

# 家兎腸間膜細動脈の自発的血管運動と 局所循環動態に対するその影響の シミュレーション分析

花井 荘太郎

国立循環器病センター研究所脈管生理部

## Changes in Regional Circulation during Arteriolar Vasomotion: Simulative Analysis

Sotaro HANAI

Department of Vascular Physiology,  
National Cardiovascular Center Research Institute

Although the characteristics of vasomotion have been well described recently, the hemodynamic effects have not been clarified. The purpose of the present study was to estimate changes in hemodynamic parameters during arteriolar vasomotion. Using the *in vivo* mesentery of 6 anesthetized rabbits, inside diameters were continuously measured during vasomotion. The system used in this study could measure inside diameters with an accuracy of  $0.45\mu\text{m}$  and a minimum sampling interval of 30msec. Mean vasomotion amplitude was  $1.4\pm 0.9\mu\text{m}$  and the ratio of mean amplitude to mean resting diameter ( $20.3\pm 7.6\mu\text{m}$ ) was  $7.2\pm 3.6\%$  in 13 arterioles. Numerical simulation was done to analyse pressure distribution and capillary flow throughout the model vessel networks. Based on morphometric and topological data reported previously, simple dichotomous networks were modeled. Vasomotion of series components of networks such as precapillaries, metarterioles and terminal arterioles affected the pressure and flow of downstream capillaries, but did not affect these parameters in neighboring pathways.

The effect of precapillary vasomotion was marked in magnitude. Dilatation of arteriole-venule shuntings increased the total flow of vascular beds considerably, but capillary flow was less affected. Vasomotion of arteriole-arteriole shuntings had little direct effect on downstream flow. However, compensation for the flow in arterioles parallel to the shunting was suggested. *Shinshu Med. J.*, 39 : 275—289, 1991

(Received for publication November 21, 1990)

**Key words :** vasomotion, hemodynamics, arteriole, anastomosis, numerical simulation

自発的血管運動, 血行力学, 細動脈, 吻合, 数値シミュレーション

### I はじめに

微小血管網における一部の細動脈および細静脈は、生理的条件下で自発的な収縮・弛緩運動を行っており、この運動は血管運動 (vasomotion) と呼ばれている。このような収縮・弛緩運動は一般に周期性を持ち、比

較的長時間持続するので、血管内径の時間的変動の周期や振幅によって特徴づけることができる<sup>1)</sup>。血管運動は、ハムスター頬袋 (hamster cheek pouch) をはじめとする膜性組織の微小血管床<sup>2)-4)</sup>においてのみではなく、脳や骨格筋などの実質臓器<sup>5)-6)</sup>においても観察されている。血管運動の振幅や周期は臓器によって差

異があり、またその部位の血圧や麻酔などの条件によっても変動を受けることが報告されている<sup>9)10)</sup>が、局所の血流調節や物質交換の調節に何等かの役割を担っていることも推測されている<sup>9)11)</sup>。

血管運動によって血管内径が変化すればその部位の血流抵抗も変化し、その結果として局所血圧や局所血流量も変化すると推察される。実際、腸間膜の微小血管の血流は、体血圧とは無関係に周期的に変動していることがしばしば観察される。このような血流変動が、広範囲の微小血管で同期した血流調節機構に基づくものであるかどうかは不明である。微小血管の血管運動は、このように局所の血流変化の原因となり得るが、血流の不規則な変動が明白に観察される場合でも、同一観察視野内で血管運動を示す部位が見られないこともあり、その因果関係は必ずしも明確ではない。

本研究では、家兎腸間膜の細動脈の血管運動にともなう内径変化を精密に計測するとともに、その結果をもとにモデル血管網の血流動態を数値的に解析することにより、細動脈の血管運動がその下流に接続する血管におよぼす直接的な影響と、周囲血管網に波及する効果について評価した。

## II 方 法

### A 動物実験

腸間膜細動脈の血管運動を計測するために、6羽の

白色家兎(雄、体重2.2~2.6kg)を使用した。動物は $\alpha$ -chloraloseおよびurethan (30mg/kg  $\alpha$ -chloralose, 0.75g/kg urethan)で経静脈的に麻酔した。左側腹部を小さく切開して小腸の一部を引き出し、倒立顕微鏡(NIKON M)のステージに取り付けたアクリル製の保生槽内に沈め、腸間膜を展開した。保生槽にはpH7.35に調整したKrebs-Ringer液を満たし、液温を37.5°Cに維持した。小腸の蠕動などにより観察部位である腸間膜が移動しないように、保生液に浸したティッシュペーパーで小腸辺縁部を緩く圧迫固定した。家兎の気管にはカニューレを装着し、自発呼吸により呼吸を維持した。また、右総頸動脈に挿入したポリエチレンカテーテルに接続した圧力トランスジューサーを用いて、動脈圧をモニターした。

保生槽内の腸間膜にnoradrenaline (0.04 $\mu$ g)を滴下して腸間膜細動脈の収縮部位を確認した後、これを洗い流すと、血管の再拡張とともに血管運動が各所で出現した。血管運動の出現部位から、顕微鏡観察に適した光透過性の高い部位を選択し、その部の顕微鏡拡大像を得た。顕微鏡の接眼倍率は15倍、対物倍率は10倍とした。拡大した血管像は、倒立顕微鏡に装着した高コントラスト・テレビジョンカメラ(HAMAMATSU C-2400)で撮影し、ビデオテープレコーダ(SONY VO-2960A)に連続記録した。光学倍率が150倍のとき、テレビジョン・モニターには対象の

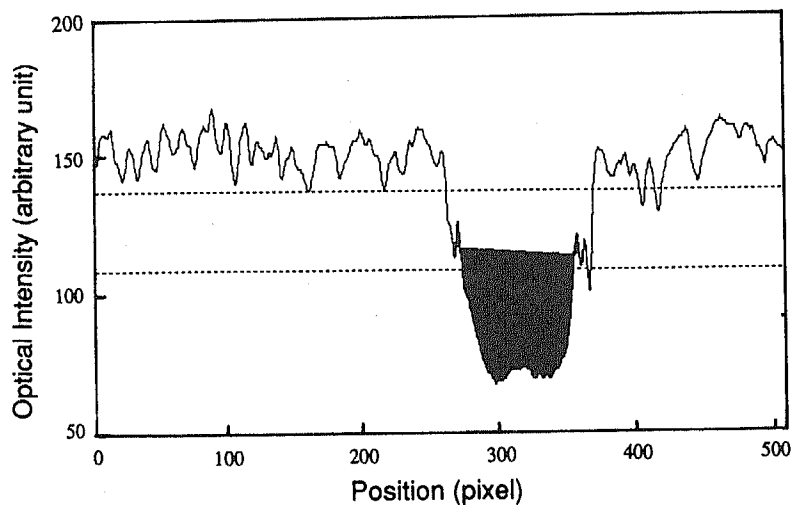


Fig. 1 An intensity profile across an arteriole derived from a television image. The shaded area represents a vessel lumen which was determined automatically by the computer program.

