

## 特集

## 細菌性ショック時の交感神経活動の特異性

小山省三\*

## はじめに

細菌感染（敗血症）にともなって循環不全が発生することは、1948年 Spink 等<sup>1)</sup>の報告以来、数多くの実験的研究や臨床的研究が行なわれてきている。しかしながら多数の精力的な研究成果にもかかわらず、その詳細な病態生理はいまなお不明の点が多い。

Walter Cannon<sup>2)</sup>が出血性ショックや体温調節の研究から生体機能に対する“ホメオスタシス”の概念を導き出して以来、自律神経系は内分泌系とともに重要な調節機構であることは広く認められてきている。一方、細菌性ショック時の低血圧に対する生体防御機序については、出血性低血圧で得られた実験成績に基づいた反射性自律神経応答様式で、細菌性ショック時の病態解析がなされてきた傾向がある。本症候群の病態について、古くから自律神経系の関与が論議されてきている一方、いまなお検討を続けなければならない問題点などを含めて、著者等の実験成績を中心にして、現状での細菌性ショック時の自律神経応答について概説を試み御批判を得るとともに、将来的な病態解析の足がかりになることを願うものである。  
〈エンドトキシン投与によって発生する低血圧時の交感神経反応は、出血時の交感神経反応様式と同様であるのか？〉

細菌膜から遊離されるエンドトキシンによって循環不全が発生することにより<sup>3)</sup>、細菌性ショックの実験モデルとしてエンドトキシンは繁用されてきている。しかしながら、大腸菌生菌を投与した場合とエンドトキシンを投与した場合ではその

循環動態に差があることも知られている。末梢血管系の拡張をともなった細菌性ショックの1つの特徴である“warm phase”を誘発することが大腸菌生菌の投与で可能であるとした Hinshaw<sup>4)</sup>の成績から、実験モデルによる差が問題を複雑にしていることもあると思われる。この hyperdynamic な状態では低血圧が出現しておらず、致命的な状態に近づけば近づく程、hypodynamic な状態になり、顕著な低血圧も出現してくる<sup>5,6)</sup>。

この細菌性ショックにおける2つの相 (hyperdynamic と hypodynamic stage) における自律神経応答には、異なった作動様式が誘発されると推察される。本論では、エンドトキシン投与によって発生する低血圧時の交感神経の応答様式について論述する。

一般的に、生体内の血液量が減少すると、心臓への静脈帰来が低下し、出血量が全血液量の20%を越えると心拍出量も体血圧も低下する。しかし、生体には前述した様な自律神経系や内分泌系などのホメオスタシスの維持機構が存在している。例えば、1回心拍出量の増加、心拍数の増加や末梢血管抵抗の上昇などによって、体血圧を一定にする圧受容器反射を含む神経性調節機序などである。このような場合には、著しい交感神経活動の上昇が起きている。しかしながら、出血時の交感神経応答は、時間経過とともに異なっていることも指摘されており<sup>7,8,9)</sup>、出血性ショックの不可逆相の病態生理の解明において時間的因子を考慮した解析が必要である。またエンドトキシンショックでの循環反応については別の章で論じられるにしても、従来から、エンドトキシンの静脈内投与によって低血圧が発生した時点においては、末梢血管抵抗が上昇するとして報告や低下するとし

\*信州大学医学部第2生理学教室

た報告などさまざまである<sup>10, 11, 12</sup>。出血などの際に比べて、エンドトキシンによる低血圧の発生機序には化学伝導物質などの複雑な要因が関与していることが指摘されても来ている<sup>12</sup>。しかしながら、交感神経系の関与の程度を評価するために、出血などで検討されてきた血管収縮や拡張状態を目標とした生理学的評価法には、さまざまな血管作動性物質がその指標に影響を及ぼす。そのために不正確さが伴い、病態解析を複雑にしている可能性がある。その解決方法の一つとして、循環血液中のノルエピネフリン (NE) の測定が行なわれてきているが、NE が神経末端からの放出遊離のみならず、放出された NE が神経伝達物質として再取り込みされる生理学的特性や受容体の親和性などの薬理学的特性から、単に血液中 NE 濃度を測定することでは交感神経活動の正確な評価にはなり得ない欠点をもっている。これらの欠点をとりぞくするためには、交感神経線維の電位変化を直接的に導出することが必要である。しかしながら、節後遠心性交感神経は  $1.5\mu$  程度と細く、また無髄神経線維であるために単一神経インパルスとして放電頻度を定量的に評価することが困難であるという欠点をもっている。現在のところ、このような技術的問題点を残しているとはいえ、従来から不明であった細菌性ショック、エンドト

