

頸動脈小体化学受容性神経発射の機能的分類

小 川 聖 二 郎*

(昭和45年5月4日受付)

要 旨

酸素不足症における呼吸反応が主として末梢化学受容体を介しておこなわれることは一般に認められているが、CO₂の効果についてはなお問題が残されている。この点をさらに検討するため、chloralose-urethane 腹腔内麻酔のネコ19匹について頸動脈小体化学受容性神経発射の機能的分類をおこない、その生理的意義を検討した。人工呼吸下でN₂、O₂、CO₂の種々の混合ガスを吸入させるとPaO₂の変動のみでも反応するA型、PaCO₂があるレベル以上でなければPaO₂の変化に反応しないB型、そしてPaO₂の変化には反応せず、PaCO₂の増しにのみわずかに反応するC型を区別した。A型とB型について呼吸化学反射を起こす薬物、lobeline、NaCNの効果、および、各線維のインパルスの伝導速度を比較し、それぞれの機能的意義を検討するとともに、とくに電顕所見との対比にかんし文献的考察を行なった。

Keywords: 頸動脈小体化学受容性神経, 酸素不足, 炭酸ガス不足, 炭酸ガス過多

はじめに

頸動脈小体、および、大動脈小体にかんする Heymans の画期的業績¹⁾以来、hypoxia における呼吸反応が主として末梢化学受容体を介しておこなわれることは、一般に認められているが、CO₂の効果にかんしては、なお多くの問題が残されている。Bartelら²⁾は高いPaO₂域で見られる換気の変化が吸入したCO₂と平行すると述べ、PaCO₂または、pHと化学受容体の電気的活動性の間に相関を認めている。他方NielsenとSmith³⁾はヒトの換気にかんする研究から、hypoxiaとhypercapniaの間にはinteractionがあると想定し、これが末梢化学受容体を介して中枢へ効果をおよぼすと述べている。Hornbeinら⁴⁾はこれらの刺激のinteractionをchemoreceptorのレベルで研究し、hypoxiaにおけるPaCO₂のpotentiating effectを明らかにした。その後Eyzaguirreら^{5)~8)}は主として頸動脈小体の摘出標本の電気的活動性について詳細な検討をおこない、PO₂、

PCO₂、pHはそれぞれ独立のstimulantであると同時に、これらの間にはお互にinteractionが存在し、また種々の条件におけるchemoreceptor dischargeの反応にはかなり特徴的な変化があることを示した。一方、Eyzaguirreら⁹⁾は4本のsingle chemoreceptor fiberについて、これらがhypoxiaにもhypercapniaにも反応することからchemoreceptor fiberがこれらの刺激にたいしてnonspecificityをもって反応するとし、JoelsとNeil¹⁰⁾も同様なdouble effectを認めている。本研究はネコのcarotid chemoreceptor fiberのsingle unitについて、血液ガス張力の変化にたいする反応、薬物の効果、および、それらの線維のインパルスの伝導速度を検討し、あわせて、従来発表されているcarotid bodyの電顕所見との対比をおこなった。

実験方法

実験動物には2.3~4.2 kgのネコ19匹を用いた。1%

* 千葉大学大学院医学研究科生理系生理学第一

SEIJIRO OGAWA: The Functional differentiation of chemoreceptive afferent fibers from the carotid body.

Department of Physiology, Chiba University, Chiba.

Received for publication, May 4, 1971.

alpha-chloralose と 10% urethane の混合液 5 ml/kg で腹腔内麻酔をおこない、気管切開後目的に応じて自発呼吸下、あるいは、人工呼吸下に実験をおこなった。carotid body chemoreceptor fiber は従来おこなわれているごとく^{11)~14)}、頸動脈洞神経の切断末梢端を実体顕微鏡下で細裂分離して機能的単一線維とし、これを銀線導出電極にのせ、前置増幅器、D-C 増幅器を介してブラウン管オツシロスコープ上で活動電位を記録した。化学受容性神経発射の同定は Hornbein, Eyzaguirre⁴⁾らの規準によった。

