

体温調節と自律神経系

山梨医科大学 副学長

イリキ 来 正 躬

(受付 平成4年8月13日)

Body Temperature Regulation and Autonomic Nervous System

Masami IRIKI

Yamanashi Medical University

Due to natural stimulation, non-uniform qualitatively different responses can be evoked in functionally different sympathetic twigs and also in functionally different fibers within a twig, a phenomenon which is known as "regional differentiation of sympathetic efferents". The pattern of the responses differs according to the type of stimulation.

Due to cold stimulation, cutaneous sympathetic activity is augmented, while renal, cardiac and splanchnic sympathetic activity is inhibited. The responses during fever evoked by the administration of exogenous and endogenous pyrogens are different from those evoked by cold stimulation, i.e., splanchnic sympathetic activity is augmented during fever. This response is due to increased adrenal and splenic sympathetic activities.

Both fever and the sympathetic response can be evoked simultaneously by the microinfusion of PGE, the final mediator of pyrogens acting on the thermoregulatory center, in the hypothalamus. This indicates the existence of a common central regulatory mechanism in both responses.

In recent studies of fever, it has not been regarded as an abnormality of body temperature regulation, but rather as one of the manifestations of the host defense response. Such responses including the fever are collectively called "fever syndrome". The response of sympathetic efferents during fever is therefore thought to play an important role in fever syndrome, for example, in the regulation of immune responses via increased splenic sympathetic activities.

はじめに

体内温は体温調節系の働きにより一定の狭い温度範囲内に維持されている。体温調節系の異常により、体内温が正常範囲を超えて上昇した状態に発熱と高体温症があり、正常範囲以下に低下した状態に低体温症がある。

本総説では、まず体温調節における自律神経系、とくに交感神経系の応答の特徴について述べ、ついで発熱が引き起される機序と発熱におけ交感神経系の応答の特徴とその役割についてまとめている。

1. 交感神経系地域性反応

自律神経系は内分泌系とともにホメオスタシス維持調節系において重要な役割を果たしている。調節中枢よりの指令が両系により効果器に伝達され、調節反応が引き起される。

自律神経系のうち副交感神経系の刺激に対する応答は支配する臓器により異なるのに対し、交感神経系の活動性は刺激に対し全身的に同一方向に消長するとされていた。しかし1961年に我々は温刺激に対して皮膚交感神経活動性が抑制されるのと同時に、内臓交感神経活動性が亢進し、冷刺激に対しては逆の応答が引き起されることを見出し

