

総説

脳循環における神経性因子の関与

佐渡島省三* 藤島正敏**

はじめに

脳の血流は主に4つの因子によって制御されている。1) 血中 CO_2 や O_2 の濃度, 細胞外の pH などの化学物質 (chemical stimuli), 2) 脳血管自動調節能 (autoregulation), 3) 脳代謝の亢進や低下に伴う血流変化 (metabolic factor), 4) 神経性因子, である。前三者については Lassen¹⁾ や Kontos²⁾ らの優れた総説に述べられている如く, それらには脳血流の調節に重要な作用があることが明らかにされている。一方脳の血管にも交感神経や副交感神経の終末, vasoactive intestinal peptide (VIP) や substance P などの neurotransmitter の存在が電顕組織学的あるいは組織化学的方法により示されているが (図1), その意義については議論のあるところである³⁾⁴⁾⁵⁾。又交感神経以外の神経では脳内の走行すら不明な点が多い。本稿では主として比較的多くの検討がなされている交感神経の脳循環に及ぼす

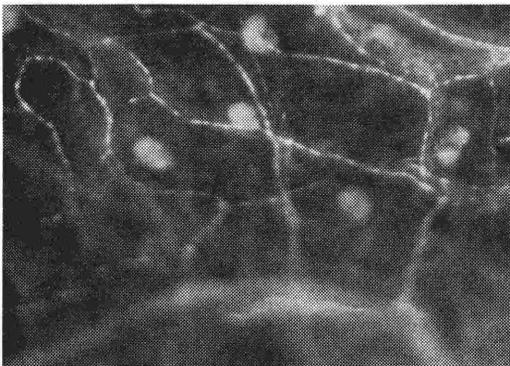


図1 脳底動脈での交感神経の走行, 網の目状に吻合しながら分布している。
(Glyoxylic acid による catecholamine 染色)

影響について述べることにする。

1. 脳血管の交感神経感受性

脳動脈は同側の上頸部神経節よりの交感神経線維の支配をうける。ウィルス輪や主幹動脈のみならず, 脳実質内の $15\sim 20\ \mu\text{m}$ の細小動脈にも神経終末が認められている。脳幹部や基底核付近の血管では両側の神経節よりの交叉する支配を受け, 完全な除神経のためには両側の神経節を切除する必要があり, また神経線維をもつ血管の頻度に脳の局所で差がみられるなどの特徴がある。頭頂葉や側頭葉の皮質, 視床の動脈では $60\sim 90\%$ に交感神経終末がみられるが, 後頭葉皮質, 小脳, 延髄ではわずかに $10\sim 30\%$ である⁵⁾⁶⁾。

もう一つの交感神経の起源として脳幹部の Locus caeruleus がある。これよりの神経線維終末は基底膜をはさんで動脈と接することより, 大きな血管の収縮などには関与していないと考えられる。Rennels ら⁷⁾は毛細血管の機能に働く可能性を示唆し, Raichle ら⁸⁾はこの神経が毛細血管の透過性 (特に水の) を調節するのではないかと述べているが, 未だ明らかな所見には乏しく今後の検討が必要である。

脳動脈と交感神経との関係で特に重要なことは, catecholamine に対する反応性が他の末梢動脈とは大きく異なっていることである。例えば家兎の脳底動脈は norepinephrine (NE) に対して, 股動脈に比し感度が約1000倍低く, 又 NE に対する最大収縮の程度も頭蓋外動脈に比し明らかに低い。β-stimulator である isoproterenol は α-adrenergic receptor を介して血管を収縮させ, phenylephrine の作用より強力である⁹⁾。これらのことは脳動脈の α-receptor は末梢動脈に比しはるかに感受性が低いことを示すものである。同

