

急性出血時の交感神経応答における量的 ならびに質的な臓器特異性について

山本 一也

信州大学医学部第3内科学教室

(主任: 柳澤 信夫教授)

Quantitative and Qualitative Differences of Sympathetic Nerve Response to Acute Bleeding

Kazuya YAMAMOTO

Department of Internal Medicine,

Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)

To investigate whether hemorrhagic hypotension in anesthetized dogs produces quantitative and qualitative differences of sympathetic nerve responses to various organs (kidney, liver, adrenal gland and spleen), we measured sympathetic nerve activity and analysed the frequency of nerve discharges using the FFT power array method. We found quantitative differences in renal nerve activities, which were markedly suppressed after transient activation in the early phase of hemorrhage. We also found qualitative differences in all nerves. The power array pattern of renal nerve showed an 11Hz borderline and a non-cardiac-related irregular pattern above the borderline. Hepatic nerve showed the cardiac-related rhythm with or without the 11Hz borderline. In adrenal nerve, a cardiac-related rhythm without the 11Hz borderline was found. Splenic nerve showed cardiac-related rhythm and the 11Hz borderline. The cardiac-related rhythm decreased, but the non-cardiac-related irregular rhythm and 11Hz borderline were not changed after hemorrhage. After baroreceptor denervation, the cardiac-related rhythm observed in all nerves did not disappear, suggesting that cardiac-related rhythm in sympathetic nerve discharge was not mediated reflexly by baroreceptor input. This rhythm may be generated in the central sympathetic integrating system. *Shinshu Med. J.*, 39: 819-830, 1991

(Received for publication August 6, 1991)

Key words: hypotension, periodicity in sympathetic discharge, fast Fourier transform, baroreceptor reflexes

低血圧, 交感神経活動の周期性, 高速フーリエ変換, 圧受容器反射

I はじめに

生体には、内的環境変化に対する恒常性を維持するために神経性および体液性の生理学的調節機構が存在している。出血などによって循環血液量が急激に減少すると、静脈還流量の低下さらには心拍出量の減少によって低血圧が起こる。低血圧が誘発されると、神経性、体液性の生理的機構が作動し、容量血管や抵抗血

管の収縮をもたらし、心収縮力や心拍数を増加させ、低血圧を元のレベル近くまで回復させることが可能である^{1,2)}。

神経性の循環調節は、頸動脈洞や大動脈弓の動脈壁に分布する伸展圧受容器および心房壁に分布する圧受容器を介しており、低血圧、血液量の減少が起こるとそれぞれ伸展度が低下し、圧受容器からの求心性神経活動は減少する。一方、心血管系中枢から誘発される

遠心性交感神経活動は交感神経の支配するそれぞれの臓器に対して一方向性に上昇し、末梢血管収縮や心収縮力の上昇などを起こすことが従来からの生理学的知見として知られている²⁾。

しかし、遠心性交感神経活動の応答様式においては、生体に加わる負荷の種類や程度、さらには負荷の経時的变化の差によって、それぞれの臓器を支配している交感神経ごとに応答が異なり（いわゆる交感神経活動の地域特性）、生体の恒常性維持のために最適な状況が作り出されていると予想される。

交感神経活動の地域特性に関してはいくつかの報告がある。Jänig³⁾は、体温の上昇時には皮膚交感神経活動は低下するが、逆に骨格筋支配交感神経活動は増加し、体温の下降時には皮膚血管を収縮させるために皮膚交感神経活動は増加する一方、骨格筋を支配する交感神経活動は減少することを報告している。また最近の報告では、出血による低血圧の際、腎交感神経活動は一過性に上昇した後、経時的にみると出血前値に回復する一方、副腎交感神経活動は持続的に上昇することが報告されている⁴⁾。しかしながら、血液が貯留されている肝臓などの腹部臓器を支配している交感神経活動の応答様式については不明である。

また上述した交感神経活動は、交感神経活動電位のスパイクの数や波形を総合的に加味した積分値によって量的に解析されたものであり、波形の時系列変化などの質的な点についての検討は行われていない。

交感神経活動の質的な波形解析をした成績では、交感神経活動に周期性があることが知られている^{5)~11)}。Gebber⁵⁾、Gebber と Barman⁶⁾は、脳幹部に交感神経活動の周期性の発振機構が存在し、それは圧受容器からの phasic な入力と高次中枢からの tonic な入力をうけており、独自の周波数あるいは心拍同期の周波数を発しているとの作業仮説を示してきているが、未だ統一した見解には至っていない。とくに遠心性交感神経節後線維でみた臓器特異性、その時系列的变化、およびその調圧神経系の関与について検討された報告はない。

本研究では、脱血によって誘発した低血圧に際して、腎臓、肝臓、副腎さらに脾臓を支配する交感神経活動は一方向性に増加するのか、あるいは臓器によって異なった方向性を示すのか否かについて、積分波形によって量的に解析するとともに、各臓器を支配する交感神経活動の周波数解析を時系列解析することによって波形の質的な検討を行った。また、それぞれの量的な

