

新生仔期羊における低酸素血症時の脳血流に果たす 末梢化学受容器の役割

宮 部 雅 幸

札幌医科大学麻酔学講座 (主任 並木昭義 教授)

M. Douglas JONES, Jr.

ジョンズ ホプキンス大学小児科

Richard J. TRAYSTMAN

ジョンズ ホプキンス大学麻酔科 (主任 Prof. M. C. ROGERS)

Role of Peripheral Chemoreceptors on Cerebral Blood Flow during Hypoxia in Newborn Sheep.

Masayuki MIYABE

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. A. NAMIKI)

M. Douglas JONES, Jr.

Department of Pediatrics

Richard J. TRAYSTMAN

Department of Anesthesiology

The Johns Hopkins University School of Medicine

(Chief : Prof. M. C. ROGERS)

ABSTRACT The response of cerebral blood flow (CBF) during isocapnic hypoxic hypoxia was studied in 1-7 day old lambs that underwent sinoaortic chemodenervation. Lambs were anesthetized with pentobarbital and studied during moderate (arterial O_2 content $[CaO_2] = 10$ vol %) and severe ($CaO_2 = 6$ vol %) hypoxic hypoxia. Regional brain blood flows were measured with the radioactive microsphere technique. Cerebral oxygen consumption ($CMRO_2$) was calculated as the product of forebrain blood flow and the difference in oxygen content between arterial and sagittal sinus blood. Lambs were then subjected to either sham surgery ($n=6$) or to carotid chemodenervation and cervical vagotomy ($n=6$). Chemodenervation was verified by abolition of the transient increase in blood pressure following intravenous injection of sodium cyanide in intact subjects. Neither sham surgery nor chemodenervation had any effect on CBF or $CMRO_2$ during hypoxic hypoxia. These data show that arterial chemoreceptors have no role in the regulation of cerebral vascular tone during hypoxic hypoxia in the 1-7 day old anesthetized lamb.

(Received January 8, 1990 and accepted January 19, 1990)

Abbreviations:

CBF : cerebral blood flow

CaO_2 : arterial oxygen content

$CMRO_2$: cerebral metabolic rate for oxygen

CvO_2 : cerebral venous oxygen content

CVR : cerebral vascular resistance

MAP : mean arterial pressure

PaO_2 : arterial oxygen tension

$PaCO_2$: arterial carbon dioxide tension

pHa : arterial pH

Key Words: Cerebral blood flow, Peripheral chemoreceptors, Hypoxic hypoxia, Newborn sheep

1 緒 言

低酸素血症時に脳血管が拡張し、脳血流が増加することは良く知られている¹⁻⁴⁾が、その詳細な機序は解明されていない。Ponte and Purves⁵⁾は低酸素血症時の脳血流増加が、頸動脈化学受容器、及び顔面神経中の副交感神経を介して生ずることを報告した。またJamesら^{6,7)}も高炭酸ガス血症時の脳血流増加が末梢化学受容器を介することを報告し、脳血流調節に神経系反射の関与が考えられた。

ところがその後、低酸素血症時の脳血流増加反応に、末梢化学受容器が関与しないと報告⁸⁻¹³⁾が相次ぎ、現在低酸素血症時の脳血流調節における神経系反射の役割は否定的である。

しかし上記の実験はいずれも成熟動物で行われており、これまで新生仔期の動物を用いて、低酸素血症時の脳血流増加反応における末梢化学受容器の役割について調べられたことがない。一方Purves and James¹⁴⁾は新生仔期の羊で、大動脈化学受容器の求心路の切断により、安静時の脳血流が低下し、さらに二酸化炭素に対する脳血管の反応が減弱することを報告し、大動脈化学受容器が新生仔期羊の安静時の脳血流及び高炭酸ガス血症時の脳血流増加反応に関与していることを示した。この報告は低酸素血症に対する脳血流増加反応においても、新生仔期の動物は成熟期と異なり、末梢化学受容器が関与している可能性を示唆する。そこで著者らは、新生仔期の羊を用いて末梢化学受容器の除神経を行い、安静時の脳血流への影響を調べ、さらに低酸素血症時の脳血流増加が減弱あるいは消失するか否かについて調べる目的でこの実験を行った。

一方上記の可能性とは逆に、低酸素血症その他末梢化学受容器の刺激により、橋・延髄の血管運動中枢を介して、頸部交感神経が賦活化され、これにより脳血管が収縮するとの報告^{15,16,22)}がある。そこで化学受容器の除神経により、低酸素血症時の脳血流増加がさらに増強されるか否かについても検討した。

さらに末梢化学受容器の除神経により、低酸素血症時の脳血流増加反応が、延髄だけでは起こらなかったとの報告¹¹⁾がある。また窒息状態での脳血流は、脳の部位によって、反応が異なるとの報告¹⁶⁾もある。この様に低酸素血症時の脳血流の反応が脳の部位により異なる可能性があるため、末梢化学受容器の除神経が、低酸素時の脳の局所血流に及ぼす影響についても合わせ

て検討した。

以上をまとめると、今回の実験の目的は、安静時の脳血流、及び低酸素血症時の脳血流増加に、頸動脈あるいは大動脈化学受容器が関与しているか否かについて、生後一週間の羊で調べることである。また末梢化学受容器の除神経により交感神経を介する反射弓が遮断され、低酸素時の脳血流増加がさらに増強されるか否かについても検討した。さらに局所脳血流を測定し、末梢化学受容器の除神経により、低酸素血症時の脳血流分布が変化するか否かについても調べた。

2 実験方法

2・1 実験動物

生後一週以内の羊12頭〔生後1～7日、平均 3.8 ± 0.6 日、体重 4.9 ± 0.3 kg〕を用いた。

2・2 標本作製

2・2・1 麻酔及び標本作製

外頸静脈よりペントバルビタール(15 mg/kg)を静脈内注入(以下、静注と略す)し麻酔導入した後、気管内挿管した。パンクロニウム(0.1 mg/kg)静注で不動化し、Harvard型動物用重量式人工呼吸器を用いて人工換気を行った。一回換気量、呼吸回数は呼気ガス分析器(Beckman, LB2)で肺胞(終末呼気)炭酸ガス濃度をモニターし4%になるよう調節し、さらに動脈血炭酸ガス分圧を測定し、40 mmHg前後となるよう換気条件を調整した。なお、すべての皮膚切開には1%リドカインを併用した。実験中は加温ランプを用いて直腸温が38℃前後になるよう調節した。