200 $\mu\text{m}$ ×200 $\mu\text{m}$ に相当する領域が表示された。後述する血管内径の自動計測に都合がよいように、対象血管が直線的に走行する部位を選択し、かつその部位での血管軸がテレビ走査線に対して直交するように像を回転して記録した。

**B 血管内径の計測**

上述のようにして得た血管像の内径の自動計測手法については、すでに詳しく報告されている<sup>12)</sup>ので、ここではその要約を述べる。

血管径解析装置は、レーザビデオディスクレコーダ (TEAC LV-250H)、ビデオフレームメモリ (HAMAMATSU DVS-3000)、デスクトップコンピュータ (TEAC PS-9000) で構成した。ビデオテープレコーダに記録した血管像をレーザディスクレコーダに再記録した後、コンピュータの制御下でビデオフレーム単位でデジタル化した。デジタル化した画像データから計測部位を横断するテレビ走査線上の輝度分布を抽出し、血管壁近傍のプラズマ層に相当する高輝度部位と、血管壁に相当する低輝度部位を判別した。このプラズマ層と血管壁の境界を血管壁内縁と定め、血管壁内縁間の距離を血管内径とした (Fig. 1)。この方法による距離の計測精度は、およそ0.45 $\mu\text{m}$ で、主としてテレビジョンシステムの画素分解能に依存していた。レーザディスクレコーダは、連続して記録された画像のうち任意のフレームを選択的に再生する機

能を有するため、コンピュータ制御により任意時刻の血管像を逐次再生しながら上述の内径計測処理を行い、内径の時間的变化を最大30msecの時間分解能で追跡した。

平均内径、血管運動の振幅および周期は、正弦波に対する非線形回帰法を用いて求めた。この計算には汎用数値演算ライブラリ (NAG Fortran Library Mark 13) を使用した。

**C 数値シミュレーション**

血管運動が局所循環動態に及ぼす影響を見積もるために、二分岐樹枝 (dichotomous tree) 形式の血管網モデルを作成し、数値シミュレーションを行った。血管網の分岐から分岐までを要素血管と呼ぶとすると、このモデルは線形抵抗成分のみを持つ要素血管を互いに一定の規則で接続した集中定数回路網となる (Fig. 2)。

このモデルでは、分岐部の抵抗は無視し、また血液はNewton流体であると仮定した。基本となる血管網モデルの作成にあたっては、初めに10本の毛細血管に相当する要素血管を仮定し、2ないし3本の毛細血管を1本の上流細動脈に接続した。さらに2本の細動脈を上位細動脈に接続することを繰り返し、上流側を1本の細動脈に収斂させた。すべての毛細血管の下流端は、上流の条件にかかわらず常に同一圧力となると仮定し、静脈は省略した。これと同様に、最上流の細動

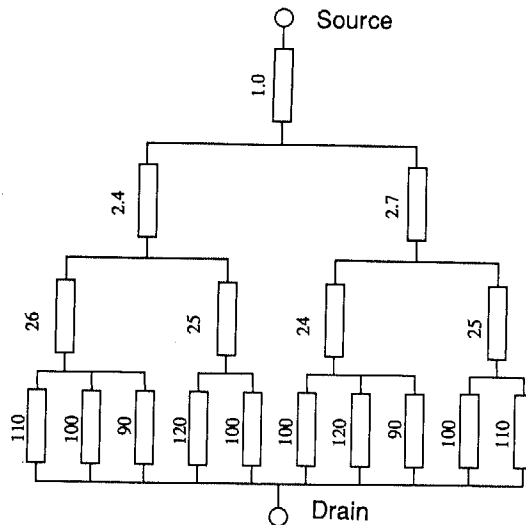


Fig. 2 Network diagram for numerical simulation. Rectangles are vessel segments, of which resistances were determined according to assumed vessel dimensions (see Table 1) and shown beside the rectangles.

Table 1 Vessel dimensions of each branching order assumed in the present study

Vessel order	Inside diameter ( $\mu\text{m}$ )	Vessel length (mm)	Relative resistance
1	30.0	1.0	1.0
2	20.0	0.5	2.5
3	10.0	0.3	25.0
4	7.0	0.3	100.0

Relative resistances were calculated based on Poiseuille's law.

脈の上流端には一定圧力が付加されると仮定した。

各要素血管の血流抵抗を定めるために、これまでに報告されている微小血管網の各部位の平均血管径および平均血管長を参考にしながら、最上流細動脈の抵抗値に対する各要素血管の比抵抗値を計算した。Table 1には、モデル血管網中枢側から末梢側に向かう分岐の順序にしたがって仮定した血管内径、血管長と、計算した比抵抗の一覧を示すが、実際のシミュレーションではこの比抵抗値を中心として $\pm 10\%$ の範囲で任意に要素血管の抵抗値を定めた。Fig. 2中の数値は、割り当てた要素血管ごとの抵抗の1例を示している。

このようにして作成したモデル血管網に対してKirchhoffの法則を適用し、各血管接続点の圧力と流量を

得た。次にこのモデルの種々な部位の細動脈に相当する要素血管に抵抗変化を与え、この血管が支配する下流毛細血管あるいは周辺毛細血管における流量、圧力の変化を計算し、局所の抵抗変化による血流動態の変化を解析した。抵抗変化の振幅値は、動物実験で得た血管運動による血管径変化の振幅から計算した値を用いた。

数値シミュレーションに用いた計算機プログラムは、電気回路網解析に広く用いられている計算手法<sup>13)</sup>を基礎として自作した。プログラムの一部として、先に述べた数値演算ライブラリを使用した。

### III 結 果

#### A 血管運動の振幅と周期

家兎腸間膜における血管運動は細動脈の各所で観察され、運動の様式も多様であった。ここでは、血管網の局所的な抵抗変化が局所血流動態に及ぼす影響を評価する目的で、計測した30例の血管運動のうち、運動が要素血管全体に波及し、かつ運動の振幅や周期性が血管全体にわたり比較的一様な13例を選択して、その内径の時間変化を解析した。

血管運動により、血管内径は拡張相が短く収縮相が長い三角波状の時間変化を示した。時間変化の振幅と周期は計測期間中はほぼ一定であった。Fig. 3には、同一要素血管の4箇所での内径の時間変化を同時計測した

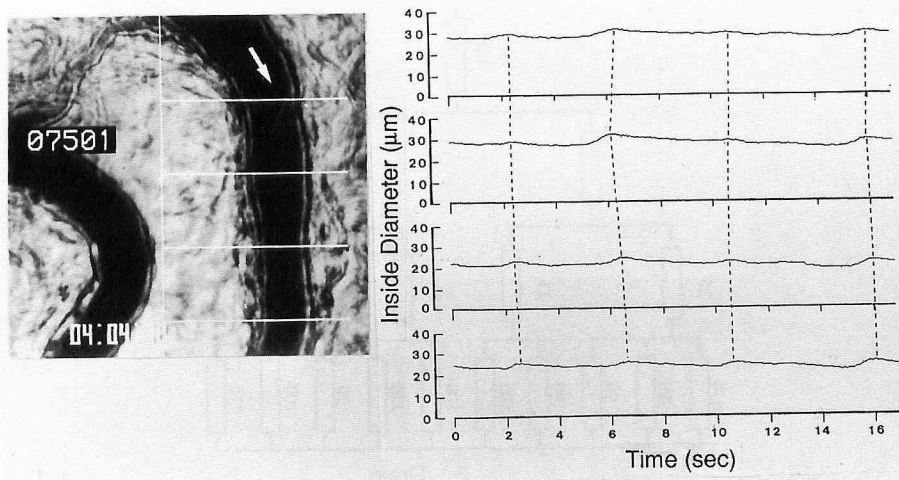


Fig. 3 Simultaneous recordings of vasomotions in a single arteriole. Four horizontal lines indicate sampling sites and an arrow shows flow direction (left panel). Four traces (right panel) are reconstructed time serieses of vessel inside diameters.