臓器特異性ならびに質的な周波数特性が調圧神経系によって影響されるか否かについても検討した。

II 方 法

雑種成犬12頭（7～17kg）を用いて、25mg/kg の Sodium Pentobarbital を静脈内投与することによって麻酔した。気管内挿管によって気道を確保し、さらに Gallamine triethiodide (2mg/kg, Sigma) を静脈内に投与して筋弛緩状態を得たのち、従量式人工呼吸器で調節呼吸（呼吸回数15～20回・1回換気量15～20 ml/kg）を行い、生理的換気条件に維持した。体血圧の測定のために、ポリエチレンチューブを一側の大腿動脈から腹部大動脈内に挿入留置した。カテーテルは、圧トランスデューサー（Gould）に接続して、圧変換器用増幅器（Type 1205, 日本電気三栄社製）を介して増幅したのち、熱ペン記録器（RECTI-HORIZ-8K, 日本電気三栄社製）上に連続的に描記した。また、脱血用のカテーテルを対側の大腿動脈から挿入し腹部大動脈に留置した。心拍数の測定には、生体電気用増幅器で心電図を導出し、心電図上のR波をトリガーすることによって瞬時型計数ユニット（Type 2130, 日本電気三栄社製）で連続的に測定した。左側脊椎に沿って縦切開によって後腹膜下経路で、左腎動脈に沿った腎交感神経を腎血管や周囲組織から剝離した。腎交感神経を末梢側で挫滅し、その中枢側の腎交感神経を双極白金電極に装着し、遠心性腎交感神経活動を測定した。また、肝交感神経活動を測定するために、後腹膜を切開し総肝動脈に沿う肝交感神経を剝離し、さらに副腎の被膜に入り込む副腎交感神経線維を手術用顕微鏡下に剝離し、双極白金電極をそれぞれに装着して、肝交感神経活動ならびに副腎交感神経活動を導出測定した。脾交感神経も脾動脈に沿って剝離し、双極白金電極に装着して脾交感神経活動も導出測定した。露出したそれぞれの交感神経の乾燥を防止するため、神経および電極を流動パラフィンで被った。神経の活動電位は生体電気用増幅器（Type AVB-21, 日本光電社製）を用いて増幅し、実験の全経過にわたって、神経活動をオシロスコープ（VC-11, 日本光電社製）上で視覚的、またオーディオスピーカー上で聴覚的に確認した。また、測定した神経活動が交感神経であることを確認するために、降圧剤として Nitroprusside（1～2 μ g/kg）、昇圧剤として Phenylephrine（1～2 μ g/kg）を静脈内に投与して誘発される反射性交感神経活動の出現と、実験終了後に交感神経節遮断剤であ

る Hexamethonium (0.2mg/kg) を静脈内に投与して神経活動が消失することを確認した。それぞれの活動電位は15Hz から300Hz のバンドパスフィルターを介し全波整流したのち、積分回路 (時定数; 2 sec) を介して積分波形を熱ペン式記録器 (RECTI-HORIZ-8K, 日本電気三栄社製) 上に連続的に描記した。同時に、それぞれの交感神経活動の原波形を体血圧、心電図とともにデータレコーダ (R-280LT, TEAC) を用い磁気テープに同時記録した。

実験群としては、頸動脈洞、大動脈神経、頸部迷走神経を両側とも温存した調圧神経温存群、頸動脈洞、大動脈神経および頸部迷走神経を両側とも切離した調圧神経切離群の2群で比較検討した。実験設定が終了し、各測定値が安定したことを確認したのち実験を開始した。両群ともに、脱血用のカテーテルから脱血を開始し平均血圧が50mmHg 近くになるまで脱血し、脱血開始から4分間記録した。交感神経活動の量的な評価には個体差を標準化するために、活動電位の変化を実験開始前値を100%とした百分率で表示した。交感神経活動の波形の解析は実験終了後、磁気テープに記録保管された腎交感神経活動、肝交感神経活動、副腎交感神経活動、脾交感神経活動の再生信号をシグナルプロセッサ (7 T18, 日本電気三栄社製) のフロントアンプ (広帯域) に同時入力し、A/D変換後、高速フーリエ変換しパワースペクトラムとして出力した。この際、アンチエイリアスフィルター32Hz、サ

ンプリング周波数64Hz で1掃引8秒間取込み、分析可能最大周波数を25Hz に設定し、窓関数ハミングウインドウ処理した。横軸を周波数、縦軸をパワー (ROOT 表示) とし、1掃引ごとのパワースペクトラムを連続的に、出血前1分から出血開始後4分までを鳥瞰図 (power array) として表示するとともに、結果は専用サーマルプリンタに描記した。また、体血圧波形を高速フーリエ変換し鳥瞰図として描出した。その鳥瞰図をもとに交感神経活動の周期性を周波数の高さ、広がり、心拍同期性、不規則性、パワーの強度などの点から、パターンとして検討した。

本研究でのすべての数値は平均値±標準誤差で表示した。また統計学的処理は、分散分析を用いた。危険率が5%以下で有意な差があると判定した。

III 結 果

図1には平均血圧の変化を示しており、調圧神経温存群 (左) と調圧神経切離群 (右) での脱血による血圧の低下を示している。脱血後1分では調圧神経温存群で有意に高い一方、2分後で両群間に有意な差は認めず50mmHg 前後の低血圧が起こった。

A 交感神経活動の量的な解析

1 調圧神経温存群

図2に調圧神経温存群の交感神経活動の時間経過を示した。腎交感神経活動 (RNA) は脱血1分後には144±15% (m±SE) に上昇したが、脱血2分後には

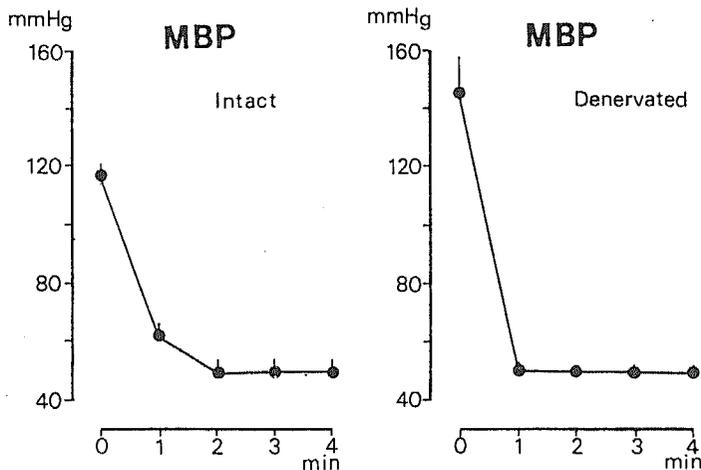


図1 脱血による平均血圧 (MBP) の経時的変化
調圧神経温存群 (Intact, n=7) と調圧神経切離群 (Denervated, n=5) を示す。mean±SE