ポリ塩化ビニールのカテーテルを腋窩動脈に挿入し、圧波形を見ながら先端を左心室まで進め、マイクロスフェアの注入に用いた。もう一方の腋窩動脈にもカテーテルを挿入し鎖骨下動脈まで進め、対照血液(reference blood sample)を採取するために用いた。大腿動脈にカテーテルを挿入し体血圧の連続記録と動脈血採取に用いた。もう一方の大腿動脈からは6 Frのフォガティバルーンカテーテルを挿入し、先端が動脈圧用カテーテルの先端より末梢に位置するように進めた。このバルーンカテーテルは化学受容器除神経後、低酸素負荷時に、血圧が低下した場合、大動脈を閉塞し血圧を維持するために用いられた。大腿静脈カテーテルは、輸液ならびに血液の投与、パンクロニウムの投与に用いた。脳静脈血の採取のために、頭蓋骨の冠状縫合から0.5 cm後方正中に穴をあけ、上矢状静脈洞にカテーテ

ルを挿入した。

2・2・2 末梢化学受容器の除神経

頸動脈洞の除神経を Itskovitz and Rudolph¹⁸⁾の方法に準じて行った。すなわち総頸動脈を下顎角の直下で露出し、頸動脈洞神経を切除するために、頸動脈周囲の神経組織、結合組織を舌動脈起始部より頭側1 cm から後頭動脈起始部までの間にわたって取り除いた。大動脈化学受容器は、両側の迷走神経を喉頭から4ないし5 cm 下の所で切断することにより除神経した。除神経は、シアン化ナトリウム 200 μg 静注に対する血圧上昇反応の消失により確認した。

2・3 測定項目

2・3・1 平均動脈血圧(以下, MAP), 動脈血炭酸ガス分圧(以下, PaCO_2), 動脈血酸素分圧(以下, PaO_2), 動脈血酸素含量(以下, CaO_2), 静脈血酸素含量(以下, CvO_2), 動脈血 pH(以下, pHa) の測定

MAP を連続モニターした(Gould, Oxnard, California)。大腿動脈と上矢状洞から血液を嫌氣的に採取し、前者を動脈血、後者を静脈血とした。血液の炭酸ガス分圧、酸素分圧、pH は血液ガス分析器(Radiometer, BMS 3 MK2) を用いて 38°C で測定し、酸素飽和度(Sat) とヘモグロビン(Hb) 濃度は Hemoximeter (Radiometer) を用いて測定した。酸素含量は次のようにして求めた:

$$1.35 \times \text{Hb}(\text{g/dl}) \times \text{Sat} \times 1/100 + 0.003 \times \text{PO}_2.$$

2・3・2 脳血流(以下, CBF), 脳血管抵抗(以下, CVR) の測定

CBF は放射性マイクロスフェア法¹⁹⁾ を用いて測定した。これは各組織への血流量に応じて分布し、一回の循環で末梢組織に完全に捕捉される放射性マイクロスフェアを左心室に注入し、同時に代用組織(surrogate organ)としてポンプを用いて対照血液(reference blood sample) を一定の速度で採取し、血流計算時に血流の基準とする方法である。マイクロスフェアの注入に先だって、スフェアの入ったバイアルを激しく振った後、超音波攪拌器(ultrasonic mixer) で攪拌しマイクロスフェアの凝集を予防した。各々の血流測定に約 160 万個(0.4 ml) のマイクロスフェアを注入した。一回の実験で 6 回の脳血流を測定するために、ガドリニウム(¹⁵³Gd)、インディウム(¹¹⁴In)、スズ(¹¹³Sn)、ルセニウム(¹⁰³Ru)、ナイオビウム(⁹⁵Nb)、スカンジウム(⁴⁶Sc) でそれぞれ標識された 6 種類のマイクロスフェア(直径 $15 \pm 0.5 \mu\text{m}$, New England Nuclear 社及び 3 M 社製)を用いた。6 種類のマイクロスフェアの注

入の順序は、実験毎に順不同となるようにした。1 ml の注射器にマイクロスフェアを 0.4 ml 吸引し、左心室カテーテルの末端に付けた三方活栓の一端に取り付け、もう一端に 10 ml の生食を満たした注射器を取り付けた。マイクロスフェアの入った注射器に生食を吸引後、左心室に注入するという操作を 4~5 回くり返した後、生食でカテーテルをフラッシュした。対照血液は 2.47 ml/min の速度で、マイクロスフェア注入直前に吸引を開始し、注入後 90 秒間吸引を続けた。

対照血液採取後、放射線量を測定するために、血液をプラスチック製のバイアル(15 ml Poly Q; Beckman) に回収した。また実験終了後、脳を取り出し、10%ホルマリン液中に保存した。2~3 日後、脳が固定されたところで、大脳半球、海馬、尾状核、視床、間脳、橋、延髄、脊髄、小脳に切り分けた。大脳半球は更に、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、白質に分けた。各部分の重量を測定した後、細分しバイアルに詰めた。対照血液と脳組織の放射線量をガンマカウンター(Packerd 9042) を用いて測定した。

CBF は次の式に従って計算した。

$$\text{CBF} = \text{cpm}_c / \text{cpm}_{\text{ref}} \times \text{Q}_{\text{ref}}$$

ここで CBF は脳血流 (ml/min/100 g), cpm_c (counts per minute in the cerebral tissue sample) は脳組織中の 1 分間の線量 (cpm/100 g), cpm_{ref} (counts per minute in the reference blood sample) は対照血液中の線量、そして Q_{ref} (withdrawal rate of the reference blood sample) は対照血液採取速度 (ml/min) である。CBF は橋より頭側の全ての脳構造を含む。

また脳の局所血流も同じ式に従って求めた。すなわち、

$$\text{RBF} = \text{cpm}_r / \text{cpm}_{\text{ref}} \times \text{Q}_{\text{ref}}$$

ここで RBF (regional blood flow) は脳の局所血流, cpm_r (counts per minute in the region) は脳の局所中の 1 分間の線量で、他は上記の例と同じである。

