

原 著

血圧変動時間からみた脳循環と 大脳皮質組織酸素分圧の自己調節能

百田 義弘*, 小谷 順一郎*
安留 輝之*, 上田 裕*

要 旨

ラットを用いて、体動脈圧を変動させた際の動脈圧—局所脳血流量関係と動脈圧—脳組織酸素分圧関係について、血圧変動速度の面から検討を加えた。その結果、局所脳血流量、脳組織酸素分圧とも血圧変動に対する自己調節能を有するものの、昇圧時には脳組織酸素分圧より局所脳血流量が、降圧時には局所脳血流量より脳組織酸素分圧が、より大きく単位時間あたりの血圧変動量に依存して変化した。すなわち、急峻な血圧下降時には、脳酸素摂取率が増加する misery perfusion の病態を示唆する所見を得たことから、血圧変動速度によっては脳代謝予備能に影響を与えることが推察された。

緒 言

脳灌流圧の変動に対し、脳血流量を一定に保持しようとする自己調節能の存在はよく知られているが¹⁻³⁾、脳の組織酸素分圧に関しても brain oxygen autoregulation と称されるように、脳のエネルギー代謝を維持する働きがある⁴⁾。これらの自己調節能を評価する場合、体血圧変動量との関係をみるのが一般的で、「ある血圧変動域における恒常性の保持」という形で表現される。しかし、脳循環自己調節能の成り立ちを時間的に論じた報告は少なく、血圧変動速度との関連については不明な点が多い。

そこで今回は、実験的に動脈圧を任意に変動さ

せた場合の局所脳血流量 (r-CBF) および脳組織酸素分圧 (Pto₂) の自己調節能作動範囲を検討し、さらに、血圧変動速度と r-CBF および Pto₂ の相互関係を検討することで脳循環自己調節能の様式を探った。

方 法

実験動物には、7—9 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラット (体重 220—330 g) を用いた。ペントバルビタール 50 mg/kg を腹腔内に投与し、気管切開施行後、小動物用人工呼吸器に接続して調節呼吸を行い、笑気 50 %、酸素 50 %、セボフルラン (0.5—1.0 %) で麻酔を維持した。左大腿静脈に 24G テフロンカテーテルを挿入し、臭化パンクロニウムを混合 (0.04 mg/ml) した乳酸加リンゲル液を持続的に注入 (12 ml/kg/min) し、実験動物の不動化を図った。右大腿動脈に 24G テフロンカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー (P23XL, Spectramed, USA) に接続して連続的に平均動脈圧 (MAP) をモニターし、さらに、動脈血ガス分析 (ABL505, Radiometer, Denmark) のための血液採取用および脱血用ルートとして利用した。脳定位固定装置に固定後、右側頭頂部を歯科用ドリルを用いて開頭し、硬膜上に設置したレーザー血流計 (ALF2100, Advance, USA) を用いて r-CBF を連続記録した。測定値は、対照値を 100 % として % 変化率で表わした。Pto₂ は、ポーラログラフィー法を応用した P_O₂ 測定装置 (POG203, Unique Medical) を用いて連続測定した。Pto₂ 電極はガス透過性のテフロンチューブ内に関電極と不関電極とを封入したクラークタイ

*大阪歯科大学歯科麻酔学講座

ブのものを用いた。これをあらかじめ蒸留水へ浸し、空気で飽和させ150 mmHg に設定した後、右側大脳皮質内に約 2 mm の深さまで挿入した。体温は、直腸温を連続測定し、ヒーティングパッドを用いて37.0–38.0℃に保った。さらに、硬膜上に脳温測定用プローベ (PTE-101, Unique Medical) を設置し、37.5℃前後になるよう電熱加温装置を用いて脳温を調節した。実験中は、適宜、血液ガス分析を行い、normocapnia を保つよう換気条件を設定した。