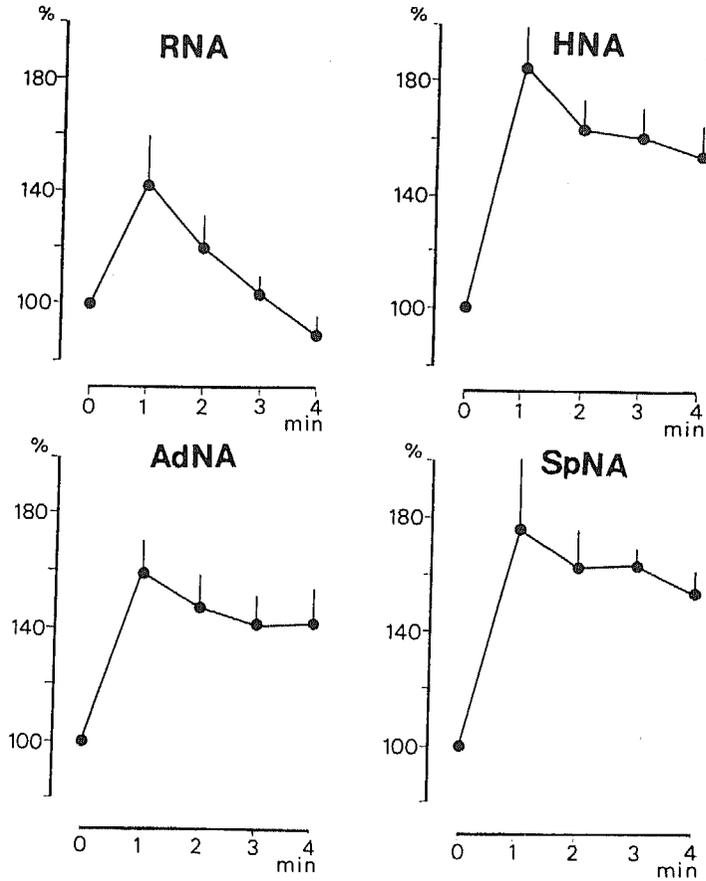


図2 調圧神経温存群における交感神経活動の経時的変化
腎交感神経活動 (RNA), 肝交感神経活動 (HNA), 副腎交感神経活動 (AdNA), 脾交感神経活動 (SpNA) を示す。n = 7, mean ± SE

121±11%と抑制が出現し、3分後には104±7%と出血前値に回復した。肝交感神経活動 (HNA) では、脱血1分後には186±13%と著しく上昇し、その後漸次下降するものの腎交感神経で認められたほどの抑制はなく、脱血4分後でも153±11%と出血前に比べ有意に高いレベルを維持していた。副腎交感神経活動 (AdNA) では出血によって有意に上昇し、脱血1分後には159±11%で4分後も142±12%と高いレベルを維持していた。脾交感神経活動 (SpNA) は、脱血1分で176±25%と上昇し、4分後も153±8%と有意に高値を維持した。

2 調圧神経切離群

図3に調圧神経切離群の交感神経活動の時間経過を示した。腎、肝、副腎、脾いずれの交感神経においても、出血による有意な変化は認められなかった。

B 交感神経活動の質的な解析

1 調圧神経温存群

図4にみられるように、体血圧のパワースペクトラム表示では全例で、心拍周波数である主要成分と、その整数倍の周波数に連続的に構成成分が認められた。

a 腎交感神経活動のパワースペクトラムパターン

出血前のパワースペクトラムでは、7例中6例において、11Hzを境界にそれよりも高い周波数帯域とそれよりも低い周波数帯域とで明確なパワースペクトラムパターンの違いを認めた。11Hzよりも高い周波数帯域では、広い周波数帯域に分布し一定の周期をもたない不規則な、しかしほぼ一定のパワー強度をもつスペクトラムを示した。11Hzよりも低い周波数帯域では、このような不規則な成分は非常に小さいかほとんど認められず、7例中3例において、11Hzよりも低

出血における交感神経応答の臓器特異性

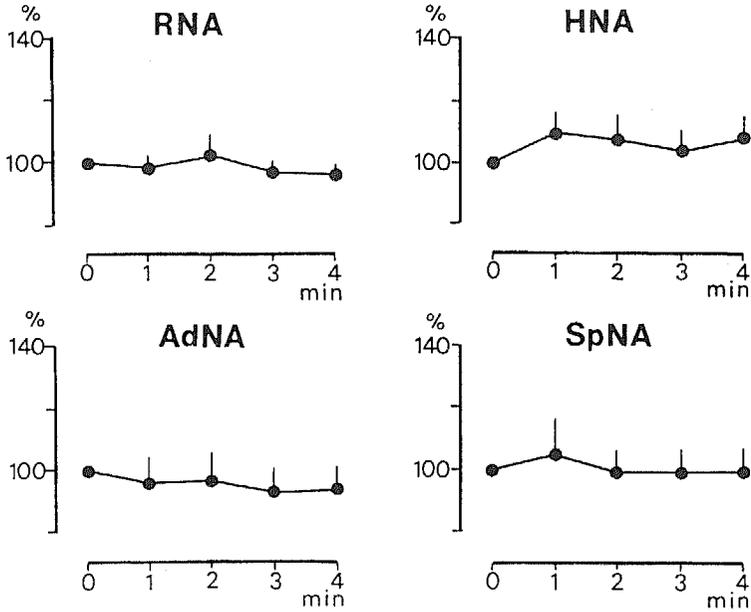


図3 調圧神経切離群における交感神経活動の経時的変化
腎交感神経活動 (RNA), 肝交感神経活動 (HNA), 副腎交感神経活動 (AdNA), 脾交感神経活動 (SpNA) ともに出血による有意な変化はみられない。n = 5, mean ± SE

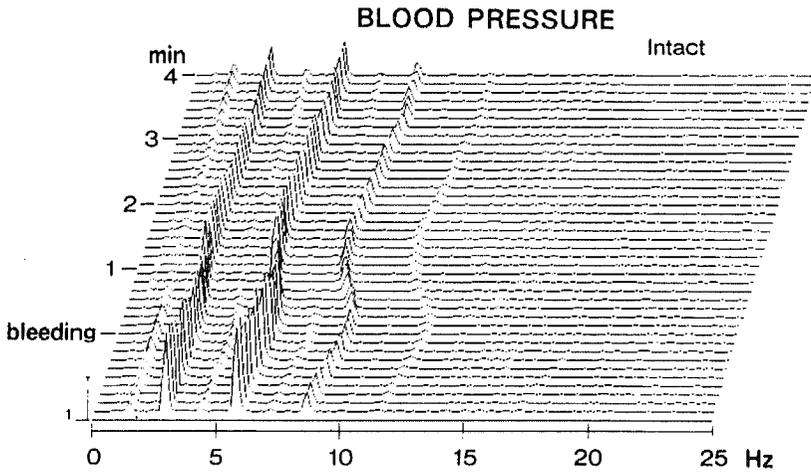


図4 調圧神経生存群 (Intact) の体血圧波形のパワースペクトラムパターン

い周波数帯域にのみ心拍に同期した、あるいはその整数倍の周波数に一致した周波数成分 (心拍同期成分) を認めたが、そのパワーは非常に小さかった (図5)。出血による腎交感神経活動パワースペクトラムパターンの変化をみると、11Hzよりも高い周波数帯域の不

