

## 原 著

# 脳循環に及ぼす頸部交感神経の電気刺激の影響

— 脳血管壁カテコラミン蛍光, 大脳皮質血流量,  
脳血管径の変化の対比 —

小 林 茂 昭

信州大学医学部第一外科学教室 (主任: 林 四郎教授)

## EFFECT OF ELECTRICAL STIMULATION OF THE CERVICAL SYMPATHETIC NERVE UPON CEREBRAL CIRCULATION

Shigeaki KOBAYASHI

Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

(Director: Prof. Shiro Hayashi)

Key words: 大脳皮質血流量 (cerebral cortical blood flow)  
<sup>85</sup>Kr クリアランス法 (<sup>85</sup>Kr clearance method)  
頸部交感神経 (cervical sympathetic nerve)  
上頸神経節 (superior cervical ganglion)  
カテコラミン蛍光 (catecholamine fluorescence)

### I. 緒 言

脳の血管壁に分布する神経が存在することはよく知られているが、それが脳血管ひいては脳循環に対して如何なる機能果しているか、研究法の違いも関連して、今日でもなお一致した見解が得られていない<sup>1)2)</sup>。形態学的な面では Penfield<sup>3)</sup>により鍍銀染色によって脳の軟膜動脈の外膜に存在する神経線維が証明され、この神経線維が脳実質内血管に移行する際にミエリン鞘を失うことが示され、この10年来の報告では電顕的に、脳実質の外膜に交感神経および副交感神経終末の存在が証明されている<sup>4)~6)</sup>。さらに Falck<sup>7)</sup>, Falck と Hillarp<sup>8)</sup> によって開発された組織化学的蛍光法によって、脳血管にカテコラミン (CA) を含有する神経叢が証明されており、これらの交感神経叢は頸部交感神経幹切離後変性することが報告されており<sup>9)~11)</sup>、脳血管にも交感神経線維が存在していることには異論がない。しかしその機能的な面については見解が一致せず、たとえば Forbes and Wolff<sup>12)</sup>がネコの頸部交

感神経刺激に伴う軟膜動脈の収縮を報告して以来、頸部交感神経刺激による脳血流量が変化することも種々報告されているが<sup>6)11)13)14)</sup>、同神経刺激によって脳血流量が変化しないことも報告されている<sup>15)~18)</sup>。これまでに発表された実験の中には、全身の血圧、呼吸などの変化が実験成績にどのような影響を及ぼしているか明確にされていないきらいもある。筆者は、ネコの一侧頸部交感神経の電気刺激が大脳皮質血流量 cerebral cortical blood flow (CBF) と脳表血管に及ぼす影響について、一側上頸神経節を電気刺激した直後断頭して、一対の動脈壁を対象にして脳底部の血管壁カテコラミン蛍光の左右差を検討するとともに、全身血圧、体温、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、pH、ヘマトクリット、脳波などがこれらの成績と如何なる関係にあるかを検討した。

### II. 実験対象と方法

#### A. 上頸神経節刺激実験群の血管壁カテコラミン蛍光

24匹の成熟ネコ（2～4kg）を用い、そのうち9匹の刺激実験群では、麻酔下に左右いずれかの一侧上頸神経節の電気刺激を行った。麻酔には Pentobarbital (30mg/kg, 静注) を使用し、気管内チューブを挿管の上、高橋式動物用人工呼吸器により呼吸を維持した。頸部皮膚に縦切開をしておいて、一侧の頸部交感神経幹と同側の上頸神経節を頸動・静脈、迷走神経幹および迷走神経節から遊離させ、頸部交感神経幹を星状神経節の頭側で切離したのち、上頸神経節を日本光電 MES-3R, MSE-JM 型刺激装置を使用して、5～10 volts, 10～20 Hz, 2 msec の矩形波で1分あるいは3分間連続的に刺激した。使用した電極はクリップ型白金電極で、神経に接するその先端を残して他の部分をエナメル塗布により絶縁した。交感神経刺激の効果は刺激時同側の瞳孔の拡大によって確認した。実験に使った動物は刺激終了直後に断頭、開頭し、すばやく脳底部の血管、すなわち両側の内頸動脈および前・中・後大脳動脈起始部を手術用顕微鏡下に取り出した。一方、15匹の対照群のうち、6匹は無麻酔下で、のこりの9匹は Pentobarbital 麻酔 (30mg/kg, 静注) 下で、無刺激のまま断頭し、刺激実験群と同様に血管を取り出したが、この後者対照群のうち麻酔の影響を求めた対照群においては麻酔時間を実験動物の麻酔時間とほぼ同様にした。採取した血管の試料は液体窒素によって -160°C の融点に冷却したイソペンタンですばやく凍結し、信大式組織用真空凍結乾燥機 MODEL 3-SE<sup>19)</sup>によって -50°C で24時間乾燥させたのち、数時間かけて 30°C まで温度を上昇させ、Falck-Hillarp の方法<sup>7,8)</sup>に従い、Paraformaldehyde を含む容器に入れ、80°C に1時間保って固定したのち、パラフィンに包埋した。各血管について厚さ 8μ の連続横断切片を作成し、そのなかから30枚おきに連続5枚の切片を抽出し、計25枚の切片を蛍光顕微鏡下に CA 蛍光を観察し、同一条件のもとに撮影、現像、拡大焼付けを行った。使用した顕微鏡はオリンパス FLM で、HBA-200 W/4 超高压水銀灯、BV 励起フィルター、Y-50 吸収フィルターを用いた。実験中死亡、あるいは呼吸・循環動態が不良と判定されたもの、また刺激実験にさいして刺激時同側の瞳孔散大が明確に認められなかったものを除外した結果、成績の分析に使用された実験例は、対照群として6匹（麻酔下の4匹、無麻酔下の2匹）と刺激実験群としては6匹（1分間刺激2匹、3分間刺激4匹）であった。

#### B. 大脳皮質血流量 (CBF) および血管

#### 径に及ぼす頸部交感神経刺激の影響

20匹の成熟ネコをハローセン麻酔で導入したのち、気管切開し、その切開口より気管内挿管を行い、麻酔器を使って半閉鎖循環式麻酔を行った。その際、ハローセン濃度は 0.5～1.5% に維持した。本実験中、吸入ガス中の CO<sub>2</sub> は適宜変化させたが、PaO<sub>2</sub> が 90～110 torr を維持するように酸素吸入量を調整した。頸部に正中切開をおき、左右いずれかの頸部交感神経幹を露出して、電気刺激により、散瞳の出現を求め、交感神経幹であることを確認した。右大脳動脈よりポリエチレンカテーテルを腹部大動脈内にまで挿入し、圧トランスデューサー、増巾器に接続し、多素子記録計 (Grass 製、ペン書き) で平均動脈圧 (MABP) を連続記録し、また経時的に動脈血を採血してヘマトクリット値を求めるとともに、PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, pH を血液ガス分析装置 (IL メーター) で求めた。また薬物注入の目的のために大腿静脈より下大静脈内にまでカテーテルを挿入した。さらに、diffusible radioactive indicator としてのクリプトン (<sup>85</sup>Kr) の注入用に別のカテーテルを右鎖骨下動脈より腕頭動脈内にまで挿入した。直腸内温度計により直腸体温を連続記録しながら、自動冷却加温装置を用いて直腸体温を 37°～38°C の間に保った。両側の前頭側頭部に対称的に開頭を行って直径約 2cm の骨窓をあけ、硬膜を切除して中大脳動脈支配域の前頭葉および一部側頭葉を露出したのち、透明なプラスチック (Saran) 片を直接脳表にあてて覆った。両側骨窓に接した前額部寄りの骨にそれぞれ小穴をあけてスクリュエー型白金電極を挿入し、その脳波誘導用電極の先端を脳皮質に接触させ、多素子記録計 (Grass 製、ペン書き) に接続して両側の前頭葉皮質脳波を MABP と同時に記録した。

