

循環制御システムに関する研究

湯ノ口万友・古川徹也・加藤寛

(受理 昭和59年5月31日)

STUDIES ON A CIRCULATORY CONTROL SYSTEM

Kazutomo YUNOKUCHI, Tetsuya FURUKAWA and Yutaka KATOO

Homeostasis of a physiological system is maintained by a functional metabolism and by a metabolism control function of living body. The oxygen distribution system which is necessary for life is a good example of homeostasis. The distribution of blood depends upon the metabolism and also upon the quantity of oxygen used by the organism.

It is believed that better diagnoses of health disorders can be made using system engineering methods to study homeostasis and to make the blood distributing function clear through the understanding of metabolism state information.

Proper spatial orientations are necessary for effective oxygen distribution in the organism according to changes of metabolism.

The purpose of this report is to make clear the fact that metabolic receptors exist in the body. These sensors (metabolic receptors) produce depolarization or hyperpolarization of receptor according to the supply and demand of oxygen.

When the receptor depolarizes, local currents flow and generator potentials are produced in the nerve endings. As the receptive cell has an electromotive pump, it hyperpolarizes itself if sufficient oxygen is supplied by the blood stream, and thus decreasing the sensitivity of the nerve endings. The fact that an obstruction in aerobic metabolism produces depolarization indicates that this is highly dependent on oxygen.

Experimental results on thermal stimulation, temporary cessation of respiration, electrical stimulation, and electromotive potential phenomena are reported and reference is made to the fact that blood flow regulation is largely dependent upon the metabolism state information system.

1. 緒 言

生体の生理機能には、代謝に関与する機能とその調節を司る機能とがある。生活環境が変化した場合、これに応じて生体は体内の諸機能を調節し、相互に協調せしめて、生活環境の変化に適応しつつ、耐えて生きていかねばならない。ホメオスタシスの維持は、生活活動ならびに生命の維持にとって本質的に重要である¹⁾²⁾。生命維持のため酸素を組織に配給するシステムは生体の代表的なホメオスタシスである。血流配分は、組織の代謝要求と酸素消費量を反映していると考えられる

ために血流配分を生存工学的に考察し、このような機構を支配しているであろう調節要因原理と代謝性状態情報システムを探り、代謝性状態情報に基づく血流配分制御システムを明確にすることは、生体失調の診断という点から生存工学的に意義あるものとする。

代謝は生命現象の基本的表現である。代謝の調節は代謝要求を満たしてゆくことであるので、代謝性状態情報システムを明らかにする必要がある。生理機能の調節は内分泌、神経機能による代謝性支配によって行なわれる。そのためには組織の状態を伝達する何らか

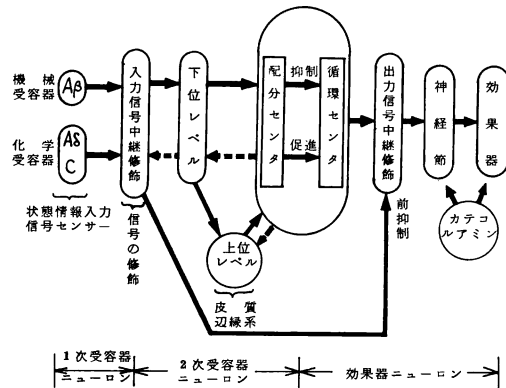
の情報が必要であり、本稿ではそれを代謝性状態情報 (Metabolic State Information) と考える。生体の諸器官は個体生存の目的に適するように活動し、各組織はそれぞれ自己に有利なように制御される。血流配分量により、酸素を組織全体に代謝速度の変化に応じて効果的に配分するには、酸素分圧状態を検出する受容器が必要である。本稿においては、このような受容器は代謝性の重要性が高く、しかも嫌気性代謝能力の弱い部位に適正に配置されているという考え方である。この受容器を代謝性状態情報受容器と呼び、以下単に受容器と称する。さらに、「エスケープ現象」等のような関連現象³⁾は、代謝性状態情報による神経性機転によっても起きるとする考え方に基づいて、受容器の存在提起と受容器特性に関する実験を行ったので報告する。

