

前庭系を介する起立時の血圧調節とその可塑的变化

森田啓之

(東海学院大学, 岐阜大学)

要 約

重力・回転加速度の感知器官である前庭器は、眼球運動や姿勢制御に関与するだけでなく、交感神経を介する血圧調節にも関与している。臥位から立位に姿勢変換すると、重力方向が変化し、長軸方向の静水圧差が拡大して、血液が下方シフトし、静脈還流量と心拍出量が減少して、血圧が低下する。同時に、この重力方向の変化により前庭系が刺激されて、反射性に交感神経活動が増加し（前庭-交感神経反射）、血圧が上昇する（前庭-血圧反射）。しかし、前庭系を介する血圧調節系は血圧変化に基づいた血圧調節ではなく、重力変化に基づいた血圧調節であるため、制御誤差が生じる。この制御誤差は、negative feedback 調節系である圧受容器反射により補正される。このように、前庭系と圧受容器反射は協働して姿勢変換時の血圧維持に関わっている。しかし、前庭系は可塑性の強い器官であり、前庭系への日々の入力が低下するような環境—宇宙の微小重力環境—では、前庭-心血管反射の調節力が低下する。このことが、微小重力環境から帰還後の宇宙飛行士にみられる起立性低血圧に関与している可能性がある。

キーワード：前庭-血圧反射, 過重力, 微小重力, 前庭系の可塑的变化, 起立性低血圧

はじめに

側頭骨の内耳骨迷路に存在する前庭器は、耳石器と半規管で構成されている。耳石器は、垂直に配列されている球形嚢と水平に配列されている卵形嚢からなり、耳石のずれにより引き起こされる感覚毛の傾きから、直線加速度（重力）や頭部の傾きを感知する。一方、半規管は、互いに直交する外側、前、後半規管で構成され、リンパ流により引き起こされる感覚毛の傾きから、回転加速度を感知する。これら末梢受容器からの情報は、前庭神経を介して中枢に送られ、眼球運動（前庭-動眼反射）や姿勢制御（前庭-脊髄反射）に関与している[1, 2]。さらに最近では、交感神経を介する血圧調節や筋・骨代謝にも関与していることが報告され、その多彩な身体機能調節に注目が集まっている[3-8]。しかし、一方で、前庭系は可塑性が強いことが知られており、異なる重力環境に曝されるとその機能が変化することが考えられる（可塑的变化）[9, 10]。この前庭系の可塑的な変化が、宇宙飛行に伴う医学的諸問題—重力酔い、平衡機能障害、起立性低血圧、筋・骨量減少—に関与しているのではないかと仮説のもと、私たちは研究を進めている。このうち本稿では、宇宙から帰還後の宇宙飛行士にみられる起立性低血圧における前庭系の関与に焦点を絞り、解説する。

宇宙から帰還後の起立性低血圧

2006年9月22日、12日間の宇宙飛行を終え、前日地上に帰還した宇宙飛行士の歓迎式がテキサス州ヒューストンのエリントン空港格納庫で行われていた。Heidemarie Stephanyshyn-Piper 宇宙飛行士が観客を前に挨拶を述べていた時、目がうつろになり言葉が途絶えて、両脇を抱きかかえられるようにして崩れ落ちた（<https://www.youtube.com/watch?v=tK40WwEe1Qc>, 図1）。失神発作である。数十秒間横になった後、彼女は立ち上がり再び笑顔で挨拶を始めたが、またしても失神発作を起こしてしまった。彼女に付きそいサポートしていたNASAのフライトサージョンは、「彼女は健康である。彼女に起こったような症状は、宇宙飛行士が地上に帰還した後、地上の重力環境に再適応しようとしている際にみられる、極めて正常な応答である。」と述べた。彼女に起こった失神は、いわゆる立ち眩みと呼ばれるものである。起立に伴い動脈血圧が低下して、脳の血流が低下し、十分な量の血液が脳に供給されなくなることに起因する、一時的な意識消失発作である。



図 1. 失神発作を起こした Heidemarie Stefanyshyn-Piper 宇宙飛行士。CNN ニュースをもとにした YouTube への投稿: <https://www.youtube.com/watch?v=tK40WwEe1Qc> より。