キシシヨックでの交感神経活動状態の定性的な評価については、直接的に交感神経線維の電位を測定することが妥当な方法といえる。

図1は、出血によって低血圧を発生させた際の腎交感神経活動の変化を示している。出血性低血圧の実験例においては、従来から指摘されている様に、低血圧発生直後に反射性腎交感神経活動の上昇することを示しており、ネガティブフィードバック回路が作働していることがわかる。図2にはネンプタール麻酔した雑種成犬に、エンドトキシンを静脈内投与した際の体血圧ならびに腎交感神経活動の経時変化を示した実際の記録例である。エンドトキシンによって発生した低血圧時には、低血圧が存在しているにもかかわらず腎交感神経活動は低下している。従来から報告されている。短期間の出血実験で求められた生理学的血圧調節機序に一致しない成績である。エンドトキシンによって発生する低血圧時に、出血性低血圧の際と同様な血圧調節機序が作働しているか否かの仮説にもとづいて実験を行なった。まず第1の仮説として、エンドトキシンそれ自身又は放出遊離された脈管作動物質によって、伸展受容器である血管壁内に存在する圧受容体(頸動脈洞や大動脈弓)の生理学的特性が変化した結果、低血圧の発生にもかかわらず反射性交感神経活動が賦活しな

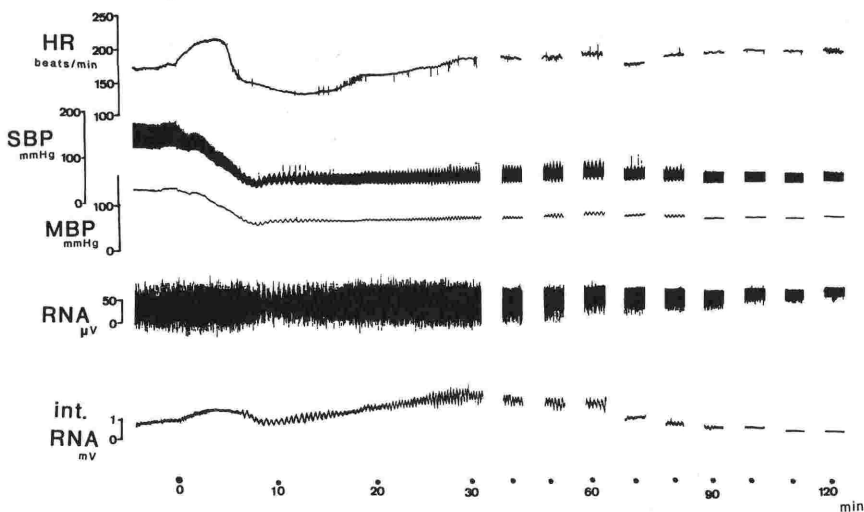


図1 出血性ショック時の腎交感神経活動の経時変化。

上段より心拍数 (HR), 体血圧 (SBP), 平均血圧 (MBP), 腎交感神経活動の原波形 (raw RNA) とその積分波形 (integrated RNA) を示している。(文献7より)

