

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

相 引 眞 幸

信州大学医学部生理学第2講座

(主任: 小山 省三教授)

(現) 香川医科大学麻酔・救急医学講座

Renal Sympathetic Nerve Response to Anaphylactic Hypotension in Rabbits

Mayuki AIBIKI

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Shozo KOYAMA)

(Present Address)

Kagawa Medical School, Department of Anesthesiology and Emergency Medicine

This study was designed to evaluate the reflex responses of renal nerve activity to anaphylactic hypotension in urethane-anesthetized rabbits. Twenty-five rabbits, which were sensitized by canine serum, were divided into the following four groups: animals with neuraxis intact (INTACT group, N=10), animals with only cervical vagotomy (VAGOTOMY group, N=5), animals with the carotid sinus and aortic nerves denervated but with vagal nerves intact (SAD group, N=5) and animals with combined denervation of the carotid sinus and aortic nerves with cervical vagotomy (SADV group, N=5). They were challenged to induce anaphylactic hypotension with the intravenous administration of canine serum. Other five rabbits, also sensitized by canine serum, were challenged with canine serum introduced into the fourth ventricle of the brain. Their carotid sinus and aortic nerves were severed together with cervical vagotomy before the intervention. Mean blood pressure (MBP), central venous pressure (CVP), heart rate (HR) and renal nerve activity (RNA) were measured simultaneously. In the INTACT group, no significant alteration in RNA and HR occurred after the intravenous injection of canine serum, even in the presence of systemic hypotension associated with an increase in CVP. In the VAGOTOMY group, however, a significant increase in RNA occurred simultaneously with a profound decrease in MBP following the injection of canine serum. Both RNA and HR during anaphylactic hypotension in the SAD group reversed and decreased significantly. In the SADV group, RNA showed a significant reduction during the hypotension. Additionally, the injection of canine serum into the fourth ventricle of the brain produced systemic hypotension associated with a decrease in RNA. These results suggest that reflex renal nerve activity during anaphylactic hypotension in the rabbit may be modified by a reciprocal interaction between an excitation through baroreceptors on the carotid sinus and aortic arch, and an inhibition via baroreceptors in the cardiopulmonary region. The hypotension and depressed RNA during anaphylactic shock may be overridden by a sympathetic inhibition, at least, through the central blood pressure regulatory center. *Shinshu Med. J.*, 37: 275-288, 1989

(Received for publication February 2, 1989)

Key words : anaphylaxis, baroreceptor reflexes, renal nerve activity, hypotension, rabbit
アナフィラキシー, 圧受容器反射, 腎交感神経活動, 低血圧, 家兎

はじめに

ヒトのアナフィラキシー・ショック (ANS) や、犬、家兎などを用いた実験的 ANS モデルにおいて血行動態の変化を検討した報告では、動物の種差を越えた共通の特徴として、体血圧および心拍出量が減少することが指摘されている¹⁾⁻⁵⁾。これらの心血管系反応のうちでも急速に出現する低血圧の発生原因について従来より ANS 時に分泌される様々な化学伝達物質の関与が指摘されてきている。この ANS 時に化学伝達物質が放出される機序については、感作された肥満細胞が感作抗原に再暴露されると、肥満細胞の膜表面に結合した IgE の Fc-receptor を介して抗原が肥満細胞に結合することによって、肥満細胞が脱顆粒をおこし、histamine, SRS-A (slow reactive substance of anaphylaxis), serotonin, bradykinin などの化学伝達物質が放出されると説明されている⁶⁾。これらの ANS によって放出された種々の化学伝達物質のうち、特に histamine による末梢血管の拡張作用および血管透過性の亢進作用にもとづいた心臓への静脈帰来量の減少が ANS 時の心拍出量の低下および低血圧のおもな生理学的機序として従来から考えられている¹⁾⁻⁸⁾。ANS の血行動態について検討した報告¹⁾⁻⁵⁾のなかでも、最近の Wagner ら⁵⁾の報告は興味あるものである。彼らは右心バイパスを作成することにより静脈帰来量を一定に制御する心肺モデルを用いて、回虫抗原によって惹起した犬の ANS 時における血行動態の変化を検討した。その結果、彼らは急速に出現する ANS 時の低血圧発生の原因は、従来から指摘されている血管透過性亢進にもとづく血管内血液量の減少ではなく、末梢静脈系での血液量の増加および静脈帰来に対する抵抗が増加することによる静脈帰来量の低下が、低血圧の発生に対する一義的な機序であることを報告した。この静脈容量血管系の生理学的な特性として、交感神経の活動状態によって静脈系の血管内血液容量が大きく影響を受けることや、交感神経を介して静脈内血液容量が調節され、その結果心拍出量が瞬時に調節されていることなどが、最近、Greene と Shoukas⁹⁾によって指摘されている。しかしながら、ANS 時の低血圧に際して上述の静脈容量血管系に及

ぼす交感神経系の役割に関しては現在のところ不明である。

一方、生体が低血圧に陥ると主として頸動脈洞および大動脈弓などに存在している伸展受容器である圧受容器からの求心性線維の放電が低下し、血管運動中枢を介して、遠心性交感神経活動の反射性亢進が誘発される。その結果、末梢血管の収縮や、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低血圧の回復が計られることは神経性血圧調節機序として良く知られている¹⁰⁾¹¹⁾。また各種の重篤な循環不全における低血圧に対する交感神経応答に関しては、Koyama ら¹²⁾⁻¹⁶⁾によって出血性ショックモデル¹²⁾¹³⁾やエンドトキシンショックモデル¹⁴⁾⁻¹⁶⁾で検討されてきている。このような実験的ショックモデルの成績から、ショック時の交感神経の応答様式は、単に従来からの生理学的知見である圧受容器反射系に依存する応答機序の関与は少なく、時間的要因やショックの発生原因の差異によって異なることが指摘されている¹³⁾。

本研究では犬血清によって感作した家兎にアナフィラキシー・ショックを誘発させ、その際の腎交感神経活動を直接的に計測することにより、アナフィラキシー・ショック時の低血圧に対する神経性循環調節系の役割について検討した。

方 法

I 一般的事項

本研究には30羽の家兎(体重2.5~3.2kg)を用いた。体重 kg 当たり 0.8g のウレタンを腹腔内に投与することで麻酔状態を得たのち、頸部正中切開で気管切開を行い、気管カニューレを挿入して気道を確保した。ガラミン(4mg/kg, Sigma 社)の静脈内投与によって筋弛緩し、従量式呼吸器で調節呼吸を行った。呼吸条件としては、血液ガス分析測定装置(ABL-1, Radiometer 社製, Copenhagen)で動脈血液ガス値を適宜測定し、生理的範囲内に調節した(pH 7.37±0.05, PaCO₂ 34±5 mmHg, PaO₂ 98±7 mmHg)。ポリエチレンチューブ(外径2mm, 内径1.5mm)を1側の大動脈から大動脈末端近くまで挿入し、圧トランスデューサ(type DPT-248, Gould 社製)に接続