9-14 日間の宇宙ミッションを終えた宇宙飛行士の 64% (14 人中 9 人) に起立性低血圧の症状がみられ、宇宙ミッションの長期化 (129-190 日間) により起立性低血圧の発症率が増加することが報告されている [11, 12]。現在、国際宇宙ステーション長期滞在やヒト火星探査などの長期宇宙ミッションが計画されていることから、起立性低血圧発症のメカニズム解明とその対策が急務であり、発症原因として、神経性動脈血圧調節機構の調節力低下、心収縮性の低下、血液量の減少などが提唱されている [13, 14]。

起立時の血圧調節

姿勢変換に伴う重力方向の変化は、地球上で生活する私たちにとって、最も日常的で最も重要な心・血管系に対する外乱である。その影響の鍵は、重力変化に伴う静水圧-静止した液体の重量 (質量×重力) によって生じる圧一の変化である。例えば、臥位から立位に姿勢を変えると、循環系の長軸方向と重力方向が一致するため、下半身の静水圧が増加して静脈が拡張し、約 500 mL の血液が下半身に蓄積する。その結果、起立直後の 15 秒間で胸腔内の血液量が 20% 減少して心充満が減少し、心拍出量が減少して血圧が低下する。起立による血液シフトはこれだけでは終わらない。下半身の毛細血管の濾過圧が上昇するため、血管内から血管外へ、血漿成分の漏出が起こる。起立後 10-20 分で、400-500 mL の血液が失われ、血圧はさらに低下する [15]。これらの変化は、循環調節機構により速やかに補正されるため、健康人では起立による血圧低下はほとんど認められない。

起立時に働く血圧調節機構のうち特に重要なものは、神経性調節機構である。神経性調節機構の遠心路は交感神経活動の増加であり、主な効果器は血管平滑筋である。

交感神経活動が増加すると、血管平滑筋が収縮する。血管平滑筋収縮が細動脈で起これば血管抵抗が増加し、静脈で起これば平均体循環充満圧が増加して静脈還流量が増加して心拍出量が増加する。これらはともに血圧上昇に働く。神経性調節機構のうち圧受容器反射が重要なのは異論のないところであるが、それに加え、前庭-血圧反射の重要性が明らかになってきた。

起立時の血液シフトによる動脈血圧低下は、頸動脈洞と大動脈弓にある圧受容器により感知され、反射性に交感神経活動が増加し、血管抵抗を増加させることで動脈血圧の維持を図る。起立性低血圧を発症する宇宙飛行士では、この反射弓のどこかで情報伝達のゲインが低下している可能性が考えられる。

一方、起立動作時には、重力の大きさや方向の変化という情報が前庭器で感知され、反射性に交感神経活動が増加して血圧が上昇する (前庭-血圧反射)。この反射は、重力方向が変化すると、血液シフトにより血圧が変化する前に迅速に働き、起立による血圧低下を防ぐ feedforward 的な調節機構である。しかし、その調節は、血圧変化に基づいた血圧調節ではなく、重力変化に基づいた血圧調節であるため、制御誤差が生じる。この制御誤差は、feedback 調節機構である圧受容器反射により補正される (図 2) [3]。このように、前庭系と圧受容器反射は、協働して、また相互に影響を及ぼしあいながら、起立時の血圧を維持している。

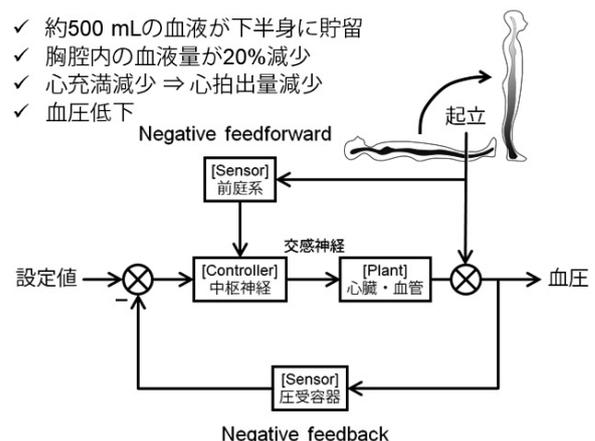


図 2. 起立時の神経性血圧調節: 圧受容器反射と前庭-血圧反射のブロック線図。起立による重力方向の変化を感知した前庭系は、血液の下方シフトによる血圧低下が起こる前に、交感神経を介して血圧を上昇させる feedforward 的な調節機構として働く。