2. 提 起

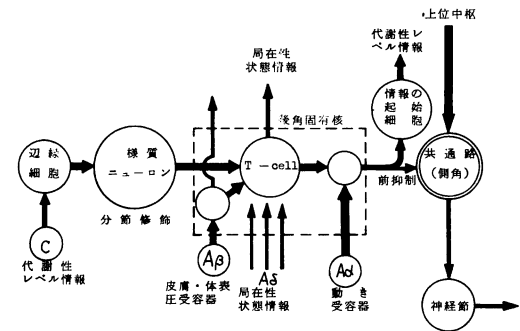
2. 1 受容器の存在

細胞に酸素を運ぶことが血液循環の重要な目的の一つであり、局所の代謝要求に応じて動的に血流配分調節するためには組織細胞の代謝速度変化によって起きる局所の化学的環境変化を検出する必要がある。この局所環境は代謝と血液供給に依存していて、本稿ではその変化を検出するセンサーの存在を提起するものである。このセンサーでは、酸素分圧の低下や代謝産物の蓄積等の局所環境変化により受容細胞が興奮すると脱分極が生じる。そして化学物質が出されると自由神経終末に局部電流が流れ、活動電位が発生する¹⁾。受容器電位は伝導せず局所性で受容器部位から離れるに従い大きさは減衰する。受容細胞は酸化的代謝を阻害すると脱分極状態となり、酸素のじゅうぶんな供給により過分極を生じる。このように受容細胞は酸素の依存性が大きく、低酸素に対する感受性が大きい。熱刺激に対する反応は特徴的で最大反応は侵害的強さの刺激で得られる。これは代謝速度の増大を意味し、繰り返し熱刺激に対する反応は sensitization 現象が認められる。これらの諸現象が polymodal 受容器の特性⁴⁾と非常によく似ていることから、ここで提起した受容器は polymodal 受容器と同類であると思われる。受容細胞の有効な刺激は、酸素分圧の低下、炭酸ガス分圧の上昇、pH の低下等の化学物質によるもので、酸素不足と炭酸ガスの上昇が共存するとき、大きな効果を及ぼすと考えられる。

第1図に、代謝性状態情報伝達に対する考察についての流れ図を示す。第2図では特に脊髄で行なわれる入力信号の中継修飾回路を示しているが、上位中枢からの信号が共通路(側角)に於て前抑制されている点に特に注目すべきである⁵⁾。C線維等による代謝



第1図 循環系状態情報流れの図



第2図 入力信号の中継修飾回路

性レベル情報は、辺縁細胞で情報の集合として膠様質ニューロンを経て後角固有核に伝達される。ここでは、圧受容器 (Aβ) や動き受容器 (Aα) からの信号が代謝性情報を強める働きをしている。Aδ線維は、体表の体壁部や内臓および筋膜等の局在性の代謝性状態情報を伝え、T-cell から直接上位中枢へ伝達している。また、Aαは代謝性レベル情報あるいは共通路の前抑制の感度を高める役割を果たしているのではないかと考えられるが、これらの状態情報システムについての考察は、次の機会に譲ることとする。

2. 2 神経性血流配分

交感神経の血液循環制御は基本的には血管収縮ニューロンの興奮によって血管を収縮させることで緊急事態に対処するように行なわれる。そして収縮された血管は収縮の解除によって個体生存の目的を果している。通常は局所環境が変化すると、局所の血管拡張性代謝産物によって絶えず加減されるとの内在性の筋原性活動による毛細管前括約筋によって血液量を自己調節している。ところが収縮ニューロンの興奮の度合いが大きくなり、強く収縮された場合は顕著な抵抗の増加が起きるが、その後ふつう 1~2 分のうちに自己調節性エスケープ現象によって定常状態となると言われていた³⁾。制御工学的に見て、制御は情報を得て行なわれるもので、血管収縮の解除も局在性の代謝性状態情報によってなされると考える。即ち、局所環境変化に伴う局所状態を受容器で検出し、個体生存のために収縮ニューロンの興奮による集合発射を、代謝性状態情報によって局所的にエスケープするように働くものである。本稿で提起する血流配分とは、神経性機転に基づいた血流調節をさすものとする。