頸動脈洞内圧は同側の外頸動脈より頸洞部へ挿入したカニューレを介して電気血圧計で記録した。直腸温は 36~37°C に保ち、人工呼吸は実験動物用 respirator を用い呼吸数は分時 25 回、1 回換気量は 30~40 cc とした。薬物の使用は頸洞部注入と大腿静脈内注入でおこなったが、頸動脈洞部へ直接注入する場合は、Dontas¹⁵⁾のいう nonspecific inhibition, または, excitation がしばしば見られるので、主として静脈内注入によった。動脈血のガス張力、および、pH は頸動脈洞部へ挿入したカニューレより採取した動脈血について I-L メーターにより測定した。混合ガス吸入の効果は initial rapid response のみをみた。

薬物による刺激は lobeline HCl, NaCN でおこなった。

実験成績

1. 血液ガス変化に対する反応

人工呼吸下で N₂, O₂, CO₂ の種々の混合比のガスを吸入させ、化学受容性神経発射を観察するとき、同じ適刺激にたいする発射様式が個々の線維で異なる。すなわち図 1 に示すごとく、低い PaCO₂ でも PaO₂ が低下するにつれて発射数が増し、PaCO₂ が上昇するとともにさらにその活動性を高める線維（便宜上 A 型とした）と、他方図 2 に示すごとく hypoxia でも hypocapnia があればほとんど発射を示さず、PaCO₂ の増しによって hypoxia のさいに発射数を増す線維（便宜上 B 型とした）、そして hypoxia には全く反応せず PaCO₂ の上昇につれてやや発射数を増す線維（便宜上 C 型とした）の 3 型に分類することができた。図 3 はこれらの反応型をまとめたものである。このほかに高い PaO₂ レベルでも発射の増しを示すものがみられたがその発射態度は不規則で、また、薬物にたいしても一定の反応を示さないことから狭義の chemoreceptor に由来するかどうかは

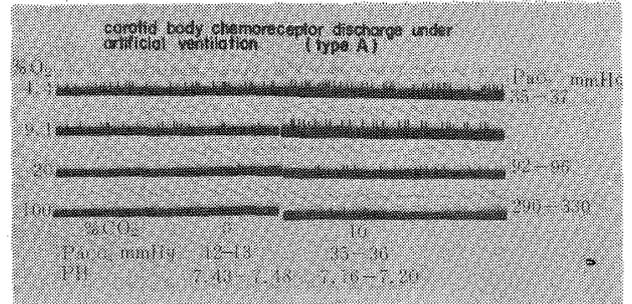


図 1. A 型の発射様式

左は PaCO₂ が 12~13 mmHg の Hypocapnic な状態でも O₂ の濃度が低いと発射が見られることを示す。

右は PaCO₂ を 35~36 mmHg にし、Normocapnic の状態で O₂ の濃度を变化させると、発射数が左に比し増加していることがわかる。すなわち Hypoxia だけのときよりも CO₂ を加えることにより発射が Augment されることを示している。

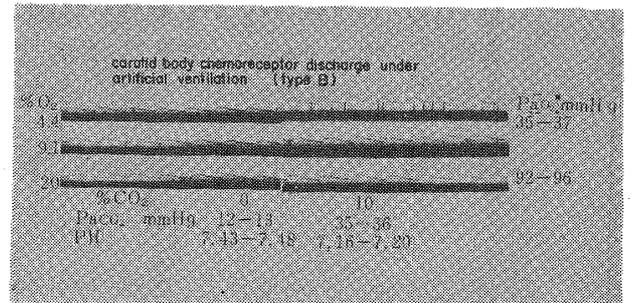


図 2. B 型の発射様式

Hypocapnia であればたとえ Hypoxia でも発射が見られないが、PaCO₂ を 35~36 mmHg にして、Normocapnic な状態にすると Hypoxia の状態で発射を示す。

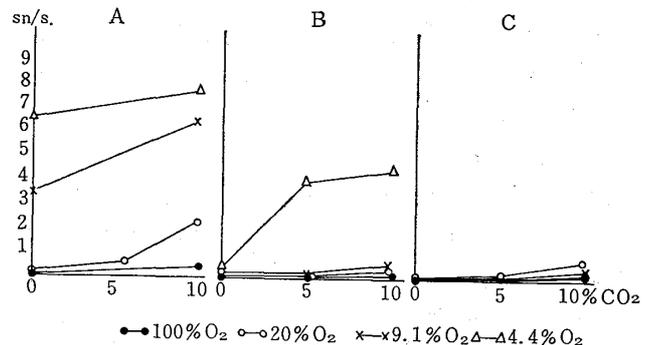


図 3. A, B, C 型の発射様式の差
横軸は混合ガス中の CO₂ 濃度、縦軸は発射頻度

不明であり、実験対象から除外した。

このように発射型を分類したさい、A 型と B 型の線維が大部分であり、C 型は単一線維としてきわめてとらえにくいので、以下 A 型と B 型についてのみ検討をおこな

