

出血, エンドトキシン, さらにアナフィラキシーに よって誘発される低血圧時の腎交感神経反応 ならびに腎血管反応に関する検討

藤 田 恭

信州大学医学部生理学第2講座

(主任: 小山 省三教授)

Renal Vascular and Sympathetic Nerve Responses to Hemorrhagic, Endotoxic and Anaphylactic Hypotension in Dogs

Takashi FUJITA

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Shozo KOYAMA)

This study was designed to evaluate the reflex responses of renal nerve activity and renal vascular resistance to hemorrhagic, endotoxic and anaphylactic hypotension in anesthetized dogs with intact systemic baroreceptors. In all animals studied here the left kidney was perfused at constant flow, and renal perfusion pressure (RPP) was measured to assess renal vascular resistance. The renal nerves along the artery of the perfused kidney were isolated and renal nerve activity (RNA) was measured simultaneously with mean blood pressure (MBP) and RPP. In hemorrhagic group, an analysis of change in the time course showed that hemorrhagic hypotension caused significant increases in RNA followed by a recovery to the control level within 2 min postbleeding. However, RPP increased progressively, even after RNA returned to the control level. Following intravenous injection of *E. coli* endotoxin, MBP fell significantly and RNA increased initially, which was followed by a significant reduction below the control level. RPP did not change significantly during endotoxin-induced hypotension. Anaphylactic hypotension below 40 mmHg was achieved after injection of *Ascaris suum* antigen. No reflex increases in both RNA and RPP were observed when MBP fell even below 40 mmHg. However, a gradual and significant increase in RPP occurred 3 min after hypotension. The baroreflex sensitivity, which was analysed from the relationship between changes in RNA or RPP against the magnitude of hypotension, was significantly greater in the hemorrhagic group compared with those in the other two groups. In conclusion, the systemic baroreceptors play different roles in the compensatory mechanisms of hypotension, depending on the different causes of circulatory shock. *Shinshu Med. J.*, 39:135-148, 1991

(Received for publication September 29, 1990)

Key words: circulatory shock, baroreceptor reflexes, renal nerve activity, renal vascular resistance, hypotension

循環ショック, 圧受容器反射, 腎交感神経活動, 腎血管抵抗, 低血圧

I はじめに

従来より出血によって発生する低血圧時には、神経性血圧調節機構として、主として頸動脈洞および大動脈弓などに分布している高圧系圧受容器や心肺領域に分布している低圧系圧受容器からの求心性線維の神経放電が低下し、脳幹部に存在する血管運動中枢を介して、遠心性交感神経活動の反射性増加が誘発されることが指摘されている¹⁾。さらに副腎髄質からのカテコラミン分泌の増加とともに、心臓や末梢血管系を支配する遠心性交感神経活動の亢進によって、末梢血管系の収縮や、心収縮力の増大さらに心拍数の増加などの反射性心血管反応によって血圧はもとのレベルに向かって回復することについてはよく知られている²⁾。しかしながら、出血にともなう上述の生理学的代償機序は出血性ショックに移行するまで一方向性に作動せず、腎交感神経活動は出血性ショックの不可逆性時期にはむしろ減少することが最近 Koyama ら³⁾によって報告されている。またエンドトキシンや免疫学的反応によって発生する低血圧の場合には、前述した出血の際に誘発される神経性血圧調節機序の作動は抑制されており、低血圧が存在しているにもかかわらず、エンドトキシン低血圧やアナフィラキシー低血圧の際には腎交感神経活動は抑制されることが報告されてきている⁴⁻⁹⁾。

しかしながら、ショック時の腎の血行動態に関しては、出血性ショック¹⁰⁾のみならず、エンドトキシンショック¹¹⁾やアナフィラキシーショック時¹²⁾にも腎血管反応には著しい収縮反応が出現することが指摘されている。このように、循環ショックにともなう低血圧時の神経性血圧調節機構について、既知の生理学的概念に基づいて解析することに関しては、妥当性を欠く点もある。このような従来から検討されてきているショックの病態解析の結果に不一致点が多い原因の1つとしては、各種の実験的ショックモデルにおいて、同一臓器における交感神経活動と血管抵抗の両者を同時に計測することによって、解析検討が行われてきていないことも考えられる。

本研究では各種実験的循環ショックにともなう低血圧時の、主として動脈抵抗血管系で構成されている腎臓の血管抵抗を測定するとともに、腎交感神経活動を同時に連続的に記録することによって、出血性低血圧、エンドトキシン低血圧およびアナフィラキシー低血圧時の神経性循環調節機構の役割について比較検討した。

II 方 法

A 一般的事項

本研究では18頭の雑種成犬(体重6.5~12kg)を用い、それぞれ体重1kg当たり25mgのSodium Pentobarbital (Abbot社)を静脈内に投与して麻酔状態を得た。さらに気管チューブを挿管して気道を確保した。筋弛緩のためにGallamine triethiodide (2mg/kg, Sigma社)を静脈内投与して、従量式呼吸器(R-60, Aika社製)で呼吸回数15~20回、1回換気量15~20ml/kgの条件で調節呼吸を行い、血液ガス値を生理的範囲内に調節した。体血圧(SBP)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まで挿入留置し、圧トランスデューサー(Gould社製, USA)に接続して、圧変換器用増幅器(AP-621G, 日本光電社製)で増幅したのち、熱ペン式記録器(WT-685G, 日本光電社製)に連続的に描記した。また体血圧を電気的に平均化することによって平均体血圧(MBP)を測定した。心拍数(HR)の測定には、生体電気用増幅器(AB-621G, 日本光電社製)で心電図を導出し、第II標準四肢誘導での心電図上のR波をトリガーすることによって瞬時型計数ユニット(AT-601G, 日本光電社製)で連続

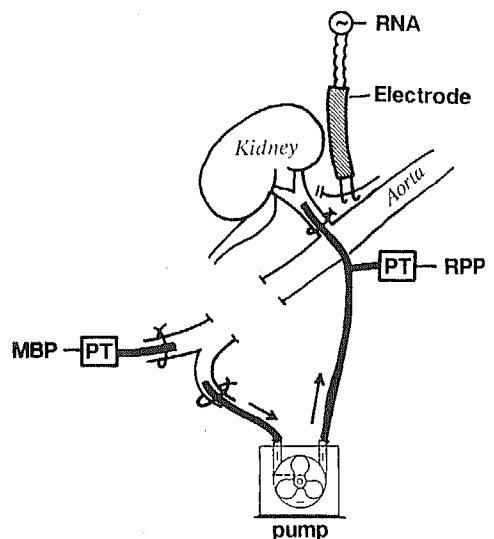


図1 実験方法の模式図

PT=圧トランスデューサー
MBP=平均体血圧
RNA=腎交感神経活動
RPP=腎灌流圧

的に計測した。薬剤の静脈内投与には、一側の大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入留置することによって行った。

