

原 著

## 家兎の大動脈神経活動と壁の伸展性の 相関について

南 山 求

信州大学医学部第一生理学教室

(主任: 東 健彦教授)

### DEPENDENCE OF AORTIC NERVE ACTIVITY IN RABBITS UPON AORTIC WALL DISTENSIBILITY

Motomu MINAMIYAMA

Department of Physiology, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. Takehiko AZUMA)

MINAMIYAMA, M. *Dependence of aortic nerve activity in rabbits upon aortic wall distensibility.* Shinshu Med. J., 27: 266-280, 1979

By using the isolated aortic arch of rabbits, studies were made of relationships between aortic nerve activity and distensibility of the wall. Aortic diameter was measured with an electronic calliper utilizing a differential transformer. Multi-unit recordings of impulses from the left aortic nerve were made via a window-discriminator of a domestic make. The device was capable of classifying the impulses into three groups according to their amplitude. The level of perfusion pressure was changed rectangularly from 20 to 200 mmHg by steps of 60 mmHg. Results obtained were as follows. 1. Threshold values for impulses of large and middle amplitudes were lower than those for impulses of small amplitude, thereby indicating that the former impulses were from medullated nerve fibers and the later from the non-medullated. 2. Characteristics of baroreceptor activity were modified by the application of noradrenaline and papaverine. 3. Outer diameter of the aorta increased rapidly at an initial stage of pressure elevation and then the rate of increase reduced remarkably with time at the later stages. The frequency of impulse discharge attained to a peak when the rate of diameter change reached a maximum. A gradual increase in diameter at the later stages was accompanied by a rise in impulse frequency, provided that the level of perfusion pressure was kept normal. 4. Repetition of pressure loading increased the outer diameter. The repetition increased the frequency of impulse discharge at the normal pressure level but reduced it at a higher pressure level. Alterations of impulse frequency corresponding to the changes in outer diameter produced by the vasoactive substances were observed only at the normal pressure level.

(Received for publication; April 2, 1979)

Key words: 大動脈神経活動 (aortic nerve activity)  
大動脈壁伸展性 (aortic wall distensibility)

ウィンドウディスクリミネーション法 (window discrimination method)  
血管平滑筋作用物質 (vasoactive substances)

## 序 論

大動脈壁の圧受容器は内圧の変動に呼応してインパルスを生じ、これを大動脈神経束の求心性線維を介して循環中枢に送り込み、血圧の反射的調節に重要な役割を演じている<sup>1)~6)</sup>。この圧受容器は伸展受容器の一種であり、受容器の存在する血管壁の伸展性がその興奮特性を決定づけている<sup>1)~6)</sup>。また、この伸展性は血管の平滑筋、弾性線維および膠原線維の構築と伸展度により決定される<sup>7)~8)</sup>。受容器を包含する血管壁の平滑筋の緊張状態を他動的に変えればこれに対応して受容器の反応が変化するという現象については多くの報告がある<sup>9)~13)</sup>。これに対して受容器や求心性神経線維の種類により、インパルス発射のパターンが異なることも報告されている<sup>14)~20)</sup>。

本研究においては刺激条件を単純化するためにウサギの大動脈弓部を盲嚢とし、その内圧を矩形波状に変化し、大動脈壁の伸展の様相とこれに随伴する大動脈神経活動の相関について解析、検討した。

これまでの報告をみると、大動脈神経活動を記録するには、機能的単一神経線維を用いるか、あるいは神経束全体を用いるかの何れかがほとんどであるが、本研究では複数の活動単位のインパルスを同時に記録し、これらをその高さにより三群に分け、それぞれの発射頻度が大動脈壁の伸展度によって差異をあらわすか否かを検討した。さらに、上述の解析を血管平滑筋作用物質である noradrenaline および塩酸 papaverine を投与した場合についてもおこない、各実験群の成績を比較検討した。その結果血管壁の圧受容器との間に顕著な対応を示すことが明らかになった。

## 実験方法

成熟ウサギ (1.8~3.3kg) 39羽を雌雄の別なく用いた。25%ウレタン 5ml/kg を腹腔内に、また 2ml を静脈内に同時に投与し麻酔を行った。動物は背臥位に固定して両側総頸動脈を分離する。左大動脈神経は上甲状腺動脈の分岐点のレベルで切斷し、その末梢部を長く分離しておく。気管内にはT字型ガラスカニューレを挿入し、これを介して人工呼吸を持続する。ついで開胸を行い、大動脈弓部を露出する。両側総頸動

脈だけを残し、それ以外のすべての分枝、上行大動脈起始部および大動脈弓の末梢部をそれぞれ結紮する。大動脈弓部からの漏れが無いことをあらかじめ確かめた後、両側総頸動脈に挿入しておいたカニューレを加圧装置に連結する。

加圧装置は図1に示すように貯水槽 (A)、2個の加圧瓶 (B) および2個の空気室から成り、加圧瓶の温度は恒温槽により 38°C に維持した。灌流圧は空気室の操作により任意に設定でき、加圧瓶間の2個のコックを適宜切り換えることにより2種類の灌流圧を相対して矩形波状に負荷できる。

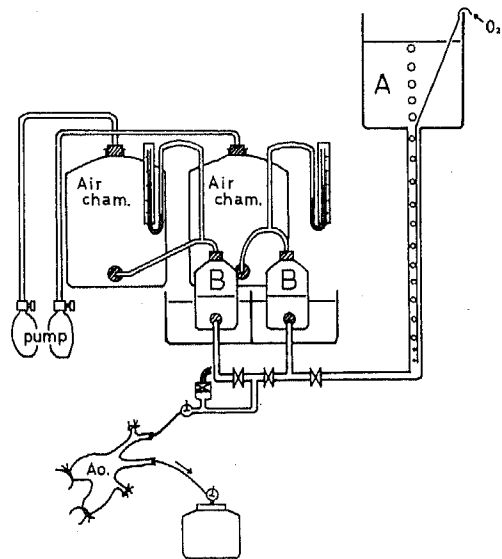


図1 加圧装置 A: 貯水槽, B: 加圧瓶, Ao: 大動脈弓

灌流液には100%酸素を通気した Krebs-Ringer 液を用いた noradrenaline は  $10^{-7}$ g/ml、塩酸 papaverine は  $10^{-3}$ g/ml の濃度になるよう灌流液に溶解して適用した。

大動脈の外径は市販の差動トランスを応用して自作した変位計により計測記録し、これを大動脈壁の伸展度の指標とした。この変位計は図2に示すように、差動トランス、コアおよび対向バランスから構成されて

いる。コアの下端は大動脈外壁上に置かれ、上端は対向バランスに接続している。これによりコアの重さをほとんど打ち消すことができ、加圧によって引き起こされる血管外径の微小な変化をも忠実に検出記録することが可能である。この装置の感度は  $2.5\text{V/mm}$  である。

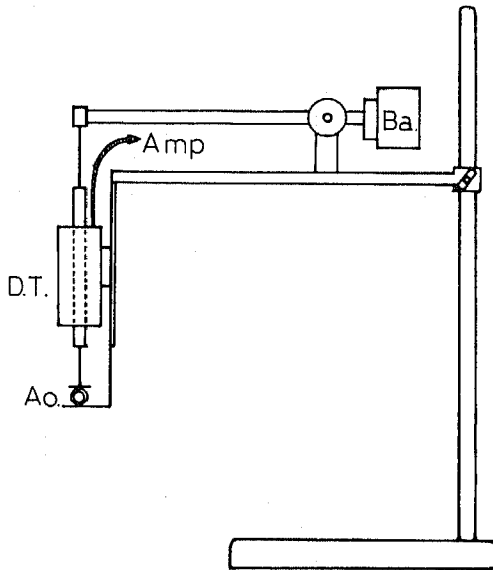


図 2 変位計。Ao: 大動脈, Ba: 対向バランス, D. T.: 差動トランス

り、 $\pm 5\text{mm}$  の範囲で線形性を示す。レコードプレイヤーのアームを用いて対向バランスとしたが、装置の周波数特性は特に測定しなかった。しかし、測定状態で負荷が無い場合は  $75\text{mm/sec}$  の速さで下降し、上昇時は充分な力があれば押し上げる物の速さに追随する。本研究においては、外径の変化はもっとも急激な相でも  $0.8\sim 1.0\text{mm/sec}$  であるので、上記のアームによる対向バランスを用いても、十分な精度をもって計測を行い得ると考えられる。