脳の血管の反応を調べる目的で、CVR も計算した。CVR は MAP を CBF で割った値として求めた。

2・3・3 脳酸素消費量(以下, CMRO_2)

除神経の前後で低酸素による脳の代謝の変化を調べる目的で、 CMRO_2 を計算した。 CMRO_2 は CBF と動脈血、脳静脈血酸素含量較差 ($\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$) との積として求めた。

2・4 低酸素血症の導入法

動物を低酸素状態にするために、人工呼吸器のガス取り入れ口にリザーババックをとりつけ、空気と窒素ガスの混合気体を吸入させることにより吸入酸素濃度を低下させた。中等度低酸素血症(moderate hypox-

ia)では動脈血酸素含量(CaO₂)が10 vol%前後, 高度低酸素血症(severe hypoxia)では, CaO₂が6 vol%前後となるように調節した. 低酸素導入時には適宜動脈血を採取し, 希望の酸素含量に近づくように吸入酸素濃度を調節した. また PaCO₂が一定になるよう人工呼吸器の条件を調節した.

2.5 実験のプロトコール (Fig. 1)

Fig. 1に実験手順の概略を示した. 模擬手術を行った群(sham group)と末梢化学受容器の除神経を行った群(experimental group)とで, 低酸素負荷, 手術, シアン化ナトリウムの投与などの時間経過が同じになるようにした.

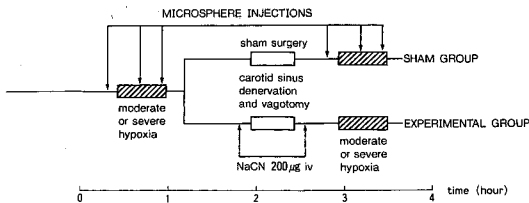


Fig. 1 Time sequence of experimental protocol for the 2 series of lambs. Cerebral blood flows were measured with the radioactive microsphere technique during normoxia, moderate or severe hypoxia. Lambs were then subjected to either sham surgery (n=6) or to carotid denervation and cervical vagotomy (n=6). Intravenous injection of 200 µg of sodium cyanide was performed before and after surgery to verify chemodenervation. After surgery cerebral blood flows were measured again during normoxia, moderate or severe hypoxia.

2.5.1 模擬実験 (6例)

模擬実験は, 手術前後でシアン化ナトリウムに対する反応性に变化のないことを確かめる目的で行った. また時間の経過により, 低酸素に対するCBFの反応性が, 変化するか否かについても検討する目的で行われた. 模擬実験では, 除神経の代わりに模擬手術を行った以外, 低酸素の負荷, シアン化ナトリウムの投与等の一連の手順は, 実験動物と同じ要領で行った. 模擬手術では総頸動脈の分岐部の露出と頸部での迷走神経の露出は行ったが, 頸動脈化学受容器の除神経及び迷走神経の切断は行わなかった.

2.5.2 本実験 (6例)

実験標本作製後, 動物のPaO₂を30分以上約90 mmHgに保った. 動脈血, 脳静脈血を採取した後, 脳血流を測定した(コントロール値). 吸入酸素濃度を低下させることにより中等度の低酸素血症とし, 2回目の測定を行った. 続いて吸入酸素濃度をさらに低下させ

ることにより, 高度低酸素血症にし, 3回目の測定を行った. その後PaO₂を90 mmHgに上昇させた.

30分後に200 µgのシアン化ナトリウムを静注し, MAPの変化を測定した. ついで頸動脈化学受容器, 及び大動脈化学受容器の除神経を行った後, シアン化ナトリウムを静注しMAPの変化を測定した. 45分以上の間隔をおいてから, CBF測定と動脈血, 脳静脈血の採取を行った. ついで中等度, 高度の低酸素血症とし, 最初のプロトコールと同じ項目について測定を行った.

末梢化学受容器の除神経後は, 低酸素血症時にMAPが低下するが, 血液の投与と大動脈内のバルーンをふくらませることにより一定に保った.

2.6 データの分析

得られたすべてのデータは平均値±標準誤差で表した. 実験結果で群間の差異は分散分析(ANOVA)を用いて求めた. 多項目間の比較はDuncan multiple rangeテストを用いた. また危険率0.05以下の時に有意差ありとした.

3 実験成績

3.1 模擬実験

3.1.1 模擬実験でのシアン化ナトリウムに対するMAPの反応 (Table 1)

シアン化ナトリウム投与後のMAPの変化は, 模擬手術施行前後で差はなかった. すなわち模擬実験前では, MAP(単位; mmHg)が71±6から96±7へと有意(P<0.01)に上昇し, 模擬手術後も74±4から105±8へと有意(P<0.01)に上昇した.

3.1.2 模擬実験でのMAP, PaCO₂, PaO₂, CaO₂, CvO₂, pHaの変化 (Table 2)

MAP(単位; mmHg)は65から76の間に保たれ, 実験中を通して有意差はなかった. PaCO₂(単位; mmHg)も実験中を通じて38から40の間で一定に保たれた.

PaO₂(単位; mmHg)は模擬手術前は, 低酸素負荷により89±9から32±2, 22±3へと低下し, 模擬手術後は85±6から34±2, 26±3へと低下し, 模擬手術の前後で各酸素分圧レベルの間に有意差はなかった.

CaO₂(単位; vol%)は模擬手術前は, 低酸素負荷により正常酸素血症(normoxia)15.2±0.6から, 中等度低酸素血症(moderate hypoxia)9.7±0.4, 高度低酸素血症(severe hypoxia)5.9±0.3へと低下し, 模擬手術後はそれぞれ14.6±0.5から9.3±0.4, 5.8±0.3へと低下した. それぞれの値は, 除神経前後で有意差はなかった. 同様にCvO₂は, 低酸素負荷により低下

Table 1 The effect of 200 µg sodium cyanide on MAP before and after sham surgery and before and after carotid and aortic chemoreceptor denervation.

SHAM GROUP				
	First Response		Second Response	
	Control	After cyanide	Control	After cyanide
MAP	71±6	96±7**	74±4	105±8**
EXPERIMENTAL GROUP				
	Before denervation		After denervation	
	Control	After cyanide	Control	After cyanide
MAP	76±3	103±4**	76±11	60±11

Values are means±SEM. MAP is expressed in mmHg.

