

内臓痛によって循環器系に誘発される反応と その神経性機序

鈴木 敦子

Neural mechanism of cardiovascular responses to visceral pain

Atsuko Suzuki

抄 録

内臓痛は内臓器官の損傷（すなわち炎症、虚血、過伸展など）によって誘発される。これらの内臓器官からの侵害性入力、情動反応、運動反応（例えば筋性防御）、自律反応（例えば呼吸、心拍数、血圧の変化）も起こす。本稿は、内臓痛の特性について、特に内臓侵害性刺激によって誘発される循環反応に焦点を絞り、心臓、消化管、膀胱、子宮からの侵害性入力、循環系に及ぼす影響とその神経性機序について概説した。

キーワード：内臓痛

心臓

消化管

膀胱

子宮

循環機能

1 はじめに

内臓からの情報は、常に内臓求心性神経により中枢に伝えられている。それらの多くは、感覚としては認識されずに様々な反射を誘発し、生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。例えば、血圧が上昇すると、動脈系の圧受容器の活動が増加し、反射的に血圧を低下させて元のレベルに戻す。一部の情報、例えば空腹感、便意、尿意などは大脳皮質に伝えられて臓器感覚として知覚される。また、内臓に病変などの異常が生じた際には、痛覚（内臓痛）が生じる。

痛覚は一種の警告信号で、組織に異常が生じたことを知らせる。内臓痛は皮膚の痛みと比べ、痛みの原因となる損傷部がわかりにくく、情動や運動反射、自律機能反射を誘発しやすい。

本稿では、内臓痛の受容機構と特性、および内臓痛が循環機能に及ぼす影響と神経機序について、最近の著者らの研究成果を含めて紹介する。

2 内臓の受容器

内臓には様々な受容器があり、筋の張力や壁の伸展度のような機械的情報、酸性度のような化学的情報、温度の情報、浸透圧の情報、などをモニターしている。これらの受容器からの情報は、自律神経求心性線維を通して中枢に伝えられ、多くの場合は感覚として意識に昇らず、反射的に自律機能を調節する。例えば、胃に食物が入ると、その情報は迷走神経の求心性線維を通して脳に伝えられ、反射的に胃が弛緩し、内圧をあまり上げずに食物を受け入れる（受け入れ弛緩）。また、血圧が上昇すると、動脈に存在する圧受容器が活動し、その結果、血圧を低下させて元に戻そうとする反射が起こる。一方、一部の内臓求心性情報は脳に伝えられ臓器感覚や内臓痛を起こす。

3 内臓痛

痛覚は感覚として知覚されるだけではなく、感情（情動）を起こしたり、自律機能反射や運動反射を起こしたりする¹⁾。皮膚の痛み（表在痛）もこれらの反応を誘発するが、内臓痛は特に情動や反射性反応を誘発しやすい。例えば、胆石仙痛の際には、しばしば吐き気、発汗、顔面蒼白などを伴う¹⁾。また、内臓痛では痛覚の原因となる障害部位が不明瞭で、腹痛を訴えている場合でも、どこが痛いかを明確に説明できないことが多い。初期の虫垂炎や胆嚢炎の患者が、しばしば胃痛を訴えるのは、よく知られている²⁾。

内臓痛は組織の虚血、炎症や充血、および中空臓器（胃腸管や尿管など）の強い伸展や収縮で生じる。局所麻酔下で腹部を手術したときの所見から、中空臓器はメスで切られても痛覚を生じないことが知られている。肝臓や脾臓の場合も、実質の損傷では痛みを生じないが、皮膜の過度な伸展や損傷により、痛みを生じる。

内臓痛の多くは、交感神経求心性神経を通して中枢に伝えられる³⁾⁻⁵⁾。受容器は、細い有髄（A δ 線維）あるいは無髄（C線維）の自由神経終末である^{4),5)}。これらの一次