大動脈神経の活動記録にあたっては、神経束を細分して、複数単位のインパルスが同時に識別誘導できるようにした。このインパルス発射は自作の window discriminator を介して灌流圧と同時に記録した。

window discriminator は図 3 に示すように、前置増幅器 (Pre.), 反転増幅器 (Rev.), 比較器 (Comp.), ゲート回路および積分器 (Int.) からなる。インパルス入力信号は前置増幅器を経て反転増幅器に導かれ、ここで信号極性は反転される。これらの信号は比較器において振幅に応じて四段階に分けられ、ゲート回路に送られる。このゲート回路は二つの入力信号があるとき、一方が off, 他方が on の場合にのみパルスを出力するものである (図 4 上)。これらのパルスは比較器およびゲート回路において区別された三段階のインパルス頻度に対応しているので、積分器 (時定数 1 秒) により頻度を電位変化としてとり出すことができる。

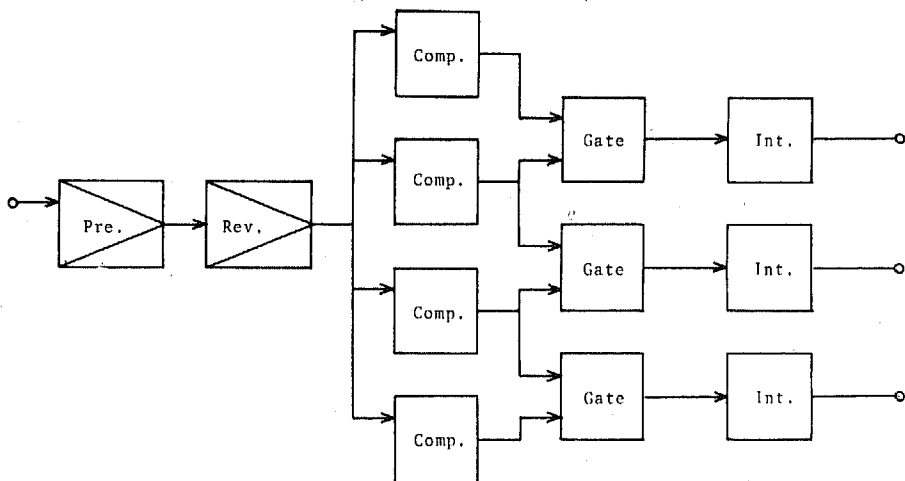


図 3 window discriminator のブロックダイアグラム。Pre.: 前置増幅器, Rev.: 反転増幅器, Comp.: 比較器, Int.: 積分器。

# 大動脈神経活動と壁の伸展性

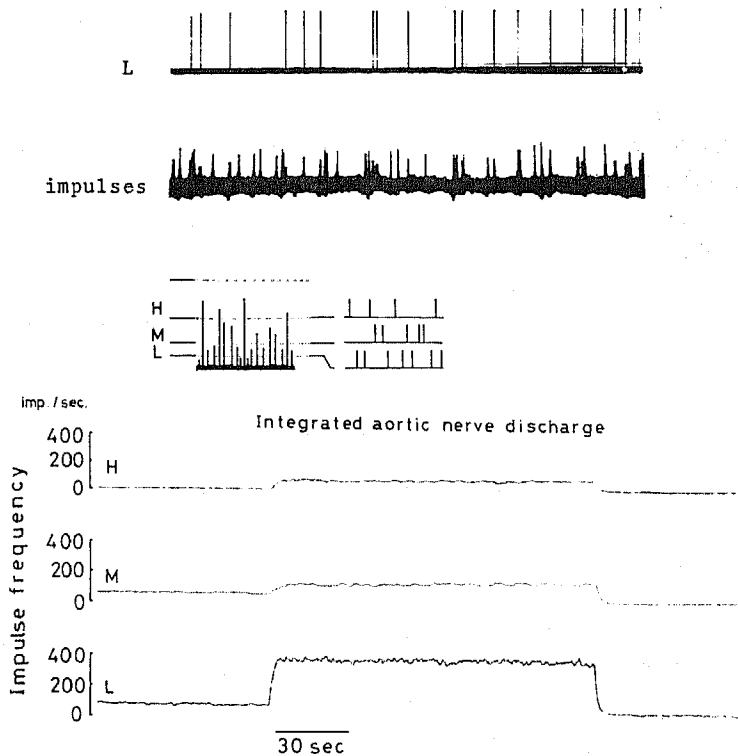


図 4 神経活動の記録法。上から, window discrimination 法の説明図。各窓別の積分された神経活動を示す。

従来, インパルスはある高さを基準にして選び出す装置は報告されている<sup>21)</sup>が, 筆者は, さらに振幅を三段階に区別し, 各振幅レベルの頻度を同時に選別できる回路を開発した。図 4 下はこの方法により得られた記録である。

加圧実験の手順, 方法は次の如くである。まず, 120~140mmHg に加圧し, これに反応する神経放電の存在を確認して, window discriminator の調整レベルを適宜に設定する。ついで, 内圧を 20mmHg に戻し, そのまま 2 分以上保持する。この状態を基準として次の加圧を行う。これには先に述べた加圧装置を操作して, 矩形波状加圧の振幅を 60mmHg に設定し, 20mmHg から 80mmHg に加圧 (“80mmHg 加圧” と略称する) する。この圧を約 2 分間保ったのち (“第 1 回加圧” と略称する), 20mmHg に戻し, このまま約 2 分間保ち, 再び 80mmHg に加圧 (“第 2 回加圧”) する。以上の加圧操作を 3 回くり返す。次に 80mmHg 加圧を約 2 分間保った後, さらに 140mmHg

に加圧 (“140mmHg 加圧”) し, これを約 2 分間保ち, 80mmHg に戻す。これも 3 回くり返す。同様にして 140mmHg から 200mmHg への加圧 (“200mmHg 加圧”) を 3 回くり返す。この様に低い加圧レベルから高い加圧レベルに移動する順序は各実験において不変であった。この矩形波状の圧変換に要する時間は 1 秒以内にとどめた。各加圧レベルにおいて神経放電の記録と大動脈外径の測定を行った

加圧実験を 2 分間隔で行ったのは次の様な理由による。加圧停止後にみられる後興奮性抑制は, 機能的単一神経線維では 20~30 秒で消失すると報告されている。複数個の神経線維については, 筆者の測定では 30~60 秒で消失した。よって, 減圧後 2 分間の間隔があれば充分であると判断した。理想的には加圧後の休止時間は長い方が良いが, 分離灌流実験であり, 標本の恒常性が保たれている時間は比較的短かいので, 加圧実験全体の時間を 1 時間以内に制限する必要があった。

# 実験成績

## I 放電頻度の加圧による変化

神経束から誘導される求心性インパルス群をその振幅の大きい方からH窓、M窓およびL窓の三群に類別し、各窓の頻度の総和をS値とする。いま、140 mmHg の内圧が与えられているときのH、M、L、Sの発射頻度をそれぞれ基準として(200mmHg 加圧時における第1回加圧直前の値を1.0とする)各加圧レベルにおける各群の発射頻度を正規化すると図5に示すようになる。図中、それぞれの棒グラフの上端は加圧開始後30秒、下端は加圧直前における相対的頻度、すなわち基準値からの偏りの程度を示す。

