

## 特別講演

# 1. 脳循環の特異性

萩原 彌四郎\*

心臓は血液を一方向に至適の圧で規則正しく送り出すことを仕事としている器官であり、肝臓はかなり多彩ではあるが、どの肝葉でもほぼ同じ仕事をしている器官である。これに対して脳は部位によって異なった機能を持ち、各部位が時に協力し時に拮抗しつつ連携を保って、全身の統御に当たっている器官である。したがって身体諸器官との機能の相異とともに、脳内各部の機能の差異にも考慮を払う必要がある。

これらの脳の働きを支える脳循環もまた身体諸器官の循環とは多少ならず異なった点を持ち、同時に脳内各部位の循環も決して一様ではない。その特異性を形態学的ならびに機能学的な面から、それぞれいくつかに分けて検討してみた。

## 1. 主として形態学の面から

### a. 栄養分貯蔵能力の欠除

造物主は人間の脳にできるだけ多くの機能を与えるために、可能な限り多数の神経細胞をつめ込み、その細胞間を夥しい神経線維で結んだ。そのために脳が血流からの栄養分をとり入れ、これを貯わえる空間的余裕は極端に制限されている。脳の酸素消費量は  $3.55\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ 、ブドウ糖摂取量は  $5.5\sim 6.5\text{mg}/100\text{g}/\text{min}$  であり、これに対してそれぞれの供給量は酸素は3倍、ブドウ糖では10倍以上である。これは貯蔵能力の乏しい脳に対する安全保障のようなものであり、ゆっくりした僅かずつの血流減少にはかなり堪えうるが、血行の急速な完全遮断に対してはまことに敏感で、数10秒で重篤な障害を受けることになる。これが脳循環の身体諸器官の循環と異なる第1点である。

### b. 頭蓋内にある事の意味

脳が硬い頭蓋の中にあり、脳内外に脳脊髄液が満たされていることは、脳を保護する点ではきわめて良いが、脳の病的状態における容積変化に対しては逆に不利な点となっている。脳に腫瘍、外傷、感染等の病変の起こった場合には、それ自体が圧迫、挫滅、炎症等によって循環を障害するのみならず、病辺周囲部に短時間内に脳浮腫を生ずる。脳内の血管破綻、血栓、塞栓等はそれ自身すでに循環障害であるが、この場合もまたその周囲に浮腫を生ずる。

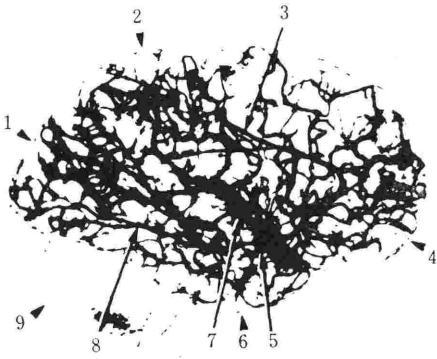
脳浮腫による脳容積の増大は、頭蓋の存在によって外方への道が閉ざれているため、内方への加圧となって循環を悪化し、脳圧を高進させる。一方、脳には動静脈の短絡が多いので、圧によって循環不全に陥っている毛細管レベルの領野——この部位の血流によって個々の脳細胞は生きて働くことができる——への血液の補給は極度に制限され、病変の悪化に輪をかけることになる。これが脳循環の身体諸器官の循環と異なる第2点である。

### c. 流入・流出血管の複雑性

周知のごとく脳への血液の流入路である左右の頸動脈および椎骨・脳底動脈はウィルス動脈輪で交流しうるが(図1, 2)、実際には一側の一動脈は一側の限られた脳領野を流域とし(Kaplan and Ford<sup>1)</sup>参照)、しかも末梢は終動脈である。また脳の血液の排出路の主幹は横静脈洞 transverse sinus<sup>2)</sup>(図3)になっているが、必ずしもここに100%の脳流出血液が集まるとはいえない。

