原 著

血管迷走神経反射におけるアドレナリンの脳血流に及ぼす影響

—ネコを使用した血管迷走神経反射の実験的モデル—

正木 義男¹⁾・渡辺 道隆¹⁾・古川 朋靖¹⁾

加納 昭彦¹⁾・山谷千恵美¹⁾・市川銀一郎¹⁾・住吉 正孝²⁾

Effect of Adrenaline on Cerebral Blood Flow during Vasovagal Reflex

—An Experimental Cat Model of Vasovagal Reflex—

Yoshio Masaki¹⁾, Michitaka Watanabe¹⁾, Tomoyasu Furukawa¹⁾,
Akihiko Kano¹⁾, Chiemi Yamatani¹⁾, Ginichiro Ichikawa¹⁾, Masataka Sumiyoshi²⁾

¹⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine*

²⁾ *Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine*

Introduction

The vasovagal reflex causes spontaneous dizziness which appears in a standing or sitting position. This reaction is probably caused by the autonomic reflex. It has long been recognized that the plasma adrenaline (Adr.) level elevates during vasovagal attacks. However, the effect of Adr. on cerebral blood flow during vasovagal reflex has not yet been clarified.

Purpose

This study investigated the effect of Adr. on cerebral blood flow during vasovagal reflex in an experimental cat model.

Methods

Ten cats were tracheotomized and restrained in the supine position with its head raised at a 30-degree angle. Upon vagal neurotomy, the nerve fiber on the cardiac side was subjected to electrostimulation for 1 minute. Intravenous Adr. was infused at 0.25 $\mu\text{g/kg}$ for 30 seconds. The regional blood flows in the nucleus vestibularis, nucleus olivaris inferior and nucleus fastigii were measured by the hydrogen clearance method. Changes in heart rate, blood pressure, and regional blood flow were compared among the three groups; Adr. injection alone (Adr. group), electrostimulation alone (electrostimulation group), and Adr. injection + electrostimulation (Adr. + electrostimulation group).

Results

Heart rate and blood pressure increased in the Adr. group ($p < 0.01$), decreased significantly in the electrostimulation group ($p < 0.01$), whereas there were no changes in the Adr. + electrostimulation group. Blood flows increased in the Adr. group ($p < 0.01$), and decreased in electrostimulation and Adr. + electrostimulation groups ($p < 0.01$). However, there was a more significant decrease in the Adr. + electrostimulation group

than in the electrostimulation group (nucleus vestibularis: -13.5 vs. -3.9 ml/min/100 g, $p < 0.01$, nucleus olivaris inferior: -9.4 vs. -2.5 ml/min/100 g, $p < 0.01$, and nucleus fastigii: -7.8 vs. -2.8 ml/min/100 g, $p < 0.01$).

Conclusions

Although Adr. increased cerebral blood flow, Adr. combined with vagal stimulation reduced blood flow more than vagal stimulation alone. This could be explained by accentuated antagonism.

Key words: dizziness, cerebral blood flow, vasovagal reflex, autonomic nervous system, adrenaline

はじめに

自律神経の異常によりめまいが起こることは以前より指摘されているが、その一つである血管迷走神経反射は近年、様々な分野から研究がなされ、治療法や病態の解明がすすめられている。迷走神経の奇異性発火により、徐脈と血管拡張による血圧低下が引き起こされた結果、脳血流量が低下し、めまい感が出現すると考えられている。

この血管迷走神経反射の発作時に血中のアドレナリン (Adrenaline, 以下 Adr. と略す) 濃度が上昇することは以前より報告されており¹⁾²⁾、上昇した血中 Adr. が心臓の収縮力を増強させ、血管迷走神経反射を起こりやすくしていると考えられている。しかしながら、この上昇した Adr. が血管迷走神経反射発作時において、脳血流にどのような影響を及ぼしているのか、ということについては現在も明らかではない。