前庭-血圧反射

意識下・自由行動下のラットを 3 g の過重力に暴露すると、交感神経活動が増加して血圧が上昇する (図 3 左上段と右の Intact) [3]。この交感神経活動増加は、両側前庭を破壊 (VL) し、圧受容器からの求心神経 (頸動脈等神経と大動脈神経) を切断 (SAD) したラット (図 2 上段右の VL+SAD) では完全になくなることから、過重力暴露時の交感神経活動増加には、前庭反射と圧受容器反射が関与していることが分かる。両反射が働かなければ

ば (VL+SAD)、交感神経活動は変化せず、血圧は 10 mmHg 程度低下する。一方、前庭反射だけが働く場合 (SAD)、交感神経活動は大きく増加し (前庭-交感神経反射)、血圧も大きく上昇する (前庭-血圧反射)。圧受容器反射と前庭反射の両方が働く場合 (Intact)、交感神経活動増加と血圧上昇は、前庭反射だけが働く場合と比べて小さく抑えられることから、圧受容器反射は前庭反射により引き起こされる交感神経活動増加と血圧上昇をバッファーしていることが分かる。

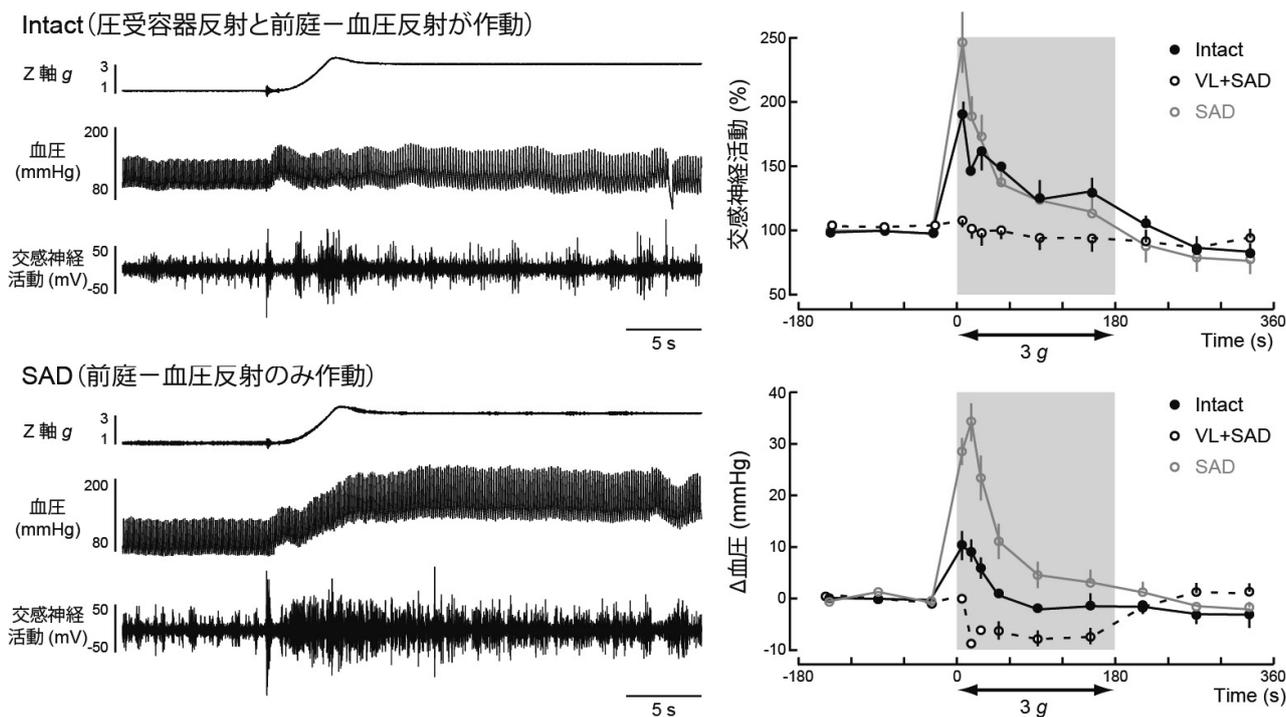


図 3. 3 g 暴露に対する血圧と交感神経活動の応答。左：上段は、Intact, すなわち圧受容器と前庭が正常なラット, 下段は、SAD (sinoaortic denervation), すなわち前庭は正常で圧受容器の求心神経を徐神経したラット。右：3 g 暴露に対する交感神経活動と Δ 血圧 (血圧の変化分) の経時的変化。正常群 (Intact), 圧受容器徐神経群 (SAD), 前庭破壊 (vestibular lesion)+圧受容器徐神経群 (VL+SAD)。VL+SAD 群では、3 g 暴露に対しても交感神経活動が変化しない。すなわち、3 g 暴露に対する交感神経活動変化は、前庭器と圧受容器を介する反射であることが分かる。文献[3]より改編。

