

## 低血圧時の神経性循環制御における迷走神経の役割

芝本利重\* 小 山 省 三\*

## 要 旨

低血圧 (50 mmHg, 10分間) 時の神経性循環制御における求心性迷走神経の役割を検討する目的で麻酔下雑種成犬の腎臓, 心臓, 肝臓, 副腎, および脾臓の遠性交感神経活動を同時測定した。低血圧は出血および心タンポナーデさらに下大静脈閉塞によって誘発した。その結果, すべての交感神経活動はいずれの低血圧状態でも直ちに増加し, 動脈系圧受容器と低圧系圧受容器からの加算的賦活効果が認められた。しかし, その後低血圧の持続にともなって低血圧前値に向かって抑制を認めた。特に腎交感神経では求心性迷走神経の関与によって低血圧発生前値以下に抑制された。また10分間の下大静脈閉塞によって誘発した低血圧状態を解除したのちの圧受容器の反射性応答の感度は一過性に低下しており, この抑制反応には求心性迷走神経が関与していた。さらに低血圧状態の解除後に出現する反射性感度の低下は神経性に誘発されたバゾプレッシンなどの体液性因子が関与している可能性があることが示唆された。

## 緒 言

心血管系の円滑な統御には, 体液性因子ならびに神経性因子が関与していることは良く知られている。生体が低血圧状態に陥るとこれらの因子の相互作用によって心血管系の合目的な代償反応が生ずる。特に神経性の心血管系の調節については, 頸動脈洞と大動脈弓に存在する高圧系圧受容器や心臓壁に分布する低圧系受容器を介した圧受容器—交感神経反射が主要な役割を果たしている。静

脈還流量が低下し心臓の充満圧が低下した際には, 低圧系圧受容器に対する負荷量が減少し求心性迷走神経を介して反射性に交感神経が賦活される<sup>4)</sup>。一方, 時間が経過するにともなって求心性迷走神経を介して, 交感神経活動は抑制されることも報告されている<sup>6,12)</sup>。低血圧時の神経性循環調節に対して求心性迷走神経は動脈系圧受容器からの入力に対して相加相反性に関与している可能性が考えられる。今回, 低血圧時における神経性循環調節に対する求心性迷走神経の役割を検討するために, 麻酔下の成犬の各臓器を支配する遠性交感神経活動を同時測定することによって, 出血あるいは心タンポナーデ, さらに下大静脈閉塞によって体血圧を 50 mmHg に維持した際の遠性交感神経反応を迷走神経の切離前後で検討した。

## 方 法

体重 6-15 kg の雑種成犬を sodium pentobarbital (25 mg/kg) で静脈麻酔し, gallamine triethiodide (2 mg/kg, iv) によって非動化したのち気管挿管し呼吸数15-20回/分, 一回換気量 15 ml/kg で調節呼吸を行った。右大腿動脈と外頸静脈にポリエチレンチューブを挿入留置し, 圧トランスデューサーに接続して体血圧 (MBP) および中心静脈圧 (CVP) をそれぞれ連続的に記録した。また右大腿静脈にも補液ならびに薬剤投与のためにポリエチレンチューブを挿入した。左第Ⅱ肋間で開胸し, 星状神経節から下行する心臓交感神経枝を周辺組織より剥離した。さらに左側脊椎に沿って後腹膜の経路で, 左腎動脈に沿った腎臓交感神経を周囲組織より剥離した。また腹側腹膜を横隔膜脚部近くで切開し, 総肝動脈に沿う肝交感神経を剥離した。さらに副腎の被膜に入り込

\*信州大学医学部第二生理学教室

む副腎交感神経枝および脾動脈に沿う脾臓交感神経を剥離した。剥離したそれぞれの各交感神経は末梢側を挫滅したのち、白金双極電極に装着し交感神経活動を導出測定した<sup>6,12)</sup>。各交感神経活動は生体電気用増幅器で増幅し、全波整流したのち、積分回路(時定数2.0秒)を介して積分波形を記録紙上に描記した。交感神経活動は各実験群において低血圧を誘発する前のレベルを基準値とした百分率で示した。実験は調圧神経を温存した動物と両側頸部の迷走神経を切離した動物において以下の実験群で検討した。