まず、80mmHg 加圧時においては、L窓の頻度はS値におけるよりも小であるが、H窓、M窓の相対頻度はともにこれより大である。また140mmHg 加圧に際してもL窓の相対頻度はS値より小であるが、両者の差は80mmHg におけるよりも小さい。M、L窓は加圧の反復につれて発射頻度は大きくなっているが、H窓の相対頻度は第3回加圧で小さくなっている。200mmHg 加圧によって、L窓の相対頻度はさらに大となり、その第3回加圧ではS値の相対頻度より大きくなる。H窓、M窓の相対頻度は加圧の反復とともに減少する。

### A 放電頻度変化に対する noradrenaline の影響

noradrenaline を灌流液に混じて上述と同様の加圧試験を行うと、80mmHg および 140mmHg 加圧時

において、H窓の相対頻度はS値のそれより小さい。しかし、140mmHg 加圧時には、くり返し加圧によってH窓の相対頻度が大きく増加しているのが注目される。これに反して、200mmHg 加圧時には、S値とともにH窓を除く他の窓の相対頻度が加圧の反復につれて減少を示す(図6)。

### B 放電頻度変化に対する塩酸 papaverine の影響

塩酸 papaverine を加えた灌流液を用いた時80 mmHg 加圧時にはH窓の相対頻度だけが特に小さい。140mmHg 加圧でもH窓の相対頻度はS値のそれより小さいが、その差は80mmHg 加圧時に比して少ない。200mmHg の反復加圧による発射頻度は各窓とも多様な経過をとる。すなわち第1回加圧ではM窓の相対頻度が、また第2回、第3回ではH窓の相対頻度が大きい。どの回でもL窓の相対頻度はS値のそれより小さい(図7)

以上、各加圧レベルにおいて、上述の薬物の作用の有無について比較した結果、各窓のうちで、S値に最も近似した発射頻度を示すのはM窓の様に思われる。

## II 内圧の変化によって惹起される大動脈弓部外径と求心性インパルスの発射頻度の変化

振幅 60mmHg、時間約2分の矩形波状の加圧を種々のレベルで行った際に、大動脈の外径と大動脈神経束の求心性インパルス頻度がどのように反応し、どのような経過をもって変化していくかについて検討

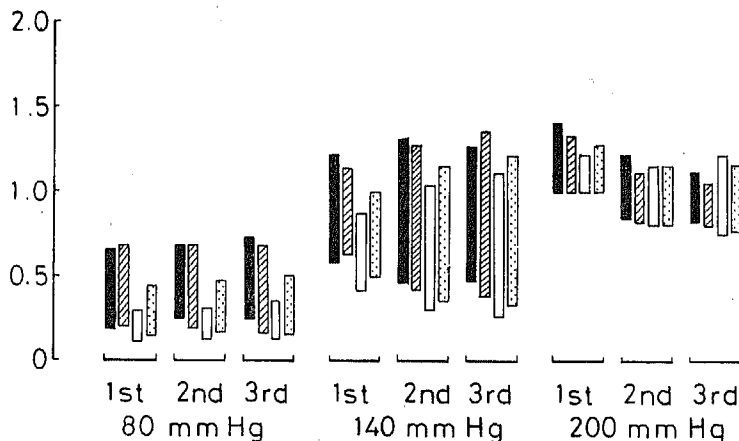


図5 薬物無添加灌流時のインパルス発射頻度の相対値(H窓、M窓、L窓、S値)。n = 8

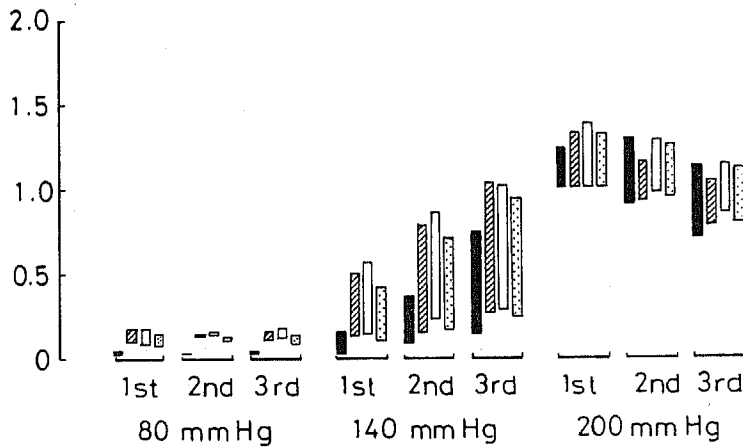


図 6 noradrenaline 添加灌流時のインパルス発射頻度の相対値 (H窓, M窓, L窓, S値)。n = 8

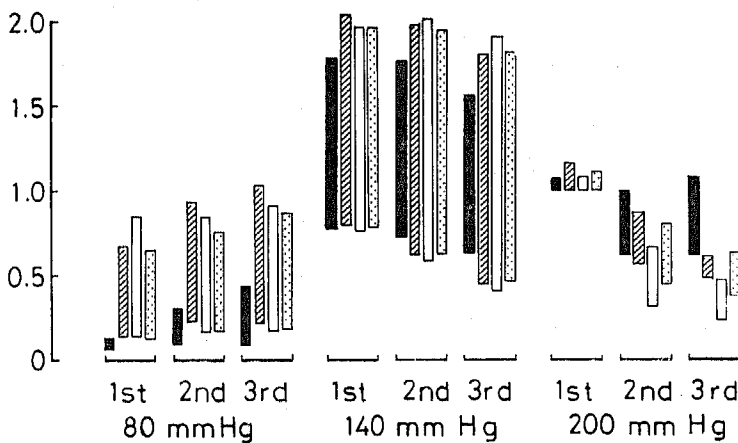


図 7 塩酸 papaverine 添加灌流時のインパルス発射頻度の相対値 (H窓, M窓, L窓, S値)。n = 8

した。

#### A 80mmHg 加圧

外径は加圧の開始よりやや遅れて、最初は急速に、その後緩徐に増大していき、約20~40秒ではほぼ一定になる(図8中)。しかし、詳細にみれば、その後もわずかながら増大しつづける。加圧をもとに戻すと外径もこれに従うが、追従性は鈍く、完全な復元には到達しない。noradrenaline 添加灌流液の場合は Krebs-Ringer 液の場合に比較して、個々の加圧に対応する径の増分は小さく、papaverine 添加灌流液の場合ではこの径の増分は著しく大きい。noradrenaline 添加

灌流液の場合の外径は、くり返し加圧により Krebs-Ringer 液灌流時の値に接近していく。しかし、両者の関係が逆転することはない(図8中)。

求心性インパルスの発射頻度は Krebs-Ringer 液の場合、加圧直後にピークを作り、その後ほぼ一定値に落ちつく(図8下)。減圧すると、インパルス頻度は急激に減少し、一旦加圧前の値よりも小さくなるが、徐々に復元していく。3回の反復加圧によって前述の発射頻度の反応パターンには特に著しい変化は起こらない。noradrenaline 添加灌流液の場合、加圧によるインパルスの頻度増加は小さく、加圧持続中の頻度

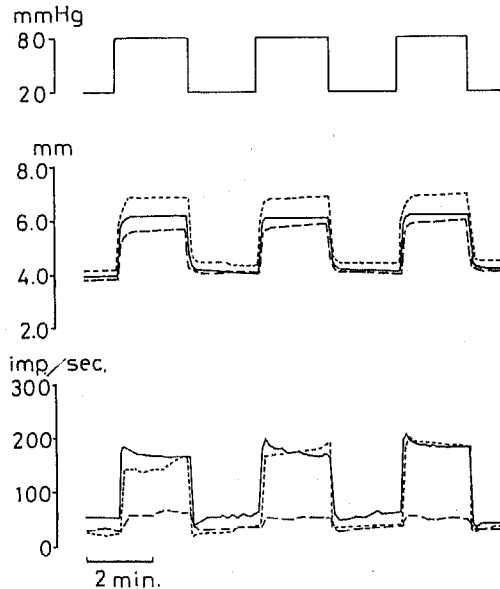


図 8 80mmHg 加圧時の加圧波形 (上段), 外径 (中段) およびインパルス発射頻度 (下段)。実線は薬物無添加灌流, 破線は noradrenaline 添加灌流, 点線は塩酸 papaverine 添加灌流の場合を表わす。外径は各実験群とも 11 例の平均値を, 発射頻度は 8 例の平均値を示した。