圧受容器反射と前庭-血圧反射は、過重力暴露だけでなく、自発的な姿勢変換時の血圧調節にも関与していることを、自由行動下のラットを用いて調べた。ラットが自発的に立ち上がった時の典型的な血圧応答を図 4 に示す。前庭系と圧受容器がともに正常なラットでは、その血圧は比較的保たれている。しかし、前庭破壊ラットおよび圧受容器徐神経ラットでは、それぞれ立ち上がり直後に 9.4 ± 0.6 mmHg 及び 14.7 ± 1.0 mmHg の血圧低下がみられる[16]。前庭を破壊し、圧受容器を除神経したラットでは、さらに大きな血圧低下 (21.0 ± 1.0 mmHg) がみられる。従って、ラットの立ち上がり時に

は、前庭-血圧反射と圧受容器反射が働いて血圧を維持していることが分かる。

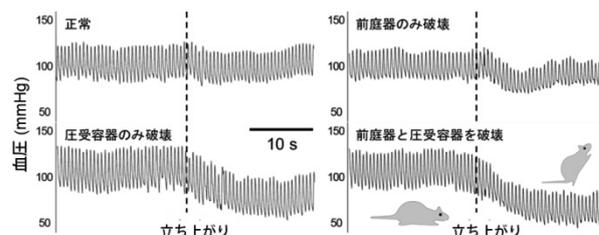


図 4. ラットの自発的な立ち上がり時の血圧応答の典型例。文献[16]より改編。

ヒト起立時の動脈血圧維持における前庭-血圧反射の

前庭系を介する起立時の血圧調節とその可塑的变化

役割に関し、Tanaka 等は耳介後部の体表から末梢前庭系を電気刺激 (galvanic vestibular stimulation, GVS) して、重力変化に伴う前庭系への入力をマスクする方法により、受動的 60° 起立時の血圧維持における前庭-血圧反射の役割を調べ、前庭-血圧反射は 15 mmHg 程度の昇圧に寄与していることを報告した[17]。また、耳鼻科外来受診者を対象に起立試験を行い、前庭機能と起立直後の動脈血圧低下の相関を求め、半規管機能 (canal weakness) と起立時血圧低下には相関がないが、耳石機能 (subjective visual vertical test) と起立時血圧低下には有意な相関が認められることを報告した(図5)[18]。すなわち、耳石機能の悪いほど、起立時直後の動脈血圧低下が大きくなることが示された。