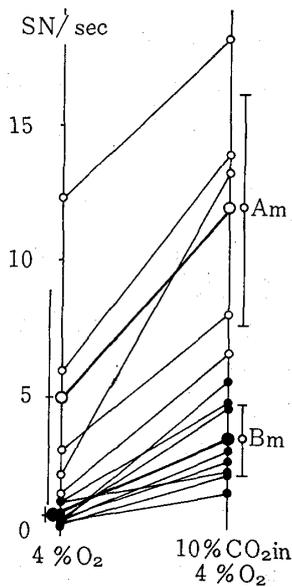


図4. Hypocapnic hypoxia と Normocapnic hypoxia における A, B 両型の発射数の変化。平均値とその標準偏差を示す。

った。図4は単一神経発射としてとらえたA型5本、B型8本について hypocapnic hypoxia と normocapnic hypoxia における発射の増しを比較したものである。このさい便宜的に hypocapnic hypoxia において発射頻度が 1/sec 以下のものをB型、それ以上のものをA型とした。A型とB型の発射頻度は hypocapnic hypoxia においてそれぞれ 4.82 ± 4.11 imp/sec, 0.50 ± 0.30 imp/sec, そして normocapnic hypoxia での発射はA型で 11.86 ± 4.28 imp/sec, B型で 3.09 ± 1.38 imp/sec となり、両型の反応に明らかな差を生ずる。自発呼吸下でも発射数はA型で 4.72 ± 2.96 imp/sec, そしてB型で 1.55 ± 0.28 imp/sec と異なっており、A型とB型の間には有意の差が認められた。

Hypocapnic hypoxia における発射が normocapnic hypoxia において、その活動性をさらに高める場合に Paintal¹⁷⁾は血圧の低下することを重視しているが、われわれの観察では room air による自発呼吸から hypocapnic hypoxia に移るときに著明な血圧の上昇を認めしたが、それから normocapnic hypoxia に移るさいにはほとんど血圧の変化を認めなかった。

2. 薬物に対する反応

薬物にたいする反応を自発呼吸下でA型とB型について検討した。まず lobeline をそれぞれ、125, 250, 500, 750 μ g 用いA型とB型の発射特性を比較してみると、図5に示すごとくB型の線維は lobeline にたいしてほと

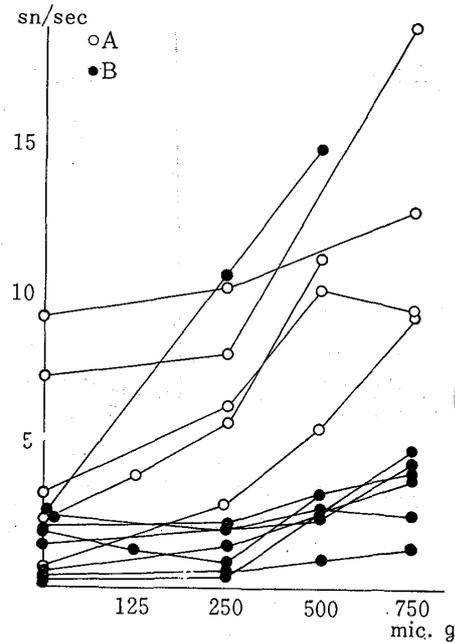


図5. 自発呼吸下における、ロベリンの効果
Lobeline を 125, 250, 500, 750 μ g 大腿静脈より注入したさいの A, B 両型の反応の差を示す。A型は著しい発射数の増しを示すが、B型の変化はきわめて少ない。