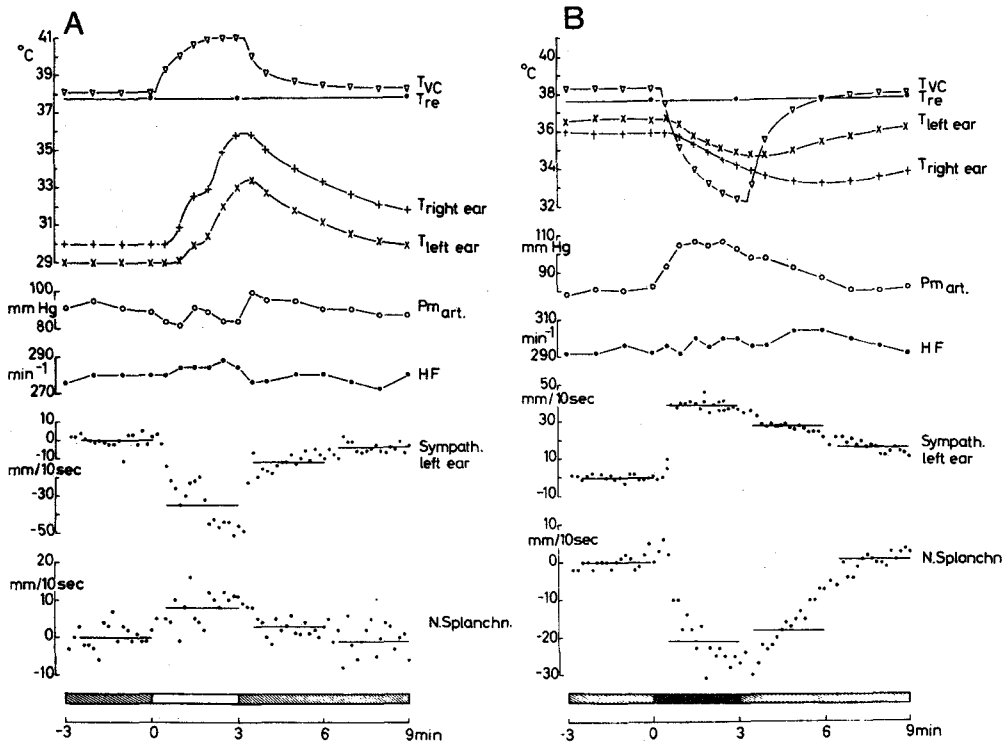


図1 交換神経系地域性反応

脊髓加温 (A 白棒), 冷却 (B 黒棒) による耳皮膚交感神経活動性 (sympath. ear) と内臓神経 (N. splanchn) の拮抗的応答。麻酔・不動化家兎。交感神経活動性は10秒毎の積分値で、脊髓温度刺激前のレベルとの比較で表示した。

Tre: 直腸温, Tvc: 脊髓腔内温, T left ear・T right ear: 左・右耳皮膚温, Pm.art.: 動脈血圧, HF: 心拍数. (Walther et al, 1970¹⁾)

た¹⁾。図1にこの報告の図を紹介した。この反応は交感神経系地域性反応と名づけられた。

その後この交感神経系地域性反応は、温度刺激以外でも、低酸素血刺激、高炭酸血刺激、血圧変動、冠動脈閉塞、皮膚侵害・非侵害刺激、内臓刺激、情動など多様な自然刺激で引き起こされることが報告された²⁾³⁾。さらにこれらの刺激により引き起こされる交感神経系地域性反応のパターンは、刺激の種類ごとに異なり²⁾³⁾、また病的状態でみられるパターンは健常時のと異なっている可能性がある。この例として、慢性的な痛みを伴う神経切断後の神経腫による reflex sympathetic dystrophy での温度刺激、低酸素刺激、血圧変動により引き起こされるパターンが、健常動物と異なることが報告されている⁴⁾。

2. 温度刺激により引き起される交感神経系地域性反応

温度刺激に対する交感神経系地域性反応のパターンは表1のように、体表面の皮膚交感神経と、体深部の心交感神経や内臓交感神経とは拮抗的に応答する²⁾。この応答は、温度刺激に対する皮膚血流と内臓血流の拮抗的応答など循環系にみられる反応からも確かめることができる⁵⁾。

ふるえと皮膚血管収縮、あるいは皮膚血管拡張と発汗などの体温調節反応は、体温調節中枢の存在する部位とされる視床下部を切除した除脳動物でも、また脊髓を頸椎のレベルで截断した脊髓動物でも引き起こされる²⁾³⁾。同様に、温度刺激に対し同じパターン of 交感神経系地域性反応が、表1に示されるように、除脳動物でも、脊髓動物でも引

表1 正常, 除脳および脊髄家兎での温, 冷刺激(脊髄加温, 冷却)に対する交感神経地域性反応のパターン(入来, 1983²⁾)

			Sympathetic efferents		
			Cutaneous ear	Cardiac	Splanchnic
Intact	Spinal cord	warming	—	+	+
		cooling	+	—	—
Decereb.	Spinal cord	warming	—	+	+
		cooling	+	—	—
Spinalized	Spinal cord	warming	—*	+	+
		cooling	+	—*	—*

+ : Increase, — : Decrease, * : From indirect experiments.

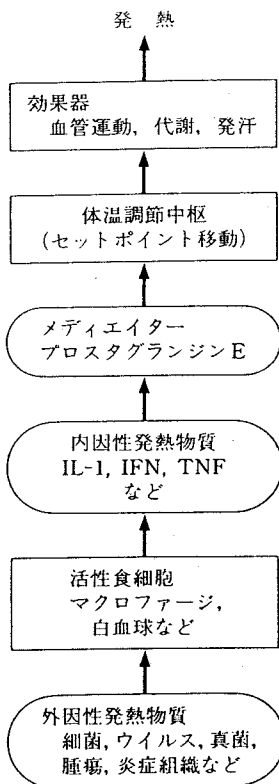


図2 発熱を引き起す機序の模式図(入来正躬, 1989⁶⁾)

