

特集

動脈圧反射の開ループ解析と心不全への応用

川田 徹*, 李 梅花*, 杉町 勝*

はじめに

動脈圧受容器反射系は血圧の恒常性を維持する上で最も重要な負帰還(ネガティブフィードバック)調節系である。動脈圧反射は、血圧を感知して遠心性の交感神経活動を調節する中枢弓(制御部)と、交感神経活動に心血管系が応答し、血圧を決定する末梢弓(被制御部)とに分けて解析できる(図1A)。生理的状态では、動脈圧反射は閉ループ系として動作しているので、血圧が上昇すると動脈圧反射によって交感神経活動が抑制され、血圧が下がる。逆に、血圧が下がると動脈圧反射による交感神経活動の抑制がなくなり、血圧が上昇する。したがって、単に血圧と交感神経活動を測定するだけの観察実験では、両者の入出力関係あるいは因果関係を明らかにすることは難しい。

急性心不全においてはポンプ失調によって血圧

が低下するので、その代償機転として動脈圧反射により交感神経活動が亢進する。この交感神経活動の亢進は、短期的には循環の維持に貢献するが、長期的には心不全を増悪させると考えられている。その一方で、慢性心不全における交感神経活動の亢進の一因として、動脈圧反射の機能低下が考えられている。この慢性心不全における交感神経活動の亢進もまた、ポンプ失調を補うための動脈圧反射の正常な代償機転の結果として説明することはできないだろうか。

多くの研究では動脈圧反射の機能を推定するのに、薬物投与によって血圧を変動させ、交感神経活動や心拍数の応答を調べる方法(フェニレフリン-ニトロプルシッド法)が用いられている。このとき、動脈圧反射系への入力としての血圧の絶対値や血圧の変化速度がそれほど正確に制御されていないことがあり、正常群と病態群とで入力条件

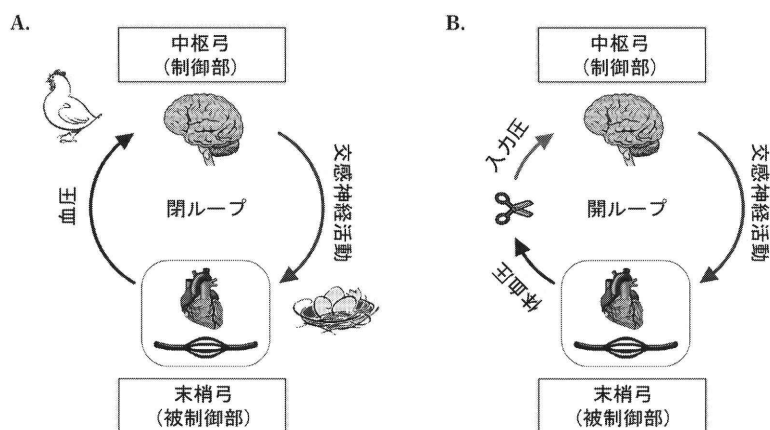


図1 動脈圧受容器反射系の模式図

動脈圧反射系は中枢弓(制御部)と末梢弓(被制御部)に分けて解析できる。生理的条件下では動脈圧反射系は閉ループ系として動作しているが(A), 入出力関係を明らかにするには開ループ実験(B)が必要である。

*国立循環器病研究センター循環動態制御部

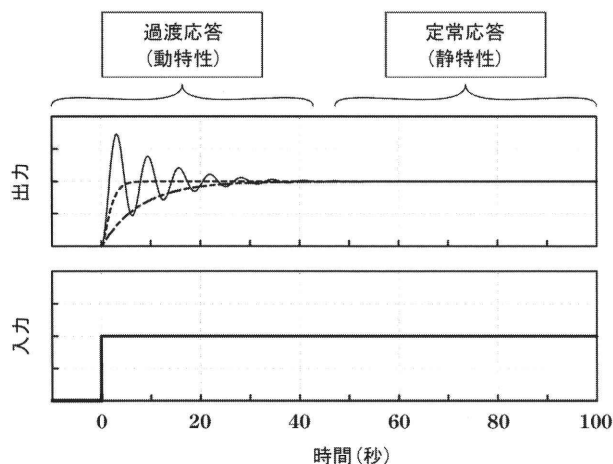


図2

システムの特性を記述するには、定常応答だけでなく、過渡応答を解析する必要がある。

が同じとはいいたいことがある。したがって、心不全における動脈圧反射の機能低下は、単に正常群と心不全群における入力条件の違いを反映しているだけかもしれない。また、この方法では、便宜的に血圧を入力値として使うので、動脈圧反射の末梢弓の機能や、圧反射ループ全体の機能を評価することはできない。さらに、閉ループ状態で薬物を投与したときの血圧変化は、薬物による直接の血圧変化に、動脈圧反射を介する血圧変化が重畳されたものであるから、みかけの血圧変化から動脈圧反射系への外乱を定量化することはできないという欠点もある。

これらの問題を回避するために、我々は動脈圧受容器領域を体循環系から分離する開ループ実験を行った(図1B)。開ループ状態では、動脈圧受容器に加わる入力圧と交感神経活動の関係から中樞弓の特性を、交感神経活動と体血圧の関係から末梢弓の特性を同定することが可能である。また、開ループ実験法では、入力圧を自在に制御できるので、同一の入力条件で正常群と病態群を比較できることになる。

