

血圧振動時の延髄血管運動性ニューロン活動の 自己相関および相互相関分析による検討

金 井 浩 三

(信州大学医学部第2生理学教室)

(主任: 宮川清教授)

Studies on the Medullary Vasomotor Neuron Activities during Systemic Arterial Pressure Oscillation by Auto-correlation and Cross-correlation Analyses

Kozo KANAI

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Kiyoshi MIYAKAWA)

Unit discharges of the reticular neurons in the dorsal medulla oblongata of rabbits were recorded with floating microelectrodes during systemic arterial pressure oscillation (SAPO) elicited by the "side-pressure exertion procedure". Auto-correlation and cross-correlation analyses were performed on the renal sympathetic nerves (RSN) and on the reticular neurons (VMN), which had already been identified as "vasomotor" by simple observation of the parallelism of their spontaneous or evoked activity to that of RSN. The latter analysis indicated significant correlation not only in the evoked discharges during the SAPO but even in spontaneous ones which had defied identification by simple observation. During the SAPO, the activities of type-II neurons produced a higher correlation than those of type-I neurons. The type-II neuron activity fluctuated in the same phase as that of the RSN, which was synchronous to the SAPO, but the type-I neuron activity in a phase inverted to that of the RSN. On average, the activities of type-II neurons were more stable than those of type-I neurons. Respiratory rhythm was observed on the discharge of VMN even after section of the buffer nerves. *Shinshu Med. J.*, 30: 650-663, 1982

(Received for publication September 1, 1982)

Key words: vasomotor neuron, renal sympathetic nerve, systemic arterial pressure oscillation, auto-correlation analysis, cross-correlation analysis

血管運動性ニューロン, 腎交感神経, 血圧振動, 自己相関分析, 相互相関分析

I 緒 言

循環機能の中樞性調節機構に関する研究は、例えば1946年、Alexander¹⁾が脳幹を種々の高さで切断して血圧に対する影響をみたように、脳幹部の切断実験とか、その部の電気刺激やニューロン単位活動の導出な

ど、さまざまな方法により行われてきた²⁾⁻⁷⁾。その結果、延髄を中心とした脳幹ならびに脊髄が循環機能の調節に重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。著者らはこれまで、家兎を用いて宮川の考案した「側圧負荷実験法」⁸⁾と微小電極法を組み合わせ、延髄の血管運動中枢の検索を行ってきた⁹⁾⁻¹³⁾。すなわち、

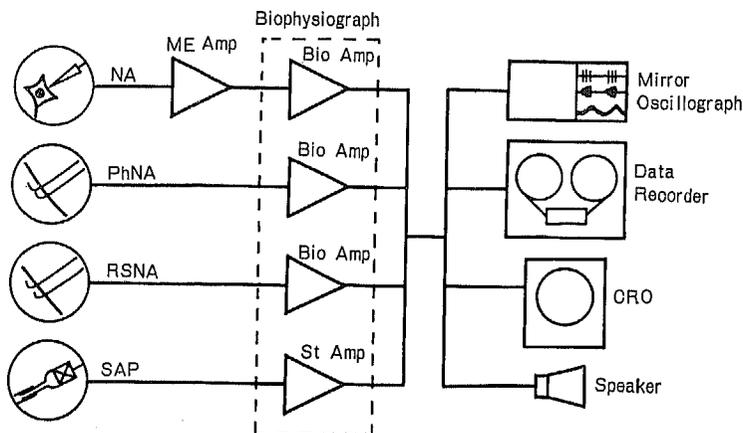


図1 実験の模式図

NA：ニューロン活動，PhNA：横膈神経活動，RSNA：腎交感神経活動，SAP：体血圧，ME Amp：微小電極増幅器，Bio Amp：生体用増幅器，St Amp：歪増幅器，CRO：オシロスコープ

その血管運動性ニューロン (vasomotor neuron) を同定，分類し，かつそれらの活動の機能的意義を追求してきた。

本研究では，ミニ・コンピュータならびにデータ処理装置を用いて自己相関分析 (auto-correlation analysis) および相互相関分析 (cross-correlation analysis)¹⁴⁾¹⁵⁾により血圧振動時に，血管運動性ニューロン活動と腎交感神経活動とが，それぞれどんな活動様式を示すか，また両者の相関はどうかを検討した。なお，従来，血管運動性ニューロンの同定は，導出したニューロン活動が腎交感神経遠心性活動と関係あるか否かを肉眼的に判断して行ってきた。今回はこのような視察法による同定の信頼性についても，ミニ・コンピュータを用いた同定法と比較して再検討した。

II 方法

実験動物には体重 2.3~3.0kg の雄または雌の家兎を用いた。麻酔は 10% urethan 溶液 5ml/kg を腹腔内に注入して行った。動物を恒温手術台上に背位に固定し，まず前頸部正中切開により気管にカニューレを挿管した後，後述する血圧振動催起のための手術を行った。つづいて左横膈神経を頸部で分離し，また右大腿三角部を切開して大腿動脈および大腿静脈を分離した。体血圧の測定は分離した大腿動脈に内径約 1.5mm のポリエチレン・カテーテルを挿入し，それを圧トランスジューサー (東洋測器，MPU-0.5-290)

に接続し歪増幅器 (三栄測器，180 システム1236) を介して行った。また大腿静脈に内径約 0.7mm のポリエチレン・カテーテルを挿入し，これを介して gal-lamine triethiodide 5mg/kg を静脈内に注入して動物を非動化した。この際，気管カニューレに接続しておいた人工呼吸器により室内空気を用いてただちに陽圧人工呼吸を開始し肺換気を維持した。同時に，横膈神経活動と体血圧を連続的にモニターし，さらに動脈血液中の PO_2 ， Pco_2 を血液ガス分析装置 (Radiometer 社，BMS-2) を用いて測定し側圧負荷前のこれらの値が非動化前のレベルとほぼ等しくなるよう換気量を調節した。換気量の調節は換気回数を 60回/分に固定し，1回換気量を適時変えて行った。ついで動物を脳定位固定装置 (高橋商店，東大脳研型) に腹位に固定した。背側部より後腹膜に達し左腎交感神経を分離した。また赤外線照射ならびに温水ヒーター (高橋商店，B-359) を用いて動物の体温保持に努めた。以下に諸方法の詳細について述べる。

A 血圧振動催起法

家兎の脳への血行はそのほとんどが 2本の総頸動脈と 2本の椎骨動脈により行われているが，宮川の側圧負荷実験法では脳への供血が 1本の総頸動脈のみで維持されるように工夫されている。すなわち両側の第2または第3頸椎の横突起の腹側面に孔をあけ，この孔から bone wax で固めたガーゼを挿入して椎骨動脈を圧迫しその血流を阻止する。ついで左側の総頸動脈