規則な周波数成分には変化が認められず、11Hzよりも低い周波数帯域の心拍同期成分にパワーの減少あるいは消失を認めた。半数の例では図5のごとく出血初期に全周波数域にわたる不規則なパワーの一過性的上昇をみとめた。

b 肝交感神経活動のパワースペクトラムパターン

出血前のパワースペクトラムでは、7例全例において心拍同期成分を認めた。さらに、3Hz以下の低周波域にパワーのピークを認めた(図6)。3例で腎交感神経と同様に11Hzに境界を認めた。また、出血を行うと心拍同期成分は抑制されたが不規則な周波数成分には変化は認めなかった。1例にのみ、腎交感神経でみられたごとく、出血初期の全周波数域にわたる不規則なパワーの一過性の上昇をみとめた。

c 副腎交感神経活動のパワースペクトラムパターン

出血前においては、前述の腎交感神経や肝交感神経で認めたような11Hzのパワースペクトラムパターン

の境界を認めた例はなかった。7例中5例において全周波数域にわたり心拍同期成分を認めた(図7)。残り2例では、全周波数域にほぼ一定のパワーで分布する不規則な周波数成分を示した。出血によって心拍同期成分のうち特に11Hz以下の成分は抑制され、さらにこのうち60%の例で出血後に11Hzよりも高い周波数帯域での不規則な周波数成分が出現した。腎交感神経で認められたような出血の初期の一過性の不規則な周波数成分の上昇は認められなかった。

d 脾交感神経活動のパワースペクトラムパターン

7例中6例で腎交感神経活動と同様の11Hzを境界とするパターンが認められた(図8)。11Hzよりも低

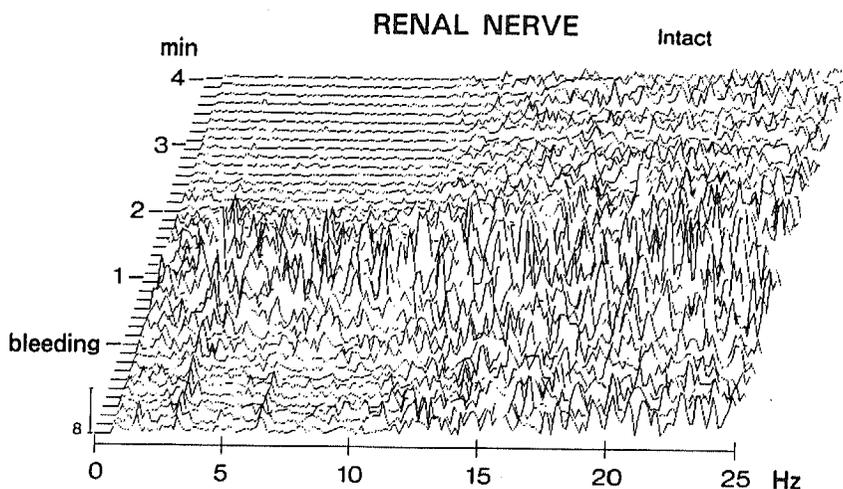


図5 調圧神経温存群 (Intact) での腎交感神経活動のパワースペクトラムパターン

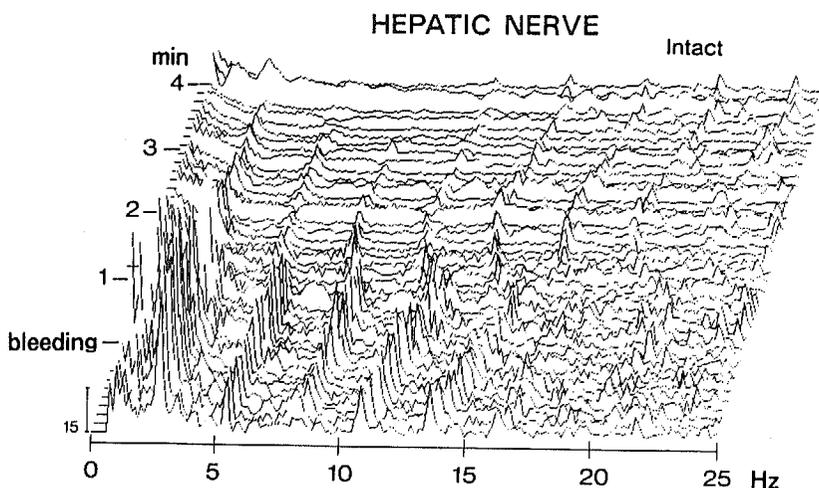


図6 調圧神経温存群 (Intact) での肝交感神経活動のパワースペクトラムパターン

い周波数帯域では、不規則な周波数成分はほとんど認められず、この周波数帯域に心拍同期成分を認めた。出血による血圧低下時には11Hzよりも高い周波数帯域での不規則な周波数成分は変化せず、11Hzよりも低い周波数帯域の心拍同期成分は抑制された。副腎交感神経と同様に、腎交感神経で認められた出血の初期の一過性の不規則な周波数成分の上昇はなかった。

2 調圧神経切離群

体血圧のパワースペクトラムは調圧神経温存群と同様、心拍周波数である主要成分と、その整数倍の周波数に連続的に構成成分が認められた。

腎交感神経活動のパワースペクトラムにおいては、

11Hzの明瞭な境界は認められず、40%の例で心拍同期成分が認められた。出血によっても調圧神経温存群のような不規則な周波数成分のパワー変化は認めず、心拍同期成分のパワーの減少が認められるのみであった。肝交感神経活動では、80%の例で全周波数帯域にわたって心拍同期成分を認め、この心拍同期成分は出血によって抑制された。1例で11Hzの境界を認め11Hzよりも高い周波数帯域に不規則な周波数成分を認めたが、出血による不規則な周波数成分の変化はなかった。副腎交感神経活動および脾交感神経活動では40%の例で心拍同期成分を認め、出血によってこの心拍同期成分は抑制された(図9)。副腎交感神経活動の1