正常ラットと慢性心不全ラットにおける動脈圧反射の静特性の比較

A. システムの特性

システムの特性は大きく動特性と静特性に分けて記述できる。ステップ入力に対する応答を模式的に示すと、出力が定常値に達するまでの応答の

時間変化(過渡応答)はシステムの動特性で決定され、定常応答はシステムの静特性で決定される。図2に示すように、同じ定常応答を示すシステムであっても、その過渡応答は異なる場合がある。動脈圧反射の全体像を把握するには、定常応答の解析だけでなく、過渡応答の解析も必要である。

B. 実験方法と実験記録

実験には Sprague-Dawley 系のラットを用いた。心筋梗塞作成後 100~200 日の慢性心不全ラット 7 匹と、正常ラット 12 匹を対象として、 α クロラロース+ウレタン麻酔下に急性実験を実施した¹⁾。大腿動脈よりカテーテルを挿入して、体血圧を測定した。両側の頸動脈洞を体循環系から分離して²⁾、頸動脈洞内圧をサーボポンプを用いて制御した。頸動脈洞圧反射系以外の反射系の影響を除外するために、大動脈減圧神経と迷走神経は頸部で切断した。後腹膜的に内臓交感神経の節後線維に到達し、記録電極を装着して、交感神経の電気活動を記録した。

図3は実験記録の一例である。左側が正常ラット、右側が慢性心不全ラットである。頸動脈洞に階段状の入力を加え、交感神経活動、体血圧、心拍数の変化を記録した。正常ラットにおいて頸動脈洞内圧を上昇させると、動脈圧反射により交感神経活動が抑制され、体血圧、心拍数が低下するのが分かる。心不全ラットにおいても同様の反応がみられるが、体血圧の応答幅は正常ラットに比べて小さい。各ステップの入力圧を 60 秒間一定に

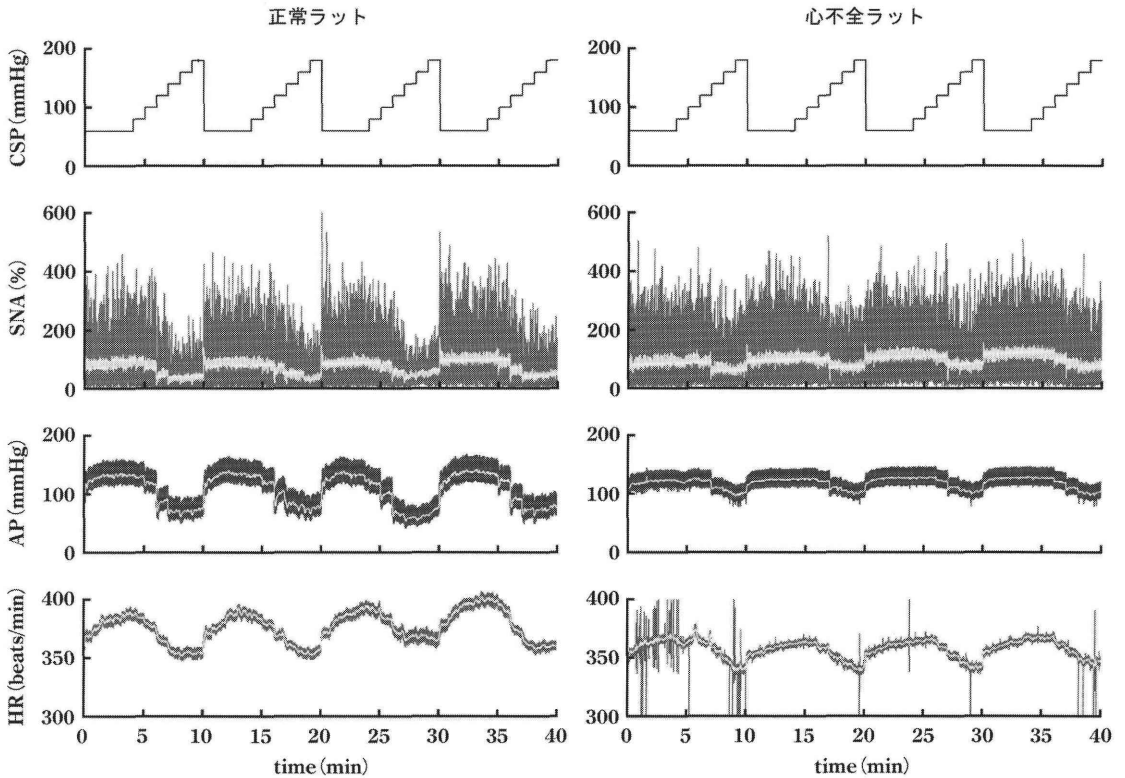


図3 動脈圧反射系の静特性を求めめるための実験記録

頸動脈洞内圧(CSP)に階段状の圧入力を加えると、交感神経活動(SNA)、体血圧(AP)、心拍数(HR)が階段状に低下する。

保ち、最後の 10 秒間の平均値から定常応答を推定した。なお、交感神経活動については、実験終了時に神経節遮断薬ヘキサメソニウムを投与した後にノイズレベルを測定して、その値を 0 とした。また、入力圧を 60mmHg に保ったときの最後の 10 秒間の平均値を 100% とした。