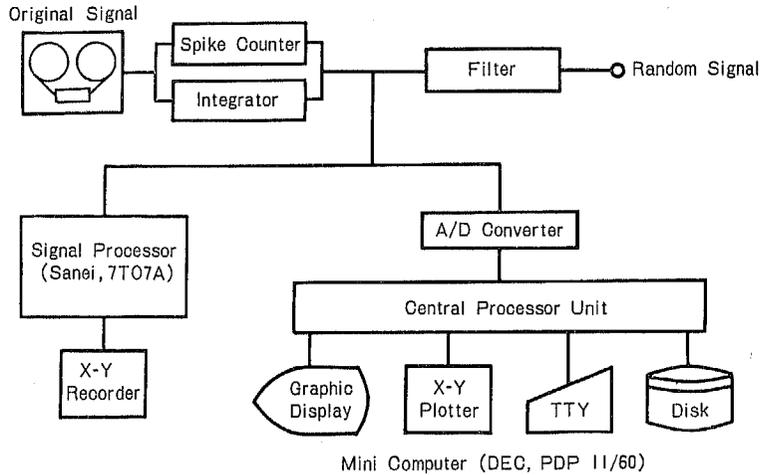


図2 データ処理システムのブロック図

をクレンメで閉塞し、右側にはゴム製風船を内部に組み入れた外径 20mm、長さ 70mm のアクリル製または金属製の円筒を装着する。風船の内圧を加圧装置で高めると脳血流量が減少、あるいは途絶してそれを契機として血圧振動が催起される。

B 腎交感神経活動および横隔神経活動の導出法

左腎交感神経を腎動脈から注意深く剝離した後、腎門部において切断し、その中樞端から銀塩化銀銀電極を用いて遠心性集合電位を導出した。この電位は生体用増巾器（三栄測器，180システム 1205C）を介してオシロスコープとスピーカーでモニターした。また左横隔神経を頸部で約 3cm 分離し、できるだけ末梢側で切断し、切断中樞端から腎交感神経活動の導出と同様の方法で導出してモニターした。なお神経の乾燥を防止するため、38°C に加温した白色ワセリンで電極装着部位をおおった。

C 血管運動性ニューロン活動の導出法

脳定位固定装置に固定した動物の後頭骨ならびに大後頭孔膜を切除し、ついで小脳虫部を吸引除去して第4脳室底を露出した。なお、乾燥防止のため白色ワセリンと流動パラフィンの混合液で手術野をおおった。ニューロン活動の導出には Hungary 製鋼鉄針を、先端直径が、1~3μm となるよう電解研磨し、さらに先端をシリコン樹脂（信越化学，KR 255）で絶縁塗装した微小電極を用い、これをマイクロマニピュレータ（成茂，MO-15）に固定した自作の電極浮遊装置¹³⁾（Burns と Robson¹⁶⁾の装置を改良したものに装着して行った。導出された活動は微小電極用増巾器

（ダイヤモンドカルシステム，DPZ-11）を介しオシロスコープとスピーカーでモニターした。

D 血管運動性ニューロンの同定および分類

延髄から導出したニューロン活動が血管運動性ニューロンのものであると同定したのは次の2つの場合に限った。すなわち、(1)ニューロン活動の放電頻度変化が自発性の腎交感神経の活動変化と同期した場合、ならびに(2)側圧負荷をかけ一過性に体血圧を対照値の30~50%上昇させたとき腎交感神経活動に現れる頻度変化に同期していた場合とである。このような場合は直接的あるいは間接的に血管運動調節に関係していると考えた。またこのニューロン活動は腎交感神経活動との関係から2つの型に分類した。つまり、(1)腎交感神経活動と同位相の放電頻度変化を示すもの(第II型)と、(2)腎交感神経とほぼ逆位相の放電頻度変化を示すもの(第I型)の2種に区別した⁹⁾⁻¹²⁾。さらにニューロン活動の導出部位の脳定位座標を指標にして Winkler と Potter¹⁷⁾の脳図譜を用いニューロンの局在を決定した。

E 記録法

ニューロン活動と上記諸現象はデータレコーダ（TEAC，R-351F）を用いて磁気テープに収録し、必要に応じて電磁オシログラフ（三栄測器，5L）に記録した（図1）。

F データ処理

磁気テープに収録した諸現象を再生し次のような処理を行った（図2）。ニューロン活動はスパイクカウンター（ダイヤモンドカルシステム，DSE-322）を用

いて放電頻度を演算し、腎交感神経活動は同様に演算をし、または積分器（三栄測器，1310）で処理した。体血圧は瞬時値または平均値で表した。そしてこれらの信号をミニ・コンピュータ（DEC，PDP-11/60，RSX-11M 256KB）とデータ処理装置（三栄測器，7T07A，16KB）を用いてそれぞれの自己相関関数（auto-correlation function）と、2信号間の相互相関関数（cross-correlation function）を計算し、その結果はX-Yプロッタ（高千穂，PLS11-ARM）ならびにX-Yレコーダ（三栄測器，8U-11）を用いてそれぞれ自己相関図（auto-correlogram）および相互相関図（cross-correlogram）として記録した。以下に自己相関および相互相関分析¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾⁻²¹⁾について述べる。

一般に統計数学においては、2変数間の関連性を定量的に表すものとして相関係数（correlation coefficient）が用いられる。例えば2変数x，yの間の関連性を表す相関係数rは、N個のデータから次式で計算される。

$$r = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

(\bar{x}, \bar{y} は x_i, y_i の平均値)

もし2変数x，yの間になんの関連性もなければrはほとんど0となる。しかしx，yの間に関連性があればrは+1あるいは-1に近づく。さらにx，yの間に直線関係があってyがxの1次関数として表される場合rが+1あるいは-1となる。この考え方を時間の関数にも適用したものが相関関数であって、一般に定常不規則な信号x(t)，y(t)に対して次式のように定義される。

$$\begin{aligned} \phi_{xx}(\tau) &= \overline{x(t) x(t+\tau)} \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t) x(t+\tau) dt \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \phi_{xy}(\tau) &= \overline{x(t) y(t+\tau)} \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t) y(t+\tau) dt \end{aligned} \quad (3)$$

(τ ; 遅れ時間, T; 一定時間)

$\phi_{xx}(\tau)$ は自己相関関数といわれ、ある時刻における値x(t)と、それから τ 時間だけ離れた点における

値x(t+ τ)とを2つの変数とみなし、それらの間の関連性を表わすものである。ここで信号x(t)の平均値を0とすれば、(2)式は(1)式の分子と同様の計算をしていることになる。(3)式の $\phi_{xy}(\tau)$ は2つの信号x(t)とy(t)において、x(t)の現在の値と、y(t)の τ 時間だけ離れた点の値との相互依存性を表すもので相互相関関数といわれている。(2)，(3)式において $\phi_{xx}(\tau)$ ならびに $\phi_{xy}(\tau)$ は無限に長い時間で計算されているが実際の計算では右辺の積分は有限の時間で行われる。自己相関関数は $\tau = 0$ に関して対称な偶関数である。すなわち

$$\phi_{xx}(\tau) = \phi_{xx}(-\tau) \quad (4)$$

また、 $\phi_{xx}(\tau)$ は $\tau = 0$ において正の最大値をとりそれ以外の相関の絶対値は $\phi_{xx}(0)$ の値を越えることはない。すなわち

$$\phi_{xx}(0) \geq |\phi_{xx}(\tau)| \quad (5)$$

相互相関関数については

$$\phi_{xy}(\tau) = \phi_{yx}(-\tau) \quad (6)$$

なる性質がある。また信号x(t)の平均値を0として、(2)式を $\phi_{xx}(0)$ の値で割り基準化(normalize)する。ここで $\phi_{xx}(0) = \overline{x(t) x(t+0)} = \overline{x^2(t)}$ だから

$$\rho_{xx}(\tau) = \frac{\phi_{xx}(\tau)}{\phi_{xx}(0)} = \frac{\phi_{xx}(\tau)}{\overline{x^2(t)}} \quad (7)$$

