

侵襲時の代謝調節に占める神経系の役割

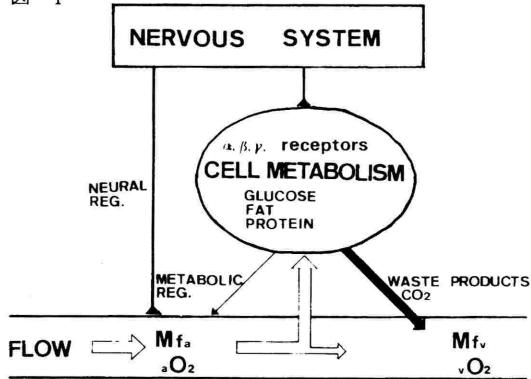
国立循環器病センター研究所

二宮石雄

はじめに

神経系、特に自律神経が代謝調節にどの様に関与しているかは極めて興味ある問題であるがよく知られていない^{1) 2)}。神経系は図-1に模式的に示す如く、①細胞支配神経を通じて直接代謝を調節すると同時に②細胞が消費する栄養素や酸素量を制御することによって間接的に細胞代謝を調節していると考えられる。

図-1



過去多くの研究では、神経系を生理的電気的および化学的に刺激して、それに応答して代謝された栄養素や酸素消費量の変化などを計測し、神経系の影響を調べるか、各種の薬物、特に α ・ β ・ γ 受容体刺激剤投与に対する応答あるいは遮断剤を投与し、それによって発生した脱落現象から神経系の関与を逆推定していた。基本的な疑問は「侵襲」時の代謝調節に関与する神経系の研究のさい上記の方法がそのまま適用出来るか否かであり、それ以外の新しい方法は考えられないかであった。

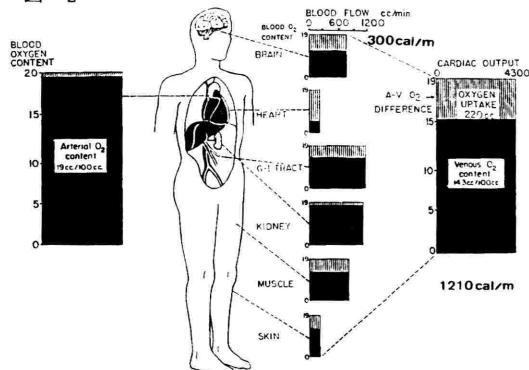
著者は、細胞代謝の調節に直接・間接的に関与する神経活動を記録し、送られている情報を侵襲前と後で比較検討することによって神経系の役割を知ることが極めて

大切であると考えた。そこで、以下、各種の臓器へ送られている神経活動、特に代謝を亢進させ、酸素消費量を増加させる交感神経活動が侵襲時にどの様に変化し、代謝調節に関与するかについて著者らのデータをもとに述べる。

1. 各臓器酸素消費量と血流量分布^{3), 4)}

図-1から理解される如く、臓器の酸素消費量は臓器血流量 (Flow) と動脈血酸素濃度 (${}_a\text{O}_2$) 静脈血酸素濃度 (${}_v\text{O}_2$) の差 (${}_a\text{O}_2 - {}_v\text{O}_2$) の積で決定される。通常、全ての臓器へ分配される動脈血酸素濃度は等しく、従ってそれぞれ機能および代謝の異なる臓器の酸素消費量は供給量と酸素攝取率によって調節されている。図-2に各臓器血流量、動・静脈酸素濃度および酸素消費量を示す。図から明らかな如く、各臓器間の動静脉酸素濃度差、血流量および酸素消費量は異なっている。

図-2



心臓では供給された酸素の70~80%が消費され、次いで脳での酸素攝取率が大きいが、他方腎臓で酸素攝取率は小さく、供給された酸素の10%弱が消費されるに過ぎない。これらの所見は心筋では、心筋代謝を維持するために血流量の大部分が利用されていることを示しており、

血流と代謝量の調節は一体である。他方、腎臓では、代謝を調節するよりもむしろ腎臓の生理機能である血流濾過のために多量の血流量が供給され調節されていることを示唆した。