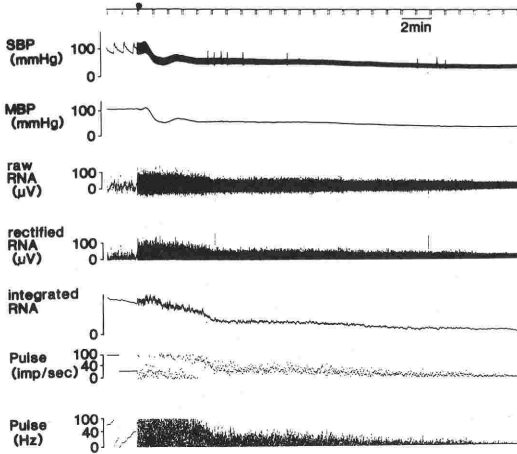
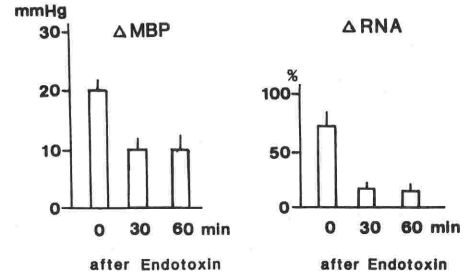


図2 エンドトキシンの静脈内投与による腎交感神経活動の経時的変化。

上段より体血圧 (SBP), 平均血圧 (MBP), 腎交感神経活動の原波形 (raw RNA), 腎交感神経活動の整流波形 (rectified RNA) とその積分波形 (integrated RNA), さらに腎交感神経活動の放電頻度を示している。

### A Repetitive Stimulation of Medullary Pressor Area



### B Evoked Discharges on Renal Nerves

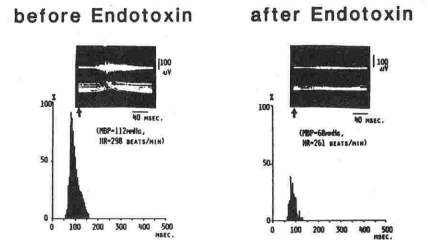


図4 延髄昇圧部の電気刺激による体血圧, 腎交感神経のエンドトキシンの反応性の変化 (A) と, 誘発電位の変化 (B). (文献15より).

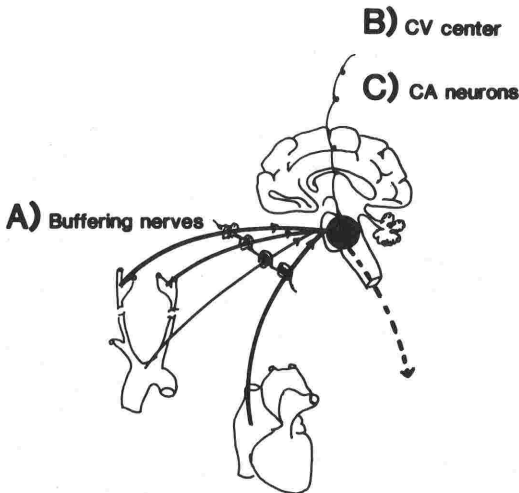


図3 エンドトキシンの低血圧時の反射性血圧調節系上での障害部位に関する模式図。

- A点: 動脈系圧受容体と心肺圧受容体からの求心性神経群
- B点: 心血管系中枢 (CV center)
- C点: CV center でのカテコールアミン含有神経細胞群

い可能性の可否についてである (図3のA点)。圧受容体から起始する求心性神経をすべて除神経すると, 血圧維持能力が低下し, 同量の出血量に

対して低血圧の程度は著しくなる。しかしながら, エンドトキシンの発生した低血圧の程度には, 調圧神経温存群と切離群との間には有意な差は認められず, 総末梢血管抵抗においても圧受容体の影響は認められなかった。このような実験成績は, エンドトキシンの低血圧時に圧受容体からの刺激入力の影響は少ないことを示唆している<sup>13)</sup>。出血性低血圧で, この圧受容体の血圧調節に対する役割が数多く研究されて来ているのに比べて, エンドトキシンでは検討されることが少なかった。しかしながら, 調圧神経切離実験の結果や交感神経活動の低下する実験事実から<sup>9, 14, 15, 16)</sup>, 圧受容器へのエンドトキシンの直接的な影響を示唆することは困難である。第2番目の仮説として, エンドトキシンの低血圧に際して, 交感神経活動の低下が血圧調節反射経路上のいかなる部位によって発生してくるかという問題点である。延髄内において交感神経の出力様式は形成され, 脊髄を通り節前, 節後交感神経を介して伝達されることはよく知られている。延髄内の心血管中枢内での交感神経活動の発生源の抑制がエンドトキシンに

