ラットの脳幹部と内耳における血流調節能の検討

—自動調節—

上田 隆志¹⁾・太田 一郎¹⁾・米山 恵嗣²⁾

安東 香織¹⁾・藤田 信哉¹⁾・松永 喬¹⁾

Blood Flow Regulation in the Brainstem and the Inner Ear in Rats

—Autoregulation—

Takashi Ueda¹⁾, Ichiro Ota¹⁾, Yoshitsugu Yoneyama²⁾

Kaori Andou¹⁾, Nobuya Fujita¹⁾, Takashi Matsunaga¹⁾

¹⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University*

²⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Nara Prefectural Hospital*

We studied autoregulation in the brainstem and the inner ear. Using laser-Doppler flowmetry, we measured brainstem blood flow (BBF) and cochlear blood flow (CoBF) with BP alteration in rats. With induced hypotension by exsanguination above the critical BP level, BBF tended to be preserved supposing the existence of autoregulation. Although CoBF was slightly decreased, a nonlinear relationship to BP also suggested the effect of autoregulation. When BP was raised by reinfusion, after a large temporary increase and recovery, BBF and CoBF showed small increases, and the fact also suggested the existence of autoregulation. The latency of recovery from a temporary increase in BBF was shorter than that in CoBF. These results supposed that both the brainstem and the inner ear showed autoregulation of blood flow, and the efficiency of regulation in the brainstem was superior to that in the inner ear.

Key words: brainstem blood flow, inner ear blood flow, autoregulation, laser-Doppler flowmetry

はじめに

臨床的に一過性のめまい発作は椎骨脳底動脈系の血流不全の最も一般的な初期症状であり、難聴や耳鳴も重要な症候である¹⁾。これらの症状の原因となる前庭系、蝸牛系は、中枢、末梢ともに主として椎骨脳底動脈系からの灌流を受けているが、この領域における血流の動態についてはいま

だ不明な点が多い。このためこれらの症状が中枢性の虚血により惹起されるのか、末梢性に引き起こされるのかなどは重要な課題であるにも拘らずまだ明らかではない²⁾。

今回我々は、脳幹部と内耳の自動調節について検討するため、レーザードップラー法³⁾⁴⁾を用いたラットにおける脳幹部と内耳の血流量の同時測定を行ない、脱血による低血圧、および脱血・再注入による血圧変動負荷を加えた時の両者の血流量の変化を観察した。

¹⁾ 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

²⁾ 県立奈良病院耳鼻咽喉科

材料と方法

実験にはプライエル反射陽性、中耳正常の 250–300 g のウイスター系ラットを用いた。ペントバルビタール 40 mg/kg にて腹腔内麻酔後、気管切開、気管内挿管し、レスピレーター下に調節呼吸とした。体温は直腸温をモニターし、ヒートバットで 37–38°C に維持した。大腿動脈にポリエチレンカニューレを挿入し、平均全身血圧 (BP) の測定および動脈血ガスの測定に用いた。大腿静脈にポリエチレンカニューレを挿入し、脱血負荷および血液再注入負荷に用いた。

Ventral approach で右中耳骨胞を開き中耳腔粘膜を除去、蝸牛骨壁を露出し基底回転にレーザードップラーのプロブを接着させ蝸牛血流量 (CoBF) を連続的に測定した。また頭蓋底の骨を斜台部で削開し小孔を開け脳幹部の表面を露出し、右側の前下小脳動脈のやや吻側部で可視的な血管を避けレーザードップラーのプロブを接着させ、脳幹部血流 (BBF) を測定した。この部位は橋中部の前庭神経核および蝸牛神経核の中心よりやや吻側の高さの腹側部で、前下小脳動脈あるいは脳底動脈の橋枝からの灌流域に相当する。

各種の条件を同一にするため、レーザードップラー血流計 (ALF21, ADVANCE 社, 東京) は 2 台用いて CoBF と BBF を同時に測定し、同一の動物で比較検討を行なった。

実験 1 脱血による低血圧 (n=5)

大腿静脈より 1 ml/min の速度で可能なだけ脱血を行ない、このときの BBF, CoBF, BP を測定した。

実験 2 脱血および再注入による血圧の変動 (n=6)

大腿静脈より静脈血を約 2–3 ml 脱血し、BP を約 60 mmHg を目標に低下させ、5 分後の BP, CoBF, BBF を測定した。その後採取した血液を全量再注入して BP を上昇させ、5 分後同様に測定を行なった。