**P<0.01. Comparison is between values before and after administration of cyanide.

Table 2 Measurements before and after sham surgery.

	First Response			Second Response		
	Normoxia	Moderate Hypoxia	Severe Hypoxia	Normoxia	Moderate Hypoxia	Severe Hypoxia
MAP	65±7	71±8	72±6	71±4	76±3	74±4
PaCO ₂	39±2	39±1	39±1	38±1	40±1	39±1
PaO ₂	89±9	32±2 ⁺⁺	22±3 ⁺⁺	85±6	34±2 ⁺⁺	26±3 ⁺⁺
CaO ₂	15.2±0.6	9.7±0.4 ⁺⁺	5.9±0.3 ⁺⁺	14.6±0.5	9.3±0.4 ⁺⁺	5.8±0.3 ⁺⁺
CvO ₂	7.1±0.4	3.9±0.4 ⁺⁺	2.5±0.2 ⁺⁺	7.0±0.5	4.3±0.5 ⁺⁺	2.7±0.2 ⁺⁺
pHa	7.38±0.02	7.37±0.03	7.34±0.04	7.32±0.03 ^{**}	7.31±0.03 [*]	7.27±0.03 ^{**}
CMRO ₂	4.27±0.48	4.64±0.21	5.04±0.31	5.29±0.05 [*]	5.18±0.39	5.35±0.52

Values are means±SEM (n=6) for mean arterial blood pressure (MAP; mmHg), arterial partial pressure of CO₂ (PaCO₂; mmHg), arterial partial pressure of O₂ (PaO₂; mmHg), arterial and sagittal sinus O₂ contents (CaO₂, CvO₂; vol %), arterial pH (pHa), cerebral oxygen consumption (CMRO₂; ml/100g/min).

Mean values were compared using repeated measures ANOVA and Duncan multiple range test to determine intergroup differences.

*P<0.05, **P<0.01. Comparison is between values first and second responses at comparable levels of hypoxia.

+P<0.05, ++P<0.01. Comparison is with respective normoxic value.

し、模擬手術の前後で有意差はなかった。

pHaは模擬手術をした後では有意に低下した。

3・1・3 模擬実験での CBF, CVR の変化 (Fig. 2)

Fig. 2 上段に、低酸素負荷による CBF の変化に及ぼす模擬手術の影響を示した。CBF(単位; ml/min/100g)は模擬手術前に低酸素負荷により 56±10 から 84±8, 153±16 へと上昇した。また模擬手術後は低酸素負荷により、71±7 から 105±8, 173±14 へと上昇した。この CBF の低酸素負荷による上昇は、模擬手術前後で有意差がなかった。

Fig. 2 の下段には、低酸素負荷による CVR の変化に

及ぼす模擬手術の影響を示した。CVR(単位; mmHg/ml/min/100g)は模擬手術前に低酸素負荷により 1.24±0.12 から 0.86±0.08, 0.48±0.04 へと低下した。また模擬手術後は低酸素負荷により、1.04±0.09 から 0.74±0.06, 0.44±0.06 へと低下した。この CVR の低酸素負荷による低下は、模擬手術前後で有意差がなかった。

3・1・4 模擬実験での CMRO₂ の変化 (Table 2)

CMRO₂ は、模擬手術後の正常酸素血症での値が模擬手術前の正常酸素血症の値に対し有意 (P<0.05) に高かったが、低酸素負荷による変化はなかった。

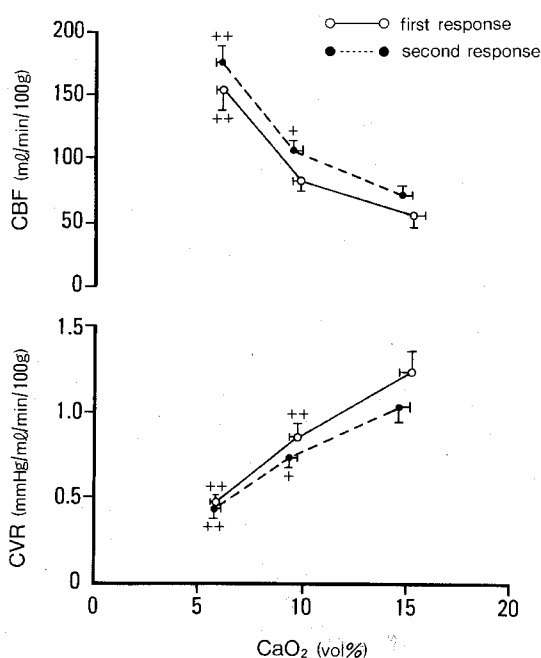


Fig. 2 Effect of hypoxic hypoxia on cerebral blood flow (CBF) and cerebral vascular resistance (CVR) before and after sham surgery. Values are means \pm SEM. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, compared to normoxia. Analysis variance showed that differences between before and after sham surgery in CBF and CVR were not significant.

3.2 本実験

3.2.1 本実験でのシアン化ナトリウムに対する MAP の反応 (Table 1)

本実験でのシアン化ナトリウムに対する MAP の反応は、除神経手術施行前には有意に上昇したが、除神経後は上昇しなかった。すなわち除神経前では、MAP (単位; mmHg) が 76 ± 3 から 103 ± 4 へと有意 ($P<0.01$) に上昇したが、除神経後は 76 ± 11 から 60 ± 11 と低下傾向にあったが有意差はなかった。

3.2.2 本実験での MAP, PaCO₂, PaO₂, CaO₂, CvO₂, pHa の変化 (Table 3)

MAP (単位; mmHg) は、除神経前は低酸素負荷により 78 ± 6 から 81 ± 7 , 79 ± 6 と変化しなかった。また除神経後も低酸素負荷により 73 ± 7 , 72 ± 5 , 69 ± 7 と有意差はなかった。しかし除神経後の高度低酸素血症時の値は除神経前の値に対して有意 ($P<0.05$) に低かった。

PaCO₂ (単位; mmHg) は実験中を通じて 37 から 39 の間で一定に保たれた。

PaO₂ (単位; mmHg) は除神経前は、低酸素負荷により 91 ± 7 から 39 ± 3 , 28 ± 2 へと低下し、除神経後は 92 ± 8 から 47 ± 2 , 33 ± 2 へと低下し、除神経の前後で各レベルで有意差はなかった。

CaO₂ (単位; vol%) は除神経前は、低酸素負荷により 15.1 ± 0.7 から、 9.6 ± 0.3 , 5.8 ± 0.3 へと低下し、除神経後は 14.7 ± 0.6 から 9.7 ± 0.4 , 5.6 ± 0.4 へと低下した。これら正常酸素血症 (normoxia), 中等度低酸素血症 (moderate hypoxia), 高度低酸素血症 (severe hypoxia) のそれぞれの値は、除神経前後で有意差はなかった。同様に CvO₂ は、低酸素負荷により低下し、除神経の前後で有意差はなかった。ただ除神経後の中等度低酸素血症での値は、除神経前の値に対し

Table 3 Measurements before and after chemodenervation.