侵襲として、代謝に直接関係する動脈血酸素濃度が低下した場合、各臓器への酸素供給を決定する血流量調節に関する神経活動について調べたデータを示す。

2. 低酸素負荷時の交感神経性調節^{4, 5, 6)}

従来、急性呼吸停止時、低酸素およびアシードーシスの心・血管系並びに体の代謝への効果を低減させるための主なる侵襲時ホメオスタシス応答として副腎髓質からのアドレナリン及びノルアドレナリン分泌の増加が報告されている。⁷⁾ 血中アドレナリン及びノルアドレナリン濃度の増加は全ての臓器に対して均等な液性制御を行うことを意味した。

他方、各臓器に分布する交感神経活動が異なった応答をすれば、各臓器の代謝と血流は個々に制御されることを意味した。

そこで、著者らは、麻酔下の家兎を用い、人工呼吸下で、異なった濃度比の $O_2 : N_2$ 混合ガスを吸入させ、動脈血中酸素圧を20mmHgまで順次低下させ、それに対する交感神経活動の変動を調べた。低酸素動脈血の影響は①化学受容器反射を介して並びに②直接中枢神経に作用して出現することが考えられた。

受容器反射効果と中枢作用を区別するため全ての求心性神経が働いている状態下と両側頸動脈洞神経及び迷走・大動脈神経切断下で実験を行った。

交感神経活動としては、頸部交感神経 (Cr SNA)、心臓交感神経 (CSNA) および腎交感神経 (RNA) の活動を定量的に計測し、低酸素負荷前を 100% とし、負荷後の相対値を求めた。

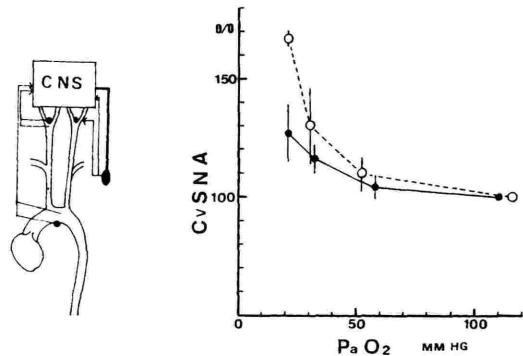
1) 交感神経活動応答の不均等性^{8, 9)}

頸部交感神経活動と P_{aO_2} の関係を図-3に示す。実線は化学受容器および血圧受容器反射が正常に働いている例である。頸部交感神経活動は P_{aO_2} が約60mmHg以下に低下すると増加し、20mmHgで 125% となる。

心臓交感神経活動は図-4左に示す如く、 P_{aO_2} が60mmHgまで低下した場合軽度増加するが有意ではなく、60mmHg以下に低下すると急激に減少し、20mmHgで 50% へ減少する。

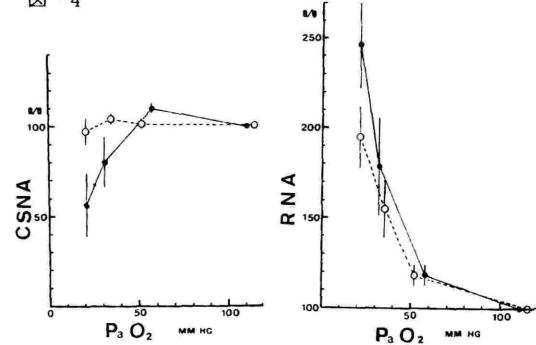
腎交感神経活動は図-4右に示す如く、 P_{aO_2} の低下と共に増加し、60mmHg以下で急激に著明に増加し、20mmHgでは 250% に達した。この増加は頸部交感神経活動増加の約 2 倍に相当した。

図-3



以上、図-3および4のデータから明らかに如く、頸部および腎交感神経活動は P_{aO_2} 低下に対して定量的に異なる増加を示した。他方、心臓交感神経活動は P_{aO_2} 低下に対して減少、即ち前 2 者とは定性的に異なる応答を示した。要約すれば、頸部、心臓および腎臓交感神経活動は P_{aO_2} 低下に対して定性的および定量的に不均等な応答を示した。

