Society of Biomechanisms Japan (SOBIM)
バイオメカニズム学会誌, Vol. 21, No. 2 (1997)

解　説

ストレスに対する循環適応

佐藤隆幸* 砂川賢二*

はじめに

生物がストレスに対して，その構造と機能状態を変化させて生存を維持していく過程とその能力を生理的適応という[1]．こうした適応の概念はClaude Bernard[2]とWalter B. Cannon[3]らの生命現象を“動的な過程”でとらえる考え方から出発している．Bernardは，広範な生理学的研究から，変化に富む外部環境の中で生体の内部環境の不動性こそ個体生存の基礎的条件であり，生体各組織の諸機能の相互作用によってこの内部環境の恒常性が維持されるという概念を打ち出した．Cannonはこの概念をさらに発展させて，生体のもつ高度の調節能力を“安定性”の概念でとらえ，“ホメオスターシス”の概念を導いた．また彼は，ネコを用いた実験から，激しいストレスに曝された生体では，交感神経・副腎髄質系からのカテコールアミンの放出を介して，血圧の上昇と心拍数の増加による循環系の賦活と血糖上昇による代謝系の賦活がおこり，激しい身体活動をともなう攻撃行動や逃避行動が可能になると考えた[4]．その後，下垂体－副腎皮質系のストレスに対する適応における重要性を明らかにしたHans Selyeは，ストレス適応過程は普遍的に，警告期(ストレスの受容期)－抵抗期(適応期)－消耗期(適応不全による死)という一連の経過をたどるとして“汎適応症候群”の概念を提唱した[5]．このようなストレス適応に関する研究の中で，古くから循環適応についても数多く調べられ，さらに最近では，循環器病との関わりが精力的に研究されている．一昨年の阪神・淡路大震災直後に震災地域で高血圧が増加したという報告は，まさにストレスに対する循環適応の一例である[6]．

以下には，日常的ストレスに対する循環の個体レベルにおける生理的適応の例を概説する．

循環の生理的適応[7)~16)]

1．重　力

地球上で生活する生体にとって，重力の方向の変化は最も身近に繰り返されるストレスの一つである．臥位から立位になると下半身からの静脈還流が減少し，心拍出量の減少にともない動脈圧が低下しはじめると，強力な血管収縮が，とくに内臓および皮膚骨格筋床に生ずる．その結果，抵抗血管としての動脈収縮と容量血管としての静脈収縮の相互作用によって，動脈圧の低下が打ち消される．この重力に対する適応には，主として，頚動脈洞と大動脈弓に存在する動脈圧圧受容器－延髄血管運動中枢－交感神経－血管が形成する反射弓による内因性フィードバック機構が重要である．この内因性フィードバック機構により迅速に動脈圧を一定に維持するために，きわめて巧妙な自律神経機構が駆動する．図1には，家兎の頚動脈洞を体循環から分離し(開ループ条件)，洞内に任意の圧入力を与えた場合の交感神経活動および体循環動脈圧の動的応答特性を伝達関数として表示している[14]．大動脈神経および迷走神経は切断している．頚動脈洞内圧から交感神経活動まで(神経反射弓)の伝達特性は高域通過型で，交感神経活動から動脈圧まで(末梢反射弓)の伝達特性は低域通過型である．末梢反射弓は，交感神経末端から遊離されたノルエピネフリン等の神経伝達物質によって血管平滑筋が収縮するまでの過程を含んでいるがゆえ緩徐な応答となるため，0.07Hzより高域になるにしたがい利得は-12dB/octの傾きで急激に減衰する．一方，神経反射弓における高域通過特性は末梢反射弓におけるこの急激な利得の減衰を代償するように働き，反射弓全体でみた利得は，定常状態から0.05Hzまでほぼ平坦で減衰域での傾きは-6 dB/octとなっている．神経反射弓の高域通過特性によるいわば圧受容器反射の高速化機構が機能し，生体は急激な体位変化時にも動脈圧を迅速に一定に保ち，脳に対する適切な潅流圧を維持することができるのである．さらに，能動的に立位になった場合には，この圧受容器反射に加えて，下肢骨格筋収縮によるポンプ作用で，下肢からの静脈還流が促進される．この分野の研究は，現在進行しつつある宇宙空間での無重力環境への循環適応に関する研究とあいまってますます発展することが期待される．