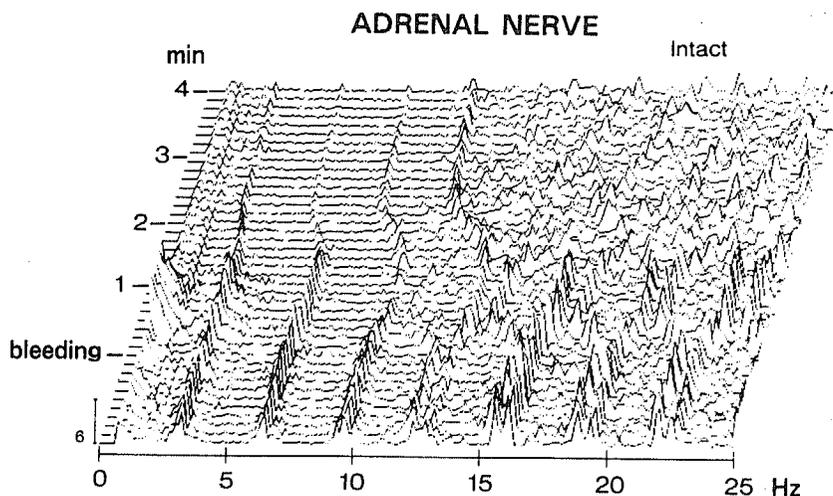


図7 調圧神経温存群 (Intact) での副腎交感神経活動のパワースペクトラムパターン

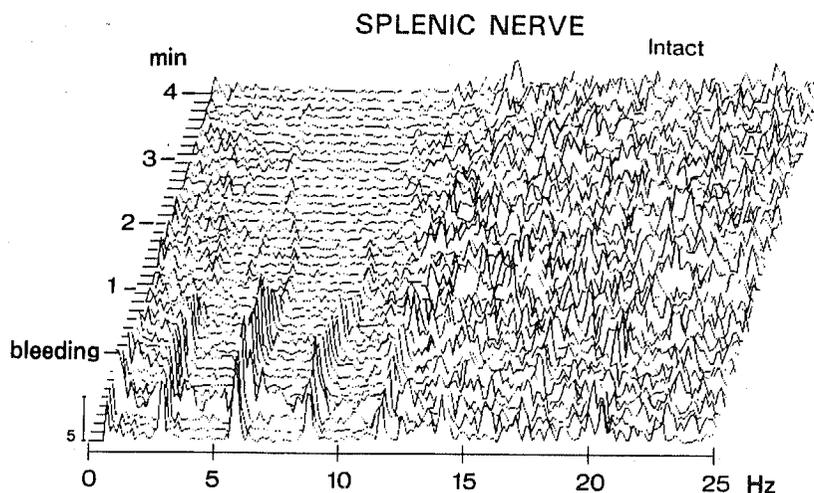


図8 調圧神経温存群 (Intact) での脾交感神経活動のパワースペクトラムパターン

SPLENIC NERVE

Denervated

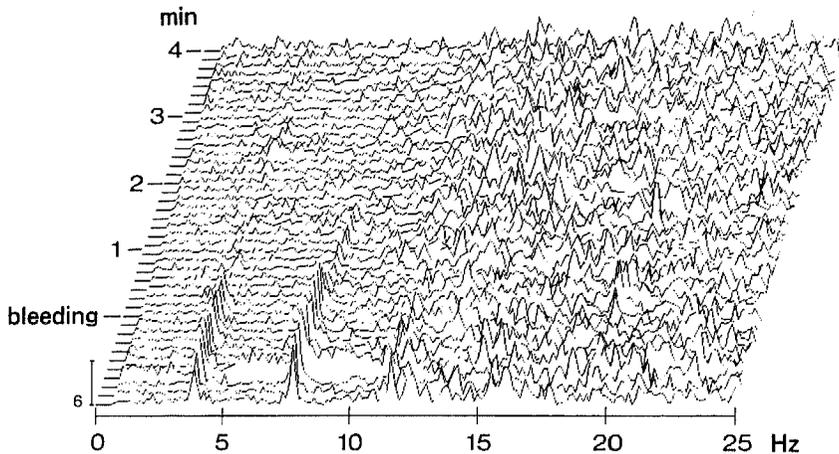


図9 調圧神経切離群 (Denervated) での脾交感神経活動のパワースペクトラムパターン

例で11Hzの境界および11Hzよりも高い周波数帯域に不規則な周波数成分を認めたと、出血による不規則な周波数成分の変化はなかった。

IV 考 察

本研究では、腎臓、肝臓、副腎および脾臓を支配する交感神経活動を同一動物から同時に測定し、脱血による低血圧の発生初期におけるそれぞれの交感神経活動の応答様式を量的ならびに質的に検討した。

交感神経活動を積分することによって量的に解析すると、腎交感神経活動は出血開始直後一過性に急激に上昇し、その後は低血圧が持続しているにもかかわらず、出血前値に向かって回復低下する。一方、肝臓、副腎ならびに脾臓では腎臓と同様に出血直後に著しい増加を示した後、暫時回復傾向を示すが、出血前値より有意に高い値を示した。出血による低血圧時に起こる交感神経活動の一過性の上昇後の回復傾向の程度は、腎臓で著しく、肝臓、副腎、脾臓では小さかった。このような反応は調圧神経の切離によって消失した。

一方、交感神経活動の質的な解析では、まず低周波領域を検討する場合には、測定時の low cut filter が問題になる。Low cut filter を低くしないと低周波成分が検出できないとの考えもある⁷⁾が、その場合には心拍に一致した動揺性の雑音、呼吸に一致した雑音などが必然的に混入し、成績を評価するに際して大きな問題点となる。本研究では、15~300Hzのバンドパスフィルタであらかじめ処理し、電極面で生ずる低周波

数領域のノイズを除外した。また、交感神経活動の周期性は多くの周波数成分で構成されていることが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。心拍に同期した周期性を解析する場合には、心電図トリガーの加算平均法がよく用いられる。しかしながらこの方法では、心拍同期成分は加算増強されるが、他の不規則な成分は消去されるため心拍同期成分以外を解析することはできない。すべての波形成分を解析する場合、高速フーリエ変換が用いられるが、交感神経活動の固有のリズムは経時的に変化すると考えられており、このような周波数成分を解析するには、高速フーリエ変換は適しておらず、自己相関法が適していると言われている⁷⁾。しかし、経時の変化をダイナミックに観察する場合、自己相関法は時間的要素を検討し難いため適していない。本研究では、心拍同期成分、不規則な周波数成分すべてを同時に視覚的に把握でき、しかも経時の変化に追従する解析方法として高速フーリエ変換を用いた power array 法を使用した。この方法を用いた本研究成績では、いずれの臓器を支配する交感神経活動においても、心拍同期成分、不規則な周波数成分および11Hzの境界を構成要素として、その組合せでパターン化することができた。