よる低血圧に関与しているとするならば、延髄内の電気刺激によって起こる血圧変化や交感神経活動の変化が、エンドトキシンによって影響を受ける可能性がある。また交感神経節や脊髄を含む末梢遠心性伝導経路上に影響を受けた結果でないとするならば、電気刺激に対する刺激伝導時間に差は出現しないであろうという仮説が成り立つ(図3のB点)。図4Aには、家兎の延髄昇圧部を電気刺激した際に出現する血圧の上昇と腎交感神経の亢進は、エンドトキシンによって低血圧が発生した際には抑制されることを示している。また、図4Bには、誘発腎交感神経反応の出現する潜時は、エンドトキシンによる低血圧によっても変化しないことを示した成績である<sup>15)</sup>。このような実験成績は、エンドトキシン投与によって発生する腎交感神経活動の低下は、延髄内の心血管中枢で発生する交感神経出力が抑制されたためであると結論することが出来る。しかしながら、このような実験的立証が電気刺激という非特異的な刺激で行なわれており、どの様な神経伝達物質が関与しているかについては不明である。従来から、神経伝達物質としてのNEの存在と役割が指摘されて来ており、中枢神経内においても多くの実証がなされてきている。この神経伝達物質としてのNEの中枢神経内における役割として、NEの放出によって遠心性交感神経活動も抑制され、中枢性降圧作用が発生することも知られている。さらに末梢組織において良く検討されている様に、中枢神経内においてもシナプスでのNE受容体にはpostsynapticに作用してNEに反応する $\alpha_1$ 受容体と、presynapticに存在してシナプスのNEの再取り込みを促進する $\alpha_2$ 受容体があることは、最近の薬理的知見として良く知られている。このようなNEを始めとするカテコラミン含有神経細胞は、電気刺激実験などによって血圧変動を起こす延髄内の諸核に広く分布している。第3番目の仮説として、図1で示したエンドトキシンによる腎交感神経活動の低下が延髄内でのカテコールアミン含有神経細胞に対するNEの刺激によって発生するとするならば、 $\alpha$ 受容体の遮断薬の前処置によって阻止される可能性があるか否かという点である(図3のC点)。この仮説を検討するため、あらかじめ麻醉猫の第4脳室内に $\alpha$ 受容体遮断剤であるフェントラミンを前処置し

た<sup>16,17)</sup>。エンドトキシンを静脈内投与しても、対照群で出現する体血圧の低下ならびに交感神経活動の抑制は出現しなかった<sup>16)</sup>。しかしながら、フェントラミンは $\alpha_1$ 受容体ならびに $\alpha_2$ 受容体の両者を同等に遮断するため、エンドトキシンがいかなる受容体を刺激した結果であるのかについては、これらの実験成績からは不明である。そのため、 $\alpha_1$ 受容体遮断効果の強いプラゾシンならびに $\alpha_2$ 受容体遮断効果が強いヨヒンビンの中枢内前処置によって検討した<sup>17)</sup>。図5に示すように、エンドトキシンによって発生する低血圧は、 $\alpha_1$ 受容体遮断剤であるプラゾシンの前処置によって阻止される一方、 $\alpha_2$ 受容体遮断剤のヨヒンビンでは対照群との間に有意な差は認められない。また、エンドトキシンによる腎血流量の低下は、 $\alpha_1$ 受容体遮断剤の静脈内前処置によって、 $\alpha_2$ 遮断剤の前処置した場合に比較して腎血流量の低下程度は小さかった。このような実験成績から、著者は次のような作業仮説を試みてきている(図6)。エンドトキシンは、分子量が大きく脳一血液関門を通過するか否かの論議は別にして、エンドトキシンの直接作用もしくはエンドトキシンの静脈内投与によって放出遊離された $\alpha_1$ 受容体を刺激する特性をもった化学伝導物質が、中枢神経内の $\alpha_1$ 受容体を刺激する結果、遠心性腎交感神経活動を低下させる。この腎交感神経活動の低下は神経性に血管トーンスを低下させる。また、静脈内の $\alpha_1$ 受容体刺激物質は血管腔内側から血管トーンスをたかめるため、エンドトキシンでの末梢血管抵抗は血管外からの神経性ならびに血管内からの体液性因子の両者の相反的作用によって変化してくるものと思われる。従来、循環系モニターや血液中または組織中のNEの変動量を指標にしながら交感神経活動を評価し、その成績に出血性低血圧の場合のように不一致点が多かった点を、部分的であるにしても説明することができる作業仮説と思われる。しかし、この作業仮説については、さまざまな観点から追試され、修正が加えられる必要がある。エンドトキシンという物質によって起こる生体反応から、細菌性ショックというより複雑な病態を解明するための努力がさらに必要であると思われる。