となる。

同様に、信号x(t)およびy(t)それぞれの平均値を0として、(3)式を $\sqrt{\phi_{xx}(0) \phi_{yy}(0)}$ の値で割り基準化する。ここで $\phi_{xx}(0) = \overline{x^2(t)}$ 、 $\phi_{yy}(0) = \overline{y^2(t)}$ だから

$$\begin{aligned} \rho_{xy}(\tau) &= \frac{\phi_{xy}(\tau)}{\sqrt{\phi_{xx}(0) \phi_{yy}(0)}} \\ &= \frac{\phi_{xy}(\tau)}{\sqrt{\overline{x^2(t)} \overline{y^2(t)}}} \end{aligned} \quad (8)$$

となって、統計数学における相関係数rを表す(1)式と同じ型となり

$$|\rho_{xy}(\tau)| \leq 1 \quad (9)$$

である。現在では一般的に基準化した $\rho_{xx}(\tau)$ を自己相関関数、また $\rho_{xy}(\tau)$ を相互相関関数として扱っており、これらの関数を用いた分析を自己相関分析ならびに相互相関分析という。

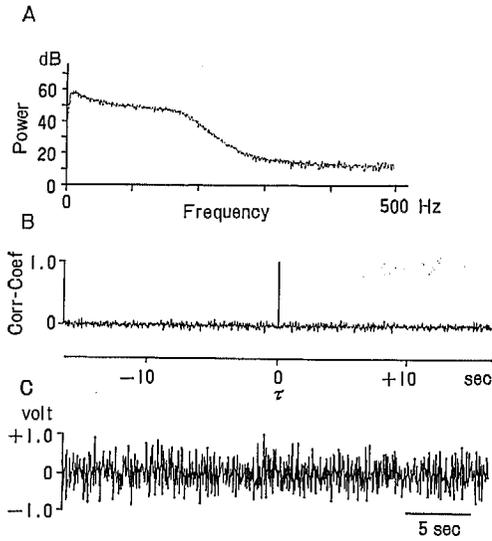


図3 ランダム信号

A: ランダム信号のパワースペクトル, B: ランダム信号の自己相関図, C: 原波形, τ : 遅れ時間

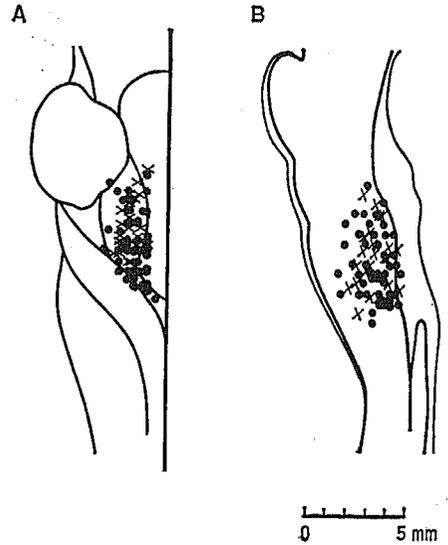


図4 延髄における血管運動性ニューロンの分布
A: 脳幹背面図, B: 脳幹矢状断面図, X: 第I型のニューロン活動導出部位, ●: 第II型のニューロン活動導出部位

表1 単位放電パターン

Type	Total number (A)	Vasomotor neuron			$\frac{B}{A} \times 100 (\%)$
		Type-I	Type-II	Total number (B)	
(1) Regular tonic	175	14	18	32	18.3
(2) Irregular	72	6	17	23	32.0
(3) Respiratory	86	3	8	11	12.8
(4) Cardiac	2	0	2	2	100.0
(5) Third order SAPO	1	0	1	1	100.0
Total	336	23	46	69	20.5

本研究ではこれらの分析により、血管運動性ニューロン活動、腎交感神経活動ならびに体血圧それぞれの自己相関図から固有の周期性の抽出を行い、また2現象間の相互相関図からそれらの相関の程度について、さらに共通の周期性の抽出と相互の位相関係について検討した。なお相互相関の程度の判定には以下の方法を用いた。すなわち、周波数が広い範囲にわたって一様である白色雑音 (white noise) をフィルターを介して測定の対象となる周波数範囲に適時合わせ、これをランダム信号 (図3) とみなし、これと腎交感神経活動あるいは体血圧との相互相関図を求めその値を判定の基準として用いた。なお $\tau=0$ は、2つの現象の

変動の位相差が0であることを示している。

III 結 果

A 血管運動性ニューロン活動

延髄網様体を中心とする領域 (nucleus reticularis lateralis, nucleus reticularis gigantocellularis, nucleus reticularis parvocellularis) において微小電極法を用いて細胞外単位活動の検索を行った。この際、電極の動きにより生じる artifact と、電極先端が細胞を傷害した場合に生じる電位などと区別するために以下の3つの条件を同時に満たさないものは実験対象から除いた。(1)スパイクが陰性-陽性の2相

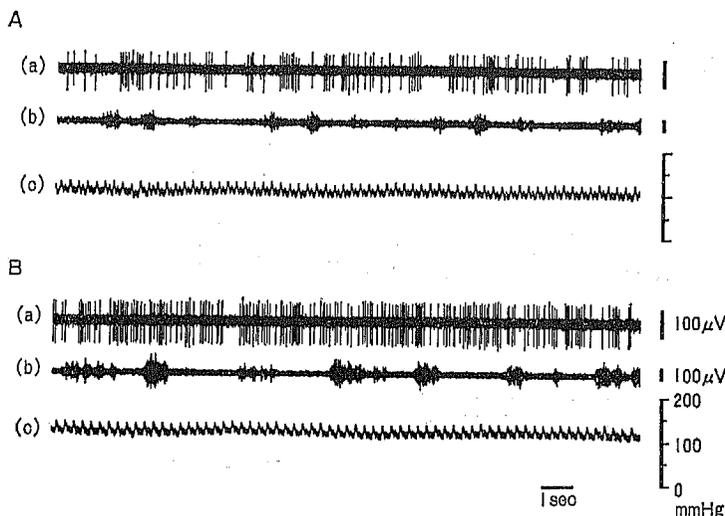


図5 自発性の血管運動性ニューロン活動
 A: 血圧調節神経切断前, B: 血圧調節神経切断後の記録
 (a): ニューロン活動, (b): 腎交感神経活動, (c): 体血圧

性で、電位は $100\mu\text{V}$ 以上、持続が $0.5\sim 2.0\text{msec}$ であること²²⁾。(2)電極をわずかに上下に移動しても放電頻度に変化がないこと。(3)無負荷状態で、数分間安定して放電していること。以上のような点を考慮して総計336例の単位放電を導出した。これらを放電パターンから表1のように5種に分類した。すなわち、(1)持続性放電を示すもの：全例中175例(52.1%)は周期性放電ではなくほぼ一定の放電頻度を維持していた。(2)不規則な放電を示すもの：72例(21.4%)は不規則な周期の群放電をした。(3)呼吸性周期放電を示すもの：86例(25.6%)は横隔神経速心性活動を指標とした呼吸の周期に同期して放電した。ただし両者の対応関係はさまざまであるが、大別すると特に呼息期に一致して放電するもの、吸息期に一致して放電するもの、そして呼息、吸息両期間を通じて放電し、放電頻度がそれぞれの期間で異なったものなどがある。(4)心拍性周期放電を示すもの：2例(0.6%)。(5)自然発生の血圧第3級動揺周期に同期したもの：1例(0.3%)である。また導出総数336例のうち69例(20.5%)が血管運動性ニューロン活動と同定された。この69例のうち第I型は23例(33.3%)、第II型は46例(66.7%)であった。