各パラメーターが安定した後、各値を対照値とし、昇圧群と降圧群に分けて実験を行った。昇圧群はフェニレフリン (n = 9) を、降圧群はトリメタファン (n = 20) をシリンジポンプ (201-B, Atom) を用いて大腿静脈より持続投与した。投与量は、モニター上で MAP が明瞭に昇降圧反応を示す量としたので、前者は0.01–0.04 mg/kg/min、後者は0.80–1.40 mg/kg/min の範囲内で任意に設定し、血圧が最大変化に達し、それ以上変化しない時点で薬物投与を中止した。さらに、これらの群とは別に、極度の低血圧状態を作る目的で大腿動脈より 1 ml ずつ断続的に脱血を行い、MAP が約 30 mmHg に達するまで操作を続ける脱血群 (n = 6) も作製した。以上の方法で得られた MAP, r-CBF, Pto₂ の変動値から次のような検討を行った。すなわち、(1)MAP, r-CBF, Pto₂ の時間的推移、(2)r-CBF および Pto₂ の自己調節能の作動範囲、(3)MAP 変動速度と r-CBF および Pto₂ の関係、の 3 項目とした。(1)は、同時記録した 3 つのパラメーターの変動を、昇圧時と降圧時に分け経時的に観察することで、(2)は、各実験動物ごとに autoregulation curve を描くことで、さらに、(3)は、MAP の最大変動量をそれに要した時間で除して MAP 変動速度を求め、MAP が最大変化を示した時点での r-CBF 変動率および Pto₂ 変動率との関係を検討した。

なお、実験中、血液ガス分析で異常を認めたとのや、血流計プローベおよび Pto₂ 電極の装着が不備であったデータは研究より除外した。測定値は、平均値±標準誤差で表し、統計学的検定は、一元配置分散分析 (ANOVA followed by Fisher's PLSD test) を用いて行い、P < 0.05 を有意差ありとした。さらに、相関関係の検討は、一回帰分析を行い、直線の有意性は P < 0.05 とした。

結 果

Fig. 1 に各群の経時的な MAP 変化を示す。フェニレフリンおよびトリメタファン投与前は、それぞれ129.9±4.6 mmHg, 128.3±3.6 mmHg, 脱血前は140.0±8.7 mmHg であり各対照値間には有意差はなかった。昇圧群は、フェニレフリン投与 1 分後より上昇し、3 分後には177.2±4.6 mmHg とピーク値に達した。この時点で薬物投与を中止したが、10分後には129.6±3.1 mmHg と対照値まで低下した。降圧群では、トリメタファン投与 1 分後より低下し、4 分後に最大変化を示し74.9±4.3 mmHg となった。薬物投与中止後は上昇し、10分後には118.5±2.8 mmHg と対照値に復した。脱血群では、操作 2 分後より低下を認め、9 分後には25.8±2.2 mmHg に達した。

r-CBF および Pto₂ の経時変化を Fig. 2 に示す。昇圧群では、r-CBF は 2 分後、Pto₂ は 3 分後より有意に上昇し、r-CBF は、4 分後に126.4±37.0%、Pto₂ は、6 分後に52.2±15.7 mmHg とピーク値に達し、薬物投与を中止すると対照値まで低下した。トリメタファン投与では、r-CBF の変動は僅かであり、対照値と有意差はみられなかったが、Pto₂ は低下し、5 分後に22.0±6.3 mmHg と最低値に達した。一方、脱血群では、r-CBF は、操作後 4 分まで有意差がなかったが、以後は低下し 9 分後には46.8±45.6% に達した。Pto₂ も 3 分までは有意差がなかったが、以後は低下し、9 分後には19.4±3.8 mmHg となった。