〈腎交感神経活動が腎血管抵抗の指標として妥当であるのか?〉

従来からの実験的報告では、腎血管抵抗はエンドトキシンによる低血圧時に上昇することで一致している(図7)。上述したエンドトキシンによる腎交感神経活動の低下が、神経性に優位に血管トーンに影響しているとするならば、腎血管抵抗はわずかな上昇か、もしくは低下しなければならないという推論が起ってくる。その検討には、腎血管抵抗とともに、同じ腎臓を支配している腎交感神経活動を同時に測定する必要がある。図7には麻酔犬での出血性ショック時の腎血管抵抗と腎交感神経活動を同時記録したものである。腎交感神経活動は図1で示した様な経時変動を示している一方、腎血管抵抗は著しく上昇している。腎

血行動態に対しては、神経性因子よりも体液性因子の影響が大きいことを示した成績である。この様な検討が今迄なされて来ていないだけに、エンドトキシンショックにおいても病態解明に接近する一実験方法として検討される必要がある。

〈腎交感神経活動は、全身臓器支配の交感神経活動を反映しているか?〉

従来からの血行動態を検討したエンドトキシンショックの研究成績において、心臓、腎臓や骨格筋さらに腸管などの血流量や血管抵抗には、臓器によって異なった反応を示すという報告がある<sup>10,11,12</sup>。また循環ショック状態ではなく、生理的な異なった種類の刺激(心房圧変化、温度変