出血前の腎交感神経活動の周波数特性は、明瞭な11Hzの境界と、11Hz以上の周波数帯域の不規則な周波数成分で構成され、心拍同期成分はないかあるいは非常に小さい。出血直後に全周波数帯域において心拍に同期しない不規則な周波数成分のパワーの一過性の

上昇が認められ、その後11Hz以下の心拍に同期する成分のパワーの減少または消失が認められた。肝交感神経活動の周波数特性は心拍同期性の成分が著しいのが特徴であり、全例で認められた。また、11Hzの明確な境界は認めない例が多かった。出血では、心拍同期成分が減少、消失した。副腎交感神経活動では、出血前には11Hzの境界を認める例はなく、すべての周波数帯域で心拍同期を認める例が多かった。出血によって心拍同期成分が減少または消失する一方、60%の例で11Hz以上の非同期性成分が出現し、11Hzの境界が出現した。脾交感神経活動においては、11Hzに肝交感神経と同様の境界を認め、11Hzよりも低い周波数帯域の心拍同期成分と、11Hzよりも高い周波数帯域の不規則な周波数成分を特徴とした。出血によって心拍同期成分の減少、消失がみられた。

調圧神経切離群においては、出血前に肝臓では80%、腎臓、副腎および脾臓においては40%に心拍同期成分を認めたことから、心拍同期成分は血圧の心拍同期変化が、単に調圧反射を介して交感神経活動に与える影響ではないことが判明した。この心拍同期成分は、いずれも出血によって減少または消失した。

以上の成績より、出血による交感神経活動の変化には、交感神経が支配しているそれぞれの臓器に対して量的ならびに質的な臓器特異性があると思われる。上述した積分波形によった量的な解析の場合、周波数帯域とそのパワースペクトラムパターンで検討した質的な解析結果とを順次考察する。

A. 量的解析

一般的に、出血によっては血液量の減少や血圧低下による低圧系圧受容器および動脈系圧受容器からの心血管中枢への求心性入力に減少し、その結果各臓器を支配する遠心性交感神経活動は一方向性に増加するものと考えられてきている²⁾。しかしながら、腎交感神経活動は、肝臓や脾臓さらに副腎などと異なり、低血圧状態が持続しているにもかかわらず、一過性の活動亢進に続いて活動抑制が起こることを本研究で示した。この様な腎交感神経反応については、最近Skoogら¹²⁾、Togashiら⁴⁾、Victorら⁹⁾、さらにKoyamaら¹³⁾によって報告されてきている。Victorら⁹⁾は麻酔下のラットの腎交感神経活動ならびに副腎交感神経活動を個別に測定し、出血性低血圧によって腎交感神経活動に特異的に起こる抑制反応は、低圧系の心肺受容器からの迷走神経求心路を遮断することによって促進反応に反転することを示した。Victorら⁹⁾は出血時の

腎交感神経活動の抑制反応は、副腎交感神経活動の亢進によって副腎髄質から分泌されるカテコールアミン類による腎血管収縮に起因する腎機能障害を軽減するものとして、生理学的な意義付けをしている。さらにKoyamaら¹³⁾は、麻酔下の雑種成犬を用いて、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、副腎を支配する交感神経活動を同時に測定することによって、麻酔の深度や動物の個体差によって発生すると推察される交感神経反応のばらつきを回避して、動脈系圧受容器ならびに低圧系圧受容器の役割とともに交感神経活動の臓器特異性を検討し、次のような成績を報告している。血液量の減少によって体血圧を50mmHgのレベルで10分間維持すると、腎交感神経活動は本研究で示したように、出血1分後には上昇するが、出血3分後には出血前値に回復し、その後出血前値に比べて低いレベルを維持する。初期の上昇は、動脈系圧受容器ならびに低圧系圧受容器からの相加的な求心性入力によって誘発される一方、ひきつづき見られる抑制は低圧系圧受容器からの入力によって作動していることを示した。このような低圧系圧受容器からの入力による交感神経抑制作用は腎交感神経に対する抑制作用ほどではないにしても肝臓、心臓、副腎、脾臓を支配する交感神経活動においても認められるが、腎以外の交感神経活動は抑制された後も出血前値より有意に高いレベルを維持している。また肝臓を支配する交感神経活動は出血の初期には、低圧系圧受容器からの求心性入力に依存した交感神経活動の上昇がみられ、出血性低血圧が持続すると動脈系圧受容器からの求心性入力に依存した交感神経活動の上昇が出現することを示している。一方、心臓や副腎では出血直後より動脈系圧受容器ならびに低圧系圧受容器からの求心性入力の影響を相加的に受けていることを報告している。この様な実験成績よりKoyamaら¹³⁾は、血液量減少によって発生する低血圧時には、循環系を円滑に作動させ、生体の生命維持さらにはそれぞれの臓器機能の保持のために、血液量の減少の程度、低血圧の程度と持続時間に応じて、それぞれの交感神経が支配している臓器の機能調節が時々刻々と神経性に統御されていることを示した。また、遠心性交感神経活動の量的な統御には、低圧系圧受容器からの求心性迷走神経を介する非線型統御系が循環調節系の円滑な作動に対して大切な生理学的機序であることを報告している。しかしながら、この求心性迷走神経を介する非線型統御機構の詳細については現在のところ不明である。本研究においては、動脈系ならびに低圧

系圧受容器の出血性低血圧に及ぼすそれぞれの役割は検討していないが、調圧神経の温存状態での交感神経活動の臓器特異性については一致しており、調圧神経切離群において上述の臓器特異性ならびに交感神経反応は消失した点から、Koyamaら¹⁹⁾の報告と交感神経活動の量的な評価においては一致するものと考えられる。