B 血管運動性ニューロン活動の導出部位

ニューロン活動の導出は前述の延髄網様体を中心とした領域で門から吻側へ8mm、正中線から外側へ

4mm、深さ4mmの範囲で行った。この領域において同定できた血管運動性ニューロンの分布を図4に示した。

C 血管運動性ニューロン活動と腎交感神経活動との関係

図5に自発性の血管運動性ニューロン活動の記録の1例を示した。この例では、両側の迷走神経、減圧神経および頸動脈洞神経などの血圧調節神経が無傷の時、ニューロンは周期不定で持続数秒の不規則な放電パターンを示した(図5-A)。このとき放電頻度は最高約40Hzであった。また平均血圧値は100mmHgで腎交感神経活動は主として呼吸性周期に同期した放電を示していたが、ニューロン活動との関係はこの記録からは明確ではない。図5-BはAと同一のニューロン活動を導出しながら頸部で前述の血圧調節神経を切断した後の記録である。この時、ニューロンの放電頻度は最高で約60Hzに上昇した。なお、呼吸運動の周期は血圧調節神経切断前の2倍となった。かつ腎交感神経活動はこの呼吸周期に同期し、その活動も高まった。また平均血圧は120mmHgに上昇した。

つぎにこれらの活動の自己相関図ならびに相互相関図を求めた(図6, 7)。自己相関図は理論的には $\tau=0$ を中心にして、同一値をとるので+側のみ示した。血圧調節神経切断前のニューロン活動の自己相関図(図6-A)において、実際の記録(図5-A)から

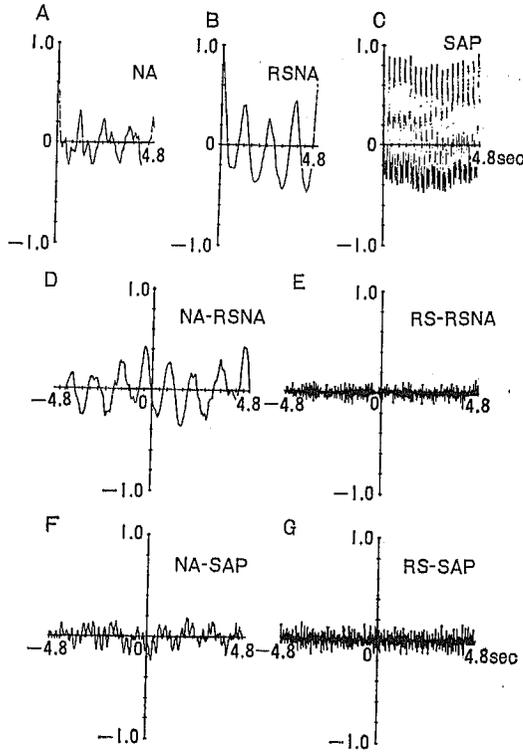


図6 自発性活動(図5-A, 血圧調節神経切断前)の相関図(RS:ランダム信号, そのほかの略語は図1参照のこと)

A:ニューロン活動, B:腎交感神経活動, C:体血圧(瞬時値)それぞれの自己相関図, D:ニューロン活動と腎交感神経活動, E:ランダム信号と腎交感神経活動, F:ニューロン活動と体血圧, G:ランダム信号と体血圧それぞれの相互相関図。縦軸は相関係数, 横軸は遅れ時間 τ (0.4 sec/div)を表わす。

は確認できなかった周期1.3秒の呼吸周期に一致したリズムが観察された。さらに周期約5秒のリズムも認められる。腎交感神経活動の自己相関図(B)にもニューロン活動の場合と同様に, はっきりとした呼吸性リズムと周期約5秒の2種のリズムが観察された。体血圧のそれ(C)にも前者と同様なリズムに加えて心拍動に一致したリズムも観察される。ニューロン活動と腎交感神経活動との相互相関図(D)においても両者に共通の周期性として前述の2種のリズムが確認された。なお, この相互相関図においてニューロン活動は, 方法の項の(8)式の $x(t)$ に相当し, 腎交感神経活動は $y(t)$ に相当する。したがってこの図から呼吸性の活動周期においてニューロン活動の変動は腎交感神経活動のそれ

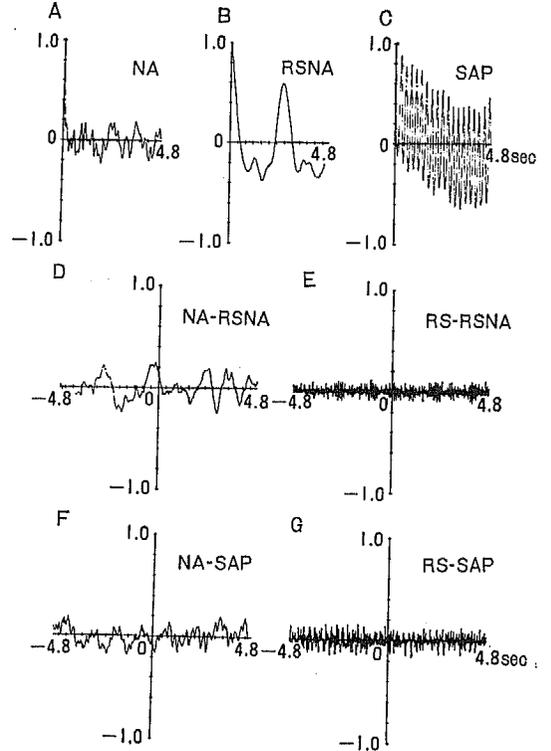


図7 自発性活動(図5-B 血圧調節神経切断後)の相関図(略語および図の説明は, 図1と図6参照のこと。)

より0.4秒遅れていることを示している。このとき相関係数は最大値で0.43を示していた。一方, ランダム信号と腎交感神経活動との相互相関図(E)から相関係数は0.15以下を示した。したがってニューロン活動と腎交感神経活動との間には有意な相関が認められた。なお, ニューロン活動と体血圧との間には, ランダム信号と体血圧との相互相関図(C)と比較しても有意の相関は認められなかった。

血圧調節神経切断後の相関図を図7に示した。ニューロン活動の自己相関図(A)からは血圧調節神経切断前にみられた周期1.3秒のリズムが観察された。腎交感神経活動の自己相関図(B)からも小さな同周期のリズムと, さらにその2倍の周期2.6秒のリズムが観察された。このリズムは呼吸周期に一致した。体血圧の自己相関図(C)には周期が10秒前後のリズムも観察された。ニューロン活動と腎交感神経活動との相互相関図(D)には両者に共通した2種の変動が観察された。このときのニューロン活動の変動は腎交感神経のそれより0.2

秒遅れていた。また相関係数は0.25で有意の相関があると考える。ニューロン活動と体血圧との間には、血圧調節神経切断前と同様に有意の相関は認められなかった。しかし呼吸性のリズムがわずかに認められた。以上の結果から本例の自発性放電をしているニューロンを血管運動性と同定した。

視察法により血管運動性と同定した69例のニューロンから無作為に選んだ24例について上記と同様の相互相関分析を行い、これらすべてが血管運動性ニューロンであると確認された。なお、24例中17例は自発性放電状態で視察法によっては同定が不可能なものであった。