し、圧変換器用増幅器(1829, 日本電気三栄社製)で増幅して体血圧(SBP)を測定した。また、右外頸静脈からポリエチレンチューブ(外径2mm, 内径1.5mm)を挿入し、中心静脈圧(CVP)を体血圧と同様に測定した。心拍数の測定は生体電気用増幅器(4124, 日本電気三栄社製)で心電図を導出し、第II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(1321, 日本電気三栄社製)で連続的に計測した。犬血清や薬剤を静脈内投与するために、一側の大腿静脈にポリエチレンチューブ(外径2mm, 内径1.5mm)を挿入留置した。犬血清の脳室内投与のために、家兎を定位脳手術装置に固定したのち、後頭部皮膚を切開し、環椎後頭骨膜を損傷しないように露出して、正中線で開けた小孔(25G大)を通してテフロンカテーテル(25G)を第IV脳室内に挿入留置した。第IV脳室内への投与が正確になされたか否かの判定は、実験終了後に感作犬血清と同量の1%メチレンブルー染色液(0.05ml/kg)を挿入留置したカテーテルを介して注入し、メチレンブルーの着色範囲で確認した。本研究で犬血清が脳室内に投与された5例では、全例において第IV脳室底全体が濃染されており、中脳水道領域から口側、脳幹部腹側面さらに頸髄領域への着色は認められなかった。

II 腎交感神経活動(RNA)の測定方法と評価

RNAの測定のために左側腎臓を露出し、腎動脈に沿う腎交感神経を手術用顕微鏡下に周辺組織より剝離した。その剝離した腎交感神経を末梢側で切離したのち、神経切断中枢側を白金双極電極に装着し、腎交感神経活動電位を導出した。導出した腎交感神経活動電位を高感度生体電気用増幅器(AVB-10, 日本光電社製)で増幅し、この電位を実験中視覚的に観察するとともにオーディオスピーカーで聴覚的にもモニターした。さらにこの増幅した活動電位を全波整流したのち、熱ペン式記録器(8K23-L, 日本電気三栄社製)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2.0秒)を通して積分波形を記録紙上に血圧、心拍数や中心静脈圧ととも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(TEAC, SR-30)に記録保管し、必要に応じてその後の解析に利用した。露出した腎交感神経が測定中に乾燥することを防止するために、電極および神経の部分流動パラフィンで満たした。測定した交感神経活動の個体間の差を標準化するために、RNAの変化を感作血清投与前値を100%とした百分率で表示した。

III 感作方法および実験プロトコール

無菌的に雑種成犬より採血し、血清分離したのち -30°C で冷凍保存した犬血清1.0ml/kgを実験の7日前に静脈内投与し、さらに実験の5日および3日前に同様の犬血清1.5ml/kgを皮下に投与することで、1週間に計3回の感作を行った。この感作方法によって本研究で使用した全例にANSを惹起させることが可能であった。最終感作の3日後に、前述の麻酔状態下での実験設定が完了したのち、約30分間各測定値が安定した状態を示しているのを確認して実験を開始した。

(犬血清の静脈内投与群: IV群)

25羽の感作家兎を次の4群に分け、それぞれの群での、すべての実験動物に犬血清0.5ml/kgを静脈内に投与することによってANSを惹起した。実験群としては調圧神経系を温存した群(INTACT群, N=10)、両側の頸部迷走神経を切離した群(VAGOTOMY群, N=5)、両側の頸動脈洞神経および大動脈神経を切離した群(SAD群, N=5)、さらに両側頸部迷走神経の切離とともに調圧神経を全て切離した群(SADV群, N=5)の4群である。調圧神経の切離が完全であるか否かの確認は、末梢血管拡張剤であるsodium nitroprusside(5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Abbot Lab)および末梢血管収縮剤であるphenylephrine(5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Sigma社)の静脈内投与によって誘発される降圧または昇圧反応に対する心拍数および腎交感神経活動の反射性変化が消失することで行った。

(犬血清の脳室内投与群: ICV群)

調圧神経を切離した5羽の感作家兎に対して、あらかじめ第IV脳室内に留置したカテーテルから0.05ml/kgの量の生理食塩水を投与し、約5分間各測定項目に有意な変動がないことを確認した。注入した生理食塩水による脳圧への影響を除外するために、カテーテルを介して除圧したのち約10分間にわたって、すべての測定値が安定していることを確認したのち先に投与した生理食塩水と同量の感作犬血清0.05ml/kgを第IV脳室内に投与し、その際の各測定項目の変化を連続的に記録した。

IV データ解析および統計処理

A) IV群では図1の上段に示すように感作血清を静脈内投与された全例で低血圧が発生した。しかしながら反応時間および低血圧の程度がそれぞれ個体によって差が著しく、各測定項目と時間経過とを対比することが困難であった。そのため実験成績を評価するために、

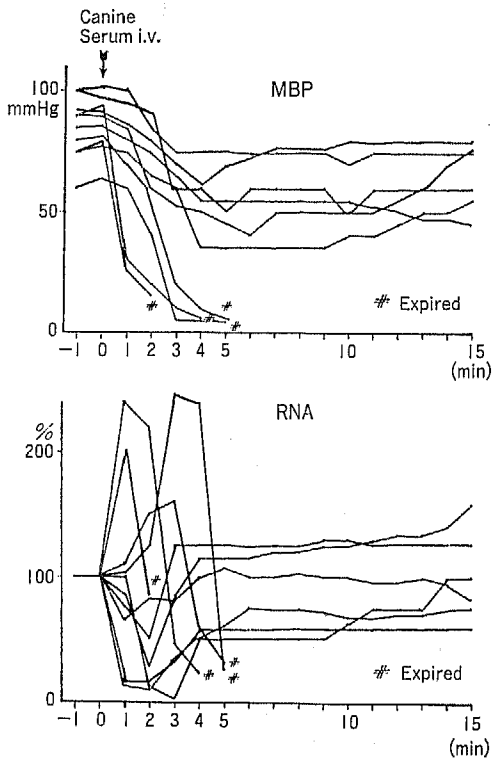


図1 調圧神経温存群 (INTACT 群) における個々の家兎での犬血清投与後の平均血圧 (MBP), 腎交感神経活動 (RNA) の経時的变化を示している。死亡した4例 (#印) は犬血清投与後に MBP が急速に低下しそれと同時に RNA は上昇し, その後雑音レベルにまで減少している。他の6例では MBP が徐々に低下し, RNA も初期に低下した。これらの6例ではその後 MBP および RNA の回復が認められるが経時的反応は一樣でない。

平均血圧が犬血清投与前値から 20mmHg および 40 mmHg 低下した時点 (それぞれ-△BP20および-△BP40) での心拍数 (HR), 中心静脈圧 (CVP), 腎交感神経活動 (RNA) のそれぞれの値を記録紙上から計測し統計学的処理をした。

B) ICV 群においては生理食塩水の脳室内投与および犬血清の脳室内投与前後の測定値の変化を計測し, 両者間での統計学的検定を行った。

本研究での全ての値は平均値±標準誤差で表示した。神経活動での百分率で表示した成績は, 逆正弦波変換したのち, 統計学的処理を行った。各群間での比較には対応のない1元配置法の分散分析法によって行い, 同一群内の対照値と犬血清投与後の値との比較には対応のある1元配置法の分散分析法にて行った。危険率

が5%以下で有意な差があると判定した。

結 果

静脈内投与群: IV群

表1に示すように INTACT 群での犬血清投与前の平均血圧 (MBP) は 90±9 mmHg, 心拍数 (HR) は 245±11 bpm であり, 中心静脈圧 (CVP) は 2±1 mmHg であった。各群間のそれぞれの投与前値の間には有意差は認められなかった。