*九州大学医学部第二内科講師

** 同 教授

じように、血管壁を電氣的に刺激してもその収縮の程度は他臓器の動脈より低い。頸部神経節の切除や神経節 blocker の投与で、この電気刺激による収縮は強く抑制されるが、一方 α -receptor antagonist を作用させてもこの収縮は抑制をうけずむしろやや増強するのが認められる⁹⁾。このように交感神経終末一動脈平滑筋細胞の伝達は他臓器の動脈とは異なる所見が多く示されており、交感神経の影響をみる場合に常に考慮しておく必要がある。

2. 交感神経刺激と脳血流

交感神経線維や神経節を電氣的に 4~15 Hz で刺激しその影響を検討することは1970年の始めよりしばしば試みられた方法である⁸⁾¹⁰⁾。これは脳血管の神経を介する最大収縮をみるのにもっとも適した方法と考えられている。正常血圧の場合にはしかし、例えば皮膚や筋肉で認められる程の大きな収縮(血流減少)は得られない。又動物の種類によりその反応の程度に差があることも明らかにされてきた。同一の刺激では猿の脳血流がもっとも減少して約25%、ついで家兎の20%、犬や猿では3~5%の脳血流低下がみられるのみである¹¹⁾。部位別にみると、大脳皮質や尾状核などで、白質や視床などに比し神経刺激の影響が大である。又持続的に刺激を加えると、escape phenomenon という現象が生ずる¹⁰⁾¹²⁾。Sercombe ら¹³⁾は家兎を用い、尾状核では電気刺激開始値後には24%の血流低下がみられるのに、徐々に回復し、2分後には刺激中であるにもかかわらずもとの値にもどったことを報告し、Marcus ら¹²⁾も猿で、escape がおこるまでの時間に部位による差があるものの例えば白質では90秒以内に、灰白質では300秒以内に脳血流は刺激前の値に帰したことを観察している。神経活動の影響は急速にあらわれるが極めて一過性であることを示唆するものであろう。

頭蓋に開窓し、クモ膜下の血管径を測定することでどの大きさの血管が神経刺激により反応するかを検討することができる。Wei 又 Busija らは¹⁴⁾、100 μ をこえる比較的大きな動脈に反応性の収縮がみられるが、Doppler 法を用いての測定で血流速度は逆に増加することを認め、より小さい動脈は内圧の減少の為に拡張し末梢での血流を保

とうとする働きがあることを報告した。15~20 μ の縮小動脈にも交感神経が認められるが、電気刺激はそれらの血管を逆に開く場合があることを示すものである。

脳静脈にも又神経終末がみられるが、その刺激について得られる成績は一致したものではない。Rapela ら¹⁵⁾は交感神経刺激中に犬では静脈の流出量に何の影響もみられなかったとしたが、D'Alecy ら¹⁶⁾は同様の方法で80%近くの減少を観察している。この理由としては頭蓋内での、頭蓋内外の静脈の吻合の影響が大きく、どの部の静脈が収縮しているかによって、動脈系に比べ、より直接に血流量の差としてあらわれてくるものと思われる。脳静脈と交感神経の関係を検討するのは現在の所未だ非常に困難なことのようにである。

3. 血圧上昇時の脳血流と交感神経

正常血圧あるいは血圧が安定している状態では、交感神経は特に脳血流に影響を及ぼさない。このことはほぼ一致した所見と思われる。平均血圧(MAP)が160~200 mmHg まで急激に上昇すると自動調節能域の上限をこえ、血管壁は過進展し脳血流の増加が生ずる。1976年 Bill and Linder は¹⁷⁾猫を用い、MAP を150から170~310 mmHg に上昇させた時、交感神経を10~20 Hz で刺激しておけば脳血流の増加が抑制されることを報告した。血圧が急に上昇するような状態の時交感神経の活動が重要であることはその後 MacKenzie ら¹⁸⁾によっても示されている。Heistad and Marcus は¹⁹⁾同じく猫を用いて NE で昇圧し MAP が83→233 mmHg の時上頸部交感神経節を電氣的に刺激していた側の大脳半球皮質では、脳血流が28→58 ml/100 g/min の増加にとどまったのに対し、非刺激側では27→140 ml/100 g/min と約5倍の増加を認めた。さらに Busija ら²⁰⁾によって交感神経の影響は、自動調節能域内の血圧上昇時にもみられることが示された。MAP を83→133 mmHg とした時、非刺激側では血流が39→66 ml/100 g/min に増加したのに対し、刺激側ではこれが38→57 ml/100 g/min におさえられしかも昇圧前の血流値により早く回復したという。このことは自動調節能の存在にもかかわらず血圧の上昇が急であれば一過性ながら脳血流の増加がみられること、またその増加の抑制や基礎値