B 質的な解析

上述の量的な交感神経活動の解析は、測定する交感神経そのものが単一神経線維でなく多数の神経線維束からの活動電位を測定しているためにその頻度ならびに波高をすべて包括した積分波形に変換して評価されてきており、現在のところ交感神経活動の標準的な評価法である。しかしながら、交感神経活動には心拍や呼吸に同期した放電が出現することは従来から知られており¹⁰⁾¹⁴⁾²⁰⁾、心拍に同期した放電は動脈圧受容器からの入力によって調節される成分と末梢圧受容器からの影響を受けない成分とが存在することも最近知られてきている⁸⁾⁹⁾¹⁴⁾。このような交感神経活動の波形が血液量減少状態などでどの様に変化するかについては検討されておらず、本研究での解析が初めてと思われる。

出血前の各神経の特徴は、腎交感神経には心拍同期成分をほとんど認めず、11Hzに明確な境界を認め、11Hzより高い周波数帯域に不規則な周波数成分を認めた。肝交感神経は強い心拍同期成分と3Hz以下の低周波成分を特徴としていた。副腎交感神経では11Hzにパターンの境界を認めず全帯域にわたる心拍同期成分が特徴であった。脾交感神経は、腎交感神経と同様に11Hzの境界をもつパターンであったが、心拍同期成分も認めた。この成績は血液量減少状態に陥らない状態においても、それぞれの臓器を支配する交感神経活動には、臓器特異性が存在していることを示し、さらに同じ腹腔神経節に起始する節後交感神経線維であっても臓器によって異なった調節を受けていることを示している。しかしながら、それぞれ個体間においては波形特性が若干異なっている動物例もあり、この差は本研究で使用した動物が麻酔下であり、実験状態によっても交感神経活動の基本波形は影響されることを示しているものといえる。そのような影響があるとしても、本研究で示したような交感神経活動の心拍同期ならびに非同期成分がそれぞれの臓器によって異なる分布を示す点に関しては妥当な成績を示したものといえる。

さらに出血によって低血圧が発生すると、測定した

すべての交感神経において心拍同期成分の減少あるいは消失を示した。腎交感神経活動においては、出血初期に、他の交感神経と異なる反応パターンを示す例があった。つまり、出血の早期に不規則な周波数成分が全周波数帯域に大きく現れ、その後出血性低血圧が持続しているにもかかわらず消失した。この様な腎交感神経活動の波形解析の成績は前述した積分波形での量的な交感神経活動の評価と一致し、興味ある点である。すなわち、出血初期の動脈系圧受容器ならびに低圧系圧受容器からの入力による相加的な腎交感神経活動の増加は、心拍非同期性成分の増強によって構成されており、一方、出血中に出現する腎交感神経活動の量的な抑制は心拍同期性成分の消失に起因している可能性が推察される。さらに、心拍非同期性成分の顕著化や心拍同期性成分の消失には、求心性迷走神経からの入力が強くと関与していることが推察され、交感神経活動の量的な解析に対する非線型解析には波形形成要素の神経生理学的な検討を加味することが必要であることを示唆していると推察される。また前述の量的解析によっても、肝交感神経活動は出血初期には低圧系圧受容器を介する求心性迷走神経からの入力を強く受けていたが、本波形解析の成績とも一致するものと考えられる。さらに副腎交感神経においては、全周波数帯域において認められた心拍同期性成分は出血によって消失する一方、11Hz以上の非同期性成分が出現するという特異的な波形の時系列変化を示した。心拍同期性成分の抑制にもかかわらず肝臓、脾臓さらに副腎においての交感神経活動の量的な変化は出血前のレベルに比べて有意に高いレベルであり、交感神経活動の量的な評価には心拍に同期しない成分が大きく関与している可能性が考えられる。しかしながら心拍同期成分や非同期性成分の波形変化は前述したように末梢圧受容器からの入力によって一義的に解釈できるものではない。

本研究で示したように調圧神経系を切離した状態においても、11Hz以下の心拍同期成分と11Hz以上の非心拍同期成分が出血前に認められる例もあり、さらに出血によって心拍同期成分は調圧神経温存群と同様に消失した点から、末梢圧受容器に依存しない心血管系中枢での交感神経統御機構の変調が同時に起こっていることが推察される。この心血管系中枢での交感神経出力の発生機構については多くの検討がなされてきている⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾。しかしながら統一した実証的説明がないのが現状である。本研究で示したような心拍

同期性成分と非同期性成分の発振器が心血管系中枢内に内在しており、その調律は2~6 Hzとする説がBarmanとGebber⁹⁾, CohenとGootman⁷⁾, Gebber⁹⁾によって提唱されている。彼らの発振器機構としての実験的仮説は、中枢神経内に複数の発振装置があり、それぞれの発振装置は相互に依存しており、それぞれの発振装置が遠心性交感神経活動の特異性を決定しており、さらにそれぞれの発振装置は末梢圧受容器からのphasicな入力と同時に大脳皮質を含む高次中枢からのtonicな入力を受けていることを示した。さらにNinomiyaら¹¹⁾は、心臓交感神経活動の心拍同期性成分を解析し、交感神経活動の周波数帯域の6~20Hzでは2~6 Hzの整数倍で中枢神経由来の交感神経活動の同期性が形成されている一方、2~6 Hzの波形は心拍同期によって誘発される末梢圧受容器からの入力による反射性の抑制によって確率論的に形成される波形成分であることを報告している。上述のBarmanとGebber⁹⁾, Gebber⁹⁾, Ninomiyaら¹¹⁾の波形解析では、時系列解析が行われておらず、また動脈系圧受容器と低圧系圧受容器の役割については検討されていない。BarmanとGebber⁹⁾, Gebber⁹⁾, Ninomiyaら¹¹⁾の用いた処理方法は、心電図や心血管中枢内の神経細胞の活動電位をトリガーにした加算処理法である。本研究では周波数スペクトルの時系列変化を検討したものであり、彼らの成績と直接的に対比することはできない。しかしながら、本研究で示したように心血管系中枢内に存在する内在性交感神経発振装置の存在とその発振装置に対する末梢圧受容器、特に出血に際しては低圧系圧受容器からの入力情報によって相互に相加的または相反的に調節されており、交感神経出力の臓器特異性ととも量的な並びに質的に統御されている可能性については一致するものである。今後、この内在性交感神経出力統御機構と末梢圧受容器からの入力との相互作用とその生理学的機構の静的な解明とともに、本研究で示したような時間的な並びに、空間的検討を加味した動的な解析が必要であると思われる。