各動物における MAP-r-CBF 関係、MAP-Pto₂ 関

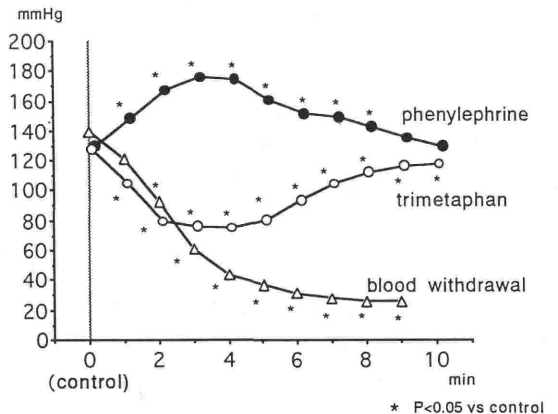


Fig. 1 MAP の経時変化

係を求め曲線を作成すると、r-CBF, Pto₂ともに血圧変化に影響を受けない自己調節能の存在が観察され、さらに、全体としても Pto₂曲線は、r-CBF 曲線に比べ右方にシフトする傾向がみられた (Fig. 3).

MAP 変動速度と r-CBF および Pto₂の各関係は、降圧時には、血圧低下速度が大きくなるにしたがい Pto₂変動率も大きく低下し、正の相関関係 ($Y = 38.4X - 3.4$, $r = 0.54$, $n = 26$, $P < 0.01$) を認めた。r-CBF 変動率も血圧低下速度の増加に