1) 出血群

ヘパリン(500単位/kg, iv)を投与した後、大腿動脈に挿入したカテーテルを用いて急速に脱血することによって平均体血圧を50 mmHgに低下させ、この低血圧状態を10分間維持した群。

2) 心タンポナーデ群

左開胸ののち心外膜腔内にポリエチレンチューブを挿入留置したのち、平均体血圧が50 mmHgに低下するまで37°Cの生理食塩水を、毎分20 mlのスピードで注入し、10分間にわたって低血圧状態を維持した群。

また、10分間の低血圧状態が持続した場合の圧受容器反射感度に及ぼす低血圧負荷の影響については次の実験群で検討した。

3) 下大静脈閉塞群

横隔膜直上の下大静脈周囲に留置した閉塞ループを用いて下大静脈を閉塞し、平均体血圧を10分間にわたって50 mmHgに維持した前後の圧受容器反射の反射感度を検討した。圧受容器反射の感度の評価には10分間の低血圧負荷前と解除、5分後、10分後および15分後に30秒間の下大静脈を閉塞することによって体血圧を50 mmHgに低下させた際の交感神経活動の反射性反応の増加分

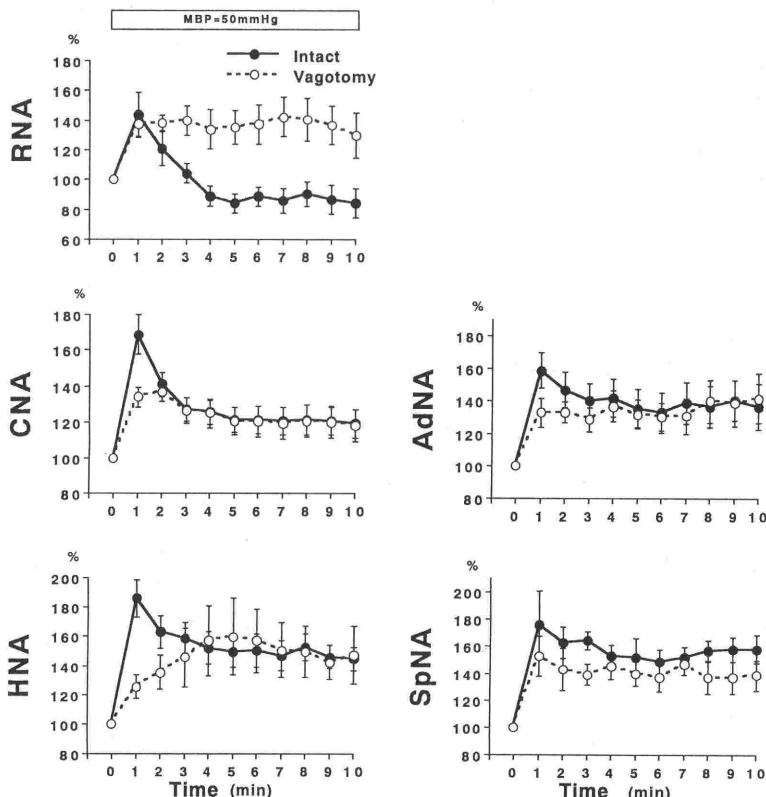


Fig. 1 Time course of changes in sympathetic nerve activities of the kidney (RNA), heart (CNA), liver (HNA), adrenal gland (AdNA) and spleen (SpNA) during hemorrhagic hypotension for 10 min. Intact (closed circle), animals with intact baroreceptors (n=7); Vagotomy (open circle), animals with cervical vagotomy (n=7).

( $\Delta$ SNA) を血圧の低下分 ( $\Delta$ MBP) で除すことによって  $\Delta$ SNA/ $\Delta$ MBP を求めた。

また圧受容器反射能の時間的変化に対するバゾプレッシンの影響を検討するために  $V_1$  受容体遮断剤 (10  $\mu$ g/kg, iv) をあらかじめ静脈内投与し、下大静脈閉塞群と同様に体血圧 50 mmHg を10分間維持したのちの反射感度の時間的経過を検討した。

すべての実験成績は平均値土標準誤差で示した。統計学的有意差検定は一元配置分散分析と Duncan あるいは Tukey の多重比較検定を用い、危険率5%以下で統計学的に有意差があると判定した。