き起される。このことは、体温調節の中枢として作動し、同じ交感神経地域性反応のパターンを引き起す神経網が、視床下部より脊髄にひろがっていることを意味している。

3. 発熱の機序と発熱により引き起される交感神経系地域性反応

発熱は、発熱物質などの作用により体内温が正常範囲をこえて異常に上昇した状態である。図2は、発熱を引き起すしくみをまとめたものである⁶⁾。細菌内毒素などの外因性発熱物質が生体に入ると、マクロファージなどの免疫活性細胞に働き、内因性発熱物質が産生、放出される。インターロイキン1 (IL-1)、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターフェロン (IFN) などのサイトカインが内因性発熱物質として作用する。内因性発熱物質は血流によって脳に運ばれ、メディエーターを介して体温調節中枢に作用する。プロスタグランジンE (PGE) がメディエーターの候補として最も有力である。

発熱物質を投与したときの交感神経系の応答を図3に示した⁷⁾。LPS (lipopolysaccharide) は細菌内毒素発熱の有効成分で、発熱の研究で用いられる代表的な外因性発熱物質である。

LPS を無麻酔家兎に静注すると、直腸温が上昇し、呼吸が著明に抑制される。皮膚温が低下し、皮膚交感神経活動性の亢進を示している。同時に腎交感神経が抑制される。これと同じ応答パターンが図3の2, 3にみられるように、IL-1およびTNF を静注したときにみられる⁷⁾。

発熱物質投与後の体内温上昇期には、体内温調節の基準値が上昇しているのに体内温はそのレベルまで達していないので、相対的に寒冷刺激を受けたと同じ状態となって皮膚血管収縮やふるえな

どの対寒反応が引き起される⁹⁾。発熱時の皮膚および腎交感神経の応答が寒冷刺激と同じパターンを示すことも、この観点から容易に理解される。

しかし、発熱物質投与後の交感神経地域性のパターンは、寒冷刺激の場合と全く同じではない。

図4に、直腸温、耳皮膚温、血圧、心拍数および内臓交感神経活動性の経過を、脊髓冷刺激とLPS静注によるものを比較して示した⁹⁾。両者とも耳皮膚温が低下する(皮膚交感神経活動性亢進)けれども、内臓交感神経活動性は寒冷刺激では低

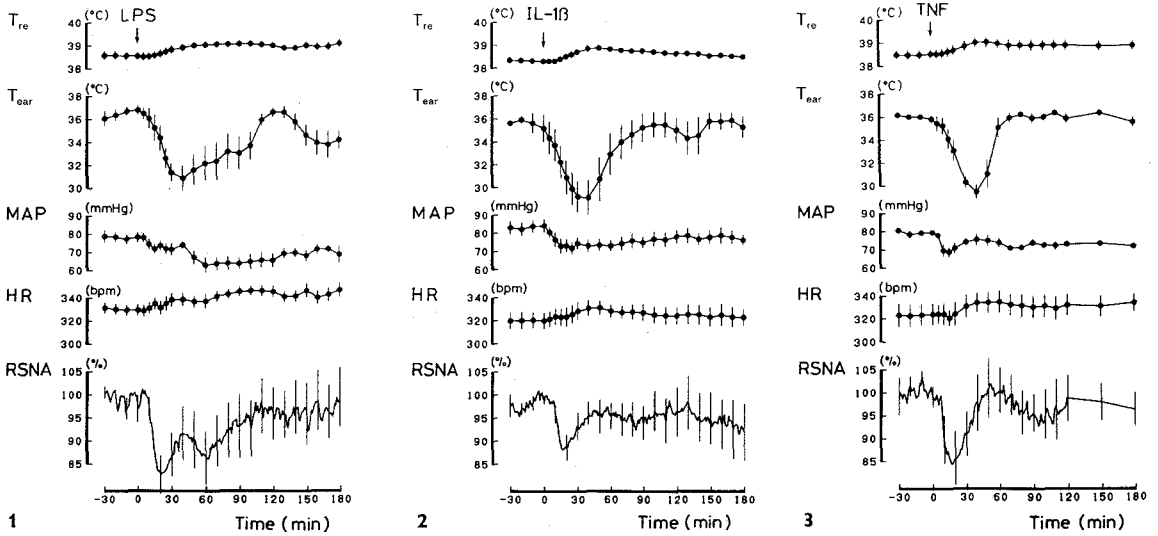


図3 LPS (1), IL-1 β (2), および TNF (3) 静注に対する直腸温 (T_{re}), 耳皮膚温 (T_{ear}), 平均血圧 (MAP), 心拍数 (HR) および腎交感神経活動性 (RSNA, 投与前の値を100%として表示する) の応答。平均値 \pm 標準偏差 ($n=7$) (Saigusa, 1989⁷⁾)