上記の準備を完了した後、ハローセン濃度を 0.2～0.5% に低下させ、d-tubocurarine を与え、自発呼吸を止め、調節呼吸を行った。CBF の測定には <sup>85</sup>Kr の生理食塩水溶液 1ml を腕頭動脈内に Harvard pump を用い3秒間で注入して両側の骨窓の部の大脳皮質における <sup>85</sup>Kr の β-activity を Geiger-Mueller 計数管で測定し、磁気テープに記録、デジタル表示された数値の Kinetic analysis によって CBF を求めた。この Kinetic analysis に使用した計算式は  $\bar{f} = \lambda (H_0 - H_{10}) / A_{10}$  で、 $\bar{f} = \text{CBF (ml/g/min)}$ ,  $\lambda =$  各ヘマトクリット値に対して求められているクリプトンに対する血液・脳の分配係数 partition coefficient,  $H_0 =$  <sup>85</sup>Kr 注入後に得られた脳表の放射能カウントのピー

ク・カウント値,  $H_{10}=^{85}\text{Kr}$  注入10分後の脳表カウント値,  $A_{10}=^{85}\text{Kr}$  注入後10分間に得られたカウント総計を表わしている<sup>20)21)</sup>。各 CBF 測定中および適宜動脈血を採血して,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ , pH とヘマトクリット値を測定した。また各 CBF 測定時の脳表血管像は extension tube 付のニコン F 35 カメラ 2 台を使用し,  $^{85}\text{Kr}$  注入直後に両側の骨窓より同時に撮影し, 同倍率に拡大した印画上で両側の血管の間に認められる血管径の変化を判定した。初回の CBF および血管径の測定にひきつづいて頸部交感神経刺激時の CBF および血管径の測定をおこなった。すなわち, 全例において, CBF 測定用の  $^{85}\text{Kr}$  を腕頭動脈から注入する 1 分前から 5 分間にわたって Grass 製刺激装置を用い連続的に一側の頸部交感神経幹を電気刺激した。使用した電極は, 先端をフック状に加工したスチール電極で, 神経に接するフックの部分を残して他の部分をエナメル塗布により絶縁した。刺激には 60Hz, 2msec, 1~10 volts の矩形波を用いた。ついで, 頸部交感神経刺激後  $\text{PaCO}_2$  を変化させた場合の CBF および血管径の変化を調べるため, 先行した CBF 測定終了直後, すなわち初回交感神経刺激終了 6 分後より, 吸入ガス中の  $\text{CO}_2$  濃度を変えて調節呼吸下に 5~10 分間呼吸させ, 初回刺激時の  $\text{PaCO}_2$  値より 20~40 torr 違ったレベルの  $\text{PaCO}_2$  値が得られたことを確認して, この新たな  $\text{PaCO}_2$  値のもとに CBF および血管径の変化を求めた。次に, この  $\text{PaCO}_2$  値を保ったまま第 2 回目の頸部交感神経刺激を行って初回の刺激実験と同様に CBF および血管径の測定をした。この際, 初回と第 2 回目の刺激実験の時間的間隔は 30 分以上にした。このようにして, 各動物につき異なる  $\text{PaCO}_2$  レベルで 2 ないし 3 回の刺激実験とそれぞれ 2 回ずつの CBF, 血管径の測定, したがって 4 ないし 6 回にわたる CBF および血管径の測定を行った。

### Ⅲ. 実験成績

#### A. 上頸神経節刺激の血管壁カテコラミン蛍光 (CA 蛍光) に及ぼす影響

前述した要領により各血管につき抽出した 25 枚の印画上で, 同名血管の CA 蛍光の左右差を CA 蛍光顆粒の数, 大きさ, 濃度, 分布範囲等を考慮しながら判定するとともに, 次の基準により CA 蛍光の grading を行い, 各血管につき度数分布の histogram を作成して判定の補助に供した。CA 蛍光の強弱の grade を図 1 のよう 5 段階に分け, CA 蛍光が極めて強く認め

られるものを +4 (図 1 の A), 多数の蛍光顆粒が認められ, ときに顆粒が融合して認められるものを +3 (図 1 の B), 蛍光顆粒が少数認められるものを +2 (図 1 の C), 蛍光顆粒が非常に少いものを +1 (図 1 の D), 全く存在しないものを 0 (図 1 の E) とした。

#### 1. 対照群における血管壁カテコラミン蛍光

対照群動物 6 匹から得た 23 対の脳血管のうち 1 対の血管 (無麻酔ネコの中大脳動脈) を除くすべての血管に CA 蛍光の左右差は認められなかった (表 1)。図 2 は麻酔下無刺激動物の 1 例 (ネコ No. B-15) の所見を示したもので, いずれの血管においても CA 蛍光の左右差は認められず, CA 蛍光は内頸動脈 (図 2 の D, H) でもっとも強く, ついで前大脳動脈 (図 2 の A, E), 中大脳動脈 (図 2 の B, F) の順に CA 蛍光が弱まり, 後大脳動脈 (図 2 の C, G) において CA 蛍光がもっとも弱かった。全般的に CA 蛍光は内頸動脈においてももっとも強く, 後大脳動脈でもっとも弱く認められた。図 3 にこの実験例の histogram を示した。

表 1 無刺激対照群における脳血管壁カテコラミン蛍光の左右差

動物群	動物数	血管数 (対)	両側の CA 蛍光	
			左右差あり	左右差なし
無麻酔下	2	7	1*	6
麻酔下	4	16	0	16
計	6	23	1 (4%)	22 (96%)

\* 中大脳動脈

#### 2. 上頸神経節刺激群におけるカテコラミン蛍光

一側上頸神経節 1 分間刺激の 2 匹, 8 対の血管のうち, CA 蛍光に左右差の認められた血管は 4 対で, いずれも刺激側の血管により強い蛍光を示した。3 分間刺激により 4 匹, 15 対の血管のうち 10 対の血管で, 刺激側に CA 蛍光が強く認められた。残る 5 対の血管のうち 4 対の血管では, このような刺激・非刺激側間の差がなく, さらに 1 対の血管 (中大脳動脈) には非刺激側に優位の CA 蛍光が認められた。すなわち計 23 対の血管のうち 14 対, すなわち 61% の血管で刺激側により強い CA 蛍光が認められたことになる (表 2)。前述した対照群における左右差を考慮すると, この刺激

