

原 著

## 内頸・外頸動脈間の血流配分比の変化 による脳血流量制御

河 合 康 明

信州大学医学部第一生理学教室

(主任: 東 健彦教授)

## REGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW: CHANGES IN BLOOD FLOW DISTRIBUTION BETWEEN THE INTERNAL AND EXTERNAL CAROTID ARTERIES

Yasuaki KAWAI

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Takehiko AZUMA)

KAWAI, Y. *Regulation of cerebral blood flow: changes in blood flow distribution between the internal and external carotid arteries.* Shinshu Med. J., 29: 30-44, 1981

Y-shaped canine arterial preparations consisting of the common, internal, and external carotid arteries were suspended in an organ bath and perfused with physiological saline or arterial blood led from support dogs at a constant rate of flow. Administration of some vasoactive substances into the perfusate induced redistribution of flow between the internal and external carotid arteries (steal-like phenomenon). Norepinephrine and epinephrine increased the rate of flow in the internal carotid artery and decreased that in the external carotid artery. 5-hydroxytryptamine, prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , ATP, ADP, and acetylcholine, on the other hand, brought about changes of opposite direction: i.e., a decrease of internal carotid flow and an increase in external carotid flow. Bleeding of the support dogs at the rate of 4 ml/kg/min produced the redistribution of carotid flow similar to that caused by exogenous norepinephrine or epinephrine. These findings suggest that the steal-like phenomenon between the internal and external carotid arteries may take part in the regulation of cerebral blood flow.

(Received for publication; August 23, 1980)

Key words; 脳血流量 (cerebral blood flow)

スチール様現象 (steal-like phenomenon)

頸動脈 (carotid artery)

血管作動物質 (vasoactive substance)

定流量灌流 (constant flow perfusion)

## I 序 論

従来より、脳血流量調節に影響を与える諸因子についての研究は数多く報告されてきた。それらは大別すると、1)液性調節因子<sup>1)-16)</sup>、2)神経性調節因子<sup>17)-25)</sup>、3)自己調節因子<sup>26)-28)</sup>の3つに分けることができる。このうち液性因子については、血液炭酸ガス分圧 ( $P_{CO_2}$ )<sup>1)</sup>、血液酸素分圧 ( $P_{O_2}$ )<sup>1)</sup>、血液 pH<sup>2)</sup>、代謝性因子<sup>3)-5)</sup>に加え、各種血管作動物質—norepinephrine (NE)<sup>6)-10)</sup>、epinephrine (Epi)<sup>6)8)9)</sup>、dopamine<sup>11)</sup>、5-hydroxytryptamine (5-HT)<sup>7)-10)</sup>、angiotensin II<sup>12)13)</sup>、adenosine<sup>14)</sup>、histamine<sup>6)9)15)</sup>、acetylcholine (ACh)<sup>9)</sup>、prostaglandin (PG)<sup>10)16)</sup>—に対する脳血管の反応性について数多くの研究がなされてきた。しかしながら、これらの報告のうちほとんどは前・中大脳動脈<sup>9)13)</sup>、脳底動脈<sup>7)8)</sup>、脳軟膜動脈<sup>14)-16)</sup>、あるいは脳表面の細動脈<sup>10)-12)</sup>といった頭蓋内血管に関する研究であり、頸動脈レベルにおける血管反応が脳血流量調節に及ぼす影響について報告したものはわずかしきみあたらない。

一方、Bohr ら (1961)<sup>8)</sup> の報告以来、頭蓋内血管と他臓器の血管の間には、NE および 5-HT などの血管作動物質に対する反応性にきわめて顕著な差異のあることがたびたび報告されてきた<sup>7)31)-34)</sup>。Chiba ら (1978)<sup>35)</sup> は、供血犬を使用した血液灌流実験を行い、以下のことを指摘した。1)：摘出したイヌの頭蓋外の内頸動脈は、5-HT によく反応し収縮するが、NE では著明な収縮反応が認められない。2)：反対に、外頸

動脈は 5-HT よりむしろ NE により鋭敏な収縮反応を呈する。こうした内頸・外頸動脈の間にみられる血管作動物質に対する反応性の差異は、両者の間の血流量配分比を変化させ、その結果として、脳血流量の調節に影響を与えるという可能性が予想される。

本研究においては、イヌを用いて総頸動脈から内頸・外頸動脈を含めた Y 字型血管標本を摘出し、Locke 液および血液による定流量灌流を行い、各種血管作動物質に対する内頸・外頸動脈両者の反応性の差異を、血流量配分比の変化 (以後スチール様現象と呼ぶ) として観察した。さらに病態生理モデル実験として、供血犬に出血負荷を加えた際の Y 字型血管標本における反応を検討した。これらの結果から、大血管レベルにおけるスチール様現象が脳血流量調節に及ぼす影響について考察を加えた。

## II 実験材料および方法

実験は体重 10~20kg のイヌを雌雄の区別なく用いて行った。イヌは sodium pentobarbital (25mg/kg 静注) で麻酔し、脱臼屠殺後、総頸動脈、外頸動脈とその分枝、および頭蓋外の内頸動脈を一塊として摘出した。保生液中で、この標本の血管周囲の脂肪組織と結合組織を丁寧に剝離し、外頸動脈は舌動脈を残し、他の分枝をすべて結紮した。外頸動脈本幹もまた、舌動脈との分岐部の直後で結紮した。こうして総頸動脈部の長さ約 17mm、内頸・外頸動脈部の長さ各々約 25mm の Y 字型円筒状血管標本を作製した。

### A Locke 液灌流実験

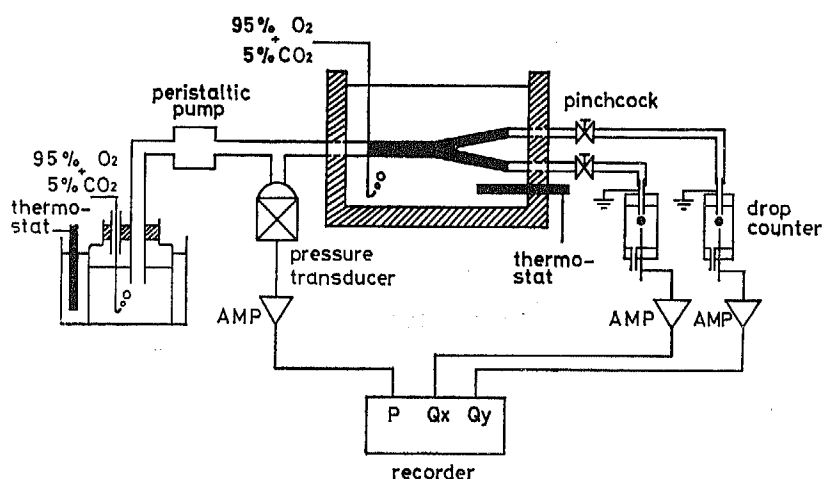


図1 実験装置の模式図

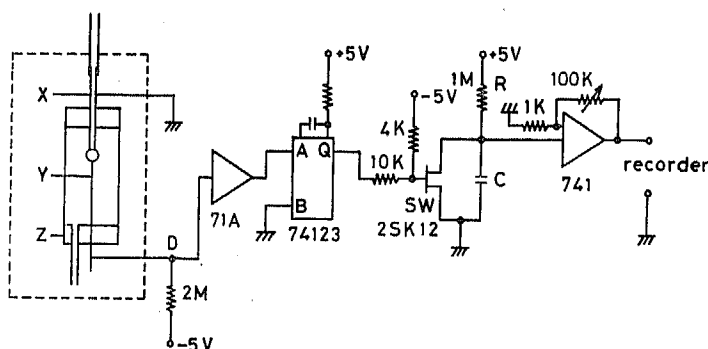


図2 滴数計の回路図

X: ステンレス製細管, Y: ステンレス芯, Z: アクリル樹脂フレーム

Y字型血管標本を図1に示すような保生槽内に装着し、拍動性灌流ポンプ(Harvard 1210)を用い、毎分10~15 mlの範囲の定流量灌流を行った。槽内保生液ならびに灌流液としては、温度 $36 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、pH 7.4に維持したLocke液(組成[mM]: NaCl 154.0, KCl 5.6,  $\text{CaCl}_2$  2.2,  $\text{NaHCO}_3$  8.0, Glucose 5.5)を用いた。これらには実験中絶えず、95% $\text{O}_2$ +5% $\text{CO}_2$ 混合ガスの通気を行った。