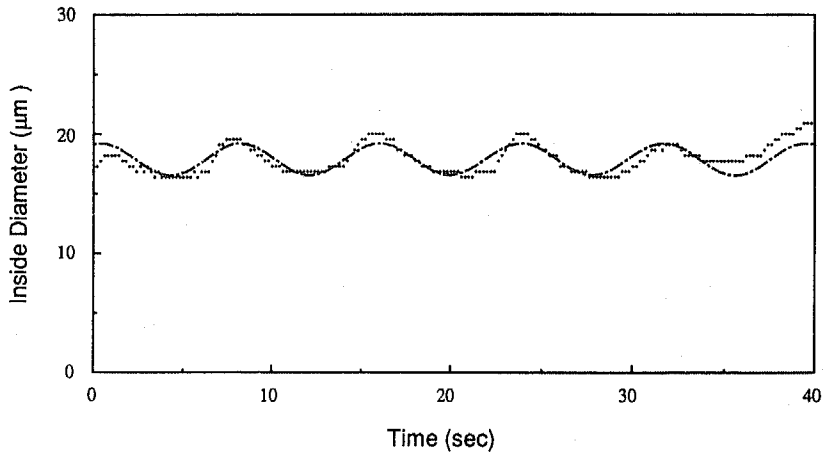


Fig. 4 Diameters during arteriolar vasomotion (dots) and the fitting to the sinusoidal curve (chained line).

結果の1例を示す。各測定点の間隔は45μmであった。測定部位ごとに血管運動の位相差が見られ、血管運動は血管軸方向に伝播することが示唆された。しかしながら血管運動が血管軸に沿って伝播するとみなした場合、その空間波長は要素血管長に比して長く、言い換えれば収縮と拡張は要素血管の各部位ではほぼ同期していた。

ある計測部位の内径の時間的変化は、あらかじめ設定した時間間隔ごとに512回にわたって測定した。計測間隔は、主として血管運動の周波数に応じて

0.033sec, 0.1sec, 0.5secのいずれかを選択した。したがって解析に使用した血管運動は、17sec, 51secあるいは256secにわたって記録されたものである。このようにして得たデータを、非線形最小二乗法を用いて以下の式に回帰させることにより、血管径および振幅を定量化した。

$$D = D_0 + A \sin\left(\frac{2\pi(t-t_0)}{T}\right) \quad (1)$$

ここでD<sub>0</sub>は時間平均した内径、Aは振幅、Tは血管運動周期、2πt<sub>0</sub>/Tは初期位相である。Fig. 4には血

Table 2 Experimental data of arteriolar vasomotion measured in the rabbit mesentery

Vessel number	Mean inside diameter (μm)	Vasomotion frequency (N/min)	Vasomotion amplitude (μm)	Amplitude ratio (%)
1	37.5	9.6	1.7	4.6
2	32.3	18.8	0.7	2.2
3	24.3	1.4	3.7	15.2
4	22.0	25.8	1.3	5.7
5	21.9	11.6	0.7	3.4
6	20.6	1.4	2.9	13.8
7	19.5	13.3	0.9	4.8
8	17.7	7.7	1.4	7.9
9	17.4	7.7	1.3	7.7
10	16.1	6.0	1.1	6.8
11	13.4	2.3	0.9	6.3
12	12.8	6.1	0.9	6.8
13	8.0	2.1	0.7	8.5
Mean±SD	20.3±7.6	8.8±7.7	1.4±0.9	7.2±3.6

管運動による内径変化と、これを(1)式に回帰させた1例を示す。図中の各点が内径の計測値を、また鎖線が回帰させた正弦曲線を示している。計測点は図示の都合上半数に間引いている。このように(1)式は内径変化をよく近似しており、 $D_0$ および $A$ により血管運動を記述することは妥当であると考えられた。

要素血管の走行に沿って任意の位置に等間隔にとった4点の計測点のうち、内径の変化が最大となる点を選択し、13例の血管運動を整理した結果をTable 2に示す。Table 2最下段には、計測した血管の内径、血管運動周波数、血管運動振幅、血管運動の振幅率( $A/D_0$ )の平均と標準偏差を示す。

### B 血管運動による局所循環動態の変化 (数値シミュレーション)

単一血管の内径のみが変化する場合、それによる血流抵抗の変化率 $\Delta R$ はPoiseuilleの法則から次のように表すことができる。

$$\Delta R = \frac{R}{R_0} = \left(\frac{D_0}{D}\right)^4 \quad (2)$$

ここで $R_0$ は、血管運動が惹起されていない場合の要素血管の血流抵抗で、この時の血管内径は $D_0$ に一致すると仮定されている。(1)式に実験によって求めた平均振幅率7.2%を代入し、また初期位相を無視すると、(2)式は次のように書かれる。

$$\begin{aligned} R &= R_0 \left( \frac{1}{1 + \frac{A \sin\left(\frac{2\pi t}{T}\right)}{D_0}} \right)^4 \\ &= R_0 \left( \frac{1}{1 + 0.072 \sin\left(\frac{2\pi t}{T}\right)} \right)^4 \end{aligned} \quad (3)$$

作成した血管網モデルの各階層の要素血管に(3)式に従う抵抗変化を与えることにより、動物実験で得られた血管運動をシミュレートし、この血管運動がモデル血管網の血流動態におよぼす影響を調べた。仮定した血管径に基づき、各階層の要素血管を*in vivo*の細動脈と以下のように対応させた。最上流の灌流点に直結され、血管網全体の共通経路となる1本の要素血管を終末細動脈 (terminal arteriole) とする。この終末細動脈から分かれる2本の要素血管をメタ細動脈 (metarteriole)、メタ細動脈から分岐した4本の要素血管を前毛細血管 (precapillary) とする。また、最下層に位置する10本の要素血管を毛細血管 (capillary) とする。この命名は、Zweifach<sup>14)</sup>の報告に基づくものである。

単純二分岐樹枝のモデル血管網における解析に加え、モデルの一部を変更して血管吻合の働きを調べた。血管吻合は腸間膜などの微小血管床においてしばしば観察されるが、機能的には毛細血管の血流をシャントする細動脈—細静脈吻合 (A-V 吻合) と、毛細血管床を多重支配するためと考えられる細動脈—細動脈吻合 (A-A 吻合) とに二分できる。ここでは、A-V 吻合をシミュレートするために一群の毛細血管をモデルから削除し、前毛細血管を静脈側に直接接続した。A-A 吻合は灌流点と前毛細血管上流端を接続することにより実現した。

各階層の細動脈に血管運動をシミュレートする抵抗変化をおこさせ、血流動態の変化を解析したが、以下に典型的な結果を示す。この例では上流側の灌流圧を60mmHgとし、下流側の灌流圧を20mmHgと仮定した。各要素血管に割り当てる比抵抗の値を±10%の範囲内で変化させた場合の結果も、定性的には以下の例と同一であった。

#### 1 前毛細血管の血管運動

前毛細血管の内径が最大7.2%収縮した場合、また、最大7.2%拡張した場合の当該血管を含む血管経路の圧力分布をFig. 5左に示す。横軸は血管運動の位相 $\phi$ で、 $-\pi/2 \leq \phi < 0$ が収縮相を、 $0 < \phi \leq \pi/2$ が拡張相を、また $\phi = 0$ は内径が平均値をとる時点を表す。縦軸は各要素血管の接続点における血管内圧で、各接続点は接続点番号により識別される。これらの接続点の幾何学的位置は、Fig. 5右上の血管網モデルを表現する模式図中の対応する番号で示す。また、この模式図の黒く塗りつぶした四角は、抵抗変化を与えた要素血管を表す。