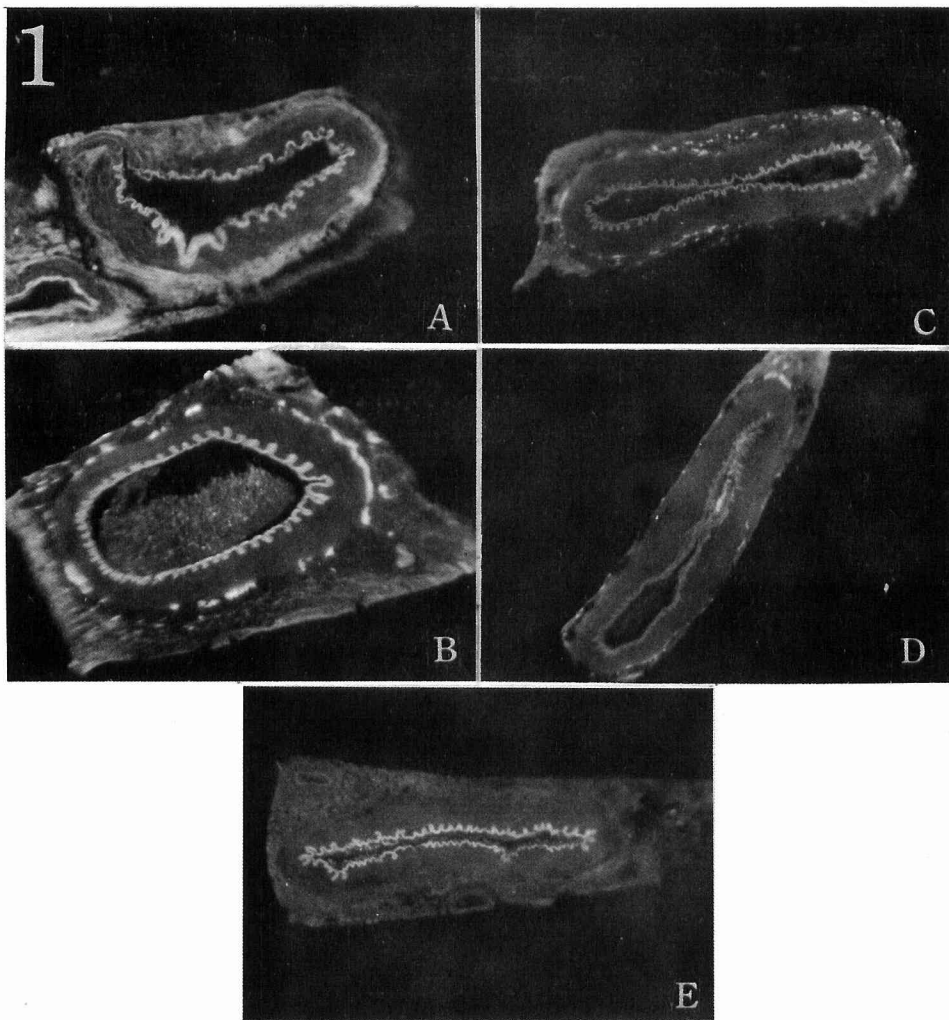


図 1 CA 蛍光の grading. A: 蛍光極めて強い (+4), B: 蛍光顆粒多数, ときに融合 (+3), C: 蛍光顆粒少数 (+2), D: 蛍光はきわめて少いが認め得る (+1), E: 蛍光無し (0)。

表 2 上頸神経節刺激実験群における  
各血管壁カテコラミン蛍光

刺激 時間	動物 数	血管数 (対)	カテコラミン蛍光		
			刺激側増加	左右差なし	刺激側減少
1分	2	8	4 (50%)	4 (50%)	0
3分	4	15	10 (67%)	4 (27%)	1 (6%)
計	6	23	14 (61%)	8 (35%)	1 (4%)

側における CA 蛍光は非刺激側のそれに対して明らかに強い ( $p < 0.01$ )。血管別にみると, 刺激側優位の CA 蛍光の左右差の出現率は, 内頸, 前大脳, 中大脳, 後大脳動脈においてそれぞれ 83%, 80%, 67%, 17% であり, 内頸動脈の出現率は後大脳動脈のそれに比べて明らかに高かった ( $p < 0.05$ ) (表 3)。図 4, 図 5 に右上頸神経節 1 分間刺激の 1 例 (ネコ No. B-20) の CA 蛍光とその histogram を示したが, CA 蛍光の左右差は前大脳動脈 (図 4 の A, E) と内頸動脈 (図 4 の D, H) に認められ, いずれも刺激側に優位の蛍光を