C. 動脈圧反射の静特性

実験データを元に、横軸に入力圧、縦軸に体血圧をプロットすると、圧反射ループ全体の開ループ静特性が得られる(図4 上段)。入力圧が上昇すると、体血圧はシグモイド曲線状に低下する。正常群と心不全群を比較すると、心不全では低い入力圧に対して体血圧が上昇しにくく、高い入力圧に対して体血圧が低下しにくくなっている。高頻度心臓ペースングによるイヌの心不全モデルにおいても、同様の結果が報告されている³⁾。

次に、横軸に入力圧、縦軸に交感神経活動をプロットすると、中枢弓の開ループ静特性が得られる(図4 中段)。中枢弓は入力圧の上昇につれて、

交感神経活動がシグモイド曲線状に低下する非線形な性質を示した。交感神経活動の最大値を 100% としたとき、心不全では高い入力圧に対して交感神経活動が抑制されにくくなっている。したがって、心不全において、高い入力圧に対して体血圧が十分に低下しない理由の一つは、交感神経活動の抑制が不十分であるからと解釈できる。しかし、心不全においても中枢弓のシグモイド曲線の傾きの最大値はあまり低下していない。

続いて、横軸に交感神経活動、縦軸に体血圧をプロットすると、末梢弓の開ループ静特性が得られる。末梢弓は交感神経活動の上昇に従って、体血圧がほぼ直線的に上昇する線形な性質を示した。つまり、圧反射全体の開ループ静特性が示すシグモイド曲線状の非線形特性は、ほとんど中枢弓の特性に由来すると考えられる。心不全でも末梢弓はほぼ直線的であるが、その傾きは正常に比べて小さい。したがって、心不全における圧反射全体の静特性において、体血圧が十分に上昇しない理

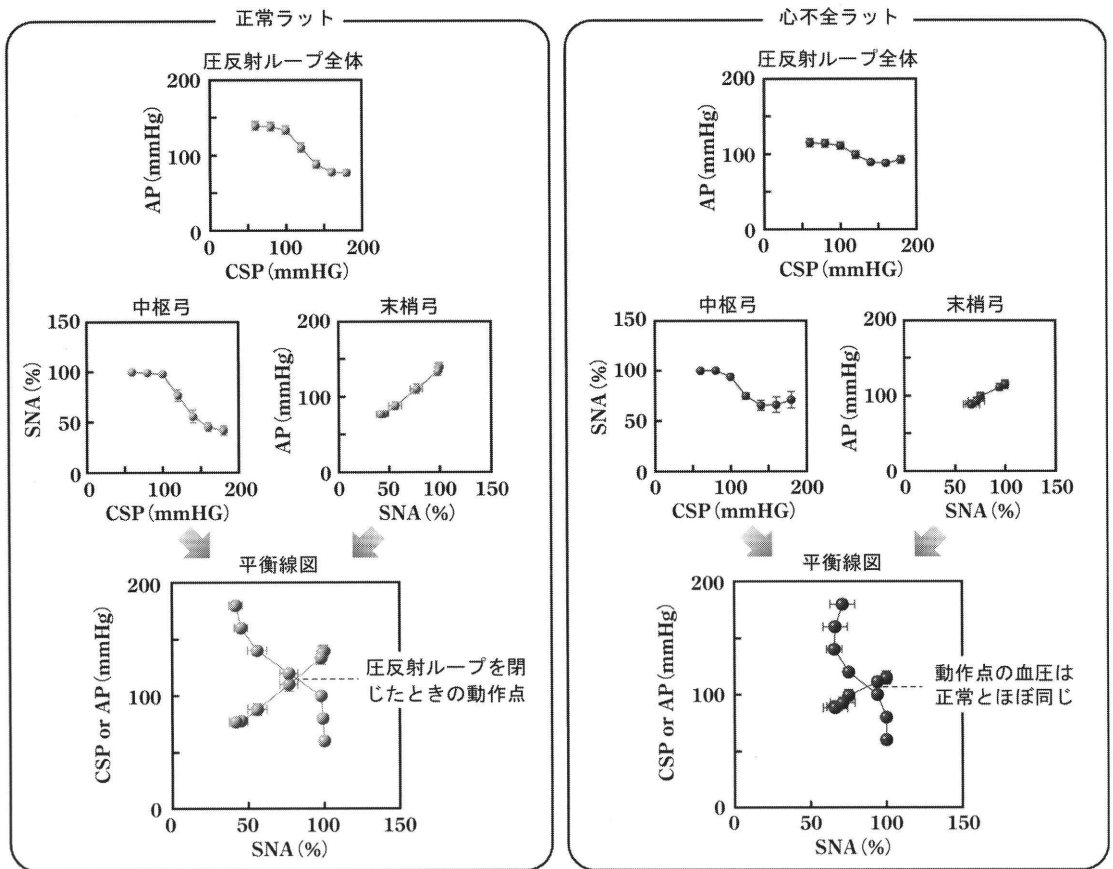


図4 動脈圧反射系の静特性と平衡線図
 CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧

由の一つは、交感神経活動に対する心血管応答が低下しているからと解釈できる。

さて、交感神経活動を横軸に、入力圧または体血圧を縦軸にとって、中枢弓と末梢弓を重ね描きすると、動脈圧反射の平衡線図が得られる(図4下段)^{4,5)}。動脈圧反射を閉ループにしたときの動作点は、平衡線図上、中枢弓と末梢弓の交点で記述できる。正常群と心不全群を比較すると、動作点の血圧は心不全で低いものの、それほど大きな違いはない。また、動作点における交感神経活動については、我々の記録方法では個体間の絶対電位のばらつきが大きく、絶対電位を正常群と心不全群とで比較することは困難であった。