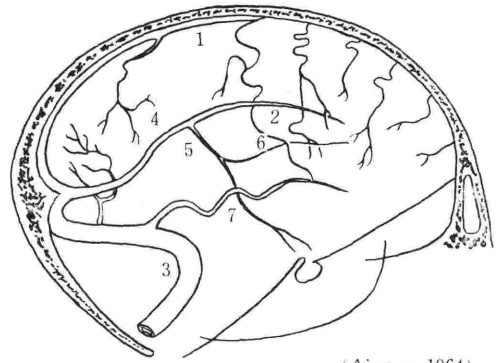
更に Holmes and Wolstencroft<sup>3)</sup>によればネコの鎖骨下動脈(図4のS)の分枝である甲状腺頸幹および胸頸幹(図4のTcおよびCc)の枝

\*千葉大学医学部脳機能研究施設  
神経薬理研究部



- 1. Lobus occipitalis
- 2. Lobus parietalis
- 4. Lobus frontalis
- 6. Lobus temporalis
- 9. Cerebellum
- 3. A. cerebri anterior
- 5. A. carotis interna
- 7. A. cerebri media
- 8. A. cerebri posterior

図 1. 脳の三大主要動脈の走行と相関  
(Kaplan と Ford<sup>1)</sup> による.)



(Aizawa 1964)

- 1. Superior sagittal sinus
- 2. Inferior sagittal sinus
- 3. Transversal sinus
- 4. Straight sinus
- 5. Vena cerebri magna (galen)
- 6. Vena cerebri interna
- 7. Vena basalis (rosenthal)



図 3. 脳の主要静脈系  
(相沢<sup>2)</sup> より書き改めて引用)

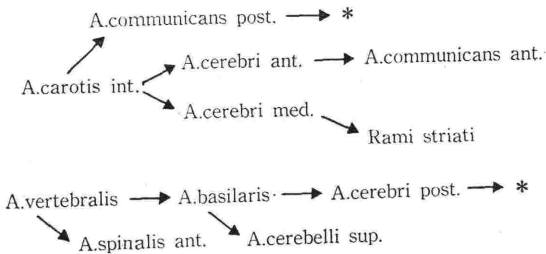


図 2. 頸動脈系, 椎骨・脳底動脈系の主要流入路  
\* 印でつながってウィルス輪が完成する.

が延髄部に達しており, したがって延髄は二つの根幹動脈以外からも血液の補給を受けていることになる. また背側頸筋への血管と椎骨動脈の下後頭枝とのあいだにも吻合があることも指摘<sup>3)</sup>されている. 一方, Heistad ら<sup>4)</sup>はイヌとウサギの内外頸動脈の太さの違い(図 5)から, 頸動脈血流の多寡とその薬物による消長とが, 必ずしも脳循環の増減そのものと平行しないことを示唆している. これらの事実とはくに血管血流をもって動物の脳循環を測定するに当たって留意しなければならないことで, 脳循環が身体諸器官の循環と異なる第3点である.

2. 主として機能学の面から

上述のような脳循環にかかわる形態学的特異性に加えて, 機能学的な面からも脳循環は他の身体

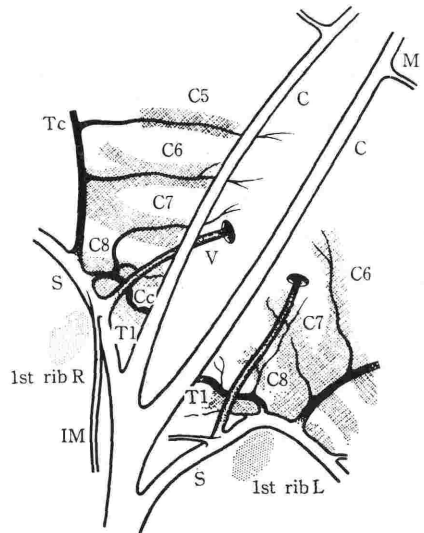


図 4. ネコの鎖骨下動脈の分枝が延髄に流入することを示す図

斜線をつけた C<sub>5</sub>~T<sub>1</sub> はそれぞれ第5頸髄~第1胸髄から出る脊髄神経の走行を示す. その他の説明は本文.  
(Holmes と Wolstencroft<sup>3)</sup> による.)