標本への流入側で灌流圧（P）を圧トランスジューサ（東洋ボールドウィン MPU—0.5—290）、歪増幅器（三栄測器 6 M52）を用いて測定し、直記式オシログラフ（三栄測器 8 S）に記録した。灌流抵抗は、標本下流に装着したピンチコックにより任意に設定できるようにした。

内頰・外頰動脈両者の流量変化は、自作した滴数計を用いて測定した。図2に本装置の回路図を示す。点線で囲んだ滴数検出部は、垂直においたステンレス製細管Xと、その直下にセットしたステンレス芯Yの2つの電極、および両極を固定するアクリル樹脂フレームZからなる。流出カニューレの下端に細管Xを接続すると、下端に液滴が生じる。この液滴が次第に大きくなり、芯Yに接触すると、その瞬間に液滴はYを伝わって落下する。1滴の体積は細管Xの内径と、XY両極の間隔により決定される<sup>36)</sup>。本装置では、管内径を1.6 mm、極間距離を4.0 mmとし、これにより生ずる液滴の体積は、平均0.031 ml<sup>3</sup>であった。滴下の瞬間、XY両電極が灌流液を介して電気的に導通するため、-5 Vに設定したD点の電位は、その瞬間ごとにアース電位に等しくなり、したがってパルス状に変化する。このようにして、滴数はパルス頻度に変換される。こ

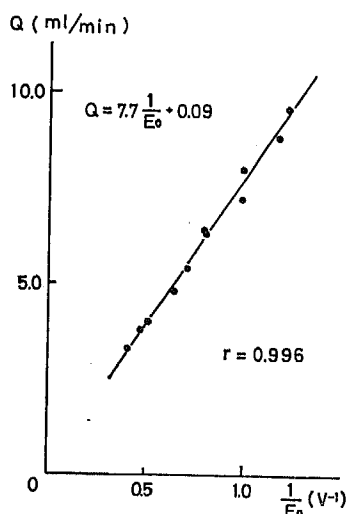


図3 滴数計の出力 ( $E_0$ ) と流量 ( $Q$ ) の関係

のパルス頻度を連続的に記録するため、コンデンサの充電電圧を利用した頻度計を製作し、その出力電圧( $E_0$ )を直立式オシログラフ(三栄測器 8 S)に記録した。流量が増加してパルス頻度が増すと、この電圧振幅は小さくなり、逆に流量が減少した場合は大きくなる。

この頻度計出力電圧 ( $E_0$ ) と流量 ( $Q$ ) との関係を図3に示す。縦軸に実測した流量、横軸に電圧  $E_0$  の逆数をとってプロットすると、きわめてよい直線関係 ( $Q = 7.7 \frac{1}{E_0} + 0.09$ ,  $r = 0.996$ ) が得られた。そこで以後の各実験の流量変化は、この直線を用いて較正することにより求めた。

実験にあたって、まずY字型摘出血管標本を生体長

に等しくなるよう伸展(約20%)して、保生槽内に装着した。Locke 液による定流量灌流を開始したのち、微量のメチレンブルーを注入して血管外漏出がないことを確認した。次に、流出部ピンチコックの調節を行い、内頸動脈流量と外頸動脈流量の比が約1:1に、また平均灌流圧が80mmHg 程度になるようにした。その後約1時間放置し、灌流圧および灌流量が安定したことを確認後、各種血管作動物質を投与した。使用した薬物は下記の通りである。dl-norepinephrine hydrochloride (三共), dl-epinephrine hydrochloride (第一製薬), serotonin creatinine sulfate (5-hydroxytryptamine) (Sigma), prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (小野薬品), dopamine hydrochloride (和光), histamine dihydrochloride (和光), acetylcholine chloride (第一製薬), ATP disodium (興和), ADP disodium (興和), AMP sodium (興和), adenosine (興和)。これらの薬物投与は、いずれも灌流ポンプの上流で、灌流液中に注射器を用いて注入した。1回の注入総量は1ml 以下とし、注入に要する時間は3秒以内とした。

#### B 血液灌流実験

Locke 液のかわりに、供血犬を用いて血液灌流を行った。供血犬(体重10~20kg)は、sodium pentobarbital (25mg/kg 静注)で麻酔し、気管内挿管後、人工呼吸器(Harvard 613)を用い、室内空気による調節呼吸を行った。総頸動脈にポリエチレンカテーテルを挿入し、このカテーテルより導いた血液を用いてY字型血管標本を灌流した。流量はLocke 液灌流の場合と同じに設定した。滴数計を通過した血液は、一度フラスコ内に集めた後、外頸静脈から供血犬に戻した。抗凝固のために、手術後ただちに heparin sodium

(持田製薬) 1000単位/kg を静注し、その後1時間ごとに200単位/kg の heparin を追加投与した。約1時間の回復期をおき、血管標本ならびに供血犬の状態が安定したのち実験を開始した。摘出血管標本の装着、灌流圧、灌流量の測定、および薬物投与法はすべてLocke 液灌流実験の時と同様に行った。

#### C 出血負荷実験

血液灌流実験と同様に、供血犬からの動脈血で摘出Y字型血管標本を灌流した。供血犬の大腿動脈にカテーテルを挿入し、体血圧測定、脱血用に供した。供血犬の麻酔、呼吸管理、抗凝固操作はすべて血液灌流実験の場合と同様に行った。摘出血管標本の装着、灌流圧、灌流量の測定は、Locke液灌流実験の場合と同一にした。手術後約1時間供血犬に回復期を与え、血管標本ならびに供血犬の体血圧が安定した時点で脱血を開始した。脱血は毎分4ml/kg の速度で5分間行った。この出血負荷時における内頸・外頸動脈流量、灌流圧、供血犬の体血圧を継続的に観察した。

### III 結 果

#### A Locke 液灌流実験

##### 1 5-HT によるスチール様現象

内頸動脈流量( $Q_x$ )と外頸動脈流量( $Q_y$ )の比がほぼ1:1に安定していることを確かめたのち、標本上流から各用量( $10^{-7}$ ~ $5 \times 10^{-5}$ g)の5-HT を、最低10分の間隔で、灌流液中に注入した。その結果( $5 \times 10^{-6}$ ~ $5 \times 10^{-5}$ g)を図4に示す。いずれの用量でも灌流圧(P)は上昇し、 $Q_x$ は減少、 $Q_y$ は増加していることがわかる。5-HT によるこのスチール様現象は、実験を行った29例中22例に認められた。これらの結果を用量-反応曲線にまとめたものが図5であ

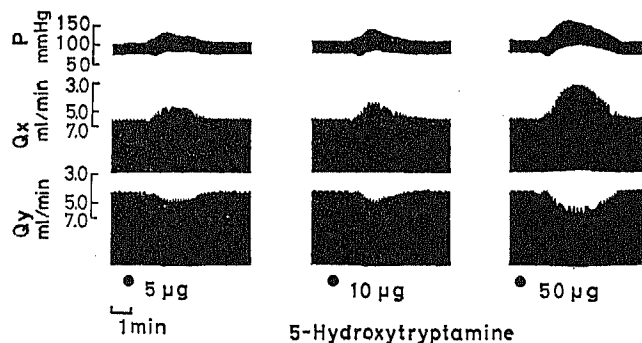


図4 5-HT (5, 10, 50 $\mu$ g) 投与により惹起されるスチール様現象の典型例 (Locke 液灌流) P: 灌流圧,  $Q_x$ : 内頸動脈流量,  $Q_y$ : 外頸動脈流量