D. 平衡線図の正規化

交感神経活動の絶対値比較の問題を解決するために、末梢弓の傾きを元に平衡線図を正規化することを試みた。Feng らの研究によると⁶⁾、心筋梗

塞後8週のラットにおいて全脊髄破壊(pithing)を施し、刺激頻度を変えながら交感神経節前線維を全刺激したところ、心不全における血圧応答の傾きは正常に比べて約70%であった。また、投与量を変えながら外因性にフェニレフリンを静脈投与したところ、心不全における血圧応答の傾きは正常に比べて約50%であったことが報告されている。

上記の情報を元に、心不全における末梢弓の傾きが、仮に正常の50%になるように平衡線図を描き直してみたのが図5である。動作点の体血圧は正常で117mmHg、心不全で106mmHgであり、動作点の交感神経活動は正常で81%、心不全で124%となった。このように正規化した平衡線図をみても、心不全では交感神経活動が亢進(右にシフト)しており、高い入力圧において交感神経活動が抑制されにくくなっていることが分かる。その一方で、入力圧の変化に対する交感神経活動の応答

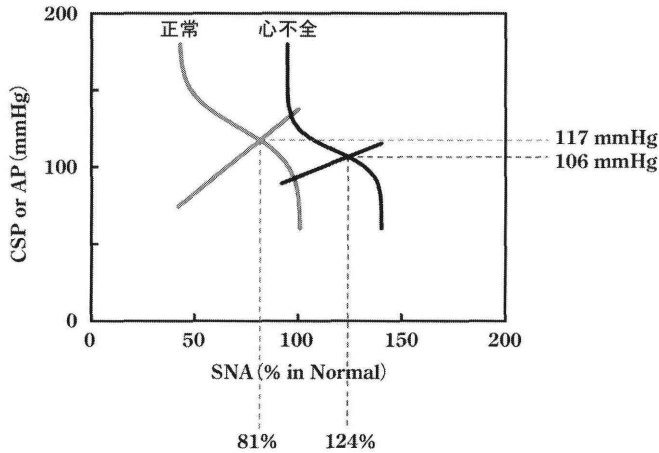


図5 心不全における末梢弓の傾きが正常の50%になるように横軸を調整した平衡線図
 CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧.

の最大の傾き(中枢弓の最大ゲイン)は、心不全でも保たれているか、むしろ正常よりも増大していると考えられる。

正常ラットと慢性心不全ラットにおける動脈圧反射の動特性の比較

A. 実験方法及び解析方法

動脈圧反射系の動特性を調べるために、我々は工学領域で広く用いられるガウス白色雑音法を利用した⁷⁾。頸動脈洞に平均 120mmHg、標準偏差 20mmHg、切り替え時間 500ms のガウス白色雑音を加えて、交感神経活動、体血圧、心拍数の変化を記録した。得られたデータを 10Hz に再サンプリングした後、1,024 点のセグメントに分けて、各セグメントごとに直線トレンドを除いた後、ハニング窓をかけて高速フーリエ変換を行った。12セグメントのアンサンブル平均から入力のパワースペクトル $S_{xx}(f)$ 、出力のパワースペクトル $S_{yy}(f)$ 、入出力のクロススペクトル $S_{yx}(f)$ を求め、次の式から伝達関数 $H(f)$ を計算した^{7,8)}。

$$H(f) = \frac{S_{yx}(f)}{S_{xx}(f)}$$

伝達関数は複素数値であり、その実数部を $H_R(f)$ 、虚数部を $H_I(f)$ で表わすと、周波数ごとのゲイン $Gain(f)$ と位相 $Phase(f)$ は次のように計算される。

$$Gain(f) = \sqrt{H_R(f)^2 + H_I(f)^2}$$

$$Phase(f) = \tan^{-1} \frac{H_I(f)}{H_R(f)}$$

また、次の式から入出力の線形性の指標であるコヒーレンス $Coh(f)$ を計算した。

$$Coh(f) = \frac{|S_{yx}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}$$

コヒーレンスは 0 から 1 の範囲の値をとり、コヒーレンスが 1 のとき、出力は入力との線形結合で完全に説明できる。コヒーレンスが 0 のときは、出力は入力で説明できないことを示す。

B. 正常ラットの伝達関数

図6 は正常ラットの伝達関数である。横軸に周波数、縦軸にゲインをプロットすると、中枢弓は入力周波数が高くなるにつれてゲインが大きくなる性質(微分特性)を示した。中枢弓の位相は最低周波数で $-\pi$ ラジアンを示し、中枢において入出力が反転することを意味する。一方、末梢弓は入力周波数が高くなるにつれてゲインが低下する性質(ローパス特性)を示した。末梢弓の位相は最低周波数で 0 ラジアンに漸近しており、交感神経活動の増加に対して体血圧が上昇することを意味する。