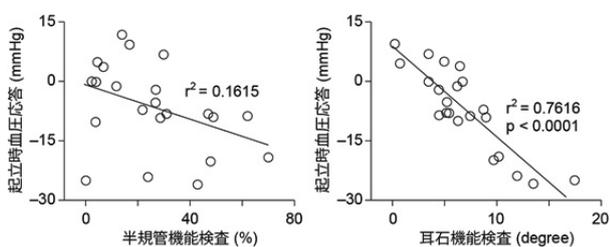


図 5. 半規管機能 (左の横軸), 耳石機能 (右の横軸) と起立時の血圧応答 (縦軸) の関係。両機能とも右方に行くほど機能低下。文献[18]より改編

前庭-血圧反射の可塑的变化

前庭系は可塑性の強い器官であることが知られており、異なる重力環境下ではその働きが変化し得る可能性がある。私たちは、過重力環境下で飼育したラットでは前庭-血圧反射の調節力が低下することを報告した[9, 10]。この低下は、過重力そのものではなく、過重力環境下では日常の行動が抑制され、前庭系への日々の入力が減少することが原因である use-dependent plasticity であると考えられる[19, 20]。実際、前庭系への入力の指標である頭部の動きは、過重力環境下では 1 g 環境下の 10-20% 程度に抑制される[19]。被験者実験でも同様であり、日常の身体活動が低下している高齢者では、GVS の有無にかかわらず、起立時に血圧が 20 mmHg 程度低下する[17]。この実験結果は、高齢者の前庭-血圧反射の調節力がほぼゼロであることを意味しており、高齢者でしばしばみられる起立性低血圧の原因に前庭機能の低下が関与している可能性を示唆している。

宇宙飛行に伴う前庭の可塑的变化

過重力環境でみられた前庭系の可塑的变化と同じ現象

が、宇宙から帰還後の宇宙飛行士にもみられる。

宇宙の微小重力環境では回転加速度と直線加速度は保たれるが、頭部の傾きによる耳石器への入力は消失する。その結果、微小重力環境下では半規管への入力は保たれるが、耳石器への入力は減少すると考えられる。その環境において、空間での位置を認識し、種々の調節作用を行うために、前庭系は自身の機能を変化させる必要がある。宇宙飛行に伴う前庭機能の変化については、1980年代にスペースラボで行われた European vestibular experiments, Canadian vestibular experiments をはじめ、多くの研究成果が発表されている[21, 22]。その主なものは、前庭-眼反射や前庭-脊髄反射に着目したものであり、帰還後にそれらの反射機能が低下することが報告されている。Hallgren 等は、国際宇宙ステーションに 6 か月間滞在した宇宙飛行士を対象として、ocular counter-rolling により評価した前庭機能の低下と起立時の血圧低下の間に有意な相関があることを報告した(図6)[23]。これは、帰還後に前庭機能が低下している宇宙飛行士ほど起立時の血圧が低下することを示す初めての報告である。

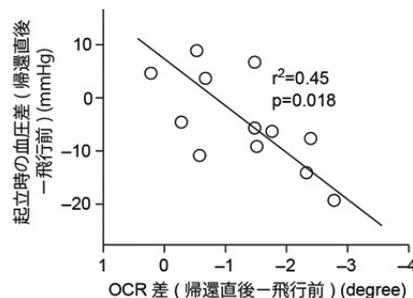


図 6. 宇宙飛行前後での前庭機能の変化 (横軸) と起立時の血圧応答の差 (縦軸)。横軸は、右方に行くほど帰還後の前庭機能が低下することを表す。縦軸は、下方に行くほど帰還後の起立時血圧が低下することを表す。文献[23]より改編。

私達は、4-6 か月間国際宇宙ステーションに滞在した宇宙飛行士を対象として、より直接的に前庭-血圧反射の大きさを評価した[24]。前述の GVS 有、GVS 無で 60° 起立を行い、血圧応答の差から前庭-血圧反射の大きさを推定し、飛行前・後で比較した(図7)。宇宙飛行前には、GVS 無で 60° 起立直後に血圧が上昇するが、GVS 有では低下した。この血圧応答の差(図7の灰色の部分)が前庭-血圧反射の大きさを表す。帰還 1-4 日後および 2 週間後には起立直後の血圧上昇はみられず、GVS 無と GVS 有の差はなくなった。帰還 2 か月後には、起立直後の血圧上昇がみられるようになり、灰色の部分