変動もわずかである。頻度増加の程度は加圧の反復とともにむしろ減少の傾向を示している。これに対して papaverine 添加灌流液の場合, インパルス頻度の増加程度は薬物無添加の場合と同様に顕著であるが, 反復加圧による頻度の時間的变化が異っている。すなわち, 第 1 回および第 2 回加圧では, 加圧直後のインパルス頻度の増大は最初一定度にとどまり, ついで加圧時間の経過とともに徐々に増加していく。しかし, 第 3 回目の加圧では, 薬物無添加灌流液の場合と同様に, まず, ピークを形成した後, 一定値をとるようになる。加圧をもとに戻すと, 頻度は急激に加圧前の値以下にまで減じた後徐々に復元する (図 8 下)。

#### B 140mmHg 加圧

大動脈外径の変化は 80mmHg 加圧の場合とほぼ同様な経過を示し, 加圧約 20 秒後の時点からプラトーに達する (図 9 中) また, 減圧にともなう外径の復元は不完全で, 径の内圧追従性は低い。灌流液に noradrenaline を添加した場合の加圧による外径の変化もほぼ上述と同様である。papaverine 添加の場合, 外径の変化のパターンは同様であるが, 到達最大外径

値は前二者に比して大きい。

インパルス頻度の経過をみると, 全ての場合, 加圧直後にピークを形成するが, その後の様相は灌流液中の薬物, および, それぞれの反復加圧回数により異なる (図 9 下)。薬物無添加灌流液の場合, 第 1 回加圧では最初のピークの後一旦減少するが, 30 秒後から徐々に増加した後一定値になる。第 2 回および第 3 回加圧ではピークの後減少し, ある一定値に落ちつく。noradrenaline 添加灌流液においては, 加圧直後に一旦ピークを作った後減少し, その後徐々に増していく。この増加の傾向は第 1 回加圧においてもっとも顕著である。第 3 回加圧においてはピークの後に現われる増加相はわずかであった。papaverine 添加灌流液では加圧直後のピークの後, 減少しつづける。加圧の反復につれて, ピーク後の減少速度は大きくなるが, それぞれのピークにおける値には著変がない。減圧にともなう発射頻度の変化は上述のいずれの場合にもほぼ同様のパターンを示す。すなわち, 減圧直後に急激に頻度を減じ, 加圧前の値以下にまで到達するが, その後徐々に復元する。この復元の傾向は減圧後 30 秒間

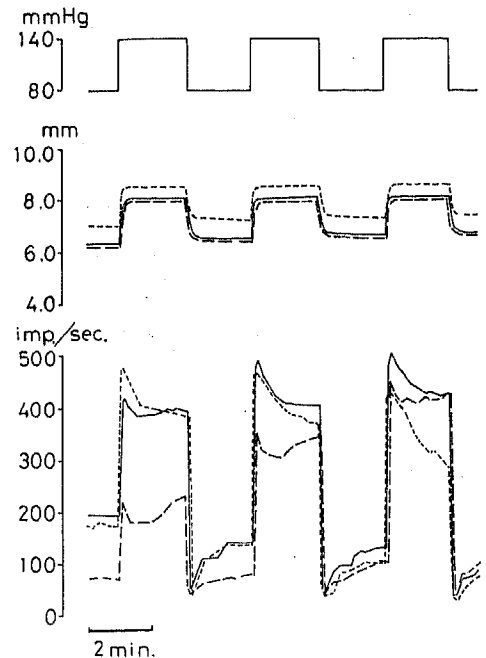


図 9 140mmHg 加圧時の加圧波形 (上段), 外径 (中段) およびインパルス発射頻度 (下段) その他は図 8 と同様である。

において顕著である(図9下)。

### C 200mmHg 加圧

Krebs-Ringer 灌流液の場合、大動脈外径は加圧開始後10秒である一定値に落ちつく。noradrenaline 添加灌流液においてもほぼ同様の变化を示すが、papaverine 添加灌流液を用いると、外径は著しく大きくなる(図10中)。

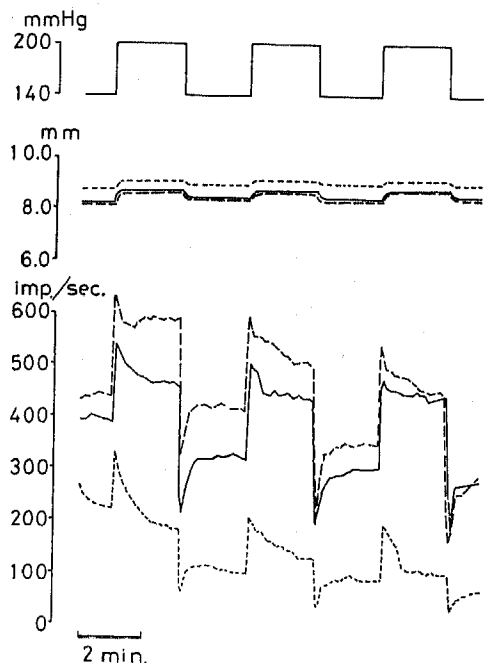


図10 200mmHg 加圧時の加圧波形(上段)、外径(中段)およびインパルス発射頻度(下段)。その他は図8と同様である。

インパルス頻度は、薬物無添加灌流液では、加圧直後にピークを示した後、加圧回数によっては、ある値に落ちつく場合と減少し続ける場合がある(図10下)。減圧によってインパルス頻度は急激に減少し、ほぼ5秒後の時点で最小値に達する。その後比較的急速に加圧前の値に戻っていく。この様相は反復加圧によっても差異を生じない。加圧停止後の頻度減少と急激な復元の状況は200mmHg加圧の場合に特に著明であった。noradrenaline 添加灌流液の場合のインパルス頻度は、80mmHgおよび140mmHg加圧時では、薬物無添加および塩酸 papaverine 添加灌流液の場合よりも小さかったのに対し、200mmHg加圧では最も頻度が大きい。また、第1回加圧では、加圧直後のピークの

後減少し、ついで、わずかに頻度を増してある値に落ち着く。しかし、第2回および第3回目の加圧では加圧直後のピークの後減少しつづける。papaverine 添加灌流液では第1回加圧前、すなわち、内圧が140mmHgに保持されているにもかかわらず、インパルス頻度は減少しつづける。加圧すると大きなピークを作った後、急激に減少し、200mmHgに加圧中であっても、140mmHg加圧の際に得られた頻度以下になる。また、第2回および第3回目の加圧では、ピークの頻度が80mmHgあるいは140mmHg加圧で得られた値よりも小さくなった(図10下)。

以上の実験結果について、大動脈の外径とインパルス頻度の変化と対比してみると、外径はまず加圧直後に急速に増大し、その後は緩徐に増大しつづけたのち、ある値に落ちつく。この際、完全に一定の値をとることなく、わずかではあるが増大しつづける。他方、インパルスの頻度は外径の最初の増大の時点に一致してピーク値を形成する。また、反復加圧にともなう、外径の反応態度はほぼ同様であるが、インパルス頻度の変化の様相は著しい差異を示した。

### Ⅲ 外径および大動脈神経活動の各圧レベルにおける相対的な関係と増加率について

加圧開始後30秒の外径およびインパルス発射頻度の値(S値)を用いて、上述の実験成績を他の面から検討した。

#### A 相対値について

200mmHg加圧時の第1回加圧スタート直前時点(内圧は140mmHg)を基準として(この値は図上に示されていない)、加圧開始後30秒の値の相対値を求めた。この値を用いて、大動脈弓部の外径および大動脈神経活動の反復加圧による変化や、血管平滑筋作動物質の効果について述べる。