中枢弓のステップ応答(図6 下)では、圧入力に対して交感神経活動は負の応答を示し、入力開始直後の 0.3 秒あたりに負のピーク値を示した。一方、末梢弓のステップ応答では、交感神経活動の変化に対して血圧は緩やかに上昇し、約 30 秒で定常応答に達した。

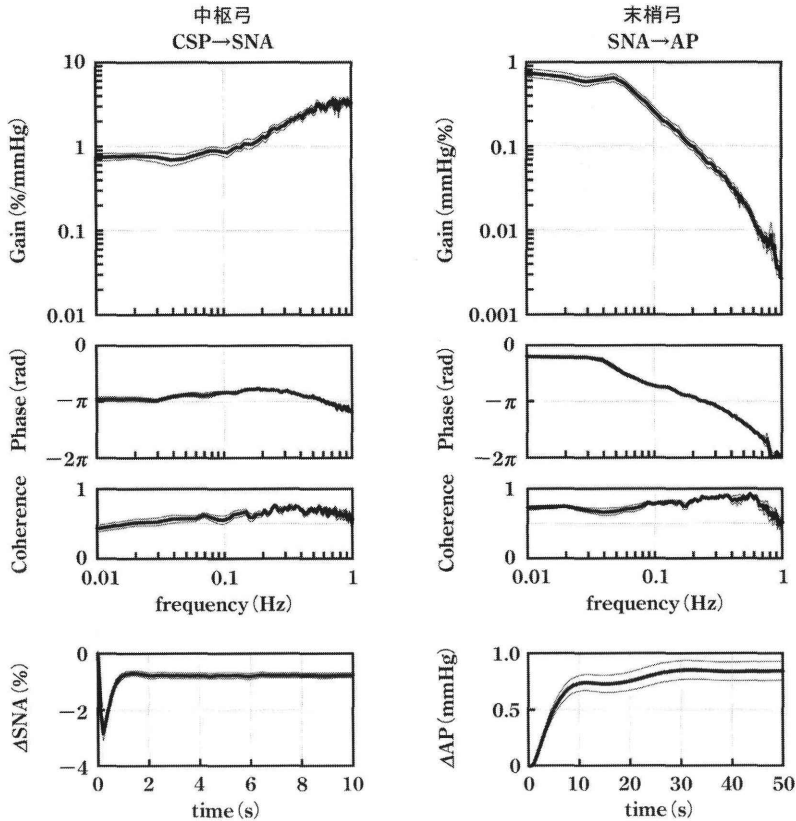


図6 正常ラットの動脈圧反射の中枢弓と末梢弓の動特性(伝達関数とステップ応答)
 CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧. 太線: 平均値, 細線: 平均値±標準誤差.

ここで、中枢弓が単に信号を反転するだけではなく、高い入力周波数における信号を増強している意義について、シミュレーションを用いて考察してみた。動脈圧反射の中枢弓の伝達関数は、次の式でうまくモデル化できる(図7左上)。

$$H_N(f) = K_N \frac{1 + \frac{f}{f_{c1}} j}{\left(1 + \frac{f}{f_{c2}} j\right)^2} \exp(-2\pi f j L_N)$$

K_N は周波数 f が 0 に漸近したときのゲイン、 f_{c1} と f_{c2} は右上がりの性質の始まりと終わりを規定する折点周波数、 L_N は無駄時間、 j は虚数単位である。

また、動脈圧反射の末梢弓の伝達関数は、次の式でモデル化できる(図7右上)。

$$H_P(f) = K_P \frac{1}{1 + 2\zeta \frac{f}{f_n} j - \left(\frac{f}{f_n}\right)^2} \exp(-2\pi f j L_P)$$

K_P は周波数 f が 0 に漸近したときのゲイン、 f_n はローパスの始まりを規定する周波数(2次遅れ系の自然周波数)、 ζ は2次遅れ系の減衰係数、 L_P は無駄時間、 j は虚数単位である。

いったん $H_N(f)$ と $H_P(f)$ が決まると、閉ループ状態にしたときのシステムの応答をシミュレーションできる。 K_N と K_P の値は入力したガウス雑音の平均値と振幅に依存するので^{1,9)}、簡単のために $K_N = K_P = 1$ とし、外乱 ΔD を加えたときの体血圧の変化 ΔAP をシミュレーションした(図7下)。-20mmHgの外乱を時刻0で加えたとき、動脈圧反射によって数秒以内に外乱が圧縮される。ここで、中枢弓の微分特性を無くしたシミュレーションを行うと、体血圧の戻りが遅くなる。つまり、微分特性の存在によって、血圧応答が高速化していることが分かる¹⁰⁾。現実の動物実験では中枢弓の微分特性を自在に操作することはできないが、シミュレーションを用いた仮想実験を行うことで、中枢弓の意義を明らかにすることができた。