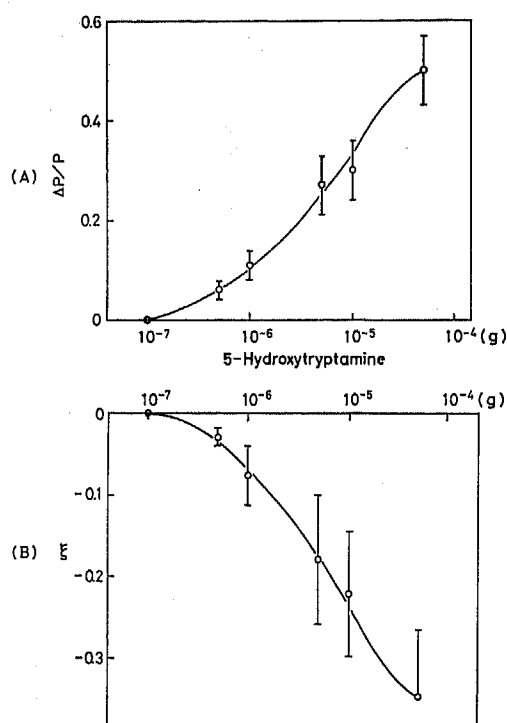


図5 (A): 5-HT 投与量と灌流圧上昇率 ( $\Delta P/P$ ) の関係。(B): 5-HT 投与量とスチール率 ( $\xi$ ) の関係。(A), (B) ともに  $n=5$ 。縦線は標準誤差を示す。

る。図5Aの縦軸は、5-HT投与による灌流圧増加率 ( $\Delta P/P$ ) を示す。ここで、 $\Delta P$ は灌流圧の上昇分である。また、図5Bの縦軸は、スチール率 ( $\xi$ ) を表す。ここでスチール率とは、薬物投与による内頸動脈流量の変化率 ( $\Delta Q_x/Q_x$ ) である。スチール率の符号は、内頸動脈流量が増加する場合を正、減少する場合を負とした。これらの反応は、用量依存性に惹起される。圧上昇作用およびスチール様現象を生ずる用量閾値は  $10^{-7}$  gであった。また5-HT  $5 \times 10^{-5}$  g投与による最大反応時には、灌流圧増加率は  $0.50 \pm 0.07$  (平均土標準誤差)、スチール率は  $-0.35 \pm 0.08$  ( $n=5$ ) を示した。

## 2 5-HT と同方向のスチール様現象を惹起する血管作動物質

### a PGF<sub>2α</sub> の作用

PGF<sub>2α</sub>  $5 \times 10^{-5}$  g 投与時の典型例を図6Bに示した。本物質の投与により灌流圧は上昇し、内頸動脈流量は減少、外頸動脈流量は増加する。これらの現象は、18

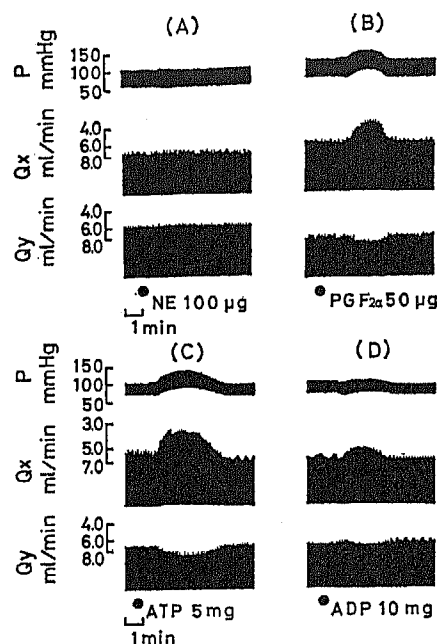


図6 NE, PGF<sub>2α</sub>, ATP, ADP に対する反応の典型例 (Locke 液灌流)

P: 灌流圧, Q<sub>x</sub>: 内頸動脈流量, Q<sub>y</sub>: 外頸動脈流量

例中10例に認められた。用量閾値は、圧上昇作用、スチール様現象ともに  $10^{-5}$  g であった。PGF<sub>2α</sub> による反応は、 $5 \times 10^{-4}$  g 投与時に最大に達し、この時の灌流圧増加率は  $0.26 \pm 0.04$ 、スチール率は  $-0.23 \pm 0.03$  ( $n=6$ ) であった。

### b ATP および ADP の作用

図6C, Dにそれぞれ ATP  $5 \times 10^{-3}$  g, ADP  $10^{-2}$  g の作用を示す。ATP, ADP はともに、灌流圧上昇、内頸動脈流量減少、外頸動脈流量増加を惹起する。これらの反応は、ATP では17例中9例に、また ADP では5例中3例に認められた。ATP による反応の用量閾値は、圧上昇作用、スチール様現象とも  $5 \times 10^{-4}$  g であり、ADP のそれは  $10^{-3}$  g であった。ATP  $5 \times 10^{-3}$  g 投与による最大反応時には、灌流圧増加率は  $0.27 \pm 0.03$ 、スチール率は  $-0.26 \pm 0.04$  ( $n=5$ ) を示した。また ADP では、 $10^{-2}$  g 投与により最大反応が得られ、この時の灌流圧増加率は  $0.18 \pm 0.02$ 、スチール率は  $-0.17 \pm 0.01$  ( $n=3$ ) であった。

## 3 スチール様現象が認められない血管作動物質

### a NE の作用

NE 投与例 ( $10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$  g,  $n=33$ ) では脈圧

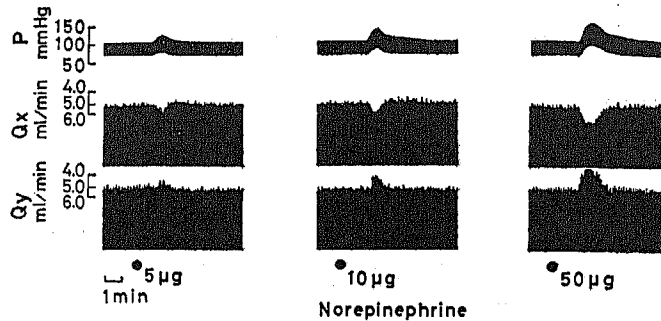


図7 NE (5, 10, 50  $\mu$ g) 投与により認められたスチール様現象の典型例 (血液灌流)  
P: 灌流圧,  $Q_x$ : 内頸動脈流量,  $Q_y$ : 外頸動脈流量

の増大を認めたが、平均灌流圧は上昇しなかった。その典型例を図6Aに示した。灌流量は、内頸動脈、外頸動脈とも不変で、スチール様現象は認められなかった。

#### b その他の血管作動物質

以上の血管作動物質のほかに、dopamine ( $10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$  g,  $n=9$ ), histamine ( $5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$  g,  $n=15$ ), adenosine ( $10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3}$  g,  $n=5$ ), AMP ( $10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3}$  g,  $n=8$ ), ACh ( $10^{-4} \sim 5 \times 10^{-3}$  g,  $n=4$ ) の投与を行ったが、いずれも顕著な反応を示さず、スチール様現象は認められなかった。

#### B 血液灌流実験

NE によりスチール様現象が惹起されない原因として、灌流液の性質に注目し、より生体内に近い条件で実験を行う目的で、Locke 液のかわりに供血犬を用いた血液灌流実験を行った。

##### 1 NE によるスチール様現象

灌流血液中に NE を投与すると、Locke 液灌流時と異なり顕著なスチール様現象を示した。NE ( $5 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-5}$  g) を20分間隔で投与した場合の典型例を図7に示した。いずれの投与量でも灌流圧が上昇するとともに、内頸動脈流量は増加し、外頸動脈流量は減少した。この現象は21例中16例に認められた。NE に対する反応を灌流圧増加率 (図8A), およびスチール率 (図8B) を指標としてグラフに示す (図8)。これらの反応は用量依存性に惹起されており、その用量閾値は、圧上昇作用では  $5 \times 10^{-7}$  g であり、スチール様現象では  $10^{-6}$  g であった。NE は最高  $10^{-4}$  g まで投与しており、これにより得られた最大反応時には、灌流圧増加率は  $0.63 \pm 0.07$ , スチール率は  $0.27 \pm 0.06$  ( $n=5$ ) を示した。NE によるスチール