結 果

実験 1 脱血による血圧低下

脱血により血圧が低下しても、血圧が約 60 mmHg 以上の範囲では BBF は変化せず、血流量は維持されており、脳幹部には血流の自動調節が存在することが示された。これに対し CoBF では血圧の低下に平行した若干の減少がみられたが BP に比べ低下率は小さく、また BBF より低いおよそ 30–40 mmHg を境にさらに急峻な低下を示したことから、内耳にもこの血圧を臨界点とする血流の自動調節が存在するものと考えられた (図 1)。

実験 2 脱血・再注入による血圧変動 (図 2)

脱血により 5 分後の BP は 106 ± 3 mmHg から 64 ± 4 mmHg に有意に ($p < 0.01$) 低下した。こ

図 1 全身血圧 (BP) 低下時の脳幹部血流 (BBF), 蝸牛血流 (CoBF) の変化 (n=5: mean $\pm$ SE, *: $p < 0.05$, NS: 有意差なし)

BP の低下にもかかわらず BBF は約 60 mmHg まで、CoBF は約 40 mmHg まで保たれ、脳幹部、内耳に自動調節が存在することを示す。両者に自動調節が存在する範囲では、BBF と CoBF の低下率に有意な差がみられ、BBF はほぼ一定であるが CoBF には BP の低下に伴う若干の低下が認められる。

図2 脱血・再注入による血圧変動時の全身血圧 (BP), 脳幹部血流 (BBF), 蝸牛血流 (CoBF) の変化 (実測例)

脱血による BP の低下に伴い BBF, CoBF は一過性に減少後回復する。BBF はほぼ前値に回復するのにに対し CoBF は 5 分後も若干の減少がみられるが、減少率は BP の低下率より小さい。再注入による BP の上昇時は、BBF, CoBF とも一過性の増加後回復する。5 分後も再注入直前より若干の増加がみられるが、増加率は BP の上昇率より小さい。また BBF は BP, CoBF より早期に回復する傾向にある。

これは脱血前値の $60 \pm 3\%$ に相当した。BP の低下によっても BBF に大きな変化はなく脳幹部では血流量は保たれていた。これに対し CoBF は初期値の $88 \pm 1\%$ まで低下を示した (図 3)。相対的総血管抵抗; BP/BBF or CoBF (mmHg/%) は脳幹部が 1.06 ± 0.03 から 0.65 ± 0.04 に、蝸牛が 1.06 ± 0.03 から 0.73 ± 0.04 に有意に ($p < 0.01$) 減少した。

血液の再注入では、5 分後の BP は 112 ± 2 mmHg と再注入前値の $178 \pm 12\%$ の上昇で、BBF は $110 \pm 4\%$, CoBF は $123 \pm 7\%$ といずれも若干増加した。相対的総血管抵抗は、BBF が $0.64 \pm$

図3 脱血負荷時の全身血圧 (BP), 脳幹部血流 (BBF), 蝸牛血流 (CoBF) の変化 (n=6: mean $\pm$ SE, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

BP が低下しても BBF は一定で、CoBF はわずかに減少するが減少率は血圧の低下率より小さい。BBF の減少率は CoBF よりも小さく、脳幹部の方が強い自動調節をもつと考えられる。

図4 再注入負荷時の全身血圧 (BP), 脳幹部血流 (BBF), 蝸牛血流 (CoBF) の変化 (n=6: mean $\pm$ SE, **: $p < 0.01$)

BP の上昇に伴い BBF, CoBF はわずかに増加するが増加率は血圧の上昇率より小さく、自動調節の存在を示す。

0.04 から 1.02 ± 0.04 , CoBF は 0.64 ± 0.04 から 0.92 ± 0.04 (mmHg/%) と有意 ($p < 0.01$) に増加した (図 4)。

考 察

化学物質の脳血流量への影響については古くから研究されており、高 CO₂ は著しい血管拡張作用を有し脳血流量を増加させることが明らかにされている⁵⁾。一方低 O₂ でも、CO₂ に対する反応程強くはないものの血流増加反応を認める報告がみられる⁶⁾。これらの化学的調節には、部位によって違いがみられ、CO₂ での血流増加は椎骨動脈系の方が内頸動脈系よりも反応性が優れている⁷⁾。そして主としてこの椎骨脳底動脈からの灌流を受けている内耳に対しても高 CO₂、低 O₂ が血流増加作用を持つことが最近明らかになりつつある^{8)~10)}。

脳循環が他の臓器の循環系と異なるもうひとつの特質は、自動調節能、すなわち生理的範囲内で脳灌流圧が変化しても脳血流量は一定に保たれるという作用の存在である。この機序には不明な点が多いが、筋性、代謝性、神経性等の因子が関与していると考えられている。この反応性にも部位差が存在することが知られており、CO₂ に対する反応とは逆に、椎骨動脈系より内頸動脈系の方が良好な反応性を持つ¹¹⁾。また同じ椎骨脳底動脈系の灌流領域内でも器官により差があり、脳幹部は小脳等に比して自動調節能は強い¹²⁾。