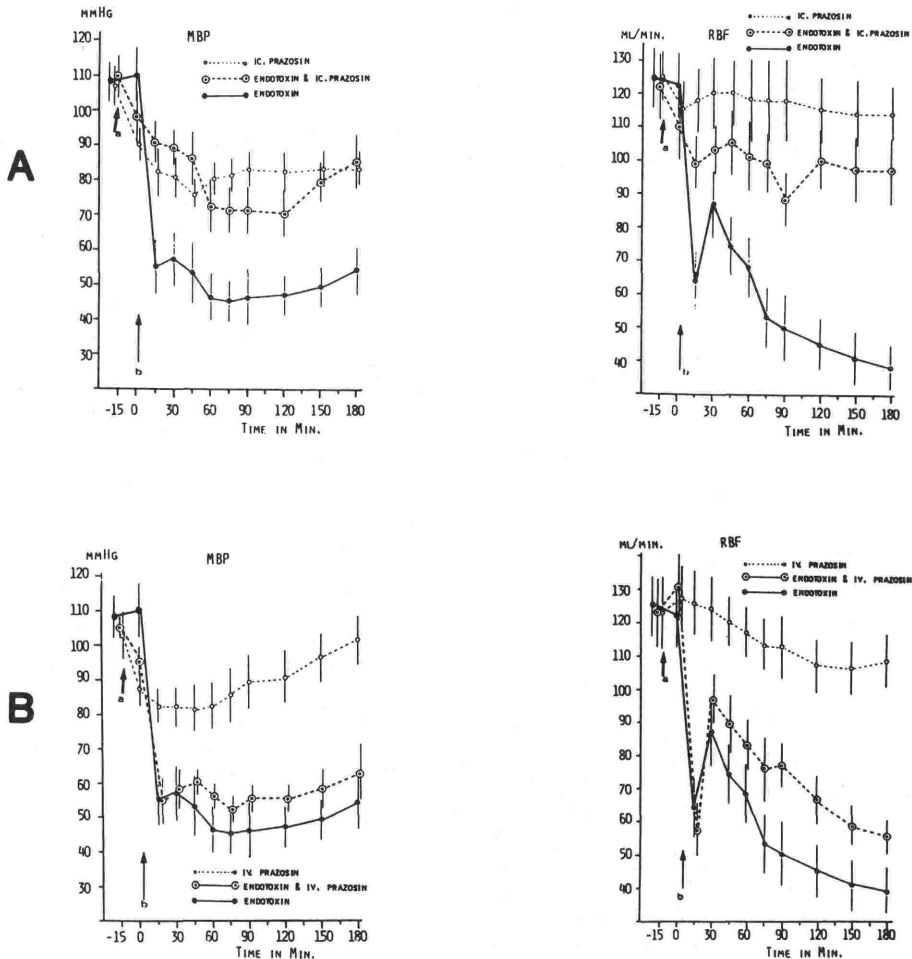


図5 上段(A)には  $\alpha_1$  受容体遮断薬のプラゾシンの脳室内前投与にともなうエンドトキシンの静脈内投与時の体血圧(MBP)ならびに腎血流量(RBF)の影響を示している。下段(B)には、プラゾシンの静脈内前投与によってエンドトキシンによる腎血流量の低下が、有意に阻止されていることを示している。(文献17より)。

化、情動活動、低酸素状態)によって各臓器支配の交感神経活動には、臓器によって異なる地域特性があることもよく知られている。エンドトキシンショックで、このような交感神経反応の地域特性が存在するか否か、この種の病態を理解する上で興味ある問題点である。図8は、麻醉犬の心臓、腎臓、脾臓ならびに肝臓を支配する交感神経活動を同一犬で同時に計測したものである。エンドトキシンの投与によって発生する低血圧時に腹腔内臓器支配交感神経活動は低下するのに比べて、心

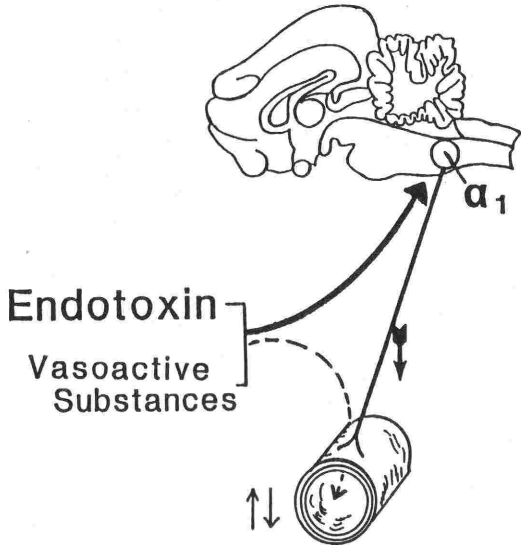


図6 エンドトキシンによる低血圧発生に関する作業仮説の模式図。

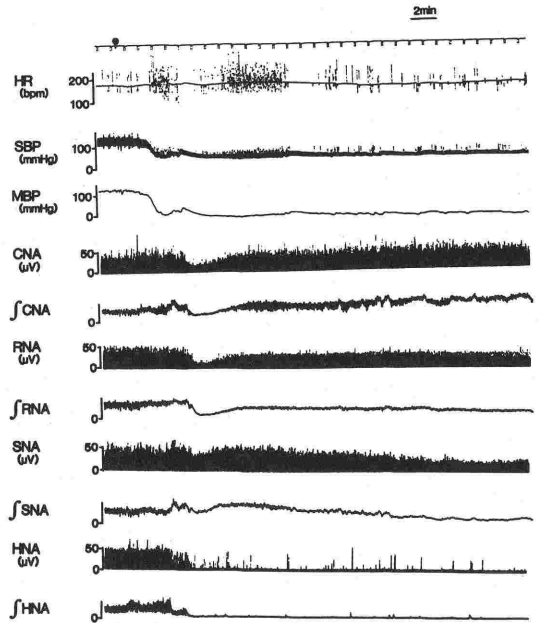


図8 エンドトキシンの静脈内投与後に起こる心臓、腎臓、脾臓、肝臓交感神経活動の同時記録の一例。

上段より心拍数 (HR)、体血圧 (SBP)、平均血圧 (MBP)、心臓交感神経活動の整流波形 (CNA) とその積分波形 (integrated RNA)、腎交感神経活動の整流波形 (RNA) とその積分波形 (integrated RNA)、脾臓交感神経活動の整流波形 (SNA) とその積分波形 (integrated SNA)、さらに肝臓交感神経活動の整流波形 (HNA) とその積分波形 (integrated HNA) を示している。