が回復した。以上の結果から、帰還直後には前庭-血圧反射は全く働かなくなり、その回復に2か月を要することが分かった。

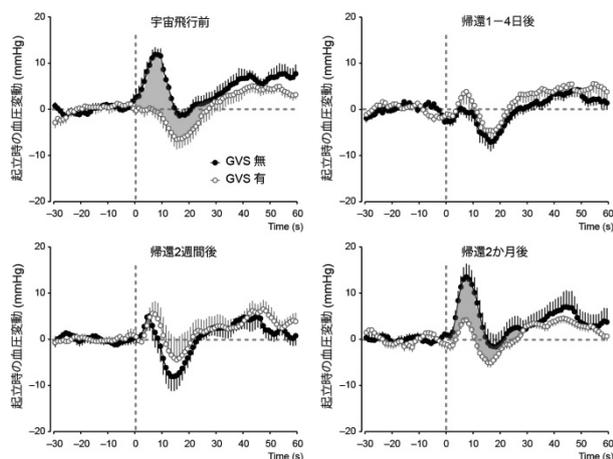


図 7. 60° 起立時の血圧応答。Time 0 で起立を開始し、6秒間かけて0から60° にまで姿勢変換。●GVS 無、○GVS 有。GVS 無と GVS 有の血圧応答の差(灰色の部分)が前庭-血圧反射の大きさを表す。参考文献[24]を改編。

おわりに

重力・回転加速度の感知器官である前庭器は、眼球運動や姿勢制御ばかりでなく、血圧調節や筋・骨代謝にまで関与している。しかし、前庭系は可塑性が強く、異なる重力環境では、その機能が低下する。この前庭系の可塑的变化が宇宙から帰還後の起立性低血圧に関与している可能性について述べた。「宇宙環境は老化のアクセラレーター」といわれるように、宇宙飛行に伴う医学的問題—平衡機能障害、起立性低血圧、筋量・骨量減少—は、地上の高齢者にもみられる症状であり、高齢者において、前庭機能低下がこれらの症状を増幅・増悪している可能性がある。すなわち、日常の活動が低下した高齢者では、活動に依存した前庭への入力が減少し、宇宙環境と同じ前庭系の可塑的变化が起こる可能性がある。このことを念頭に置いて、宇宙医学の成果を地上の高齢者の QOL 改善に還元する研究が必要であると考えている。

謝辞：

一連の研究は、International Announcement of Utilization at ISS 2009, Grant for ISS Research from the Japan Space Forum, Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (grant number 15H05935, “Living in Space”), Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Japan Society for the

Promotion of Science (15K11916, 18K06850) および Japan Aerospace Exploration Agency の援助を受けて実施した。

引用文献：

- 1 Clarke AH (1998) Vestibulo-oculomotor research and measurement technology for the space station era. *Brain Res Brain Res Rev* 28: 173-84.
- 2 Reschke MF, Bloomberg JJ, Harm DL, Paloski WH, Layne C, McDonald V (1998) Posture, locomotion, spatial orientation, and motion sickness as a function of space flight. *Brain Res Brain Res Rev* 28: 102-17.
- 3 Gotoh TM, Fujiki N, Matsuda T, Gao S, Morita H (2004) Roles of baroreflex and vestibulosympathetic reflex in controlling arterial blood pressure during gravitational stress in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R25-30.
- 4 Ray CA (2000) Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2399-404.
- 5 Yates BJ, Bolton PS, Macefield VG (2014) Vestibulo-sympathetic responses. *Compr Physiol* 4: 851-87.
- 6 Kawao N, Morita H, Obata K, Tamura Y, Okumoto K, Kaji H (2016) The vestibular system is critical for the changes in muscle and bone induced by hypergravity in mice. *Physiol Rep* 4.
- 7 Vignaux G, Besnard S, Ndong J, Philoxene B, Denise P, Elefteriou F (2013) Bone remodeling is regulated by inner ear vestibular signals. *J Bone Miner Res* 28: 2136-44.
- 8 Vignaux G, Ndong JD, Perrien DS, Elefteriou F (2015) Inner ear vestibular signals regulate bone remodeling via the sympathetic nervous system. *J Bone Miner Res* 30: 1103-11.
- 9 Abe C, Tanaka K, Awazu C, Chen H, Morita H (2007) Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex induced by 2 weeks of 3-G load in conscious rats. *Exp Brain Res* 181: 639-46.
- 10 Morita H, Abe C, Awazu C, Tanaka K (2007) Long-term hypergravity induces plastic alterations in vestibulo-cardiovascular reflex in conscious rats. *Neurosci Lett* 412: 201-5.