	Before Denervation			After Denervation		
	Normoxia	Moderate Hypoxia	Severe Hypoxia	Normoxia	Moderate Hypoxia	Severe Hypoxia
MAP	78 ± 6	81 ± 7	79 ± 6	73 ± 7	72 ± 5	$69\pm 7^*$
PaCO ₂	37 ± 1	38 ± 2	37 ± 1	39 ± 2	38 ± 2	39 ± 2
PaO ₂	91 ± 7	$39\pm 3^{++}$	$28\pm 2^{++}$	92 ± 8	$47\pm 2^{++}$	$33\pm 2^{++}$
CaO ₂	15.1 ± 0.7	$9.6\pm 0.3^{++}$	$5.8\pm 0.3^{++}$	14.7 ± 0.6	$9.7\pm 0.4^{++}$	$5.6\pm 0.4^{++}$
CvO ₂	7.2 ± 0.5	$3.4\pm 0.2^{++}$	$2.1\pm 0.2^{++}$	6.7 ± 0.7	$4.5\pm 0.6^{+++}$	$2.5\pm 0.3^{++}$
pHa	7.36 ± 0.01	7.38 ± 0.02	7.36 ± 0.03	7.33 ± 0.02	$7.30\pm 0.03^{**}$	$7.28\pm 0.03^{***}$
CMRO ₂	5.18 ± 0.62	5.25 ± 0.58	4.88 ± 0.50	5.41 ± 0.99	4.42 ± 0.71	4.96 ± 0.94

Values are means \pm SEM (n=6). Abbreviations and units are as in Table 1.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$. Comparison is between values before and after denervation at comparable levels of hypoxia.

⁺ $P<0.05$, ⁺⁺ $P<0.01$. Comparison is with respective normoxic value.

有意 ($P < 0.05$) に高かった。

pHa は除神経後の低酸素負荷時に、除神経前に比べて有意に低下した。

3・2・3 本実験での CBF, CVR の変化 (Fig. 3)

低酸素血症に対する CBF 増加反応に及ぼす除神経の影響を、Fig. 3 上段に示した。CBF (単位; ml/min/100 g) は除神経前に低酸素負荷により 65 ± 6 から 84 ± 10 , 132 ± 12 へと上昇した。また除神経後は低酸素負荷により、 67 ± 10 から 86 ± 13 , 152 ± 21 へと上昇した。低酸素負荷による脳血流の増加は除神経前後で、有意差はなかった。

Fig. 3 の下段には、低酸素負荷による CVR の変化に及ぼす除神経の影響を示した。CVR (単位; mmHg/ml/min/100 g) は除神経前に低酸素負荷により 1.23 ± 0.08 から 1.00 ± 0.10 , 0.62 ± 0.06 へと低下した。また除神経後は低酸素負荷により、 1.20 ± 0.16 から 0.91 ± 0.11 , 0.50 ± 0.08 へと低下した。この CVR の低酸素負荷による低下は除神経前後で、有意差はなかった。

3・2・4 本実験での CMRO₂ (Table 3)

CMRO₂ は、全経過を通じて一定に保たれた。

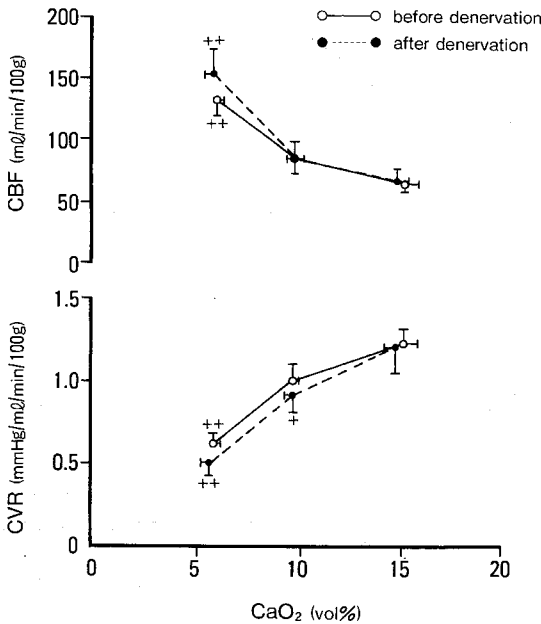


Fig. 3 Effect of chemodenervation on cerebral blood flow (CBF) and cerebral vascular resistance (CVR) during normoxia, moderate hypoxia and severe hypoxia. Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared to normoxia. Analysis variance showed that differences between before and after denervation in CBF and CVR were not significant.

3・2・5 除神経の局所脳血流に及ぼす影響 (Fig. 4)

Fig. 4 に除神経の局所脳血流に及ぼす影響を示した。上段から正常酸素血症, 中等度低酸素血症, 高度低酸素血症時の血流を示す。白抜きが除神経前, 黒塗りが, 除神経後を表す。各酸素レベルにおいて測定したすべての局所脳血流において、除神経の前後で有意差はなかった。

4 考 察

4・1 低酸素血症時の脳血流増加反応における末梢化学受容器の役割

Ponte and Purves⁵⁾ は、ヒヒの頸動脈洞を低酸素血で分離還流し、脳血流が増加すること、この反応は頸動脈洞神経あるいは顔面神経の切断により消失することを示し、低酸素時の脳血流増加は頸動脈化学受容器、頸動脈洞神経、顔面神経中の副交感神経を介することを示した。また James ら^{6,7)} は犬の頸動脈を高炭酸ガス血で分離還流することにより、脳血流が増加すること、