今回我々はネコ10匹を使用し、迷走神経を電気刺激することによって血管迷走神経反射の実験的モデルを作成した。さらに Adr. を人工的に投与することによって血中 Adr. 濃度を上昇させ、血管迷走神経反射の発作時に Adr. が脳血流に与える影響を検討した。

方 法

実験には体重 $3.0 \sim 4.0$ kg のネコ10匹を使用した。塩酸ケタミンの筋注により麻酔し、頸部剃毛後に気管切開を行い、人工呼吸器にて調節呼吸とした。人工呼吸器からは空気を流しクロラロースで非動化した。迷走神経を露出し、心臓側に白金電極を装着した。東大脳研式定位脳固定装置に固

定し図1に示すように30度 Head Up した。下記に示す三群、すなわち Adr. 静注群、迷走神経刺激群、Adr. 静注+迷走神経刺激群に分け、刺激又は負荷前後の脳幹、小脳の脳血流量、及び心拍数、動脈圧を比較した。

1) Adr. 静注群 (Adr. 群); Adr. $0.25 \mu\text{g/kg}$ を30秒間かけて静注した。

2) 迷走神経刺激群 (神経刺激群); 迷走神経を $3 \sim 10$ V で1分間電気刺激した。

3) Adr. 静注+迷走神経刺激群 (Adr.+神経刺激群); Adr. を同様に30秒間かけて静注した後、迷走神経を $3 \sim 10$ V で1分間電気刺激した。

体温は $38.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ を保つようにし、補液は乳酸化リンゲル液を使用した。麻酔はクロラロースを適時追加した。また、定期的に動脈血ガスも測定し、異常がないことを確認しながら実験を行った。

Adr. は第一製薬のボスミン®を生理食塩水に

図1 実験風景

ネコの頭部を 30° Head Up した後、頭蓋骨を露出し白金電極を挿入した。

¹⁾ 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

²⁾ 順天堂大学医学部循環器内科学教室

溶解して大腿静脈に投与した。Adr. の投与量、迷走神経の刺激条件等は丹羽³⁾、武田⁴⁾らの方法を参考にした。実験についてはヘルシンキ宣言を遵守した。

刺激方法

ネコの右頸部を剃毛後に切開し、迷走神経を露出した。右側の迷走神経を切断し、その心臓側に極間約 2 mm の双極性白金電極を装着した。電極の周囲は円形のプラスチックで被い電気刺激が他の神経等に影響を与えないよう注意した。

電気刺激については日本光電社製 ELECTRONIC STIMULATOR を使用し、Duration 2 msec, Frequency 50 Hz とした。電圧は 3~10 V としたが、迷走神経刺激群と Adr. 静注+迷走神経刺激群の電気刺激は各個体それぞれ同じ電圧とした。

測定方法

実験には頭蓋骨を露出し直径 3~5 mm の小溝をあけ脳図譜にしたがって先端以外をエナメルでコーティングした白金電極を測定部位まで挿入した。脳血流の測定には水素クリアランス法⁵⁾⁶⁾を使用した。実験終了後に脳を摘出した。ホルマリン固定し組織切片を作製して、電極が正しく挿入されているかどうか確認した。

今回の測定には UNIQUE MEDICAL Co. UH

METER PHG 201, TOA ELECTRONIC POLY-RECORDER EPR 200A を使用した。

測定部位

脳幹は前庭神経核と下オリブ核、小脳は小脳室頂核で脳血流量を測定した。

心拍数、動脈圧の測定方法

鼠径部を剃毛後、皮膚切開して大腿動脈を露出し、左大腿動脈にカテーテルを挿入して観血的に動脈圧を測定した。また、図 2 の位置に心電図を装着して心拍数を測定した。心拍数、動脈圧の測定には三英ポリグラフ AMPLIFIER7747 を使用した。

なお、数値は平均値±標準偏差で表示し、統計学的検討には paired-t 検定を用い(各部位における脳血流量変化の比較では Friedman 検定を併用)、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1. 心拍数・動脈圧の変化