## 結 果

図1には出血性低血圧時の各臓器の交感神経活動の成績を示している。脱血直後より各臓器の交感神経活動は著しく上昇した。その後、腎交感神経活動 (RNA) は出血前値に比べて有意に低下するとともに、RNA の低下程度ほどではないにしても心臓交感神経活動 (CNA)、肝臓交感神経活動 (HNA)、副腎交感神経活動 (AdNA)、さらに脾臓交感神経活動 (SpNA) も出血前値に向かって抑制を示した。しかし、これらの交感神経活動は時間経過とともに低下するといえども、出血前値に比べて有意に高いレベルであった。また低血圧が持続しているにもかかわらず交感神経活動が時間経過とともに抑制される反応は頸部迷走神経を切離した実験群では消失した。

図2では心タンポナーデの各臓器の交感神経活動の成績を示している。脱血による低血圧の場合と同じように各交感神経活動は、MBP の低下とともに急激に増加し、その後 RNA は対照値に比べて有意に低下した。一方、迷走神経切離後には、この RNA の低下反応は消失した。図2の上段には CVP および心外膜腔圧 (PCP) の変化を示した。

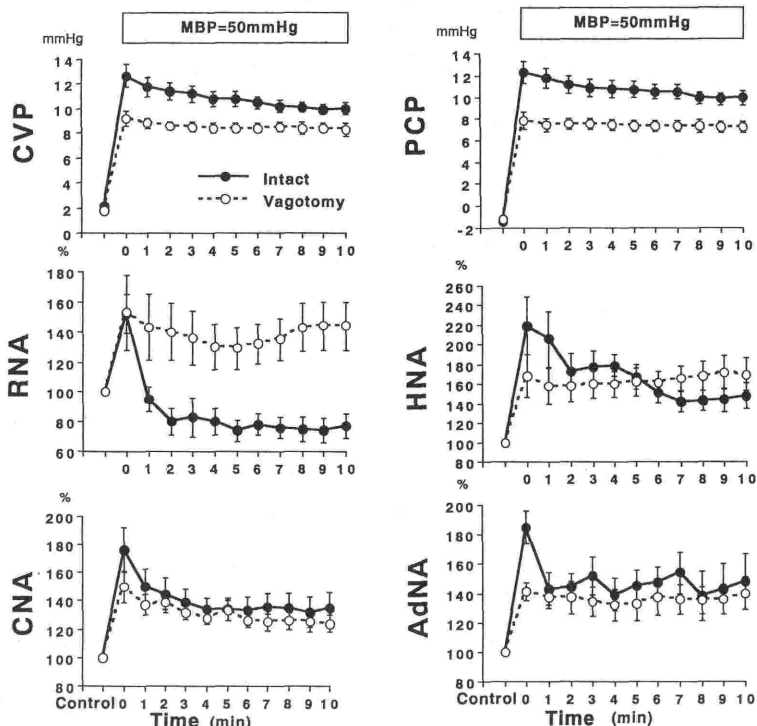
図3には下大静脈閉塞群の成績を示している。圧受容器反射感度 ( $\Delta$ SNA/ $\Delta$ MBP) は10分間の低血圧を負荷する前の値に対する比率で示した。圧受容器のすべての交感神経活動に対する反射感度は10分間の下大静脈閉塞によって誘発した低血圧を解除した5分後では、負荷前に比べて有意に低下していた。また、解除10分後、15分後と時間が

経過するに従って元のレベルに回復した。MBP は下大静脈閉塞解除5分後にはすでに低血圧発生前値に回復していた。一方、迷走神経を切離すると神経を温存した対照群で認められた10分間の低血圧負荷後の圧受容器反射感度の低下は出現しなかった。さらに  $V_1$  受容体遮断剤を前投与した後に10分間の低血圧を負荷しても圧受容器反射感度には有意な変化は認められなかった。