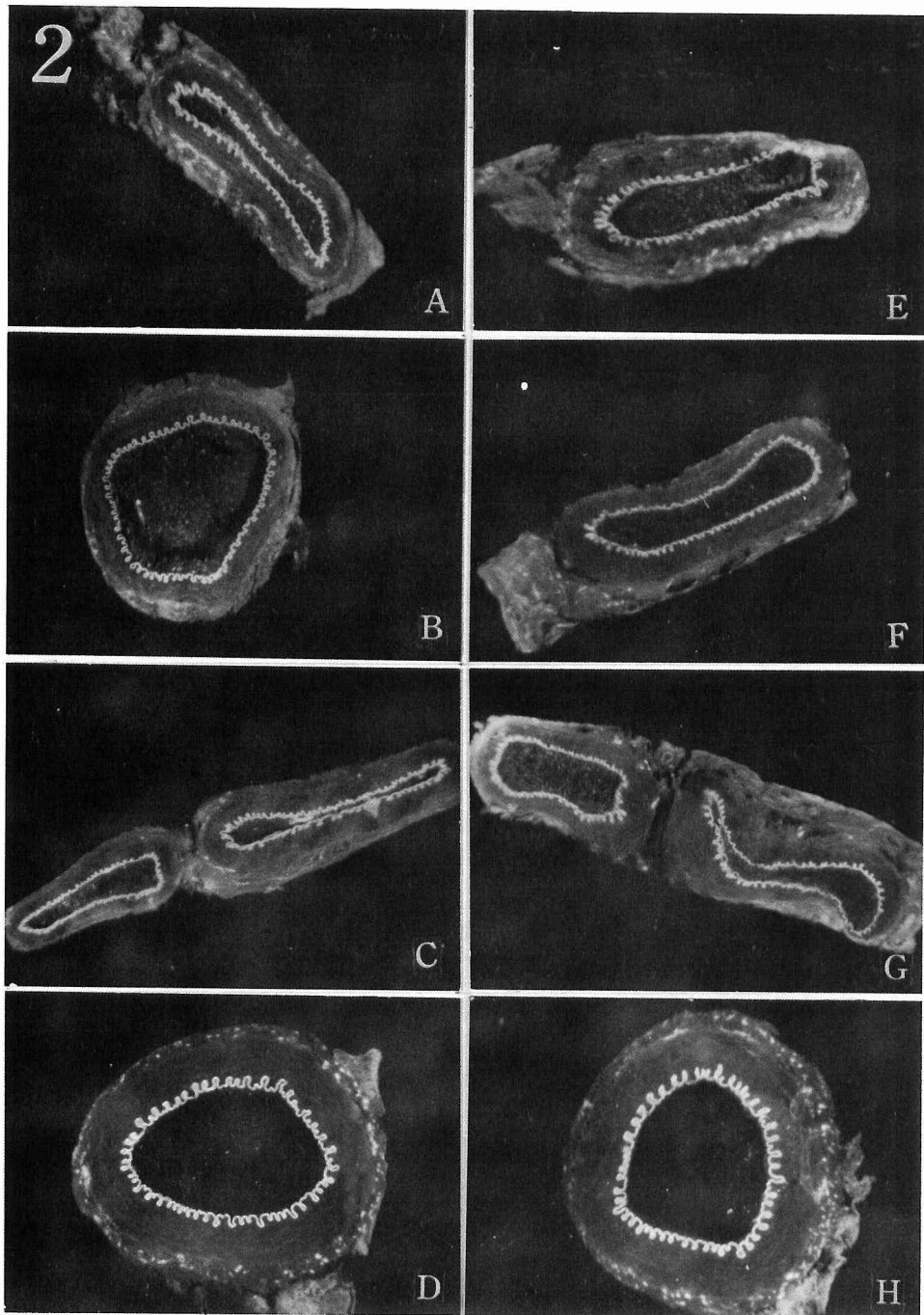


図 2 麻醉下無刺激動物(ネコ No. B-15)の各血管の代表的写真. A & E: 前大脳動脈, B & F: 中大脳動脈, C & G: 後大脳動脈, D & H: 内頸動脈, 図の左側の写真はすべて動物の左側の血管で, 右側の写真は右側の血管を示す. CA 蛍光は, 各血管の外膜に存在し, 各同名血管に CA 蛍光の差は認められない. CA 蛍光は, 内頸動脈 (D, H) に最も強く後大脳動脈 (C & G) に最も弱い.  $\times 120$

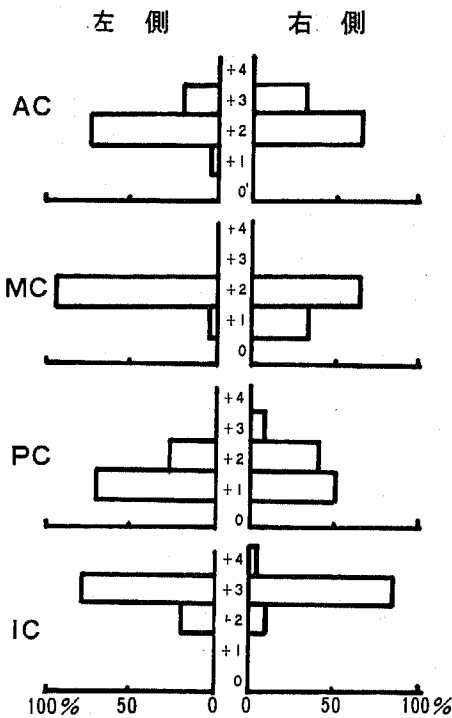


図 3 麻酔下無刺激動物(ネコ No. B-15)の histogram. 縦軸に CA 蛍光の grade, 横軸に写真数 (%), AC: 前大脳動脈, MC: 中大脳動脈, PC: 後大脳動脈, IC: 内頸動脈. 各同名血管に左右差が認められない。

表 3 上頸神経節刺激群における刺激側血管壁のカテコラミン蛍光増加を示した血管

血管の種類	血管数 (対)	CA 蛍光増加した数
内 頸 動 脈	6	5 (83%)
前 大 脳 動 脈	5	4 (80%)
中 大 脳 動 脈	6	4 (67%)
後 大 脳 動 脈	6	1 (17%)
計	23	14 (61%)

示している。中大脳動脈(図4のB, F)および後大脳動脈(図4のC, G)にはCA 蛍光の左右差は認められない。

#### B. 頸部交感神経刺激による CBF と 脳表血管径の変化

一側の頸部交感神経幹を連続5分間刺激し、刺激開始1分後に<sup>86</sup>Kr注入を開始して、CBFを測定した実験例における刺激前と刺激時のCBF値およびその変化率を表4に示したが、PaCO<sub>2</sub>のレベルとCBFの変化率との間に存在する相関関係については、刺激側で相関係数 $r = -0.059$ 、非刺激側で $r = -0.609$ となり、刺激側では5%危険率で相関がないのに対して、非刺激側では5%危険率で有意の相関が認められる。頸部交感神経刺激によるCBFの平均減少率は刺激側で $17.1 \pm 16.0\%$  (Mean  $\pm$  S.D.), 非刺激側で $9.0 \pm 12.0\%$  (Mean  $\pm$  S.D.)であった。各々の変化率を対

表 4 頸部交感神経刺激の大脳皮質血流量 (CBF) に及ぼす影響

動物	電気刺激 (volts)	PaCO <sub>2</sub> (torr)	C B F (ml/g/min)					
			刺 激 側			非 刺 激 側		
			刺激前	刺激時	変 化 (%)	刺激前	刺激時	変 化 (%)
1	1.0	40	1.50	1.17	-22.0*	1.13	1.03	-8.9
	1.0	26	1.01	0.83	-17.8*	1.17	0.96	-17.9*
2	1.0	44	1.13	0.84	-25.7*	...	...	...
3	1.0	36	1.16	0.90	-22.4*	0.88	0.77	-12.5
4	1.0	49	1.25	1.32	+5.6	1.67	1.67	0
5	1.2	48	1.55	0.79	-49.0*	1.05	1.00	-4.8
	1.5	35	1.37	1.16	-15.3*	1.10	0.99	-10.0
6	1.0	60	1.55	1.22	-21.3*	0.75	0.87	+16.0
	1.0	25	1.49	1.18	-20.8*	0.90	0.65	-27.8*
7	10.0	77	2.10	1.61	-23.3*	2.49	2.41	-3.2
	10.0	36	1.65	1.21	-26.7*	2.13	2.03	-4.7
8	10.0	52	1.88	2.07	+10.1	1.84	1.72	-6.5
9	5.0	45	0.79	0.84	+6.3	1.63	1.18	-27.6*