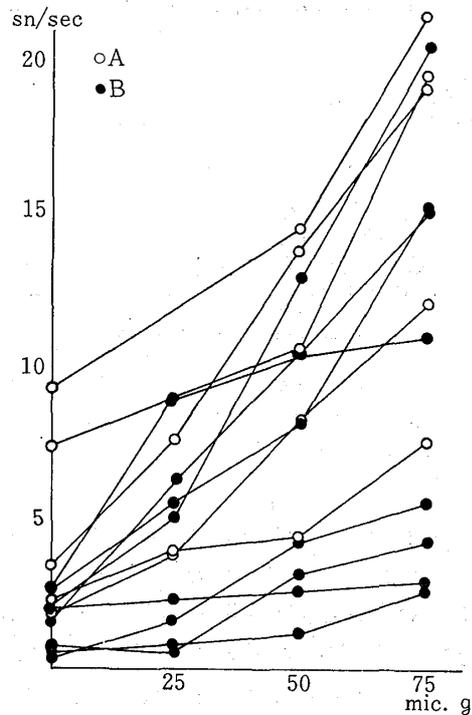


図6. 自発呼吸下における NaCN の効果
NaCN を 25, 50, 75 μ g 用いて A, B 両型の発射の様相を比較した。B型の反応は Lobeline の場合よりも増加は明らかであるが、A型に比しその反応性は低い。

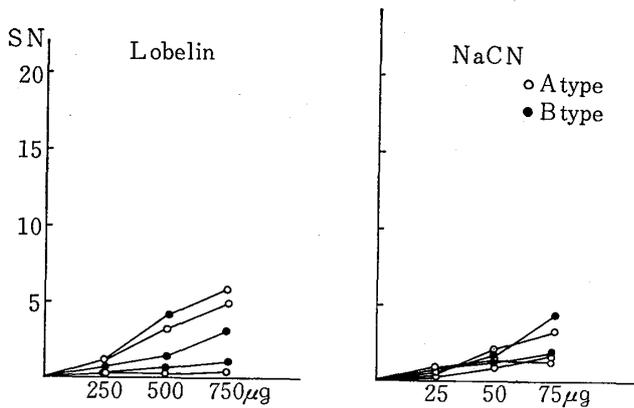


図7. NaCN, Lobeline にたいする A, B 両型の反応を Hypocapnia の状態で見たもので、両者の反応性は著明に低下し、両者の差は見られなくなる。

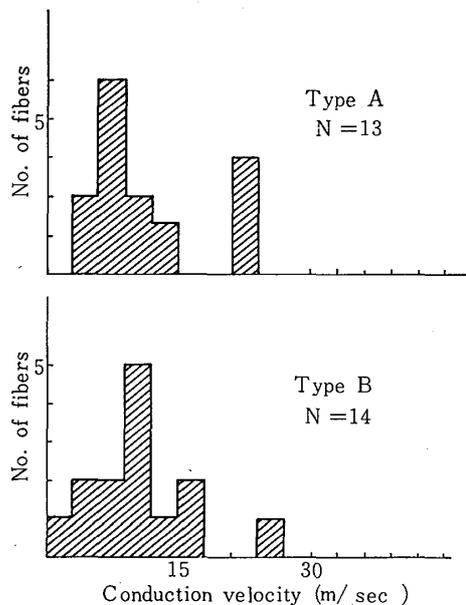


図8. 自発発射 Trigger 法により測定した A, B 両型の伝導速度の分布を図示したものであるが、両型の間には質的差を見ない。

んど発射の増しを示さないが、A型の線維では明らかな増しが見られた。これらの関係を数値で示すと lobeline 750 μg にたいする発射は A 型で 12.3 ± 3.54 imp/sec, そして B 型で 4.92 ± 3.81 imp/sec であった。つぎに NaCN 25, 50, 75 μg を用いて A 型と B 型の神経発射の特性を観察してみた。その結果、図6に示すごとく、B型の反応は lobeline の場合よりは増加が明らかであるが、A型に比較すればその反応性は低いことがわかる。この関係を数値で示すと NaCN 75 μg にたいする発射は A 型で 15.7 ± 5.22 imp/sec, そして B 型で 9.0 ± 6.25 imp/

sec であった。これらの薬物にたいする反応を hypocapnia の状態でみると図7に示すごとく、lobeline, NaCN いずれの場合にもその反応性は著明に低下し、A型とB型の間には差がみられなかった。

3. 伝導速度

渡部の開発した自家発射 trigger 法により A 型と B 型の伝導速度を測定してみた。図8は両型の伝導速度の分布を図示したものであるが、その伝導速度は 12.51 ± 6.28 m/sec で III 群に属するが¹⁶⁾、A型とB型の間には差が認められない。