2．運　動

筋運動が開始されると，高度に統合された代謝・呼吸・体温・循環調節系の反応が生じ，それらによって化学的エネルギーが筋仕事に変換される．循環系の役割は，増加したエネルギー需要に対して酸素を供給し，二酸化炭素や乳酸などの代謝産物を除去し，筋運動により生じた過剰な熱を放出するため骨格筋への血流量を増大することである．運動開始とともに速やかに迷走神経活動の低下と交感神経・副腎髄質系活動の増大による心拍数と心収縮性の増加，および静脈収縮および筋ポンプ作用による静脈還流の増加が生じ，心拍出量が増大する．交感神経・副腎髄質系活動の増大は，内臓および非活動領域の骨格筋の血

1997年2月12日受付
＊国立循環器病センター研究所　循環動態機能部
〒565　大阪府吹田市藤白台5655-7-1

キーワード：交感神経，迷走神経，受容器，フィードバック機構，フィードフォワード機構

NII-Electronic Library Service

Society of Biomechanisms Japan (SOBIM)

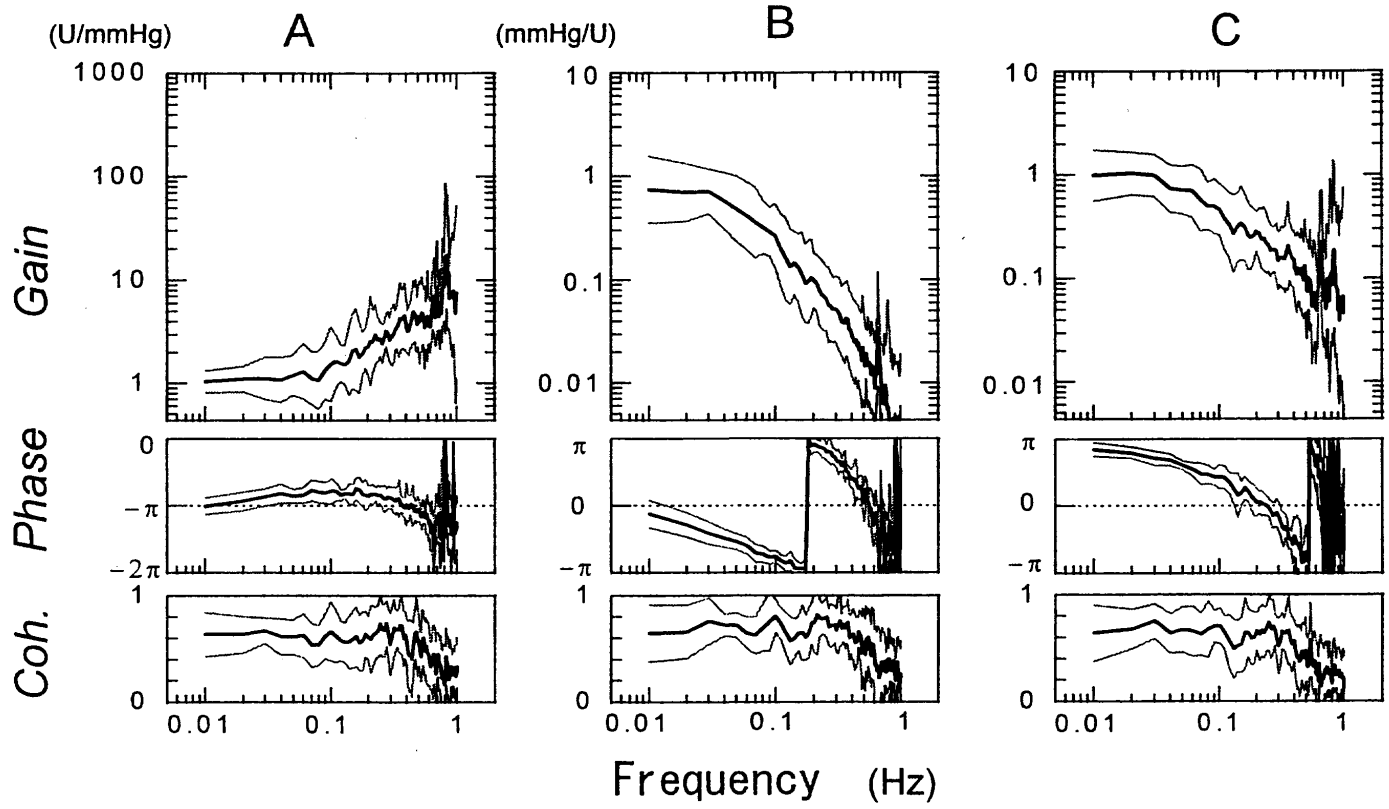


図1　Aは頚動脈洞内圧を入力，交感神経活動を出力とした神経反射弓の伝達関数，Bは交感神経活動を入力，体循環動脈圧を出力とした末梢反射弓の伝達関数，Cは頚動脈洞内圧を入力，体循環動脈圧を出力とした圧反射弓全体の伝達関数を示す．値は平均±標準偏差で示している．各周波数における入出力の振幅比を利得(gain)，位相差を位相(phase)，関連度関数をコヒーレンス(coh)で示す．神経反射弓は周波数の増加にともない利得が増加する高域通過特性をもつ．末梢反射弓は高域では利得が急激に低下する低域通過特性をもつ．圧反射弓全体での利得は末梢反射弓と同様低域通過型だが，遮断域での減衰の傾きは末梢反射弓単独に比べて緩やかとなっている．