V 結 語

麻酔犬を用いて急性出血時における、腎臓、肝臓、副腎および脾臓を支配する遠心性交感神経活動応答の質的および量的な臓器特異性を検討した。量的な検討には交感神経活動波形の積分値を用い、質的な検討には高速フーリエ変換の時系列解析を行い、パワースペクトラムのパターンとして検討し以下の結果を得た。

- 1 出血初期の急激な交感神経活動の一方向性の上昇に続く抑制の程度は腎交感神経で著しく、肝交感神経、副腎交感神経、脾交感神経では軽度であった。
- 2 調圧神経切離後は、測定したすべての交感神経で出血による神経活動の量的変化はなかった。
- 3 周波数特性は①心拍同期成分、②不規則な周波数成分、③11Hzにおけるパターンの境界を要素として表現することができた。腎交感神経は心拍同期成分をほとんど認めず、不規則な周波数成分は11Hzを境界としてその分布に差を認めた。肝交感神経は心拍同期成分の存在を特徴としていた。副腎交感神経では11Hzに境界を認めず、全帯域にわたって心拍同期成分が存在した。脾交感神経は、11Hzの境界を認め、心拍同期成分も認めた。
- 4 出血による周波数特性の特徴あるいは変化は、心拍同期成分のパワーが減少または消失する点であった。腎交感神経活動にのみ出血初期に一過性の不規則な周波数成分の上昇を認めた。
- 5 調圧神経切離後も心拍同期成分は消失せず、出血によって減少、消失した。

以上の結果から、交感神経活動には、出血における応答に量的および質的臓器特異性の存在を認めた。周波数解析で認められた心拍同期成分は調圧反射を介したものでなく、中枢神経内から発振されるリズムである可能性が推察された。

本論文の要旨は、第38回生理学中部談話会（平成3年11月、犬山市）で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御鞭撻を下さいました信州大学医学部第3内科柳澤信夫教授ならびに治田精一講師さらに教室員の皆々様に深謝致します。また、本研究に関して終始御指導をいただきました信州大学医学部第2生理学講座小山省三教授に紙上をもって深く感謝いたしますとともに、芝本利重博士、澤野文俊学士、佐伯由香博士、林 哲也学士、松田佳和学士、胡 紅学士、河本美智子学士に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Shephred, J. T. : Neurohormonal regulation. In : Shephred, J. T. and Vanhoutte, P. M. (eds.), *The human cardiovascular system: Facts and concepts*, pp. 107-155, Raven Press, New York, 1980
- 2) Chien, S. : Role of sympathetic nervous system in hemorrhage. *Physiol Rev*, 47 : 214-288, 1967
- 3) Jänig, W. : Central organization of somatosympathetic reflexes in vasoconstrictor neurones. *Brain Res*, 87 : 305-312, 1975
- 4) Togashi, H., Yoshida, M., Tochiwara, M., Matsumoto, M. and Saito, H. : Differential effects of hemorrhage on adrenal and renal nerve activity in anesthetized rats. *Am J Physiol*, 59 : H1134-H1141, 1990
- 5) Victor, R. G., Thoren, P., Morgan, D. A. and Mark, A. L. : Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. *Circ Res*, 64 : 686-694, 1989
- 6) Barman, S. M. and Gebber, G. L. : Sympathetic nerve rhythm of brain stem origin. *Am J Physiol*, 239 : R42-R47, 1980
- 7) Cohen, M. I. and Gootman, P. M. : Periodicities in efferent discharge of splanchnic nerve of the cat. *Am J Physiol*, 218 : 1092-1101, 1970
- 8) Gebber, G. L. : Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol*, 239 : H143-H155, 1980
- 9) Gebber, G. L. and Barman, S. M. : Basis for 2-6 cycle/s rhythm in sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol*, 239 : R48-R56, 1980
- 10) Langhorst, P., Lambertz, M. and Schulz, G. : Assessment of rhythmicity in the visceral nervous system. In : Lown, B., Malliani, A. and Prosdoci, M. (eds.), *Neural mechanisms and cardiovascular disease*, pp. 133-144, Liviana Press, Padova, 1986
- 11) Ninomiya, I., Akiyama, T. and Nishiura, N. : Mechanism of cardiac-related synchronized cardiac sympathetic nerve activity in awake cats. *Am J Physiol*, 259 : R499-R506, 1990
- 12) Skoog, P., Monsson, J. and Thoren, P. : Changes in renal sympathetic outflow during hypotensive hemorrhage in rats. *Acta Physiol Scand*, 123 : 655-660, 1985
- 13) Koyama, S., Sawano, H., Matsuda, Y., Saeki, Y., Shibamoto, T., Hayashi, T., Matsubayashi, Y., Hong Hu and Kawamoto, M. : Spatial and temporal differing control of sympathetic activities on various organs during hemorrhagic hypotension in dogs. *Am J Physiol*, (in press)
- 14) Taylor, D. G. and Gebber, G. L. : Baroreceptor mechanisms controlling sympathetic nervous rhythms of central origin. *Am J Physiol*, 228 : 1002-1013, 1975
- 15) Yardley, C. P., Stein, R. D. and Weaver, L. C. : Tonic influences from the rostral medulla affect sympathetic nerves differentially. *Am J Physiol*, 256 : R323-R331, 1989
- 16) Gootman, P. M. and Cohen, M. I. : Periodic modulation (cardiac and respiratory) of spontaneous and evoked sympathetic discharge. *Acta Physiol Pol*, 24 : 97-109, 1973
- 17) Kenney, M. J., Barman, S. M., Gebber, G. L. and Sheng Zhong : Differential relationships among discharges of postganglionic sympathetic nerves. *Am J Physiol*, 260 : R1159-R1167, 1991
- 18) Gebber, G. L. : Basis for phase relations between baroreceptor and sympathetic nervous discharge. *Am J Physiol*, 230 : 263-270, 1976
- 19) Camerer, H., Stroh-Werz, M., Krienke, B. and Langhorst, P. : Postganglionic sympathetic activity with correlation to heart rhythm and central cortical rhythms. *Pflügers Arch*, 370 : 221-225, 1977
- 20) Stroh-Werz, M., Langhorst, P. and Camerer, H. : Neuronal activity with relation to cardiac rhythm in the lower brain stem of the dog. *Brain Res*, 106 : 293-305, 1976

(3. 8. 6 受稿)