図-4



2) 不均等性応答の発現機構

化学受容器および血圧受容器からの求心性情報による反射性調節の差異に起因した、或いは交感神経中枢への直接作用の差異に起因、それとも両者が関与したものかを調べた。

図-3および4の点線で示す応答は化学受容器および血圧受容器反射をなくした、即ち中枢への直接作用のみを示している。非常に興味ある所見は、頸部交感神経活動の増加の程度は約 2 倍も増強された。その結果、 P_{aO_2} が約 20mmHg で 170% となった。

心臓交感神経活動は大体一定であり、除神経前にみら

れた抑制は消失した。

腎交感神経活動は P_aO_2 の低下と共に増加したが、 $P_aO_2 20 \text{ mmHg}$ で約 19.5% にとどまった。この値は除神経前に比較して有意に小さい。

以上を要約すると、 P_aO_2 の中枢への直接作用は、頸部および腎交感神経活動を 17.0% および 19.5% と大体同じ程度増加させたが、心臓交感神経活動は有意に増加させない。他方、化学受容器反射は、心臓交感神経活動ならびに頸部交感神経活動を約 40% 抑制したが、腎交感神経活動を約 50% 充進させることを示唆している。

3) 不均等性交感神経活動の生理的意義

交感神経活動の増加は通常血管収縮をもたらし、血流量を減少させる。図-1 から理解出来る如く、 P_aO_2 の低下と血流量の減少は酸素供給量を著明に減少させることを示唆している。他方、代謝産物の増加は局所性血管拡張を来し血流量を増加さす方向に働く。交感神経活動の増加は局所性血管拡張と神経性血管収縮の両効果を產生するため、両作用は相互に打消されることとなり、各臓器間で異なる複雑な血流調節が行われる。

頸部交感神経活動は中枢性に増加するが化学受容器反射によって抑制され、差引き軽度の増加にとどまる。これは高度の低酸素血が脳血管域へ流入した場合でも神経性血管収縮は極めてわずかで、代謝の増加も最小限に抑制され酸素供給とその消費は主として脳代謝に基づくと考えられる。他方、図-2 から明らかな如く、酸素供給量に充分余裕のある腎臓では、中枢性並びに反射性に腎交感神経活動が増加するため低酸素負荷時最大の応答を示すこととなる。即ち、腎血流量を減少させ、腎臓への酸素供給量を減少させ、腎臓以外、例えば脳や心臓への酸素分配を維持するように働くことが示唆された。

最も興味ある所見は、心臓交感神経活動が反射性に減少することである。これは低酸素負荷時、神経系の働きにより直接心筋代謝量を減弱させ酸素消費量を抑制するとともに冠血管の収縮を減少し血流量と酸素供給量を増加させることにより、低酸素に対して心筋を保護するような調節の存在が示唆された。

3. 高炭酸ガス負荷時の交感神経性調節^{4, 6, 10}

Hypercapnia 時に腎交感神経活動が増加することは報告されていた。著者らは、家兔を用い、低酸素負荷と同

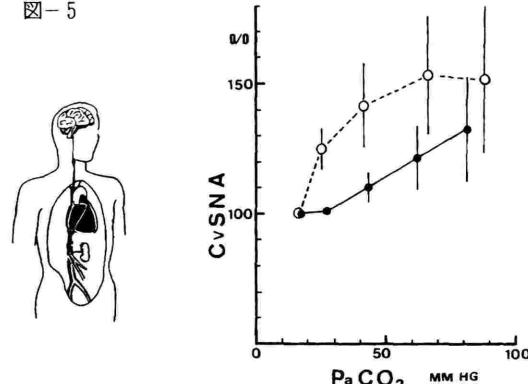
様に頸部、心臓および腎交感神経活動への影響について検討した。

基本的な疑問は動脈血中の炭酸ガス濃度を上昇させた場合、上記臓器へ搬送される炭酸ガス量を減少させる方向に働くのか、それとも細胞代謝を抑制し炭酸ガス発生量を抑制する方向へ神経性調節が行われるかである。