内耳も椎骨脳底動脈の灌流領域にあることから、自動調節能が存在するであろう事は理論的には予測されてきた。近年この問題についての実験的報告がみられるようになり、議論がなされている。Vass らによるとモルモットの蝸牛血流には、少なくとも数秒という短期で作用する血流調節は見られない¹³⁾。一方 Larsen はマイクロスフェア法を用い、家兎の脳灌流圧を変化させても生理的範囲内であれば蝸牛血流は一定に保たれ、自動調節が存在することを示している¹⁴⁾。Kawakami らはモルモットの蝸牛と大脳皮質、咬筋の血流量変化を LDF で観察し、蝸牛には大脳皮質よりは弱い筋には見られない自動調節が存在すると報告している¹⁵⁾。また Seidman ら¹⁶⁾ によると前下小脳動脈のネットワークが蝸牛の自動調節に必要な血液を供給する役割を果たしており、Ren T らは内耳の自動調節には頸部の交感神経が関与しており、蝸牛血管に分布する主たる交感神経は上頸神経節からの上外側枝であり、星状神経節も別の経路で作用していると述べている¹⁷⁾¹⁸⁾。

今回の結果では脱血による血圧低下に対して脳幹部では血圧が約 60 mmHg 以上の範囲では血流量は大きく減少することなく維持され、従来の脳血流についての報告と同様に自動調節能の存在が観察された。一方内耳ではこの血圧の範囲でも血流量は若干の低下傾向がみられたが、血圧の低下に比しその低下率は低く、やはり内耳においても自動調節能が存在しているものと考えられた。

また実験 2 で、実験 1 において両者に自動調節が認められた範囲で脱血・再注入により血圧を変動した場合も、血圧の変動に比し脳幹部、内耳とも血流量の変化率は小さく安定で、血管抵抗の増減もみられ、血流量を一定に維持しようとする自動調節能の存在が観察された。

さらに自動調節における脳幹部と蝸牛の反応性の強さを、血圧 1 mmHg 変化あたりの血流量変化率、 $AI = \Delta BBF \text{ or } \Delta CoBF / \Delta BP$ (%/mmHg) で評価した¹¹⁾。

脱血時は脳幹部の $AI = 0.10 \pm 0.05$ 、内耳では $AI = 0.33 \pm 0.04$ で、有意に脳幹部の方が AI 値が小さく、脳幹部の方が血流調節作用が強いと考えられた (図 5)。

再注入時には脳幹部の $AI = 0.26 \pm 0.08$ で、内耳は $AI = 0.46 \pm 0.12$ であり両者の差は有意ではなかった。しかし実測例を詳細にみると、血液の再注入により血圧は上昇し、これに伴い脳幹部、

図 5 脳幹部と内耳 (蝸牛) の血圧低下に対する反応性の比較
(n=6, mean ± SE, **: $p < 0.01$)

Autoregulation Index (AI) = $\Delta \%BF / \Delta BP$ (%/mmHg) は BBF の方が CoBF に比し有意に小さく、脳幹部の方が内耳よりも自動調節の反応性は優れていると考えられる。

内耳とも血流量は増加するが、血圧は高値にとどまっている段階でまず脳幹部血流が脱血前値まで回復し、内耳血流の回復は脳幹部血流の回復より時間がかかる傾向がみられた(図2)。この点からみると、血液再注入における血圧上昇時でも、脳幹部の方が内耳よりも強い血流調節能を持つと考えられる。

脳幹部には個体の生命の維持に直接かかわる重要な中枢が密集している。脳幹部における強い血流調節能の存在はこの点からみて合理的なシステムであると考えられる。脳幹部の血流に関する報告はその解剖学的な困難さから大脳などの報告に比して少ないものの、今回の結果は従来よりの報告¹²⁾と同様に脳幹における血流調節能の存在を再確認させるものであった。一方内耳についても脳幹部よりは弱い反応性ではあるが、自動調節能が認められた。しかし反応性の弱さのためにBPの低下に伴うある程度のCoBFの低下が見られ、これが従来より内耳の自動調節の存否について議論があったひとつの理由ではないかと推測される。しかしこの自動調節の作用部位については、内耳局所が持つ作用なのか、椎骨動脈等の内耳に至る経路の変化による受動的なものなのかは、今回の結果のみからは不明である。