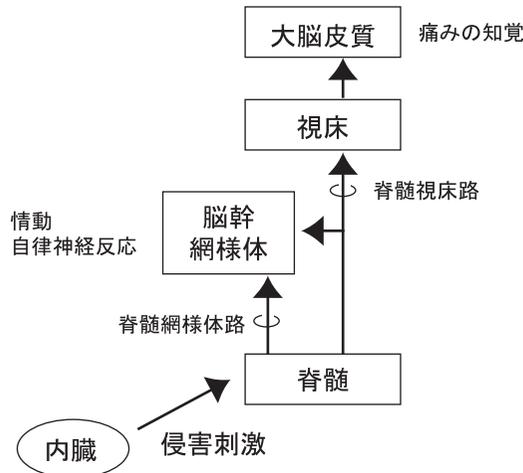


図1 内臓侵害性求心性線維の中枢内上行路を示す模式図

ニューロンの神経伝達物質について、胃の侵害性化学刺激により下部胸髄の脊髄後角でグルタミン酸、サブスタンス P、CGRP が放出されることが報告されている⁶⁾。内臓侵害受容の一次ニューロンは、脊髄後角で脊髄視床路あるいは脊髄網様体路のニューロンに連絡する⁷⁾ (図1)。脊髄視床路は視床で中継され、大脳皮質に投射し、内臓痛の知覚に、脊髄網様体路は情動や自律神経反応に関与すると考えられている。

内臓に病変が生じたときに内臓と離れた皮膚表面に痛覚を感じることもある。この現象は関連痛と呼ばれ、臨床的に内臓病変の診断に役立つ。例えば、狭心症の際には左胸部および左上腕内側の皮膚に痛みを感じる人が多い。関連痛の仕組みは、内臓痛が皮膚からの痛覚と共通の経路を通過して脳に伝えられ、その際に、普段経験されることが多い皮膚の痛みとして知覚されると説明されている。実際に、痛覚の上行路において皮膚と内臓の両方から痛覚入力を受けるニューロンがあることは、脊髄(後角)のレベル⁸⁾⁻¹²⁾でも、視床のレベル¹³⁾でも見出されている。また、少数ではあるが、感覚ニューロン(一次ニューロン)の中には、枝分かれをして皮膚と内臓の両方を支配するものが存在することも明らかにされている^{14),15)}。

4 内臓痛が循環器系に及ぼす影響

(1) 心臓

心筋梗塞や狭心症などの痛みは狭心痛と呼ばれる。特に心筋梗塞の発作時には、しばしば激しい胸痛が生じる。心臓からの感覚は迷走神経(副交感神経)線維と交感神経線維を通過して中枢に伝えられるが、痛覚を伝えるのは交感神経線維と考えられている。実際に、心臓支配の交感神経求心性線維は、冠状動脈の閉塞¹⁶⁾や、ブラジキニンのような発痛物質¹⁷⁾によって興奮することが麻酔動物で明らかにされている(図2)。心臓支配の交感神経求心性線維の興奮は、一般に心収縮力増大、心拍数増加、末梢血管抵抗増加(血圧上昇)、不整脈、呼吸速迫などを誘発する¹⁸⁾。

心臓の交感神経求心性線維(無髓線維)の活動記録の例

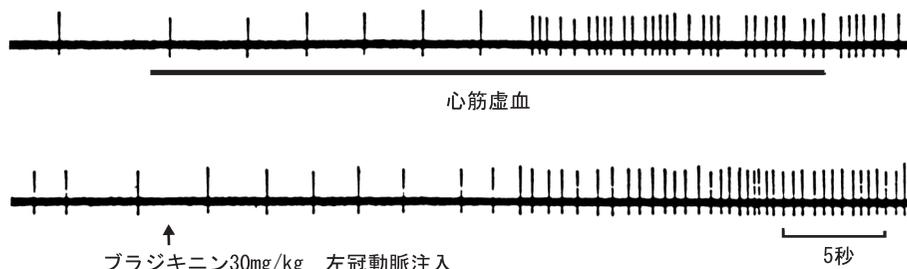


図2 心臓からの交感神経求心性線維(無髓神経線維)活動記録の例(麻醉ネコ)
(文献7)より)