B 腎臓の灌流

正中および左季肋下切開によって開腹するとともに、経後腹膜に左腎動脈を周囲組織ならびに腎交感神経から注意深く剝離した。実験中に血液が凝固するのを防止するために、灌流を始める前に Heparin (500 unit/kg, 和光純薬社) をあらかじめ静脈内に投与した。図 1 に示すように、大動脈起始部で腎動脈を結紮し、ポリエチレンチューブ (内径 2mm) を腎動脈内に挿入留置し、拍動性ポンプ (Dia-life S-7, Mera 社製) を用いて、一側大腿動脈に挿入したカテーテルから供給されるヘパリン加自家血液で左側腎臓を定流量灌流した。灌流回路に設置した側枝を圧トランスデューサー (Gould 社製, USA) に接続し、圧変換器用増幅器 (AP-621G, 日本光電社製) を介して腎灌流圧を測定した。著しい低血圧に際して腎灌流圧が圧トランスデューサーの安定計測域を越えることが予想されたので、実験開始前の腎灌流圧は体血圧の約 60% のレベル (75mmHg) 前後になるように、ポンプの回転数を調整することによって、腎灌流量を設定した。その際の出血性低血圧群、エンドトキシン低血圧群さらにアナフィラキシー低血圧群における腎灌流量は、それぞれ $50 \pm 8 \text{ ml/min}$, $46 \pm 6 \text{ ml/min}$, $44 \pm 9 \text{ ml/min}$ であった。

C 腎交感神経活動 (RNA) の測定方法と評価

RNA の測定のために、左腎門部に向かう数本の腎交感神経のうちの 1 本を周辺組織や腎動脈より剝離した。剝離した腎交感神経の末梢側を切離した後、切離した神経の中樞側を白金双極電極に装着し、遠心性腎交感神経活動電位を導出した。導出した神経活動電位を生体電気用増幅器 (AB-621G, 日本光電社製) で増幅した。実験中この活動電位をオシロスコープ (SS-5116, 岩津社製) 上で視覚的に観察し、さらにオーディオスピーカーで聴覚的にも聴取した。活動電位を全波整流したのち、熱ペン式記録器 (WT-685G, 日本光電社製) で描記するとともに、この全波整流波形を積分回路 (時定数: 2 秒) を通した積分波形を SBP, MBP, RPP, HR とともに記録紙上に連続的に描記した。また、すべての計測波形は磁気テープ (RD-110T, TEAC 社製) に記録保管し、必要に応じてその後の解析に利用した。また、実験中に、露出した腎交感神経の乾燥を防止する目的で、電極および神経を流

動パラフィンでおおった。測定した腎交感神経活動の個体間の差を標準化するためには、腎交感神経活動の変化を実験開始前値を 100% とした百分率で表示した。

D 低血圧の作成方法および実験プロトコール

実験は前述の実験設定が完了したのち、各測定項目が約 30 分間安定した状態を示しているのを確認してから開始した。実験群としては、18頭の雑種成犬を次の 3 群に分けた。

1 出血性低血圧群 (HEM 群, n=6)

この群では、左鎖骨下動脈に挿入したポリエチレンチューブを解放することにより、平均体血圧が約 40mmHg に低下するまで急速な脱血を行い、その後サーボコントロールポンプを用いて体血圧を 40mmHg に維持した。脱血開始より 5 分間にわたって観察記録した。

2 エンドトキシン低血圧群 (EDT 群, n=6)

大腸菌エンドトキシン (0111: B4, Difco 社) を生理食塩水に溶解して、5mg/ml の濃度に調整したのち、体重 1kg 当たり 2mg を静脈内に投与して低血圧状態を作成した。血圧の低下開始後 5 分間にわたって観察記録した。

3 アナフィラキシー低血圧群 (ANA 群, n=6)

この群で使用するブタ蛔虫の蛋白抗原は Ovary¹³⁾ の方法に準じて作成した。犬 1 頭当たり 10mg のブタ蛔虫蛋白抗原を、5ml の生理食塩水に希釈して、静脈内に投与することによって低血圧を惹起した⁶⁾。血圧の低下開始後 5 分間にわたって観察記録した。

E 圧受容器の反射感度の評価方法

それぞれの実験群において、圧受容器の反射感度を体血圧の低下分 (ΔMBP) を独立変数として、また RNA また RPP の変化分を従属変数として検討した。すなわち座標軸の横軸に ΔMBP を、縦軸に ΔRNA または ΔRPP をそれぞれプロットすることによって圧受容器の反射感度を評価した。平均体血圧が 5mmHg 低下するごとに従属変数変化分を測定し、60mmHg 低下する時点までを集計、解析の対象にした。

F データ解析および統計処理

本研究でのすべての値は、平均値士標準誤差で表示した。百分率で表示した神経活動の成績は、逆正弦波変換したのち統計学的処理を行った。有意差の検定には一元配置法の分散分析法および paired t-test または unpaired t-test を必要に応じて使用した。危険率が 5% 以下で統計学的に有意な差があると判定した。

III 結 果

A 時間経過による解析

表1に示すように、HEM群での脱血開始前の平均体血圧(MBP)は 113 ± 6 mmHg、腎灌流圧(RPP)は 77 ± 3 mmHgであり、さらに腎灌流量(RPF)は

表1 出血性低血圧群(HEM群)、エンドトキシン低血圧群(EDT群)およびアナフィラキシー低血圧群(ANA群)における各測定項目の低血圧発生前値の比較

	HEM群 (N=6)	EDT群 (N=6)	ANA群 (N=6)
MBP(mmHg)	113 ± 6	126 ± 6	121 ± 8
RPP(mmHg)	77 ± 3	82 ± 4	79 ± 10
RPF(ml/min)	50 ± 8	46 ± 6	44 ± 9

すべての数値は平均値±標準誤差で示した。

MBPは平均体血圧、RPPは腎灌流圧、RPFは腎灌流量である。

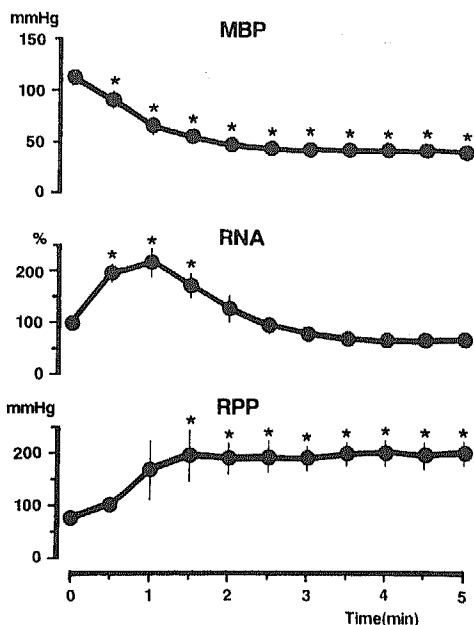


図2 出血性低血圧群における平均体血圧(MBP)、腎交感神経活動(RNA)、腎灌流圧(RPP)の経時的変化を示している。
* : $P < 0.05$ (vs. control)