考 案

末梢化学受容体は PaCO_2 , pH にたいして PaO_2 の変化とは独立に明らかな反応を示すが、hypoxia と hypercapnia の間には相乗効果が存在する。しかしその効果は各線維によって異なり A 型のみは hypoxia のみにも反応するが、 CO_2 によってさらに活動性は augment される。C 型のみは PaO_2 の変化とは無関係で、 PaCO_2 の変化にのみ反応する。B 型は normocapnic, または, hypercapnic hypoxia においてのみ活動性を高め、この型においては PaCO_2 と PaO_2 の interaction がきわめて著明に認められる。

Eyzaguirre⁹⁾, および, Joels と Neil¹⁰⁾ の述べた nonspecificity, または, double effect of chemoreceptor の考えはわれわれの成績からみると必ずしも正しいとはいえない。 PO_2 , PCO_2 , pH にたいする反応はそれぞれの線維で異なり、少なくとも3つの type に分類したさい、各刺激にたいする反応型にそれぞれの長を区別することができ、頸動脈小体においては multi-bundle 系でそれぞれ固有の frequency の impulse が中枢へ伝えられていると考えられる。Paintal¹⁷⁾ は PaCO_2 の効果を血圧の低下に関連づけようとしているが、われわれの成績では hypocapnic hypoxia と normocapnic hypoxia で血圧の変化は全く認められなかった。

Dontas ら¹⁵⁾ は NaCN にたいして反応する線維と lobeline に反応する線維に質的差を区別する可能性を示唆している。われわれの成績からすれば A, B 両型の lobeline, および, NaCN にたいする反応に差を認めることができるとしても、Dontas¹⁵⁾ らのような lobeline と NaCN に反応する receptor が全く別というのではなく、少なくとも NaCN については量的な差であると考え。いずれにしても lobeline の適量を用いれば A 型のみを刺激することができ、NaCN によって

A型とB型が同時に刺激され、これらそれぞれの反応、および、反応の差からA型、および、B型の中枢への投射についてなんらかの情報が得られると考える。

Paintal¹⁷⁾、および、Fidon and Satoh¹⁸⁾は伝導速度と機能の間に相関があると述べているが、われわれの用いた伝導速度測定法¹⁹⁾ではA型とB型の伝導速度の差は見られなかった。

電顕的には頸動脈小体には2種の細胞、すなわちtype I細胞 (glomus cell) と type II細胞 (sustentacular cell) があることが知られている^{20)~22)}。この機能と神経分布に関してはなお多くの議論があるが、Paintal²³⁾はtype II細胞がO₂-sensorでかつlobeline感受性細胞であろうと述べている。

さらにtype I細胞に2種の亜型を認めるものもあり²⁴⁾、化学受容性神経発射の多様性は形態的支持をも得られるものと考えられる。

稿を終るにあたり懇篤なご指導とご校閲を賜った本間三郎教授に心から感謝の意を表します。さらに本研究を直接ご指導下さった道場信孝講師に心から感謝致します。また、つねにご助言、ご協力下さった第一生理学教室の諸先生、および、技術員の皆様にお礼申し上げます。

なお本論文の要旨は第66回日本内科学総会(1969年)、第178回生理学東京談話会(1969年)、第47回日本生理学会総会(1970年)において発表した。

本論文は審査学位論文である。

SUMMARY

19 cats weighing 2.3 to 4.2 kg were intraperitoneally anesthetized with mixed solution of 1% alpha-chloralose and 10% urethane, 5 ml/kg. Unit electrical activities of the carotid body chemoreceptor fiber were recorded by the conventional method under artificial ventilation with gas mixtures consisting of O₂, CO₂ and N₂ in various volume concentrations.

Three types were functionally differentiated from discharge pattern: Type A fibers were responsible to the decrease of PO₂, regardless of PCO₂ changes. Type B fibers responded to PO₂ changes, only when PCO₂ was above a certain level. Type C fibers were not influenced by PO₂ changes, but slightly modified by the

increase of PCO₂.

Mean conduction velocity of 27 chemoreceptive fibers measured by selftriggering method was 12.51±6.28 m/sec. There was no significant difference between those of type A and B. Lobeline markedly augmented the activities of type A fibers without significant activation of type B fibers. On the contrary, however, NaCN activated both type A and B fibers, although the effect was less remarkable on the type B.

Physiological roles and morphological correlations of these functional fractionations were also discussed.