表1 感作血清静脈内投与群 (IV群) での各群における各測定項目の犬血清静脈内投与前値の比較

INTACT 群 (N=10)	
MBP	90±9 mmHg
CVP	2±1 mmHg
HR	245±11 bpm
VAGOTOMY 群 (N=5)	
MBP	92±8 mmHg
CVP	2±1 mmHg
HR	250±7 bpm
SAD 群 (N=5)	
MBP	101±10 mmHg
CVP	2±1 mmHg
HR	240±10 bpm
SADV 群 (N=5)	
MBP	104±12 mmHg
CVP	2±1 mmHg
HR	239±14 bpm

すべての数値は平均値±標準誤差で示した。MBP は平均血圧, CVP は中心静脈圧, HR は心拍数である。INTACT 群 (調圧神経温存群), VAGOTOMY 群 (両側迷走神経切離群), SAD 群 (両側頸動脈洞神経および大動脈神経切離群), SADV 群 (両側迷走神経および頸動脈洞神経, 大動脈神経切離群)。

(調圧神経温存群: INTACT 群)

図1に INTACT 群での犬血清静脈内投与後の血圧の経時的变化を個体ごとに示した。INTACT 群においてそれぞれの家兎に犬血清を投与すると平均血圧 (MBP) は低下したが, 血圧下降の速度やその程度が個体によって差異があることを示している。低血圧から回復せずに死亡した4例 (#印) では感作血清投与後 MBP が急速に低下し, それに伴って RNA は一時的に上昇したのち雑音レベルにまで減少した。他の6例では犬血清投与後 MBP は徐々に低下し, RNA も血圧の低下と一致して減少した。また低血圧が回復する例にお

いては RNA の回復も認められた。前述したように個体間の反応差が顕著であるために 20 mmHg, 40 mmHg の血圧低下 (以下-△BP20 および-△BP40 とする) が出現した時点の各測定項目の計測値を検討した。

犬血清投与後 INTACT 群では図 2 に示すように、HR は投与前値 250 ± 11 bpm から-△BP20 で 240 ± 16 bpm であり、-△BP40 では 245 ± 19 bpm であり、有意な変化を認めなかった。一方、-△BP20 で CVP は 2 ± 1 mmHg から 6 ± 1 mmHg に、さらに-△BP40 では 6 ± 1 mmHg と犬血清投与前値に比べて有意に上昇した。また INTACT 群では -△BP20 および-△BP40 で RNA の有意な変化は出現しなかった。RNA は -△BP20 で血清投与前値の $71 \pm 18\%$ 、ならびに-△BP40 で $111 \pm 20\%$ であった。図 3 には INTACT 群での実際の記録例を示した。

(両側頸部迷走神経切離群: VAGOTOMY 群)

図 4 に VAGOTOMY 群における犬血清の静脈内投与後の HR, CVP および RNA の変化を示した。この VAGOTOMY 群での HR は投与前値 254 ± 6 bpm から、-△BP20 で 239 ± 11 bpm であり、-△BP40 では 242 ± 12 bpm であったが、統計学的に有意な変

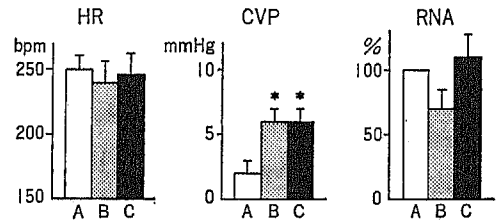


図 2 調圧神経温存群 (INTACT 群) における感作血清投与後に、平均血圧が 20 mmHg (-△BP20) および 40 mmHg (-△BP40) 低下した際の心拍数 (HR), 中心静脈圧 (CVP), 腎交感神経活動 (RNA) の反応を示す。いずれの血圧低下においても犬血清投与後に、CVP は有意に上昇し、HR や RNA は有意な変化を示していない。A は犬血清投与前の値、B は犬血清投与後で平均血圧が 20 mmHg 低下した時点の値、C は犬血清投与後で平均血圧が 40 mmHg 低下した時点の値をそれぞれ示している。* $P < 0.05$

化は認められなかった。CVP は犬血清投与前値の 2 ± 1 mmHg から-△BP20 で 4 ± 1 mmHg と上昇したが統計学的に有意な変化ではなかった。しかしながら、-△BP40 に際しては 6 ± 1 mmHg と投与前値に比

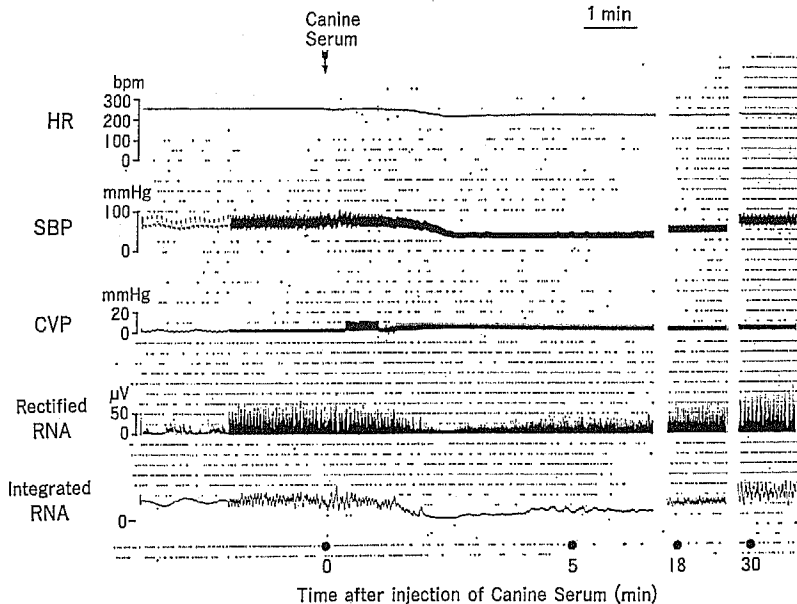


図 3 調圧神経温存群 (INTACT 群) の 1 例を示している。犬血清の静脈内投与により血圧が低下し RNA の抑制が認められ、血圧の回復にともなって RNA も徐々に増加している。

HR=心拍数 SBP=体血圧 CVP=中心静脈圧 RNA=腎交感神経活動

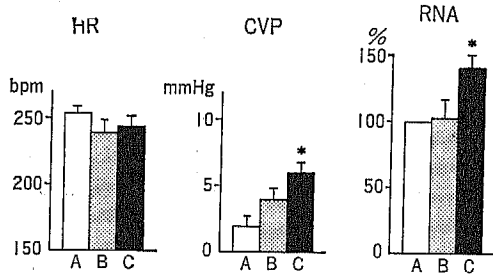


図4 両側迷走神経切離群 (VAGOTOMY 群) における犬血清投与後の低血圧に対する心拍数 (HR) 中心静脈圧 (CVP), 腎交感神経活動 (RNA) の変化を示している。20 mmHg の低血圧 (-△BP 20) 時には各測定項目に有意な変化はないが, 40 mmHg の血圧低下 (-△BP40) に際して CVP および RNA は有意に上昇している。しかし, HR の反応はいずれの低血圧に対しても有意な変化は認められない。Aは犬血清投与前の値, Bは犬血清投与後で平均血圧が20 mmHg 低下した時点の値, Cは犬血清投与後で平均血圧が40 mmHg 低下した時点の値をそれぞれ示している。* P<0.05

