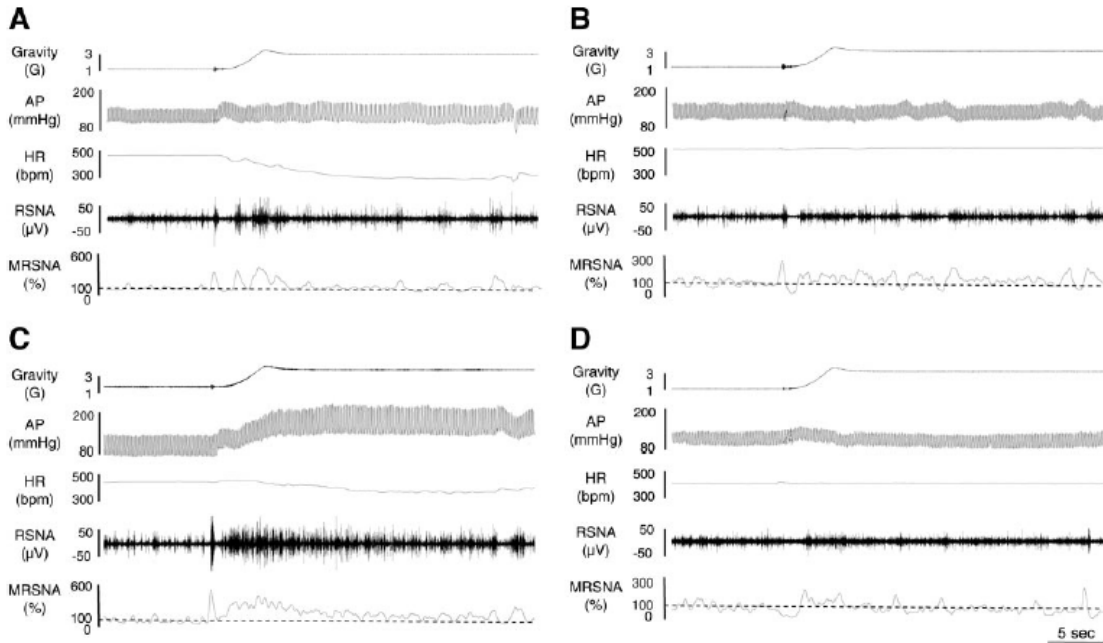


図1 正常 (A), 前庭破壊 (B), 圧受容器破壊 (C), 前庭破壊+圧受容器破壊 (D) ラットでの過重力負荷に対する動脈血圧 (AP), 心拍数 (HR), 腎臓交感神経活動 (RSNA), 平均腎臓交感神経活動 (MRSNA) 応答.