Adr. 静注群、迷走神経刺激群、Adr. 静注+迷走神経刺激群の心拍数と動脈圧の変化を表 1 に示す。心拍数は、Adr. 静注群では負荷前の毎分 209.4 ± 19.5 から、負荷終了直後の毎分 222.4 ± 5.5 へと有意に増加し ($p < 0.01$)、迷走神経刺激群では毎分 207.8 ± 17.3 から刺激直後の毎分 191.4 ± 18.6 へと有意に低下した ($p < 0.01$)。こ

図 2 実験略図

れに対し, ADR. 静注+迷走神経刺激群では刺激前の毎分 200.9 ± 23.8 から刺激後の毎分 211.6 ± 19.1 へと若干増加したが有意な変化ではなかった。

平均動脈圧は, ADR. 静注群では負荷前の 179.8 ± 8.9 mmHg から 195.5 ± 7.4 mmHg へと有意に増加し ($p < 0.01$), 迷走神経刺激群では 177.4 ± 10.3 mmHg から刺激後 165.9 ± 9.7 mmHg へと有意に低下した ($p < 0.01$)。これに対し, ADR. 静注+迷走神経刺激群では刺激前

178.4 ± 13.4 mmHg, 刺激後 180.2 ± 20.1 mmHg と有意な変化を認めなかった。

2. 脳血流の変化

ADR. 静注群の脳血流は, 前庭神経核では負荷前 34.9 ± 8.0 から負荷後 47.9 ± 9.0 , 下オリーブ核では負荷前 33.5 ± 6.1 から負荷後 41.4 ± 7.3 , 小脳室頂核では負荷前 27.6 ± 7.2 から負荷後 37.1 ± 1.8 といずれの部位においても有意に上昇した (図3左, 単位; ml/min/100 g, すべて $p < 0.01$)。

表1 各群の刺激または負荷前後の心拍数, 動脈圧

	ADR. 群		神経刺激群		ADR.+神経刺激群	
	負荷前	負荷後	刺激前	刺激後	刺激前	刺激後
心拍数 (/min)	209.4 ± 19.5	222.4 ± 5.5 (+13.0)	207.8 ± 17.3	191.4 ± 18.6 (-16.4)	200.9 ± 23.8	211.6 ± 19.1 (+10.7)
収縮期血圧 (mmHg)	201.8 ± 9.6	222.7 ± 5.4 (+2.09)	202.7 ± 11.7	188.0 ± 10.9 (-14.7)	206.7 ± 18.3	208.7 ± 26.5 (+2.0)
拡張期血圧 (mmHg)	167.8 ± 10.4	183.3 ± 7.6 (+15.5)	164.8 ± 11.0	154.8 ± 10.9 (-10.0)	167.0 ± 10.5	166.0 ± 17.9 (-1.0)
平均動脈圧 (mmHg)	179.8 ± 8.9	195.5 ± 7.4 (+24.3)	177.4 ± 10.3	165.9 ± 9.7 (-11.5)	178.4 ± 13.4	180.2 ± 20.1 (+1.8)

図3 各群の刺激または負荷前後の脳血流量

●前庭神経核 (N=10)

○下オリーブ核 (N=5)

▨小脳室頂核 (N=6)

(平均値±標準偏差, 単位; ml/min/100 g *: $p < 0.01$)

迷走神経刺激群の脳血流は、前庭神経核では刺激前 35.4 ± 8.0 から刺激後 31.5 ± 8.6 、下オリーブ核では刺激前 33.1 ± 6.3 から刺激後 30.6 ± 6.1 、小脳室頂核では刺激前 27.5 ± 7.7 から刺激後 24.7 ± 7.3 といずれの部位においても有意に低下した (図3中、単位 ; ml/min/100 g, すべて $p < 0.01$)。