3. 実 験

前章で述べたように、生体の代謝要求と血流配分は密接な関係にあるため、受容器の電位現象と血流量変化の相関を明らかにすることは、血管床制御システム⁶⁾を解明する一つの手段として有意義である。受容細胞は、機能的に周囲の他の上皮細胞と異なった分泌細胞である。受容細胞は代謝ポンプを有し、酸化的代謝を行なっている。Na⁺ポンプフラックスの変化速度によって、一時的に空間的な電荷分布に偏在が生じ、電荷の時間的な変化によって動的電位変動を生じることになる。それを体表の相対的電位変化として測定することで、受容細胞の起電性電位現象を観察できると考える。生体の諸関連現象が代謝性状態情報による神経性機転によって生ずるものと考え、本稿では受容器の特性を明らかにし、受容細胞の存在を証明しようとするものである。

この実験は健康者が測定対象で、測定の都合により外部環境条件はできる限り一定とし、測定中は仰臥位とした。電位現象を測定するための生体用電極には不分極電極の銀/塩化銀電極⁷⁾(0.8 cm²)を使用し、随時分極電圧の校正を行なっている。まず表在性の受

容器部位を正確にとらえ、測定部位や刺激部位が決定すると電極をペーストを介して装着する。血流量変化測定はヘモグロビン量変化検出器により行なう。電位変化測定の基準点には受容細胞部位の相対的電位変化が測定できるように、一時的な電荷分布の偏在が生じにくい点を選んだ。検出器を装着した後、緊張や電極等の初期ドリフトを除去するために 5 分程度時間をおいてから測定を開始した。受容器の代謝ポンプによって変化すると考えられる受容磁現象は、超伝導を利用した SQUID システム (SHE 社製) によって測定を行なった。

3. 1 血流量変化と配分

センサーの局所環境変化が生ずると局在性の代謝性情報によって組織細胞への血流配分が適切に行なわれる。これには情報によって自己組織のみならず他組織への血管収縮をも解除させるように働く相互支配と、自己組織の恒常性を維持するために他組織に犠牲を強いて血管収縮を促進させるように働く相互抑制とがある。血液中の赤血球は酸素の運搬と CO₂ の除去を行ない、酸素の運搬量は赤血球中のヘモグロビン量に関与することから、血流量変化はヘモグロビン量変化としてとらえることができる。そのため熱刺激、電気刺激等を加え、あるいは呼吸の一時停止および加圧による血流の一時的な遮断等の環境変化を起こさせた時、ヘモグロビン量変化を測定することにより血流量を観察した。熱刺激は 2450 [MHz] の極超短波加熱により局所推定温度 40~45 [度] 程度の局所刺激とし、電気刺激は周波数 50 [Hz]、パルス幅 200 [μ s]、振幅 35~70 [V] 程度の電圧を用いた。

3. 2 情報伝達と受容器部位のヘモグロビン量変化、電位現象および受容磁現象

主として呼吸の一時停止、熱刺激等によって起きる受容器部位のヘモグロビン量変化、動的な電位変化および受容磁変化を測定し、受容器の存在の検討と機能特性を考察した。また、電気、熱および鍼刺激等によって生じるセンサー部位の電位変化あるいはヘモグロビン量変化を測定し、局在性の代謝性情報により起きるところのエスケープ現象および相互支配、相互抑制等の現象を実験で確かめ、神経性機転による情報伝達について検討した。