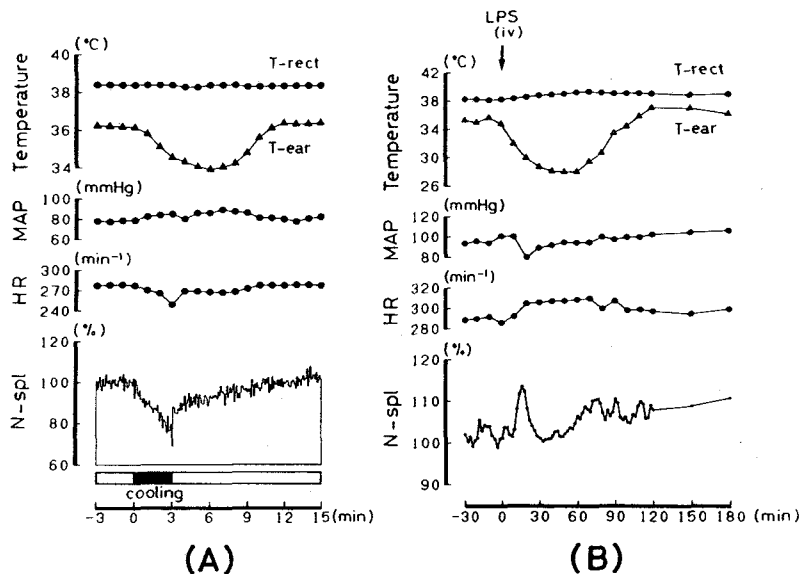


図4 脊髓冷却 (A) および LPS 静注 (B) に対する直腸温 (T_{re}), 耳皮膚温 (T_{ear}), 平均血圧 (MAP), 心拍数 (HR) および内臓交感神経 (N-spl, 投与前の値を100%として表示する) の応答。(Saigusa et al, 1989⁹⁾)

下するのに対し、LPS 静注後は亢進する。

内臓神経には節前線維も含まれ、機能の異なる神経線維が集まっている。寒冷刺激の場合の内臓神経活動性の応答は、血流の増減に対応している⁵⁾。一方発熱では、副腎交感神経枝あるいは脾交感神経枝の活動性亢進が報告されている¹⁰⁾。副腎交感神経活動性亢進は発熱時のカテコラミン分泌増加に関与するとされる。脾交感神経活動性亢進は免疫機能との関連が推定され、その生理学的意義に興味をもたれている。これらの事実を考えると、発熱における内臓神経活動性亢進は興味深い。

4. PGE_2 (発熱のメディエーター) により引き起される交感神経系地域性反応

外因性発熱物質および内因性発熱物質は、前述のように、静脈内に投与されると発熱を引き起す。これら発熱物質は、脳室内に投与されても発熱を引き起す。異なった投与方法に共通の作用部位や作業機序についての検討が行われている¹¹⁾。

いずれにせよ、これら発熱物質は、直接体温調節中枢に作用するのではなく、メディエーターを

介して作用する。 PGE_2 がメディエーターの最有力候補である。 PGE_2 のみがメディエーターであるか否かが問題として残されているけれども、 PGE_2 がメディエーターとして働いていることは間違いなからう¹²⁾。

PGE_2 を脳室内に投与したときの応答を図5に示した¹³⁾。 PGE_2 の脳室内投与により体内温が上昇し、皮膚温が低下する(皮膚交感神経活動性亢進)。同時に腎交感神経活動性が抑制され、内臓神経活動性が亢進する。この反応のパターンは、発熱物質投与時の反応パターンに等しい。このことは PGE_2 がLPS発熱などで最終メディエーターとして作用しているとの説を支持している。

体内温を上昇させる中枢性機序と、交感神経系の応答を引き起す中枢性機序と共通する部位があるのか、換言するとその部位を刺激すると、体内温の上昇と交感神経系の応答の両者が同時に引き起される部位があるのかを検討するために、