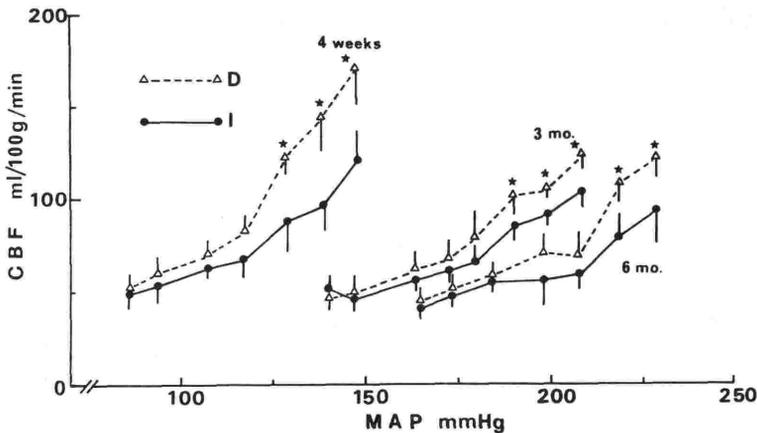


図2 上頸部交感神経節急性切除の脳血流自動調節能に及ぼす影響²³⁾

D : denervated hemisphere

I : innervated hemisphere

への復帰に交感神経刺激は重要な意味があることを示したものである。

何故血圧が上昇する時に、交感神経の効果がより強くあらわれるのはよくわかっていない。可能性として考えられているのは、1) 血管壁が受動的に伸展されると、逆に収縮しようとする反応が神経一筋(平滑筋)を通じて強くあらわれること、2) 伸展された血管壁から histamine が遊離し、これが平滑筋の感受性を高めること、3) 交感神経刺激が血管壁の弾性を低下させるため、血管壁の過伸展を防禦し血流の増加を抑える、などである⁵⁾。

4. 脳血流自動調節能と交感神経

脳動脈には他臓器の血管に比しより強い自動調節能がある。MAP が 50~150 mmHg の間では脳血流はほぼ 60 ml/100 g/min に保たれ高血圧ではその血圧域がより上方に推移する²¹⁾。1937年~1939年 Fog²²⁾ は猫のクモ膜下の動脈が血圧の変動に応じて収縮、拡張することを報告し、自動調節能の本質は動脈平滑筋細胞の血管内腔圧に対する反応 (Bayliss 効果) であるとした。近年ではこれに加えて血管周囲の水素イオンや adenosine などの化学物質や神経線維の関与などが示唆される成績も報告され、自動調節能の定義をやや広くする傾向にある。