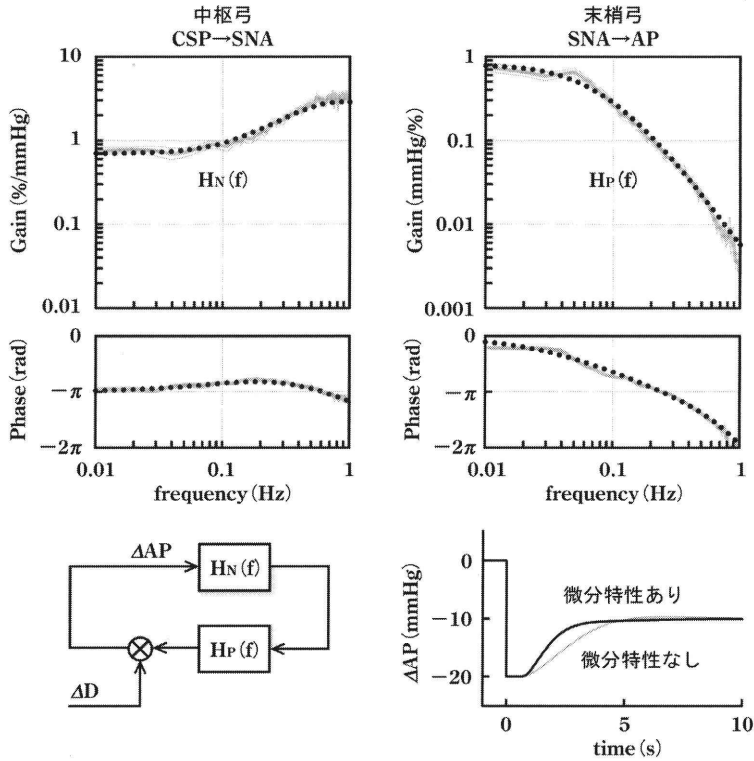


図7 正常ラットの動脈圧反射の中枢弓と末梢弓の伝達関数とそのモデル

CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧, $H_N(f)$: 中枢弓の伝達関数のモデル, $H_P(f)$: 末梢弓の伝達関数のモデル, ΔD : 外乱. 太線: 平均値, 細線: 平均値±標準誤差.

C. 心不全ラットの伝達関数

図8は心不全ラットの伝達関数と、それをモデル化したものである。心不全においても、中枢弓は入力周波数が高くなるほどゲインが大きくなる微分特性を示した。心不全の末梢弓はローパス特性を示したが、正常に比べて低い入力周波数におけるゲインが著明に低下していた。仮に心不全の圧反射ループ全体のゲインが正常の半分程度であるとして、外乱 ΔD を加えたときの体血圧の変化 ΔAP をシミュレーションしたものが図8下である。心不全においても、中枢弓の微分特性を無くすると、血圧の戻りが遅延することが分かる。したがって、心不全においても中枢弓による血圧応答の高速化機構は保たれていると言える。

静特性と動特性の統合モデル

動脈圧反射の静特性について、中枢弓はシグモイド曲線状の非線形特性を示し、末梢弓はほぼ直線的な性質を示した(図9左上)。また、動脈圧反

射の動特性について、中枢弓は微分特性を示し、末梢弓はローパス特性を示した(図9右上)。最後に、静特性と動特性を統合した動脈圧反射のモデルを作ることを試みた。

静特性と動特性を統合する最も簡単な方法は、両者を直列に繋げることである。末梢弓については、静特性が線形であることから、静特性が先か、動特性が先かを定めることはできない(どちらが先でも末梢弓全体としてのシステム特性は同じになる)。一方、中枢弓については、静特性がシグモイド曲線状の非線形特性を示すことから、「静特性-動特性」モデルと「動特性-静特性モデル」では中枢弓全体としてのシステム特性が違ってくる。入力条件を変えながら中枢弓のみかけの伝達関数の変化を調べたところ、「動特性-静特性」の並びのほうが、実際の実験結果をうまく説明できることが分かった^{11,12)}。

そこで、図9下のように中枢弓と末梢弓を組み合わせて、動脈圧反射の統合モデルとした。静特

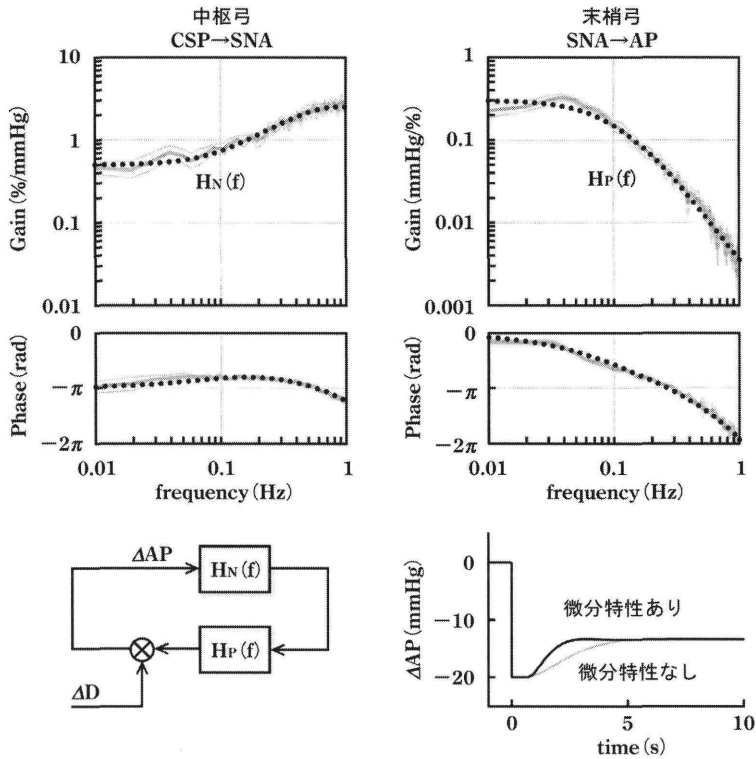


図8 心不全ラットの動脈圧反射の中枢弓と末梢弓の伝達関数とそのモデル

CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧, $H_N(f)$: 中枢弓の伝達関数のモデル, $H_P(f)$: 末梢弓の伝達関数のモデル, ΔD : 外乱. 太線: 平均値, 細線: 平均値±標準誤差.