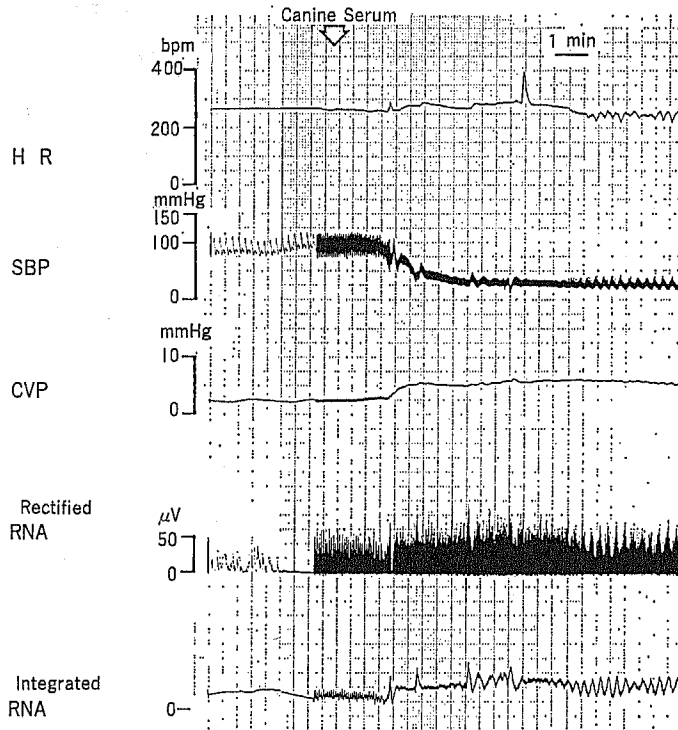


図5 両側迷走神経切離群 (VAGOTOMY 群) における実際の記録の1例を示している。犬血清の静脈内投与により血圧が低下し, 中心静脈圧が上昇, さらに腎交感神経活動は他の群と異なって低下せず, 上昇を示している。
HR=心拍数 SBP=体血圧 CVP=中心静脈圧 RNA=腎交感神経活動

べて有意に上昇した。一方, VAGOTOMY 群でのRNAの変化は-△BP20 および-△BP40 に際してそれぞれ犬血清投与前値の 103±15%および 142±10%であり, -△BP40 でのRNAの変化は統計学的に有意な増加を示した。図5にこのVAGOTOMY群での1例を示した。

(両側大動脈神経および頸動脈洞神経切離群: SAD 群)

図6に示すようにSAD群でのHRは犬血清投与によって, 投与前値 240±10 bpm から-△BP20 で204±12 bpm, さらに-△BP40 では202±16 bpmと有意に減少した。CVPは犬血清投与前値 2±1 mmHg から-△BP40 で5±1 mmHgへと有意に上昇した。SAD群におけるRNAは-△BP20で犬血清投与前値の46±14%, -△BP40で34±8%と血圧低下とともに有意に低下した。図7にはこのSAD群での

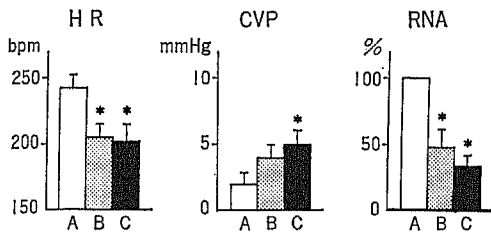


図6 両側頸動脈洞神経および大動脈神経切離群(SAD)群における犬血清の静脈内投与前後の心拍数(HR)、中心静脈圧(CVP)、腎交感神経活動(RNA)の変化を示している。いずれの血圧低下においても、HRおよびRNAが有意に低下している。Aは犬血清投与前の値、Bは犬血清投与後で平均血圧が20 mmHg低下した時点の値、Cは犬血清投与後で平均血圧が40 mmHg低下した時点の値をそれぞれ示している。*P<0.05

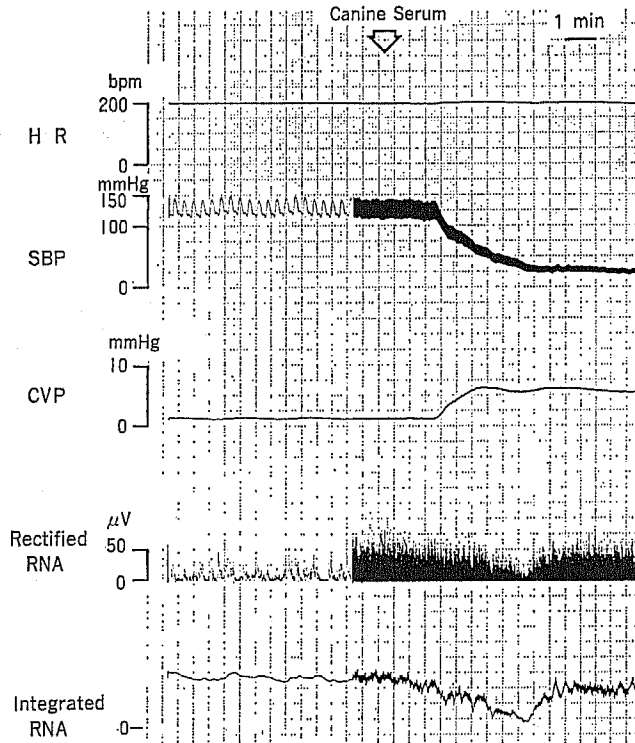


図7 両側頸動脈洞神経および大動脈神経切離群(SAD群)における実際の記録の1例を示している。犬血清投与によって血圧が低下し、それに伴って腎交感神経活動も減少している。中心静脈圧は犬血清投与によって上昇している。
HR=心拍数 SBP=体血圧 CVP=中心静脈圧 RNA=腎交感神経活動

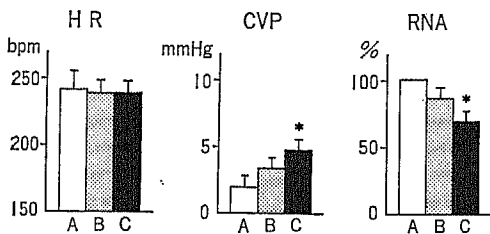


図8 両側迷走神経切離さらに頸動脈洞神経および大動脈神経切離群(SADV群)における犬血清の静脈内投与前後の心拍数(HR)、中心静脈圧(CVP)、腎交感神経活動(RNA)の変化を示している。40 mmHgの血圧低下(-△BP40)に際して、HRの変化には有意な差は認められないが、RNAは有意に低下している。その時点でCVPは有意に上昇している。Aは犬血清投与前の値、Bは犬血清投与後で平均血圧が20 mmHg低下した時点での値、Cは犬血清投与後で平均血圧が40 mmHg低下した時点の値をそれぞれ示している。*P<0.05