D 血圧振動時の腎交感神経活動

側圧負荷法により血圧振動を催起させたときの腎交感神経活動と体血圧との関係を図8に示した。この例では側圧負荷前の対照時、特に呼吸周期に同期した放電パターンを示しており、平均血圧は85mmHgであった。一方、血圧振動時には、この例のようにある程度血圧振動の水準が高いと腎交感神経活動は群放電を示すようになる。すなわち、最初側圧負荷により脳への血行が阻止されると腎交感神経の放電が増加しはじめ、数秒後には血圧も上昇をはじめ。血圧がさらに上昇して脳への血行が再開されるとほぼ1秒以内に放電が減弱あるいは完全に停止する。その1~2秒後に血圧は最高値を示す。放電が停止した後には silent period⁹⁾⁻¹³⁾ が観察される。その持続時間はこの例で

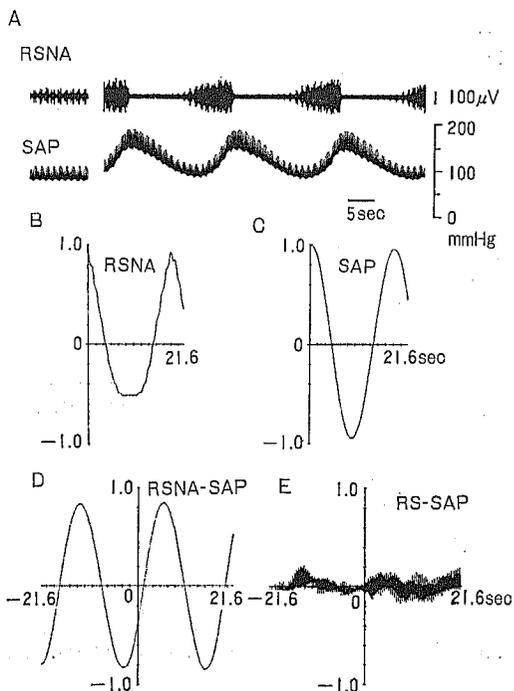


図8 血圧振動時の成績
(略語は図1と図6参照のこと)

A: 実際の記録 (左側は側圧負荷前, 対照時の記録), B: 腎交感神経活動, C: 体血圧 (平均値) それぞれの自己相関図, D: 腎交感神経活動と体血圧, E: ランダム信号と体血圧それぞれの相互相関図。縦軸は相関係数, 横軸は遅れ時間 τ (1.8 sec/div) を表す

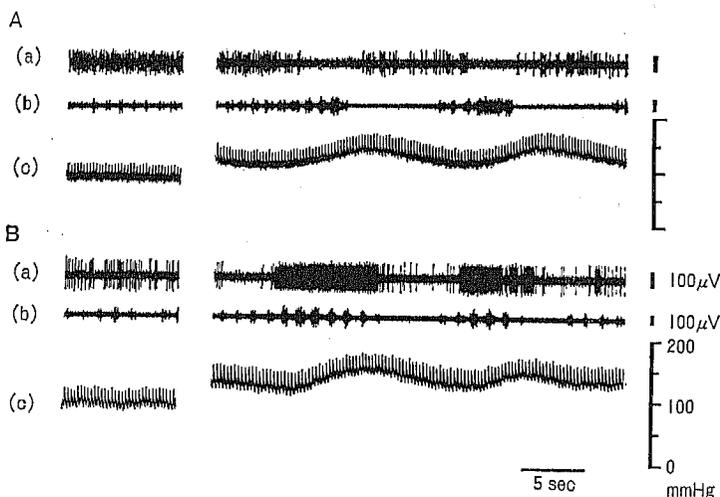


図9 血圧振動時の成績

A: 第I型, B: 第II型の血管運動性ニューロン活動。(左側は側圧負荷前, 対照時の記録)
(a): ニューロン活動, (b): 腎交感神経活動, (c): 体血圧。

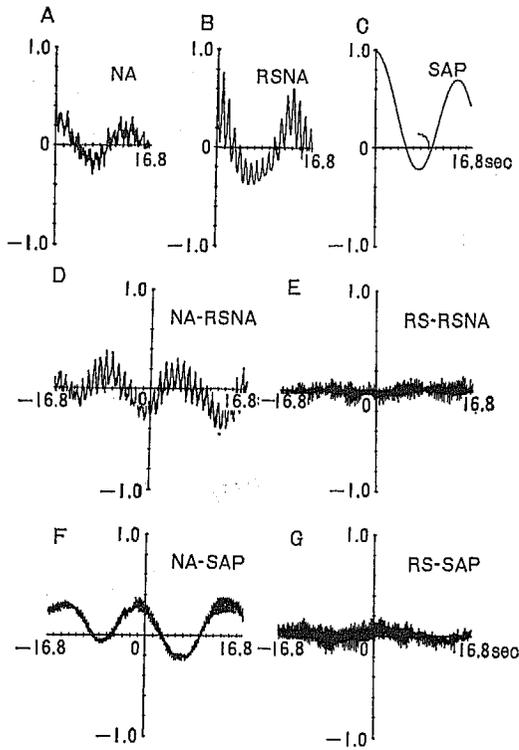


図10 血圧振動時(図9-A, 第I型)の相関図
(略語は図1と図6参照のこと)

A: ニューロン活動, B: 腎交感神経活動, C: 体血圧(平均値)それぞれの自己相関図, D: ニューロン活動と腎交感神経活動, E: ランダム信号と腎交感神経活動, F: ニューロン活動と体血圧, G: ランダム信号と体血圧それぞれの相互相関図。縦軸は相関係数, 横軸は遅れ時間 τ (1.4 sec/div)を表す。

は10秒であったが、血圧振動の水準および周期により異なり、その時間は2~12秒の範囲にあった。ついで体血圧が下降して再び脳への血行が阻止されると腎交感神経も放電を再開する。血圧の振動に伴って以上のような現象がくり返される。なお、本例の血圧振動の周期は20秒で、平均血圧は振動の底で95mmHg、その頂で160mmHgであった。腎交感神経活動と体血圧(平均値)のそれぞれの自己相関図(B; C)には周期20秒の血圧振動のリズムが明瞭に現れている。両者の相互相関図(D)からは同様の周期のリズムが観察され腎交感神経活動の変動は体血圧の変動より約6秒先行していることを示している。この両者の相関はランダム信号と体血圧との相関と比較して有意であった。

E 血圧振動時の血管運動性ニューロン活動

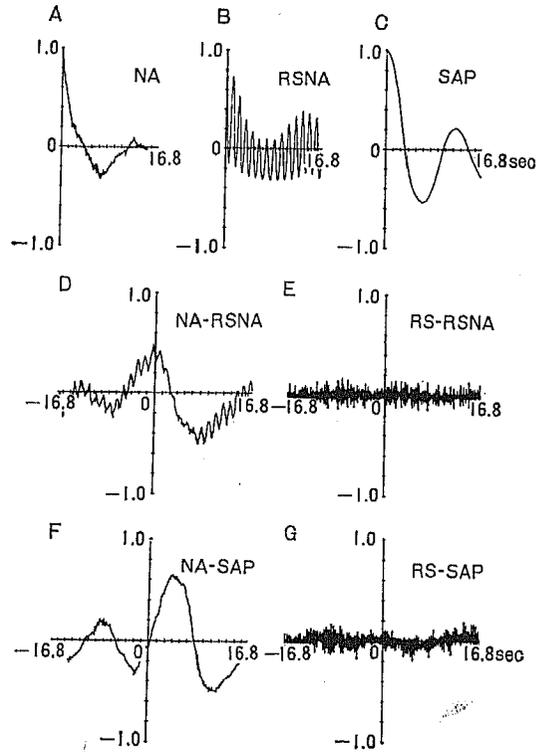


図11 血圧振動時(図9-B, 第II型)の相関図
(略語は図1と図6, 図の説明は図10をそれぞれ参照のこと)