ここで、拡張時から収縮時にいたる毛細血管流量、血管床総流量および要素血管両端の圧力差の変化の最大値を表すために、各パラメータごとに最大変化率 $d$ を定義する。

$$d = \frac{100(V_d - V_c)}{V_0} \quad (4)$$

この式では $V$ を各パラメータごとにとり、 $V_d$ は最大拡張時 ( $\phi = \pi/2$ )、 $V_c$ は最大収縮時 ( $\phi = -\pi/2$ )、 $V_0$ は平均内径時 ( $\phi = 0$ ) の値である。また $d$ は百分率となる。

前毛細血管に血管運動が惹起されると、その血管両端の圧力差は大きく変化し、圧力差の最大変化率は-32.6%であった。この変化により各要素血管の圧力も再配分されたが、上流側血管の圧力変化は相対的に

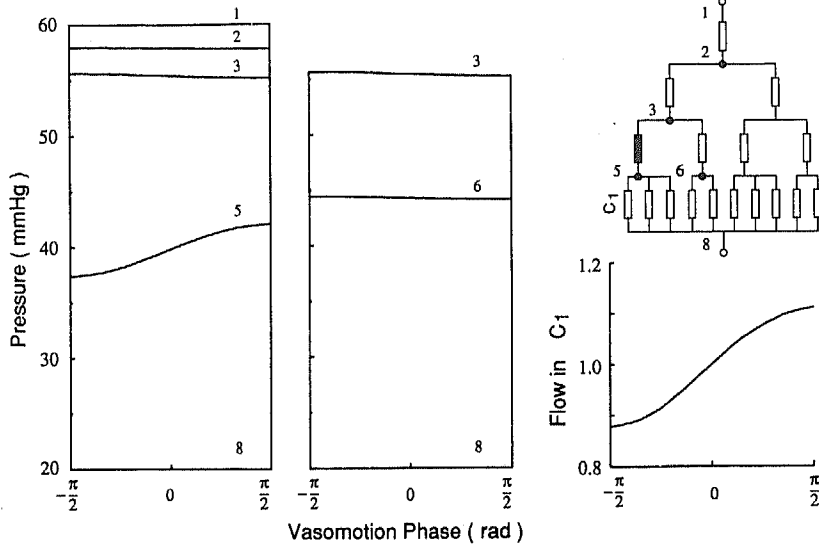


Fig. 5 Changes in pressure distribution and capillary flow during vasomotion of the model precapillary. For detailed information see text.

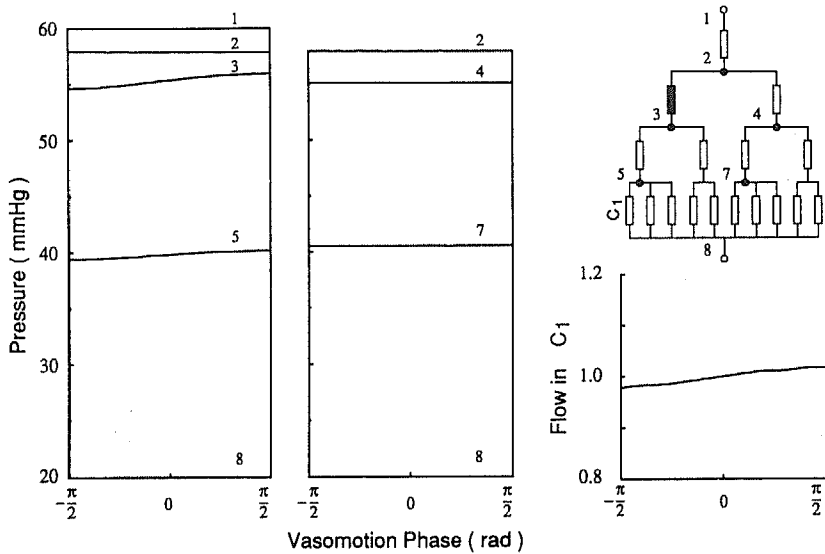


Fig. 6 Changes in pressure distribution and capillary flow during vasomotion of the model metarteriole. For detailed information see text.

小さかった。これに対し、毛細血管上流端の圧力は、最大収縮時の37.4mmHgから最大拡張時の42.0mmHgまで変化した。毛細血管  $C_1$  の流量変化を Fig. 5 右下に示した。縦軸は平均内径時の  $C_1$  流量で規格化したものである。この流量の最大変化率は23.3%であった。この血管運動による圧力変化は、上流側の接続点（接

続点3）を介して隣接する経路へ波及したが、隣接経路の圧力分布におよぼす影響は小さかった（Fig. 5 中）。隣接経路の毛細血管流量の最大変化率は-1.3%で、主経路の血管の収縮期には流量が増加し、拡張期には減少するという逆位相の変化を示した。

## 2 メタ細動脈の血管運動

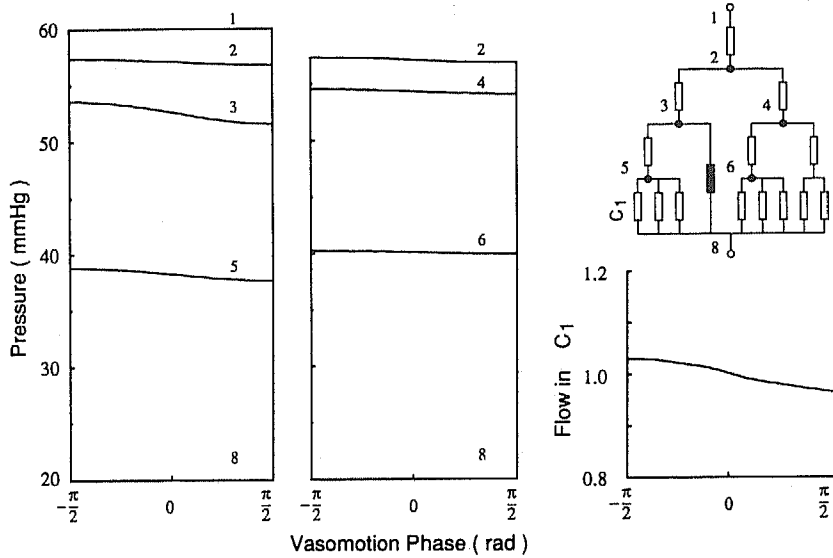


Fig. 7 Changes in pressure distribution and capillary flow during vasomotion of the model A-V shunting vessel. For detailed information see text.

メタ細動脈に血管運動をシミュレートする抵抗変化を与えた結果を Fig. 6 に示す。この時、支配毛細血管の流量の最大変化率は3.7%となり、前毛細血管の血管運動時に比較し、下流毛細血管への影響は著しく減少した。この細動脈の支配領域は前毛細血管の支配領域より増加しているが、これを勘案してもこの細動

脈の血管運動が血流動態に与える影響は小さかった。メタ細動脈について得られた傾向は、終末細動脈ではさらに顕著であった。終末細動脈の血管運動は、血管網の血流動態にほとんど影響を及ぼさなかった。

### 3 A-V吻合の血管運動

A-V吻合の血管運動をシミュレートした例を Fig.