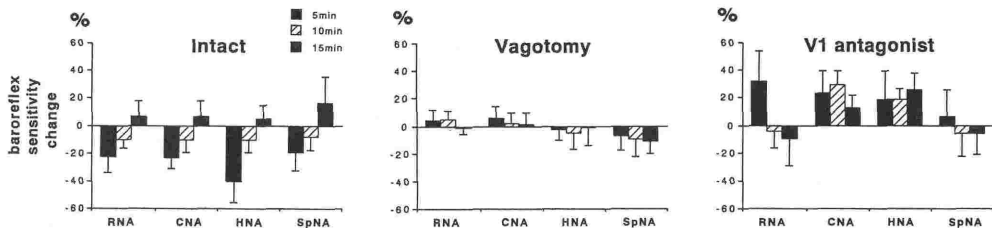
## 考 案

低血圧時の反射性交感神経反応に対する求心性迷走神経の役割を明らかにする目的で、麻酔下雑種成犬において出血および心タンポナーデさらに下大静脈閉塞により体血圧を 50 mmHg に低下させた際の腎臓、心臓、肝臓、副腎、および脾臓の遠心性交感神経活動の反応を検討した。その結果、交感神経応答には支配臓器によって差異が出現した。すなわち、低血圧の初期には全ての臓器の交感神経活動で増加反応が出現する一方、時間が経過するとともに RNA は対照値以下に低下した。しかし、他の HNA, CNA, AdNA さらに SpNA は対照値に比べて有意に高いレベルを維持した。また、迷走神経切離後には低血圧発直後の交感神経活動の亢進反応は調圧神経が温存されていた動物に比べて HNA, AdNA, CNA の亢進程度は小さく、低血圧の初期の交感神経の亢進反応には求心性迷走神経を介する低圧系圧受容器が動脈系圧受容器の作用と相加的に作用していることが示された。さらに迷走神経切離後には、対照群で認められた出血後の急激な交感神経活動の亢進に続く抑制反応は消失し、求心性迷走神経を介する抑制機序が作働することが示唆された。

低血圧の初期に求心性迷走神経が反射性交感神経活動の亢進反応に関与している機序としては、心房などに存在する心肺受容器が脱血による血液量減少によって求心性迷走神経を介して動脈系圧受容器からの入力とともに、交感神経出力抑制機構を相加的に抑制しているものと思われる。すなわち出血時には、静脈還流量の減少によって中心静脈圧の低下や体血圧の低下などによって動脈系圧受容器や心肺受容器の伸展度が減弱し、反射性に交感神経活動が亢進することによって血液量減少状態や低血圧状態から生体を保護する代償反応が出現している。一方、心タンポナーデでは出血



**Fig. 2** Time course of changes in sympathetic nerve activities of the kidney (RNA), heart (CNA), liver (HNA) and adrenal gland (AdNA) during cardiac tamponade-induced hypotension for 10 min. Intact (closed circle), animals with intact baroreceptors (n=15); Vagotomy (open circle), animals with cervical vagotomy (n=8).



**Fig. 3** The changes in baroreflex sensitivity of RNA, CNA, HNA, and SpNA after systemic hypotension for 10 min due to occlusion of inferior vena cava. Intact, animals with intact baroreceptors (n=5); Vagotomy, animals with cervical vagotomy (n=5). V1 antagonist, animals pretreated with vasopressin receptor (V<sub>1</sub>) antagonist (10 μg/kg) (n=5).

時とは対照的に中心静脈圧は上昇する。しかし、同時に心外膜腔圧も上昇するために心肺受容器の伸展性に直接に影響を与えると思われる壁内外圧差は低下する。そのために心タンポナーデによる低血圧時にも圧受容器に対する伸展度は減少し、出血時と同じような交感神経反応が出現したものと思われる<sup>12)</sup>。

求心性迷走神経の入力によって腎交感神経活動が抑制されやすいことは心臓壁からの求心性迷走神経を電気刺激した場合<sup>7)</sup>あるいは迷走神経を切離した場合<sup>8)</sup>に腎血流量の変化が骨格筋や下肢のそれに比べて大きいことが知られている。本研究でも低血圧時に求心性迷走神経を介した腎交感神経活動の抑制効果が他の交感神経活動に比べて著しいことを示した。このような交感神経活動の求心性迷走神経を介する抑制機序の生理学的意義として、静脈還流量の低下にともなって左心室の拡張期充満容積が極度に低下するために、収縮時に左心室が変形し、左室壁に分布している無髄のC線維神経終末が賦活されることが考えられる<sup>13)</sup>。その結果として血液量減少状態と低血圧状態を回避するために出現した初期の交感神経活動の亢進状態を体血圧 50 mmHg での心血管系の円滑な作動を維持するための新たな調節系が再構築される可能性を示しているといえる。