血圧振動時の血管運動性ニューロン活動と腎交感神経活動ならびに体血圧との関係について検討した。第I型の血管運動性ニューロン活動の1例を図9-Aに示した。対照時の平均血圧は100mmHgで、ニューロンは平均頻度10Hzのほぼ持続性の放電パターンを示した。平均血圧は振動の底で120mmHg、その頂で155mmHgであり、周期13~15秒であった。ニューロンの放電は血圧振動の底あるいは上昇期の始めで停止し、4~6秒のsilent periodが後続した。ついで血圧振動の頂の手前で腎交感神経の放電が停止した後1.5秒以内に、ニューロンは放電を再開した。以上の現象を図10の相関図に示した。ニューロン活動の自己相関図(A)には呼吸周期に同期した1.1秒と血圧振動周期に同期した13.5秒の2種のリズムが観察された。腎交感神経活動の自己相関図(B)にも同様なリズムがより明瞭に認められた。さらに体血圧(平均値)のそれ(C)には血圧振動の周期15秒のリズムが観察された。ニューロン活動と腎交感神経活動との相互相関図(D)からは

上記2種のリズムが両者に共通なものとして認められた。さらに同図から $\tau=0$ のときに相関係数がほぼ最低であった。これは両者がほぼ逆位相で活動をしていることを表すものである。このときの相関は、ランダム信号と腎交感神経活動との相互相関図(B)と比較して有意であった。ニューロン活動と体血圧との相互相関図(D)から、ニューロン活動の変動が体血圧の変動より1.8秒ほど遅れていることがわかる。

図9-Bは第II型の血管運動性ニューロン活動の1例である。この例では対照時の平均血圧は95mmHgで、ニューロン活動は最高頻度が約15Hzの不規則な放電パターンを示した。血圧振動時の平均血圧は、振動の底で120mmHg、その頂で150mmHgで周期は13~16秒の間であった。ニューロン活動は、第I型のニューロンとほぼ相反的な放電を示した。すなわち、血圧振動の下降脚の途中あるいは底から頂にかけて腎交感神経とほぼ一致して放電が観察され、このときの最高頻度は50Hzに達した。また2~4秒間持続するsilent periodが認められた。つぎにこれらの現象の相関図を図11に示した。ニューロン活動、腎交感神経活動および体血圧(平均値)の自己相関図(A, B, C)からは血圧振動の周期に一致した13.5~14秒のリズムが観察された。また腎交感神経活動のそれからは、ほかの例と同様に呼吸周期に一致した1.6秒のリズムも観察された。ニューロン活動と腎交感神経活動との相互相関図(D)から、両者が血圧振動周期に一致して同位相で放電していることが観察された。さらにニューロン活動と体血圧との相互相関図(E)からは、図8-Dの腎交感神経の場合と同様にニューロンが放電していることが観察される。

IV 考 察

A 自己相関および相互相関分析について

この分析は多くの研究者によって工学系ならびに生体系の現象を対象にして、さまざまな分野で用いられてきた。特に生体系では脳波分析¹⁹⁾、心電図分析¹⁴⁾、筋電図分析²⁰⁾および神経インパルスの分析²³⁾などに用いられている。方法の項で詳細は述べたが、この分析により一見不規則に見える複雑な波形から、それ自身に固有な周期性と2現象間に共通な周期性が抽出できる。さらに両者の位相情報なども得られる。GebberとBarman²⁴⁾⁻²⁸⁾、CohenとGootman²⁹⁾³⁰⁾らはこの分析を交感神経活動に適用した。対象とした周波数は、Gebberらは2~6Hzの心拍動に一致したもの、

Cohenらは10Hzのやはり心拍動に一致したものである。あるいはそれに比例したものおよび呼吸周期に一致したものである。本研究で対象とした周波数は血圧第3級動揺に一致した非常にゆっくりとした0.03~0.1Hzのものや呼吸周期に一致した0.5~2Hzのものが主である。対象とする現象の周波数はそれぞれ異なっているが分析の基本と有用性は共通のものであると考えられる。

なお、この分析に相関関数の周波数スペクトル分析(power spectrum analysis)を組み合わせた調和解析(harmonic analysis)¹⁴⁾を用いれば、これらの現象をさらに詳細に分析することが可能であろう。

B 血管運動性ニューロンの同定について

脳幹の血管運動調節は脊髄の血管運動性ニューロンを中継して交感神経血管収縮線維を介して行われ、その活動変化により体血圧の変動が引き起こされると考えられてきた²⁾ので研究者の多くは脳幹における血管運動性ニューロン同定の指標に動脈血圧を用いてきた³⁾⁴⁾。しかし動脈血圧の変動は必ずしも血管収縮神経活動と並行していない⁵⁾。一方、腎神経の遠心性線維の大部分は交感神経血管収縮線維と考えられている³¹⁾³²⁾。このような理由により脳幹より導出された単位活動が血管運動調節機構に関与している血管運動性ニューロンの活動であるか否かを判定するには、現在のところ動脈血圧を指標とするよりも腎交感神経遠心性活動の変化に対する同期性の有無を用いるのがより適当であると考えられる⁵⁾⁻⁷⁾¹³⁾。したがって著者は血管運動性ニューロンの同定の指標に腎交感神経活動を用いてきた¹¹⁾⁻¹³⁾。またニューロン活動と腎交感神経活動との同期性の有無は視察法で判定してきた。本研究では視察法により血管運動性と同定されたニューロンをさらに相互相関分析により検討した。その結果、自発性放電状態においてもやはり、それらは血管運動性ニューロンと確認された。このように相互相関分析を用いることにより血管運動性ニューロンの同定をより確かなものにできた。またこの分析は、自発性放電状態にある血管運動性ニューロンの同定、特に不規則な放電パターンを示すニューロンの場合に有用であると考えられる。しかしながら、自発性放電状態下と側圧負荷によりニューロン活動と腎交感神経活動を变化させた場合の両方において分析するならば視察法による同定も信頼できる。

C 血管運動性ニューロンの分布について

著者が導出した血管運動性ニューロン69例(第I

型：23例，第Ⅱ型：46例）は，それぞれ検索した範囲に混在分布していた。またネコの血管運動性ニューロンは，Alexander¹⁾が最初に報告して以来，血管運動中枢として限局されて考えられてきた特定の領域（橋下部および延髄）³⁾⁴⁾には集合せず，脳幹網様体全域において広く散在分布しているという報告⁵⁾⁷⁾がある。このように従来の考え方と異なるおもな理由としては，前述の血管運動中枢の局在部位を推定した実験は主として脳幹切断実験および脳幹電気刺激実験によってなされた¹⁾²⁾ということに問題があると考えられる。すなわち，脳幹の切断実験では脳幹部に存在すると思われる下行性のみならず上行性の伝導路を含む神経回路網を破壊する。一方，電気刺激実験では刺激電極の周辺に存在するさまざまな機能を有する多くのニューロンおよび上行性，下行性の線維群が同時に刺激され，その効果は複雑なものとなるであろう⁶⁾。したがって，血管運動中枢の局在性を推定する場合には，これらの影響を考慮したうえで系統的な検索が必要である。