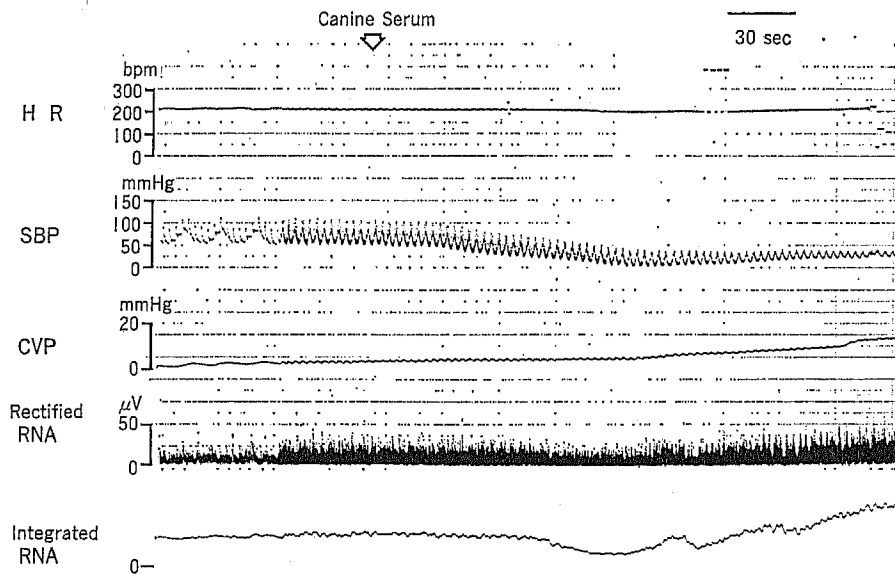


図9 両側迷走神経切離さらに頸動脈洞神経および大動脈神経切離群(SADV群)における実際の記録の1例を示している。犬血清の静脈内投与により血圧が低下し、それにもなって腎交感神経活動が減少している。中心静脈圧は犬血清投与で上昇している。
HR=心拍数 SBP=体血圧 CVP=中心静脈圧 RNA=腎交感神経活動

1例を示した。

(両側迷走神経, 大動脈神経および頸動脈洞神経切離群: SADV群)

図8のように, このSADV群におけるHRは犬血清の投与前値 239 ± 14 bpm から静脈内投与後 $- \Delta$ BP20で 238 ± 10 bpm, また $- \Delta$ BP40では 237 ± 8 bpmと有意な変化を示さなかった。一方, CVPは犬血清投与前の 2 ± 1 mmHg から $- \Delta$ BP20で 3 ± 1 mmHgに上昇したが統計学的に有意ではなかった。しかし, $- \Delta$ BP40でCVPは 5 ± 1 mmHgと有意に上昇した。このSADV群でのRNAは犬血清投与後 $- \Delta$ BP20で $88 \pm 6\%$ であり有意差は認められなかったが, $- \Delta$ BP40でのRNAは $68 \pm 8\%$ と有意な減少を示した。図9にこの群での実際の記録例を示した。

脳室内投与群: ICV群

表2に示すように, 生理食塩水の脳室内投与群での生理食塩水投与前値と犬血清を脳室内に投与する群での血清投与前値との間に, 有意な差は認められなかった。生理食塩水 (0.05ml/kg)を脳室内に投与しても図10に示すように, MBP, HR, CVPさらにRNAには

有意な変化は認められなかった。一方, 生理食塩水と同量の犬血清を脳室内に投与すると, MBPは犬血清の脳室内投与前の 89 ± 8 mmHgから 50 ± 6 mmHgと有意に低下した。さらに, RNAは犬血清投与後には投与前値の $50 \pm 9\%$ に低下した。しかし, CVPおよびHRには有意な変化は認められなかった。図11に犬血清が脳室内に投与された際の実際の記録の1例を示した。

表2 犬血清または生理食塩水を脳室内投与する前の各測定項目の比較

生理食塩水投与前	
MBP	86 ± 8 mmHg
CVP	3 ± 1 mmHg
HR	226 ± 11 bpm
犬血清投与前	
MBP	89 ± 8 mmHg
CVP	3 ± 1 mmHg
HR	224 ± 10 bpm

すべての数値は平均値±標準誤差で示した。MBPは平均血圧, CVPは中心静脈圧, HRは心拍数である。

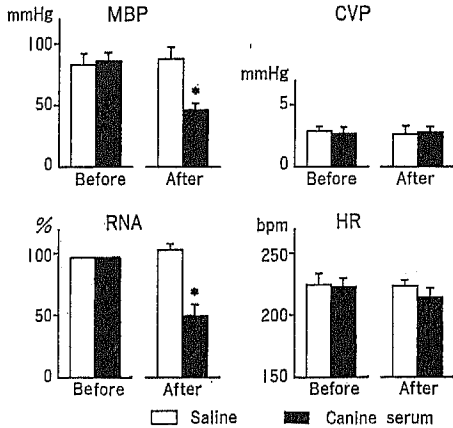


図10 脳室内投与群 (ICV 群) での平均血圧 (MBP) 中心静脈圧 (CVP), 腎交感神経活動 (RNA) と心拍数 (HR) における犬血清または生理食塩水の脳室内投与前後の成績を示している。犬血清の脳室内投与により MBP および RNA はともに有意な低下を示している。しかし、HR および CVP は有意な変化を示していない。* P<0.05

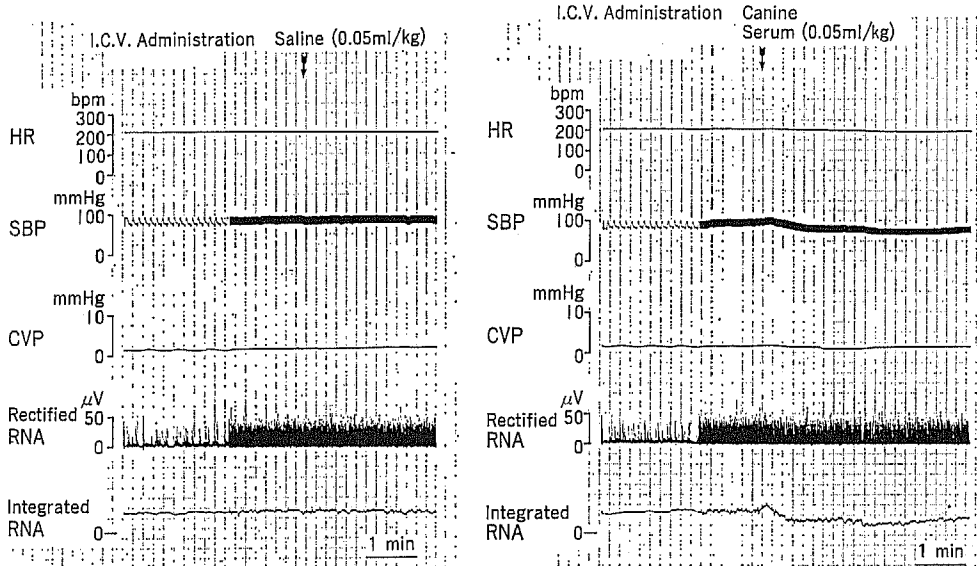


図11 生理食塩水または犬血清を脳室内に投与した際の実際の記録の1例を示している。左側の生理食塩水の脳室内投与では各測定項目に変化を認めないが、右側の犬血清の脳室内投与では血圧低下にもなって腎交感神経活動 (RNA) の減少が認められる。