- 11 Buckey JC, Jr., Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, Gaffney FA, Blomqvist CG (1996) Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol* 81: 7-18.
- 12 Meck JV, Reyes CJ, Perez SA, Goldberger AL, Ziegler MG (2001) Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long- vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts. *Psychosom Med* 63: 865-73.
- 13 Broskey J, Sharp MK (2007) Evaluation of mechanisms of postflight orthostatic intolerance with a simple cardiovascular system model. *Ann Biomed Eng* 35: 1800-11.
- 14 Waters WW, Ziegler MG, Meck JV (2002) Postspaceflight orthostatic hypotension occurs mostly in women and is predicted by low vascular resistance. *J Appl Physiol* 92: 586-94.
- 15 Robertson D (2008) The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 18 Suppl 1: 2-7.
- 16 Abe C, Kawada T, Sugimachi M, Morita H (2011) Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. *J Appl Physiol* 111: 1614-21.
- 17 Tanaka K, Abe C, Awazu C, Morita H (2009) Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. *Auton Neurosci* 148: 90-6.
- 18 Tanaka K, Abe C, Sakaida Y, Aoki M, Iwata C, Morita H (2012) Subsensory galvanic vestibular stimulation augments arterial pressure control upon head-up tilt in human subjects. *Auton Neurosci* 166: 66-71.
- 19 Abe C, Shibata A, Iwata C, Morita H (2010) Restriction of rear-up-behavior-induced attenuation of vestibulo-cardiovascular reflex in rats. *Neurosci Lett* 484: 1-5.
- 20 Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H (2009) Galvanic vestibular stimulation counteracts hypergravity-induced plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex in rats. *J Appl Physiol* (1985) 107: 1089-94.
- 21 von Baumgarten RJ (1986) European vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 1. Overview. *Exp Brain Res* 64: 239-46.
- 22 von Baumgarten RJ (1987) General remarks on the role of the vestibular system in weightlessness. *Arch Otorhinolaryngol* 244: 135-42.
- 23 Hallgren E, Migeotte PF, Kornilova L, Deliere Q, Fransen E, Glukhikh D, Moore ST, Clement G, Diedrich A, MacDougall H, Wuyts FL (2015) Dysfunctional vestibular system causes a blood pressure drop in astronauts returning from space. *Sci Rep* 5: 17627.
- 24 Morita H, Abe C, Tanaka K (2016) Long-term exposure to microgravity impairs vestibulo-cardiovascular reflex. *Sci Rep* 6: 33405.

Vestibular mediated arterial blood pressure control at standing and its plastic alteration

Hironobu Morita, MD & PhD
Tokai-gakuin University, Gifu University

Abstract

The vestibular organ, which perceive linear acceleration (gravity) and rotational acceleration, is involved not only in ocular movement and body stability, but also in blood pressure regulation via the sympathetic nerve. When the posture is changed from recumbent to standing, the direction of gravity changes, the hydrostatic pressure difference in the longitudinal direction increases, blood shifts downward, venous return and cardiac output decrease, and blood pressure decreases. At the same time, this change in the direction of gravity stimulates the vestibular system and reflexively

increases sympathetic nerve activity (vestibulo-sympathetic reflex) and raises blood pressure (vestibulo-cardiovascular reflex). However, since this blood pressure control system regulates blood pressure not based on the blood pressure change but on the gravitational change, a control error occurs. This control error is corrected by the baroreceptor reflex, which is a negative feedback control system. Thus, the vestibular system and baroreceptor reflex work together to maintain blood pressure during postural changes. However, the vestibular system is highly plastic, and in an environment where the daily input to the vestibular system is reduced—the microgravity environment of the universe—the sensitivity of vestibulo-cardiovascular reflex is reduced. This may be related to the orthostatic hypotension seen in astronauts after returning from the microgravity environment.

Keywords : vestibulo-cardiovascular reflex, hypergravity, microgravity, plastic alteration of vestibular system, orthostatic hypotension