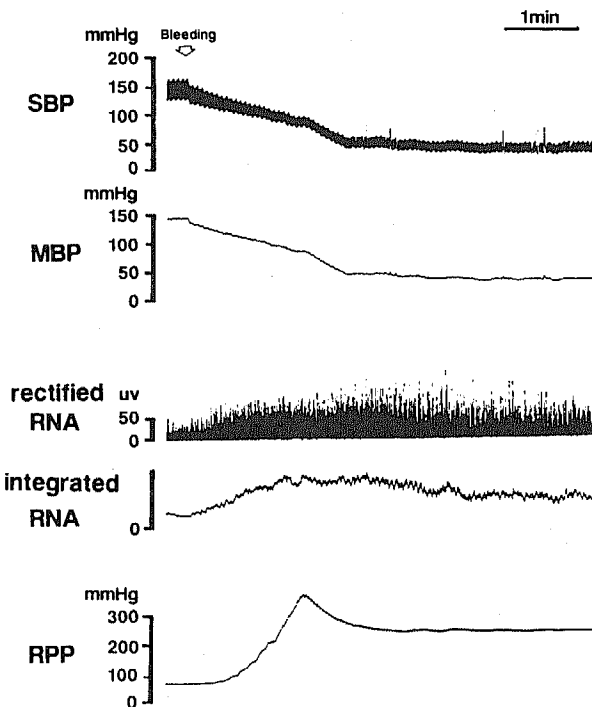


図3 出血性低血圧群における実際の記録の1例

上段より SBP=体血圧, MBP=平均体血圧, rectified RNA=腎交感神経活動の整流波形, integrated RNA=腎交感神経活動の積分波形, RPP=腎灌流圧

50±8ml/minであった。各群間での低血圧開始前の対照値には、統計学的に有意差は認められなかった。

1 出血性低血圧群 (HEM 群)

図2には、HEM群における各測定項目の脱血開始後5分間の経時的な変化を示している。脱血前113±6mmHgであったMBPは脱血1分後、3分後、5分後にはそれぞれ66±9mmHg, 43±3mmHg, 39±2mmHgと有意に低下した。一方、RNAは脱血開始直後より急速に増加し、脱血1分後には対照値である脱血前値の217±27%と有意に増加した。その後、低血圧が持続しているにもかかわらず、RNAは漸次出血前のレベルに回復し、さらに脱血5分後には脱血前値の68±13%に低下した。一方、RPPはRNAの変化に遅れて上昇を始め、脱血1分30秒後、3分後、5分後には、それぞれ198±48mmHg, 192±24mmHgさらに202±22mmHgと有意な上昇を示した。一過性の上昇を示したRNAの経時変化に比べて、RPPは実験終了まで有意に高い値を持続した。図3にはHEM群での実際の記録の1例を示している。

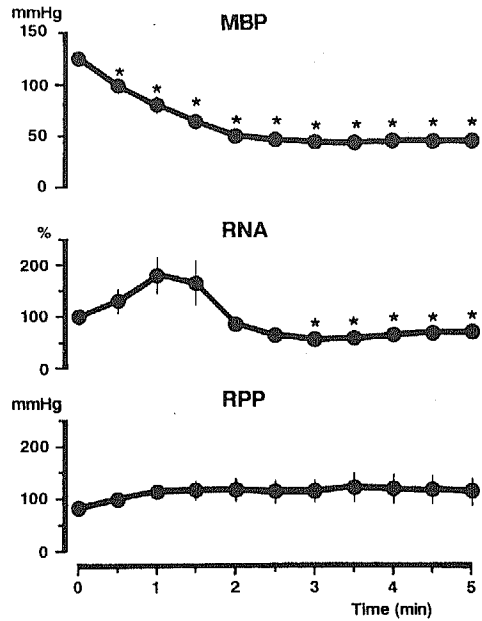


図4 エンドトキシン低血圧群における平均体血圧 (MBP)、腎交感神経活動 (RNA)、腎灌流圧 (RPP) の経時変化を示している。

* : P<0.05 (vs. control)

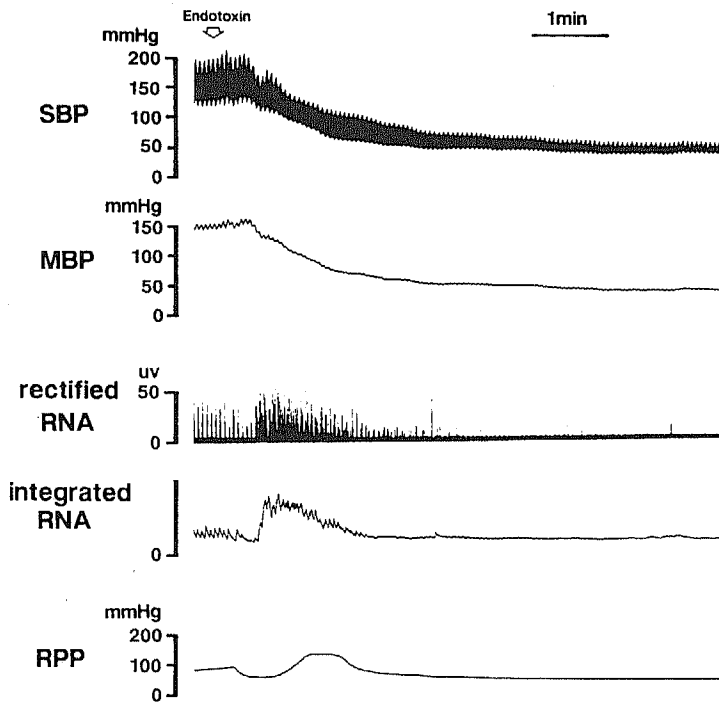


図5 エンドトキシン低血圧群における実際の記録の1例

上段より SBP=体血圧, MBP=平均体血圧, rectified RNA=腎交感神経活動の整流波形, integrated RNA=腎交感神経活動の積分波形, RPP=腎灌流圧

2 エンドトキシン低血圧群 (EDT 群)

図4には、EDT群におけるMBPの低下開始後の各測定項目の経時的な変化を示している。エンドトキシン投与前のMBPは 126 ± 6 mmHgであったが、静脈内投与によってMBPは低下し、血圧低下開始1分後、3分後、5分後にはそれぞれ 80 ± 8 mmHg、 44 ± 5 mmHgさらに 43 ± 6 mmHgと有意に低下した。またエンドトキシン投与後のRNAの変化は、血圧低下開始1分後には $180 \pm 36\%$ と増加傾向を示したが、統計学的に有意差は認められなかった。その後RNAは漸次減少し、3分後には $55 \pm 11\%$ とエンドトキシン投与前に比べて有意に抑制された。さらに5分後には、 $66 \pm 11\%$ と投与前に比べて有意に低い値を示した。一方、エンドトキシン投与前には 82 ± 4 mmHgであった腎灌流圧は血圧低下開始1分後、3分後、5分後にはそれぞれ 114 ± 14 mmHg、 121 ± 26 mmHg、 115 ± 25 mmHgと増加傾向を示すにもかかわらず統計学的に有意な変化は認められなかった。図5にはEDT群の実際の記録の1例を示している。