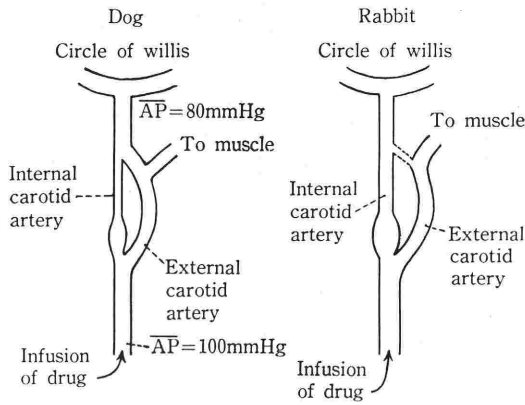


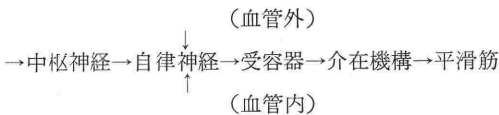
図 5. イヌとウサギにおける頸動脈の分枝ならびに連絡状態の相違 (Heistad ら<sup>4)</sup>による.)

諸器官の循環に比べて異なった面を持ち、しかも脳内の部位によっても差異を有している。これは脳循環にかかわる機能的（化学的ならびに物理的）因子が多岐であることに由来しているが、Sokoloff<sup>5)</sup>、相沢ら<sup>2)</sup>によって次の3因子に大別されている。すなわち、a) 神経性因子、b) 筋性因子、c) 脳外因子であり、この定説化されつつある分類は現在でも正しい。

しかし、これらの因子はさらに細かい因子に分けて考えられるようになり、また二つの因子に劃然と区別しがたい部分もわかってきているので、以下にそれぞれについて多少詳しく述べてみたい。

**a. 神経性因子とその細分**

神経性因子を拡大解釈すると、



といった図式で示すことができる。すなわち、主として血管運動にかかわる自律神経は血管壁にある受容器を介し、さらに直接または介在機構を経て血管平滑筋の拡張をコントロールしている。自律神経は延髄、視床下部、大脳皮質（辺縁系を含む）といった中枢に統御されているので、これら中枢に作用する物質も自律神経を介して血管運動にかかわると同時に、心機能等にも作用して総合的に脳循環に関与している。

ところで古典的な薬理学によれば、血管と神経とのかかわりは、交感神経末端から放出されるノ

ルアドレナリン (NA) が  $\alpha$  受容器に働くことによる収縮 (表 1 の A) と副交感神経末端から放出されるアセチルコリン (ACh) がムスカリン受容器に働くことによる弛緩 (表 1 の C) とでつまされていた。後に血管平滑筋におけるアドレナリン性  $\beta$  受容器が取り上げられ、これを介する弛緩 (表 1 の B) が加えられたが、しばらくは神経性因子とは経自律神経性のものと考えられていた。

しかし、最近の受容器に関する研究の進歩により、現在でははるかに複雑になってきている。たとえばアドレナリン作動神経末端膨大部 adrenergic nerve varicosity (図 6) と血管平滑筋 vascular smooth muscle cell (同：曲面の下側が内腔) とのかかわりをみると、シナプス小胞 synaptic vesicle (SV) に貯えられている NA は活動電位 action potential (AP) によって膜表面からシナプス間隙に放出され、シナプス後膜の  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  受容器に作用し、血管をそれぞれ収縮、弛緩 ( $\alpha_1 > \beta_2$ ) させる一方、シナプス前膜にある  $\alpha_2$  受容器にも働き、自身の放出を抑制する。すなわち反回抑制作用を持っている。

同じシナプス後膜上のムスカリン受容器 (M) はコリン作働性ニューロン cholinergic neurone の興奮によって血管を拡張させるが、このニューロンは AP による NA の放出に抑制的である。すなわち交感・副交感両神経はシナプス前・後膜において拮抗している。血管壁にあるプロスタグランジン E (PGE) もシナプス前膜において AP による NA の放出を抑制する。