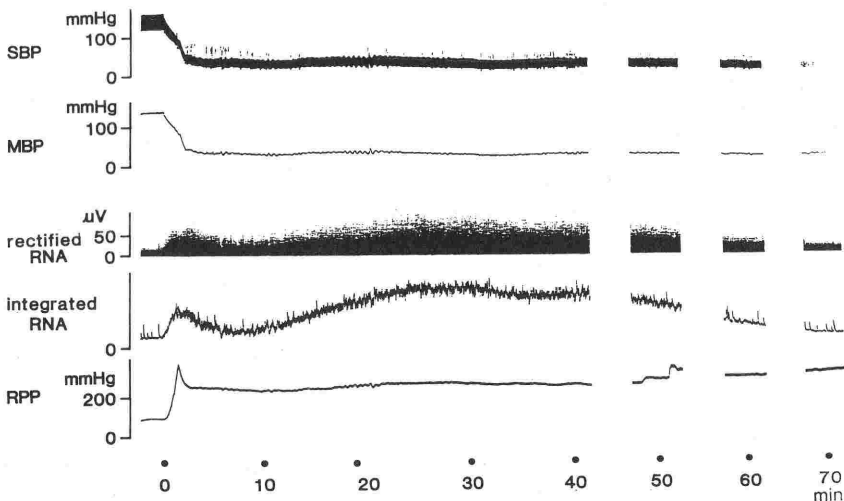


図7 出血性ショックモデルでの体血圧 (SBP)、平均血圧 (MBP)、腎交感神経活動 (RNA) さらに腎灌流圧 (RPP) の経時的変化。

臓支配交感神経は初期には上昇もしくは低下したのち、他の交感神経に比べて長時間にわたって、投与前のレベルを維持している。このような成績は、犬のエンドトキシンショック時には、腹腔内臓器支配の交感神経活動の低下とともに心臓交感神経活動の変動が大きく影響していることが示唆される。また、エンドトキシンショック時の交感神経活動の評価をするに際して、心臓と腹腔内臓器で差異のあることを考慮した解析が必要であることを示した成績であると思われる。この様な多臓器支配交感神経活動を同一動物で同時に検討された報告は現在のところ散見することができず、循環系のモニターで評価されてきた多数の実験成績の再評価をするためにも、今後の研究成果に期待されるところが大きいと思われる。

〈交感神経活動を一つの基本的指標としながら、どの様に細菌性ショックの病態に近づく必要があるのか?〉

研究目的のために、循環系モニターや交感神経の電位測定も安定して測定出来る精密な計器も安易に入手することが出来る。一方では、カテコールアミンの計測も従来に比べて一段と正確に測定されるようになって来ている上に、受容体の親和性を測定することも可能である。最近では、分子生物学の発展にともない細胞内生理も解明されてきており、新たな生物学的知見を提示してきている。しかし循環ショックが学際的な研究課題としての検討が開始された1940年代から約50年近い歳月を経ているにもかかわらず、細菌性ショックの真の病態についてはいまだ暗黒の内にあるともいえる。一方、今までのショック研究が周辺学科の技術、概念に追従することが多い傾向があった点やこの種の病態が複雑であるために、学際的な解析が困難であったと思われる。また本論で示した交感神経活動の変動から求めたエンドトキシンの病態解析の作業仮説も、いまだショック状態の病態を十分に説明できない点を含んでいる。ただ先人の残してくれたさまざまな実験的、臨床的観察記録は新たな作業仮説を創り上げ、また問題点を浮き彫りにしてくれるものである。一步一步であったとしても、科学的観察は将来の飛躍のために積み重ねる努力が必要であると思われる。今後ますます多彩な細胞内の生化学物質や免疫学的に発見されてくるとと思われる。さまざまな化学物質の