大動脈外径は加圧レベルおよび血管平滑筋作動物質の添加の有無にかかわらず、加圧の反復につれて漸増する傾向を示した(図11)。血管平滑筋作動物質の外径におよぼす効果は次の様である。80mmHg加圧時には、noradrenaline 添加灌流下での相対的外径は薬物無添加の場合より小さく、papaverine 添加灌流下では逆に大きくなる。一方、200mmHg加圧においてはこの関係は逆転しており、papaverine 添加灌流時に相対的外径は小さく、noradrenaline 添加灌流時に大きくなる。

大動脈神経活動の反復加圧による変遷は各加圧レ



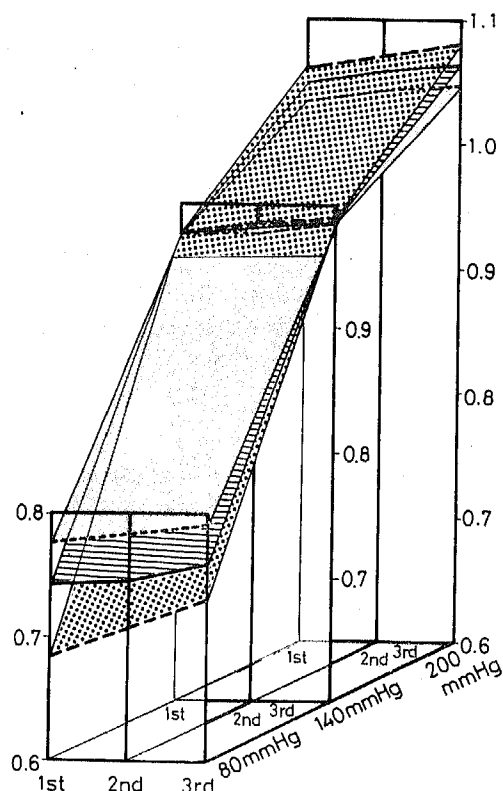


図11 外径の相対値変化。実線は薬物無添加灌流時、破線は noradrenaline 添加灌流時、点線は塩酸 papaverine 添加灌流時を示す

ベルおよび薬物添加の有無により異なる (図12)。80 mmHg 加圧時では noradrenaline の効果により外径が小さいのに対応して、インパルス発射頻度の相対値も小さい。また、papaverine 添加灌流時には外径が大きくなるのと同時に、頻度も大きくなる。140mm Hg 加圧では papaverine 添加灌流時のインパルス発射頻度の相対値は特に大きい。noradrenaline 添加灌流液での頻度は薬物無添加灌流液の場合より小さいが、いずれの場合も反復加圧により相対値が増大している。一方、papaverine 添加灌流液では反復加圧により相対頻度は減少傾向を示す 200mmHg では、薬物無添加および noradrenaline 添加灌流液においてはほぼ同様の値を示す。反復加圧による漸減傾向も同程度である。papaverine 添加灌流液の場合は他の実験群より値が小さく、その上、反復加圧によって、頻度減少の傾向を顕著に示した (図12)。

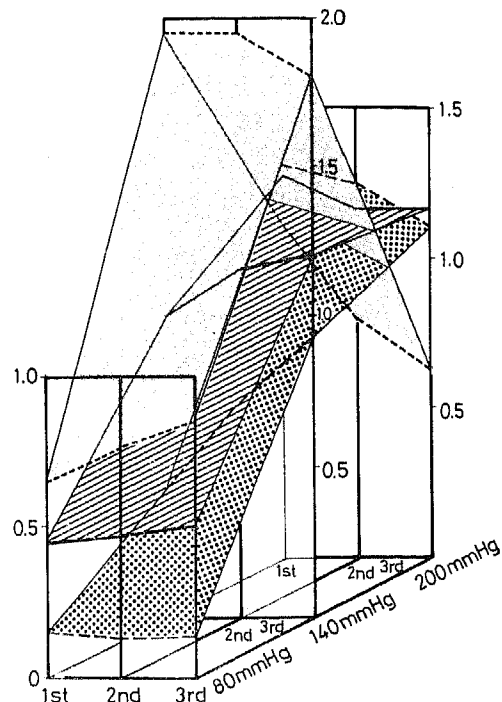


図12 インパルス発射頻度の相対値変化。実線は薬物無添加灌流時、破線は noradrenaline 添加灌流時、点線は塩酸 papaverine 添加灌流時を示す。

#### B 増加率について

内圧の上昇により外径および大動脈神経活動は増大するが、その度合は加圧レベルにより異なるので、次の様な式で増加率を求め、検討を加えた。

$$\text{増加率} = \frac{[(\text{加圧開始後30秒の値}) - (\text{加圧直前の値})]}{(\text{加圧直前の値})}$$

外径の増加率は、血管平滑筋作動物質の効果とは無関係で、低圧レベルでは大きく、高圧レベルでは小さい (図13)。反復加圧により増加率は変化し、最初の加圧での値がもっとも大きい。80mmHg 加圧では、papaverine 添加灌流下での外径増加率は、薬物無添加灌流時の増加率より大きい、noradrenaline 添加灌流下においては小さくなる。140mmHg 加圧では、薬物無添加灌流および noradrenaline 添加灌流の場合にはほぼ同様の増加率を示すが、papaverine 添加灌流液での増加率は前二者より小さい。200mmHg 加圧での増加率は noradrenaline 添加、薬物無添加、papaverine 添加灌流液の順に大きく、これは 80 mmHg 加圧における増加率の順序と逆転している。

インパルス発射頻度の増加率について、外径の増加率と比較検討すると(図13, 14), 80mmHg 加圧で

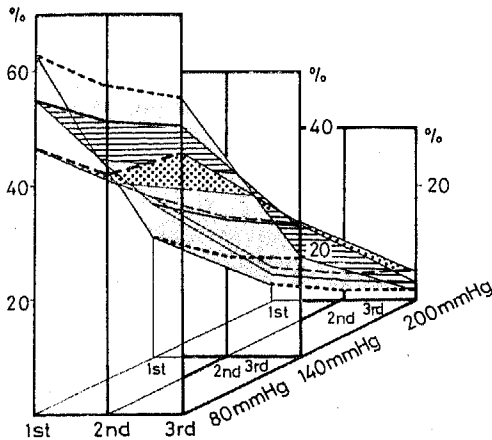


図13 外径の増加率変化。実線は薬物無添加灌流時、破線は noradrenaline 添加灌流時、点線は塩酸 papaverine 添加灌流時を示す。

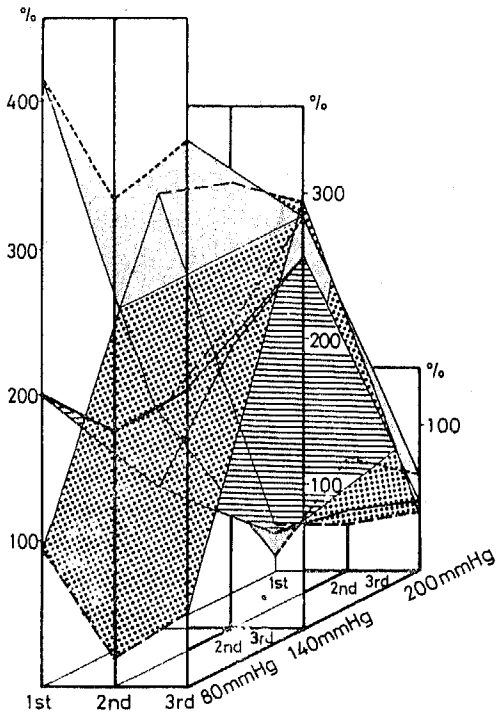


図14 インパルス発射頻度の増加率変化。実線は薬物無添加灌流時、破線は noradrenaline 添加灌流時、点線は塩酸 papaverine 添加灌流時を示す。