1) 交感神経活動応答の不均等性

頸部交感神経活動と P_aCO_2 の関係を図-5 に示す。実線は化学受容器および血圧受容器反射が正常に働いている例である。頸部交感神経活動は P_aCO_2 が 15mmHg から 80mmHg へ上昇するのに比例して約 13.0% へ増加した。この様な増加は腎交感神経活動でも観察出来た。増加の程度は更に著明であった。

図-5



他方、心臓交感神経活動は P_aCO_2 の上昇に反比例して減少し、80mmHg で約 30% に低下した。以上の結果を要約すれば、頸部、心臓および腎臓交感神経活動は P_aCO_2 減少に対すると同様、 P_aCO_2 増加に対して定性的および定量的に不均等な応答を示した。

2) 不均等性の発現機構

不均等性応答が反射性におこったものか、それとも中枢性のものかを検討するため、化学受容器および血圧受容器からの求心性神経を切断した後で、即ち P_aCO_2 の交感神経中枢への直接効果を調べた。図-5 の点線で示す如く、頸部交感神経活動の増加の程度は切断後著明に増加した。これは P_aCO_2 が直接交感神経中枢に作用して頸部交感神経活動を増加させていた。反対に化学受容器からの情報は、むしろ反射性に頸部交感神経活動を抑制していることを示唆している。

興味ある所見は心臓交感神経活動は除神経下で、 P_aCO_2 増加に反比例して著明に減少した。即ち、心臓交感神経活動は主として交感神経中枢に直接作用した

CO_2 により抑制されることを示しており、 O_2 減少時心臓交感神経活動抑制が主として化学受容器反射を介した機序と異なっている。又、頸部交感神経中枢への作用とは逆転していた。

腎交感神経活動は除神経下でも著明な増加がみられることから、反射性のみならず直接中枢性に CO_2 が作用することによって増加していることが示された。以上を要約すれば、反射性効果よりもむしろ、 $P_a \text{CO}_2$ の中枢への直接作用が大きく頸部および腎交感神経活動を増加し、反対に心臓交感神経活動を抑制した。即ち、定性的不均等性は中枢機構によって発生したことを示唆した。

3) 不均等性交感神経活動の生理的意義

$P_a \text{CO}_2$ を増加した場合、頸部、心臓および腎交感神経活動が不均等に増減したことは、各臓器を流れる血流量の再配分が不均等に行われ、全体として最適な状態へ移行させる様な神経調節が高炭酸ガス負荷時に働くと考えられる。

頸部交感神経活動の軽度の増加は、脳血管を収縮させる方向に働いていることを示しているが、神経性に脳血流を大体一定に保持する様に働いていると理解出来る。他方、心臓交感神経活動は著明に減少した。心臓交感神経活動の減少は直接心臓代謝を低下させる方向に働くと同時に冠動脈の収縮を軽減し、血流を増加させる方向に働き、心筋の機能を維持する様に作用していると考えられる。

腎交感神経活動の著明な増加は、低酸素負荷時と同様、腎血管を収縮させ腎血流量を減少させ、腎臓への酸素供給を他の重要な臓器である心臓や脳への再配分する様な神経調節が働いていると考えられる。

以上を要約すると、 $P_a \text{CO}_2$ が増加した場合、神経系により各臓器の代謝は直接・間接的に個別的・選択性で調節され、生体の最重要臓器である脳と心臓の代謝と機能を維持する様に働いていると考えられる。この様な神経系による選択性的調節は、侵襲時の副腎ホルモンなどを介した液性調節や各臓器個別の自己調節のみでは対応出来ない個体の生命維持に極めて重要と考えられる。

今回は、侵襲として極端な低酸素負荷および高炭酸ガス負荷状態下で行われた実験データを基に代謝調節に占める神経系の役割について検討したが、多くの場合、例え呼吸停止や換気障害時には酸素の低下と炭酸ガスの増加は同時に起こっている。従って、化学受容器反射お