うちのいずれが、病因や原因物質の可能性をもって物質として検索検証される必要がある半面、この様な研究方法はショックの研究歴史からみて、病態の一部を示している可能性もある。今後の研究方針としては、さまざまなモニタリングの評価をさまざまな観点より、集学的にまたシステム論的になされる必要があるものと思われる。その集学的作業により、新たな研究課題が発生し、複雑な細菌性ショックの本体にはまだ遠い作業仮説であったとしても、その作業仮説がより実状に近ければ近い程、より理論的な薬剤<sup>18,19)</sup>や機械補助を含めた治療技術の開発を促し、瀕死の状態にある患者の犠牲を少なく出来るものと思われる。

## 文 献

- 1) Spink, W. W., Braude, A. I., Castaneda, M. R. and Goytia, R. S.: Sureomycin therapy in human brucellosis due to *Brucella welitensis*. *JAMA* 138:1145-1148, 1948.
- 2) Cannon, W. B.: Organization for physiological homeostasis. "Homeostasis—origins of the concept" ed by Langley, L. L. Dowden, Hutchinson and Ross, INC. Stroudsburg, Pennsylvania, 1973. p. 250-282.
- 3) Weil, M. H., MacLean, L. D., Visscher, M. B. and Spink, W. W.: Studies on the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganisms. *J. Clin. Invest.* 35:1191-1198, 1956.
- 4) Hinshaw, L. B.: Comparison of responses of canine and primate species to bacteria and bacterial endotoxin. In: *Shock in Low- and High-Flow States*, ed. by B. K. Forscher, R. C. Lillehei and S. S. Stubbs. pp. 245-249, *Excerpta Medica* 1972.
- 5) Weil, M. H., and Nishijima, H.: Cardiac output in bacterial shock. *Am. J. Med.* 64:920-922, 1978.
- 6) Maclean, L. D., Mulligan, W. G., McLean, A. P. N. and Duff, J. H.: Patterns of septic shock in man—a detailed study of 56 patients. *Ann. Surg.* 166:543-562, 1967.
- 7) 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.
- 8) 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. *Perspectives in shock research* pp. 391-396, ed. by R. F. Bond. Alan R. Liss New York, 1988.
- 9) Koyama, S.: Central impairment of sympathetic outflow during hemorrhagic shock and endotoxin shock. *Perspectives in shock Research*, pp.

- 181-190, ed. by R. F. Bond. Alan R. Liss. New York, 1988.
- 10) Rutherford, R. B., Balis, J. V., Trow, R. S. and Graves, G. M.: Comparison of hemodynamic and regional blood flow changes at equivalent stages of endotoxin and hemorrhagic shock. *J. Trauma* **16**:886-897, 1976.
  - 11) Wyler, F., Forsyth, R. F. Nies, A. S., Neutze, J. M. and Melmon, K. L.: Endotoxin-induced regional circulatory changes in the unanesthetized monkey. *Circ. Res.* **24**:777-786, 1969.
  - 12) Gilbert, R. P.: Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol. Rev.* **40**:245-279, 1960.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) Koyama, S.: Central impairment of renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in rabbit endotoxic hypotension. *Brain Res.* **366**:217-223, 1986.
  - 16) Koyama, S. and Manning, J. W.: Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cats. *Cardiovasc. Res.* **19**:32-37, 1984.
  - 17) Koyama, S., Santiesteban, H. L., Ammons, W. S. and Manning, J. W.: Centrally mediated hypotensive effect of *E. coli* endotoxin in the anesthetized cat. *Circ. Shock* **9**:557-570, 1982.
  - 17) Koyama, S.: Participation of central alpha receptors on hemodynamic response to *E. coli* endotoxin. *Am. J. Physiol.* **247**:R655-R662, 1984.
  - 18) Koyama, S., Manning, J. W. and Takeuchi, T.: Primido-pyrimidine derivative, RA642, central pressor agent in cat endotoxin shock. *Eur. J. Pharmacol.* **83**:191-198, 1982.
  - 19) Koyama, S.: Cardiovascular improvement due to RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative, in canine endotoxin shock. *Circ. Shock* **13**:341-351, 1984.