は、血管平滑筋作動物質の影響下で、外径の増加率と発射頻度がよく対応していることがわかる。すなわち、noradrenaline 添加灌流液では外径の増加率が小さい(図13)のに対応して発射頻度の増加率も小さく、また papaverine 添加灌流液では外径(図13)および発射頻度の増加率(図14)はともに大きい。薬物無添加灌流液の場合は前二者の中間の値を示す。140 mmHg 加圧では、薬物無添加および papaverine 添加灌流液の場合はほぼ同様の発射頻度の増加率を示し、反復加圧による変化も同様の増大傾向を示す。noradrenaline 添加灌流液での発射頻度の増加率は他の実験群より大きいが、反復加圧による変化はあまりみられない。200mmHg 加圧では、各実験群ともに、外径の増加率およびインパルス発射頻度の増加率はともに小さい(図13, 14)。

以上のように、外径とインパルス発射頻度の対応を相対値や増加率により検討したが、両者がよく対応する場合は限られていることが明らかになった。

## 考 察

### I window discrimination 法について

血圧受容器の圧応答パターンの研究は、受容器に連絡する求心性神経束中の機能的単一神経活動をとらえることにより行われてきた<sup>9)-12), 22)-24)</sup>。血管内圧に反応する神経活動には、自発性活動を示すものと、刺激内圧がある一定レベルに達したときだけ活動するものがある<sup>25)</sup>。それぞれの神経線維によって反応をおこす圧レベル、すなわち、閾値は異なり、刺激内圧の増大にともなって活動神経線維数が漸増する(recruitment)。本研究においては、複数線維の神経活動を同時にとらえ、高さの異なるインパルス进行分类するため、window discrimination 法を用いた。インパルスの振幅を三段階に分ける window discriminator は筆者が始めて開発したものであり、今後種々の方面に応用が可能であると考えられる。

しかし本法の適用にあたっては、下記のような問題点のあることを考慮しなければならない。まず、同一の機能的単一神経線維であっても、電極との接触状況、共存する線維の種類や数によりインパルスの振幅が異なる。また、増幅系の基線が変動しないことを必要とする。すなわち、インパルスが適正な入力信号としてひとつの窓でとらえられるか否かは、その時点における基線と設定された電位閾の相対的關係によって決まることになるので、例えば基線に正方向の変動が

あれば実際よりも大きい振幅のインパルスとして、高電位用の窓でとらえられる。したがって増幅器の時定数の設定が重要な役割を演ずる。次に、同一神経線維のインパルスは本来、等振幅を持っている筈であるが、実際にはある程度の不揃いがある。したがって、ふたつの入力窓の境界値に近い振幅をもつインパルスは両方の窓を通じてとらえられることになる。複数のインパルス発射時点が同期しないことも必要である。同期すれば、電位は重合して振幅を増大し、個数は減少する。このように混在する多数のインパルスを電位幅によって区別することには、これ等未解決の問題があるにしても、充分な配慮を置けば、本研究で実施したような定性的分析手段として採用されてよいものと考えられる。

Douglas 等<sup>20)27)</sup>によると、大動脈神経束から得られた高い電位のインパルスは有髄線維に、低い電位のインパルスは無髄線維に由来する。Landgren<sup>14)15)</sup>はこの点をさらに追究して、両者は血圧に対する反応性を異にし、さらに受容器の構造にも差があると述べている。また Thorén 等<sup>17)18)</sup>は無髄線維のインパルス発射には規則性のものと不規則なものがあり、有髄線維とは発射パターンが異なることを示した。Jones 等<sup>19)</sup>や Brown 等<sup>20)</sup>は高血圧動物においても、正常血圧の場合と比較して、有髄線維と無髄線維の間ではインパルス発射パターンに差異があると述べている。

本研究で明らかのように、80mmHg 加圧では L 窓のインパルス、すなわち、小振幅のインパルスの頻度変化が、H 窓、M 窓のインパルス、すなわち、中・大振幅のものの頻度変化と比較して小さい(図 5)。また 200mmHg の反復加圧にともなう H 窓、M 窓のインパルス頻度は減少する。一方、L 窓の頻度は第 3 回目の加圧でかえって増大する。この事実を前述の従来の研究者の所見と照合すれば、大動脈神経中の無髄線維は有髄線維に比べ大動脈内圧変化に対する閾値が高いことが推定される。

noradrenaline あるいは papaverine の影響のもとでは各窓におけるインパルスの頻度変化の様相が異なってくるのが本研究において明らかになった。すなわち、noradrenaline 作用下(図 6)では全ての窓における頻度変化が少なく(80mmHg 加圧時)、140mmHg 加圧時には各窓ともに反復加圧によりインパルス頻度が増大する。papaverine 作用時(図 7)には H 窓の頻度が特に小さい(80mmHg 加圧時)。また 200mmHg 加圧時には、H 窓のインパルス頻度は反復加

圧によりあまり変化しないのに対し、M 窓、L 窓の頻度減少は顕著である。血管平滑筋作動物質によるこのような変化は、血管壁の構造、伸展性、各薬物に対する反応性、あるいは受容器に対する薬物の直接作用などが複雑に関連しあって惹起されると考えられる<sup>9)~13)</sup>。

血管壁の圧受容器の形態学的な知見に関しては多くの報告がある<sup>1)2)</sup>。Abraham<sup>28)</sup>は頸動脈洞壁には 2 種類の神経終末が存在することを示し、さらに病理学的な検索を行い、変性した神経終末を観察している。Aumonier<sup>29)</sup>は頸動脈洞壁だけでなく、大動脈弓や腕頭動脈壁の圧受容器について、種々の染色法を用いて検索した結果、神経終末には紡錘型と拡散型の 2 種類があり、外膜および中膜には存在するが、内膜には存在しないと述べている。また、Dropmann<sup>30)</sup>は電子顕微鏡的検索により、当該動脈壁の中膜を形成する筋層あるいは弾性線維層中に、Pacini 小体に類似する lamellar body の存在を確めた。

## Ⅱ 大動脈壁の伸展性について

血管壁の伸展性については、内圧と外径または容積の関係を求めたり、あるいは血管条片を用いて張力-歪曲線を求め、組織学的な検索とともに、様々な条件下での特性が検討され、また壁の構成要素の役割や粘弾性についても多くの報告がある<sup>7)8)31)~33)</sup>。

本研究では内圧の変換を矩形波状に行い、各一定圧に保持した際の大動脈の外径の変化を求めた。外径は加圧開始よりやや遅れて急速に増大し、その後も一定圧に保持している間は緩徐に増加しつづける(図 8)。これは血管壁の粘弾性にもとづくクリープ現象であり、減圧後もただちにもの外径に復元しないのはクリープ回復、あるいは血管壁内に塑性変形が起きていることを思わせる<sup>8)34)</sup>。これは反復加圧により順次外径が増大する理由にもなる。以上の現象は、血管平滑筋作動物質により外径の大きさに差を生じても同様に認められる。80mmHg では外径は noradrenaline 添加灌流の方が薬物無添加灌流時よりも小さいが、他の加圧レベルでは noradrenaline の血管径縮小効果は不明瞭になる(図 8~10)。このことは、noradrenaline により血管平滑筋の収縮効果が発現する最適な圧レベルの存在することを示す<sup>35)36)</sup>。これに対して、papaverine 添加灌流時には加圧レベルと関係なく外径は薬物無添加の場合より大きい(図 8~10)。外径の増加率は加圧レベルが高くなるにしたがって小さくなる。すなわち、血管内圧が上昇すると壁の伸展

性が小さくなる。

次に血管平滑筋作動物質の効果を、外径の相対値および増加率の面から検討しよう(図11, 13)。80mmHg 加圧時においては、noradrenaline 添加灌流時には薬物無添加灌流の場合よりも、相対値・増加率ともに小さく、これらの値は papaverine 添加灌流により大きくなる。200mmHg 加圧では 80mmHg 加圧の場合と大きさの関係が逆転しており、外径の相対値および増加率は papaverine 添加灌流時には薬物無添加灌流時よりも小さく、noradrenaline 添加灌流下では大きい。すなわち、papaverine の効果により血管壁は低圧レベルでよく伸びて、高圧レベルでは伸びにくくなる。一方、noradrenaline の作用下では高圧レベルでも伸展性が高く保たれていることが本研究により明確になった<sup>35)</sup>。

