

日常生活時に交感神経活動は心臓・血管系をどう制御しているのか

二宮 石雄

はじめに

心臓や血管系の働きは、日常生活時に見られる各種の行動(運動、姿勢変換、防御、攻撃、逃走、摂食、飲水など)や情動(警戒、恐れ、怒り、不快、快など)とともにあるいは少し遅れて時々刻々と変動している。例えば、血液は左心室の収縮から上行大動脈、各臓器の動脈、毛細管、各臓器の静脈、二本の上および下大静脈を経て右心房へと流れ、同時に右心室の収縮から肺動脈、肺毛細管、肺静脈、左心房へと流れるごとく体循環と肺循環は直列回路を構成して一巡している。無麻酔・麻酔を問わず血液はこれらの部位を直列的に流れているが、各部位の瞬時あるいは一心拍動内の血圧や血流量は異なる。

心臓・血管運動を制御している交感神経活動は非常に複雑であり、厳密に言えば並列する血管数と同じ数の交感神経活動の群れにより制御されている。麻酔下では心臓、腎臓、脾臓、皮膚、小腸、胃、骨格筋などに分布する節後線維束の放電様式は異なり不均等分布をしている。もし、これらの臓器に不均等分布する交感神経活動を同時に記録して、日常生活時に見られる各種の行動や情動時に見られる不均等分布との差異、変動する様子を調べれば極めて特徴のある交感神経活動の放電様式を得ることになる。

麻酔下の動物では心臓、腎臓、その他臓器交感神経の活動様式は拍動毎に変動を繰り返しながら安定状態を維持している。当然、筆者も麻酔下の動物を使用して実験をしてきたが、無麻酔、無拘束の自然な状態下で心臓や腎臓等の交感神経活動を記録したいと思い、まず自由行動下の動物を使い交感神経活動の記録をしてきたのでその手順について述べる。

実験装置の開発とその応用

1) 埋め込み型コラーゲン線維記録電極の製作とその応用

循環系へ分布する神経信号の記録は Bronk ら(1936 年)により心臓交感神経(麻酔・開胸下動物)で行われ、続いて腎臓交感神経で行われたが、日常生活時のこれら神経の活動様式は世界ではまだ全然知られていない状態であった。筆者は渡米中の 1969 年に、安静時のネコの腎臓交感神経活動の記録に成功したので *The Physiologist* 12 に報告し、アメリカ生理学会で口頭発表した。当時、実験の成功率は 10 匹中 1 匹くらいで、しかも、記録はネコが静かにしている時のみであり、少しでも動いている時は機械的・電氣的雑音の混入で成功しなかった。そのため成功率を上げるためには、まず第一に従来の金属記録電極と前置差動増幅器の改良が必要と感じ、銀、金、白金、ステンレスなど多種類の金属を順次使用してみたが、長時間の連続記録はできなかった。結局 6 年余を要した後、金属の使用を止め、替りにコラーゲン線維を記録電極として使用することで長期の記録に成功したので、*J. Appl. Physiol.*, 41, 1976 に発表した。この埋め込み型コラーゲン線維電極の電氣的インピーダンスは低く、とくに機械的振動に伴う発生電位は銀電極の 300 分の 1、白金電極の 30 分の 1 と非常に低かった。この特性はコラーゲン線維電極を神経に装着した際、動物の動きに伴う電気雑音が極めて少ないことを示しているが、さらに、埋め込み型コラーゲン線維電極の外壁にシリコン膜を介して銀電極を張り、体内の心電図、筋電図などの電気雑音を同時記録し神経活動と常時比較していた。

この時、両者の雑音が同じ時は埋め込み型コラーゲン線維電極の使用を中止した。

その後、これらの諸条件の多くを満足させる埋め込み型コラーゲン線維電極を順次開発・改良してきたことで、自由行動下のネコで、より正確な心臓交感神経活動、腎

臓交感神経活動、大動脈神経活動等の長時間連続記録に成功した。

2) 記録装置の製作とその応用

① リード線方式

現在でも麻酔動物ではこの方式を使用しているが、無拘束状態ではリード線によって自由行動が制限されたり、動物の動きでリード線がからまり実験が中断したり、線のねじれや噛むことによる断線等によって長期間の連続記録は困難であった。ただ、利点は麻酔下で使用される大部分の計測装置をそのまま使用できることである。