D 血圧振動時の腎交感神経活動ならびに血管運動性ニューロン活動について

血圧第3級動揺に伴う交感神経活動に関しては，Mayer wave³³⁾を対象とした Kaminski ら³⁴⁾，Preissと Polosa³⁵⁾および Polosa ら³⁶⁾，脳脊髄血圧上昇による周期性血圧動揺³⁷⁾を対象とした山川と石河³⁸⁾，および頭蓋外脳血流制御による血圧第3級動揺を対象としている著者ら⁹⁾¹³⁾の報告がある。本研究では前述の頭蓋外脳血流制御時，すなわち側圧負荷による血圧振動時に，延髄の血管運動性ニューロンのものと思われる活動がこの振動現象の発現や維持にどのように関係しているかを，その出力の1つと考えられている腎交感神経活動を同時に導出してこれらに共通の周期性および両者の位相関係を検討することにより追求した。

まず，腎交感神経活動について述べる。血圧振動時，腎交感神経活動が silent period⁹⁾¹³⁾を伴う群放電パターンを示した場合には脳への血流は間歇的に供給されており³⁹⁾⁴⁰⁾，体血圧の上昇に先行して腎交感神経活動が増加した。また，頸部交感神経の場合も同様な放電パターンを示した⁹⁾。山川と石河³⁸⁾も家兎で脳血圧上昇実験により生起させた血圧振動時に，腎交感神経活動に著者らと同様の放電パターンを観察している。Fernandezと Perl⁴¹⁾は除脳ネコで観察された周期25～60秒の自然発生の血圧第3級動揺時，交感神経節前線維活動に血圧動揺の周期と一致して，しかも体血

圧の上昇に先行して増加する変動を示してこれが脊髄レベルにおける循環調節の可能性を表すものとして報告した。また Kaminski ら³⁴⁾および Preissと Polosa³⁵⁾は Nembutal 麻酔または除脳したネコおよびイヌにおいて，Mayer wave 出現時の交感神経活動に関して Fernandez らと同様の成績を示している。Preissと Polosa³⁵⁾，Polosa ら³⁶⁾，および Gebber²⁶⁾は Mayer wave に伴う交感神経活動のリズム調節は脊髄にある発信器の活動の結果であると推測している。一方，宮川⁴⁰⁾は血圧振動の周期決定は延髄の血管運動中枢あるいはその近傍の非線形振動子によるものと推測している。著者らが報告した自然発生の血圧第3級動揺に一致して放電を示す血管運動性ニューロンの存在¹³⁾は宮川の想定に深い関係があるかもしれない。このように血圧動揺の種類は異なっても体血圧の変動，特に血圧振動時の血圧上昇に関しては交感神経収縮ニューロンの役割が重要であると考えられる。この考えは血圧振動時に脳と心臓を除くほかの末梢血管床の血流量が減少し⁴²⁾，これらの血管抵抗が著明に増加するという報告⁴³⁾⁴⁴⁾により支持される。

さらに，著者が同定した血管運動性ニューロンを第Ⅰ型と第Ⅱ型に区別したが，これらはそれぞれ Salmoiraghi³⁾の population-I, population-II に，また福原ら⁵⁾⁷⁾の第Ⅰ群，第Ⅱ群に相当すると考えられる。血圧振動時に第Ⅱ型のニューロンは腎交感神経活動と同位相で放電しており血圧振動の上昇脚にほぼ一致して放電が観察された。したがって，血圧振動時には第Ⅱ型のニューロンはその出力を交感神経血管収縮ニューロンに効果的に伝達して血圧の上昇に大きく貢献していると思われるのでこのニューロンは Salmoiraghi³⁾の仮定した vasoconstrictor neuron と考えられる。一方，第Ⅰ型のニューロンは血圧振動時に腎交感神経活動とほぼ逆位相で放電している。なお，第Ⅰ型のニューロン活動と腎交感神経活動との相互相関図において波形の底における位相のずれが振動周期の10～15%であったが，第Ⅱ型のニューロンの場合に同様の相互相関図の波形の頂における位相のずれは4%以内であり第Ⅰ型のニューロンの放電は第Ⅱ型のそれに比べて不安定であると考えられる。しかしながら第Ⅰ型のニューロンの1部は血圧調節神経を介する求心性入力の影響をうけて血管収縮ニューロンの活動に対しても抑制的に働き¹³⁾⁴¹⁾，血圧振動時の血圧下降に影響を与えているとみなすこともできよう。

また，図5に示した血管運動性ニューロン活動にお

いて、血圧調節神経切断の前後の自己相関図に同周期の呼吸性リズムが観察された。この成績は、従来交感神経節前線維および同節後線維で観察²⁹⁾された現象を延髄の血管運動性ニューロンにおいて確認したものである。これは延髄において血管運動中枢と呼吸中枢の間にシナプス結合の存在を想定した Cohen と Gootman²⁹⁾ の報告を裏付けるものとなるかもしれない。なお、この検討は自己相関分析の適用により可能となった。

以上のように本研究で、血圧振動現象と浮遊電極法により求めた中枢神経活動および末梢神経活動などに自己相関分析と相互相関分析を適用して、第Ⅰ型ならびに第Ⅱ型の血管運動性ニューロンそれぞれの機能および両者の相互関係がかなり明確になったと考える。今後、これらのニューロンと血圧振動の発生機構との関係を明らかにしたい。そのためには脊髄を含むより広範囲におけるニューロンの検索、さらにはニューロン活動導出部位の組織酸素分圧および炭酸ガス分圧の定量的な連続測定など広い視野に立った検討が必要である。

V 要 約

Urethan 麻酔下の家兎で、微小電極法を用い延髄網様体を中心とする領域から単位活動を導出し、自己相関分析と相互相関分析により、血管運動性ニューロンの同定を行った。さらに側圧負荷実験法により動物に血圧振動を催起させたときの血管運動性ニューロン活動と腎交感神経活動および体血圧との関係について検討した。

血管運動性ニューロンの同定については、従来、用いられている視察法は自発性活動状態と側圧負荷により活動変化を引き起こした場合の両方の状態において

用いられるならば十分信頼できると考える。一方、相互相関分析による同定は視察法での判定が困難な場合、たとえば自発性活動が不規則な放電パターンを示すニューロンのときに非常に有用である。

また、血圧調節神経切断後の血管運動性ニューロン活動の自己相関図に呼吸性の周期変動が認められた。これは血管運動中枢と呼吸中枢の間のシナプス結合などによる密接な関係を示唆するものと考えられる。

さらに血圧振動時の相互相関分析により第Ⅱ型の血管運動性ニューロン活動は腎交感神経活動とまったく同位相で安定した変動を示した。この事実は第Ⅱ型のニューロン活動が血圧上昇に大きく貢献していることを示唆している。第Ⅰ型のニューロンは第Ⅱ型のニューロン活動に抑制的に働いているが、腎交感神経活動との位相のずれが第Ⅱ型のそれに比べて大きいのでこのニューロンの機能は多様性であると考えられる。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始ご指導、ご校閲を賜りました宮川清教授に深甚なる謝意を表します。同時に本研究に対し貴重なご指摘とご指導をいただきました信州大学医学部第2生理学教室清水強助教授、種々の討論をいただいた同公衆衛生学教室松沢照男修士、また実験にご協力下さいました同附属病院中央検査部牛山喜久講師ならびに同第2生理学教室の各位に深く感謝致します。