さらにヒスタミン受容器 (H) はヒスタミン作働性ニューロン histaminergic neurone によって血管拡張的に働くが、NA はヒスタミン遊離細胞を抑制する。その他血管壁には血管収縮性のアンギオテンシン II、セロトニン受容器や血管拡張性のプアジ作働性ニューロン受容器 ( $P_1$ ) もあるといわれている。このような複雑な関係は交感神経刺激即アドレナリン作働性  $\alpha$  (あるいは  $\beta$ ) 効果というように、単純に割り切っていえるものでなく、従来の神経性因子もまた「神経および受容器にかかわる因子」といい変えた方が良さそうである。

**b. 筋性因子とその細分**

上述のように受容器を介する刺激は直接また

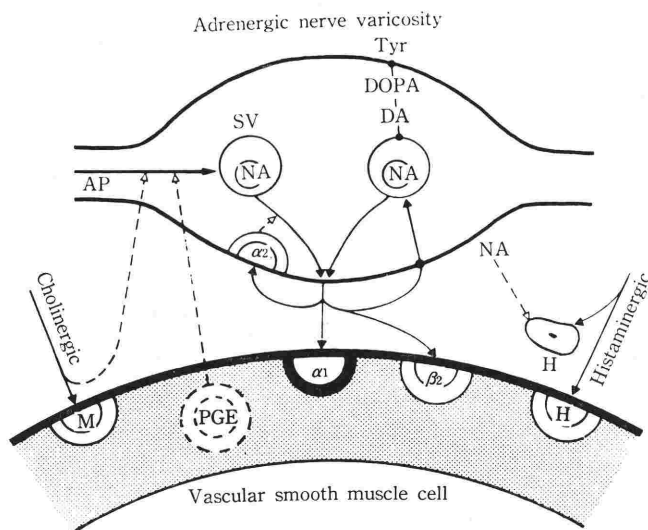


図 6. 血管平滑筋上の受容器と神経との相互関係

血管平滑筋上の黒い半円は収縮性、二重半円は弛緩性の受容器、実線は促進性影響なし反応の進行を示し、点線は抑制性影響なし血管壁に存在する抑制性因子を示す。その他の説明は本文。

は介在機構を経て血管平滑筋に伝えられる。この介在機構には AMP, GMP や Ca, Na イオン等にかかわるものが考えられ、これらは当然直接血管平滑筋に働く因子でもあるので、この点で神経性因子と筋性因子を明確に区別することもむづかしくなっている。ここではとりあえず介在機構を経るものをも含めたものとして次のように細分してみた。

① 血管の内外から平滑筋に到達し、直接にその固有の張力に影響するもの（狭義の筋性因子）。

② 血管壁内の代謝機構に関与し、その代謝産物を介して血管の拡張に影響するもの（筋性代謝作用型因子）。

③ 脳内の代謝機構に働き、その代謝産物を介して血管の拡張に影響するもの（脳性代謝作用型因子）。

②, ③をひっくるめて代謝性因子という。これらの因子に属するものの多くは体液性に血行によって運ばれてきて脳血管に作用するものうち、アドレナリン、ヒスタミン等のように受容器を介するものを除いたもの、および体外から与えられた薬物のうち、かなりのものが含まれよう。代謝性因子のうち現在興味を持たれているのは③で、たとえば CDP-コリンは体外から投与されるにも

かかわらず、血管壁を通過して一度脳内に入り、その部位の代謝を介して血管外から作用するものとみられている。これは CDP-コリンが脳外の他の身体諸器官の循環にはほとんど影響を与えずに、脳循環のみを改善させるからで<sup>6)</sup>、脳循環に特異性を持つものとして注目されている。その他の化学物質については紙数の関係で既報のもの<sup>7)</sup>を参照していただきたい。なお筋性因子については、分子レベルでの作用機構の解明が進むにつれて、一層明快な細分が行われるものと思うが、現段階では「筋性ないし代謝性因子」と呼称してはいかがかと思っている。

### c. 脳外因子の種類

脳外因子といっても、もちろん脳内での出来事である。神経性、筋性因子以外のものがここに包括される。すなわち、血圧の昇降、循環血液量の変動、血液の性状の変化、血管壁の変性度、血管外よりの圧迫等が考えられる。後述するように大脳皮質、小脳皮質、海馬等の血流は血圧の影響を受けやすく、循環血液量の変化にも比較的敏感である。原疾患の治療による循環動態の正常化を計ることが第一であるが、たとえば心筋梗塞発作時の血圧下降に対しての点滴静注を行うとか、失血時に輸液ないし血漿膨大薬を用いる等の対症療法が行われている。