(2) 消化管

ヒトにおいて、消化管に挿入したバルーンを膨らませたときの痛覚について調べられており、痛覚を誘発するにはバルーン内の容積(注入量)よりも内圧の方が重要であるといわれている。Lipkin と Sleisinger は、食道、回腸、結腸に伸展刺激を加え、40~60 mmHg 以上の圧により痛覚が誘発されると報告している¹⁹⁾。

消化管の伸展刺激により循環機能が影響を受けることは、多くの研究者が調べてきている。Grundy と Davison は胃の伸展刺激により心拍数減少と血圧上昇が誘発されることを麻醉ラットで示した²⁰⁾。これらの反応は、腹部での迷走神経切断により消失することから迷走神経が求心路と考えられた。また、薬理学的な実験結果から心拍数減少反応の遠心路は迷走神経、血圧上昇反応の遠心路は交感神経であることが示唆された。

Ness と Gebhart は、無麻醉ラットで、大腸の侵害性伸展刺激により心拍数と血圧が上昇することを見出し、薬理学的実験によりこの反応の遠心路には迷走神経と交感神経の両方が関与することを示唆した²¹⁾。興味深いことに、この大腸刺激による心拍数と血圧の促進反応は麻醉の影響を受けやすく、麻醉の種類(深度)によっては抑制反応に逆転しうる²¹⁾。ヒトにおいても、麻醉下で腹部を手術する際、内臓のマニピュレーションにより心拍数と血圧が急激に低下する例が多数報告されている²²⁾。

最近、著者らは大腸の侵害性伸展刺激による循環抑制反応の神経性機序を麻醉ラットで詳細に検討した(図3)^{23),24)}。その結果、①この反応は迷走神経の外科的切断あるいは遠心路の薬理的遮断の影響を受けないこと、②大腸の侵害性刺激は心臓支配の交感神経および内臓(代表として腎臓)血管を支配する交感神経の遠心性活動を低下させることから、大腸の侵害性刺激による心拍数と血圧の低下反応の遠心路は交感神経と考えられた。この大腸刺激による循環機能の抑制反応は、上部頸髄で脊髄を切断するとみられなくなるので、脳を介する反射である。脊髄動物において心拍数低下反応は消失するが、興味深いことに、血圧と腎交感神経活動は大腸刺激によって逆に上昇するようになる(図3 E, F)。つまり大腸の侵害性刺激は、脊髄レベルでは反射的に血圧を上昇させるが、脳が存在するときには、この興奮性の脊髄反射は脳を介する抑制性反射に隠さ

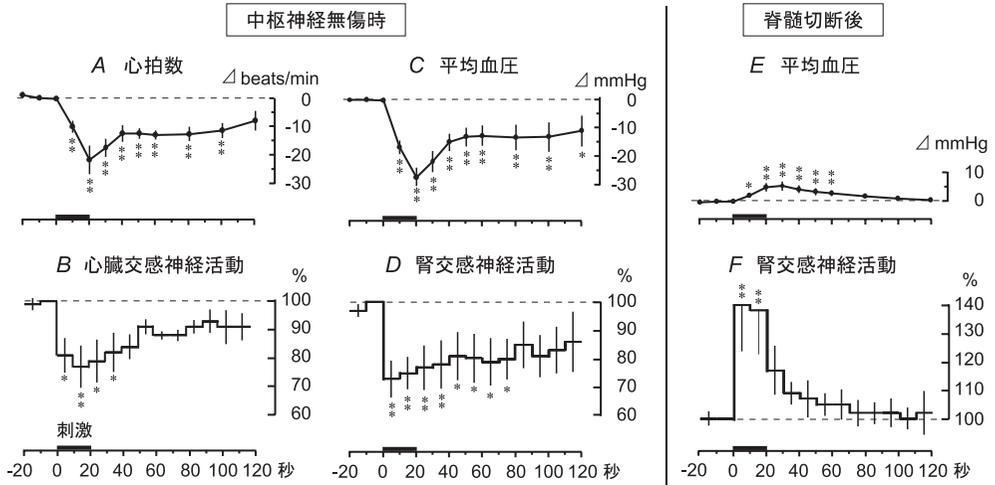


図3 大腸の侵害性刺激によって循環器系に誘発される反応（麻醉ラット）
 A～D：中枢神経無傷時の反応。A：心拍数、B：心臓交感神経活動、C：平均血圧、D：腎交感神経活動。E、F：上部頸髄で脊髄を切断した後での反応。E：平均血圧、F：腎交感神経活動。下線部で大腸内に挿入したバルーンに空気を注入し、80 mmHgの圧を20秒間かけた。（A、Bは文献24）より引用）