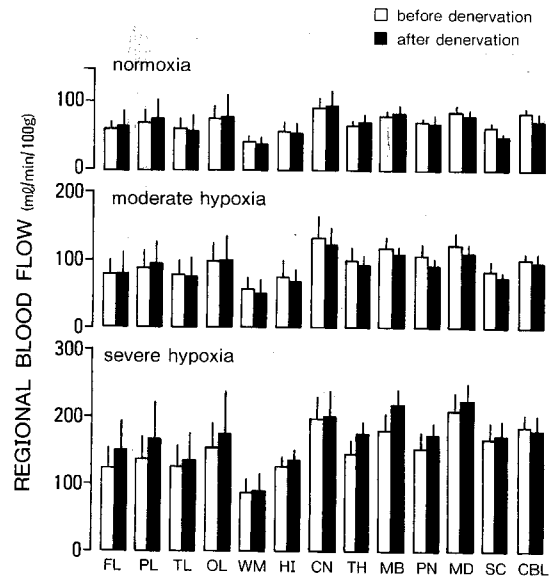


Fig. 4 Effect of chemodenervation on regional cerebral blood flow during normoxia, moderate hypoxia and severe hypoxia. Values are means \pm SEM. FL, frontal lobe; PL, parietal lobe; TL, temporal lobe; OL, occipital lobe; WM, white matter; HI, hippocampus; CN, caudate nucleus; TH, thalamus-hypothalamus; MB, midbrain; PN, pons; MD, medulla; SC, spinal cord; and CBL, cerebellum. Differences between before and after chemodenervation were not significant.

この増加反応は頸動脈洞神経の切断により消失することを示し、高炭酸ガス血症時の脳血流増加は頸動脈化学受容器を介していることを示した。これらの報告は神経系反射により脳血流が制御されていることを示している。

しかしその後 Bates and Sundt⁸⁾ は舌咽神経（頸動脈洞神経を含む）及び迷走神経（大動脈神経を含む）の切断により低酸素血症時の脳血流増加に変化はなかったと報告した。また Heistad ら¹⁰⁾ は頸動脈洞を低酸素高炭酸ガス血で分離還流しても脳血流が変化しないこと、末梢化学受容器の除神経の前後で低酸素血症時の脳血流増加に変化のないことを報告した。また共著者の Traystman and Fitzgerald¹²⁾ も末梢化学受容器の除神経により、低酸素血症時の脳血流増加反応は変化しないことを示した。さらに顔面神経の切断により低酸素血症時の脳血流増加は変化しないことが報告された^{8,20,21)}。これらの報告は低酸素血症時の脳血流増加に、末梢化学受容器及び顔面神経を介する神経系反射が関与していないことを示している。

ところがこれらはいずれも成熟動物の実験であり、新生仔期の動物を用いて、低酸素血症時の脳血流増加における末梢化学受容器の役割について調べた実験はこれまでなかった。逆に、新生仔期の羊の迷走神経の切断により（これにより大動脈神経が遮断され大動脈化学受容器からの求心路が遮断される）安静時の脳血流が低下し、高炭酸ガス血症時の脳血流増加反応が减弱することを示した報告¹⁴⁾があり、新生仔期の動物は成熟動物と異なる反応を示す可能性がある。そこで今回著者らは新生仔期の動物を用いて、正常酸素血症時の脳血流、及び低酸素血症時の脳血流増加反応に及ぼす末梢化学受容器の影響を調べた。

その結果、末梢化学受容器の除神経の前後で、正常酸素血症時の脳血流に変化がないこと、さらに低酸素血症時の脳血流増加反応も除神経により减弱せず、新生仔期であっても成熟動物と同様に、末梢化学受容器は低酸素血症時の脳血管拡張反応に関与していないことが判明した。

4.2 低酸素血症時の脳血流増加反応における交感神経の役割

Vatner ら¹⁵⁾ は意識のある犬を用いて、ニコチンを総頸動脈に注入することにより頸動脈化学受容器を刺激すると、脳血管が収縮し、頸部交感神経の切除によりこの反応が消失することを示した。また Hernandez ら¹⁶⁾ は、新生仔期の犬を窒息状態にすると、大脳の血流は減少し、 α 遮断薬であるフェノキシベンザミンで前処置

すると変化しないことを報告した。さらに Busija²²⁾ は、成熟兎を用い低酸素血症時の脳血流増加反応が、上頸部交感神経節の切除により増強されることを示した。これらの報告はいずれも末梢化学受容器、頸部交感神経を介する神経系反射により、脳血管が収縮することを示している。

この末梢化学受容器から交感神経に到る経路を模式図で示した (Fig. 5)。頸動脈化学受容器からは頸動脈洞神経、舌咽神経を介し、また大動脈化学受容器からは、大動脈神経、迷走神経を介し、延髄の孤束核に到る。孤束核からは橋・延髄循環中枢を経て交感神経に到る。

一方脳への交感神経の働きを調べるために頸部交感神経を電気刺激する方法がある。マイクロスフェアを用いた報告では、頸部交感神経の電気刺激により、成熟動物では脳血流が変化しないが²³⁻²⁶⁾、新生仔期豚では減少する²⁷⁾。さらに Busija ら¹⁷⁾ は新生仔期豚の軟膜動脈の直径が、頸部交感神経の刺激で収縮することを報告している。また Hayashi ら²⁸⁾ は新生仔期のヒトの

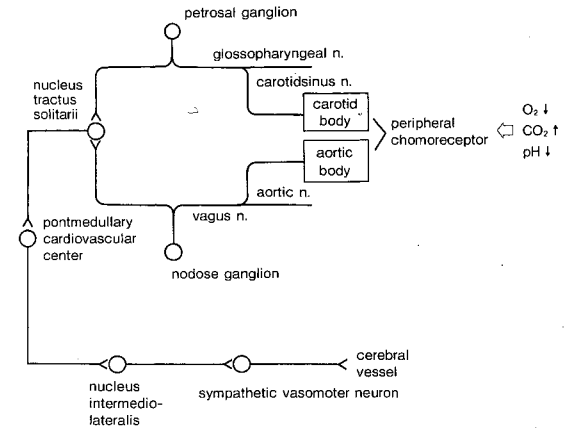


Fig. 5 Neural pathways from carotid and aortic chemoreceptors to sympathetic vasomotor neurons in cerebral vessels. Signals from the carotid bodies are transmitted through the carotid sinus nerves to the glossopharyngeal nerves and then to the nucleus tractus solitarii in the medullary area of the brain stem. Signals from the carotid bodies are transmitted through the aortic nerves to the vagus nerves and into the nucleus tractus solitarii. Signals are then transmitted from the nucleus tractus solitarii to the vasomotor center in the medulla and lower third of the pons. This center transmits impulses downward through the cord and then through the sympathetic vasomotor neurons.