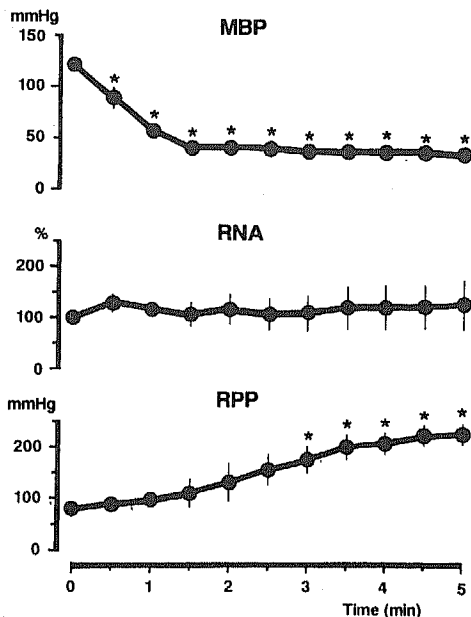


図6 アナフィラキシー低血圧群における平均体血圧(MBP)、腎交感神経活動(RNA)、腎灌流圧(RPP)の経時的変化を示している。
* : $P < 0.05$ (vs. control)

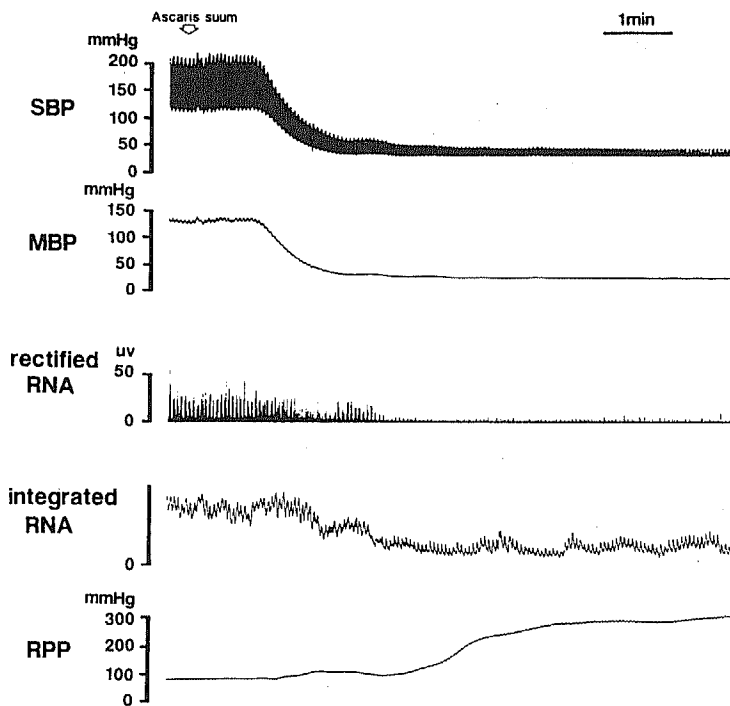


図7 アナフィラキシー低血圧群における実際の記録の1例
上段よりSBP=体血圧、MBP=平均体血圧、rectified RNA=腎交感神経活動の整流波形、integrated RNA=腎交感神経活動の積分波形、RPP=腎灌流圧

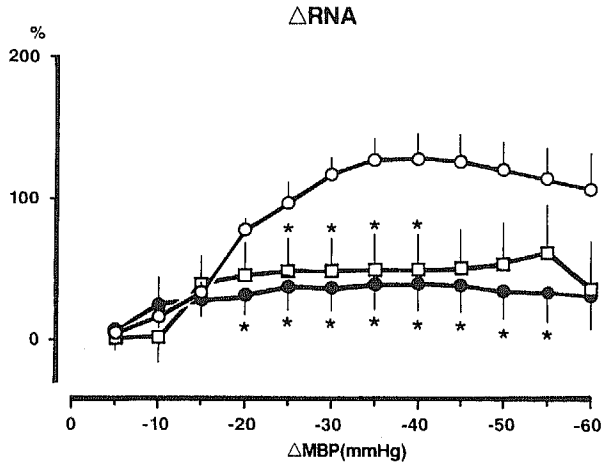


図8 出血性低血圧群 (○—○), エンドトキシン低血圧群 (□—□) およびアナフィラキシー低血圧群 (●—●) における血圧低下 (Δ MBP) 程度に対する腎交感神経活動の変化 (Δ RNA) の比較
* : $P < 0.05$ (vs. 出血性低血圧群)

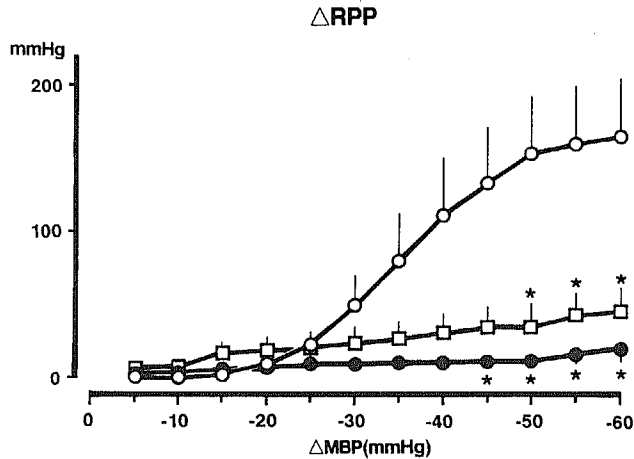


図9 出血低血圧群 (○—○), エンドトキシン低血圧群 (□—□) およびアナフィラキシー低血圧群 (●—●) における血圧低下 (Δ MBP) 程度に対する腎灌流圧の変化 (Δ RPP) の比較
* : $P < 0.05$ (vs. 出血性低血圧群)

3 アナフィラキシー低血圧群 (ANA 群)

図6には, ANA 群におけるMBPの低下開始後の各測定項目の経時的な変化を示している。ブタ蛔虫蛋白抗原を静脈内に投与すると, MBPは急速に下降し, 血圧低下開始1分後, 3分後, 5分後にはそれぞれ

89±10mmHg, 36±4mmHg, 31±4mmHgと有意に低下した。血圧低下にともなってRNAはわずかに上昇したが, 統計学的には投与前値に比べて有意な差を認めなかった。低血圧開始5分後のRNAは123±42%であった。一方, RPPは投与前値の79±10mmHg

から血圧低下開始1分後には $96 \pm 16 \text{ mmHg}$ であったが、統計学的に有意差は認められなかった。しかしながら、血圧低下開始3分後、5分後には、それぞれ $173 \pm 29 \text{ mmHg}$ 、 $224 \pm 21 \text{ mmHg}$ と投与前値に比べて有意に上昇した。図7にANA群での実際の記録の1例を示した。

B 圧受容器の反射感度による解析

図8は、各実験的ショックモデルでの低血圧状態における腎交感神経応答に対する圧受容器の反射感度を検討したものである。HEM群においては、血圧低下にともなってRNAは著明に増加し、 ΔMBP が -20 mmHg 、 -40 mmHg 、 -60 mmHg に低下した時点で、 ΔRNA はそれぞれ $+75 \pm 15\%$ 、 $+128 \pm 18\%$ 、 $+106 \pm 26\%$ と増加した。一方、EDT群では、 ΔMBP の低下が -20 mmHg 、 -40 mmHg 、 -60 mmHg の時点において、 ΔRNA はそれぞれ $+46 \pm 23\%$ 、 $+50 \pm 25\%$ 、 $+36 \pm 34\%$ であった。 ΔMBP の低下の程度が -25 mmHg から -40 mmHg の範囲において、HEM群とEDT群との間に統計学的に有意差が認められた。さらにANA群での、RNAはHEM群のような有意な反射性増加が認められず、 ΔMBP が -20 mmHg 、 -40 mmHg 、 -60 mmHg の際に、 ΔRNA はそれぞれ $+32 \pm 14\%$ 、 $+40 \pm 19\%$ 、 $+31 \pm 24\%$ であった。また、 ΔMBP が -20 mmHg から -55 mmHg の範囲においてHEM群とANA群との間に統計学的に有意差が認められた。しかしながら、EDT群とANA群の間には、いずれの ΔMBP の低下の程度においても統計学的に有意差は認められなかった。