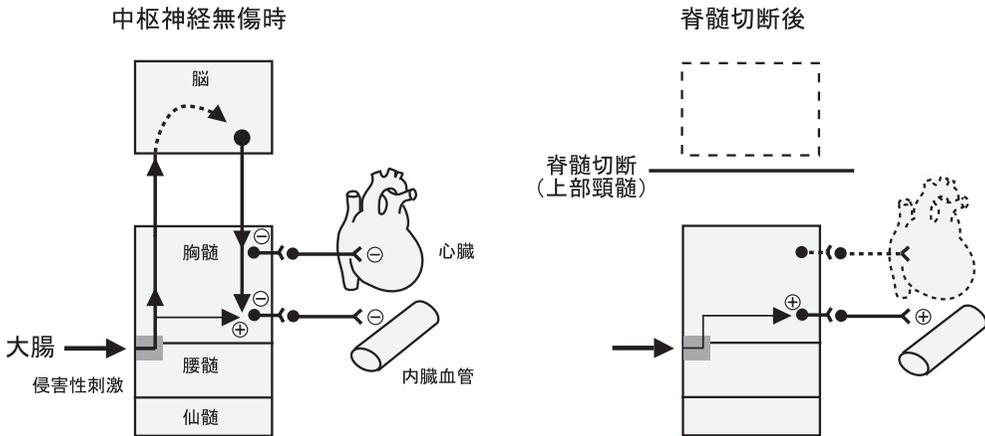


図4 大腸の侵害性刺激による循環反応の神経経路を示す模式図

れていると考えられる。このことから、脊髄損傷患者では、腹部内臓の侵害性刺激により血圧が上昇する可能性が示唆される。このような大腸侵害性刺激の求心性情報は、交感神経求心性線維を通して胸髄下部および腰髄上部に入力する²¹⁾。一方、心臓交感神経節前ニューロンの細胞体は胸髄上部に、腹部内臓（腎臓）支配の交感神経節前ニューロンの細胞体は胸髄下部および腰髄上部に存在する。脊髄反射は入力分節と出力分節が近いと誘発されやすいことが知られており、大腸刺激による心臓反射が脊髄動物で消失したのは、入力と出力の分節が遠いためと考えられる（図4）。

(3) 膀胱

脊髄損傷の患者において、膀胱の伸展により血圧が上昇することは古くから知られている^{25),26)}。Mukherjee は脊髄無傷の状態でも、膀胱の伸展刺激により血圧が上昇することを麻醉ネコで明らかにした²⁷⁾。このとき、刺激により腎血流が減少すること、内臓神経（腹部内臓および血管を支配する交感神経）を切断すると反応が消失することから、膀胱伸展刺激により内臓血管を支配する交感神経血管収縮神経活動が増加し、血圧が上昇すると考えられた。実際に、膀胱の伸展（圧）刺激によって交感神経血管収縮神経活動が増加し、血圧も上昇することが麻醉ネコで示されている²⁸⁾。膀胱からの侵害性情報は下腹神経（交感神経）と骨盤神経（副交感神経）の求心性線維を通して伝達されるらしい²⁹⁾。

このように、膀胱が尿で充満されると血圧は上昇する。特に脊髄損傷の患者では、充満（あるいは痛み）の感覚が生じないので、気づかないうちに過伸展の状態になって血圧が上昇し、頭痛や顔面の発汗を伴う（自律神経過反射）。この現象は、膀胱に尿が貯まったことの指標になりうる。逆に排尿時に膀胱が空になると血圧が急激に低下して失神する場合もあり（排尿性失神）、注意する必要がある。