管を収縮させるが，活動領域の骨格筋の血管はその代謝産物により拡張されるため，安静時には心拍出量の約2割にすぎなかった骨格筋への血流配分が，最大運動時には8割程度にまでなる．したがって，骨格筋の血流量は，心拍出量の増加と血流再配分により，最大運動時に心拍出量が安静時の約5倍程度の増加にとどまっても，20倍程度にまで増加することになる．このような循環適応の求心性神経機構としては，骨格筋の機械的活動にともなう伸展受容器あるいは代謝活動にともなう化学受容器からの神経活動の増大が重要な役割を果たし，この求心性神経活動と大脳運動野からの下行性指令[10]が大脳辺縁・視床下部系の自律神経中枢で統合され，迷走神経と交感神経・副腎髄質系の活動を調節すると考えられている．

3．循環血液量

循環血液量は，外部環境の変化にともなう食事・飲水量の変化あるいは排泄・発汗量の変化などにもかかわらずほぼ一定に保たれている．この循環血液量の恒常性維持には，神経性・液性機構を介する水分の摂取すなわち飲水量の調節と水分の排出すなわち尿量の調節が重要である．循環血液量を感知する機構としては，右心房・大静脈接合部あるいは左心房・肺静脈接合部に存在する容積受容器と前述の動脈圧受容器が知られている[16]．すなわち生体は循環血液量の変化を静脈還流量変化に伴う容積受容器あるいは動脈圧変化に伴う動脈圧受容器の伸展度として感知する．循環血液量が減少すると，これら受容器からの求心性神経活動が減少し，視床下部の口渇中枢を刺激し，飲水行動を惹起する．また同時に視床下部交感神経中枢を介しての腎臓交感神経活動の増大と視床下部－下垂体後葉系よりのバゾプレッシン分泌促進が生じ，尿量が減少する．さらに遷延する循環血液量の減少により腎血流量が減少した場合，レニン－アンジオテンシン－アルドステロン系が賦活化され，その結果循環血液中のアンジオテンシンⅡが増加し，これが脳血液関門の欠如した脳室周囲器官で受容され口渇中枢を刺激し，またアルドステロンが腎尿細管に働きナトリウムとともに水の再吸収を促進する機構が作動するといわれている．

4．食塩摂取

平均的日本人は，一日に約13 gの食塩を経口的に摂取しているが，血漿ナトリウム濃度を一定に保つのに必要な量はこれよりもずっと少なく一日に1 g程度でも十分であるといわれている．過剰に摂取されたナトリウムは最終的には腎臓から排泄されるが，このとき腎臓の機能不全があると循環血液量の増加につながり高血圧を招く可能性があることをGuytonは指摘した[13]．すなわち食塩の過剰摂取は，循環系に対する重大なストレスになるのである．食塩過剰摂取と水の体内動態は密接に関

NII-Electronic Library Service

Society of Biomechanisms Japan (SOBIM)

わりあっている．食塩摂取にともなって同時に腸管からの水の吸収が促進され循環血液量が増加する．また相対的に水の吸収に比べ食塩の吸収がうわまわり血漿浸透圧が上昇したばあい，視床下部の浸透圧受容器が刺激され，飲水行動の誘発と下垂体後葉からのバゾプレッシン分泌が生じ，腎集合管からの水の再吸収が促進されるため腎臓からの水排泄が減少する．いずれも食塩過剰摂取により循環血液量の増加をきたし，上記のような循環血液量の調節機構が駆動され，腎交感神経活動の抑制，レニンーアンジオテンシンーアルドステロン系の抑制，動脈圧上昇にともなう圧利尿がおこり，腎臓からのナトリウム排泄が促進され，ナトリウムバランスが均衡すると考えられている．さらに近年このフィードバック機構に加えて，食塩摂取にともなう味覚器や肝臓ー門脈系におけるナトリウム受容器からの求心性神経活動増加が腎交感神経活動を抑制する機構や腸管における食塩吸収を抑制する機構があきらかにされた[11,12]．この機構は，食塩過剰摂取により循環血液量や血漿浸透圧の変化が実際に生ずる前に駆動され，ナトリウム排泄や吸収を見込み制御しフィードフォワード的に機能すると考えらている．