図9は、各ショックモデルの低血圧時の腎血管反応に対する圧受容器の反射感度を解析したものである。HEM群では、MBPが低下するにつれてRPPは有意に増加した。出血による ΔMBP の低下の程度が、 -20 mmHg 、 -40 mmHg 、 -60 mmHg の時点において、 ΔRPP はそれぞれ $+10 \pm 4 \text{ mmHg}$ 、 $+111 \pm 40 \text{ mmHg}$ 、 $+164 \pm 40 \text{ mmHg}$ と漸次上昇した。一方、EDT群ならびにANA群のRPPの増加反応はHEM群に比べて著しく低いレベルを示した。すなわちEDT群では、 ΔMBP の低下の程度が -20 mmHg 、 -40 mmHg 、 -60 mmHg の際に、 ΔRPP はそれぞれ $+19 \pm 9 \text{ mmHg}$ 、 $+31 \pm 13 \text{ mmHg}$ 、 $+45 \pm 16 \text{ mmHg}$ であり、またANA群での ΔRPP はそれぞれ $+9 \pm 5 \text{ mmHg}$ 、 $+11 \pm 4 \text{ mmHg}$ 、 $+20 \pm 9 \text{ mmHg}$ であった。EDT群では ΔMBP が -50 mmHg から -60 mmHg の範囲において、またANA群では ΔMBP が

-45 mmHg から -60 mmHg の範囲において、それぞれHEM群との間に統計学的に有意差が認められた。しかしながら、EDT群とANA群の間には、いずれの ΔMBP の低下の程度においても、統計学的に有意差は認められなかった。

IV 考 察

従来より、体血圧を安定状態に維持するための代償性血圧調節機構として、大動脈弓や頸動脈洞に分布する高圧系圧受容器や心肺領域に分布する低圧系圧受容器などの圧受容器反射機構が、重要な役割を果たしていることはよく知られている¹²⁾¹⁴⁾。すなわち、生体が低血圧に陥ると伸展受容器である高圧系圧受容器や低圧系心肺圧受容器は、それぞれ平均体血圧の低下や脈圧の低下¹⁴⁾さらには心房圧の低下によって動脈壁または心房壁の伸展度が低下することによって、両圧受容器からの求心性活動は低下する。この求心性活動の低下によって、孤束核を含むいわゆる心血管運動中枢での両圧受容器からの交感神経出力に対する抑制作用が解除されるために、遠心性交感神経出力が亢進する¹⁴⁾。心臓や末梢血管系を支配する遠心性交感神経活動が亢進すると、心拍数の増加や心収縮力の増大さらに末梢血管抵抗の上昇などが起こり、血圧はもとのレベルに回復する。このように、生体が低血圧に陥った際に、調圧神経系は負のフィードバック機構として作動していることについては生理学的に既知のことである。これらの代償機構によって、脳や心臓等の重要臓器への血流状態は低血圧に際しても良好に維持されている。一方、末梢血管系においては血管収縮が起こり、臓器血流量は低下する¹⁾。

本研究では、急速脱血によって誘発した低血圧、大腸菌エンドトキシンを静脈内に投与することによって引き起こした低血圧さらにブタ蛔虫蛋白抗原の静脈内投与によって惹起したアナフィラキシー低血圧時における腎交感神経応答、および腎血管反応について上述の圧受容器反射系の関与とともに検討した。本研究で用いた実験動物はすべて調圧神経系が温存された状態であり、出血性低血圧では圧受容器反射は正常に作動しており、急速脱血で誘発された低血圧時には、血圧低下にともなって反射性の著しい腎交感神経の亢進反応と腎血管の収縮反応が観察された。しかし、腎交感神経活動の亢進は一過性であり脱血3分後には脱血前値に回復するのに対して、腎灌流圧は脱血1分30秒以降有意な上昇を維持した。一方、エンドトキシンによ

る低血圧やアナフィラキシーによる低血圧においては、血圧低下ともなり反射性腎交感神経活動の亢進や腎血管収縮反応は、出血による低血圧時に比べて著しく抑制された。さらにエンドトキシンによる低血圧時には、時間経過ともない、むしろ腎交感神経活動はエンドトキシン投与前値よりも低い値を示した。一方、腎灌流圧はエンドトキシンによって発生する低血圧時に有意な上昇を示さなかった。また、アナフィラキシーショックによる低血圧時には、血圧低下後3分以上を経過すると腎灌流圧は出血性低血圧と同じように上昇し、腎交感神経活動の変化には依存しない腎血管収縮反応が出現した。このような成績は、循環ショックともなり低血圧の発生機序、ならびにその低血圧に対する生体の代償機序の作動様式が、ショック誘発原因の差によって異なることを示唆している。

一般的に、前述した生理学的代償機序によって、急速脱血時には体血圧の低下とともに中心静脈圧、右房圧、左房圧の低下を同時に引きおこし、高圧系および低圧系の両者の圧受容器が加算的に作動する結果、遠心性交感神経活動は著しく亢進することが報告されてきている¹⁾。出血ともなりこのような遠心性交感神経活動の亢進は、脾臓、腎臓や心臓に分布する交感神経³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾にもおこることが報告されており、本研究の出血性低血圧時の腎交感神経活動の成績とも一致している。さらに、遠心性交感神経活動が賦活されると、節後交感神経終末からのノルエピネフリンの遊離や副腎髄質からのエピネフリン、ノルエピネフリンの遊離が促進される。実験的出血性ショックでは、体血圧が40mmHgまで低下した際には、循環血液中のエピネフリン濃度は約50倍、ノルエピネフリン濃度は10倍に上昇することが報告されている¹⁷⁾。このような出血ともなり交感神経活動の亢進や血中カテコラミン濃度の上昇などが末梢血管を収縮させることは既知のことである。動物実験における出血性ショックの研究では、全身循環における総末梢血管抵抗が増加することが報告されており¹⁾、また出血性低血圧における臓器ごとの循環動態を検討した報告によれば腸管、腎臓、骨格筋、皮膚等において著明な血管収縮反応がおこることが示されている¹⁰⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。しかしながら、現在までの実験報告では臓器に分布する交感神経の活動電位を単独に測定していたり、個々の臓器に血液を供給している動脈の血流量や血管抵抗のみについて検討されてきた点、ショック時や低血圧時の病態解析に対する概念上の問題点を含んできたものと推察される。また本研