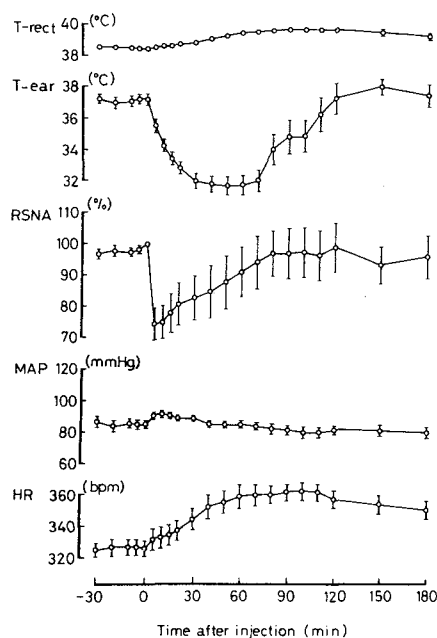


図5 PGE_2 脳室内注入(0分時)に対する直腸温(Tre)、耳皮膚温(Tear)、平均血圧(MAP)および心拍数(HR)の応答。平均値±標準偏差、8羽の家兔。(Saigusa & Iriki, 1988¹³⁾)

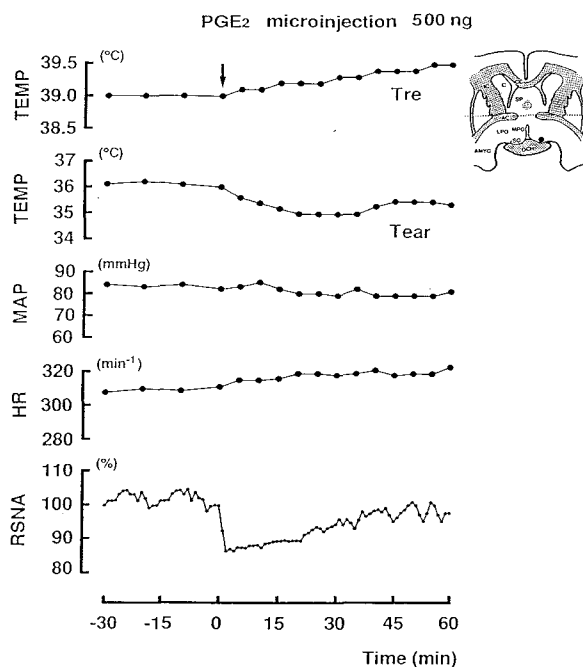


図6 PGE_2 微量注入に対する直腸温(Tre)、耳皮膚温(Tear)、平均血圧(MAP)、心拍数(HR)および腎交感神経活動性(RSNA、投与前の値を100%として表示する)の応答。注入部位を図右上に示す。(Huang, 1992¹⁴⁾)

PGE₂の脳内微量注入の実験を行った。

図6に、典型的な反応が引き起された例を示した¹⁴⁾。PGE₂の500ngを挿入図の部位に微量注入すると、直腸温が上昇し、耳温が低下し（皮膚交感神経活動性亢進）、腎交感神経活動性が抑制される。すなわち発熱物質投与後ならびにPGE₂脳室内注入により引き起されたと同様の反応が引き起される。

図7は、PGE₂ 500ngの微量注入により0.3℃以上の直腸温上昇がみられた部位を黒丸で示し、

0.3℃以下の直腸温上昇しかみられなかった部位を白丸で示してある。0.3℃以上の直腸温上昇がみられた場合には、すべて交感神経系で同様のパターンの応答がみられた。これらの部位は視索前野、とくに視索上核の附近に集中していた。