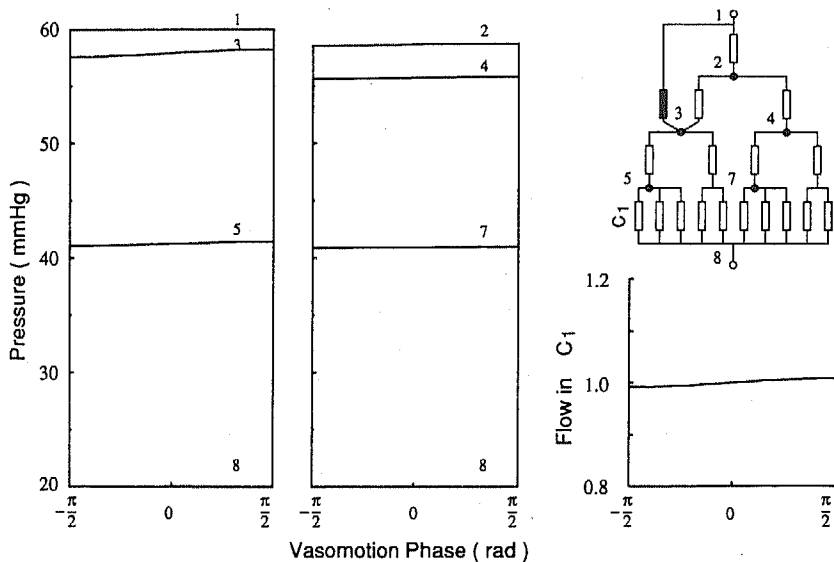


Fig. 8 Changes in pressure distribution and capillary flow during vasomotion of the model A-A shunting vessel. For detailed information see text.



Table 3 Summary of the results of numerical simulation

Model vessels	$\Delta P$ (%)	$Q_{cap}$ (%)	$Q^*_{cap}$ (%)	$Q_{total}$ (%)
Metarteriole	-53.6	3.9	-0.1	1.7
Precapillary	-32.6	23.3	-1.3	6.2
A-A shunting vessel	-46.7	2.1	0.5	1.0
A-V shunting vessel	-6.3	-6.6	-1.6	20.6

All values shown are maximum changes of hemodynamic parameters throughout a vasomotion cycle. The maximum change is exactly defined in the text.

7に示す。この経路の比抵抗値は前毛細血管と同一の値をとるものと仮定した。このA-V吻合に血管運動を惹起させると、最大拡張期のこの血管の流量は平均内径時と比較し1.27倍に増加したが、上流端（接続点3）の圧力の変化は1.1mmHgにとどまった。これにともなう近傍毛細血管 $C_1$ の流量の減少は3.4%であった。この血管運動の効果は、さらに上流にある接続点2を介して隣接経路に波及したが、隣接経路の毛細血管における流量の最大変化率は-1.6%であった。一方このA-V吻合の血管運動は、全血管床抵抗を大きく変化させた。全血管床抵抗は、最大収縮時には平均内径時と比較して10.6%増加し、最大拡張時には10.0%減少した。

#### 4 A-A吻合の血管運動

灌流点と前毛細血管上流端を接続する経路を作成し、A-A吻合をシミュレートした (Fig. 8)。A-A吻合の血管抵抗は前毛細血管と同一であると仮定した。この吻合の血管運動の結果、最も大きな影響を受けたのはメタ細動脈両端の圧力差 (Fig. 8左、接続点2および3)であった。吻合の最大収縮時に0.94mmHgであった圧力差は、最大拡張時には0.48mmHgまで減少し、最大変化率は-64.6%であった。この要素血管の流量はこの圧力差と正比例するため、流量に対する最大変化率も同一の値をとる。結局A-A吻合は、並列に接続された要素血管と競合的な関係にあるため、その血管運動は並列血管の流量を大きく変化させたが、下流血管に及ぼす影響は相対的に少なかった。

#### 5 各部位の血管運動の比較

各部位の血管運動による代表的な循環パラメータの変化をTable 3にまとめた。 $\Delta P$ は血管運動が惹起された血管両端の圧力差、 $Q_{cap}$ はこの血管が支配する下流毛細血管の流量、 $Q^*_{cap}$ はこの血管上流端に接続された隣接経路の毛細血管流量、 $Q_{total}$ はモデル血管網の総流量で、いずれも先に定義した最大変化率で表さ

れている。ただし、A-V吻合の $Q_{cap}$ は、この吻合の直近に位置する並列毛細血管の流量変化を示している。

振幅7.2%の血管運動により、その血管抵抗は最大69%変化する。 $\Delta P$ は、すべての血管で抵抗の変化率を下回ったが、これは抵抗の変化にともなって、その血管自体の流量も同時に変化したためであった。言い換えれば、 $\Delta P$ が小さいほどその血管が含まれる経路に対する流量調節能が高かった。

直列要素である終末細動脈、メタ細動脈および前毛細血管の血管運動は、下流毛細血管にはほぼ類似の影響を与えた。しかしながら影響の大きさには差異があり、たとえば前毛細血管の血管運動による下流毛細血管流量への影響は、メタ細動脈の影響に比して6倍であった。一方、並列要素である吻合血管の血管運動の影響は、接続様式によって様々であったが、一般にこれらの血管運動が近傍毛細血管流量に及ぼす影響は小さかった。

血管運動が隣接経路の毛細血管流量に及ぼす影響は、相対的に小さかった。直列要素血管の血管運動は、支配毛細血管と逆位相の変化を隣接経路の毛細血管に与え、並列要素血管の血管運動は同位相の変化を与えた。

## IV 考 察

微小血管の血管運動の性質は、これまで麻酔下の各種動物を対象として研究されてきたが、近年では皮膚微小血管などの長時間の観察が可能となり、血管運動が麻酔の投与や組織の暴露などにより大きく影響されることが報告されるようになった。Colantuoniら<sup>9)</sup>は、無麻酔のハムスター頬袋の細動脈の血管運動の振幅が、麻酔薬の投与により減少し、場合によっては完全に消失することを報告した。本研究で用いた麻酔した家兎の腸間膜においても、標本作成時には自発的血管運動がほとんど観察できなかった。しかしながら、少量のnoradrenalineを保生液中に滴下した後、Ringer液で

洗浄すると、比較的高い頻度で血管運動が惹起された。麻酔下の微小血管は拡張傾向にあるため<sup>9)</sup>、noradrenaline の滴下が血管平滑筋の緊張を回復させ、その結果として血管運動が再現したと考えられる。

慢性標本では生理的条件下での観察が可能である反面、周囲組織などが鮮明な観察を妨げることにより、血管内径の変化を高い精度で解析することが困難となる。本研究における動物実験の目的は、数値計算の基礎となるデータを得ることにあったため、麻酔下の腸間膜を対象とした。腸間膜は血管網の構築が平面的であり、結合組織が菲薄であるため、血管内径を血管走行に沿って連続的にかつ高精度に追跡することが可能である。しかし本研究の結果から生理的条件下における血管運動の性質を推測する際には、一定の注意が必要であると考えられる。