究で示したような同一臓器における神経活動の反応と血管抵抗の変化を同時に検討した報告は、現在のところ散見しない。出血性低血圧が発生した直後からの血管抵抗の変化におよぼす交感神経の関与について、時間的因子を考慮して検討する必要がある。腎交感神経活動と腎血管抵抗を同一実験モデルで同時に測定したのは本研究が初めてといえる。本研究では、急速脱血による低血圧時に腎交感神経反応および腎血管反応に対する圧受容器反射は正常に作動しており、血圧低下ともない著明な腎交感神経活動の亢進がみられるが、この反応は一過性である上に、上昇した腎交感神経活動は脱血3分後には出血前値に回復した。しかしながら、腎灌流圧は脱血1分30秒後以降には著しい上昇を維持した。この成績は、急速な低血圧に際して、血圧の維持に大切な圧受容器反射による遠心性交感神経活動の亢進は非常に短時間であり、出血によって発生する血圧低下3分後の腎血管収縮反応には神経性因子に比べて体液性因子が大きく関与していると推察される。なお本研究において脱血開始3分後に認められた腎交感神経活動の抑制反応の発生機序については、心臓壁由来の無髄の求心性迷走神経の関与が指摘されている²⁰⁾⁻²²⁾。このような出血性低血圧時の腎交感神経反応と腎血管反応との経時的差異の生理学的意義については、本研究成績からは不明であるが、血管抵抗の上昇ともなり神経性抑制の発動は腎虚血状態を軽減するための臓器特有の防御反応の1つとして作動する合目的な機序とも推察することが可能である。このような点に関して、腎臓以外の臓器支配交感神経活動には脱血3分後以降に腎交感神経で認められた抑制反応は出現せず、出血による交感神経反応に地域特性があることが報告されている²³⁾。生理学的に検討されることが多かった出血という外乱状態に対してもいまだ不明の点が多く、今後の詳細な病態生理学的検討が必要であることを示していると言える。

また本研究では、エンドトキシン低血圧時やアナフィラキシー低血圧時において、出血性低血圧で認められたような血圧低下ともなり反射性の著しい腎交感神経活動の亢進や腎灌流圧の上昇は出現しなかった点から、エンドトキシンショックやアナフィラキシーショックともなり低血圧時には、腎交感神経応答および腎血管応答に対する圧受容器反射系の代償機序が出血性低血圧時に比べて著しく抑制されていることを示した。

一般的にエンドトキシンを静脈内投与すると、実験

動物の種差を越えて、低血圧が発生し死亡することはよく知られている²³⁾。このエンドトキシンによる低血圧の発生機序については、従来から化学伝達物質（カテコラミン、ヒスタミン、セロトニン、ブラディキニン等）が放出される結果²⁴⁾²⁵⁾、特に犬などにおいて腹腔内臓器に静脈血液が貯留し、その結果静脈帰来の減少および心拍出量の低下がおこり、低血圧が発生すると考えられてきている²³⁾。エンドトキシンによる低血圧時に圧反射系が出血性低血圧の際と同じように作動するならば、腎交感神経活動は亢進することが推定される。しかしながら、本研究では、出血性低血圧時には従来から指摘されてきている圧受容器反射が作動しているのに対して、エンドトキシンの低血圧時には反射性の腎交感神経活動の亢進ならびに腎血管抵抗の亢進は著しく抑制されており、また血圧低下開始後2分30秒以降の腎交感神経活動は、エンドトキシン投与前よりも有意に低下していることをも本研究で示した。このエンドトキシンによる圧受容器反射系の抑制機序については本実験からは不明であるが、圧反射系路上での圧受容器レベル、中枢レベルさらに神経節レベルでのエンドトキシンによる交感神経出力障害の可能性が推察される。このような点に関してKoyamaら⁴⁾⁹⁾²⁶⁾は、エンドトキシンショックにともなう低血圧時に交感神経活動が低下することを初めて報告した。エンドトキシン低血圧時に交感神経活動の低下する機序として、延髄の昇圧部位の電気刺激に対する交感神経反応がエンドトキシン低血圧時には抑制されることや⁴⁾、また中枢内にエンドトキシンを投与すると低血圧が発生すること⁹⁾、さらにエンドトキシンによる低血圧が圧受容器反射に依存することが少ない点²⁷⁾などから、エンドトキシンによる中枢性交感神経出力機構の障害を指摘している。さらにKoyamaら⁷⁾⁹⁾²⁶⁾は、中枢性交感神経出力の抑制に関して、中枢性alpha-1受容体の刺激作用が関与していることや中枢内オピオイド受容体がこのような反応修飾に関与していることなども指摘している。一方、またKoyama⁴⁾およびKoyamaとManning²⁶⁾はエンドトキシンショック時に交感神経活動の抑制が節前内臓神経にも同様に認められる点や延髄昇圧部の電気刺激に対する腎交感神経の誘発電位が抑制されるのに対して、胸部交感神経幹の電気刺激では出現しないこと、さらにエンドトキシン低血圧時の交感神経の抑制反応が、alpha受容体遮断薬であるフェントラミンの脳室内前処置により阻止されることなどから、エンドトキシンショックに際し

て交感神経活動の抑制機序として交感神経節での神経伝達の抑制が原因であるとする可能性は少ないことを報告してきている。また圧受容器レベルでの障害に関して、Koyamaら²⁷⁾は調圧神経系の除神経前後においてエンドトキシン低血圧時の循環動態には差が認められず、圧受容器レベルでの交感神経活動の抑制に対する責任局在の可能性を否定している。本研究でのエンドトキシンショック時の圧受容体の反射感度から検討した交感神経反応についての成績は、Koyamaら⁴⁾⁵⁾⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾と一致するものである。しかし同時に測定した腎血管抵抗は、エンドトキシン投与後に神経活動が低下しているにもかかわらず有意に低下しなかった。このようなエンドトキシンの腎循環動態の特殊性に関してKoyama⁷⁾は、エンドトキシンショック時には、中枢性alpha-1作動性ニューロンの刺激作用による遠心性腎交感神経活動の抑制とともに、腎血管に対するalpha-1受容体の直接刺激作用によってエンドトキシンショック時の腎循環動態が決定される実験的な作業仮説を報告してきている。腎臓の定流量灌流を行った本研究の成績では、有意な腎灌流圧の上昇を観察することはできなかったが、わずかではあるが腎血管抵抗の上昇傾向が認められ、体液性因子由来の腎血管収縮機序も関与しているものと推察され、Koyama⁷⁾の報告と一致するものである。最近Bondら²⁸⁾によって、上述のエンドトキシンの循環反応は追試され、Koyamaらの提唱してきている作業仮説が確認されている。また従来よりエンドトキシンショック時の、腎血管抵抗の変化については一致しない成績が数多く報告されているが、腎血管抵抗が上昇するとした報告のうち、Gillenwaterら¹¹⁾は、エンドトキシン低血圧時に起こる血管収縮がalpha受容体遮断薬であるフェノキシンベンザミンを腎動脈内に持続注入すると阻止されることを示している。このような成績は、エンドトキシンショック時の腎血管収縮に、血液中の副腎カテコラミンが関与していることを示唆している。またRosenbergら²⁹⁾は、大腸菌エンドトキシンの静脈内投与後5分以内に血液中のノルエピネフリン、エピネフリン濃度が急速に増加することを報告しており、本成績で観察されたエンドトキシンによって誘発された血圧低下後5分以内におこる腎交感神経活動の低下とカテコラミンの増加の程度との相加的効果によって、エンドトキシンショック時の腎血管トーンが決定されるものと推察される。本研究で示したように、エンドトキシン低血圧時の腎血管反応には、出血性低血圧の