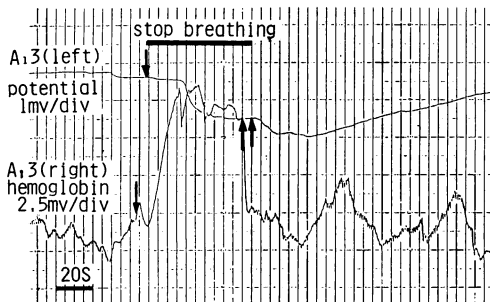
3. 3 代謝性受容器の配置

電極の位置を変化させて受容器部位のまわりの電位変化を観察すると部位から離れるに従い動的電位変化量は減少し、受容細胞の反応は限られた範囲に限局されているようである。局在性受容器は代謝性要素の重要性の高い領域で、かつ嫌気性代謝能力の弱い領域に存在し、しかも循環回路に対するアドレナリン作動性節後線維支配の豊富な所に存在しているらしいと考え、東洋医学で言われる経穴^{(8), (9)}に着目して受容器部位の配置に関する実験を行なった。

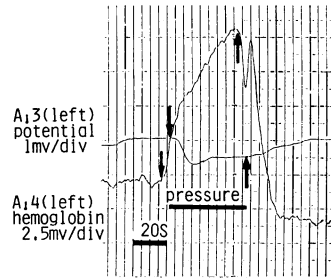
4. 実験結果と検討

4. 1 ヘモグロビン量変化と分極現象および受容磁現象について

ヘモグロビン量変化の測定は、ヘモグロビンが近赤外光に対し強い吸収性を有していることを利用して行なうもので、正常値においては血流量変化はヘモグロビン量変化とみなし得る。第3図はヘモグロビン量変化と部位電位変化の記録で、ヘモグロビン量が増加すると過分極に、減少すると脱分極となる。(a)図は呼吸の一時停止によるもので、小さな脈波は脈拍による変化を示している。血流量の増加は、約3.5 [mV]程度の過分極変化となる。(b)図は、左上腕部を圧迫して組織環境変化を生じさせた時の状態を示したものである。静脈圧迫時のヘモグロビン量変化の傾斜はヘモグロビン流入量の積分を示し、時間にほぼ比例して増加し、電位変化は過分極を呈する。過分極電位変化は代謝ポンプの起電性に依存して表われる現象と考えられる。この起電性ポンプ速度は、酸素の供給に依存するので過分極現象はヘモグロビンの増加を反映するも



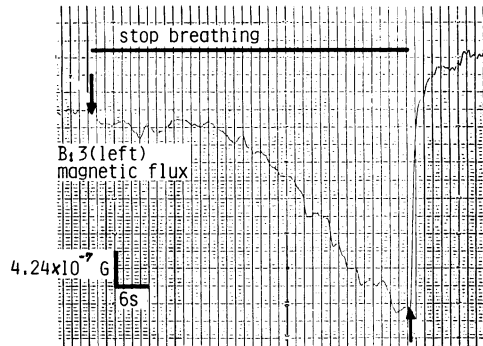
(a) 呼吸の一時停止



(b) 上腕圧迫

第3図 ヘモグロビン量変化と動的電位変化

のである。第4図は、呼吸を一時停止した時の同一部位の受容磁と部位電位現象を表わす。受容磁の変化は部位電位現象の過分極状態に関連する。

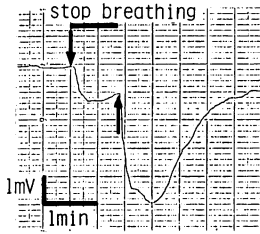


第4図 呼吸の一時停止による受容磁変化

4. 2 センサーと刺激反応について

センサー部位の脱分極は、受容細胞の膜コンダクタンスの増加あるいはポンプ速度の減少等によって生ずるもので、刺激によっては脱分極となる。脱分極になると、センサーから代謝性情報が伝達され、収縮ニューロン作動の解除によってヘモグロビン量増加をきたす。酸素分圧が上昇すると、ATP依存性の代謝ポンプ速度が高まり、コンダクタンス系に対しポンプ系が優位となるために過分極状態を生ずる。図中の矢印↓の場所は刺激印加時点を示すが、センサーからの代謝性情報の出された時点でもある。矢印↑の場所は刺激を止めた時点を表わす。