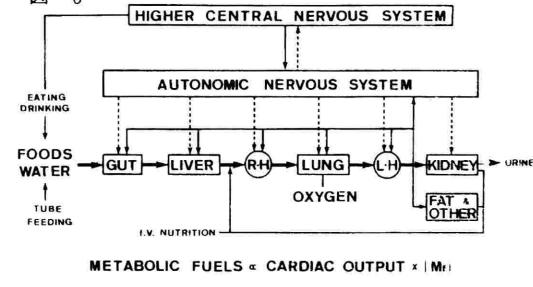
よび直接中枢神経による調節はより一層重要なことになることが示唆された。特に、意識下状態での神経性調節が麻酔下とは異なることも考えられる。高位中枢神経の活動は麻酔により重大な影響をうけ、又、交感神経活動も影響をうけている。今後、意識下で侵襲を受けたさいの代謝調節に占める高位中枢神経系の役割についての研究がまたされる。

脳・脳幹部が破壊され、完全に神経性呼吸・循環調節が失われた症例では、各臓器の自己調節や静脈などから投与した各種薬剤やホルモンによる液性調節のみがおこなわれ個体の基礎代謝を長期にわたって維持出来なくなることはよく知られた事実である。

4. 高位中枢神経による代謝調節

生体の代謝を維持するための栄養素は①経口摂取され、消化器で吸収されるか②経静脈的に、供給される（図-6）。自律神経は消化器からの栄養素の吸収、肝臓での処理、ブドウ糖など特定物質の血中濃度の維持のために極めて重要な働きをしている。

図-6



高位中枢神経が栄養素の吸収、肝臓での処理、特定物質の血中濃度維持にどの様に関与しているかはよく知られていない。そこで、高位中枢神経が関与していると考えられている攝食行動時の交感神経活動の応答について調べたデータの分析結果について述べ、神経系傷害時に脱落する調節機構について推定したい。

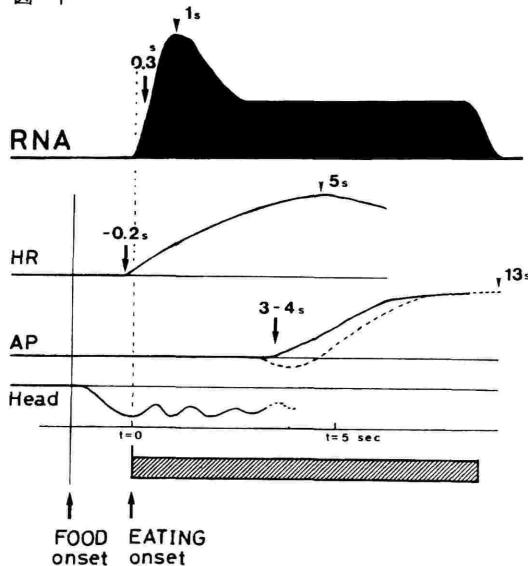
図-7に1例を示す。攝食行動開始と共にまず腎臓交感神経活動は急増し、約1秒で最大値に達する。心拍数も増加し、約5秒でピーク値を示した。これは心臓交感神経活動も腎交感神経活動と同様に増加したために起こった現象である。動脈血圧の上昇は更におくれて上昇を開始した。

交感神経活動の増加は腎臓や心臓以外でも起こっており、又血中アドレナリン濃度の増加は副腎交感神経活動

の増加を示唆している。攝食行動時の神経活動増加は、血圧・化学受容器反射に起因してなく、直接高位中枢からの信号によったものであることが示唆された。腎交感神経活動の増加は、腎血流を減少させ消化吸収が開始される直前の消化器への血流再分配に有効となることを示唆している。又、腎機能を亢進させNa等の再吸収を増加していることが示唆される。

以上のデータを要約すると、意識が障害された状態下で攝食行動を伴わない経口チューブあるいは経静脈チューブを介して栄養素が補給される場合には、消化・吸収・処理に先行しておこる一種の準備的な調節が脱落していくことを示している。この様な高位中枢による先行的・準備的な代謝調節の欠如が長期間続いた時に生体にどのような影響を与えるかについての比較研究がまたれる。