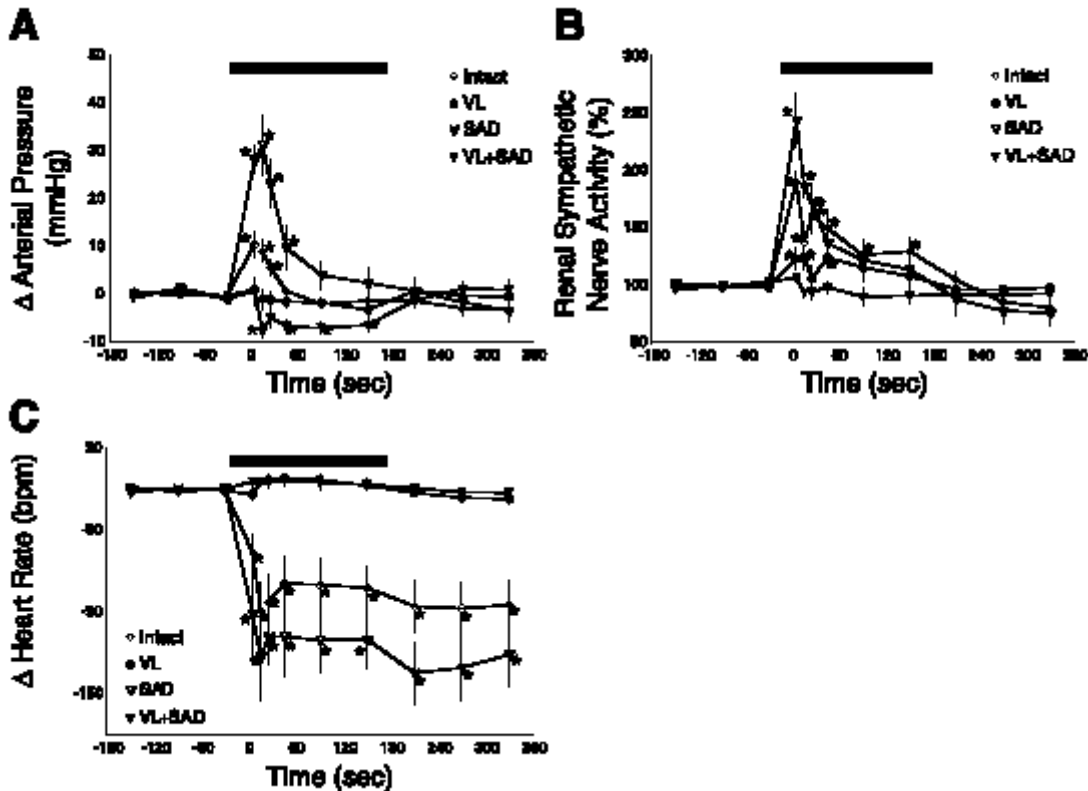


図2 正常群 (Intact), 前庭破壊群 (VL), 圧受容器破壊群 (SAD), 前庭破壊+圧受容器破壊群 (VL+SAD) における動脈血圧(A), 腎臓交感神経活動(B), 心拍数(C)変化。横線は過重力負荷を示す。

まとめ

以上より, 重力負荷時の血圧制御は, 圧受容器, 前庭器官の組み合わせで行われていることがわかった. 過重力負荷に対して, 前庭器官は交感神経系を介して実際に血圧が低下する前に血圧を上げ始める (予測制御, フィードフォワード制御). その結果, 血圧は保た

細見記念シンポジウム

れるのではなく上昇してしまう（過制御）。この上昇は圧受容器反射（フィードバック制御）で緩衝されるので正常群ではわずかな血圧の上昇が観察される。

このような前庭系を介した動脈血圧制御系の変化が、高齢者に見られる起立性低血圧や、宇宙飛行士の地球帰還後に見られる起立耐性の低下に関与している可能性がある。

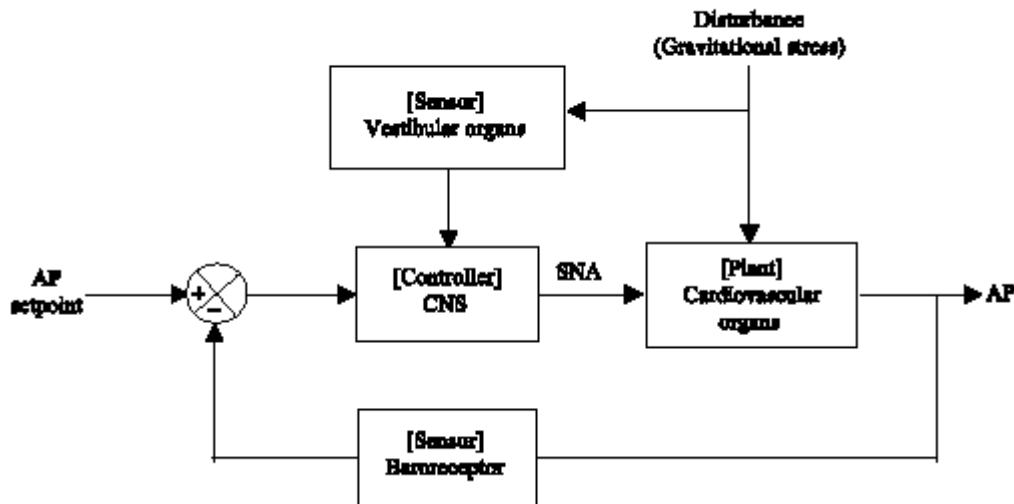


図 3 重力ストレスに対する動脈血圧制御機構。生体に重力ストレスが負荷されると体液シフトにより動脈血圧は低下する。しかし、それよりも前にこの重力変化は前庭器官で感知され、交感神経系を介して動脈血圧を上げる反射が起こる（フィードフォワード制御、予測制御）。結果、動脈血圧は保たれるのではなく、上昇してしまう（過制御）。この動脈血圧上昇は、圧受容器反射（フィードバック制御）で緩衝されるので、正常群ではわずかな動脈血圧上昇のみが観察される。

参考文献

Gotoh TM, Fujiki N, Matsuda T, Gao S, Morita H: Roles of baroreflex and vestibulosympathetic reflex in controlling arterial blood pressure during gravitational stress in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286(1), R25-30 (2004).