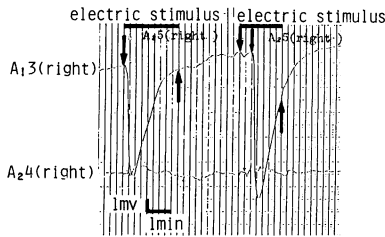
局所環境変化を生じさせる呼吸の一時停止によるセンサー部位の電位変化を第5図に示す。呼吸停止により酸素分圧が低下すると受容細胞のポンプ速度が減少し、コンダクタンス系が優位となるために脱分極する。これに応じてセンサーから代謝性情報が伝達され、



第5図 呼吸の一時停止による A₃ の動的電位変化

収縮ニューロン作動の解除により約 5 [mV] の動的過分極変化が生じたものである。

第6図は電気刺激に対するセンサー部位の動的電位変化を示すもので、センサーへの電気刺激の印加は受容細胞の膜コンダクタンスを増加させるため、ポンプ系より優位となり、脱分極を生じるが生存能力により過分極状態を呈する。1回目の電気刺激では約 9 [mV] の動的な過分極変化を生じたが、2回目に同じ刺激を印加しても部位電位変化は表われなかった。

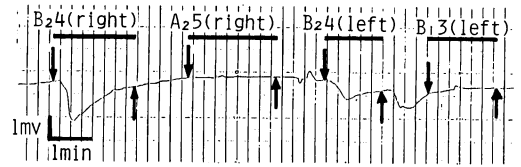


第6図 電気刺激による動的電位変化

刺激強度を上げると 12 [mV] 程度の過分極変化が生じた。同じ電気刺激を繰り返し印加することにより受容細胞膜コンダクタンスの増加がポンプ速度に追いつかなくなり、過分極状態を生じ代謝性情報を出さなくなったもので、電気的繰り返し刺激では 2~3 回で反応が表われなくなる場合も生ずる。刺激強度を強めてコンダクタンス増加をポンプ速度以上にすると脱分極が生じ、代謝性情報によって過分極変化が生じるものである。

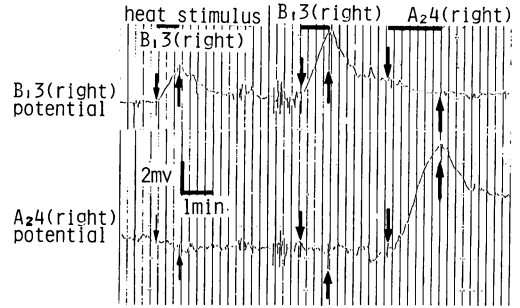
第7図は鍼刺激による部位の動的過分極変化を示す。鍼刺激による過分極変化も電気刺激等と同様に過分極現象を生ずる。

刺激によって脱分極が生じ、代謝性情報が伝達されてヘモグロビン量が増加する現象は、刺激の種類に関係なくセンサー部位で起きるものである。しかし、センサー部位を熱刺激した場合、ヘモグロビン量が増加



第7図 鍼刺激による A₃ の動的電位変化

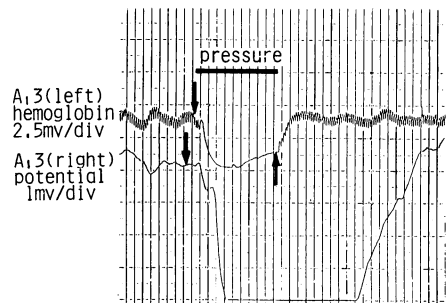
しポンプ速度は上昇するが、受容細胞の代謝ポンプが代謝に追いつかないために第8図に示すように刺激に対して脱分極を呈し、繰り返し与える熱刺激に対しては脱分極状態を持続することになる。これはセンサー部位に対する局所加熱の特徴的の反応で、センサーに適正な熱刺激を加えると持続的な代謝性情報を出さることができることを示すものである。