### Ⅲ 大動脈神経活動について

Landgren<sup>14)</sup><sup>15)</sup>は頸動脈洞に矩形波状に内圧を変換した際のインパルス発射パターンについて詳しく検索し、神経線維における髄鞘の有無による差異および神経活動の順応について、さらに頸動脈洞径と洞神経活動の対応について報告している。Frantz 等<sup>23)</sup>は比較的小さな矩形波状加圧を頸動脈洞に行い、圧受容器の順応や後興奮性抑制の起こり方が加圧レベルにより異なると述べている。また Arndt 等<sup>24)</sup>は圧受容器を包含した大動脈弓部の条片に一定張力や拍動性張力を加え、受容器の速度に対する感度や刺激と神経活動の位相についてなどの特性を求めている。Brown 等<sup>25)</sup>は正常血圧および高血圧ラットの動脈神経活動を比較し、その検索の中で加圧刺激に対する順応性あるいは自発性活動の有無により多様な反応単位に類別することができるという。以上の報告は、機能的単一神経線維の活動を指標として解析しているが、Sleight 等<sup>37)</sup>は神経束全体の活動と機能的単一神経線維の活動を合計したものと比較して、閾値に差異が生じることを報告している。血管内圧を急激に変化させた場合で、上昇時と下降時とは圧受容器の反応は異なる。内圧を急に下げた場合は神経活動の急激な低下が起こり、これを後興奮性抑制という。この様相については Landgren<sup>14)</sup>および Frantz 等<sup>23)</sup><sup>29)</sup>の報告に詳しく述べられている。後興奮性抑制の機序について Saum 等<sup>39)</sup>はナトリウムポンプが重要な役割を果たしているという。

本研究では複数単位の神経線維活動を圧受容器の応答としてとらえた。矩形波状に内圧を変えた後、一定

圧を保持すると、外径の急激な増大と一致してインパルス発射頻度はピークを形成する(図8~10)。この後の様相については筆者が初めて報告するものである。すなわち、加圧レベルや血管平滑筋作動物質により変化の様相が異なっている。外径は加圧直後の急激な増大の後、なおも緩徐に増大し続けるが、この緩徐な外径の変化に追従するかのような発射頻度パターンが以下の様な条件下で示された。すなわち、薬物無添加灌流の場合はこのようなパターンは 140mmHg 加圧時の第1回目においてのみ認められる(図9)。noradrenaline 添加灌流時には 140mmHg 加圧の各回および 200mmHg 加圧の第1回目で認められる(図9, 10)。papaverine 作用下では、80mmHg 加圧時の第1回目および第2回目でみられる(図8)。同様に、発射頻度がピークを形成した後次第に減少し続ける場合については、血管壁の伸展度が大きい程、発射頻度の減少傾向が顕著にあらわれることが示された(図9, 10)。

反復加圧により発射頻度がどのように変遷するかを頻度の相対値から検討すると(図12)、外径と同様に増加傾向を示す場合があることが認められた。80mmHg 加圧時では反復加圧による増大傾向は papaverine 添加灌流の場合に認められ、140mmHg 加圧では薬物無添加および noradrenaline 添加灌流で認められる。200mmHg 加圧では、各実験群とも反復加圧により頻度を減じている。

以上をまとめると、papaverine の効果により血管平滑筋弛緩が起こっている場合は低圧レベルにおいてのみ外径の変化とインパルス発射の間に相関傾向が認められ、薬物無添加および noradrenaline 添加の場合は 140mmHg 加圧でも同様な相関傾向が認められた。

加圧直前の値を基準として求めた増加率を用いて外径と大動脈神経活動の応答を比較すると(図13, 14)、80mmHg 加圧では noradrenaline 添加灌流の場合の発射頻度の増加率は薬物無添加灌流時よりも小さく、papaverine 添加灌流では大きい。この血管平滑筋作動物質添加による差異は外径の応答と傾向が一致している。増加率の値そのものは発射頻度に着目した場合の方が大きく、しかも、薬物による差異が顕著に出る。140mmHg 加圧では薬物無添加および papaverine 添加灌流時の増加率はほぼ同様であり、反復加圧により増加傾向を示す。noradrenaline 添加灌流の場合の増加率は前二者より大きい、反復加圧による変化は小さい。この場合に認められる外径および発

射頻度の増加率の不一致がなぜ起こるのかは不明である。200mmHg 加圧時では各実験群とも外径および発射頻度の増加率は小さい。血管平滑筋作動物質添加による変化にも一定の傾向は認められない。

以上のように矩形波状に内圧を変換した時の外径および圧受容器活動の経時的变化、三回の反復加圧による変遷および各加圧時の増加率を一連の実験成績から求めて、大動脈壁の伸展性とそこに包埋される圧受容器の応答との関係について解析した。その結果、正常血圧レベルでは圧受容器の応答が壁の伸展によく追従することが明確になった。一方、高圧レベルでは圧受容器は壁の伸展状態と一致した応答を示さなくなる。この際に、インパルス発射頻度が減少することは筆者が本研究において明らかにしたところである。これは、壁が過伸展された状態では、受容器の順応によるインパルス発射頻度の減少に加えて、血管壁構築の変化にともなう圧受容器の機能的飽和が起こるものと想像される。

高圧レベルにさらされた圧受容器の特性は高血圧症の動物について報告されている。その結果によれば、圧受容器の閾値は上昇し、内圧が正常より高いレベルで神経活動が保たれる (resetting)。resetting の機序としては、血管壁の伸展性が小さくなり、それに圧受容器活動が追従するという考えと、受容器自体の変化に加えて、低い閾値の受容器のインパルス発射が消失するという説が提起されている<sup>40)~42)</sup>。また Sapru 等<sup>43)</sup>によれば自然発生高血圧ラットの実験より、適切な治療を行えば一旦 resetting の起きた受容器が正常に復帰する場合もあるという。

### 結 語

ウサギの大動脈弓部に人工的な加圧を行ない、大動脈神経活動と外径を測定した。複数線維の神経活動をとらえ、window discriminator を用いて、インパルスを振幅により分類して、圧応答を得た。その結果、中・大振幅を示すインパルスの閾値は低く、小振幅を示すものの閾値は高いことが識別できた。また、血管平滑筋作動物質の影響下では、インパルス発射の様相が著しく変化することが明らかになった。

矩形波状に内圧を変換すると、外径が加圧開始よりやや遅れて急速に増大するのに一致して、インパルス発射頻度のピークを形成する。この後の様相は実験条件により異なった。一定圧を保持すると外径は緩徐に増大するが、正常圧レベルでは、これに追従するかの

様なインパルス発射頻度の増大傾向が認められたが、高圧レベルでは外径の変化とインパルス発射頻度との間には一致した傾向が認められなかった。

反復加圧方式によって大動脈外径と大動脈神経活動の対応を求めたのは筆者が初めてである。すなわち、反復加圧により、外径は増大する傾向があるが、インパルス発射頻度は正常圧レベルでのみ増大傾向を示し、高圧レベルでは減少傾向を示すことがわかった。血管平滑筋作動物質により外径は変化するが、その変化に追従する様なインパルス発射頻度の変化が認められるのも、正常圧レベルにおいてであった。高圧レベルでの壁の伸展性と圧受容器活動の不一致性については今後の研究が期待される。

本論文の要旨は第18回日本脈管学会総会 (1977年11月) において発表した。

おわりにあたり、御指導を賜った恩師東健彦教授に深謝いたします。また多大な御教示をいただいた各古屋保健衛生大学医学部角忠明教授、信州大学医学部第1生理学教室長谷川正光助教授ならびに同教室諸兄に感謝いたします。

### 文 献

- 1) 齊藤十六：頸動脈球および洞神経。pp. 74-206. 文光堂、東京、1949
- 2) Heymans, C. and Neil, E.: Reflexogenic areas of the cardiovascular system. pp. 1-460 Churchill, London, 1958
- 3) Green, J. H.: Physiology of baroreceptor function: mechanism of receptor stimulation. In: Baroreceptors and Hypertension, pp. 1-16, Kezdi, P. (eds.), Pergamon, Oxford, 1967
- 4) Korner, P. I.: Integrative neural cardiovascular control. *Physiol. Rev.*, 51: 312-367, 1971
- 5) Kirchheim, H. R.: Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol. Rev.*, 56: 100-176, 1976
- 6) Paintal, A. S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol. Rev.*, 52: 159-226, 1973
- 7) Remington, J. W.: The physiology of the aorta and major arteries. In: Handbook of physiology. Circulation. sect. 2, vol. II, pp.