これに対し、Adr. 静注+迷走神経刺激群の脳血流は、前庭神経核では刺激前 37.5 ± 7.9 から刺激後 24.1 ± 8.1 、下オリーブ核では刺激前 33.6 ± 5.8 から刺激後 22.2 ± 6.6 、小脳室頂核では刺激前 27.7 ± 7.5 から刺激後 19.9 ± 6.9 といずれの部位でも有意に低下した (図3右、単位 ; ml/min/100 g, すべて $p < 0.01$)。

3. 各群における脳血流量変化の比較

前庭神経核、下オリーブ核、小脳室頂核における Adr. 静注群、迷走神経刺激群および Adr. 静注+迷走神経刺激群の脳血流の変化量を図4に示す。前庭神経核における脳血流量は、Adr. 静注群では $+13.1 \pm 7.1$ と増加し、迷走神経刺激群では -3.9 ± 1.8 とやや減少したが、Adr. 静注+迷走神経刺激群では -13.5 ± 5.6 と著明に減少した。下オリーブ核における脳血流量は、Adr. 静注群では $+8.7 \pm 4.8$ の増加、迷走神経刺激群では -2.5 ± 0.3 と減少を認めたが、Adr. 静注+迷走神経刺激群では -9.4 ± 3.8 とさらに減少した。小脳室頂核における脳血流量は、Adr. 静注群では $+16.6 \pm 7.4$ と増加し、迷走神経刺激群

では -2.8 ± 1.1 と減少したが、Adr. 静注+迷走神経刺激群では -7.8 ± 2.3 とさらに低下した (単位 ; ml/min/100 g)。

以上、いずれの部位においても Adr. 静注+迷走神経刺激群の方が、他の群と比較し有意に脳血流量が低下した (すべて $p < 0.01$)。

考 察

1. 脳血流の測定方法及び測定部位について

今回の脳血流量の測定に際しては水素クリアランス法⁵⁾⁶⁾を用いた。これはポーラグラフィーの原理に基づいて脳血流を測定する方法で、1964年 Aukland ら⁶⁾が発表し、使用されるようになった。

呼吸管理した状態で 0.2 l/min の水素ガスを1分間供給し、水素ガスが血流によって洗い流される状態を連続した1つの曲線、つまりクリアランス曲線にする。その曲線を対数グラフにとり、グラフの傾きから組織の血流を絶対値で求める。

これは次のような反応を利用している。水素は脳に装着した白金電極の表面上では $H_2 \rightarrow 2H^+ + 2e^-$ という反応がおきる。この時流れる電流は水素の濃度勾配に比例する。水素は生態内では生産も消費もされないので正確な血流量が求められる⁵⁾⁶⁾。

測定部位としては、脳幹は前庭神経核と下オリーブ核、小脳は小脳室頂核を選択した。水素クリアランス法は、前述のようにある一点における組織の血流を絶対値で求める方法であり、測定で

図4 各群における脳血流量変化の比較

■前庭神経核 (N=10)
□下オリーブ核 (N=5)
▨小脳室頂核 (N=6)
(平均値±標準偏差, 単位 ; ml/min/100 g)