単一要素血管の血流抵抗は、血管断面積、血管長、血液粘度から算出できる。本研究では、血管断面形状が円であること、血液が Newton 流体であることを仮定した。これらの仮定は血管抵抗を算出するために広く用いられているものである。本研究ではさらに、要素血管の血管運動に際して、断面形状、血管長、血液粘度は変化せず、血管内径のみが変化すると仮定した。これらの仮定に基づけば、単一要素血管の各部位における運動振幅率が同一で、かつ互いに同期している場合の血管運動による抵抗変化は、運動の振幅率のみで記述することが可能である。このため本研究では、同一細動脈上に設けた 4 箇所での測定点での血管運動振幅に大きな差異がないこと、運動が同期していること、運動の周波数成分が単一であることを選別条件として、30例の細動脈血管運動の計測結果から13例を選別し、その平均振幅率を求めた。選別した計測例は全計測例の42%であるため、必ずしもすべての血管運動を一般化するために十分とはいえない。しかしながら、選別されなかった17例には各測定点での運動振幅が大きく異なるもの、血管運動の周期性が安定しないもの、運動が複数の周波数成分により構成されているものが少数例ずつ混在しており、容易には分類できなかった。したがって、このような例を含めて血管運動の性質を一般化するためには、さらに多数例の集積が必要であろう。このように詳細な血管運動の解析は、本研究で使用した多点同時計測法により初めて可能となった。血管運動の性質を同一細動脈の部位ごとに解析した研究は、これまでに報告されていない。

家兔腸間膜の細動脈における血管運動の平均振幅率

は7.2%、運動振幅の絶対値は1.4 $\mu\text{m}$ であった。このような内径の微小変化を検出するためには、相応する計測精度が必要である。本研究で使用した内径計測の精度はおよそ0.45 $\mu\text{m}$ であり、振幅の小さい血管運動も解析可能であった。本研究で得られた振幅率は、ハムスター頬袋やコウモリの翼の細動脈についての報告<sup>9)</sup>に比して小さい。前述したように、麻酔の影響とともに種差、臓器差およびnoradrenalineの影響も考慮する必要がある。Noradrenalineは麻酔薬の投与と同様に、血管運動の振幅を減少させるという報告<sup>15)</sup>もある。さらに考慮しなければならないのは、計測対象とする血管の選択方法である。前毛細血管における血管運動の振幅率は大きく、支配毛細血管の血流は血管運動に同期して途絶、再開を繰り返すが、上流細動脈の血管運動は比較的穏やかで、運動の振幅率も小さい<sup>10)</sup>。したがって特定の部位の血管運動にのみ注目した計測を行えば、結果も異なる可能性がある。本研究では対象部位を特に選別することはなかった。また高い精度での計測が可能であるために、比較的小振幅の血管運動をも計測対象に含めた。このために小さい平均振幅率が得られたとも考えられる。本研究で用いた血管運動の定量化法も振幅の過小評価の原因となり得る。本研究では、比較的長時間にわたる血管運動の記録を正弦曲線に回帰させることにより、振幅を定量化した。この方法により得られる振幅値は、記録時間全体にわたる平均値である。血管運動と正弦曲線との相似性が低い場合、あるいは記録時間内に血管運動の周期が変動する場合などには、得られる振幅の値は低下する。

本研究における数値解析の目的は、血管網の各所での血管運動が局所血流動態へどのような影響を及ぼすかを見積もることにある。したがって特定の部位を対象として得た血管運動振幅を血管網全体に適用したり、短時間の記録から求めた振幅値を基礎とした解析を行うよりも、より平均的な振幅値を基礎とすることが適当だと考えられる。

血管網モデルを作成することは血管網の形態的特徴を一般化することであるが、このための有力な手法は報告されていない。現在広く使用されている血管網を記述するためのパラメータは、2種類に分類できる。第1は要素血管長、血管径、血管密度などの形態的パラメータ (morphometric parameter) である。第2は血管分岐率、血管の相互接続情報などの幾何的パラメータ (topological parameter) である。

形態的パラメータについては各種動物の各種臓器において計測されている<sup>14)16)</sup>ため、本研究でも要素血管の抵抗値を定めるために利用した。しかしながら、モデル血管網の作成のために必要なすべてのパラメータについて網羅的に計測された例はない。血管長、血管径はいずれも種差や臓器差が大きく、また同一臓器によっても分岐階層ごとに異なるため、各報告における計測結果を集約的にモデル血管網に反映させることは困難であった。

要素血管相互の接続様式を記述する方法として、Horton-Strahler法<sup>17)18)</sup>が広く用いられている。この方法は毛細血管を起点として、中枢側に向けての血管の収斂を規則に従って番号付けすることにより血管網を階層化するもので、二分岐樹枝形式の血管網を記述するのに適している。Leyら<sup>19)</sup>は、ラット腸間膜の血管網にこの方法を適用して階層化し、各階層ごとの血管径、血管長、分岐率を報告した。

本研究では、Zweifach<sup>14)</sup>が報告した猫腸間膜における血管分岐率、血管長、血管径に基づき、Horton-Strahler法に従う単純二分岐樹枝形式のモデル血管網を作成した。ただし各分岐階層をZweifach<sup>14)</sup>の分類に従って命名することにより *in vivo* 血管網との対照を容易にした。腸間膜の微小血管網は、複数の供給細動脈に囲まれた三角形の領域に分割されている。この

領域内の細動脈や毛細血管には複数の供給細動脈からの血液供給路が存在し、いわゆる多重支配の血管網構築となっている。しかしながら、より末梢側の終末細動脈から毛細血管にかけての血管網は、基本的には二分岐樹枝形式となっていることが報告されている<sup>14)20)</sup>ので、本研究で作成した血管網は現実を反映したものであるといえる。

家兎腸間膜の30 $\mu$ m以下の血管の内径は、血管軸に沿って必ずしも一様ではない。このような場合の血管抵抗については、Sugihara-Sekiら<sup>21)</sup>が報告している。これによれば、非一様な内径の要素血管の抵抗は、たとえ血液がNewton流体だとしても、平均内径からPoiseuilleの法則を仮定して計算した値よりも大きい。しかしながらこの効果による抵抗の上昇は、腸間膜の血管では5%程度にとどまるため、本研究では無視した。

数値シミュレーションに使用するためのモデル血管網の作成についての報告は限られているが、Dawantら<sup>22)23)</sup>は、血管長、血管径、分岐率および動静脈間の接続様式に確率分布を導入することにより、1組のパラメータから900あまりのモデル血管網を計算機上に作成し、各分岐階層ごとの血流およびヘマトクリットの分布を数値的に計算した。この結果は対称分岐からなる単純二分岐樹枝回路網における分布と異なってお

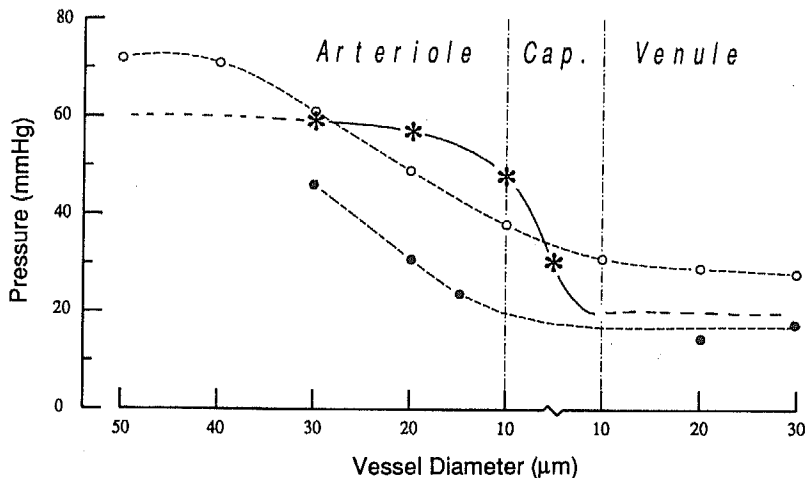


Fig. 9 Pressure profile in the model network in comparison with experimental data. Asterisks indicate the computed pressures. Microvessel pressures in the cat mesentery (open circle) and the rat mesentery (closed circle) were replotted from Zweifach<sup>14)</sup> and Hanai et al.<sup>28)</sup>, respectively.