5．環境温度

体温は環境気温が大きく変化しても 37℃前後に維持されるが，この体温調節における循環の役割は，熱交換の媒体となる血液の輸送にある．暑熱ストレス時には，皮膚血流を増大し，皮膚からの放射および発汗による気化を通して放熱を促進する．寒冷ストレス時にはこの逆となる．皮膚温痛覚受容器ー視床下部体温調節中枢ー交感神経系を介する皮膚血管拡張あるいは収縮により，暑熱ストレス時には血圧が下降し，寒冷ストレス時には血圧が上昇する．体温を越える環境気温に曝された場合，発汗が唯一の放熱機構となるため，著しい発汗が生じるが，発汗により循環血液量が減少したり血漿浸透圧が変化した場合には，前述のような適応機構が駆動される．

6．顔面浸水

顔面を冷水に浸した際に，全身性の血管収縮と徐脈が生ずる．三叉神経領域の寒冷刺激にもとづくこの循環反応の生理的意義や，統合中枢は不明である．これとは対比的に，からだの他の部分を冷水に浸した場合には，全身の寒冷暴露時と同様に頻脈を生ずる．

7．発熱

感染症等によって発熱が生じる機構は体温調節に関する研究によりあきらかになった．外因性発熱物質の刺激により，白血球から内因性発熱物質といわれているインターロイキンや腫瘍壊死因子などのサイトカインが遊離されると視床下部の体温調節中枢の体温設定値が変化し，内因性に産熱機構が促進され放熱機構が抑制され発熱する．発熱初期に設定値が急激に上昇した時は，寒冷ストレス時と似た応答が循環系には見られる．すなわち，血圧上昇と頻脈である．解熱の際には，逆に設定値が急激に低下するため，暑熱ストレス時と似た応答が見られ，皮膚血管の拡張により放熱が促進される．

8．疼痛

疼痛ストレスに対する循環適応については一定の応答様式がないようである．一般的には，交感神経を介した血圧上昇および頻脈があらわれる．激しい疼痛，特に内臓痛の場合には時として，迷走神経を介した徐脈および血圧低下を生ずることがある．体性痛や内臓痛をつたえる求心性神経は，中枢神経系を上行する途中で自律神経中枢にも側枝を出し，シナプス結合していることが知られている．

9．時差

血圧は多くの研究で，睡眠中に著明に低下し，日中活動期に上昇することが古くから知られていた．この現象が，単に活動期に同調したものなのか，独立した内因性の概日リズム（circadian rhythm）なのかについては結論をみない．概日リズムであると定義するには，すべての外因性同調因子（明暗サイクル，食事のタイミング等）を除外しても 24 時間前後の周期で自由継続することを確認する必要があり，ヒトでの正確な評価は困難なことが多い．しかし，覚醒前の早朝から血圧上昇がみられること，昼寝の際の血圧低下が夜間睡眠期の血圧低下よりも軽度であること，夜間労働者でも夜間に血圧が低下している場合があることなどから，単に身体の活動のみに同調したものとは考えにくい．したがって，夜間労働や海外旅行にともなう時差は，循環へのストレスとなるが，その適応様式や機序については，依然不明である．

10．情動

情動は，自己の身体的あるいは社会的存在が脅かされた場合に内的に発動される怒り，恐怖，悲哀，驚き，憎しみなどがあり，それに続いて情動行動が引き起こされる．たとえば怒りや恐怖といった情動ストレスは，攻撃や逃避という自己を防御するための情動行動を引き起こす．また同時に自律系にも種々の変化をもたらし，例えば，怒りや恐怖にともない，瞳孔散大，心拍数増加，血圧上昇，発汗，立毛などの交感神経刺激作用が直ちに現れるが，これにより防御行動時にみられる激しい運動が可能になると考えられている．したがって，この情動ストレスに対する循環適応はフィードフォワード的な見込み制御である．