脳血管のノルアドレナリンに対する反応性が、成熟期より高いことを示している。これらの報告は脳血管に対する交感神経の働きの新生仔期の方が成熟期より顕著に現れることを示唆する。

そこで著者らは新生仔期動物を用い末梢化学受容器の除神経を行い、末梢化学受容器、交感神経を介する神経反射経路を遮断することにより、低酸素血症に対する脳血管増加反応が増強されるか否かについて調べた。

しかし今回の著者らの実験結果では末梢化学受容器の除神経により、低酸素血症時の脳血流増加は増強されなかった。この事実は、新生仔期羊では低酸素血症時の脳血流の調節に、末梢化学受容器、交感神経を介する神経系反射が影響を及ぼさないことを示している。Wagerleら²⁹⁾は生後2週以内の羊において α 遮断薬により、低酸素血症時の脳血管拡張が変化しないと報告しているが、この報告も今回の著者らの実験結果と一致する。また著者らの以前の報告³⁰⁾では、生後3日以内の羊で高炭酸ガス血症に低酸素血症を加えた時の脳血流増加が、頸部交感神経節の切除により増強されることはなかった。この実験も低酸素血症時の脳血流増加に交感神経を介する反射が影響を持たないことを示しており、今回の報告と一致する。

4・3 低酸素血症時の局所脳血流

Krasneyら¹¹⁾は意識のある成熟羊を用いて、頸動脈神経の切除による低酸素血症時の脳血流増加反応への影響を調べ、大脳の血流増加は影響を受けないが、延髄の血流増加は消失することを示した。このことは延髄だけは他の部位と異なり、低酸素血症時の血流増加に、末梢化学受容器を介している可能性を示唆する³¹⁾。この様に低酸素血症時の脳血流増加が脳の部位によって異なる可能性がある。ところが今回の実験では、延髄への血流増加は化学受容器の除神経により影響を受けなかったため、新生仔期と成熟期の羊とでは異なった要因が存在する可能性を示唆している。

一方 Hernandezら¹⁶⁾は窒息状態により、大脳の血流は減少し、橋、延髄、脊髄の血流は増加することを示し、これが交感神経の分布が大脳において多いことよるとした。この様に交感神経の脳への作用が、脳の局所によって異なる可能性がある。ところが今回の実験では除神経の前後で低酸素時の脳血流分布に変化は生じなかった。

4・4 低酸素血症時の脳血流増加反応の特徴とその機序

今回の実験で、著者らはペントバルビタールで麻酔した新生仔期羊を用いたが、低酸素血症（動脈血炭酸

ガス分圧は正常）時の脳酸素消費量及び脳血流の反応は、以前報告された意識のある動物での結果³²⁻³⁴⁾と同じであった。すなわち低酸素血症負荷により脳血流は増加し、脳酸素消費量は変化しなかった。この結果は脳血流が脳の酸素消費を一定に保つために、脳の酸素需要に従って増加するという考えを支持する。すなわち脳の局所的要因が脳血流を制御するという考えを支持する。Kontosら³⁵⁾は脳の表面を酸素に富んだ人工血液で還流することにより、低酸素血症時の脳表面の血管の拡張が消失することから、低酸素血症時の脳血流増加は、局所的要因で起きていると結論した。この様に局所的要因が低酸素血症時の脳血流増加に有力であるが、何がその本体であるか解明されていない。これまで水素イオン、カリウムイオン、アデノシンなどが、血管拡張の本体であるとされたが、水素イオン、カリウムイオンは可能性が薄く、アデノシンが有力視されている¹⁻⁴⁾。

過去の報告例から脳血流が低酸素血症時に著しく増加することは明らかではあるが、この反応の詳細な機序いまだ不明である。最も有力な機序は、脳代謝、あるいは代謝産物による局所的要因の関与である。一方神経系反射はその機序として考えにくいとされている。今回の実験からは低酸素血症時の脳血流増加の機序は不明であったが、新生仔期であっても末梢化学受容器が関与していないことが判明し、これは成熟期の動物を用いた過去の報告例と一致するものであった。

5 要 約

新生仔期の羊において、低酸素血症時の脳血流増加反応が末梢化学受容器を介してなされているか否かを解明する目的で、末梢化学受容器の除神経の前後での低酸素血症に対する脳血流の反応を調べた。その結果以下の成績を得た。

1. 末梢化学受容器の除神経により、安静時の脳血流は低下しなかった。
2. また低酸素血症時の脳血流増加反応は末梢化学受容器の除神経で変化しなかった。
3. 測定した全ての局所脳血流の低酸素血症に対する反応も、末梢化学受容器の除神経により影響を受けなかった。

以上のことから、新生仔期の羊においても、成熟期の動物と同様に、末梢化学受容器は安静時の脳血流及び低酸素血症時の脳血流増加反応に影響を及ぼさないことが判明した。また末梢化学受容器を介する交感神経刺激による、脳血管収縮の可能性も否定された。さ

らに局所脳血流に及ぼす影響も否定された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました札幌医科大学麻醉学講座、並木昭義教授に深謝致します。