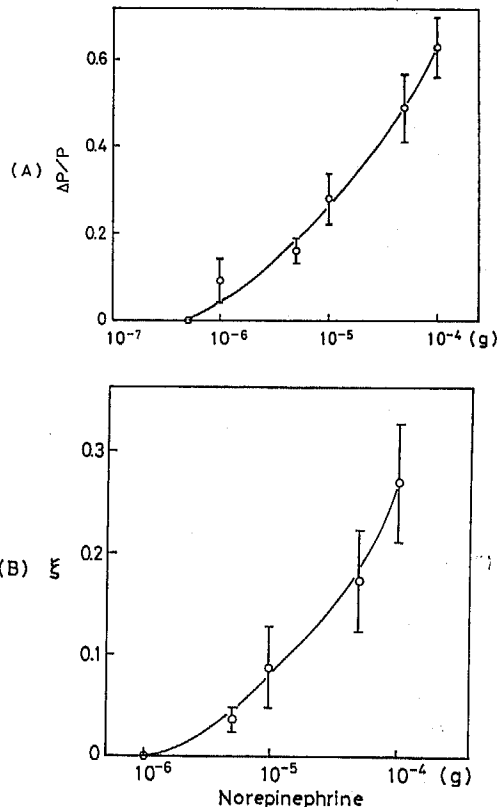


図8 (A): NE 投与量と灌流圧上昇率 ( $\Delta P/P$ ) の関係。(B): NE 投与量とスチール率 ( $\xi$ ) の関係。(A), (B) ともに  $n=5$ 。縦線は標準誤差を示す。

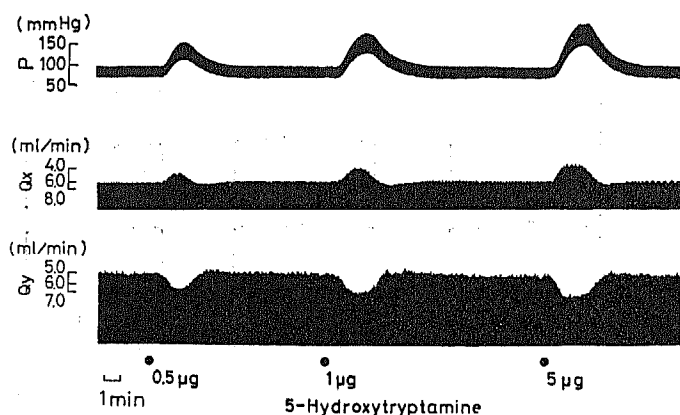


図9 5-HT (0.5, 1, 5  $\mu$ g) により惹起されるスチール様現象の典型例 (血液灌流)  
 Locke 液灌流時の 1/10 の用量で顕著なスチール様現象が認められる。  
 P: 灌流圧,  $Q_x$ : 内頸動脈流量,  $Q_y$ : 外頸動脈流量

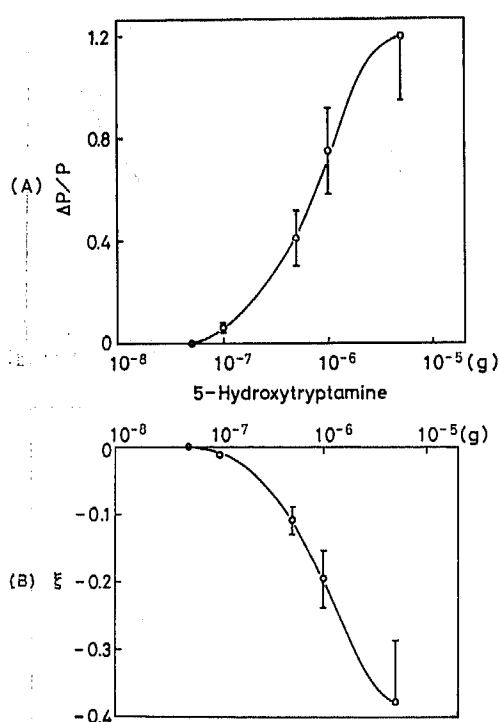


図10 (A): 5-HT 投与量と灌流圧上昇率 ( $\Delta P/P$ ) の関係。 (B): 5-HT 投与量とスチール率 ( $\xi$ ) の関係。 (A), (B)ともに,  $n=7$ 。縦線は標準誤差を示す。

様現象では、内頸動脈流量は増加するので、スチール率の符号は正である。

## 2 5-HT によるスチール様現象

血液灌流実験において 5-HT を投与すると, Locke

液灌流時と同じ方向の反応を示した。その典型例を図9に示す。この図から明らかなように、灌流圧は著明に上昇し、内頸動脈流量は減少、外頸動脈流量は増加した。この反応は20例中18例に認められた。これらの結果を用量-反応曲線にまとめ図10に示す。圧上昇作用についてみると、その用量閾値は  $5 \times 10^{-8}$  g であり、最大反応時には  $1.20 \pm 0.25$  ( $n=7$ ) の灌流圧増加率を示した。スチール様現象を惹起するのに必要な用量閾値もまた  $5 \times 10^{-8}$  g であり、最大反応時 ( $5 \times 10^{-6}$  g 投与時) のスチール率は  $-0.38 \pm 0.09$  であった。

## 3 NE と同方向のスチール様現象を惹起する血管作動物質

Epi に対する反応としては、NE と同様に灌流圧の上昇、内頸動脈流量の増加、外頸動脈流量の減少が認められた。この NE タイプのスチール様現象は、Epi を投与した 12 例中 8 例に認められ、その用量閾値は  $10^{-6}$  g であった。Epi  $10^{-4}$  g 投与による最大反応時には、灌流圧増加率は  $0.66 \pm 0.13$ 、スチール率は  $0.22 \pm 0.04$  ( $n=7$ ) を示した。

## 4 5-HT と同方向のスチール様現象を惹起する血管作動物質

### a $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ATP の作用

Locke 液灌流時同様、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  の投与により 5-HT タイプのスチール様現象が惹起された。すなわち、17 例中 15 例において、灌流圧の上昇と同時に、内頸動脈流量の減少、外頸動脈流量の増加が認められた。用量閾値は、圧上昇作用、スチール様現象ともに  $10^{-6}$  g であった。  $\text{PGF}_{2\alpha}$   $5 \times 10^{-6}$  g 投与により最大反応が得られ、この時灌流圧増加率は  $0.76 \pm 0.17$ 、スチール率

は $-0.33 \pm 0.03$  ( $n = 8$ ) を示した。

PGF<sub>2α</sub> と同様に、ATP も 5-HT タイプのスチール様現象を惹起した。この反応は10例中8例に認められ、圧上昇作用ならびにスチール様現象を生ずる用量閾値はともに $10^{-4}$  g であった。最大反応時 ( $10^{-3}$  g の ATP 投与による) には、灌流圧増加率は $0.75 \pm 0.11$ 、スチール率は $-0.41 \pm 0.04$  ( $n = 6$ ) であった。

#### b ACh の作用

Locke 液灌流では、ACh 投与により顕著な反応は認められなかったが、血液灌流時には 5-HT タイプのスチール様現象が惹起された。この現象は、4 例中全例に認められた。この反応における用量閾値は、圧上昇作用、スチール様現象ともに $10^{-4}$  g であった。最大反応時 ( $10^{-3}$  g 投与時) には、灌流圧増加率は $1.09 \pm 0.24$ 、スチール率は $-0.51 \pm 0.08$  ( $n = 4$ ) を示した。

#### 5 その他の血管作動物質

##### a Dopamine の作用

Dopamine  $5 \times 10^{-4}$  g を投与した11例中5例には 5-HT タイプのスチール様現象が認められた。また他の3例には NE タイプのスチール様現象がみられ、残りの3例には顕著な反応が惹起されなかった。

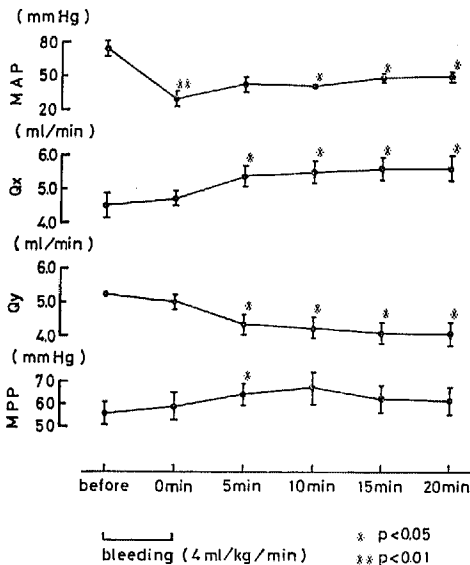


図11 出血負荷実験。出血時の供血犬の平均体血圧 (MAP), 摘出標本の平均灌流圧 (MPP), 内頸動脈流量 (Q<sub>x</sub>), 外頸動脈流量 (Q<sub>y</sub>) を示す。縦線は標準誤差を示す。n = 5。