本研究の一部は文部省科学研究費の補助の下に実施された。また本論文の要旨は、第32回日本自律神経学会総会(1979年11月、東京)、第28回国際生理科学会議(1980年7月、Budapest)、第59回日本生理学会総会(1982年3月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Alexander, R.S. : Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. *J Neurophysiol*, 9 : 205-217, 1946
- 2) Oberholzer, R.J.H. : Circulatory center in medulla and midbrain. *Physiol Rev*, 40 : 179-197, 1960
- 3) Salmoiraghi, G.C. : "Cardiovascular" neurones in brain stem of cat. *J Neurophysiol*, 25 : 182-197, 1962
- 4) Koepchen, H.P., Langhorst, P., Sellar, H., Polster, J. und Wagner, P.H. : Neuronale Aktivität im unteren Hirnstamm mit Beziehung zum Kreislauf. *Pflügers Arch*, 294 : 40-64, 1967
- 5) 武田龍司, 福原武彦 : 脳幹部血管運動調節機構の活動とそのニューロン機構. *呼吸と循環*, 17 : 365-377, 1969
- 6) 福原武彦, 武田龍司 : 脳幹, とくに延髄における自律機能—血管運動中枢の神経機構—. *神研の進歩*, 14 : 75-81, 1970
- 7) Hukuhara, T.Jr. and Takeda, R. : Neuronal organization of central vasomotor control mecha-

- nisms in the brain stem of the cat. *Brain Res*, 87 : 419-429, 1975
- 8) 宮川 清 : 兎の脳循環の人為的制御の一方法. *日生理誌*, 17 : 299-309, 1955
 - 9) 金井浩三, 宮川 清 : 体血圧振動に伴なう交感神経の振舞い. *日生理誌*, 40 : 94, 1978
 - 10) 金井浩三, 宮川 清 : 体血圧振動時, 血圧調節神経による交感神経活動抑制効果に関して. *日生理誌*, 40 : 323-324, 1978
 - 11) Miyakawa, K. and Kanai, K. : Unit discharge recorded from the brain stem "Cardiovascular Center" during a blood pressure oscillation in rabbits. *J Physiol Soc Japan*, 41 : 438, 1979
 - 12) Kanai, K. and Miyakawa, K. : Activities of vasomotor neurons in the medulla during a blood pressure oscillation in rabbits. *Proc Internatl Physiol Soc Budapest*, 14 : 501, 1980
 - 13) 金井浩三, 宮川 清 : 血圧振動時の延髄循環中枢活動. *自律神誌*, 17 : 169-175, 1980
 - 14) 高橋宣光, 春見建一, 小山晋太郎 : 相関分析法の応用. *日臨*, 20 : 2334-2345, 1962
 - 15) 石井 泰 : 生理学のソフトウェアB. 不規則信号の解析. 須田 勇, 畠山一平, 南雲仁一, 印東太郎, 生理学研究法, pp. 90-118, 医学書院, 東京, 1975
 - 16) Burns, B.D. and Robson, J.G. : "Weightless" micro-electrodes for recording extracellular unit action potentials from the central nervous system. *Nature*, 186 : 246-247, 1960
 - 17) Winkler, C. and Potter, A. : An anatomical guide to experimental researches on the rabbits brain. W. Versluis, Amsterdam, 1911
 - 18) 阪本捷房, 池田研二 : 生体現象における相関関数の測定. *医用電子と生体工学*, 4 : 393-407, 1966
 - 19) 寿原健吉, 鈴木宏哉 : 脳波の自己・相互相関とスペクトル. *神研の進歩*, 19 : 1047-1060, 1975
 - 20) 斎藤陽一 : 筋電図データの計量解析. *神研の進歩*, 19 : 1172-1220, 1975
 - 21) 大村 裕, 大山 浩 : 測定B. 神経インパルスの統計処理 (その1). 須田 勇, 畠山一平, 南雲仁一, 印東太郎, 生理学研究法, pp. 125-157, 医学書院, 東京, 1975
 - 22) Frank, K. : Identification and analysis of single unit activity in the central nervous system. *Handbook of Physiology, Section 1, Neurophysiology, Vol 1*, pp. 261-277, Amer Physiol Soc, Washington, 1959
 - 23) Oomura, Y., Ooyama, H., Yamamoto, T. and Naka, F. : Reciprocal relationship of the lateral and ventromedial hypothalamus in the regulation of food intake. *Physiol Behav*, 2 : 97-115, 1967
 - 24) Barman, S.M. and Gebber, G.L. : Sympathetic nerve rhythm of brain stem origin. *Am J Physiol*, 239 : R42-R47, 1980
 - 25) 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
 - 26) Gebber, G.L. : Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol*, 239 : H143-H155, 1980
 - 27) Gebber, G.L. and Barman, S.M. : Sympathetic-related activity of brain stem neurons in baroreceptor-denervated cats. *Am J Physiol*, 240 : R348-R355, 1981
 - 28) Gebber, G.L. and Barman, S.M. : Brain stem neurons governing the discharges of sympathetic nerves. *J Auton Nerv Syst*, 5 : 55-61, 1982
 - 29) Cohen, M.I. and Gootman, P.M. : Periodicities in efferent discharge of splanchnic nerve of the cat. *Am J Physiol*, 218 : 1092-1101, 1970
 - 30) Gootman, P.M., Cohen, M.I., Piercey, M.P. and Wolotsky, P. : A search for medullary neurons with activity patterns similar to those in sympathetic nerves. *Brain Res*, 87 : 395-406, 1975
 - 31) Miyazawa, K. and Miyakawa, K. : Kidney volume undulation during systemic blood pressure oscillation in rabbits. *Med J Shinshu Univ*, 12 : 219-235, 1967
 - 32) Aström, A. and Crafoord, J. : Afferent and efferent activity in the renal nerves of cats. *Acta Physiol scand*, 74 : 69-78, 1968
 - 33) Mayer, S. : Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. *Akad Wiss Wien Math-Nat Kl*, 74 : 281-307, 1876
 - 34) Kaminski, R.J., Meyer, G. A. and Winter, D.L. : Sympathetic unit activity associated with

- Mayer waves in the spinal dog. *Am J Physiol*, 219 : 1768-1771, 1970
- 35) Preiss, G. and Polosa, C. : Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol*, 226 : 724-730, 1974
 - 36) Polosa, C., Teare, J.L. and Wyszogrodski, I. : Slow rhythms of sympathetic discharge induced by convulsant drugs. *Can J Physiol Pharmacol*, 50 : 188-194, 1972
 - 37) Cushing, H. : Concerning a definite regulatory mechanism of the vaso-motor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Johns Hopkins Hosp Bull*, 12 : 290-292, 1901
 - 38) 山川 純, 石河利寛 : 血圧の周期的動揺の際の腎神経機能—腎神経活動電位の放電様式—. *日生理誌*, 24 : 573-584, 1962
 - 39) 宮川 清 : 血圧振動からみた循環系神経支配. *自律神誌*, 15 : 139-145, 1978
 - 40) 宮川 清 : 血圧振動時の脳循環. *自律神誌*, 18 : 215-222, 1981
 - 41) Fernandez, A. de M. and Perl, E.R. : Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. *J Physiol (Lond)*, 181 : 82-102, 1965
 - 42) 林 実, 清水 強, 金井浩三, 宮川 清, 竹内 亨 : 血圧振動時における心拍出量分布の測定. *日生理誌*, 44 : 110, 1982
 - 43) Takeuchi, T., Manning, J.W. and Miyakawa, K. : Vascular resistance of intestine, muscle and skin during blood pressure oscillation. *Jpn J Physiol*, 29 : 119-130, 1979
 - 44) Takeuchi, T. and Miyakawa, K. : Hemodynamic characteristics of regional vascular beds in cerebral ischemic pressor responses. *Jpn J Physiol*, 30 : 17-29, 1980

(57.9.1 受稿)