Cannonは，大脳皮質を除去した動物でも唸ったり吼えたりあるいは手足を動かすこと，頻脈や血圧上昇がみられることを示したが[4]，その後，情動ストレスに対する防御反応の中枢が大脳辺縁ー視床下部系であることがあきらかにされた[15]．Hajduczokらは，除皮質を行ったネコの四肢の運動神経活動，交感神経活動，血圧を無麻酔・筋弛緩薬投与下で同時記録し，防御反応中枢の電気刺激で交感神経活動の急激な増大にともなう血圧上昇と四肢の運動神経活動が生ずることを示し，この防御反応にみられる交感神経緊張は，骨格筋に存在する伸展受容器や化学受容器からの求心性神経活動により反射的にもたらされたものではなく，中枢性指令によるものであることをあきらかにした[10]．通常は，大脳皮質が防御反応中枢を抑制しているが，情動によりこの抑制が解除されたとき一連の防御反応が起こるものと考えられている．

NII-Electronic Library Service

Society of Biomechanisms Japan (SOBIM)

ストレス社会といわれる現在，この情動ストレスに対する循環適応が，高血圧や心事故などとの関連で特に注目されている．十年ほど前から非観血的長時間血圧測定法が普及し，ヒトの日常における情動ストレスがどのような循環適応を生ずるかが詳細になり，口論やテレビでのスポーツ観戦時に正常血圧者の収縮期血圧が興奮にともない 200mmHg を越えることがあることや，休暇明けの月曜日には朝の血圧上昇が他の曜日よりも著しいことなどが明らかになった．情動ストレスに対して，本来個体の防御反応として血圧上昇と頻脈が生ずるが，ヒトの場合，これに続いて攻撃や逃避といった行動をとれない場合が多く，しばしば情動ストレスが遷延したり他のストレスと複合するなどして，著しい血圧上昇と頻脈をきたし，循環系に著しい負担がかかり，最終的に疾病にいたる可能性がある．しかしこの分野のヒトに関する研究は，外部から与えられたどのような刺激がどのような情動をどれだけ発動したかを測定したり，制御することが困難であるため，情動ストレスに対する循環適応を定量的に評価することは困難である．また，日常的な情動ストレスが循環系に与える慢性的効果などについても今後の研究課題である．

参 考 文 献

1) 川上正澄，久保勝知，瀬戸勝男：ストレス刺激に対する脳機能の適応成立について，伊藤真次，川上正澄(編)：適応と脳ホルモン，230-255，理工学社(1979)
2) Bernard, C.: An introduction to the study of experimental medicine, Macmillian (1855)
3) Cannon, W. B.: The wisdom of the body, Kegan Paul (1932)
4) Cannon, W. B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage, Appleton-Century (1915)
5) Selye, H.: Stress, Medical Publisher (1950)
6) Kario, K. Matsuo, T., Ishida, T., Shimada, K.: "White coat" hypertension and the Hanshin-Awaji earthquake, Lancet, 345 (8961), 1365 (1995)
7) Smith, J. J. and Kampine, J. P.: Circulatory Physiology-the essential, William and Wilkins (1983)
8) 広田公一：呼吸と循環，吉村寿人，高木健太郎，猪飼道夫(編)：生理学体系IX－適応協関の生理学，836-893，医学書院(1970)
9) 今井潤：ストレスと血圧変動，中川雅夫，荻原俊男(編)：ストレス時代の高血圧治療，12-33，医薬ジャーナル社(1996)
10) Hajduczok, G., Hade, J. S., Mark A. L., Williams, J. L., Felder R. B.: Central command increases sympathetic nerve activity during spontaneous locomotion in cats, Circ. Res., 69(1), 66-75 (1991)
11) Morita, H., Ishiki, K., Hosomi H.: Effects of hepatic NaCl receptor stimulation on renal nerve activity in conscious rabbits, Neurosci. Lett., 123, 1-3 (1991)
12) Sawchenko, P. E., Friedman, M. I.: Sensory functions of the liver-a review, Am. J. Physiol., 236(1), R5-R20 (1979)
13) Guyton, A. C., Hall, J. E.: Textbook of medical physiology, W. B. Saunders (1996)
14) 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., 271, H882-H890 (1996)
15) Hilton, S. M.: Inhibition of the baroreceptor reflex by the brainstem defence centre, In: Sleight, P. (ed): Arterial baroreceptors and hypertension, 318-323, Oxford University Press (1980)
16) Linden, R. J.: The function of atrial receptors, In: Hainsworth, R., McWilliam, P. N., Mary, D. A. S. G. (eds): Cardiogenic reflexes, 18-39, Oxford University Press (1987)



佐藤隆幸（さとう　たかゆき）
1985 年高知医科大学医学部卒．1992 年医学博士．1988 年高知医科大学医学部第一生理学助手．現在，国立循環器病センター研究所循環動態機能部研究室員．心不全時の循環調節に関する研究と埋め込み型末梢自律神経電極の開発に従事．日本生理学会，日本循環器学会，日本高血圧学会の会員．

NII-Electronic Library Service