交感神経の自動調節能に及ぼす影響を検討するためにおこなった我々の研究成績を述べる²³⁾。比較的若年の高血圧自然発症ラット (SHR) を用い

た。高血圧発症期にある SHR では交感神経の緊張が高く、そのことが高血圧の発症に強く関与していることが示されていて都合がよいと考えられたためである。生後4週から6ヶ月の SHR では基礎 MAP は 91 mmHg から 168 mmHg と有意に上昇がみられたが、基礎脳血流量には年令で大きな変化はなかった。手術的に上頸部交感神経節を摘出し、phenylephrine で段階的に昇圧しながら脳血流を測定した。血圧が上昇してもはじめは脳血流にはほとんど増加はみられない。基礎血流量の15~20%増加した血圧レベルに達すると、以後は血圧に伴って急速に脳血流も増加する傾向がみられた。この点を自動調節能の上限 (upper limit of autoregulation) とすると、神経節切除側では健側に比し4週令で約 20 mmHg、6ヶ月令で約 25 mmHg 低く、又その上限 (upper limit) をこえてからの脳血流の増加もより大となる所見が得られた(図2)。一方脱血することで血圧を下降させ、この時の自動調節能の下限 (lower limit) をみた成績では、神経節切除による影響はほとんどみられなかった。血圧が下れば反射的に交感神経系は賦活化され、筋肉や腎での血流量は減少する。しかし脳では、猿や猫を使用した実験で示されているが、除神経大脳半球と健側半球との間に、血圧下降中の脳血流や自動調節能下限域の血圧レベルに差は認められない⁵⁾。交感神経はその緊張 (tonus) により血圧上昇時の自動調節能さらに微小循環を保護する作用があると考えられる。

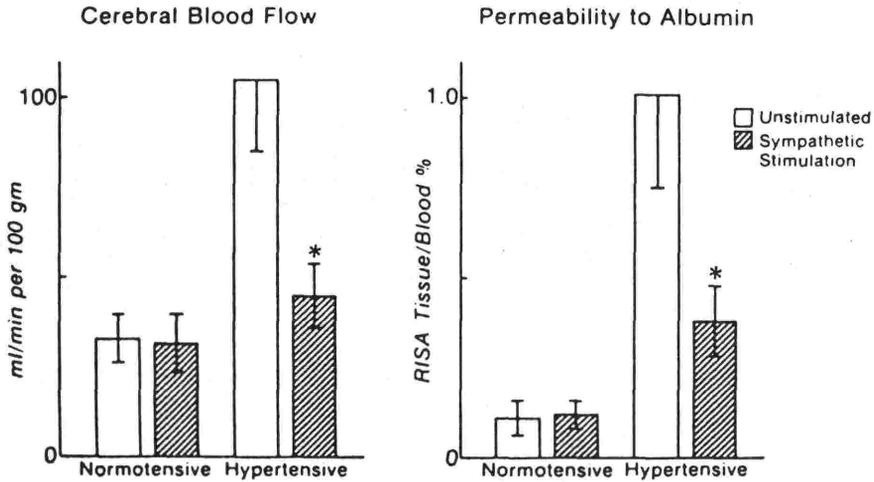


図3 急性昇圧時の脳血流およびアルブミンの血管外漏出¹⁹⁾。
交感神経を刺激することで、いずれも有意に低く抑えられている。

5. 血液・脳関門と交感神経

交感神経が血液・脳関門の機能に関与するとする成績がある。Grubb ら²⁴⁾は猿を用い、交感神経を刺激すれば水の通過が促進されるとしたが、Edvinsson ら²⁵⁾は逆にラットでは上頸部交感神経節を摘出すると inulin の脳へのとりこみが多くなることを観察している。前述した Locus caeruleus 由来の central noradrenergic pathway の刺激により水の透過性が増すことも Raichle により示されている⁸⁾。正常血圧下あるいは高血圧でも血圧が安定した状態では血液・脳関門は、形態学的に示されているように内皮細胞間にある tight junction と小胞(vesicle)の数が少ないことにより保たれていて、この機能に交感神経がどのような機序で影響を及ぼしているのかは不詳である。高度の高血圧あるいは自動調節能上限をこえての急性昇圧時の血液・脳関門の障害については、形態学的には horse radish peroxidase や ferritin などのトレーサーを用い、又より定量的には ¹³¹I-アルブミンやアルブミンと特異的に結合するエバンスブルー色素の血管外漏出を測定することでなされて来た。Johansson ら²⁶⁾は昇圧による脳血流の増加がアルブミンの透過性を増し、ラットで夜間交感神経の緊張が高まった状態では(ラットは夜行動物)、その漏出がおさえられるとした。Bill and Linder も¹⁷⁾交感神経の刺激により血圧の上昇時に脳血流の増加がおさえら