血液粘稠度の上昇や血小板凝集能の高進は血管の内側において血流を阻害する因子であり、血管壁のアテローム変性は機械的に血管内腔を狭窄する。これらの状態に対しては、いわゆる抗脂血薬、抗コレステロール薬、血小板凝集阻害薬が用いられるが、その詳細については坂本<sup>8)</sup>、五島<sup>9)</sup>の文献を参照されたい。

既述のように脳腫瘍、脳血管破綻等は、それ自身脳の実質、ひいては血管を外側から圧迫して循環を障害するが、その病変部位の周囲には必ず浮腫が生じ、さらに循環状態を悪化させる。この状態では与えられた薬物が病変部位に到達することは不可能で、逆に薬物を必要としない健常部に効果を現わすことになる。これがスチールないしスクイズと呼ばれる現象で、これを排除するためには、まず浮腫を軽減させることが必須の手段となる。その目的で現在用いられているのは、一般に脳圧下降薬といわれている薬物群で、マントールのような高張非電解質溶液、副腎糖質ステロイド等である。

d. 脳循環の部位特異性

以上述べてきたごとく、脳循環は機能的にみても他の身体諸器官の循環とは、かなりおもむきを異にしているが、脳内の部位によってそれらの性格はまた微妙に異なり、時には一薬物に対して相反した反応を呈する場合すらある。このことを念頭に置くことは脳循環を対照に研究ないし診療を

表 1. 脳内各部位の血流の特異性反応の強い順に卍, 卐, +とし, ±は不確かな反応, -は無反応, +\*は逆向反応を示す。その他の説明は本文

		A	B	C	SM	P
carotid	C T X	±	±	+	卍	卍
	H I P P	±	±	+	卐	卐
	C a u d	+	±	+	卐	+
vertebral・basiral	H Y P	+	±	+	卐	-
	A M Y	+	+	+	卐	-
	T H A	+	+	+	卐	+*
	M O	+	+	+	+	+
	S C	+	+	+	+	±
	Cerebel.	+	±	+	卐	卐
		D	I	I	I	I, D

行うものにとって是非とも必要なことである。表1に基づいてそれらの点を概説したい。

表1は主として頸動脈 (carotid) 流域にある大脳皮質 (CTX), 海馬 (HIPP), 尾状核 (Caud) の血流および主として椎骨・脳底動脈 (vertebro-basiral) 流域にある視床下部 (HYP), 扁桃核 (AMY), 視床 (THA), 延髄 (MO), 脊髄 (SC) および小脳 (Cerebel) の血流の刺激に対する反応性変化をみたものである。すなわち、交感神経性α刺激 (A) に対する減少 (D) の度合、交感神経性β刺激 (B), 副交感神経刺激 (C) および筋性ないし代謝性因子 (S・M) による増加 (I) の度合、さらには血圧 (P) の変動に対する依存性 (I, D: 血圧上昇による増加, 血圧下降による減少) を強度によって現わしたものである。

大脳皮質血流は交感神経性刺激 (A・B) に対しては反応が不確かで、副交感神経性刺激 (C) には反応するが、より敏感なのは S・M 型刺激に対してであり、また血圧に対する依存性がきわめて大きい。これにかなり近いのが海馬および小脳の血流である。

扁桃核, 視床, 視床下部の血流は交感神経性α型減少, 副交感神経性増加を示し, S・M 型刺激に対してはかなり良く反応するが, 血圧に対する依存性は全くないか, 時には視床血流のように血圧下降時に増加, 上昇時に減少という逆向依存性を示す場合もあり, 前記の「皮質型」の反応とは際立った対照性がある。大脳核や脳幹部にこのタイプが多いので「皮質下型」と呼んでいる。尾状核の血流はこの中間であると思われる。

延髄および脊髄の血流はここに挙げた5種の刺激に対してはほぼ同程度に反応し「下位脳型」の反応に類別される。したがって脳循環の部位特異性は刺激の種類により「頸動脈型」と「椎骨・脳底動脈型」に, また「皮質型」, 「皮質下型」と「下位脳型」に大別できるように思われ, さらに個々に微妙な差を持つものと考えられる。