#### b Histamine の作用

Histamine  $5 \times 10^{-4}$  g の投与により、6 例中3例に 5-HT タイプのスチール様現象が認められたが残りの3例にはスチール様現象はおこらなかった。

#### C 出血負荷実験

以上、Locke 液灌流、血液灌流実験で示した大血管レベルにおけるスチール様現象が、生体内で生じ得る血中カテコールアミン濃度の変化により惹起されるか否かを次に検討した。その結果5例の平均をグラフに示したのが図11である。供血犬の平均動脈圧 (MAP) は、脱血前 $74.7 \pm 7.0$  mmHg だったのが、脱血直後には $29.5 \pm 6.3$  mmHg に低下 ( $p < 0.01$ ) した。その後時間経過とともに MAP は徐々に上昇し、20分後には $49.9 \pm 4.8$  mmHg に達した。この供血犬の動脈血で灌流される標本の平均灌流圧 (MPP) は、脱血開始前 $55.7 \pm 5.4$  mmHg であったが、脱血後徐々に上昇し、10分後に最大値 ( $67.0 \pm 7.1$  mmHg) に達した。その後 MPP は低下していき、20分後には $61.3 \pm 6.1$  mmHg となった。外頸動脈流量 (Q<sub>y</sub>) は、脱血前 $5.2 \pm 0.1$  ml/min であったが、脱血終了5分後には、 $4.4 \pm 0.3$  ml/min に減少 ( $p < 0.05$ ) した。20分後には Q<sub>y</sub> は、 $4.1 \pm 0.3$  ml/min となった。これに対応して、内頸動脈流量 (Q<sub>x</sub>) は、脱血前 $4.5 \pm 0.4$  ml/min だったのが、5分後には $5.4 \pm 0.5$  ml/min に増加 ( $p < 0.05$ ) した。時間経過とともに Q<sub>x</sub> はさらに増加し、20分後には $5.6 \pm 0.6$  ml/min となった。以上の結果から、供血犬に出血負荷をかけた際には、NE タイプのスチール様現象が惹起されることが判明した。なお有意差の検定は paired t-test により行った。

#### IV 考 察

脳血流量の調節因子に関する研究は、これまで数多く報告されてきた。これらのうち化学性調節因子としては、古くから Pco<sub>2</sub>, Po<sub>2</sub> の変化が注目されてきた。Hypercapnia, hypoxia が脳血流量を増加させることは周知の事実である (Betz, 1972<sup>1)</sup>)。この調節機構は、脳脊髄液の pH 変化を介して行われる<sup>2)</sup>。

Olesen (1971<sup>3)</sup>) は、一側の手指を激しく運動させると、この運動を司る Rolando 野の局所脳血流量が増加することを報告した。こうした現象は、局所の機能亢進により代謝が活発になった結果と推定される。代謝の亢進は、O<sub>2</sub> 消費の増加<sup>4)</sup> あるいは pH の変化<sup>2)5)</sup> を介して、脳血流量を増加させると考えられている。



脳血管の神経支配については、電顕的<sup>17)18)</sup>あるいは組織化学的<sup>19)</sup>な研究により、自律神経支配の存在が証明されている。しかしながら、脳血流量の調節に神経性因子が重要な役割を果たすか否かについては、現在なお論争が継続中であり、定説はない。このような結果の不一致を生ずる原因としては、①実験動物の種差<sup>17)20)</sup>、②脳血流量測定法の違いによる差異(microsphere 法<sup>20)21)</sup>では神経性調節は重要でないという結果が多いが、電磁流量計<sup>22)23)</sup>、不活性ガスクリアランス法<sup>24)25)</sup>を用いた実験では重要であるという結果が多い)などが考えられる。

脳循環はまた、非常に顕著な自己調節機能を示す<sup>26)~28)</sup>。これは、血管内圧の変化に対応して壁平滑筋が反応し、内圧が上昇すると血管収縮が、内圧が下降すると血管拡張が惹起されて血流量を一定に維持しようとする機構である。

このように、脳血流量の調節に関する研究は非常に数多いが、頸動脈レベルの大血管が脳血流量調節に果たす役割について検討したものはわずかである。Heistad ら(1977<sup>29)</sup>, 1978<sup>30)</sup>)は、*in vivo* 実験で交感神経刺激ならびに血液ガス分圧の変化が大血管に及ぼす影響を検索した。また、Knoche と Kienecker (1977<sup>45)</sup>)は、内頸動脈と外頸動脈の交感神経支配について形態学的立場から報告した。それによると、内頸動脈領域は頸動脈洞の部分を除くと、交感神経支配は疎である。これに対し、外頸動脈領域には密な交感神経支配があり、血管径や壁緊張性の調節を行っている可能性があることを指摘した。

今回著者らは、総頸動脈、頭蓋外の内頸動脈、外頸動脈からなるY字型血管標本に、Locke 液あるいは供血犬からの動脈血による定流量灌流を行い、各種血管作動物質に対する内頸、外頸動脈両者の反応性の差を検討し、以下の結果を得た。

(1) NE 投与により灌流圧は上昇し、内頸動脈流量は増加、外頸動脈流量は減少した。

(2) 5-HT 投与時には灌流圧は上昇するが、NE 投与時とは反対に、内頸動脈流量は減少、外頸動脈流量は増加した。

(3) Epi は、NE タイプのスチール様現象を惹起した。

(4)  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ATP, ADP, histamine および ACh は、5-HT タイプのスチール様現象を惹起した。

(5) Dopamine は、5-HT および NE タイプ両タイプの反応を示した。

(6) AMP, adenosine はスチール様現象を惹起しなかった。

(7) NE によるスチール様現象は、Locke 液灌流時には認められず、血液灌流時には顕著な反応が惹起された。他の血管作動物質について、Locke 液灌流時と血液灌流時の結果を比較すると、血液灌流時のほうが各種血管作動物質に対する反応性が鋭敏であった。

スチール様現象は、内頸動脈と外頸動脈の血管作動物質に対する反応性が異なるためにおこると考えられる。本研究の実験系では、内頸動脈側の総抵抗を  $R_x$ 、外頸動脈側の総抵抗を  $R_y$  とすると、 $R_x/R_y = Q_y/Q_x$  が成立する。NE の投与により  $Q_x$  は増加し、 $Q_y$  は減少する。したがって、この時  $Q_y/Q_x$  は小さくなる。これは、外頸動脈の顕著な収縮により、 $R_y$  が著明に増大し、 $R_x/R_y$  が小さくなった結果と考えられる。 $R_x/R_y$  の減少は、 $R_x$  の減少によってもおこり得るが、この場合灌流圧は下降することになり、実験結果と一致しない。ただし、 $R_x$  減少と  $R_y$  増大が同時におこっていることは否定し得ない。しかしながら、Chiba ら<sup>35)</sup>は、NE に対しては外頸動脈がきわめて鋭敏で、顕著な収縮反応を呈するのに対し、内頸動脈は著明な反応を示さないと報告しており、 $R_x/R_y$  の減少は  $R_y$  増大によるものと考えるのが妥当と思われる。

一方、5-HT 投与時には NE とは逆に、内頸動脈流量が減少し、外頸動脈流量が増加する。これは 5-HT により内頸動脈が著しい収縮反応をおこした結果と考えられ、Deshmukh と Harper (1973<sup>33)</sup>) や Vidrio と Hong (1976<sup>34)</sup>) の報告とよく一致する。最近、片頭痛の原因として 5-HT が注目されてきたが、5-HT によるスチール様現象も外頸動脈流量を増加させ、頭痛を誘起する一因として働き得るであろう。

NE によるスチール様現象、灌流圧上昇作用は血液灌流時には惹起されるが、Locke 液灌流時には認められなかった。NE は主に外頸動脈の収縮をおこす。しかるに、Locke 液灌流時に投与した量の NE では、灌流圧上昇および配分比の変化を惹起するのに有効な外頸動脈の径変化がおこらなかったと推定される。5-HT,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ATP の結果からもわかるように、Locke 液灌流時と血液灌流時とでは、血管反応性に顕著な差が認められる。したがって、Locke 液灌流時に、より多量の NE を投与すれば、スチール様現象、灌流圧上昇が惹起されるという可能性は否定できない。