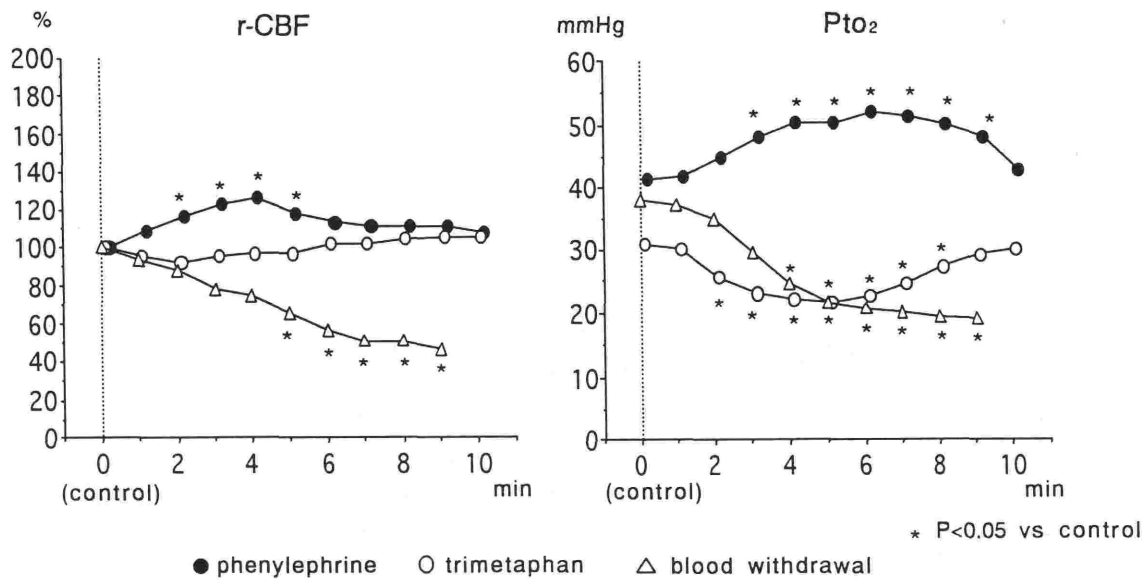


Fig. 2 r-CBF, Pto₂の経時的変化

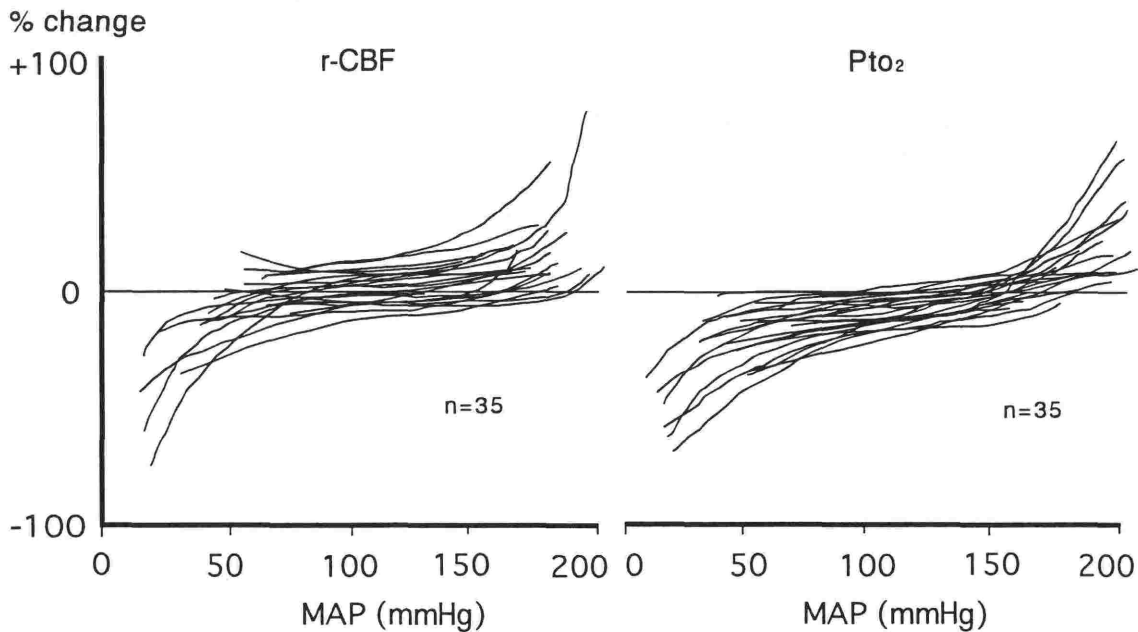


Fig. 3 MAP と r-CBF, Pto₂関係

伴い低下傾向を示したが相関関係は認められなかった。一方、昇圧時では、血圧上昇速度の増加に伴い r-CBF 変動率は増加を示し正の相関関係 ($Y = 384.6X - 86.5$, $r = 0.71$, $n = 9$, $P < 0.05$) を認めたが、 P_{tO_2} 変動率との間には相関関係は認められなかった (Fig. 4)。

考 察

脳循環の自己調節能の機序に関しては、筋原性調節をはじめ、化学的調節、神経性調節などにより脳血管径は脳灌流圧に依存して変化するといわれている。しかし、脳内の血管径の大小によりその態度は異なり、灌流圧の変化に対して必ずしも均一な反応を示すことなく脳血流量は段階的に変化するともいわれ⁵⁾、急激な脳灌流圧の変化によっては、これらの調節機構に影響を及ぼす可能性がある。 P_{tO_2} に関しても、酸素運搬能構成要因や組織代謝に影響を受けることなく恒常性を保持する調節機構が存在するといわれているが⁶⁾、脳灌流圧変化が極めて動的な状況下では組織 oxygenation に影響する可能性も否定できない。したがって、血圧変動の絶対値だけでなく、変動様式、とりわけ時間因子を加味した血圧変動速度と

自己調節能の関連を検討することは重要である。

本実験における r-CBF, P_{tO_2} 変化を、時間因子を考慮せずに血圧変動の絶対値の面からのみ検討すると、降圧時には、r-CBF より P_{tO_2} が早く低下し始めるが、昇圧時には、逆に P_{tO_2} より r-CBF が早く上昇し始める、という2点に要約できる。すなわち自己調節能の作動域は、r-CBF に比べ P_{tO_2} では右方にシフトする傾向がみられた。このように、降圧時と昇圧時に r-CBF, P_{tO_2} 間で反応態度に差が生じる一因として、使用薬剤の作用も考えられるが、フェニレフリン、トリメタファンは脳血管に対する直接作用が少ないといわれていることから^{7,8)}、この現象は脳灌流圧に対する普遍的な反応といえよう。