性によってゲインの絶対値が決まるように、中枢弓および末梢弓の伝達関数は K_N と K_P で除したものを使っている。さらに、脈圧の存在によって動脈圧反射のみかけのゲインが変化することを考慮して¹³⁾、脈圧の代用として振幅 15mmHg (peak-to-peak で 30mmHg)、周波数 5Hz (300 beats/min に相当)の正弦波を加えて、外乱 ΔD に対する血圧応答をシミュレーションした。統合モデルでは、血圧変化ではなく血圧の絶対値をシミュレーションできるようになる。交感神経活動の違いを検討する場合には、交感神経活動の正規化が問題となるが、血圧応答だけを考えるときは、交感神経活動の単位が中枢弓と末梢弓とで相殺されるので、交感神経活動の正規化に拘らず、同じ血圧応答が得られることになる。

図10A, B は外乱として +20mmHg または -20mmHg の圧変化が加わったときの血圧応答を示したものである。心不全ラットでは正常ラットに比べて血圧の戻り幅 (ΔR) が小さい。図10C は、外

乱を -60mmHg から -10mmHg および +10mmHg から +60mmHg まで変化させたときの外乱圧縮率 ($\Delta R/\Delta D$) を示したものである。正常ラットに比べて心不全ラットでは、いずれの方向の外乱に対しても外乱圧縮率が低下している。一方、血圧の戻りが最大の戻り幅の 80% に到達するまでの時間は、正常ラットと心不全ラットで大きな差は無かった (図10D)。ただし、血圧の回復の最初の傾きを絶対値 (mmHg/s) で比較したときは、心不全において傾きが小さくなる¹⁾。

まとめ

正常ラットと心筋梗塞後慢性心不全ラットの頸動脈洞圧反射を、開ループ実験法を用いて比較した。同じ入力条件で比較しても、心不全ラットにおいて、圧反射ループ全体の機能は低下していることが確認された。心不全では高い入力圧に対して交感神経活動が抑制されにくくなっており、アンジオテンシン II を初めとする体液性因子や、心

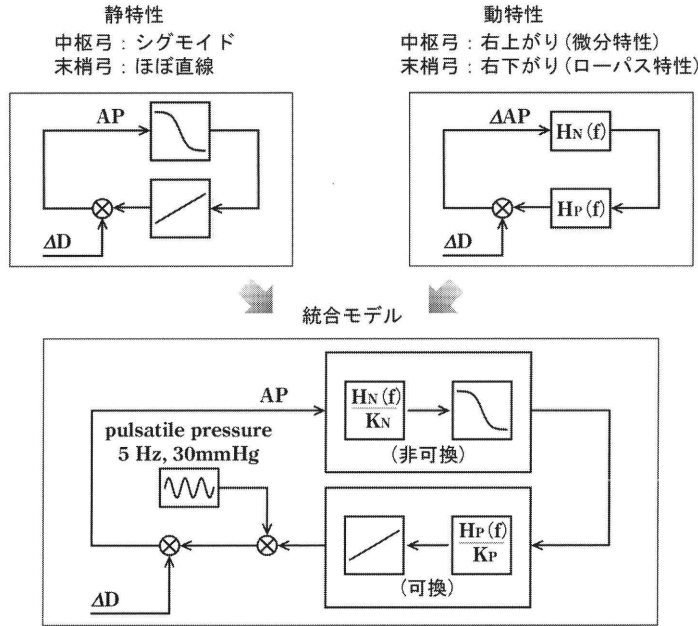


図9 動脈圧反射の静特性および動特性とその統合モデル

$H_N(f)$: 中枢弓の伝達関数のモデル, $H_P(f)$: 末梢弓の伝達関数のモデル, K_N : 中枢弓の伝達関数の定常ゲイン, K_P : 末梢弓の伝達関数の定常ゲイン, ΔD : 外乱, AP: 血圧.