文 献

1. Betz, E.: Cerebral blood flow: its measurement and regulation. **Physiol. Rev.** **52**, 595-630 (1972).
2. Kuschinsky, W. and Wahl, M.: Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. **Physiol. Rev.** **58**, 656-689 (1978).
3. Traystman, R. J.: Microcirculation of the brain, In: Mortillaro, N. A.: The Physiology and Pharmacology of the Microcirculation. V1/1, 237-297, Academic Press, San Diego (1983).
4. Busija, D. W. and Heistad, D. D.: Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.** **101**, 161-211 (1984).
5. Ponte, J. and Purves, M. J.: The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. **J. Physiol.** **237**, 315-340 (1974).
6. James, I. M. and MacDonell, L. A.: The role of baroreceptors and chemoreceptors in the regulation of the cerebral circulation. **Clin. Sci. Mol. Med.** **49**, 465-471 (1975).
7. James, I. M., Millar, R. A. and Purves, M. J.: Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. **Circ. Res.** **25**, 77-93 (1969).
8. Bates, D. and Sundt, T. M., Jr.: The relevance of peripheral baroreceptors and chemoreceptors to regulation of cerebral blood flow in the cat. **Circ. Res.** **38**, 488-493 (1976).
9. 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).
10. Heistad, D. D., Marcus, M. L., Ehrhardt, J. C. and Abboud, F. M.: Effect of stimulation of carotid chemoreceptors on total and regional cerebral blood flow. **Circ. Res.** **38**, 20-25 (1976).
11. Krasney, J. A., Miki, K., McAndrews, K., Hajduczuk, G. and Curran-Everett, D.: Peripheral circulatory responses to 96 h of hypoxia in conscious sinoaortic-denervated sheep. **Am. J. Physiol.** **250**, R868-R874 (1986).
12. Traystman, R. J. and Fitzgerald, R. S.: Cerebrovascular response to hypoxia in baroreceptor- and chemoreceptor-denervated dogs. **Am. J. Physiol.** **241**, H724-H731 (1981).
13. Traystman, R. J., Fitzgerald, R. S. and Loscutoff, S. C.: Cerebral circulatory responses to arterial hypoxia in normal and chemodenervated dogs. **Circ. Res.** **42**, 649-657 (1978).
14. Purves, M. J. and James, I. M.: Observations on the control of cerebral blood flow in the sheep fetus and newborn lamb. **Circ. Res.** **25**, 651-667 (1969).
15. Vatner, S. F., Priano, L. L., Rutherford, J. D. and Manders, T.: Sympathetic regulation of the cerebral circulation by the carotid chemoreceptor reflex. **Am. J. Physiol.** **238**, H594-H598 (1980).
16. Hernandez, M. J., Hawkins, R. A. and Brennan, R. W.: Sympathetic control of regional cerebral blood flow in the asphyxiated newborn dog, In: Heistad, D. D. and Marcus, M. L.: Cerebral blood flow: Effect of nerves and neurotransmitters. 359-366, Elsevier, North Holland (1982).
17. Busija, D. W., Leffler, C. W. and Wagerle, L. C.: Responses of newborn pig pial arteries to sympathetic nervous stimulation and exogenous norepinephrine. **Pediatr. Res.** **19**, 1210-1214 (1985).
18. Itskovitz, J. and Rudolph, A. M.: Denervation of arterial chemoreceptors and baroreceptors in fetal lambs in utero. **Am. J. Physiol.** **242**, H916-H920 (1982).
19. Heymann, M. A., Payne, B. D., Hoffman, J. I. E. and Rudolph, A. M.: Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. **Prog. Cardiovasc. Dis.** **20**, 55-79 (1977).
20. Hoff, J. T., MacKenzie, E. T. and Harper, A. M.: Responses of the cerebral circulation of hypercapnea and hypoxia after 7th cranial nerve transection in baboons. **Circ. Res.** **40**, 258-262 (1977).
21. Busija, D. W. and Heistad, D. D.: Effects of cholinergic nerves on cerebral blood flow in cats. **Circ. Res.** **48**, 62-69 (1981).
22. Busija, D. W.: Sympathetic nerves reduce cerebral blood flow during hypoxia in awake rabbits. **Am. J. Physiol.** **247**, H446-H451, (1984).
23. Alm, A. and Bill, A.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. **Acta Physiol. Scand.** **88**, 84-94 (1973).

24. Alm, A.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on regional cerebral blood flow in monkeys. **Acta Physiol. Scand.** **93**, 483-489 (1975).
25. Meyer, M. W., Smith, K. A. and Klassen, A. C.: Sympathetic regulation of cephalic blood flow. **Stroke** **8**, 197-201 (1977).
26. 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).
27. Wagerle, L. C., Kumar, S. P. and Delivoria-Papadopoulos, M.: Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral blood flow in newborn piglets. **Pediatr. Res.** **20**, 131-135 (1986).
28. Hayashi, S., Park, M. K. and Kuehl, T. J.: Higher sensitivity of cerebral arteries isolated from premature and newborn baboons to adrenergic and cholinergic stimulation. **Life Sci.** **35**, 253-260 (1984).
29. Wagerle, L. C., Heffernan, T. M., Sacks, L. M. and Delivoria-Papadopoulos, M.: Sympathetic effect on cerebral blood flow regulation in hypoxic newborn lambs. **Am. J. Physiol.** **245**, H487-H494, (1983).
30. Massik, J., Jones, M. D., Jr., Miyabe, M., Tang, Y., Hudak, M. L., Koehler, R. C. and Traystman, R. J.: Hypercapnia and response of cerebral blood flow to hypoxia in newborn lambs. **J. Appl. Physiol.** **66**, 1065-1070 (1989).
31. Krasney, J. A., McDonald, B. W. and Matalon, S.: Regional circulatory responses to 96 hours hypoxia in conscious sheep. **Respir. Physiol.** **57**, 73-88 (1984).
32. Jones, M. D., Jr. and Traystman, R. J.: Cerebral oxygenation of the fetus, newborn, and adult. **Semin. Perinatol.** **8**, 205-216 (1984).
33. Koehler, R. C., Traystman, R. J., Zeger, S., Rogers, M. C. and Jones, M. D. Jr.: Comparison of cerebrovascular response to hypoxic and carbon monoxide hypoxia in newborn and adult sheep. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** **4**, 115-122 (1984).
34. Koehler, R. C., Traystman, R. J. and Jones, M. D., Jr.: Influence of reduced oxyhemoglobin affinity on cerebrovascular response to hypoxic hypoxia. **Am. J. Physiol.** **251**, H756-H763 (1986).
35. Kontos, H. A., Wei, E. P., Raper, A. J., Rosenblum, W. I., Navaria, R. M. and Patterson, J. L., Jr.: Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. **Am. J. Physiol.** **234**, H582-H591 (1978).

別刷請求先:

(〒) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学麻酔学講座 宮部雅幸