このような新たな調節系が再構築される機序について求心性迷走神経ならびに体液性因子の関与について検討した。下大静脈閉塞によって体血圧を 50 mmHg で10分間維持したのち、閉塞を解除すると、体血圧が閉塞前値に回復しているにもかかわらず圧受容器反射の感度は低下しており、解除15分後には低血圧を負荷する前の反射感度に回復することを本研究で示した。また、頸部迷走神経を切離するとこの圧受容器反射感度の一過性の低下は認められず、求心性迷走神経が関与していることが推察された。下大静脈閉塞によって誘発した低血圧状態で求心性迷走神経を介して神経性に分泌される体液性因子の関与の可能性が推察されるものである。心肺受容器からの求心性迷走神経線維を介して視床下部一下垂体後葉系から分泌されるバゾプレッシンが抑制される<sup>15)</sup>ことや、出血などの低血圧時にはバゾプレッシンの分泌が高まる<sup>10)</sup>ことが知られている。神経性に分泌されたバゾプレッシンがその後の交感神経活動に影響

しているか否かを検討する目的で、本研究では V<sub>1</sub> 受容体拮抗剤を前投与することで下大静脈閉塞によって起こる低血圧時の反射性応答を検討した。その結果、V<sub>1</sub> 受容体前投与することによって下大静脈閉塞によって起こる低血圧の解除後の圧受容器反射感度の抑制反応が阻止された。この実験成績は、10分間の低血圧の期間中に求心性迷走神経を介して下垂体後葉からバゾプレッシンが分泌され<sup>9)</sup>、分泌されたバゾプレッシンが中枢神経を含む圧受容器反射経路上で作用することによって、静脈還流量の減少や血圧低下に対する体液性因子による血管系への直接作用による代償効果の増加分を、交感神経応答を抑制することによって生体の延命にとって合目的な新たな調節系を再構築しているものと推察される。

交感神経活動に対する圧受容器反射に及ぼすバゾプレッシンの効果については Imaizumi と Thames<sup>3)</sup> は麻酔下の兎をもちいて報告している。バゾプレッシンを静脈内に投与すると腎交感神経活動のレベルが低下し、さらに昇圧剤である phenylephrine および降圧剤である nitroglycerin を投与して血圧変化をおこした際の交感神経活動の反射感度は、バゾプレッシン投与前に比べて低下することを示した。そのような結果から、彼らはバゾプレッシンは圧受容器の反射感度を抑制すると結論した。このようなバゾプレッシンの圧反射感度の抑制効果については覚醒下の兎でも認められている<sup>1,9)</sup>。本研究の成績と一致するものと考えられる。しかし、バゾプレッシンによる圧受容器の反射感度に対する作用については上述の成績と逆の報告もある。麻酔あるいは無麻酔の兎においてバゾプレッシンを静脈内投与すると血圧が上昇するとともに腎交感神経活動の低下がみられる。その際の交感神経活動の低下程度は phenylephrine によって同程度の血圧上昇を誘発した際の腎交感神経活動の低下程度に比べて大きいことより、バゾプレッシンは圧受容器反射を亢進させると結論されてきている<sup>2,11,14)</sup>。これらの実験成績は反射系での反射感度を評価する際の setpoint の変化を考慮していないために発生した解釈上の問題点といえる<sup>5)</sup>。バゾプレッシン投与によって基準血圧が上昇するために set-point が移動したために見かけ上の圧受容器の反射感度(交感神経活動の減少分/血圧上昇分)は増加し

たものと思われる。最近、上述の結論を報告した研究者らによってその解釈上の誤りが訂正されてきている<sup>9)</sup>。

## ま と め

求心性迷走神経は低血圧時の初期においては、交感神経活動を亢進させる方向に作用し、血圧の低下が持続すると、交感神経活動はそれぞれの臓器機能の特異性にもとづいて抑制されるように作働することが示唆された。また、低血圧が持続すると神経性の心血管系調節機構は低血圧時に起こる神経性入力によって分泌されるバズプレッシンなどの体液性因子によって、新たな調節系を再構築される可能性を示した。