- 799-838, Amer. Physiol. Soc., Washington, D. C., 1963
- 8) Bader, H. : The anatomy and physiology of the vascular wall. In : Handbook of physiology. Circulation. sect. 2, vol. II, pp.865-889, Amer. Physiol. Soc., Washington, D. C., 1963
- 9) Landgren, S., Neil, E. and Zotterman, Y. : The response of the carotid baroreceptors to the local administration of drugs. Acta Physiol. Scand., 26 : 24-37, 1951
- 10) Aars, H. : Effects of altered smooth muscle tone on aortic diameter and aortic baroreceptor activity in anesthetized rabbits. Circulat. Res., 28 : 254-262, 1971
- 11) Aars, H. : Effects of noradrenaline on activity in single aortic baroreceptor fibers. Acta Physiol. Scand., 83 : 335-343, 1971
- 12) 道場信考 : 頸動脈洞壁神経反射パターンにかんする二・三の観察. 千葉医誌, 40 : 385-398, 1964
- 13) Paintal, A. S. : Cardiovascular receptors. In : Handbook of Sensory Physiology. vol. III, pp.1-45, Neil, E. (eds.), Springer, Berlin, 1972
- 14) Landgren, S. : On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors. Acta Physiol. Scand., 26 : 1-34, 1952
- 15) Landgren, S. : The baroreceptor activity in carotid sinus nerve and the distensibility of the sinus wall. Acta. Physiol. Scand., 26 : 35-56, 1952
- 16) 斉藤俊弘 : 頸動脈洞血圧受容性神経発射の機能的分類. 千葉医誌, 46 : 372-374, 1970
- 17) Thorén, P., Saum, W. R. and Brown, A. M. : Characteristics of rat aortic baroreceptors with nonmedullated afferent nerve fibers. Circulat. Res., 40 : 231-237, 1977
- 18) Thorén, P. and Jones, J. V. : Characteristics of aortic baroreceptor C-fibers in the rabbit. Acta Physiol. Scand., 99 : 448-456, 1977
- 19) Jones, J. V. and Thorén, P. N. : Characteristics of aortic baroreceptors with nonmedullated afferents arising from the aortic arch of rabbits with chronic renovascular hypertension. Acta Physiol. Scand., 101 : 286-293, 1977
- 20) Brown, A. M., Saum, W. R. and Yasui, S. : Baroreceptor dynamics and their relationship to afferent fiber type and hypertension. Circulat. Res., 42 : 694-702, 1978
- 21) Ohl, W. and Fallert, M. : A window amplitude discriminator with adjustable upper and lower thresholds. Pflügers Arch., 364 : 199-202, 1976
- 22) Angell-James, J. E. : The effect of altering mean pressure, pulse pressure and pulse frequency on the impulse activity in baroreceptor fibers from the aortic arch and right subclavian artery in the rabbit. J. Physiol., 214 : 65-88, 1971
- 23) Frantz, G. N., Scher, A. M. and Ito, C. S. : Small signal characteristics of carotid sinus baroreceptors of rabbits. J. Appl. Physiol., 30 : 527-535, 1971
- 24) Arndt, J. O., Dörrenhaus, A. and Wiecken, H. : The aortic arch baroreceptor response to static and dynamic stretches in an isolated aorta-depressor nerve preparation of cats in vitro. J. Physiol., 252 : 59-78, 1975
- 25) Brown, A. M., Saum, W. R. and Tuley, F. H. : A comparison of aortic baroreceptor discharge in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res., 39 : 488-496, 1976
- 26) Douglas, W. W. and Ritchie, J. M. : Cardiovascular reflexes produced by electrical excitation of nonmedullated afferents in the vagus, carotid sinus and aortic nerves. J. Physiol., 134 : 167-178, 1956
- 27) Douglas, W. W. and Schaumann, W. : A study of the depressor and pressor components of the cat's carotid sinus and aortic nerves using electrical stimuli of different intensities and frequency. J. Physiol., 132 : 173-186, 1956
- 28) Abraham, A. : The structure of baroreceptors in pathological conditions in man. In : Baroreceptors and Hypertension, pp. 273-292,

- Kezdi, P. (eds.), Pergamon, Oxford, 1967
- 29) Aumonier, F. J. : Histological observations of the distribution of baroreceptors in the carotid and aortic regions of rabbit, cat and dog. *Acta Anatomica*, 82 : 1-16, 1972
  - 30) Dropmann, K. : Electron microscopic findings in the carotid sinus of rabbits. In : *Baroreceptors and Hypertension*, pp.267-272, Kezdi, P. (eds.), Pergamon, Oxford, 1967
  - 31) Aars, H. : Static load-length characteristics of aortic strips from hypertensive rabbits. *Acta. Physiol. Scand.*, 73 : 101-110, 1968
  - 32) Aars, H. : Relationship between blood pressure and diameter of ascending aorta in normal and hypertensive rabbits. *Acta Physiol. Scand.*, 75 : 397-405, 1969
  - 33) Arndt, J. O., Stegall, H. F. and Wicke, H. J. : Mechanics of the aorta in vivo a radiographic approach. *Circulat. Res.*, 28 : 693-704, 1971
  - 34) 東 健彦 : 循環とレオロジー (II). 呼吸と循環, 17 : 861-872, 1969
  - 35) Dobrin, P. B. and Rovick, A. A. : Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am. J. Physiol.*, 271 : 1644-1651, 1969
  - 36) Cox, R. H. : Effects of norepinephrine on mechanics of arteries in vitro. *Am. J. Physiol.*, 231 : 420-425, 1976
  - 37) Sleight, P., Robinson, J. L., Brooks, D. E. and Rees, P. M. : Characteristics of single carotid sinus baroreceptor fibers and whole nerve activity in the normotensive and the renal hypertensive dog. *Circulat. Res.*, 41 : 750-758, 1977
  - 38) Frantz, G. N. : Nonlinear rate sensitivity of the carotid sinus reflex as a consequence of static and dynamic nonlinearities in baroreceptor behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 156 : 811-824, 1969
  - 39) Saum, W. R., Brown, A. M. and Tuley, F. H. : An electrogenic sodium pump and baroreceptor function in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulat. Res.*, 39 : 497-505, 1976
  - 40) Aars, H. : Aortic baroreceptor activity in normal and hypertensive rabbits. *Acta Physiol. Scand.*, 72 : 298-309, 1968
  - 41) Nosaka, S. and Wang, S. C. : Carotid sinus baroreceptor function in the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol.*, 225 : 1079-1084, 1972
  - 42) Angell-James, J. E. : Characteristics of single aortic and right subclavian baroreceptor fiber activity in rabbits with chronic renal hypertension. *Circulat. Res.*, 32 : 149-161, 1973
  - 43) Sapru, H. N. and Wang, S. D. : Modification of aortic baroreceptor resetting in the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol.*, 230 : 664-674, 1976

(54. 4. 2 受稿)