この実験結果は、視索前野の部位が最終メディエーターであるPGE₂で刺激されると、体内温上昇（発熱）と交感神経系応答の反応が両者とも引き起されることを示している。

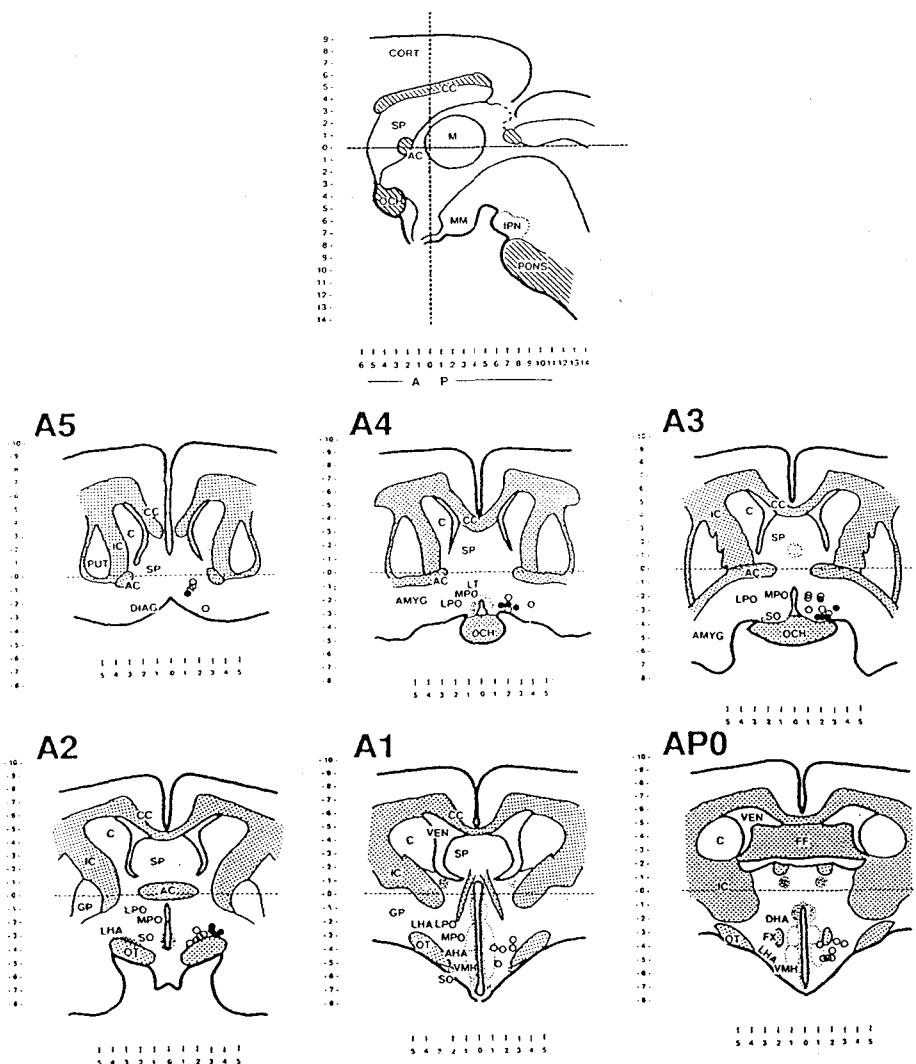


図7 PGE₂微量注入により0.3℃以上の発熱がみられた部位（●）と変化のみられなかった部位（○）（Huang, 1992¹⁴⁾）

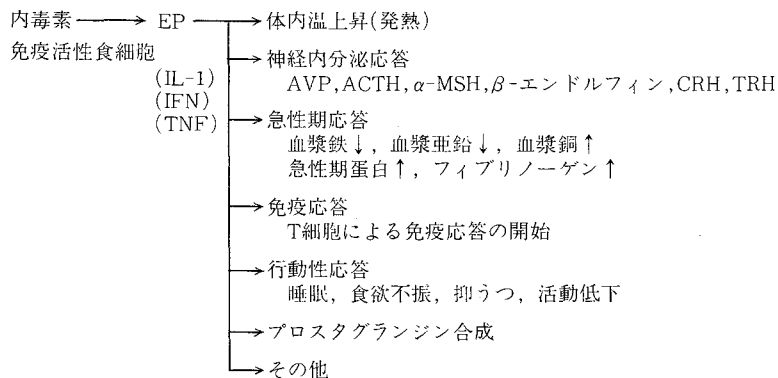


図8 内毒素/内因性発熱物質 EP により引き起される生体の応答 (Iriki, 1988¹⁷⁾)

5. 発熱症候群と交感神経系応答

発熱は、少し前までは体温調節系の異常としてとらえられ、この面からのみ検討されていた。しかし、IL-1, TNF, IFN などのサイトカインが内因性発熱物質として働くことが明らかになり、さらにこれらサイトカインの多様な作用と、その生体の応答とくに生体防御反応における重要性が明らかにされるとともに新しい観点からの発熱の研究が始まった。すなわち発熱を細菌その他の侵襲に対する生体防御反応の1つの症状としてとらえて研究しようとする試みである。そしてこの研究によって、発熱すなわち体内温上昇が生体の防御反応にとって有利か不利かという数十年来不解決であった問題の解決が期待されている¹⁵⁾。