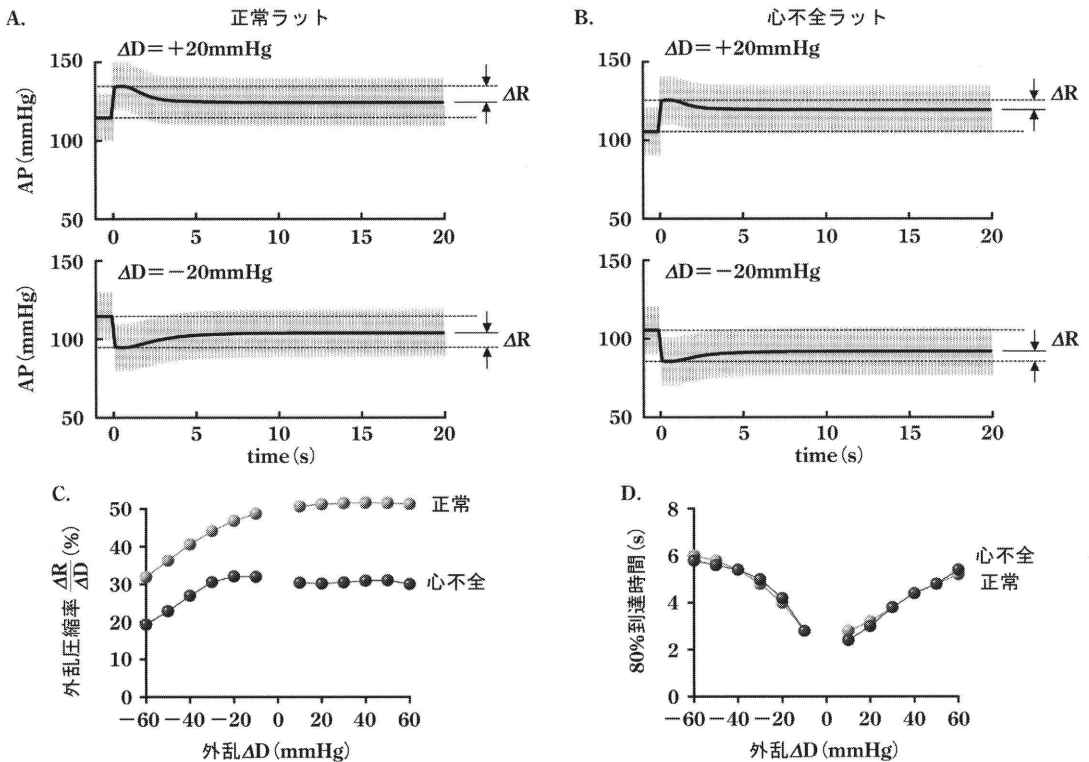


図10 正常ラットと心不全ラットの血圧応答のシミュレーション

+20mmHg(上段)および-20mmHg(下段)の外乱(ΔD)が加わったときの血圧応答. 心不全において血圧の戻り(ΔR)が小さい.

臓からの求心路の影響などにより、中枢性に交感神経の発火が亢進していることが推察された。一方で、入力圧の変化に対する交感神経活動の応答の最大の傾き(中枢弓の最大ゲイン)や、中枢の持つ微分特性は心不全においても保たれていることが示された。これに対して、末梢弓においては、交感神経活動の変化に対する血圧応答が鈍化していた。動脈圧反射の統合モデルを用いたシミュレーションの結果、心不全においては動作点の血圧は保たれているものの、正常に比べて小さな外乱で大きく血圧が変動してしまう傾向があり、血行動態の管理に一段の注意が必要であることが示唆された。

本稿で紹介した一連の研究では、動脈圧反射系の解析を単純化するために、迷走神経を切除した状態で実験を行っている。このため、自律神経の一翼をなす迷走神経が、動脈圧反射による交感神経性の血圧調節にどのように関わっているのかはあまり分かっていない。迷走神経刺激が慢性心不全ラットの生存率を劇的に改善することから¹⁴⁾、今後、心不全における動脈圧反射の異常と迷走神経刺激による治療効果の関連を調べるような研究が待たれる。

文 献

- 1) Kawada T, Li M, Kamiya A, et al: Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *J Physiol Sci* 2010; 60: 283-98.
- 2) Sato T, Kawada T, Miyano H, et al: New simple methods for isolating baroreceptor regions of carotid sinus and aortic depressor nerves in rats. *Am J Physiol* 1999; 276: H326-32.
- 3) Wang W, Brändle M, Zucker IH: Influence of vagotomy on the baroreflex sensitivity in anesthetized dogs with experimental heart failure. *Am J Physiol* 1993; 265: H1310-7.
- 4) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 5) Mohrman DE, Heller LJ: *Cardiovascular Physiology*. 7th ed. a LANGE medical book. New York: McGraw Hill; 2010. p.246-50.
- 6) Feng Q, Sun X, Lu X, et al: Decreased responsiveness of vascular postjunctional alpha1-, alpha2-adrenoceptors and neuropeptide Y1 receptors in rats with heart failure. *Acta Physiol Scand* 1999; 166: 285-91.
- 7) Marmarelis PZ, Marmarelis VZ: *The White Noise Method in System Identification*. In: *Analysis of Physiological Systems*. New York: Plenum; 1978. p.131-221.
- 8) Bendat JS, Piersol AG: *Random Data. Analysis and Measurement Procedures*. 4th ed. New Jersey: Wiley; 2010. p.173-99.
- 9) Bendat JS: *Nonlinear System Analysis and Identification from Random Data*. New York: A Wiley-Interscience Publication; 1990. p.15-73.
- 10) Ikeda Y, Kawada T, Sugimachi M, et al: Neural arc of baroreflex optimizes dynamic pressure regulation in achieving both stability and quickness. *Am J Physiol* 1996; 271: H882-90.
- 11) Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, et al: Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H404-15.
- 12) Kawada T, Uemura K, Kashihara K, et al: A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2272-9.
- 13) Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, et al: High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1149-56.
- 14) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109:120-4.