② テレメータ方式

自由行動下の動物の交感神経活動、大動脈神経活動、心電図、脳波、筋電図や動脈血圧等を長期間にわたり連続記録するためにはテレメータ方式の記録器の使用が必要不可欠である。現在、よく使用されている市販のシステムは低周波数帯域の信号を増幅する方式であるが、神経信号の場合、高周波数帯域成分が多く、かつ振幅が5～50 μV と微小電位であるため通常の利用できない。そこで、私達は高周波数帯域の神経活動と低周波数帯域の心電図等を同時記録するための小型、軽量、低消費電力、基準信号と生体電気雑音の監視ができる2つのサンプリング周波数を利用したマルチチャンネルテレメータを開発してその成果を *Am. J. Physiol.*, 236, 1979 に発表した。この装置を使用してテレメータ方式を確立し、さらに、小型のモジュール化した埋め込み型コラゲン線維電極つきテレメータ等を、順次開発・改良している。

3) 交感神経活動や大動脈神経活動の定量的解析法の開発

1960年代の後半まで交感神経活動の定量化はなされていなかったが、1967年に筆者らが世界に先駆けて大動脈神経活動や心臓交感神経活動の定量法として現在でもよく使用されている積分法を開発した。これは活動を μV で表示することができるものである。

次いで新しい方法で開発した積分法は神経活動の原波形のインパルスを利用して積分したものであり、動物の動きにあまり左右されずに自由行動下でも使用することができる。

以上、3つの新しい方法を開発使用したが、究極的には心臓・血管運動の神経性調節機構が解明されることであり、このことは心臓・血管運動を制御している神経信号と心・血管応答の関係を日常生活状態で同時に記録分析することにより解明できると考えている。

高位中枢神経による心臓・血管系の制御とは

心拍数や動脈血圧が、負荷刺激に先行する条件刺激や学習により変化することは高位中枢神経系が直接関与していることを示唆するが、残念なことに、当時、心臓交感神経活動や腎臓交感神経活動を直接計測して獲得したデータを心電図や動脈血圧と同時記録し比較した結果はなかったので次のような研究を行った。

1) 精神的ストレス

心臓・血管応答と精神的ストレスの関係については多年にわたり研究されてきた。動物や人での急激な感情的ストレスに対する一般的な応答は、心拍数、動脈血圧および骨格筋血流量の増加と内臓血流量の減少であったが、一つの刺激に対してそれぞれの自律神経活動は異なる反応を示し興味ある現象を起こすことが予想されたので、各臓器に分布する自律神経活動の同時記録例が望まれた。

動物への不快な強い光刺激、動物の嫌がる音刺激や臭い刺激、痛み刺激を皮膚等に加えるなどいろいろの方法があり、刺激の種類、強さ、頻度、与える時間は何か何分か、刺激と刺激の時間間隔など多くの問題がある。

ここでは簡単な不快な音刺激について述べてみたい。ネコへの不快な音刺激は約10秒間継続し、1～2分間隔で刺激を繰り返したが、ネコにより音に対する応答に差を認め、応答回数は固体間で差異があり、数回ものから数十回に散在した。音刺激により心臓交感神経活動は増加し約4～6秒で最大値を示し、その後減少に転じた。安静、腹臥位の状態下では心臓交感神経活動と心拍数とともに呼吸性動揺を示すが、音刺激につれて心拍数は増加し、約6～10秒で呼吸性動揺も消失し、10秒後にピーク値になる。その後刺激の消失とともに呼吸性動揺が出現してくる。一般に音刺激を繰り返していくと、心臓交感神経活動や心拍数の増加反応は減少していき、最後には全くなくなる。このような応答の有無は動物の高位中枢神経系が不快な音刺激時の心臓交感神経活動の増加に直接関与していることを示している。