きる部位には限界がある。そこで今回の実験には特にめまいと関連が深い三つの部位を選択した。

2. 脳血流, 心拍数, 血圧の変化について

Adr. 負荷群では心拍数, 血圧ともに上昇し, いずれの部位でも脳血流は有意に増加した。これは Adr. の β_1 作用で, 心収縮力が増大した結果, 脳血流も増加したと考えられた。一方, 迷走神経群では心拍数, 血圧とも有意に低下し, 脳血流は有意に低下した。これは迷走神経刺激による徐脈と, 相対的な交感神経の緊張低下によって血管拡張を生じ, 血圧が低下したためと考えられた。以上の結果より, Adr. 静注+迷走神経刺激群では互いの相反する作用により, 両者の中間の反応を示すと予想された。ところが, 実際は心拍数, 血圧は Adr. 静注群と迷走神経刺激群のはば中間の値となったものの, 脳血流はいずれの部位においても迷走神経刺激群と比較しても有意に低下した。Adr. を負荷したにもかかわらず脳血流が低下するという, この一見矛盾した結果は *accentuated antagonism*⁷⁾ で説明可能と考えられた。この *accentuated antagonism* とは Levy MN らの提唱したもので, 交感神経を刺激した場合, 単独だと心拍数は増加するが, 迷走神経をあらかじめ刺激しておくともむしろ心拍数は低下する。そして迷走神経刺激が同じ強さなら交感神経刺激を強くした方が, より心拍数の変化は大きい。つまり, 背景にある交感神経の緊張状態が高いほど迷走神経反射の陰性変時作用が強くなるというものである。また, 以前より血管迷走神経反射の治療には左室の過剰収縮を抑制する意味で β -ブロッカーが使用されてきたが^{8)~13)}, 今回の実験結果からも, 治療には β -ブロッカーが有効であると考えられた。これは β -ブロッカーで交感神経の緊張を抑制することにより, 迷走神経反射の増強も抑制できると考えられる。

血管迷走神経反射は1932年に Lewis¹⁴⁾ によって命名された。彼は, 採血時にめまい感 (Dizziness), 顔面蒼白, 血圧低下などの症状が出現した21歳の兵士の症例について報告しており, 半世紀以上も前から器質的疾患がないにもかかわらず, めまいや失神を起こす疾患としてその存在が知られてきた。しかし, 積極的に研究されるようになったのは1980年代よりその検査法として Head-up Tilt 試験^{8)~13)} が用いられるようになった。

てからである。血管迷走神経反射の機序については以下のように説明されている。すなわち, 立位または座位では下肢に血液が貯留し, 心臓への静脈還流が減少する。このため左室充満圧が低下して心拍出量も減少するが, これを補正するために左室の過剰収縮が起きた結果, 左室後壁に存在するメカノレセプターを介して C-fiber が刺激され, 迷走神経の奇異性発火が起こる。その結果, 徐脈と血管拡張による血圧低下で脳血流量が低下し, めまい感が出現すると考えられている^{8)~13) 15)~17)}。この血管迷走神経反射の発作時に Adr. が上昇するとの報告は多く¹⁾²⁾¹¹⁾, 発作に Adr. が関与している可能性については以前より指摘されていた。しかし, 報告のほとんどが Adr. の心臓に対する影響であり¹⁾²⁾, 脳血流についての報告はなかった。これは, Adr. が血液脳関門を通過しないとされている¹⁸⁾ こととも関係するのかもしれない。

今回の動物実験では脳血流の変化を中心に検討し, Adr. 負荷が迷走神経刺激による脳血流量低下を増強するという結果を得た。血管迷走神経反射発作時のめまい感には, このような Adr. の作用が関与しているのではないかと考えられる。また, この実験結果は, Adr. の影響が直接脳に作用したと考えるより, 心臓や末梢血管を介した迷走反射により二次的に起きたものと考えられる。近年, 血管迷走神経反射時に *baroreceptor* の異常反応により脳血流の調節機構が破綻し, 脳血管の収縮が生じることも報告されている¹⁹⁾ が, この機序に Adr. が関与している可能性もある。このように, 血管迷走神経反射における Adr. の役割がすべて解明されたわけではなく, またノルアドレナリンなど他のホルモンの影響も考えられ, 今後も様々な角度から検討を重ねていきたいと考えている。

ま と め

1. ネコを用いて血管迷走神経反射の実験的モデルを作成した。

2. 心拍数, 血圧はアドレナリン負荷で有意に上昇し, 迷走神経刺激では有意に低下したが, アドレナリン負荷後に迷走神経刺激を行った場合には心拍数, 血圧とも有意な変化はなかった。