り, *in vivo*での計測結果を近似していた。このことから単純二分岐樹枝モデルの適用についての限界が示唆されるが、確率的に生成されたモデルは *in vivo* 血管網との対応関係が不明確であるため、本研究の目的である特定階層の血管運動の解析には適当でないと考えられた。ChenとPrewitt<sup>24)</sup>、Chen<sup>25)</sup>は、血管分岐角と要素血管長のみから数学的に血管網を記述する方法を提案している。しかし現在のところ *in vivo*における血管分岐角についての情報は乏しい。

微小血管網における血圧の分布については多くの報告がある<sup>14)26)27)</sup>。本研究で作成したモデル血管網の妥当性を調べるため、数値計算で得られた各階層での圧力分布を、これらの実測値と比較した (Fig. 9)。図中の\*がモデルにおける内圧分布を示しており、○はZweifach<sup>14)</sup>が猫腸間膜で計測した各内径ごとの平均血圧を再プロットしたものである。また、Hanaiら<sup>28)</sup>による正常ラット腸間膜での計測結果を●で示す。モデル血管網での圧力降下は、主として前毛細血管および毛細血管に集中し、より中枢側で圧力降下が見られる実測値と異なっていた。LipowskyとZweifach<sup>29)</sup>は猫腸間膜の供給動脈で囲まれた扇形領域内で網羅的な形態計測を行い、本研究と同様の手法で、その血管網内の全要素血管について圧力を計算した。この結果得られた圧力分布は、本研究におけるモデル血管網での結果と同様の傾向を示し、実測した分布とは一致しなかった。このことからモデルと実測の不一致はモデル作成上の欠陥ではなく、他の要因によるものと考えられる。Caroら<sup>30)</sup>は、微小血管における血液の粘性要素を無視したことが主要な原因であると推測している。しかしながら現在のところ、微小血管網における血液の粘性的な振舞いが十分解明されているとは言えない。また本研究では、主として血管運動による圧力分布の変化をその変化率で記述したので、この問題は軽減されると考えられる。モデル血管網の圧力分布と実測値の間にはこのような差異が見られたが、全体的には比較的一致しており、仮定した灌流圧や、静脈側の血管を省略したことなどは、解析に大きく影響しないと考えられた。

本研究では、数値シミュレーションの手法に基づき、各階層の細動脈の血管運動が局所循環動態に及ぼす影響を定量的に解析した。同様の目的で行われた数値シミュレーションおよび動物実験は報告されていない。微小血管領域の多くの部位で血管径、血圧、血流量を同時計測することは、現時点では技術的に困難である。

このため本研究では血管運動のみ多点同時計測し、血圧、血流量は数値シミュレーションにより推定した。

血管運動の血流調節上の意義に関連してSlaafら<sup>31)</sup>は、家兎 *tenuissimus muscle* の細動脈の血管運動の周期と振幅が、広範囲に灌流圧を減少させた場合にもほぼ一定に保たれた事実から、細動脈の血管運動は毛細血管の流量を調節することはあっても、微小血管床抵抗の制御には大きな役割を持たないと推測した。この推測は部分的には本研究の結果と一致している。すなわち、血管網の直列要素となる終末細動脈、メタ細動脈、前毛細血管の血管運動の影響は、主として支配領域の毛細血管のみに及び、隣接経路には波及しなかった。また全血管床流量に及ぼす影響も小さかった。このことから直列要素血管の血管運動による循環動態の調節はきわめて局所的で、他の部位で惹起された血管運動との協調的調節の可能性は少ないと考えられた。

毛細血管での物質交換は、毛細血管の静水圧により大きな影響を受ける。本研究では、前毛細血管の軽度な血管運動が毛細血管の圧力および流量を大きく変化させ得ることが示された。これは、血管運動と物質交換との関連を示唆する報告<sup>9)11)</sup>を裏付ける結果である。これに対して上流血管の血管運動による影響は小さく、生理的意義は少ないと考えられる。しかしながら、直列要素血管の血管運動の循環動態に及ぼす影響は、その血管が占める経路の全抵抗に対する抵抗寄与率に強く依存することが示唆された。したがって、各要素血管の抵抗に関してさらに精密な検討が必要である。

家兎、ラットなどの腸間膜では、*thoroughfare channel* と呼ばれるA-V吻合がしばしば観察される<sup>14)</sup>。この経路は上流細動脈と細静脈を直接接続する並列血管で、血管両端の圧力差が大きく、したがって流量も大きい。また、SkalakとSchmid-Schoenbein<sup>32)</sup>は骨格筋の毛細血管間に接続があることを報告している。本研究では、モデル回路網の一部を変更することにより、このような並列血管要素の血管運動をシミュレートした。A-V吻合の血管運動は全血管床流量を顕著に変化させた。一方、近傍毛細血管の流量に及ぼす影響は小さかった。このことから、A-V吻合の血管運動は血管床抵抗を増減させる意義を持ち、*in vivo*においては血管床の灌流圧を変化させる可能性があることが示唆された。

動脈側の並列要素血管であるA-A吻合についてはほとんど研究されていないが、その記述はいたるところに見られる<sup>33)</sup>。この吻合の役割は、血圧や血流を均

等化することにあると考えられており、Mayrovitz<sup>24)</sup>は数値計算によりこのことを支持する結果を得た。腸間膜のA-A吻合は、本研究で取り扱った分岐階層より上流で見られることが多いが、ここではA-A吻合の血管運動の性質を定性的に検討するために、最上流端から前毛細血管への吻合を作成した。この吻合の血管運動により、下流毛細血管の流量および全血管床流量はほとんど変化しなかったが、並列細動脈の流量は競合的に著しく変化した。本研究の結果からは、この吻合が血圧や血流を均等化するというよりも、むしろ側副血路として血液供給路を補償する役割を持つことが示唆された。また下流抵抗や灌流圧などの条件によっては並列細動脈両端の圧力差が下降し、血流が停滞する可能性があることから、この吻合の血管運動はこのような停滞を防ぐ効果があると考えられた。

並列要素血管の役割は直列要素血管の役割とは異なっており、直列要素血管による局所循環動態への影響が主として抵抗寄与率に依存するのに比較し、並列要素血管では接続位置が重要であることが示唆された。並列要素血管については、形態的パラメータおよび幾何的パラメータのいずれもがよく知られていない。今後の検討が必要であると考えられる。

## V 結 論

1 家兎腸間膜の細動脈を対象として、血管運動による血管内径の変化を求めた。平均内径  $20.3\mu\text{m}$  の細動脈における血管運動の平均振幅は  $1.4\mu\text{m}$ 、平均振幅率は

7.2%であった。

2 動物実験で得た平均振幅率に基づき、血管運動が局所循環動態に及ぼす影響について数値シミュレーションにより解析し、以下の結論を得た。

① 前毛細血管、メタ細動脈、終末細動脈の血管運動は、いずれも支配する毛細血管の内圧および流量を変化させたが、前毛細血管の血管運動の効果が最大であった。また、この効果は限局的で、隣接血管経路には波及しなかった。