\* 15%以上のCBF減少

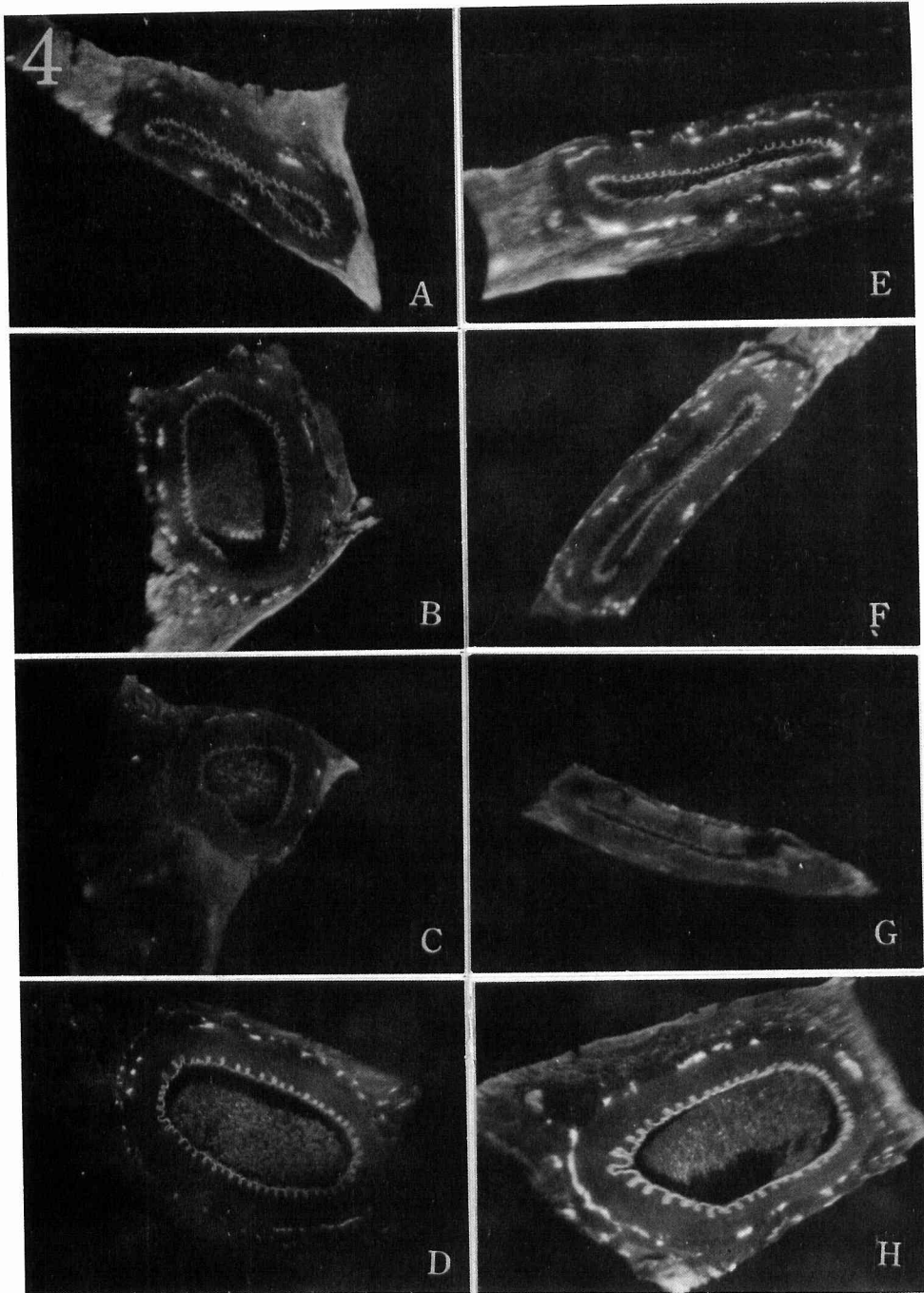


図 4 右上頸神経節 1 分間刺激動物 (ネコ No. B-20) の各血管 CA 蛍光の代表的所見。刺激側の CA 蛍光の増加が前大脳動脈 (E) と内頸動脈 (H) に認められるが、中大脳動脈 (B, F) と後大脳動脈 (C, G) には CA 蛍光の左右差は認められない。左右の血管の配列は、図 2 に同じ。×120

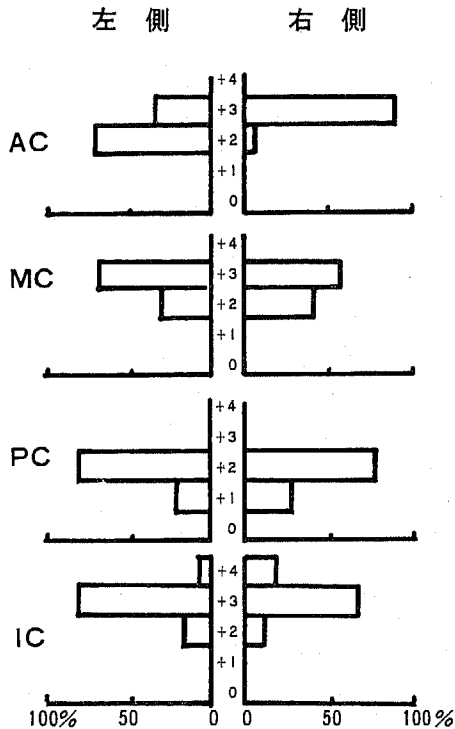


図 5 右上頸神経第1分間刺激動物(ネコ No. B-20)の histogram. 前大脳動脈と内頸動脈において刺激側の CA 蛍光の増加が認められるが、中および後大脳動脈に左右差はない。

数変換して分散分析をした結果、表5のように、刺激群と非刺激群との間で危険率5%レベルでは有意の差が認められない。Waltz<sup>20)</sup>はなお著者と同様な測定方法をもちて、4匹のネコにおいて12回にわたって、MABP および PaCO<sub>2</sub> を変えることなしに測定した値の平均変化率が 6.5±3.7% (Mean±S.D.) であるこ

表 5 表4に示した実験成績の要因分析

要因	SS	DF	MS	F
A	0.0103, 8336	1	0.0103, 8336	1.5477
B	0.0515, 5213	11	0.0046, 8655	0.6985
e	0.0737, 9575	11	0.0067, 0870	
T	0.1357, 3124	23		

SS: 変動, DF: 自由度, MS: 分散, F: 分散比

A: 群間, B: 個体間, e: 誤差, T: 全体

F (1, 11; 0.25)=1.47

F (1, 11; 0.05)=4.48

とを示したが、この Waltz の記載の2標準偏差をとり、少くとも15%以上の変化率を有意の変化とみなすと、刺激13回中10回(9匹中6匹)で刺激側に CBF 減少が認められたのに対し、非刺激側では刺激12回中3回(8匹中3匹)に CBF 減少が認められ、CBF 減少をひきおこす頻度に関しては刺激側と非刺激側の間で有意差が認められた ( $p<0.05$ )。