P_{tO_2} は、脳血流量の変化に一致して変動するといわれている⁴⁾。Kontos らは⁵⁾、自己調節能上限の break through 直前では径の小さい脳血管が拡張し、その後、比較的太い血管が拡張するという二相性の反応を観察しているが、今回、昇圧群の MAP と P_{tO_2} の各ピーク値に時間的ずれが生じたことは、彼らがいうように脳血管が段階的な変化を来し、血流に依存して P_{tO_2} が変動したのかもしれない。一方、降圧時における P_{tO_2} の変化に

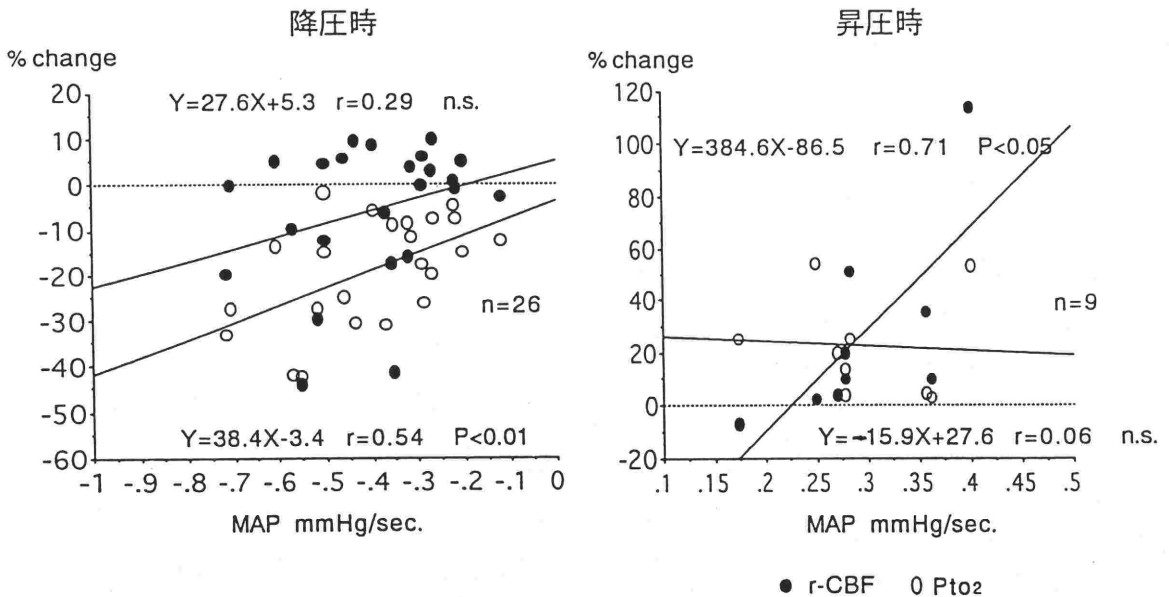


Fig. 4 単位時間あたりの MAP 変動量と r-CBF, P_{tO_2} 各変動率の関係

については、昇圧時と異なり血流より血圧変動に依存する傾向がみられた。脱血中の血液ガスを測定していないので、急峻な Pto₂の低下が肺内シャント率の増加による Pao₂低下に起因したものであるが、体循環血液量の40%急速脱血では、静脈血酸素含量の低下を認めたものの Pao₂, Paco₂, pH には変化はみられなかったという報告もあり⁶⁾、今回のように極めて短時間の降圧操作では Pao₂の影響は少ないと考えられる。