考 察

本研究では、犬血清によって感作された家兎で誘発したアナフィラキシー・ショック (ANS) にもなる低血圧時の、圧受容器反射系を介する神経性血圧調節系の役割について検討した。調圧神経が温存されている対照群においては、ANS で誘発された低血圧時においても心拍数 (HR) および腎交感神経活動 (RNA) のいずれも有意な変化を示さなかった。一方、両側迷走神経を切離した群において、ANS によって発生した 40 mmHg の血圧低下に際して、HR は有意な変化を

示さなかったが、RNA は有意な増加を示した。さらに、両側の迷走神経を温存し両側の頸動脈洞神経および大動脈神経を切離した群では、ANS時のいずれの低血圧 (20 mmHg および 40 mmHg 低下) においても HR および RNA は有意な減少を示した。また、頸動脈洞神経および大動脈神経さらに迷走神経を切離した群においては、犬血清の静脈内投与後に血圧低下が出現するとともに RNA も有意に減少した。さらに、あらかじめ調圧神経をすべて切離したのち、犬血清を脳室内に投与すると低血圧が誘発されるとともに、RNA の減少 (投与前値の 50±9%) が出現した。この

ような結果は、ANS 時の低血圧にともなう反射性交感神経活動は頸動脈洞や大動脈弓に分布する高圧系圧受容器からの血管運動中枢への抑制性入力解除されるために出現する遠心性交感神経出力の増加亢進効果と、心肺領域に分布している低圧系心肺受容器からの迷走神経線維を介する求心性入力による遠心性交感神経出力の抑制効果との加算様式で調節されていることを示唆している。さらに、低圧系圧受容器からの交感神経活動の反射性抑制に加えて、アナフィラキシー・ショック時には中枢神経への直接作用によって遠心性交感神経活動が抑制され、前述した高圧系圧受容器を介する反射性交感神経活動の亢進を中枢神経内でも相反的に抑制する機序が、ANS の低血圧時の交感神経応答に関与している可能性を示唆した成績と考えられる。

一般的に体血圧を安定状態に維持するための調節機構として、大動脈弓や頸動脈洞に分布する高圧系受容器やさらに心肺領域に分布する低圧系受容器などの圧受容器反射機構が重要な役割をはたしていることは良く知られた生理学的知見である¹⁰⁾¹¹⁾。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受容器はそれぞれ平均体血圧の低下や脈圧の低下¹⁰⁾ さらに心房圧の低下によってそれぞれの動脈壁または心房壁の伸展度が低下し、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血管運動中枢での両圧受容器からの遠心性交感神経出力に対する抑制作用が解除される結果、中枢性交感神経出力が増加する。この遠心性交感神経活動が増加する結果として、心拍数の増加や末梢血管抵抗の上昇さらに心収縮力の増大などが起こり、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ネガティブ・フィードバック機構として作働している。本研究で示した調圧神経が温存されている家兎に低血圧をともなう ANS を発生させても、腎交感神経活動には有意な変化を示さなかった点から、ANS 時の低血圧に対する反射性交感神経活動は、従来から指摘されている体血圧の低下にともなう圧反射性交感神経活動の亢進が出現し得ない機序の介在が推察される。生体に低血圧を誘発させる生理学的操作として、従来から一般的に急速脱血が圧反射性代償機構の検討に繁用されてきている。脱血操作で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相加的に圧反射

を賦活するために、遠心性交感神経活動は著しく上昇することが報告されてきている¹²⁾。しかしながら、本報告での ANS 時の低血圧では、中心静脈圧が有意に上昇しており、あらかじめ心肺受容器からの求心性線維を含む迷走神経を切離しておく、ANS の低血圧で遠心性交感神経活動は上昇した。さらに、あらかじめ高圧系圧受容器からの求心性線維である頸動脈洞神経と大動脈神経を切離しておく、ANS 時の低血圧で遠心性交感神経活動は減少に逆転した。このような成績は、低血圧をともなう ANS 時に、低圧系圧受容器の伸展負荷による迷走神経の求心性線維を介する遠心性交感神経出力抑制効果と、体血圧の低下に対する高圧系圧受容器の伸展性の減弱に伴う遠心性交感神経出力増強効果とが互いに中枢神経内で相反的に統合された結果、調圧神経温存群において腎交感神経活動には何等の有意な変化も認められなかったものと推察される。

ANS の低血圧の発生原因が従来から指摘されているような末梢血管の拡張のみによって発生するとするならば、すべての調圧神経を切離した本研究での SADV 群においては、遠心性交感神経活動に何等の変化も出現しないことが期待される。しかしながら、本研究成績では、迷走神経切離およびすべての調圧神経を切離した家兎では、低血圧の発生とともに遠心性交感神経活動の有意な低下が認められた。このような成績は、末梢圧受容器に影響されない交感神経の抑制性機序が作働していることが推察される。このような遠心性交感神経活動の抑制機序については、中枢神経内での交感神経出力機構に対する直接的な機能的障害か、もしくは心室壁に分布する伸展受容器からの求心性交感神経を介する反射性抑制¹⁷⁾¹⁸⁾ のためであるかという2つの可能性が推察される。本研究成績で示したように、感作家兎の第IV脳室内に犬血清を投与すると、低血圧に一致して交感神経活動の低下が出現したことから、ANS 時には少なくとも中枢性交感神経出力機構が免疫的反応によって放出された何等かの化学伝達物質によって直接的に影響を受け、その結果として遠心性交感神経出力の低下を引きおこす機序が関与しているものと推察される。

ANS に際して、感作された肥満細胞の膜表面に結合した IgE の Fc-receptor を介し抗原が肥満細胞に結合し、肥満細胞から血液中に種々の化学伝達物質が放出され、これらの放出された化学伝達物質によって心血管系反応が誘発されると従来から理解されている

D-6)。化学伝達物質には histamine, SRS-A (slow reactive substance of anaphylaxis), serotonin, さらに bradykinin などが指摘されているが、なかでも histamine がその代表的な化学伝達物質とされている⁶⁾⁷⁾。histamine の作用は、動物の種により異なるが⁷⁾⁸⁾、一般的に気管支や末梢血管の平滑筋収縮作用をもっており、さらに毛細血管の透過性を亢進させる作用もある⁶⁾。serotonin は気管支平滑筋の収縮作用があり、末梢性化学受容器にも作用して徐脈、低血圧、さらに呼吸抑制を誘発することも指摘されている⁷⁾。一方、bradykinin は、強力な末梢血管拡張作用および気管支平滑筋の収縮作用さらに毛細血管の透過性亢進作用を有している⁶⁾。また、SRS-A は遅発性でかつ持続性の気管支平滑筋収縮作用を有し、その効果はヒトでは histamine の約1,000倍であると報告されており⁷⁾、ヒトの喘息における気管支痙攣の原因物質としての可能性が示唆されている⁶⁾。このような化学伝達物質の作用によって prostaglandin 類が二次的に分泌されるが、中でも prostaglandin F_{2α} や thromboxane A₂ は平滑筋を収縮させ、prostaglandin E₁ や I₂ は強力な末梢血管拡張作用をもってることが報告されている⁶⁾。しかしながら、ANS 時に放出されるいずれの化学伝達物質が本研究で示した遠心性交感神経活動の抑制に関与しているのかは、本研究成績からは不明である。さらに、ANS 時に分泌される化学伝達物質のうち、histamine¹⁹⁾ や prostaglandin²⁰⁾ は肺性 C-求心線維を賦活させ、低圧系圧受容器が刺激された際と同様な心血管系反応を誘発することも報告されている²¹⁾。しかし、本研究で示した中心静脈圧の上昇にともなう低圧系圧受容器からの迷走神経求心性線維の賦活による遠心性交感神経活動の抑制に、上述の肺性 C-線維がどの程度関与しているかについては本研究から判断することはできない。