骨窓から観察された径 50~250  $\mu$  の脳表血管について同倍率に拡大した印画上で血管径の変化を判定した。その際径100  $\mu$  以上の血管では10%以上の変化を、100  $\mu$  未満の血管では30%以上の変化を有意の変化とみなし、また数本の動脈のうち1本でも径の変化を検出した場合にその側の血管径の変化があったと判定した。脳表血管の計測は10匹の動物におこなったが、刺激側では刺激回数15回のうち9回(10匹のうち8匹)に血管径の縮小が観察されたのに対し、非刺激側で血管径の縮小した実験は刺激15回のうち2回(10匹のうち2匹)のみであった(表6)。血管径の縮小の出現頻度に関しては、刺激側でより高頻度に縮小が認められた ( $p<0.01$ )。同一実験例で CBF と血管径の測定の両者が行われた12回の刺激実験のうち、血管径の変化を伴わないで CBF の減少(15%以上)が認められた実験が4回、CBF の減少を伴わないで血管径の縮小が認められた実験は2回認められた。

表 6 頸部交感神経刺激の脳表血管径に及ぼす影響

動物	刺激 (volts)	PaCO <sub>2</sub> (torr)	血管径の変化	
			刺激側	非刺激側
1	1.0	40	C	O
	1.0	26	O	O
2	1.0	44	C	O
	1.0	36	C	O
3	1.0	49	O	O
	1.2	48	C	O
4	1.5	35	O	O
	1.0	60	O	O
5	1.0	40	O	O
	10.0	77	C	O
6	10.0	36	C	O
	10.0	52	C	C
7	5.0	45	C	O
	7.0	59	C	O
8	7.0	35	O	C

C: 血管径縮小, O: 血管径変化なし



C. 頸部交感神経刺激後, PaCO<sub>2</sub> の変化  
が CBF および血管径に及ぼす影響

頸部交感神経刺激後, 前述の要領により PaCO<sub>2</sub> を増加あるいは減少させて CBF および血管径の変化を記載した表(表7)より, PaCO<sub>2</sub> の増減とそれに伴う CBF の増加あるいは減少の分割表(表8)と同じく PaCO<sub>2</sub> の増減とそれに伴う血管径の拡大あるいは縮小の分割表(表9)を作成した。この場合 CBF の増加あるいは減少とは15%以上の増加あるいは減少を示した実験成績を示した<sup>20)</sup>。刺激側では, PaCO<sub>2</sub> を変化させることに応じて CBF が変化することは稀であり, わずかに PaCO<sub>2</sub> を増加させた9回のうち2回に CBF の増加が認められ, PaCO<sub>2</sub> を減少させた5回のうち CBF の減少を示したものが無かったのに対して, 非刺激側では PaCO<sub>2</sub> を増加させた9回のうち6回に CBF の増加, PaCO<sub>2</sub> を減少させた6回のうち2回に CBF の減少が認められたことから, 非刺激側では PaCO<sub>2</sub> 変化に対する CBF 反応性が53% (8/15) に保たれていたのに対して, 刺激側ではこの反応性は14% (2/14) で, 両側の間に有意の差があり ( $p < 0.05$ ), 刺激側では PaCO<sub>2</sub> に対する CBF の反応性が低下しているといえる。一方, PaCO<sub>2</sub> を増加あるいは減少させた場合, 多くの実験例で血管径がそれぞれ拡大あるいは縮小し, 刺激側と非刺激側との間で PaCO<sub>2</sub> に対する血管径の反応性には差が認められない ( $p > 0.05$ )。

表7 頸部交感神経刺激後 PaCO<sub>2</sub> の変化が脳皮質血流量 (CBF) および脳表血管径に及ぼす影響

動物	△PaCO <sub>2</sub> (torr)	CBF の変化 (%)		血管径の変化	
		刺激側	非刺激側	刺激側	非刺激側
1	+18	-1.9	+17.6	D	D
	-36	-4.5	+13.4	C	C
2	+22	+3.9	+25.6	D	D
	-18	-5.9	-30.9	C	C
3	-17	-10.6	+4.8	O	C
4	+16	+15.3	+28.5	D	D
5	+18	+8.4	-5.9	...	O
	-22	...	+3.3	C	C
6	+45	-11.2	-17.8	O	O
7	+19	+5.6	+20.9	D	D
	-22	+12.4	-25.2	C	C
8	+26	+49.4	+10.4	D	...
	-30	-8.2	-12.8	C	C
9	+12	-18.8	+41.5	D	D
10	+21	...	...	O	...
11	+16	+4.3	+24.8	...	D

D : 血管径拡大, C 血管径縮小

O : 血管径変化なし

表8 PaCO<sub>2</sub> を変化させた場合の CBF 変化の分割表

PaCO <sub>2</sub> の変化 CBF の変化	刺 激 側 (回数)		非 刺 激 側 (回数)	
	減 少	増 加	減 少	増 加
増 加 (15%以上)	0 (0%)	2 (22%)	0 (0%)	6 (67%)
不 変 (15%未満の変化)	5 (100%)	6 (67%)	4 (67%)	2 (22%)
減 少 (15%以上)	0 (0%)	1 (11%)	2 (33%)	1 (11%)
計	5	9	6	9

表9 PaCO<sub>2</sub> を変化させた場合の血管径変化の分割表

PaCO <sub>2</sub> の変化 血管径の変化	刺 激 側 (回数)		非 刺 激 側 (回数)	
	減 少	増 加	減 少	増 加
拡 大 (D)	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	6 (75%)
不 変 (O)	1 (17%)	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)
縮 小 (C)	5 (83%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)
計	6	8	6	8

#### Ⅳ. 考 察

本研究で示したように、頸部交感神経刺激施行の有無にかかわらず、脳底部の大血管壁に CA 蛍光が存在している。この CA 蛍光は、各血管の外膜内に限局して顆粒状に存在しており、中膜筋層および内膜には認められない。文献上、犬の四肢血管のうち、径 0.5～3mm の血管壁の中膜筋層内に CA 蛍光が証明されている<sup>22)</sup>一方、脳血管の中膜には CA 蛍光が証明されていない<sup>(4)-(6)(9)(11)(23)</sup>ことを支持する所見である。Iwayama<sup>9)</sup>は、この CA 蛍光が外膜内に二層になって存在し、そのうち一層は外膜の最外層内に、他の一層は外・中膜境界部に存在することと記載しているし、Owman ら<sup>11)</sup>は、ネコの脳表血管の whole mount preparation でアドレナリン作動神経叢とコリン作動神経叢が緊密な関係を保ちながら分布していることを組織化学的に証明し、その間の機能的関連の存在を示唆した。さらに電顕的にも electron-dense cored vesicle を含む交感神経終末が外膜に存在し<sup>5)(11)(24)</sup>、それが中膜最外層の筋細胞より 80nm の部分まで近接していることが確認されている<sup>25)</sup>ことは、中膜筋層内に交感神経終末が証明されていないとはいえ、生理学的に交感神経が脳血管の収縮については脳循環に関与しうる形態学的基盤を与えているものと考えられる。Denervation 実験によって軟膜動脈に分布する交感神経が、上頸神経節に由来することが示されているが<sup>9)(24)</sup>、本研究では、上頸神経節刺激に際して、血管壁 CA 蛍光の相対的増加が刺激側に認められた。交感神経を連続的に電気刺激した場合 transmitter としてのノルアドレナリンの活性が transmitter の合成と、いったん遊離した transmitter の一部を uptake することによって維持されていることも記載されているが<sup>26)</sup>、いったん遊離された transmitter の uptake によるよりは、tyrosine からのノルアドレナリン合成が促進することによって transmitter の活性が維持されていることが述べられている<sup>27)(28)</sup>。