おわりに

脳循環研究のむずかしさは、形態学的、機能学的特異性の面から「脳」を使わなくては出来ないということである。本稿執筆中に入ったニュースによれば、ゲッティンゲン大学生理学教室で使用さ

れていたイヌとネコの多数が、ある熱心な動物愛護団体の手によって「解放」され、完成間近であった研究が失敗してしまったということである。それほどまでいかになくても“動物実験は麻酔下で”というのが最近の趨勢である。しかし脳循環研究に関していえば、このこともひとつの大きな問題となる。たとえば脳性代謝型作用因子の解明は麻酔下では行えないことは明らかである。また Rubia and Kolb<sup>10)</sup> の実験のように前肢の受動運動の情報を、小脳皮質前葉の活動電位で捉えることは除脳という処置で行えるとしても、同様の情報がさらに対側の大脳前頭葉に伝えられることをも知るための実験<sup>6b)</sup> は麻酔下では行えないものである。これらの点は脳循環研究にかかわるものの衆知を集めて対処していかななくてはならない問題であろう。

一方、脳循環の詳細を究め、これをヒトの健全な脳循環に役立たせるためには、脳循環の異常を適確に把握することが必要である。たとえば加齢や全身病に伴う脳循環の不全に対しては、その他の身体諸器官の循環に対する特異性を考慮する必要はあるが、脳循環の部位特異性にはそれほど留意する必要はないかも知れない。しかし、外傷、炎症、腫瘍、血管の破綻や塞栓等は局所的に生ずることがほとんどで、その際の循環障害とその処置にはとくに部位特異性が重視されなくてはならないと思う。

その意味で脳循環の特異性について、主として基礎的立場から述べた。この機会を与えて下さった会長の米沢教授、司会の労をお取りいただいた内田教授に深謝して擲筆する。

## 文 献

- 1) Kaplan, A. H. and Ford, D. H.: The Brain Vascular System., Elsevier, Amsterdam-London-New-York, p.230, 1966.
- 2) 相沢豊三: a) 脳の循環と機能, 中外医学社, 東京, p.255, 1964年. b) 脳循環とその臨床, 中外医学社, 東京, p.561, 1966年.
- 3) Holmes, R. L. and Wolstencroft, J. H.: Accessory sources of blood supply to the brain of the cat. *J. Physiol.* **148**: 93~107, 1970.
- 4) Heistad, D. D., Marcus, M. L., Said, S. I. and Gross, P. M.: Effect of acetylcholine and vasoactive intestinal peptide on cerebral blood flow. *Am. J. Physiol.* **239**: H73~80, 1980.
- 5) Sokoloff, L.: The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.* **11**: 1~85, 1959.
- 6) Hagihara, Y.: a) Effects of CDP-choline on the regional circulation in several organs, particularly in central nervous system., Abstract N° 593bis, 7th Internat. Pharmacol. Cong., 1978. b) Effects of drugs on the regional blood flow in cerebellar cortex. *Jap. J. Pharmacol.* **25**(Suppl.): 170p., 1975.
- 7) 萩原彌四郎: a) 脳循環改善薬. 薬局, **25**: 60~70, 1974. b) 熱電効果による組織血流測定法. 沖野 遙, 堀 原一, 本田西男 篇: 血流測定. 医学書院, 東京, 105~113頁, 1974年. c) 脳循環改善薬とは——基礎的立場から——. 脳卒中 **3**: 131~138, 1976. d) 脳循環改善薬の薬理作用. 薬局 **29**: 945~950, 1980. e) 微少循環動態からみた脳循環改善薬. 薬局 **35**: 35~39, 1984.
- 8) 坂本浩二: 抗脂血薬. 薬局 **25**: 513~517, 1974.
- 9) 五島雄一郎: 抗動脈硬化剤. 治療 **57**: 255~262, 1975.
- 10) Rubia, F. J. and Kolb, F. P.: Responses of cerebellar units to a passive movement in the decerebrate cat. *Exp. Brain Res.* **31**: 387~401, 1978.