中枢性交感神経出力の抑制の可能性について、最近 Amir ら²²⁾は、ANS 時に中枢内 β 受容体の関与を指摘しており、本研究で示した ANS 時の中枢性交感神経出力の抑制機序の存在を支持した成績と思われる。一方、この様な循環ショック時に中枢性交感神経出力の低下は、ANS においてのみ出現するという特異的な反応でない。Koyama ら¹⁶⁾は、犬の静脈内および脳室内にエンドトキシンを投与すると、低血圧とそれともなって腎血管抵抗が低下することを示しており、また、エンドトキシンの静脈内投与によって発生する低

血圧とともに腎交感神経活動¹⁵⁾や大内臓神経活動¹⁴⁾が減少することも報告している。さらに、これらのエンドトキシンによる反応は α-受容体の拮抗薬であるフェントラミン¹⁶⁾や α1-受容体の拮抗薬であるブラゾシン²³⁾の脳室内前投与によって阻止されることから、エンドトキシンによる低血圧の発生機序の1つとして中枢性 α1-受容体が刺激された結果、遠心性交感神経活動が抑制され、低血圧が発生することを指摘している。本研究で示した ANS 時に遠心性交感神経活動が抑制される機序を今後検討する上で、中枢性カテコラミン作動性ニューロン²⁴⁾⁻²⁶⁾の役割について各種の化学伝達物質とともに検討する必要があるものと思われる。

ヒトの ANS や各種の動物を用いた実験的 ANS モデルにおける種差を越えて共通する血行動態の変化は心拍出量および体血圧の低下であることは前述した通りである。しかし右心系の血行動態を検討した成績では、動物の種差によって一致しない点が多い。腹腔腔臓器が標的臓器であるとされている犬を用いた成績¹⁾では、ANS 時に中心静脈圧 (CVP) が低下する¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾が、呼吸器系臓器が標的臓器であると言われている猿を用いた成績¹⁾では CVP は上昇し左房圧は低下する³⁾ことが報告されている。また、家兎においては ANS に際して、CVP および右心室圧が上昇することも報告されている¹⁾。この血行動態における差異は放出される化学伝達物質の作用に種差⁷⁾⁸⁾があるためと推察される。この様な ANS 時の右心系の血行動態の不一致点から、ANS に際して右心房壁、肺動脈壁、左心房壁に存在する低圧系圧受容器の賦活様式は動物種によって異なってくることが推察され、これらの低圧系圧受容器を介した遠心性交感神経出力の加算的応答様式が動物の種によって異なることが推察される。しかしながら、最近 Koyama ら²⁷⁾は回虫抗原投与により誘発した犬の ANS での低血圧時に、CVP の低下さらに腎交感神経活動も低下する点や、調圧神経系の関与が少なく中枢神経内での交感神経抑制機序が存在する可能性を報告している。この犬における ANS 時の成績は、本研究成績と一致するものであり、ANS 時の中枢神経内での交感神経抑制機序は種差を越えた反応である可能性が推察され、今後、その責任局在などについても検討する必要があるものと思われる。

さらに、本研究で示した成績は ANS の病態解析ならびに治療法の開発に際して興味ある点を示唆していると思われる。最近、Wagner ら⁵⁾は、犬回虫感作犬にブタ回虫抗原を静脈内に投与することにより ANS

を作成し、その際、静脈帰来量を制御するために右心バイパスモデルを用いることによって ANS 時の心血管系、特に静脈系の役割を検討した。その結果、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 ANS 時の低血圧の発生機序であることを示した。この実験的知見は、従来から指摘されてきている histamine などの化学伝達物質による血管透過性の亢進による血管内血液量の減少や、末梢動脈の拡張によって引き起こされる血圧低下の発生機序について再検討の必要性を示唆したものである。さらに、彼らは静脈系の血管内血液容量が ANS 時に静脈コンプライアンスの増加にともない増加することも指摘している⁵⁾。また、Greene と Shoukas⁹⁾ は静脈系の血管内血液容量が圧受容器反射による交感神経の活動状態によって敏感に変化し、静脈帰来量が効率的に調節され、短時間のうちに心拍出量が神経性に調節されていることを指摘してきている。このような成績⁵⁾⁹⁾ と本研究成績とを考え合わせると、本研究で示した ANS での低血圧時に発生した交感神経活動の抑制は、容量血管の緊張性低下に伴う静脈内血液容量の増加に関与しているものと推察される。この血管内血液容量の増加にともなう、静脈帰来量が低下する結果、心拍出量が低下するために、低血圧が発生すると考えられる。しかし、ANS の詳細な病態解析に際しては、細気管支痙攣などの呼吸障害も併発する点から⁶⁾、今後、呼吸循環系を统一的に検討する必要があると思われる。また、ANS の治療に関して従来から第一選択薬として epinephrine が繁用されてきており、循環動態の改善効果が認められている⁶⁾²⁸⁾。この epinephrine の静脈系への作用としては、末梢静脈コンプライアンスを減少させることや大静脈系の静脈帰来に対する抵抗を低下させることが報告されている²⁹⁾。この様な epinephrine の作用は、Wagner ら⁵⁾ が指摘した ANS 時の静脈系のコンプライアンスの増加にともなう血管内血液容量の増加や大静脈系の静脈帰来に対する抵抗の増加を改善すると推察され、血行力学的にも ANS の循環補助薬として妥当なものであると言える。しかしながら、ANS 時の epinephrine による昇圧操作は、不整脈や反射性交感神経抑制などを誘発させることもあり、ANS 時の交感神経活動抑制をさらに助長させる可能性も考えられる。本報告で示した中枢性交感神経抑制の改善とともに末梢循環を障害せず、さらに不整脈を誘発しない昇圧剤³⁰⁾³¹⁾ が理想的な循環不全補助薬として ANS に際しても開発される必要性

があると思われる。

結 語

犬血清で感作した家兎に対して犬血清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 (ANS) を惹起せしめ、その際に発生する低血圧に対する腎交感神経活動 (RNA) の変化を調圧神経系の役割とともに検討し以下の結果を得た。

1 調圧神経を温存した群において、ANS の低血圧時に RNA は有意な変化を示さず、両側頸部迷走神経を切離した群では ANS の低血圧時に RNA は有意な増加を示した。一方、両側頸動脈洞神経および大動脈神経切離をした群においては、RNA は著明に減少した。さらに迷走神経切離とともに調圧神経をすべて切離した群では、血圧低下に伴って RNA も有意に減少した。CVP は感作血清を静脈内に投与したすべての群で有意に上昇した。

2 あらかじめ調圧神経と迷走神経を切離した感作家兎において、第IV脳室内に生理食塩水を投与しても体血圧および RNA に何等の変化を認めなかった。一方、犬血清を第IV脳室内に投与すると体血圧の低下とともに RNA は有意な減少を示した。