本研究において、頸部交感神経幹を刺激した場合、刺激側の CBF が減少し、脳表血管径も縮小したが、これらの変化の程度は種々であり、しかも刺激によって何ら変化を示さない実験例もあった点には十分検討の余地が残されている。とくに CBF の減少に関しては、刺激前の値に比して15%以上の変化を有意の変化とみなして判定してみると刺激側と非刺激側の間で CBF の変化出現に差が認められるが、平均減少率を

両者間で比較すると、5%の危険率で有意の差は得られず、交感神経刺激による CBF の変化はあまり顕著なものとはいえないことになる。このことより脳循環の調節機構として自律神経の他にたとえば局所組織代謝機構、酸塩基平衡などの因子が重要な役割をもって関与していることも考えるべきであろう。また、CBF 減少、血管径縮小が非刺激側にも少数例に認められた点については、一侧の交感神経支配が反対側の血管系にも及んでいる可能性を示唆しており、事実ネコの上頸神経節切除後の変性実験により、前大脳動脈と脳底動脈に両側の頸部交感神経の関与していることが報告されている<sup>24)</sup>。

PaCO<sub>2</sub> レベルと CBF 変化率との相関については、刺激側では認められない反面、非刺激側では5%危険率で認められたが、刺激側では血管収縮がきわめて高度で、PaCO<sub>2</sub> の変化ではこれを解除し得ないのか否かについては断定し得ない。また頸部交感神経刺激の際に CBF 減少と血管径縮小が同時に認められない実験例があったが、このような両者の反応が一致しない理由として、骨窓より観察される脳表血管（径50～250μ）と CBF を調節している血管の径が違うために、交感神経刺激に対して、それぞれ違った反応を示したことが考えられる。脳血管においても、全身におけると同様に主として径10～30μの細動脈で血流に対する抵抗が惹起されるとすれば、もっとも重要な脳循環の調節はこのレベルの血管でおこなわれていることが推定される<sup>29)</sup>。また脳実質内の血管あるいは毛細血管に分布する交感神経線維の一部が頸部交感神経由来でなく青斑 locus caeruleus に由来し、上頸神経節切除によって変性しない<sup>30)(31)</sup>ことが報告されており、脳実質の血流の調節が頸部交感神経以外の神経性調節を受け得ることが示唆される。一方、交感神経刺激に対する頸部の頸動脈血流量の変化に関しては、Meyer ら<sup>13)</sup>はサルの同部に装着した電磁流量計によって内頸動脈では25%、外頸動脈では68%の減少を報告していることから、この血管径レベルでの血流量の変化が二次的に CBF を変化させていることも十分考えられる。この際外頸動脈の血流は頸部交感神経刺激に対して内頸動脈の血流より顕著に影響されるが、眼球剔出によって両者間の吻合を遮断しても、頸部交感神経刺激による内頸動脈血流量の減少率は影響を受けない<sup>13)</sup>ことから CBF の増減は、外頸動脈の血流量の変化に依存した二次的なものではないといえる。血管径の変化を分析する際、収縮期と拡張期の血管径の

差、観察時期の差が問題となるが、径  $100\sim300\mu$  の軟膜動脈では、収縮期と拡張期の径の変化は5%程度と記載されている<sup>16)</sup>ので、本実験に用いた方法ではその点が成績に影響しているとはいえない。

James ら<sup>32)</sup>はヒトで交感神経刺激後に  $\text{PaCO}_2$  の変化に対して脳血管の反応性が障害されることを報告しているが、本研究ではネコにおいて同様な現象が存在しうることを示した。本実験では、交感神経刺激後、 $\text{PaCO}_2$  の変化に対して CBF の反応性が刺激側で失われる傾向があることを示したが、他方血管径の反応性に関しては両側ともによく保たれていた。このような CBF と血管径における反応性の不一致は、脳循環の調節には本実験で測定した血管径よりも細い径の細動脈が主として関与している可能性を支持するものといえる。

なお本実験では、CA 螢光の実験で上頸神経節を刺激し、CBF、血管径測定の実験では頸部交感神経幹（節前線維）を刺激したが、このような刺激効果に関しては節前神経刺激と節後神経刺激の間に本質的な差は生じないようである<sup>19)</sup>。以上のように CA 螢光の実験では脳底部の径  $300\sim500\mu$  の血管を、血管径測定実験では径  $50\sim250\mu$  の血管を対象としたこの一連の実験成績を総合すると、頸部交感神経の電気刺激が、脳血管壁の神経終末カテコラミンを変化させることにより、血管径ならびに脳皮質血流量を変化させうることを示唆しているとはいえ、生理的状态においていかに自律神経が脳循環に関与しているかより詳細な見解を得ることは今後の研究成果に待たざるを得ない。

## V. 結 論

ネコを使用した実験により、脳底部の血管（内頸、前・中・後大脳動脈、直径  $300\sim500\mu$ ）壁のカテコラミン螢光を Falck-Hillarp の方法により無刺激対照群（麻酔および無麻酔下）と一側上頸神経節刺激群において検討した。一方、麻酔下で一側頸部交感神経を刺激し、刺激前と刺激時に大脳皮質血流量（CBF）と脳表血管径（ $50\sim250\mu$ ）を測定し、交感神経刺激に伴う CBF と血管径の変化を求めた。また刺激後  $\text{PaCO}_2$  を変化させて CBF および血管径の反応性に及ぼす影響を調べた。

血管壁カテコラミン螢光は、刺激の有無にかかわらず血管の外膜に証明され、無刺激対照群の同名血管では左右差がないが、一側上頸神経節刺激によって、非刺激側にくらべて刺激側にカテコラミン螢光の相対的

増加が明らかに認められた。

頸部交感神経刺激による CBF の平均減少率は刺激側で  $17.6\pm16.0\%$  (Mean  $\pm$  S.D.)、非刺激側では  $9.0\pm12.0\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) で5%危険率で両者の間に有意の差が認められなかったが、同一個体の変動範囲を考慮して、15%以上の CBF の変化を有意な変化とみなすと、非刺激側にくらべて刺激側の CBF 減少が明らかに出現しており、両者を総合すると、刺激側で CBF 減少が起きやすいものといえる。また骨窓を通して観察した血管径の縮小が刺激側で出現しやすい。なお頸部交感神経刺激に際して、CBF 減少と血管径の縮小が平行して出現しない実験例があった。頸部交感神経刺激後  $\text{PaCO}_2$  を変化させて CBF および血管径の反応性を調べると、血管径は  $\text{PaCO}_2$  の増減に応じて変化するのに対し、 $\text{PaCO}_2$  変化に応ずる CBF の変化は、非刺激側においては保たれているのに対して、刺激側で低下していた。頸部交感神経刺激あるいは  $\text{PaCO}_2$  を変化させた場合に CBF と血管径の変化の不一致があることより、骨窓から観察した血管より細い径の細動脈レベルの血管の機能が CBF の調節に重要な役割を果たしている可能性を示唆するものと考えられた。