Locke 液灌流時と血液灌流時の血管反応性の差を生ずる原因として、血管壁の緊張の違い (Vidrio と Hong 1976<sup>34</sup>), Toda ら 1978<sup>38</sup>), 灌流液の酸素含量の違い (Detar と Bohr 1978<sup>39</sup>) などを挙げることができるが、その詳細についてはさらに将来の研究が待たれる。

次に、このような大血管レベルにおけるスチール様現象が、生体内で生じ得る血中カテコールアミン濃度の変化により惹起されるか否かを検討し、次のような結果を得た。

(1) 4 ml/kg/min の速度で5分間脱血を行うと、供血犬の平均体血圧は、74.7±7.0mmHg から脱血直後には 29.5±6.3mmHg に低下し、その後徐々に上昇した。

(2) この供血犬からの動脈血により灌流された標本の平均灌流圧は、脱血後徐々に上昇する傾向を示し、10分後に最大値に達した後徐々に低下した。

(3) 外頸動脈流量は脱血5分後から減少し始め、時間の経過とともに流量は低下した。これに対応して、内頸動脈流量は5分後から増加し始めた。

以上のように、供血犬に出血負荷を加えた際に摘出血管標本におこる反応は、外因性の NE 投与により惹起される反応に類似している。Johnson ら (1979<sup>37</sup>) は、イヌに 1 ml/kg/min の速さで40分間の出血を負荷したところ、血圧の低下に応じて、血中 NE 濃度は出血前の数倍～十数倍に、血中 Epi 濃度は数十～数百倍になると報告している。また、Fredholm ら (1979<sup>40</sup>) は、ラットの体血圧を 35mmHg まで低下させると、副腎髓質から Epi の放出が増加し、血中カテコールアミン濃度は正常時の数十倍に達すると述べた。本実験における NE タイプのスチール様現象の発現は、供血犬の体血圧低下に伴い、血中カテコールアミン濃度が上昇した結果と考えられる。Hirasawa ら (1977<sup>41</sup>) は、イヌを用いた *in vivo* 実験において、出血負荷中に NE (20μg/kg) を投与すると、脳血流量が増加するという所見を得ており、われわれの結果とよく一致する。また、Cox と Bagshaw (1979<sup>42</sup>) は、低血圧時におこる交感神経活動の亢進は、麻酔により抑制されることを報告した。したがって、無麻酔状態下では、出血性低血圧によりさらに顕著な血中カテコールアミン濃度上昇がおこるものと予想される。すなわち、大血管レベルにおけるスチール様現象は、生体内でも十分におこり得ると推定した。生体内では、大血管とその末梢の血管床は直列につな

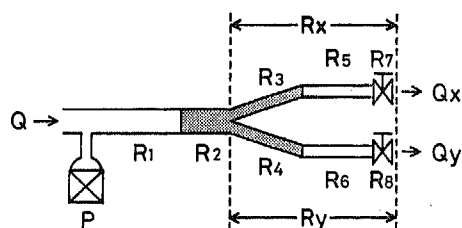


図12 Y字型分岐血管モデル

がっている。したがって、脳血流の調節を考える際に、大血管の抵抗変化がどの程度流量変化に影響を与え得るかが問題となる。従来、*in vivo* 実験において、NEは最大限で脳血流量を30%前後変化させるという報告がある<sup>46</sup>。今回の実験結果では、内頸動脈流量は血液灌流実験の場合NEにより27%の増加、出血負荷実験では24%の増加を示した。脳血流は、内頸動脈のほか椎骨動脈からも供給されるので、内頸動脈流量の変化だけから直ちに脳血流量全体の評価はできない。しかしながら、本実験で示されたスチール様現象が生体内で惹起されるとすれば、大血管の抵抗変化による脳血流量調節は、細動脈レベルでの調節と併せて、生理的にも重要な意味を持ち得るものと考えられる。

このスチール様現象は、急性出血による低血圧時に、脳血流量を保持する方向に働き、頭蓋内血管の自己調節機能とならぶ重要な生体防御機構の1つであろうと考えられる。

純抵抗理論に基づくスチール様現象の数値的解析

スチール様現象がどの程度の血管収縮により惹起されているのか、血液灌流実験の結果について、純抵抗理論<sup>43</sup>)に基づいて以下のように考察した。この解析に用いたY字型分岐血管モデルを図12に示す。各管の抵抗を  $R_1, R_2, \dots, R_8$  とし、ピンチコックによる抵抗は  $R_7, R_8$  で表す。 $R_2$  は総頸動脈,  $R_3, R_4$  はそれぞれ内頸動脈, 外頸動脈の抵抗である。この系を流れる総流量を  $Q$ , 入口部における灌流圧を  $P$  とする。 $Q_x, Q_y$  はそれぞれ内頸動脈流量, 外頸動脈流量を示し,  $Q = Q_x + Q_y = \text{一定}$  とする。この系の全抵抗  $R_t$  は,

$$R_t = R_1 + R_2 + R_{xy} \quad (1)$$

で与えられる。ここに,

$$R_{xy} = R_x R_y / (R_x + R_y) \quad (2)$$

$$R_x = R_3 + R_5 + R_7 \quad (3)$$

$$R_y = R_4 + R_6 + R_8 \quad (4)$$

である。また、

$$P = R_l \cdot Q \quad (5)$$

が成り立つ。

実験条件によれば、初期設定を  $Q_x = Q_y$ 、すなわち、 $R_x = R_y$  としている。この初期設定は、 $R_7$  = 一定とし、 $R_8$  を変えることにより施行される。すなわち、 $R_8 = (R_3 + R_6 + R_7) - (R_4 + R_6)$  とする。われわれの関心は、初期設定後、血管収縮により、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  が変化したとき、 $Q_x$ 、 $Q_y$  がどのように変化するか、また  $P$  がどう変わるかを求めることにある。

いま、各管の内半径を  $r_1$ 、 $r_2$ 、 $\dots$ 、 $r_6$ 、その長さを  $l_1$ 、 $l_2$ 、 $\dots$ 、 $l_6$  とし、抵抗値が Poiseuille 抵抗で与えられると仮定すれば、

$$R_i = 8\eta l_i / (\pi r_i^4) \quad i=1, 2, \dots, 6 \quad (6)$$

である。血管収縮後の各パラメータを (') を付して表現すれば、入口部の灌流圧は、

$$P' = R_l' \cdot Q \quad (7)$$

となる。したがって、灌流圧上昇分  $\Delta P = P' - P$  の初期灌流圧に対する割合（灌流圧増加率）は、(5)、(7) 式から、

$$\Delta P / P = R_l' / R_l - 1 \quad (8)$$

ここで、 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  は不変であるから、全抵抗の変化は、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  の変化によって決定される。そこで、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  の変化率を  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  を用いて、

$$R_2' = \alpha R_2 \quad (9)$$

$$R_3' = \beta R_3 \quad (10)$$

$$R_4' = \gamma R_4 \quad (11)$$

と表現するならば、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  はそれぞれ  $(r_i / r_i')$  とする。ただし、 $i=2, 3, 4$  である。このとき全抵抗は、(1) 式を参照して、

$$R_l' = R_l + \alpha R_2 + R_{xy}' \quad (12)$$

で表される。ここで  $R_{xy}'$  は、(2)、(3)、(4)、(10)、(11) 式から、

$$R_{xy}' = \frac{(1 + \beta K_x)(1 + \gamma K_y)}{1 + \beta K_x + K_{xy}(1 + \gamma K_y)} (R_6 + R_8) \quad (13)$$

ただし、

$$K_{xy} = (R_6 + R_8) / (R_5 + R_7) \quad (14)$$

$$K_x = R_3 / (R_5 + R_7) \quad (15)$$

$$K_y = R_4 / (R_6 + R_8) \quad (16)$$

である。

一方、血管収縮後の内頸動脈と外頸動脈の流量比を  $\zeta$  とすると、

$$\zeta = \frac{Q_x'}{Q_y'} = \frac{R_y'}{R_x'} = \frac{R_4' + R_6 + R_8}{R_3' + R_5 + R_7} \quad (17)$$