第8図 局所加熱刺激による脱分極変化

4. 3 センサーの位置と情報伝達

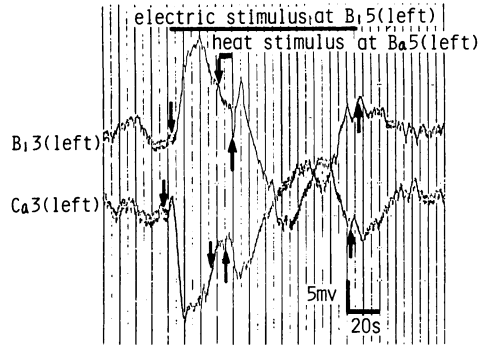
第9図は上腕部圧迫により環境変化を与えた時のセンサー部位のヘモグロビン量変化と動的な部位電位変化を表わしている。動脈圧迫によりヘモグロビン量が減少すると酸素分圧の低下によって、呼吸の一時停



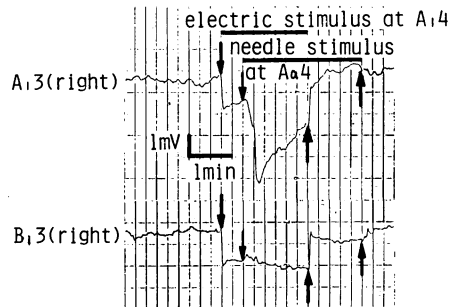
第9図 上腕部を圧迫した時の動的電位変化とヘモグロビン量変化

止の時と同様な情報伝達過程を経て、対側のセンサー部位に数十 mV 以上の動的過分極変化が生じたものである。

第10図(a)は左上肢の A₃ (大陵) を局所加熱した時の対側 A₃ の部位電位変化と A₄ (内関) のヘモグロビン量変化を示す。左側刺激により対側部位の血流量が増加し、過分極となる現象はセンサーからの代謝性情報によって起きるものである。対側部位の過分極現象は、代謝性情報の伝達と起電性ポンプを有する受容器の存在を示すものである。過分極変化は約1~3分間で元の状態に復帰しており反応時間が従来言われているエスケープ現象とほぼ等しいことは大変興味深い。自己調節性エスケープ現象は、制御の原理から神経性機転によって起きる現象であるとする方が妥当性があるように思われる。第10図(b)は左上肢の B₅ (列欠) に電気刺激を印加して同側の B₃ (太淵) と同側下肢の Ca₃ (太衝) のヘモグロビン量変化を示す。左下肢 Ba₅ (照海) に熱刺激を加えた場合も示している。上肢の刺激により下肢のヘモグロビン量が減少し、下肢の刺激により上肢が減少する現象は神経性機転によって起きるもので、上肢と下肢による相互の血流量変化は相反支配の関係を示し、上肢の対側の血流量増加は相互支配によるものである。第10図(c)は電気と鍼刺激の相乗効果を示したもので、右上肢 A₃ に電気刺激を加え、30秒後に対側下肢 Aa₄ に鍼を刺入した時、A₃ に4[mV]の過分極変化が表われた。電気刺激印加による矩形波状の電位変化は刺激電圧の電荷混入によるもので起電性電位ではない。二種類の刺激の併用は、大きな治療効果が期待できる。この過分極変化は、下肢の鍼刺激によって相互抑制の関係で上肢の血管が収縮されたものが、電気刺激により解除されたためと解釈される。刺激により左右、上下にヘモグロビン量変化および動的過分極変化が表われるこ



(b) 電気刺激と熱刺激による上肢と下肢のヘモグロビン量変化

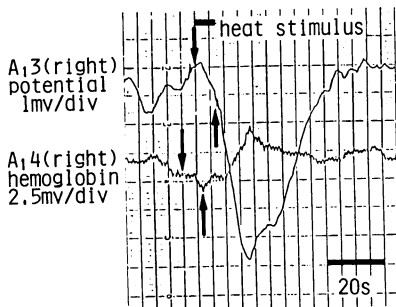


(c) 鍼と電気刺激の相乗効果

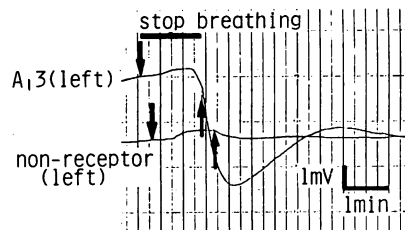
第10図 センサーと情報伝達

とは、代謝性情報によって行われると判断される。受容細胞部位の反応パターンはそれぞれの代謝性状態によって変化するもので、酸素分圧の高い部位ではセンサーに刺激を加えても動的過分極現象は表われない。