以上の成績は、頸部交感神経が脳血管、ひいては脳循環に機能的に何らかの形で影響していることを示すものである。

本論文のうちカテコラミン螢光に関する実験成績の要旨は、第17回日本組織細胞化学会総会（東京、1976年11月）において、脳循環については、American Academy of Neurology の第21回年次総会（Washington, D. C., 1969年4月）で発表した。なおアイソトープ使用の脳循環測定実験は Mayo Clinic で行った。

稿を終るに臨み、本研究の実施にあたって、カテコラミン螢光に関して御指導いただいた信州大学医学部第一解剖学教室永田哲士教授ならびに、脳循環測定について御指導いただいた Mayo Clinic and Foundation, Cerebrovascular Research Center の Dr. Arthur G. Waltz に心から感謝する。

## 引用文献

- 1) Rosenblum, W. I.: Cerebral microcirculation: A review emphasizing the interrelationship of local blood flow and neuronal function. *Angiology*, 16: 485-507, 1965

- 2) Purves, M. J.: In "The Physiology of the Cerebral Circulation", Ed. Purves, M. J., pp. 253-281, Cambridge Univ. Press, London, 1972
- 3) Penfield, W.: Intracerebral vascular nerves. Arch. Neurol. Psychiat., 27: 30-44, 1932
- 4) Sato, S.: An electron microscopic study on the innervation of the intracranial artery of the rat. Amer. J. Anat., 118: 873-890, 1966
- 5) Nelson, E. and Rennels, M.: Innervation of intracranial arteries. Brain, 93: 475-490, 1970
- 6) Iwayama, T., Furness, J. B. and Burnstock, G.: Dual adrenergic and cholinergic innervation of the cerebral arteries of the rat. An ultrastructural study. Circulat. Res., 26: 635-646, 1970
- 7) Falck, B.: Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by fluorescence method. Acta physiol. scand., Suppl., 197: 1-25, 1962
- 8) Falck, B., Hillarp, N. A., Thieme, G. and Torp, A.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J. Histochem. Cytochem., 10: 348-354, 1962
- 9) Iwayama, T.: Ultrastructural changes in the nerves innervating cerebral artery after sympathectomy. Z. Zellforsch., 109: 465-480, 1970
- 10) Otake, G., Yoshikawa, K. and Naruse, S.: Vasospasm and adrenergic innervation of circle of Willis. Jap. J. Surg., 4: 222-230, 1974
- 11) Owman Ch., Edvinsson, L. and Nielsen, K. C.: Autonomic neuroreceptor mechanisms in brain vessels. Blood Vessels, 11: 2-31, 1974
- 12) Forbes, H. S. and Wolff, H. G.: Cerebral circulation. Arch. Neurol. Psychiat., 19: 1057-1086, 1928
- 13) Meyer, J. S., Yoshida, K. and Sakamoto, K.: Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flowmeter. Neurology (Minneap.), 17: 638-649, 1967
- 14) Sercombe, R., Aubineau, P., Edvinsson, L., Mamo, H., Owman, Ch., Finard, E. and Seylaz, J.: Neurogenic influence of local cerebral blood flow; effect of catecholamines or sympathetic stimulation as correlated with the sympathetic innervation. Neurology (Minneap.), 25: 954-963, 1975
- 15) Alm, A. and Ball, A.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. Acta physiol. scand., 88: 84-94, 1973
- 16) Carlyle, A. and Grayson, J.: Factors involved in control of cerebral blood flow. J. Physiol. (Lond.), 133: 10-30, 1956
- 17) Gurdjian, E. S., Webster, J. E., Martin, F. A. and Thomas, L. M.: Cinephotomicrography of the pial circulation. A study of factors influencing vascular calibre; preliminary report. Arch. Neurol. Psychiat., 80: 418-435, 1958
- 18) Raper, A. J., Kontos, H. A., Wei, E. P. and Patterson, J. L. Jr.: Unresponsiveness of pial precapillary vessels to catecholamines and sympathetic nerve stimulation. Circulat. Res., 31: 257-266, 1972
- 19) Nagata, T., Nawa, T. and Yokoto, S.: A new technique for electron microscopic dry-mounting radioautography of soluble compounds. Histochemie, 18: 241-249, 1969
- 20) Waltz, A. G.: Effect of PaCO<sub>2</sub> on Blood flow and microvasculature of ischemic and non-ischemic cerebral cortex. Stroke, 1: 27-37, 1970
- 21) Ingvar, D. H. and Lassen, N. A.: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton-85. Acta physiol. scand., 54: 325-338, 1962
- 22) 恒川謙吾, 大串直太, 大隅喜代志, 佐藤真杉, 毛利喜久男, 山本国太郎, 池田正尚, 木村忠司: 血管の自律神経支配 - 血管の Adrenalin 作動神経支配に関する組織化学的蛍光法による研究 - . 最新医学, 25: 2068-2089, 1970
- 23) Nielsen, K. C., Owman Ch. and Sporrang, B.

- : Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries of rats and cats. *Brain Res.*, 27 : 25-32, 1971
- 24) Nielsen, K. C. and Owman, Ch. : Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of willis in the cat. *Brain Res.*, 6 : 773-776, 1967
- 25) Cervós-Navaro, J. and Matakas, F. : Electron microscopic evidence for innervation of intracerebral arterioles in the cat. *Neurology (Minneap.)*, 24 : 282-286, 1974
- 26) Bennett, M. H. : Autonomic neuromuscular transmission, pp. 215-216, Cambridge University Press, London, 1972
- 27) Kopin, I. J., Breese, G. R., Krauss, K. R. Weise, V. K. : Selective release of newly synthesized norepinephrine from the cat spleen during nerve stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 161 : 271-278, 1968
- 28) Weiner, N., Bjur, R., Lee, E-L., Becker, G. and Mosimann, W. F. : In "The Frontiers in Catecholamine Research", Eds. Usdin, E. and Snyder, S. H., pp. 211-221, Pergamon Press, New York, 1973
- 29) Kanzow, E. and Dieckhoff, D. : In "Cerebral Blood Flow : Clinical and Experimental results", Eds. Brock, M., Fieschi, C., Ingvar, D. H., et al, pp. 96-97, Springer-Verlag, New York, 1969
- 30) Hartman, B. K. and Udenfriend, S. : The application of immunological techniques to the study of enzymes regulating catecholamine synthesis and degradation. *Pharmacol. Rev.*, 24 : 311-330, 1972
- 31) Itakura, T., Tohyama, M. and Nakai, K. : Experimental and morphological study of the innervation of cerebral blood vessels. *Acta Histochem. Cytochem.*, 10 : 52-63, 1977
- 32) James, I. M., Millar, R. A. and Purves, M. J. : Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. *Circulat. Res.*, 25 : 77-93, 1969