場合に比べて神経性因子や体液性因子の関与の程度は異なっていることを考慮した病態解析をする必要があるといえる。

エンドトキシンによる低血圧時と同じように、アナフィラキシーによって発生した低血圧時にも血圧低下に対する反射性の腎交感神経活動の亢進ならびに腎血管抵抗の上昇反応は、出血性低血圧の際に比べて著しく抑制されていることを本研究で示した。しかしながら、エンドトキシン低血圧の場合と異なって、アナフィラキシーによって誘発された低血圧時には、腎交感神経活動が亢進していないにもかかわらず、血圧低下3分以上を経過すると、腎血管抵抗は漸次上昇することを本研究では示した。エンドトキシン低血圧の場合と異なり、アナフィラキシーショック時の腎血管収縮反応には、低血圧発生後の時間経過とともに体液性因子が優位に関与してくることを示唆している。

アナフィラキシー低血圧の発生機序として、従来から抗原抗体複合物が抗体であるIgEのFc-receptorを介して肥満細胞に結合し、肥満細胞の脱顆粒によってさまざまな化学伝達物質が放出される結果、心血管反応が誘発されると考えられている³⁰⁾⁻³³⁾。最近Wagnerら³²⁾は、犬蛔虫感作犬にブタ蛔虫蛋白抗原を静脈内に投与することによってアナフィラキシーショック状態を作成し、その際の循環系反応について報告した。彼らは末梢細静脈の拡張および大静脈系の静脈帰来に対する抵抗の増加がアナフィラキシーによっておこる低血圧の発生機序であることを示し、従来から指摘されている動脈系の血管拡張や血管透過性の亢進がアナフィラキシーによる低血圧の発生に対するおもな原因ではないことを報告した。本研究で示したように、主として抵抗血管系によって構成されている腎臓の血管反応には血管拡張は認められず、アナフィラキシーによる低血圧発生の原因に抵抗血管系の関与は少ないといえる。KapinとFerguson¹²⁾は犬に馬血清を感作することによってアナフィラキシーショックを作成し、各臓器の血流量をマイクロシフィア法によって測定した。抗原投与後5分で腎血流量が80%低下し、腎血管抵抗が3倍に増加することを示している。このような腎血管抵抗の著しい上昇がアナフィラキシーショックで発生する点は、本研究の成績と一致するものである。また脾臓や膵臓においても血管抵抗が増加することが指摘されており¹²⁾³⁰⁾、今後末梢血管系におけるアナフィラキシーショック時の責任局在について、腹部内臓を中心とした容量血管系の反応性とともに、

本研究成績で示した交感神経系の抑制反応を考慮して検討する必要があると思われる。

また近年アナフィラキシーショック時に腎交感神経活動が低下することはすでにKoyamaら⁹⁾によって報告されており、本研究で解析した圧受容体の反射感度の成績と一致するものである。またエンドトキシンショックと同じように、アナフィラキシーショック時にも中枢神経系からの遠心性交感神経出力が障害されている可能性についても犬⁹⁾や家兎³⁴⁾を用いた研究で示唆されてきている。しかしながら、いかなる化学伝達物質がアナフィラキシー低血圧で観察される交感神経活動の抑制に関係しているのかについては現在のところ不明である。また、本研究で示したアナフィラキシーショック時の血圧低下3分以後に出現する腎血管収縮反応に、どのような種類の化学伝達物質が関係しているかについては、現在のところ不明である。しかしヒスタミンの静脈内投与やアナフィラキシーショック時にも副腎カテコラミンの分泌が急速に増加することが報告されており³⁵⁾、今後アナフィラキシー低血圧時の副腎カテコラミンや他の化学伝達物質の役割についても血管抵抗や交感神経活動を同時に測定検討し、より詳細な病態解析が必要であると思われる。

また本研究において出血性低血圧やアナフィラキシー低血圧では、腎血管は収縮的に作用する一方、この血管反応は必ずしも遠心性交感神経活動の変化と一致していないことを示した。さらにエンドトキシンによって発生した低血圧時には、腎交感神経活動が低下するにもかかわらず腎血管抵抗の低下が出現しないことより、同じ低血圧といえどもショックを誘発する原因の差異によって、神経応答と血管反応の間には、時間因子にも依存した解離現象が認められた。このような点から、ショック時の腎血管抵抗や腎血流量さらに尿量などの腎機能や血中カテコラミン濃度を指標にして交感神経活動を評価することには不正確さがおこり得ることを本研究では示しているといえる。循環ショックの病態解析をする上で考慮すべき大切な点といえる。

V 結 語

雑種成犬の一側腎臓を定流量灌流するとともに、灌流腎を支配している遠心性交感神経の活動電位を同時に計測することによって、出血、エンドトキシンならびにアナフィラキシーによって発生するそれぞれの低血圧状態での腎交感神経応答ならびに腎血管反応の差

異とともに圧受容器の反射感度について検討し、以下の結果を得た。

1 出血性低血圧時には、血圧低下にともない、圧受容器反射を介した腎交感神経活動の亢進ならびに腎血管抵抗の上昇反応が認められた。しかしながら、この際に出現する腎交感神経活動の亢進は一過性であり、低血圧状態が持続するにもかかわらず腎交感神経活動は出血前値に回復する一方、腎血管抵抗の上昇は持続した。

2 エンドトキシン低血圧時には、腎交感神経活動および腎血管抵抗に対する圧受容器の反射感度は出血性低血圧と比べて著しく抑制された。さらに腎交感神経活動はエンドトキシンの投与前値よりも低いレベルを示すとともに、腎血管抵抗の変化は出血性低血圧の場合に比べて有意に低いレベルであった。

3 アナフィラキシーにより発生した低血圧時には、圧受容器の反射感度は低下しており、低血圧の出現にもかかわらず、腎交感神経活動や腎血管抵抗は上昇しなかった。一方、腎交感神経活動は抑制されるにもかかわらず、血圧の低下後の時間経過とともに腎血管抵抗は上昇した。

4 以上の成績より、循環ショックの発生原因によ

って圧受容器—交感神経反応や腎血管反応に相違が認められ、循環ショックの病態を理解する上で、誘発原因に基づいた解析が必要であると思われる。さらに、交感神経活動を評価する上で腎血管反応や腎機能を指標とする場合には、循環ショックの誘発因子の差やショック状態の時間的経過によって、交感神経活動を評価することに妥当性を欠くことを指摘し、注意深い病態解析が必要であることを考察した。

VI 謝 辞

本論分の要旨は、第66回日本生理学会大会（平成元年4月、岡山）、第4回日本ショック学会（平成元年4月、大阪）、第42回自律神経学会総会（平成元年10月、東京）および第5回日本ショック学会（平成2年4月、大阪）において発表した。