れ、血液・脳関門の障害の程度が軽いことを報告している。Heistad and Marcus¹⁹⁾も MAP が 83 mmHg から 223 mmHg に上昇した時交感神経刺激側の脳半球では脳血流又 ¹³¹I-アルブミン漏出とも非刺激側に比し半分以下に抑制されることを見た(図3)。これらの成績は、交感神経には血液・脳関門の機能を防禦する作用があり、その機序の一つは昇圧時血管をより強く収縮させ、このことで脳血流の増加をおさえることにあると思われる。

6. 交感神経の trophic effect

末梢神経を切断すると、その支配をうける筋肉などの萎縮をもたらすことが知られていて、これは神経の trophic effect と呼ばれる。Mendez ら²⁷⁾や Luco and Luco²⁸⁾は交感神経にも同様の作用があり、骨格筋だけでなく、平滑筋にも機能的又形態学的影響を及ぼしていることを示した。血管平滑筋細胞との関係についての検討がはじめられたのはしかし、ごく最近の事である。Bevan and Tsuru²⁹⁾は生後3~4週の家兎の上頸部交感神経節を切除したところ、2週間後には同側の耳動脈平滑筋細胞の ³H-thymidine のとりこみが低下し、3ヶ月後では動脈壁特に中膜が薄くなり、血管の重量も軽く、弾性、伸展性はともに低下することを報告した。Hart らは同様の観察を脳動脈で試みた。生後4週目に stroke-prone SHR の上頸部交感神経節を切除したところ、血

庄の上昇に伴う平滑筋細胞の反応性肥大増生が障害されていることを見、交感神経は脳動脈にも trophic な作用を及ぼすことを示した。

我々も stroke-prone SHR を用いて検討した³⁰⁾。生後4週間目に上頸部交感神経節を切除し、生理食塩水を飲料水としてあたえ脳血管病変の発生頻度をみると、20匹中17匹には交感神経切除側のみ病変が形成されていた。又同側の動脈壁/内腔比は健側に比し特に 80 μm 以下で有意に小さく、又 phenylephrine で MAP を 190→235 mmHg に急速にあげた場合、脳血流は神経節切除側では32%増加したのに対し、健側では19%にとどまった。Mueller らは又慢性交感神経切除半球で昇圧時に ¹³¹I-アルブミンの透過性が増大することを示している。血管壁の肥厚は内庄の上昇により強く反応するし、又血管壁にかかる張力を小さくする (tension \propto 内庄 \times 半径)。このように交感神経はその trophic な作用によっても脳の微小循環を防禦する作用があると思われる。

7. 副交感神経や他の神経伝達物質

脳の血管にも副交感神経の終末がある。Acetylcholine esterase (AChE) を組織化学的に染色したり、又電頭的にも確かめられ特に穿通枝動脈に密度が高いことが知られている。血管が拡張する時に何らかの働きをすると考えられているが未だ不明のままである。頭蓋外より頭蓋内に侵入する走行が明らかでないことより III, V, VII, IX 脳神経を刺激し又切断することで脳血流の変化が検討されているが結果は未だ確定的ではない。hypoxia や hypercapnia の際の血管拡張にも直接の関与はしていないようである。近年 Heistad ら³¹⁾は ACh (10 $\mu\text{g}/\text{min}$) を家兎の内頸動脈に注入すると脳血流が2倍に増加するのを観察した。局所的にでも Ach が高濃度になる状態になれば血管は拡張することを示したもので、今後実験条件や実験動物の選択によりその生理的な意味を解明してゆく必要がある。