臨床的にこの結果を単純に当てはめれば、脳幹部の方が内耳よりも血流調節能が優れているため、何等かの血流障害が生じた場合は内耳の方が脳幹部よりも虚血を生じ易い、すなわち末梢性の症候が先立つと言う可能性を示唆するものである。しかし今回の実験モデルは、椎骨動脈や脳底動脈に狭窄や閉塞と言った器質的異常や病的な因子を持たない実験モデルであり、脳幹部の方がより強くこれらの血管系に依存しその血流量を維持しているという考えに立てば、椎骨脳底動脈系の障害により脳幹部の方がより大きい影響を受ける可能性があるという考えも成り立つ。この点について我々は、ラットの一侧椎骨動脈を実験的に閉塞することにより血流の自動調節が内耳よりも脳幹部においてより強い影響を受けることを既に報告した¹⁹⁾。また単に血流動態の面のみでなく、同じ程度の虚血でも部位により機能的な障害の程度には差があることも考慮にいれねばならない。今後はこういった点についても検討が必要であろう。

ま と め

脳幹部と内耳の血流の自動調節について検討するため、ラットを用い脱血による低血圧、および脱血・再注入による血圧変動負荷を加えた時の両者の血流量の変化をレーザードップラー法で観察した。

1. 脳幹部、内耳には血圧の変化に対して、血流量を一定に保とうとする自動調節がみられた。

2. 自動調節の強さを脳幹部と内耳とで比較すると、脳幹部における反応性の方が内耳よりも優れていた。

本研究は平成6年度厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班による研究費の支給を受けたものである。

文 献

- 1) Williams D, Wilson TG: The diagnosis of the major and minor syndromes of basilar insufficiency. *Brain* 85: 741-774, 1962
- 2) Brandt T: その他の前庭神経障害および迷路障害. 寺本 純監訳. めまい. 57-66頁, 診断と治療社, 東京, 1994
- 3) Dirnagl U, Kaplan B, Jacewicz M, et al: Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab* 9: 584-596, 1989
- 4) Miller JM, Marks NJ, Goodwin PC: Laser Doppler measurements of cochlear blood flow. *Hear Res* 11: 385-394, 1983
- 5) Reivich M; Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 206: 25-35, 1964
- 6) James IM, Miller RA, Purves MJ: Observations of extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. *Circ Res* 25: 77-93, 1969
- 7) 丸木雄一: 内頸動脈と椎骨動脈の血管反応性の比較検討. 埼玉医学雑誌 11: 331-338, 1984
- 8) Kallinen J, Didier A, Miller JM, et al: The effect of CO₂- and O₂-gas mixtures on laser Doppler measured cochlear and skin blood flow in guinea pigs. *Hear Res* 55: 255-262, 1991

- 9) Morimitsu T: Observations of the cochlear blood circulation in guinea pigs by the impedance plethysmography. *Otologia Fukuoka* 6: 437-457, 1960
- 10) Larsen HC, Angelborg C: The vestibular blood flow during CO₂-breathing in rabbits. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 103: 14-17, 1987
- 11) Sato T: Comparison of the efficiency in autoregulation of CBF in the territory supplied by carotid and vertebral arterial systems of rhesus monkeys. *Jpn J Stroke* 2: 240-245, 1980
- 12) Mueller SM, Heistad DD, Marcus ML: Total and regional cerebral blood flow during hypotension, hypertension, and hypocapnia. Effect of sympathetic denervation in dogs. *Circ Res* 44: 350-356, 1977
- 13) Vass Z, Bari F, Bodosi M, et al: Lack of short-term autoregulation in the cochlear microcirculation in guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 101-104, 1993
- 14) Larsen HC: The effect of intracranial hypertension on cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol* 93: 415-419, 1982
- 15) Kawakami M, Mikimoto K, Fukuse S, et al: Autoregulation of cochlear blood flow. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 248: 471-474, 1991
- 16) Seidman MD, Quirk WS: The anterior inferior cerebellar arterial network supplying the rat cochlea and its role in autoregulation of cochlear blood flow. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249: 332-335, 1992
- 17) Ren T, Laurikainen E, Quirk WS, et al: Effects of electrical stimulation of the superior cervical ganglion on cochlear blood flow in guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 113: 146-151, 1993
- 18) Ren T, Laurikainen E, Quirk Ws, et al: Effect of stellate ganglion stimulation on bilateral cochlear blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102: 378-384, 1993
- 19) Ueda T, Matsunaga T: The influence of unilateral vertebral artery occlusion on brainstem and inner ear blood flow. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, (in press).

（原稿到着：平成7年6月16日
別刷請求先：上田隆志
〒634 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室）