おわりに

我々はこのような発熱を伴う生体防御反応を総括して発熱症候群とよぶことを提唱しており、発熱症候群の研究の進展に努力している¹⁶⁾¹⁷⁾。発熱症候群で現在まで報告されている生体の多様な応答のうち代表的なものを図8にまとめた。

このような観点からみると、発熱物質投与により引き起される交感神経系の応答は、単に体温調節反応を引き起しているのみでなく、他の生体防御反応などにも関与しているものと考えられる。

従って前述のように、内臓神経の活動性が冷刺激では抑制されるのに、発熱物質投与後では促進されるなど、温度刺激と発熱物質投与での反応が異なることはとくに興味深い。発熱物質投与後の内臓神経活動性促進は、生体防御反応と関連深い

ものと推定される。

今後さらに、発熱における交感神経系の応答を、このような発熱症候群の研究という立場より追求していきたい。

文 献

- 1) Walther O-E, Iriki M, Simon E: Antagonistic changes of blood flow and sympathetic activity in different vascular beds following central thermal stimulation. II. Cutaneous and visceral sympathetic activity during spinal cord heating and cooling in anesthetized rabbits and cats. *Pflügers Arch* 319: 162-184, 1970
- 2) 入来正躬: 交感神経系地域性反応—温度刺激と低酸素刺激に対する反応を中心として—. *日生理学会誌* 45: 181-199, 1983
- 3) Iriki M, Simon E: Regional differentiation of sympathetic efferents. *In* Integrative Control Functions of the Brain, Vol 1, (Ito M ed), pp221-238, Kodansha, Tokyo (1978)
- 4) Blumberg H, Jänig W: Changes of reflexes in vasoconstrictor neurons supplying the cat hindlimb following chronic nerve lesions: A model for studying mechanisms of reflex sympathetic dystrophy? *J Auton Nerv Syst* 7: 399-411, 1983
- 5) Kullmann R, Schönung W, Simon E: Antagonistic changes of blood flow and sympathetic activity in different vascular beds following central thermal stimulation. I. Blood flow in skin, muscle and intestine during spinal cord heating and cooling in anesthetized dogs. *Pflügers Arch* 319: 146-161, 1970
- 6) 入来正躬: 発熱の病態生理. *日小児会誌* 93: 2376-2379, 1989
- 7) Saigusa T: Participation of interleukin-1 and

- tumor necrosis factor in the responses of the sympathetic nervous system during lipopolysaccharide-induced fever. *Pflügers Arch* 416 : 225-229, 1989
- 8) 入来正躬 : 発熱か高体温か. 自律神経 27 : 397-401, 1990
 - 9) **Saigusa T, Huang XC, Iriki M** : Regional differentiation of sympathetic nerve activity during spinal cord cooling and fever caused by LPS and PGE₂. *Thermoregulation: Research and Clinical Applications*. (Lomax P, Schönbau E eds) pp91-94, Karger, Basel (1989)
 - 10) **Niijima A, Hori T, Aou S et al** : The effects of interleukin-1 β on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *J Auton Nerv Syst* 36 : 183-192, 1991
 - 11) **Hashimoto M, Ishikawa Y, Yokota S et al** : Action site of circulating interleukin-1 on the rabbit brain. *Brain Res* 540 : 217-223, 1991
 - 12) **Stitt JT** : Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 59 : 137-149, 1986
 - 13) **Saigusa T, Iriki M** : Regional differentiation of sympathetic nerve activity during fever caused by intracerebroventricular injection of PGE₂. *Pflügers Arch* 411 : 121-125, 1988
 - 14) **Huang X-C** : Effects of hypothalamic microinjection of PGE₂ on body temperature and sympathetic nervous activities in the rabbit. in preparation
 - 15) **Blatteis CM** : Fever: Is it beneficial? *Yale J Biol Med* 59 : 107-116, 1986
 - 16) 入来正躬 編 : 発熱症候群—発熱は生体に有利か. 文光堂, 東京 (1989)
 - 17) **Iriki M** : Fever and fever syndrome—Current problems. *Jpn J Physiol* 38 : 233-250, 1988