Substance P は1931年 von Euler and Gaddum がウマの脳と消化管より抽出し最初の脳-腸管ペプチド (brain-gut peptide) として登場した³²⁾。その後証明された20種以上のペプチドが neurotransmitter あるいは modulator としての作用をもつと考えられている。このうちで substance P

と vasoactive intestinal peptide (VIP) が脳の血管壁にも証明され、その作用についての検討がすすめられている。VIP を局所的に投与し、又内頸動脈より注入すると血管拡張さらに脳血流の増加をもたらす³¹⁾。Prostaglandin F_{2 α} による血管の収縮を VIP は最大50%制御し、その作用は atropine, cimetidine, propranolol などにより阻害されることはない。又 substance P も同様の条件下で収縮を約20%抑制している³⁾。このようにほとんどのペプチドが血管拡張作用をもっていると予想されているが、それがもっとも効果的に作動するのはどのような状態かは明らかでない。脳代謝との関係も含め今後の課題は多い。

おわりに

脳循環に及ぼす神経性因子について述べた。脳血流が主として脳代謝や血管壁の自動調節能により制御されていることに疑問はないが、種々の病的状態では神経あるいは neuropeptide が脳血管の反応性を高め、特に末梢循環を防禦する作用があると思われる。

文 献

- 1) Lassen, N. A.: Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 34 : 749-760, 1974.
- 2) Kontos, H. A.: Mechanisms of regulation of the cerebral microcirculation. *Current Concepts of cerebrovascular disease. Stroke* 10 : 7-12, 1975.
- 3) Heistad, D. D., Marcus, M. L.: Evidence that neural mechanisms do not have important effects of cerebral blood flow. *Circ Res* 42 : 295-302, 1978.
- 4) Purves, M. J.: Do vasomotor nerves significantly regulate cerebral blood flow? *Circ Res* 43 : 485-493, 1978.
- 5) Busija, D. W., Sadoshima, S., Marcus, M. L., Heistad, D. D.: Functional significance of sympathetic innervation of cerebral vessels: Can the issue now be resolved? Kalsner, S. ed.: *Trends in autonomic pharmacology vol. 2* Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, pp. 187-204, 1982.
- 6) 鈴木則宏, 後藤文男, 厚東篤生, 森田陽子, 千田龍吉: 脳血管の自律神経支配に関する研究. *脳卒中* 5 : 99-109, 1983.
- 7) Rennels, M. G., Forbes, M. S., Anders, J. J., Nelson, E.: Innervation of the microcirculation in the central nervous system and other tissues. Owman, C., Edvinsson, L. ed.: *Neurogenic control of the brain circulation*. Pergamon, Oxford, pp. 91-104, 1977.
- 8) Raichle, M. E., Hartmen, B. K., Eichling, J. D.,