(10)、(11) 式を(17)式に代入して整理すると、

$$\zeta = K_{xy}(1 + \gamma K_y) / (1 + \beta K_x) \quad (18)$$

となる。ここでスチール率  $\xi$  を、

$$Q_x' = (1 + \xi) Q_x \quad (19)$$

$$Q_y' = (1 - \xi) Q_y \quad (20)$$

と定義し、この  $\xi$  を  $\zeta$  で表すと、

$$\zeta = Q_x' / Q_y' = (1 + \xi) / (1 - \xi) \quad (21)$$

$$\therefore \xi = (\zeta - 1) / (\zeta + 1) \quad (22)$$

となる。

本解析では、内頸動脈および外頸動脈の収縮度とスチール率の関係、およびその際の灌流圧増加率との関係を求めた。薬物投与前の初期条件は、 $P = 80 \text{ mmHg}$ 、 $Q = 12 \text{ ml/min}$ 、 $Q_x = Q_y$  とし、 $R_1 \sim R_6$  を与える各管の内半径、長さは表1に示す値とした。また、 $\eta$  は  $4 \text{ cp}$  (センチポアズ) とした。

計算結果を図13~15に示す。図13の縦軸および横軸は、内頸動脈、外頸動脈の収縮の程度を示している。収縮度は、血管収縮時における各々の内半径  $r_3'$ 、 $r_4'$  と、初期の内半径  $r_3$ 、 $r_4$  との比で表現される。したがって  $r_3' / r_3 = 0$  は内頸動脈の完全閉塞を表す。このグラフは、ある一定のスチール率  $\xi$  を示す時の、内頸動脈と外頸動脈の収縮度の関係を表している。5-HT  $5 \times 10^{-6} \text{ g}$  投与によるスチール様現象では、 $\xi = -0.38$  を示す。この際、外頸動脈がまったく収縮しない、す

表1 各管の内半径 ( $r_i$ ) および長さ ( $l_i$ )

	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_6$
$r_i$ (mm)	1.00	1.25	0.50	0.75	0.40	0.40
$l_i$ (cm)	12.0	2.0	3.0	3.0	5.0	5.0

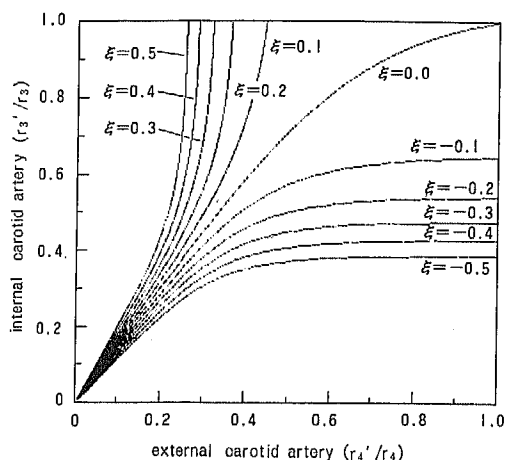


図13 内頸動脈および外頸動脈の収縮度とスチール率 ( $\xi$ ) の関係

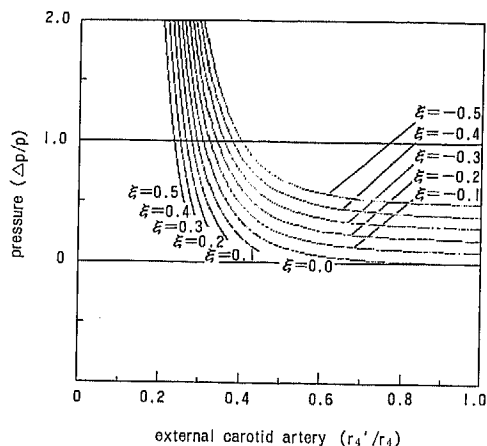


図15 灌流圧増加率 ( $\Delta P/P$ ), 外頸動脈収縮度 ( $r_4'/r_4$ ) とスチール率 ( $\xi$ ) の関係

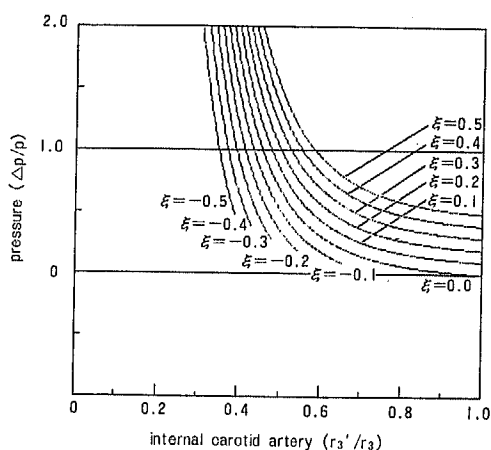


図14 灌流圧増加率 ( $\Delta P/P$ ), 内頸動脈収縮度 ( $r_3'/r_3$ ) とスチール率 ( $\xi$ ) の関係

なわち、 $r_4'/r_4=1.0$  とすると、図13より  $r_3'/r_3 \approx 0.44$  と求まり、内頸動脈半径は50%以上の収縮を示したと考えられる。また  $NE 10^{-4} g$  投与による最大反応時には、 $\xi \approx 0.27$  のスチール率を示すが、この時内頸動脈がまったく収縮していないと仮定すると、 $r_4'/r_4 \approx 0.33$  となる。すなわち、外頸動脈は60%以上の収縮反応をおこしたものと考えられる。

図14, 15は横軸にそれぞれ内頸動脈, 外頸動脈の収縮度を取り、縦軸に灌流圧増加率 ( $\Delta P/P$ ) をとってグラフにしたものである。ただしこの際、 $r_2$  の変化が

総抵抗に及ぼす影響はきわめて小さいと考えられるので、 $r_2$  は変化しないと仮定した。 $5-HT 5 \times 10^{-6} g$  投与時には、 $\xi \approx -0.38$ ,  $\Delta P/P \approx 1.20$  を示す。この時の内頸動脈の収縮度を図14から求めると、 $r_3'/r_3 \approx 0.37$  である。同様に、 $NE 10^{-4} g$  投与時には、 $\xi \approx 0.27$ ,  $\Delta P/P \approx 0.63$  であるから、外頸動脈の収縮度は図15から、 $r_4'/r_4 \approx 0.29$  となる。

以上の解析により得られた血管収縮の程度は、従来報告されてきた実験結果 (Cox, 197844) よりかなり大きい。こうした差を生ずる原因の1つとして、不均一な収縮による抵抗発生が考えられる。本解析においては、血管収縮の際、あらゆる部位が円筒状のまま均一に収縮するという仮定のもとに抵抗の変化を計算した。しかしながら、実際には径の減少とともに、血管のねじれ、蛇行などがおこると考えられる。その結果として部分的に高度な狭窄部位が生じ、Poiseuille流で予測されるよりも著しく高い抵抗が発生したものと推定される。

## V 結 語

頸動脈レベルの大血管が、脳血流量の調節に及ぼす機能的役割を検討し、以下の結論を得た。

(1) 内頸動脈と外頸動脈の間には血管作動物質に対する反応性に顕著な差があり、その結果、両者の間の血流配分に際して、スチール様現象が惹起される。

(2) このスチール様現象は、生体内でおこる可能性

が十分にあり、脳血流量制御の一因子として働き得るものと考えられる。

稿を終わるに臨み、終始御指導を賜りました恩師東健彦教授に深く感謝の意を表すとともに、御助言、御協力をいただきました大橋俊夫助教授（信州大・第一生理）、福岡孝義講師（信州大・心脈管病研究室）、坂口正雄講師（長野高専）ならびに教室諸兄に感謝致します。

本論文の要旨は、第19回日本脈管学会総会（昭和53年10月）、第21回日本平滑筋学会総会（昭和54年6月）、第20回日本脈管学会総会（昭和54年10月）、第56回日本生理学会総会（昭和55年3月）、第3回日本バイオロジー学会（昭和55年6月）において発表した。