## 文 献

- 1) Bishop, V. S., Hasser, E. M., Nair, V. C.: Baroreflex control of renal nerve activity in conscious animals. *Circ. Res.* **61**(Suppl. I):I 76-I 81, 1987.
- 2) Hasser, E. M., Dicarlo, S. E., Applegate, R. J. et al.: Osmotically released vasopressin augments cardiopulmonary reflex inhibition of the circulation. *Am. J. Physiol.* **254**:R815-R820, 1988.
- 3) Imaizumi, T. and M. D. Thames.: Influence of intravenous and intracerebroventricular vasopressin on baroreflex control of renal nerve traffic. *Circ. Res.* **58**:17-25, 1986.
- 4) Karim, F. C., Kidd, C., Malpus, C. M., et al.: The effects of stimulation of the left atrial receptors on sympathetic efferent nerve activity. *J. Physiol. Lond.* **227**:243-260, 1972.
- 5) Kent, B. B., Dran, J. W., Blumenstein, B., et al.: A mathematical model to assess changes in the baroreceptor reflex. *Cardiology* **57**:295-310, 1972.
- 6) Koyma, S., Sawano, F., Matsuda, Y., et al.: Spatial and temporal differing control of sympathetic activities during hemorrhage. *Am. J. Physiol.* **262**:R579-R585, 1992.
- 7) Little, R., Wennergren, G., and Oberg, B.: Aspects of the central intergration of arterial baroreceptor and cardiac ventricular receptor reflexes in the cat. *Acta. Physiol. Scand.* **93**: 85-86, 1975.
- 8) Mancica, G., Shepherd, J. T., and Donald, D. E.: Role of cardiac, pulmonary and cardiac mechanoreceptors in the control of hind-limb and renal circulation in dogs. *Circ. Res.* **37**:200-208, 1975.
- 9) Nishida, Y and Bishop, V. S.: Vasopressin-induced suppression of renal sympathetic outflow depends on the number of baroreceptor inputs in rabbits. *Am. J. Physiol.* **263**:R1187-R1194, 1992.
- 10) Share, L.: Vascular volume and blood level of antidiuretic hormone. *Am. J. Physiol.* **202**:791-794, 1962.
- 11) Sharabi, F. M., Guo, G. B., Abboud, F. M., et al.: Contrasting effects of vasopressin on baroreflex inhibition of lumbar sympathetic nerve activity. *Am. J. Physiol.* **249**:H922-H928, 1985.
- 12) Shibamoto, T., Hayashi, T., Jr., Saeki, Y., et al.: Differential control of sympathetic outflow to kidney, heart, adrenal gland, and liver during systemic hypotension induced by cardiac tamponade in anesthetized dogs. *Circ. Shock* **39**: 114-120, 1993.
- 13) Thoren, P.: Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **86**:2-94, 1979.
- 14) Undesser, K. P., Hasser, E. M., Haywood, J. R., et al.: Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex function in conscious rabbits. *Circ. Res.* **56**:410-417, 1985.
- 15) Thames, M. D. and Schmid, P. G.: Cardiopulmonary receptors with vagal afferents tonically inhibits ADH release in the dog. *Am. J. Physiol.* **237**:H299-H304, 1979.

## Role of vagal afferents in the neural control of circulation during systemic hypotension.

Toshishige Shibamoto and Shozo Koyama

Department of Physiology, Division 2,  
Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano 390.

Sympathetic outflow to the kidney, heart, liver, adrenal gland and spleen was measured by a direct multifiber and simultaneous recording during systemic hypotension of 50 mmHg for 10 min. Sustained hypotension was induced by hemorrhage, occlusion of the vena cava inferior and cardiac tamponade in anesthetized dogs with and without vagotomy. At an initial stage of hypotension all measured nerve activities equivocally increased followed by sympathoinhibition. This sympathoinhibition was mediated by vagal afferents. Vagal afferents also participated summatively in the initial increases in sympathetic nerve activities, together with arterial baroreflex. In addition, we determined the effect of systemic hypotension of 50

mmHg on the reflex sympathetic responsiveness to changes in blood pressure. Baroreflex sensitivity was transiently suppressed within 15 min after releasing systemic hypotension of 50 mmHg for 10 min due to inferior vena cava occlusion. Vagotomy or pretreatment with vasopressin receptor ( $V_1$ ) antagonist abolished this reduction of baroreflex sensitivity. This finding indicates that hypotension causes suppression of baroreflex sensitivity, which may be mediated by neurogenically released vasopressin. Vagal afferents play an important role in the neural regulation of circulation, interacting with effects of humoral factors during systemic hypotension.

**Key Words:** vagal afferents, sympathetic activity, systemic hypotension, baroreflex, vasopressin.