第11図は経穴領域での動的電位変化を測定した1例である。呼吸の一時停止による経穴部位の電位変化は約5[mV]で、5[mm]程度離れた非経穴部位ではほとんど変化が見られなかった。過分極変化が経穴部位で起きるのは、経穴が局在性受容器の密度の高い部位であると考えられる。



(a) 熱刺激による動的電位変化とヘモグロビン量変化



第11図 代謝性受容器と非受容器部位の電位変化

5. ま と め

受容器に刺激が与えられると受容細胞は脱分極する。代謝性が活発になれば信号は出易くなる。一定の脱分極に達すると局所電流が流れて自由神経終末に活動電位を発生する。代謝阻害により脱分極が生じるが酸素の十分な供給により過分極となる。このように刺激受容過程と効果器ニューロン動作からみて、代謝性受容器は起電性 Na ポンプを有し、形態的に頸動脈小体化学受容器等と類似であると考えられる。信号発生に対して起電性は自己感度調節現象を示し、熱の適正な刺激は信号発生持続現象を有する。すなわち受容細胞は自由神経終末の感受性を調節する役割を果しており、受容器配置は代謝性ホメオスタシスを維持するために嫌気性代謝能力の弱い領域で代謝性要素の重要性の高い部位にある。局在性受容器は特に収縮ニューロン節後線維の支配密度の豊富な所に配置されていて、代謝性情報センサーとして表在性、深部性かつ内臓性に存在するものとする。

血管床内の好気性代謝は循環血流量に依存し、赤血球量は組織の代謝量を反映している。健常者で、安静状態では血流調節は一般に括約筋の作用により自己調節されるもので、収縮ニューロンによる血流調節は行なわれない場合が多い。収縮ニューロンの緊張で局所的環境変化が生じるとセンサーにより代謝性情報が出され抵抗血管が拡張し、抵抗分が減少してホメオスタシスが維持される。代謝性受容器からの求心性信号を後角固有核において修飾する役目をもつものに機械受容器がある。圧受容器は上行性の代謝性情報に対して増幅作用を有し、動き受容器は効果器ニューロンの緊張を抑制することになる。収縮ニューロン作動の解除により行なう血流配分調節は局在性情報による中間外側核での前抑制作用によって起きる現象である。

生体の生理機能は代謝性情報に基づいて二つの制御系、すなわち神経系と内分泌系によって調節されるものである。東洋医学で言う経絡現象は代謝性状態情報システムにより起きる生理現象で、経穴は局在性受容器の密度の高い部位を示していると筆者は考える。

参 考 文 献

- 1) 問田直幹, 内菌耕二: 新生理学 (上), 3/318, 医学書院 (1975)
- 2) 問田直幹, 内菌耕二: 新生理学 (下), 75/96, 285/300, 医学書院 (1975)
- 3) B. Folkow & E. Neil (入内島訳): 循環, 239/451, 真興交易医書出版部 (1977)
- 4) T. Kumazawa & K. Mizumura: The polymodal receptors in the testis of dog, *Brain Res.*, 136, 553/558 (1977)
- 5) D. D. Price, H. Hayashi, R. Dubner & M. A. Ruda: Functional relationships between neurons of marginal and substantia gelatinosa layers of primate dorsal horn, *J. Neurophysiol.*, 42, 1590/1608 (1979)
- 6) 湯ノ口, 古川: 鹿児島大学工学部研究報告, 23, 173/178 (1981)
- 7) L. A. Geddes: *Electrodes and Measurement of Bioelectric Events*, 44/168, Wiley-Interscience (1972)
- 8) M. D. Hans Kraus: Triggerpoints and acupuncture, *Acupuncture & Electro-Therapeut. Res. Int. J.*, 323/328 (1977)
- 9) Y. Omura: Electro-acupuncture: Its electrophysiological basis and criteria for effectiveness and safety-Part I, *Acupuncture & Electro-Therapeut. Res.*, 1, 157/181 (1975)