#### 文 献

- 1) Betz, E. : Cerebral blood flow : its measurement and regulation. *Physiol Rev*, 52 : 595-630, 1972
- 2) Lassen, N. A. : Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res*, 34 : 749-760, 1974
- 3) Olesen, J. : Contralateral focal increase of regional cerebral blood flow in man during arm work. *Brain*, 94 : 635-646, 1971
- 4) Kuschinsky, W. and Wahl, M. : Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Pharmacol Rev*, 58 : 656-689, 1978
- 5) Wahl, M., Deetjen, P., Thureau, K., Ingvar, D. H. and Lassen, N. A. : Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. *Pfluegers Arch*, 316 : 152-163, 1970
- 6) Muravchick, S. and Bergofsky, E. H. : Adrenergic receptors and vascular resistance in cerebral circulation of the cat. *J Appl Physiol*, 40 : 797-804, 1976
- 7) Toda, N. and Fujita, Y. : Responsiveness of isolated cerebral and peripheral arteries to serotonin, norepinephrine, and transmural electrical stimulation. *Circ Res*, 33 : 98-104, 1973
- 8) Bohr, D. F., Goulet, P. L. and Taquini, A. C. Jr. : Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs. *Angiology*, 12 : 478-485, 1961
- 9) Nielsen, K. C. and Owman, C. : Contractile response and amine receptor mechanisms in isolated middle cerebral artery of the cat. *Brain Res*, 27 : 33-42, 1971
- 10) White, R. P., Heaton, J. A. and Denton, I. C. : Pharmacological comparison of prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , serotonin and norepinephrine on cerebrovascular tone of monkey. *Eur J Pharmacol*, 15 : 300-309, 1971
- 11) McCulloch, J. and Harper, A. M. : Cerebral circulation : effect of stimulation and blockade of dopamine receptors. *Am J Physiol*, 233 : H222-H227, 1977
- 12) Acar, U. and Pickard, J. D. : Effect of angiotensin II on pial arterioles. *J Physiol (Paris)*, 284 : 58-59, 1978
- 13) Edvinsson, L., Hardebo, J.-E. and Owman, C. : Effects of angiotensin II on cerebral blood vessels. *Acta Physiol Scand*, 105 : 381-383, 1979
- 14) Whal, M. and Kuschinsky, W. : The dilatatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. *Pfluegers Arch*, 362 : 55-59, 1976
- 15) Whal, M. and Kuschinsky, W. : The dilating effect of histamine on pial arteries of cats and its mediation by  $H_2$  receptors. *Circ Res*, 44 : 161-165, 1979
- 16) Ellis, E. F., Wei, E. P. and Kontos, H. A. : Vasodilation of cat cerebral arterioles by prostaglandins  $D_2$ ,  $E_2$ ,  $G_2$ , and  $I_2$ . *Am J Physiol*, 237 : H381-H385, 1979
- 17) Heistad, D. D. and Marcus, M. L. : Evidence that neural mechanisms do not have important effects on cerebral blood flow. *Circ Res*, 42 : 295-302, 1978
- 18) Nielsen, K. C., Owman, C. and Sporrang, B. : Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries

- of rats and cats. *Brain Res*, 27 : 25-32, 1971
- 19) Nielsen, K. C. and Owman, C. : Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. *Brain Res*, 6 : 773-776, 1967
- 20) Heistad, D. D., Marcus, M. L. and Gross, P. M. : Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. *Am J Physiol*, 235 : H544-H552, 1978
- 21) Bill, A. and Linder, J. : Sympathetic control of cerebral blood flow in acute arterial hypertension. *Acta Physiol Scand*, 96 : 114-121, 1976
- 22) Manrique, M., Alborch, E. and Delgado, J. M. R. : Cerebral blood flow and behavior during brain stimulation in the goat. *Am J Physiol*, 232 : H495-H499, 1977
- 23) Lluch, S., Gomez, B., Alborch, E. and Urquilla, P. R. : Adrenergic mechanisms in cerebral circulation of the goat. *Am J Physiol*, 228 : 985-989, 1975
- 24) Mirzoyan, R. S. : Pharmacological analysis of the adrenergic control of the cerebral circulation. *Med Biol*, 53 : 493-500, 1975
- 25) Rosendorff, C., Mitchell, G., Scriven, D. R. L. and Shapiro, C. : Evidence for a dual innervation affecting local blood flow in the hypothalamus of the conscious rabbit. *Circ Res*, 38 : 140-145, 1976
- 26) MacKenzie, E. T., Strandgaard, S., Graham, D. I., Jones, J. V., Harper, A. M. and Farrar, J. K. : Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res*, 39 : 33-41, 1976
- 27) Allotey, J. B. K. and Klassen, G. A. : Autoregulation of cerebral blood flow during early experimental renal hypertension in the conscious dog. *Am J Physiol*, 234 : H35-H39, 1978
- 28) Kontos, H. A., Wei, E. P., Navari, R. M., Levasseur, J. E., Rosenblum, W. I. and Patterson, J. L. Jr. : Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol*, 234 : H371-H383, 1978
- 29) Heistad, D. D., Marcus, M. L., Sandberg, S. and Abboud, F. M. : Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral blood flow and on large cerebral arteries of dogs. *Circ Res*, 41 : 342-350, 1977
- 30) Heistad, D. D., Marcus, M. L. and Abboud, F. M. : Role of large arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest*, 62 : 761-768, 1978
- 31) Grimson, B. S., Robinson, S. C., Danford, E. T., Tindall, G. T. and Greenfield, J. C. Jr. : Effect of serotonin on internal and external carotid artery blood flow in the baboon. *Am J Physiol*, 216 : 50-55, 1969
- 32) Edvinsson, L. and Hardebo, J. E. : Characterization of serotonin-receptors in intracranial and extracranial vessels. *Acta Physiol Scand*, 97 : 523-525, 1976
- 33) Deshmukh, V. D. and Harper, A. M. : The effect of serotonin on cerebral and extracerebral blood flow with possible implications in migraine. *Acta Neurol Scand*, 49 : 649-658, 1973
- 34) Vidrio, H. and Hong, E. : Vascular tone and reactivity to serotonin in the internal and external carotid vascular beds of the dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 197 : 49-56, 1976
- 35) Chiba, S., Ohhashi, T. and Azuma, T. : Isolated, blood perfused canine arteries : different vasoconstrictor responses of internal and external carotid arteries to 5-hydroxytryptamine. *Tohoku J Exp Med*, 125 : 39-43, 1978
- 36) 戸川達男, 神谷 瞭, 山崎善弥, 藤森義藏 : 尿流量および電解質濃度の同時記録のための滴下形トランスジューサー. *医用電子と生体工学*, 12 : 16-19, 1974
- 37) Johnson, M. D., Shier, D. N. and Barger, A. C. : Circulating catecholamines and control of plasma renin activity in conscious

- dogs. *Am J Physiol*, 236 : H463-H470, 1979
- 38) Toda, N., Hatano, Y. and Hayashi, S. : Modifications by stretches of the mechanical response of isolated cerebral and extracerebral arteries to vasoactive agents. *Pfluegers Arch*, 374 : 73-77, 1978
- 39) Detar, R. and Bohr, D. F. : Oxygen and vascular smooth muscle contraction. *Am J Physiol*, 214 : 241-244, 1968
- 40) Fredholm, B. B., Farnebo, L. O. and Hamberger, B. : Plasma catecholamines, cyclic AMP and metabolic substrates in hemorrhagic shock of the rat. The effect of adrenal demedullation and 6-OH-dopamine treatment. *Acta Physiol Scand*, 105 : 481-495, 1979
- 41) Hirasawa, H., Okada, M., Tabata, Y., Kobayashi, H. and Sato, H. : Tissue blood flow in brain, liver, renal cortex, and renal medulla in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 5 : 141-145, 1977
- 42) Cox, R. H. and Bagshaw, R. J. : Influence of anesthesia on the response to carotid hypotension in dogs. *Am J Physiol*, 237 : H424-H432, 1979
- 43) Skalak, R. : In "Cardiovascular fluid dynamics", Bergel, D. H. Vol. 2. (ed.), pp. 341-376, Academic Press, London and New York, 1972
- 44) Cox, R. H. : Comparison of carotid artery mechanics in the rat, rabbit, and dog. *Am J Physiol*, 234 : H280-H288, 1978
- 45) Knoche, H. and Kienecker, E.-W. : Sympathetic innervation of the carotid bifurcation in the rabbit and cat : blood vessels, carotid body and carotid sinus. A fluorescence and electron microscopic study. *Cell Tiss Res*, 184 : 103-112, 1977
- 46) James, I. M. and Macdonell, L. : Factors affecting the cerebrovascular response to noradrenaline in the dog. *Brit J Pharmacol*, 54 : 129-143, 1975

(55. 8. 23 受稿)