3. 脳血流量はいずれの部位でもアドレナリン負荷により有意に増加し, 迷走神経刺激により有

意に低下した。しかしながら、アドレナリン負荷後に迷走神経刺激を行った場合、脳血流量は迷走神経刺激単独の場合よりさらに低下した。

4. 以上より、アドレナリンは単独では脳血流量を増加させるが、迷走神経刺激と組み合わせた場合、著明に脳血流量を低下させると考えられた。この現象は accentuated antagonism で説明可能と考えられた。

5. 血管迷走神経反射の発作時に上昇する血中のアドレナリンは脳血流量低下を増強させ、その結果、めまい感が誘発されるのではないかと考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に御指導、御協力いただきました伊豆長岡病院脳神経外科学教室前田稔教授と同病院動物実験室宮崎正弘氏に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 別役徹生, 高野英行: 神経調節性失神患者のヘッドアップチルト試験中の血中カテコールアミン濃度の検討. 心臓 26 Suppl 4: 54-57, 1994
- 2) Thomas Klingeneheben, Dietrich Kalusche, YI-GANG LI, et al: Changes in plasma epinephrine concentration and in heart rate during head up tilt testing in patients with neurocardiogenic syncope. J Cardiovasc Electrophysiol 7: 802-808, 1996
- 3) 丹羽 均: 迷走神経刺激による循環動態の変化に対する視床下部の影響. 大阪大歯誌 37: 298-314, 1992
- 4) 武田 茂: エピネフリン投与ウサギの循環動態に及ぼす歯槽骨膜電気刺激の影響, 総頸動脈血流量の変動を中心として. 日歯麻会誌 11: 281-295, 1983
- 5) 田村 晃, 浅野孝雄, 卓 允佑, 他: 水素クリアランス法による脳局所血流量の測定. 脳神経30: 47-53, 1978
- 6) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circ Res 14: 164-178, 1964
- 7) 井上 博: 自律神経の生理学的作用. 循環器疾患と自律神経機能第1版. 48-53頁, 医学書院, 東京, 1996
- 8) Benditt DG, Lurie KG, Adler SW, et al: Rationale and methodology of head-up tilt table testing for evaluation of neurally mediated (cardioneurogenic) syncope. In Cardiac electrophysiology. pp 1115-1129, WB Saunders, Philadelphia, 1995
- 9) 佐藤 廣, 飯沼宏之: 失神と Tilting Test. 内科 74: 129-133, 1994
- 10) 水牧功一: 失神—立位負荷試験の意義. Current Topics in Cardiology 13: 22-32, 1995
- 11) 安部治彦: 神経調節性失神 (Neurally Mediated Syncope) の治療はどこまで行うべきか. 不整脈 News & Views 1996- SPRING 10: 9-14, 1995
- 12) 栗田 明, 高瀬凡平: Head-Up Tilt 試験. 呼吸と循環 43: 357-362, 1995
- 13) 住吉正孝: 不整脈の新しい診断法と非薬物療法. 順天堂医 42: 450-458, 1997
- 14) Lewis T: Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanisms. Br Med J 1: 873-876, 1932
- 15) 正木義男, 渡辺道隆, 古川朋靖, 他: 血管迷走神経反射が原因と考えられためまいの三症例. Equilibrium Res 57: 297-304, 1998
- 16) Janosik DL, Genovely H, Fredman C, et al: Discrepancy between head-up tilt test results utilizing different protocols in the same patient. Am Heart J 123: 538-541, 1992
- 17) Kapoor MN: A prospective evaluation and follow-up of patient with syncope. N Engl J Med 309: 197-204, 1983
- 18) 反町 勝, 藤原元始, 栗山欣弥: 副腎髄質ホルモン. 新生理科学大系20. 内分泌, 自律神経の生理学. 60頁, 医学書院, 東京, 1986
- 19) Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al: Cerebral vasoconstriction during head-up right tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected response. Circulation 84: 1157-1164, 1991

(原稿到着: 平成10年4月9日
別刷請求先: 正木義男
〒113-0033 東京都文京区本郷2-1-1
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室)