2) 飲水および摂食行動

体液量の調節に飲水は基本的に重要である。ネコが自発的に水やミルクを飲むと、しばしば腎臓交感神経活動の急激な減少が見られた。同様な腎臓交感神経活動の急激な減少効果を他のネコでも観察できた。この飲水行動中に見られる急激な腎臓交感神経活動の減少はどのようにして起こるのかという疑問がわく。

無拘束の動物でチューブを口腔内から胃内へ挿入することは困難なので麻酔下ネコを使用し、胃内へ挿入した。胃内へ水を注入しても急激な腎臓交感神経活動の減少は見られない。また、静脈内へチューブを挿入して0.9%のNaClを直接注入して体液量を増加させ、腎臓交感神経活動の抑制の時間経過を見ると急激ではなく非常に徐々に減少することがわかった。麻酔徐脳ネコでは嚥下運動時、水やミルクを飲み込みちようど喉頭が動くときに一致して交感神経活動が低下する現象があり、本例でも嚥下中枢が関与していたといえる。

ミルクはネコの好物であり腎臓や心臓交感神経活動は自発的にミルクを飲み始めると直ちに減少したが、ミルクを見て増加していた心拍数は数秒間持続した後急速に減少した。自由意志でミルクを飲むときは水分が吸収され体液量が増加するが、これに先行して腎臓や心臓交感神経活動の減少と心拍数の低下が始まる。これら容積受容器反射に先行した飲水行動と関連した嚥下中枢神経の働きにより腎臓や心臓交感神経活動の抑制効果が出現したと考えられる。

多くの動物では摂食開始とほぼ同時に心拍数や動脈血圧は一過性に増加するが、この増加に交感神経活動がどのように関与しているかを調べた。ネコに餌を提示し、摂食開始および摂食中の腎臓交感神経活動、心拍数および動脈圧変化の時間関係について調べた。餌提示により約93%に摂食行動が見られたが、実際腎臓交感神経活動が増加したのはそのうち約60%であった。そこで交感神経活動の増加が餌提示(感覚入力)か、それとも摂食行動に関係しているかを調べたところ腎臓交感神経活動の増加は餌提示とは関係なく、摂食行動開始のみと関係していた。摂食行動は飲水行動とは異なり、腎臓交感神経活動と心拍数の増加は動脈圧受容器反射、餌提示に

伴う感覚入力、餌摂取による内臓-自律神経反射によって引き起こされたものではなく、摂食行動と結合した制御が高位中枢性に起こることを示している。

3) 自発運動(体動)

動物の運動にも自発的なものと他動的に運動しなければならないものがある。ここでは自発的運動について述べる。自発的な体動時に心臓交感神経活動がどのような放電様式をしているかを調べた。ネコの心臓交感神経活動、平均神経活動、瞬時心拍数および左心室内圧の同時記録を分析すると、安静時に自発的に姿勢を変え、運動した場合、瞬時心拍数の増加に2~7秒(平均5秒)先行した心臓交感神経活動の突然一過性の著明な過剰反応をもって増加する多くの例を認めた。また、運動時の心臓交感神経活動の最大値は安静腹臥位時の数倍から10数倍に増加しており、心拍数の最大値は心臓交感神経活動の最大値に2~10秒遅れて追従していた。心臓交感神経活動の増加が骨格筋の筋電図の増加に先行する例をしばしば観察した。このような所見は自発的な運動時に、心臓交感神経活動が運動に先行して、あるいは同時に過剰反応しながら増加することによって、運動時の心拍数の増加や心筋収縮力の増強を急速に必要な値へ調節している高位中枢神経系が関与した一種の見込み制御あるいは予測制御といえることができる。

以上のことから日常生活をしている健康人や病態下の人の神経性循環調節機構を解明するには自然状態下での神経信号と心・血管応答の関係をモデル動物で調べるとともに、最終的には各個人で行うことが理想であると思われる。そのためには、人の心臓や腎臓その他内臓諸器官の循環調節している神経活動を記録する方法の開発が待ち望まれる。