(4) 子宮

女性では、思春期から閉経期まで、女性ホルモンの分泌が約28日の周期で変動し、これに伴って、子宮にも月経期、(内膜の)増殖期、分泌期という周期的な変化が起こる。何れの時期においても（周期によって程度は異なるが）、子宮には自発的な収縮が見られる。月経困難症患者においては、子宮の自発的収縮の圧と頻度が著しく増加しており、これが疼痛の原因と考えられている³⁰⁾。

子宮の伸展刺激が循環機能に及ぼす影響について、麻醉ラットで調べられている³¹⁾。発情期（排卵期に相当する）のラットにおいて、子宮の侵害性伸展刺激は心拍数と血圧を低下させる。この反応は、骨盤神経（副交感神経）切断の影響を受けないが、下腹神経（交感神経）切断により消失するので、下腹神経の知覚神経が求心路と考えられた。また迷走神経を切断してもこの循環反応は影響を受けないこと、子宮の侵害性伸展刺激により血管収縮神経（代表として腎交感神経）活動は低下することから、この反応の遠心路は交感神経であることが示唆された。

5 おわりに

痛覚は生体に異常が生じたことを知らせる警告信号であるが、同時に情動や、運動および自律機能反射を伴うことが多い。特に内臓痛は、特有の不快感や発汗、顔面蒼白などの症状を伴うことが多く、時には失神に至ることもある。本稿では、内臓痛の特徴について概説した。内臓痛に伴う自律機能の例として、種々の内臓（心臓、消化管、膀胱、子宮）の侵害性刺激が循環機能に及ぼす影響とその神経性機序について、主に麻醉動物での基礎的な研究成果について解説した。

文献

- 1) Schmidt RF: 侵害受容と痛覚. In: スタンダード人体生理学 (Schmidt RF, Thews G 編, 佐藤昭夫他訳), シュプリンガー・フェアラーク東京, pp.223-236, 1994.
- 2) 前谷俊三, 武鏈豊文, 西川俊邦, 戸部隆吉: 腹痛. *Clinical Neuroscience*, 7: 975-977, 1989.
- 3) Jänig W, Kollmann W: The involvement of the sympathetic nervous system in pain. Possible neuronal mechanisms. *Arzneimittelforschung*, 34: 1066-1073, 1984.
- 4) Ness TJ, Gebhart GF: Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain*, 41: 167-234, 1990.
- 5) Cervero F: Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev*, 74: 95-138, 1994.
- 6) Schicho R, Donnerer J, Liebmann I, Lippe IT: Nociceptive transmitter release in the dorsal spinal cord by capsaicin-sensitive fibers after noxious gastric stimulation. *Brain Res*, 1039: 108-115, 2005.
- 7) 佐藤昭夫, 鈴木はる江: 心臓の求心性線維. *Clinical Neuroscience*, 12: 372-373, 1994.
- 8) Hancock MB, Foreman RD, Willis WD: Convergence of visceral and cutaneous input onto spinothalamic tract cells in the thoracic spinal cord of the cat. *Exp Neurol*, 47: 240-248, 1975.
- 9) Foreman RD, Ohata CA: Effects of coronary artery occlusion on thoracic spinal neurons receiving viscerosomatic inputs. *Am J Physiol*, 238: H 667-H 674, 1980.
- 10) Cervero F: Somatic and visceral inputs to the thoracic spinal cord of the cat: Effects of noxious stimulation of the biliary system. *J Physiol*, 337: 51-67, 1983.
- 11) Takahashi M, Yokota T: Convergence of cardiac and cutaneous afferents onto neurons in the dorsal horn of the spinal cord in the cat. *Neurosci Lett*, 38: 251-256, 1983.
- 12) Ammons WS, Blair RW, Foreman RD: Greater splanchnic excitation of primate T1-T5 spinothalamic neurons. *J Neurophysiol*, 51: 592-603, 1984.
- 13) Yokota T: Thalamic mechanism of pain: shell theory of thalamic nociception. *Jpn J Physiol*, 39: 335-348, 1989.
- 14) Pierau FK, Fellmer G, Taylor DC: Somato-visceral convergence in cat dorsal root ganglion neurones demonstrated by double-labelling with fluorescent tracers. *Brain Res*, 321: 63-70, 1984.
- 15) McNeill DL, Burden HW: Convergence of sensory processes from the heart and left ulnar nerve onto a single afferent perikaryon: a neuroanatomical study in the rat employing fluorescent tracers. *Anat Rec*, 214: 441-444, 396-397, 1986.
- 16) Brown AM, Malliani A: Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol*, 212: 685-705, 1971.
- 17) Lombardi F, Della Bella P, Casati R, Malliani A: Effects of intracoronary administration of bradykinin on the impulse activity of afferent sympathetic unmyelinated fibers with left ventricular endings in the cat. *Circ Res*, 48: 69-75, 1981.
- 18) 内田康美. 胸痛—特に心臓病を中心に. In: Pain—痛みの基礎と臨床 (高倉公朋, 森健次郎, 佐藤昭夫編), 朝倉書店, pp.231-245, 1988.
- 19) Lipkin M, Slesinger MH: Studies of visceral pain: measurements of stimulus intensity and duration associated with the onset of pain in esophagus, ileum and colon. *J Clin Invest*, 37: 28-34, 1958.