図-7



結 語

1. 麻酔・人工呼吸下動物の低酸素負荷時にみられる頸部・心臓・腎臓交感神経活動の不均等性応答、発現機構、および生理的意義について考察した。
2. 高炭酸ガス負荷時で同様の実験を行い3者の神経活動の不均等性応答、発現機構および生理的意義について考察した。
3. 意識下動物の攝食時交感神経活動への高位中枢神経系の関与について調べ、意識障害時に脱落する調節機構を推定した。

図の説明

図-1 神經系は α , β , γ 受容体を介して細胞の糖、脂肪および蛋白質代謝を直接制御している。同時に、局所の血管口径を制御することにより、酸素や代謝物質の供給量を増減させ、間接的に細胞代謝を調節している。
(二宮原図)

図-2 心拍出量と全身への酸素供給と消費量並びに各臓器への血流分配と酸素消費量、動脈酸素濃度差を示す。
(Rushmer, 文献)

図-3 頸部交感神経活動(C_v SNA)と動脈血中酸素張力(P_aO₂)の関係を示す。
実線は対照、点線は化学・血圧受容器からの求心神経切断群。
(二宮原図)

図-4 心臓交感神経活動(CSNA)及び腎臓交感神経活動(RNA)と動脈血中酸素張力の関係を示す。低酸素負荷に対してCSNAとRNAは定性的に異なる応答をした。

実線は対照、点線は化学・血圧受容器除神経群。
(二宮原図)

図-5 頸部交感神経活動(C_v SNA)に対する高炭酸ガス負荷の影響。動脈血炭酸ガス張力(P_aCO₂)。実線は対照、点線は化学・血圧受容器除神経群。
(二宮原図)

図-6 高位中枢神経、自律神経系と栄養素の腸管での吸収、肝臓での処理、血中濃度の調節に関する模式。高位中枢は攝食行動を起こすと同時に自律神経を介して直接各臓器の代謝を調節している。

図-7 意識下動物の攝食行動時にみられる腎臓交感神経活動(RNA)、心拍数(HR)、動脈血圧(AP)、頭部の動き(Head)および攝食時間(斜線)の関係を示す。
(二宮・松川原図)

一部データー収集に協力戴いた久次糸健市先生に感謝する。

1. Maxwell MH, Kleeman CR and Narius RG. clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 4th ed. Mc Graw-Hill Book Corp. 1987.
2. 名取靖郎・守田哲朗：代謝，生理学2，入系及外山編，文光堂P558-583, 1986
3. Rushmer RF:Normal Oxygen distribution In. Cardiovascular Dynamics 4th ed. W. B. Saunders comp. P151, 1976.
4. Fitzgerald RB and Lahiri S:Reflex responses to chemoreceptor stimulation, In Handbook of Physiology, sect. 3, The respiratory system, vol 2, chap 10, P313-362, 1986.
5. Kujime K, Matsukawa K and Ninomiya I:Effects of hypoxia and hypercapnia on sympathetic nerve activities, J. Physiol Soc Japan 46:493, 1984.
6. Daly M D B.:Interactions between respiration and circulation, In Handbook of Physiology, sect. 3. The respiratory system, vol2, chap 16, P529~594, 1986.
7. Biesold D, Kurosawa M, Sato A, and Trzebski A: Hypoxia and hypercapnia increase the sympathoadrenal medullary functions in anesthetized, artificially ventilated rats. Jpn J. Physiol 39 :511~522, 1989.
8. Kollai M, Koijumi K and Brooks C McC:Nature of differential sympathetic discharges in chemoreceptor reflexes Proc. Natl. Acad Sci, 75:5239 -5243, 1978.
9. Iriki M, Dorword P and Korner PI:Baroreflex "reseting" by arterial hypoxia in the renal and cardiac sympathetic nerves of the rabbit, Pfluegers Arch 370 : 1~7, 1977.
10. Trzebski A and Kubin L: Is the central inspiratory activity responsible for pCO_2 -dependent drive of the sympathetic discharges? J. Aut N. Syst. 3:401-420, 1981.
11. Matsukawa K, and Ninomiya I:changes in renal sympathetic nerve activity, heart rate and ar-