以上の結果から、家兎の ANS の低血圧に際して、高圧系圧受容器と低圧系圧受容器からのそれぞれの求心性入力が中枢神経内で相反的に統合されて、遠心性交感神経活動が調節されていると考えられた。また、ANS 時には血管運動中枢を介する直接的な遠心性交感神経抑制機序が介在していることも推察された。

謝 辞

本論文の要旨は、第2回日本ショック学会(昭和62年4月、東京)、第5回蘇生学会(昭和62年10月、福島)、第3回日本ショック学会(昭和63年5月、札幌)および第41回日本自律神経学会総会(昭和63年11月、大分)において発表した。

稿を終えるにあたり、終始御指導ならびに御鞭撻を賜りました恩師小山市三教授に深く感謝いたします。また、本研究に御協力下さいました信州大学医学部生理学第2講座 金井浩三博士、藤田 恭学士、さらに事務的な作業を援助して下さいました神沢理江嬢、山下みよ子女士に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Essex, H.E. : Anaphylactic and anaphylactoid reactions with special emphasis on the circulation. In : W.F. Hamilton (ed.), Handbook of Physiology : Circulation, section 2, vol. 111, chapt. 66, pp.2391-2408, Am Physiol Soc., Washington, 1965
- 2) Pavék, K., Piper, P. J. and Smedegard, G. : Anaphylatoxin induced shock and two patterns of anaphylactic shock : Hemodynamics and Mediators. Acta Physiol Scand, 105 : 393-403, 1979
- 3) Smedegard, G., Revenas, B. and Arfors, K.E. : Anaphylaxis in the monkey : Hemodynamics and blood flow distribution. Acta Physiol Scand, 106 : 191-198, 1979
- 4) Enjeti, S.E., Bleecker, E.R., Smith, P.L., Rabson, J., Permutt, S. and Traystman, R. J. : Hemodynamic mechanisms in anaphylactic shock. Circulatory Shock, 11 : 297-309, 1983
- 5) Wagner, E.M., Mitzner, W.A. and Bleecker, E.R. : Peripheral circulatory alterations in canine anaphylactic shock. Am J Physiol, 251 : H934-H940, 1986
- 6) Frick, O.L. : Immediate hypersensitivity. In : Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L. and Wells, J.V. (ed.), Basic and Clinical Immunology, pp.204-224, Maruzen company, Tokyo, 1976
- 7) Jeffrey, M.D. : Chemical mediators of immediate hypersensitivity reactions. In : Peter, T. Macklem and Jere Mead (ed.), Handbook of Physiology : Respiration, section 3, vol. 111, chapt. 40, pp.711-718. Am Physiol Soc, Maryland, 1986
- 8) Douglas, W.W. : Autacoids. In : Goodman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. (ed.), The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed., section 4, pp.608-668, Macmillan publishing Co., Inc., New York, 1980
- 9) Greene, A.S. and Shoukas, A.A. : Changes in canine cardiac function and venous return curves by the carotid baroreflex. Am J Physiol, 251 : H288-H296, 1986
- 10) Shepherd, J.T. : Neurohumoral Regulation. In : Shepherd, J.T. and Vanhoutte, P.M. (ed.), The Human Cardiovascular System : Facts and Concepts, chapt. 5, pp.107-155, Raven Press, New York, 1980
- 11) Chien, S. : Role of sympathetic nervous system in hemorrhage. Physiol Rev, 47 : 214-288, 1967
- 12) 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
- 13) 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 : R.F. Bond (ed.), Perspectives in shock research, pp.391-396, Alan R. Liss, Inc., New York, 1988
- 14) Koyama, S. and Manning, J.W. : Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cat. Cardiovasc Res, 19 : 27-31, 1985
- 15) Koyama, S. : Central impairment of renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in rabbit endotoxin hypotension. Brain Res, 366 : 217-223, 1986
- 16) Koyama, S., Santiesteban, H.L., Ammons, W.S. and Manning, J.W. : Centrally mediated hypotensive effect of E. coli endotoxin in the anesthetized cat. Circulatory Shock, 9 : 557-570, 1982
- 17) Weaver, L.C. : Cardiopulmonary sympathetic afferent influences on renal nerve activity. Am J Physiol, 233 : H592-H599, 1977
- 18) Malliani, A. : Cardiovascular sympathetic afferent fibers. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 94 : 11-74, 1982
- 19) Coleridge, H.M., Coleridge, J.C.G., Baker, D.G., Ginzl, K.H. and Morrison, M.A. :

- Comparison of the effects of histamine and prostaglandins on afferent C-fiber endings and irritant receptors in the intrapulmonary airways. *Adv Exp Med Biol*, 99 : 291-306, 1978
- 20) Coleridge, H.M., Coleridge, J.C.G., Ginzel, K.H., Baker, D.G., Banzett, R.B. and Morrison, M.A. : Stimulation of irritant receptors and afferent C-fibers in the lungs by prostaglandins. *Nature*, 264 : 451-453, 1976
- 21) Coleridge, J.C.G. and Coleridge, H.M. : Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airway and its functional significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 99 : 1-108, 1984
- 22) Amir, S., Harel, M. and Schachar, A. : Thyrotropin releasing hormone (TRH) improves survival in anaphylactic shock : A central effect mediated by the sympathoadrenomedullary beta-adrenoceptive system. *Brain Res*, 298 : 219-224, 1984
- 23) Koyama, S. : Participation of central alpha-receptors on hemodynamic response to *E.coli* endotoxin. *Am J Physiol*, 247 : R655-R662, 1984
- 24) Feldman, P.D. and Moises, H.C. : Electrophysiological evidence for alpha1-and alpha2-adrenoceptors in solitary tract nucleus. *Am J Physiol*, 254 : H756-H762, 1988
- 25) McCall, R.B. and Humphrey, S.J. : Evidence for a central depressor action of postsynaptic alpha1-adrenergic receptor antagonists. *J Auton Nerv Syst*, 3 : 9-23, 1981
- 26) Huchet, A.M., Doursowt, M.F., Ostermann, G., Chelly, J. and Schmitt, H. : Possible role of alpha1-and alpha2-adrenoreceptors in the modulation of the sympathetic component of the baroreflex. *Neuropharmacology*, 22 : 1243-1248, 1983
- 27) Koyama, S., Fujita, T., Kanai, K., Aibiki, M., Uematsu, H., Shibamoto, T. and Kojima, S. : Inhibitory effect of renal nerve activity during canine anaphylactic hypotension. *Am J Physiol*, (accepted).
- 28) Smith, P.L., Kagey-Sobotka, A., Bleecker, E.R., Trastman, R., Kaplan, A.P., Gralnick, H., Valentine, M.D., Permutt, S. and Lichtenstein, L.M. : Physiologic manifestations for human anaphylaxis. *J Clin Invest*, 66 : 1072-1080, 1980
- 29) Guyton, C.G., Lindsey, A.W., Abernathy, B. and Langston, J.B. : Mechanism of the increased venous return and cardiac output caused by epinephrine. *Am J Physiol*, 192 : 126-130, 1958
- 30) Koyama, S. : Characteristic cardiovascular effects of RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 233 : 480-484, 1985
- 31) Koyama, S. : Cardiovascular improvement due to RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative, in canine endotoxin shock. *Circulatory Shock*, 13 : 341-351, 1984

(1. 2. 2 受稿)