稿を終えるにあたり、終始公私にわたる御指導ならびに御鞭撻を賜りました香川医科大学以来の恩師小山市三教授に深く感謝いたします。また本研究に御助言、御協力を下さいました信州大学医学部第2生理学講座芝本利重講師、上松陽光助手、松田佳和修士に紙上をもって深謝いたします。さらに事務作業にご協力下さいました神沢理江嬢、塚田留美嬢に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Chien, S.: Role of sympathetic nervous system in hemorrhage. *Physiol Rev*, 47: 214-288, 1967
- 2) Shepherd, J. T.: Neurohumoral regulation. In: Shepherd, J. T. and Vanhoutte, P. M. (eds.), *The human cardiovascular system: Facts and Concepts*, pp. 107-155, Raven Press, New York, 1980
- 3) Koyama, S., Aibiki, M., Kanai, K., Fujita, T. and Miyakawa, K.: Role of central nervous system in renal nerve activity during prolonged hemorrhagic shock in dogs. *Am J Physiol*, 254: R761-R769, 1988
- 4) Koyama, S.: Central impairment of renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in rabbit endotoxic hypotension. *Brain Res*, 366: 217-223, 1986
- 5) Koyama, S.: Central impairment of sympathetic outflow during hemorrhagic shock and endotoxin shock. In: Bond, R. F. (ed.), *Perspective in shock research*, pp. 181-190, Alan R. Liss, Inc., New York, 1988
- 6) Koyama, S., Fujita, T., Uematsu, H., Shibamoto, T., Aibiki, M. and Kojima, S.: Inhibitory effect of renal nerve activity during canine anaphylactic hypotension. *Am J Physiol*, 258: R383-R387, 1990
- 7) Koyama, S.: Participation of central alpha receptors on hemodynamic response to *E. coli* endotoxin. *Am J Physiol*, 247: R655-R662, 1984
- 8) Koyama, S., Santiesteban, H. L., Ammons, W. S. and Manning J. W.: Centrally mediated hypotensive effect of *E. coli* endotoxin in anesthetized cat. *Circ Shock*, 9: 557-570, 1982
- 9) Koyama, S., Santiesteban, H. L., Ammons, W. S. and Manning, J. W.: The effects of naloxone on the peripheral sympathetics in cat endotoxin shock. *Circ Shock*, 10: 7-13, 1983
- 10) Abel, F. L. and Murphy, Q. R.: Mesenteric, renal, and iliac vascular resistance in dogs after hemorrhage. *Am J Physiol*, 202: 978-980, 1962
- 11) Gillenwater, J. Y., Dooley, E. S. and Frohlich, E. D.: Effects of endotoxin on renal function and

- hemodynamics. *Am J Physiol*, 205 : 293-297, 1963
- 12) Kapin, M. A. and Ferguson, J. L. : Hemodynamic and regional circulatory alterations in dog during anaphylactic challenge. *Am J Physiol*, 249 : 430-437, 1985
 - 13) Ovary, Z., Kaplan, B. and Kojima, S. : Characteristic of guinea pig IgE. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 51 : 416-428, 1976
 - 14) Korner, P. I. : Integrative neural cardiovascular control. *Physiol Rev*, 51 : 312-367, 1971
 - 15) Ninomiya, I., Nishimaru, N. and Irisawa, H. : Sympathetic nerve activity to the spleen, kidney and heart in response to baroreceptor input. *Am J Physiol*, 221 : 1346-1351, 1971
 - 16) Koyama, S., Aibiki, M., Kanai, K., Fujita, T. and Miyakawa, K. : Time course changes in renal sympathetic nerve and phrenic nerve activity during hemorrhagic shock in rabbits. In: Bond, R. F. (ed.), *Perspective in shock research*, pp. 391-396, Alan R, Liss, Inc., New York, 1988
 - 17) Watts, D. T. : Adrenergic mechanisms in hypovolemic shock. In: Millis, L. C. and Moyer, J. H. (eds.), *Shock and Hypotension*, pp. 385-391, Grune and Stratton, Now York, 1965
 - 18) Bond, R. F., Manley, E. S., Jr. and Green, H.D. : Cutaneous and skeletal muscle vascular responses to hemorrhage and irreversible shock. *Am J Physiol*, 212 : 488-497, 1967
 - 19) Rothe, C. F., Swendenmann, F. C. and Selkurt, E. E. : Neurogenic control of skeletal muscle vascular resistance in hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 204 : 925-932, 1963
 - 20) Skoog, P., Mansson, J. and Thoren, P. : Changes in renal sympathetic outflow during hypotensive haemorrhage in rats. *Acta Physiol Scand*, 125 : 655-660, 1985
 - 21) 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
 - 22) Koyama, S., Matsuda, Y., Uematsu, H., Fujita, T., Sawano, H. Matsubayashi, Y. and Hu, H. : Temporal and spacial differing control of sympathetic activities on various organs during hemorrhagic hypotension. In preparation.
 - 23) Gilbert, R. P. : Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol Rev*, 40 : 245-279, 1960
 - 24) Emerson, T. W. : Participation of endogenous vasoactive agents in the pathogenesis of endotoxin shock. *Adv Exp Med Biol*, 23 : 25-44, 1972
 - 25) Parratt, J. R. : Neurohumoral agents and their release in shock. In: Altura, B. M., Lefer, A. M. and Schumer, W. (eds.), *Handbook of Shock and Trauma*, pp. 311-336, Raven Press, New York, 1983
 - 26) Koyama, S. and Manning, J. W. : Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cats. *Cardiovasc Res*, 19 : 32-37, 1985
 - 27) Koyama, S., Terada, N., Shiojima, Y. and Takeuchi, T. : Baroreflex participation of cardiovascular response to *E. coli* endotoxin. *Jpn J Physiol*, 36 : 267-275, 1986
 - 28) Bond, R. F., Scott, C. G., Krech, L. H. and Bond, C. H. : Systemic and local effects of endotoxin on canine gracilis muscle vascular conductance. *Am J Physiol*, 258 : H1498-H1506, 1990
 - 29) Rosenberg, J. C., Lillehei, R. C., Longerbeam, J. and Zimmerman, B. : Studies on hemorrhagic and endotoxic shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. *Ann Surg*, 154 : 611-628, 1961
 - 30) Smedegard, G., Revenas, B. and Arfors, K. E. : Anaphylaxis in the monkey : Hemodynamics and blood flow distribution. *Acta Physiol Scand*, 106 : 191-198, 1979
 - 31) Enjeti, S. E., Bleecker E. R., Smith, P. L., Rabson, J., Permutt, S. and Traystman, R. J. : Hemodynamic mechanisms in anaphylactic shock. *Circ Shock*, 11 : 297-309, 1983
 - 32) Wagner, E. M., Mitzner, W. A. and Bleecker, E. R. : Peripheral circulatory alterations in canine anaphylactic shock. *Am J Physiol*, 251 : H934-H940, 1986

- 33) Bleecker, E. R., Walden, S. M., Wagner, E., Smith, P. L., Sobata, A. K., Adkinson, N. F., Lichtenstein, L. M. and Peters, S. C. : Immunologic and physiologic changes during canine anaphylaxis and asthma. Chest (Suppl) 87 : 163-167, 1985
- 34) 相引眞幸 : 家兎全身アナフィラキシー反応にともなう低血圧と反射性腎交感神経反応. 信州医誌, 37 : 275-288, 1989
- 35) Robinson, R. L. and Jochim, K. E. : Histamine and anaphylaxis on adrenal medullary secretion in dogs. Am J Physiol, 199 : 429-432, 1960

(2. 9. 29 受稿)