② A-V吻合の血管運動は全血管床抵抗を著明に変化させたが、毛細血管流量の調節作用は少なかった。

③ A-A吻合の血管運動が局所循環動態に及ぼす影響は小さかった。しかしながら並列細動脈の流量を競合的に大きく変化させた。

本論文の要旨は、第65回日本生理学会大会(1988年4月、和歌山)、および第12回日本バイオレオロジー学会年会(1989年7月、筑波)において発表した。

## 謝 辞

本論文について御指導ならびに御校閲いただきました、信州大学医学部第1生理学教室大橋俊夫教授に深謝いたします。また本研究の遂行にあたり御助言いただきました、国立循環器病センター南山 求研究員に心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) Colantuoni, A., Bertuglia, S. and Intaglietta, M.: Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. *Am J Physiol*, 246: H508-H517, 1984
- 2) Colantuoni, A., Bertuglia, S. and Intaglietta, M.: Variations of rhythmic diameter changes at the arterial bifurcations. *Pflugers Arch*, 40: 289-295, 1985
- 3) D'Agrosa, L. S.: Patterns of venous vasomotion in the bat wing. *Am J Physiol*, 218: 530-535, 1970
- 4) Bouskela, E.: Vasomotion frequency and amplitude related to intraluminal pressure and temperature in the wing of the intact, unanesthetized bat. *Microvasc Res*, 37: 339-351, 1989
- 5) Slaaf, D. W., Tangelder, G. E., Teirlinck, H. C. and Reneman, R. S.: Arteriolar vasomotion and arterial pressure reduction in rabbit tenuissimus muscle. *Microvasc Res*, 33: 71-81, 1987
- 6) Lefer, D. J., Lynch, C. D., Lapinski, K. C. and Hutchins, P. M.: Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res*, 39: 129-139, 1990
- 7) Faber, J. E., Harris, P. D. and Wiegman, D. L.: Anesthetic depression of microcirculation, central hemodynamics, and respiration in decerebrated rats. *Am J Physiol*, 243: H837-H843, 1982
- 8) Colantuoni, A., Bertuglia, S. and Intaglietta, M.: Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int J Microcirc Clin Exp*, 3: 13-28, 1984

- 9) Intaglietta, M.: Vasomotor activity, time dependent fluid exchange and tissue pressure. *Microvasc Res*, 21: 153-164, 1982
- 10) Funk, W., Endrich, B., Messmer, K. and Intaglietta, M.: Spontaneous arteriolar vasomotion as a determinant of peripheral vascular resistance. *Int J Microcirc Clin Exp*, 2: 11-15, 1983
- 11) Salathe, E. P. and Salathe, E. P., Jr.: Transcapillary fluid exchange during arteriolar vasomotion. *Microvasc Res*, 31: 115-118, 1986
- 12) 南山 求, 花井莊太郎: レーザビデオディスクレコードおよび画像処理計測を応用した細動脈の自発的周期的血管運動の解析. *日本バイオレオロジー学会誌*, 4: 41-51, 1990
- 13) Mastascusa, E. J.: Computer-assisted network and system analysis. pp. 1-22, John Wiley and Sons, New York, 1988
- 14) Zweifach, W.: Quantitative studies of microcirculatory structure and function: 1. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery. *Circ Res*, 34: 843-866, 1974
- 15) Colantuoni, A., Bertuglia, S. and Intaglietta, M.: The effects of  $\alpha$ - or  $\beta$ -adrenergic receptor agonists and antagonists and calcium entry blockers on the spontaneous vasomotion. *Microvasc Res*, 28: 143-158, 1984
- 16) Schmid-Schoenbein, G. W., Zweifach, B. W. and Kovalcheck, S.: The Application of stereological principles to morphometry of the microcirculation in different tissues. *Microvasc Res*, 14: 303-317, 1977
- 17) Horton, R. E.: Erosional development of streams and their drainage basins. *Bull Geol Soc Am*, 56: 275-370, 1945
- 18) Strahler, A. N.: Quantitative analysis of watershed geomorphology. *Trans Am Geophys Union*, 38: 913-920, 1957
- 19) Ley, K., Pries, A. R. and Gaetgens, P.: Topological structure of rat mesenteric microvessel networks. *Microvasc Res*, 32: 315-332, 1986
- 20) Engelson, E. T., Skalak, T. C. and Schmid-Schoenbein, G. W.: The microvasculature in skeletal muscle: I. Arteriolar network in rat spinotrapezius muscle. *Microvasc Res*, 30: 29-44, 1985
- 21) Sugihara-Seki, M., Minamiyama, M. and Hanai, S.: Vascular resistance of arterioles with nonuniform diameters. *Microvasc Res*, 38: 148-154, 1989
- 22) Dawant, B., Levin, M. and Popel, A. S.: Effect of dispersion of vessel diameters and lengths in stochastic networks: I. Modeling of microcirculatory flow. *Microvasc Res*, 31: 203-222, 1986
- 23) Dawant, B., Levin, M. and Popel, A. S.: Effect of dispersion of vessel diameters and lengths in stochastic networks: II. Modeling of microvascular hematocrit distribution. *Microvasc Res*, 31: 223-234, 1986
- 24) Chen, I. I. H. and Prewitt, R. L.: A mathematical representation for vessel network. *J Theor Biol*, 97: 211-219, 1982
- 25) Chen, I. I. H.: A mathematical representation for vessel networks II. *J Theor Biol*, 104: 647-654, 1983
- 26) Gore, R. W.: Pressures in cat mesenteric arterioles and capillaries during changes in systemic arterial blood pressure. *Circ Res*, 34: 581-591, 1974
- 27) Davis, M. J., Ferrer, P. N. and Gore, R. W.: Vascular anatomy and hydrostatic pressure profile in the hamster cheek pouch. *Am J Physiol*, 250: H291-H303, 1986
- 28) Hanai, S., Niimi, H., Nishio, Y. and Suzuki, T.: Blood pressure in mesenteric microvessels of normotensive and hypertensive rats: Application of a servo-nulling micropressure system. In: Manabe, H., Zweifach, B. W. and Messmer, K. (eds.), *Microcirculation in circulatory disorders*, pp. 445-450, Springer-Verlag, Tokyo, 1988
- 29) Lipowsky, H. H. and Zweifach, B. W.: Network analysis of microcirculation of cat mesentery, *Microvasc Res*, 7: 73-83, 1974

- 30) Caro, C. G., Pedley, T. J., Schroter, R. C. and Seed, W. A. : The mechanics of the circulation. pp. 381-382, Oxford University Press, New York, 1978
- 31) Slaaf, D. W., Oude Verelink, H. H. E., Tangelde, G. J. and Reneman, R. S. : Effective diameter as a determinant of local vascular resistance in presence of vasomotion. *Am J Physiol*, 255: H1240-H1243, 1988
- 32) Skalak, T. C. and Schmid-Schoenbein, G. W. : The microvasculature in skeletal muscle : IV. A model of the capillary network. *Microvasc Res*, 32 : 333-347, 1986
- 33) Nicoll, P. A. and Webb, R. : Vascular patterns and active vasomotion as determiners of flow through minute vessels. *Angiology*, 6 : 291-308, 1955
- 34) Mayrovitz, H. N. : Hemodynamic significance of microvascular arteriolar anastomosing. In: Popel, A. S. and Johnson, P. C. (eds.), *Microvascular networks : Experimental and theoretical studies*, pp. 197-209, Karger, Basel, 1986

(2. 11. 21 受稿)

---