- Sharpe, L. G.: Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc. Nat Acad Sci USA* **72**: 3726-3730, 1975.
- 9) Lee, T. J. E., Su, C., Bevan, J. A.: Neurogenic sympathetic vasoconstriction of the rabbit basilar artery. *Circ Res* **39**: 120-126, 1976.
 - 10) 植松大輔: 頸部交感神経刺激に対する脳軟膜血管および脳実質内血管の反応の比較. *脳卒中* **6**: 208-215, 1984.
 - 11) Heistad, D. D., Marcus, M. L., Gross, P. M.: Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. *Am J Physiol* **235**: H544-H552, 1978.
 - 12) Marcus, M. L., Gross, P. M., Heistad, D. D.: Temporal and regional characteristics of cerebral vascular responses to sympathetic nerves stimulation. *Circulation* **58**: 1168, 1979.
 - 13) Sercombe, R., Lacombe, P., Aubineau, P., Mano, H., Pinard, E., Reyneier-Rebuffel, A. M., Sylaz, J.: Is there an active mechanism limiting the influence of the sympathetic system on the cerebral vascular bed? *Brain Res* **164**: 81-102, 1979.
 - 14) Busija, D. W., Marcus, M. L., Heistad, D. D.: Pial artery diameter and blood flow velocity during sympathetic stimulation in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* **2**: 363-367, 1982.
 - 15) Rapela, C. E., Green, H. D., Denison, A. B. Jr: Baroreceptor reflexes and autoregulation of cerebral blood flow in dogs. *Circ Res* **21**: 559-568, 1967.
 - 16) D'Alecy, L. G., Feigl, D. O.: Sympathetic control of cerebral blood flow in dogs. *Circ Res* **31**: 267-283, 1972.
 - 17) Bill, A., Linder, J.: Sympathetic control of cerebral blood flow in acute arterial hypertension. *Acta Physiol Scand* **96**: 114-121, 1976.
 - 18) Mackenzie, E. T., McGeorge, A. P., Graham, P. I., Fitch, W., Edvinsson, L., Harper, A. M.: Effects of increasing arterial pressure on cerebral blood flow in the baboon. *Pflügers Arch* **378**: 189-195, 1979.
 - 19) Heistad, D., Marcus, M. L.: Effects of sympathetic stimulation on permeability on the blood-brain barrier to albumin during acute hypertension in cats. *Circ Res* **45**: 331-338, 1979.
 - 20) Busija, D. W., Heistad, D. D., Marcus, M. L.: Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels during acute, moderate increases in arterial pressure in dogs and cats. *Circ Res* **46**: 696-702, 1980.
 - 21) 佐渡島省三, 藤島正敏: 高血圧と脳循環. *臨床医* **8**: 88-90, 1982.
 - 22) Fog, M.: Cerebral circulation II: Reaction of pial arteries to increase in blood pressure. *Arch Neurol Psychiat* **41**: 260-268, 1939.
 - 23) 佐渡島省三, 吉田富士雄, 井林雪郎, 藤島正敏: 高血圧発症時の脳血流自動調節能と頸部交感神経——神経節切除の影響——. *かなえ医学助成金・受賞者研究集録集* Vol. 10, 1984, 投稿中.
 - 24) Grubb, R. L., Raichle, M. E., Eichling, J. O.: Peripheral sympathetic regulation of brain water permeability. *Brain Res* **144**: 204-207, 1978.
 - 25) Edvinsson, L., Hardebo, J. E., Owman, C.: Role of perivascular sympathetic nerves in autoregulation of cerebral blood flow and in blood-brain barrier functions. *Acta Neurol Scand* **56**: 50-51, 1977.
 - 26) Johansson, B., Olsson, Li., Olsson, Y., Klatzo, I.: The effects of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers. *Acta Neuropathol* **16**: 117-124, 1970.
 - 27) Mendez, J., Aranda, L. C., Laco, J. V.: Antifibrillary effect of adrenergic fibers on denervated striated muscles. *J Neurophysiol* **33**: 882-890, 1970.
 - 28) Luco, C. F., Luco, J. V.: Sympathetic effects on fibrillary activity of denervated striated muscles. *J Neurophysiol* **34**: 1066-1071, 1971.
 - 29) Bevan, R. D., Tsuru, H.: Functional and structural changes in the rabbit ear artery after sympathetic denervation. *Circ Res* **49**: 478-485, 1981.
 - 30) Sadoshima, S., Busija, D. W., Heistad, D. D.: Mechanisms of protection against stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* **244**: H406-412, 1983.
 - 31) Heistad, D. D., Marcus, M. L., Said, S. I., Gross, P. M.: Effect of acetylcholine and vasoactive intestinal peptide on cerebral blood flow. *Am J Physiol* **239**: H73-H80, 1980.
 - 32) Chan Palay, V.: Innervation of cerebral blood vessels by norepinephrine, indoleamine, substance P, and neurotensin fibers and the leptomenigeal indoleamine axons. Owman, C, and Edvinsson, L, ed: Neurogenic control of the brain circulation. Pergamin, Oxford, pp. 39-54, 1977.