参 考 文 献

- 1) Heymans, C. and Neil, E.: Reflexogenic areas of cardiovascular system. London, Churchill, 1958.
- 2) Bartel, H. and Witzleb, E.: Der Einfluss des arteriellen CO₂ druckes auf die Chemoreceptorischen Aktionspotentiale in Carotis-sinuskerven., Pflug. Arch. ges. Physiol., 262, 466-472, 1956.
- 3) Nielsen, M. and Smith, H.: Studies on regulation of respiration in acute hypoxia., Acta Physiol. scand., 24, 293-331, 1951.
- 4) Hornbein, T.F., Griffo, Z.J. and Roos, A.: Quantitation of chemoreceptor activity.: Interrelation of Hypoxia and Hypercapnia., J. Neurophysiol., 24, 561-568, 1961.
- 5) Eyzaguirre, C. and Koyano, H.: Effects of hypoxia, hypercapnia, and pH on the chemoreceptor activity of the carotid body., J. Physiol., 178, 385-409, 1965.
- 6) Eyzaguirre, C. and Koyano, H.: Effects of electrical stimulation on the frequency of chemoreceptor discharges., J. Physiol., 178, 438-462, 1965.
- 7) Eyzaguirre, C. and Lewin, J.: Effect of different oxygen tensions on the carotid body *in vitro.*, J. Physiol., 159, 238-250, 1961.
- 8) Eyzaguirre, C. and Uchizono, K.: Observations on the fiber content of nerves reaching the carotid body of the cat., J. Physiol., 159, 268-

- 281, 1961.
- 9) Eyzaguirre, C. and Lewin, J.: Chemoreceptor activity of the carotid body of the cat., *J. Physiol.*, 159, 222-237, 1961.
 - 10) Joels, N. and Neil, E.: The influence of anoxia and hypercapnia, separately and in combination, on chemoreceptor impulse discharge., *J. Physiol.*, 155, 44-46, 1961.
 - 11) Bronk, D. and Stella, G.: Afferent impulses in the carotid sinus nerve., *J. cell Comp. Physiol.*, 1, 113-130, 1932.
 - 12) 三浦光彦: イヌの頸動脈洞壁神経発射の研究, *日生理誌*, 26, 119-145, 1964.
 - 13) 道場信孝: 頸動脈洞壁神経発射のパターンに関する二, 三の観察, *千葉医学会誌*, 40, 383-398, 1964.
 - 14) 斎藤俊弘: 頸動脈洞血圧受容性神経発射の機能的分類, *千葉医学会誌*, 46, 327-334, 1970.
 - 15) Dantas, A. S. and Nickerson, M.: Effects of stimulants and of ganglionic blocking agents on carotid chemoreceptors., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 106, 312-331, 1956.
 - 16) 本間三郎: 感覚と運動, 83-140, 東京, 中外医学社, 1969.
 - 17) Paintal, A. S. and Riley, R. L.: Responses of aortic chemoreceptors., *J. Appl. Physiol.*, 21, 543-548, 1966.
 - 18) Fidon, S. and Sofoh, A.: A study of chemoreceptor and baroreceptor A- and B-fibers in the cat carotid nerve., *J. Physiol.*, 205, 527-548, 1969.
 - 19) 斎藤俊弘, 小川聖二郎, 道場信孝: 洞神経の伝導速度について, *日生理誌*, 42, 416, 1970.
 - 20) Lever, J. D., Lewis, P. R. and Boyd, T. D.: Observations on the fine structure and histochemistry of the carotid body in cat and rabbit., *J. Anat.*, 93, 478-490, 1959.
 - 21) Garner, C. M. and Duncan, D.: Observations on the fine structure of carotid body., *Anat. Rec.*, 130, 691-709, 1958.
 - 22) Ross, L. L.: Electron microscopic observations of the carotid body of the cat., *J. Biophysics Biochem. Cytol.*, 6, 253-262, 1959.
 - 23) Paintal, A. S.: Mechanism of stimulation of aortic chemoreceptors by natural stimuli and chemical substances., *J. Physiol.*, 189, 63-84, 1967.
 - 24) Chen, I-Li, Yates, R. D. and Duncan, D.: The effects of reserpine and hypoxia on the amine-storing granules of the hamster carotid body., *J. Cell Biol.*, 42, 804-816, 1969.
 - 25) Torrance, R. W. (Ed): The proceed of Wates foundation symposium on arterial chemoreceptors held in Oxford on 18-21 July, 1966., Blackwell Scenitic Publication., Oxford and Edinburch., 1966. ((25)は全般的に参考にした。)