- 20) Grundy D, Davison JS: Cardiovascular changes elicited by vagal gastric afferents in the rat. *Q J Exp Physiol*, 66 : 307-310, 1981.
- 21) Ness TJ, Gebhart GF: Colorectal distention as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain Res*, 450 : 153-169, 1988.
- 22) Doyle DJ, Mark PW : Reflex bradycardia during surgery. *Can J Anaesth*, 37 : 219-222, 1990.
- 23) Li WM, Suzuki A, Cui KM : Responses of blood pressure and renal sympathetic nerve activity to colorectal distension in anesthetized rats. *J Physiol Sci*, 56 : 153-156, 2006.
- 24) Li WM, Suzuki A : Reflex inhibition of heart rate and efferent cardiac sympathetic outflow induced by colorectal distension in anesthetized rats. *J Physiol Sci*, 56 : 187-190, 2006.
- 25) Guttmann L, Whitteridge D : Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. *Brain*, 70 : 361-404, 1947.
- 26) Wurster RD, Randall WC : Cardiovascular responses to bladder distension in patients with spinal transection. *Am J Physiol*, 228 : 1288-1292, 1975.
- 27) Mukherjee SR : Effect of bladder distension on arterial blood pressure and renal circulation : role of splanchnic and buffer nerves. *J Physiol*, 138 : 307-325, 1957.
- 28) Häbler HJ, Hilbers K, Jänig W, Koltzenburg M, Kümmel H, Lobenberg-Khosravi N, Michaelis M : Viscero-sympathetic reflex responses to mechanical stimulation of pelvic viscera in the cat. *J Auton Nerv Syst*, 38 : 147-158, 1992.
- 29) Meen M, Coudore-Civiale MA, Eschaliere A, Boucher M : Involvement of hypogastric and pelvic nerves for conveying cystitis induced nociception in conscious rats. *J Urol*, 166 : 318-322, 2001.
- 30) Akerlund M, Bengtsson LP, Ulmsten U : Recording of myometrial activity in the non-pregnant human uterus by a micro-transducer catheter. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 57 : 429-433, 1978.
- 31) Robbins A, Sato Y : Cardiovascular changes in response to uterine stimulation. *J Auton Nerv Syst*, 33 : 55-63, 1991.

Abstract

Visceral pain is induced by damage to the visceral organs. Such damage includes inflammation, ischemia and hyperdistention. The nociceptive inputs from the damaged visceral organs evoke emotional, motor (e.g., muscular defense) as well as autonomic responses (e.g., changes in respiration, heart rate and blood pressure). This article outlines the properties of visceral pain, focusing on the cardiovascular responses induced by noxious visceral stimulation. The effects of noxious inputs from the heart, gastrointestinal tract, urinary bladder, and uterus on the cardiovascular system and the neural mechanism involved in the process are discussed.

Key Words: visceral pain

heart

gastrointestinal tract

urinary bladder

uterus

cardiovascular function