次に、本研究の視点である血圧変動速度に関しては、すでに Barzó ら⁹⁾が、MAP が急速に変化した場合 (0.35 mmHg/sec) には自己調節機構が障害され脳血流量は MAP に依存して変動すると報告し、変動速度の重要性を指摘している。この点について、我々と同様にフェニレフリン投与でラット脳血流量の反応を検討した Sokrab ら¹⁰⁾の報告によると、6-12 μg/kg/min で投与した際、MAP は160-180 mmHg に上昇し、脳内の各部位で僅かに脳血流量の増加を認めたが薬剤投与前値と比較し有意差はなかったと述べている。本実験でも、MAP の最大変化量は彼らの結果と同じであったが、r-CBF は有意に上昇した。この事実は、今回の投与量が10-40 μg/kg/min と高濃度なため血圧変動が速く、反応性の脳血管収縮が不全であったことが推察される。

そこで、血圧変動速度と r-CBF, Pto₂変動率との関係について検討した結果、自己調節能作動域にかかわらず、降圧時には Pto₂が、昇圧時には r-CBF が血圧変動速度に大きく依存して変動した。この現象は、Pto₂の自己調節能の作動域が、r-CBF よりも右方にシフトするという時間因子を考慮せずに検討した結果とも質的に異なるものでない。自己調節能の下限を越え脳血流量が減少した場合、脳組織酸素消費量に比べ酸素供給量が正常のバランスより低くなるため、脳酸素摂取率が異常に亢進し misery perfusion の病態¹¹⁾を来すといわれている。今回の結果からも、血圧変動速度によっては同様の病態を呈することが考えられ、脳循環代謝障害の要因として血圧変動速度が強く関与していることが推察される。

結 語

1. ラットにおける MAP-r-CBF 関係, MAP-Pto₂ 関係について検討した結果、両者とも自己調節能の存在が観察されたが、Pto₂曲線は、r-CBF 曲線に比べ右方にシフトする傾向がみられた。
2. 降圧時には Pto₂が、昇圧時には r-CBF が、単位時間あたりの MAP 変動量によって影響される傾向が認められ、脳循環代謝障害の要因として血圧変動速度が関与していることが推察された。

本論文の要旨は、第16回日本循環制御医学会総会 (1995年、京都市) で発表した。

文 献

- 1) 後藤文男: 脳循環の神経性調節. 脳卒中 1: 303-312, 1979
- 2) Hauerberg J, Juhler M: Cerebral blood flow autoregulation in acute intracranial hypertension. J Cereb Blood Flow Metab 14: 519-525, 1994
- 3) 松下幸司, 栗山良紘, 澤田 徹: ショックと脳循環. 呼と循 40: 227-232, 1992
- 4) Bicher HI: Brain oxygen autoregulation: A protective reflex to hypoxia?. Microvascular Res 8: 291-313, 1974
- 5) Kontos HA, Wei EP, Navary RM, et al: Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. Am J Physiol 234: H371-H383, 1978
- 6) 青木 彰: 脱血 shock 時における脳組織ガスの実験的研究. 麻酔 XXVI: 980-994, 1977
- 7) Smith AL, Wollman H: Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. Anesthesiology 36: 378-400, 1972
- 8) Larsen B, Lassen NA: Regulation of cerebral blood flow in health and disease. Adv Neurol 25: 7-22, 1979
- 9) Barzó P, Bari F, Dóczy T, et al: Significance of the rate of systemic change in blood pressure on the short-term autoregulatory response in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Neurosurgery 32: 611-618, 1993
- 10) Sokrab TE, Johansson BB: Regional cerebral blood flow in acute hypertension induced by adrenaline, noradrenaline and phenylephrine in the conscious rat. Acta Physiol Scand 137: 101-105, 1989
- 11) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al: Reversal of focal "Misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵⁰ positron emission tomography. Stroke 12: 454-459, 1981

Effects of Systemic Blood Pressure on the Cerebral Circulation and Tissue Oxygen Autoregulation

Yoshihiro Momota, Junichiro Kotani, Teruyuki Yasutome,
and Yutaka Ueda

Department of Anesthesiology, Osaka Dental University, Osaka, Japan

Mean arterial blood pressure (MAP) -regional cerebral blood flow (r-CBF) relationship and MAP-brain tissue partial oxygen pressure (Pto₂) relationship were evaluated accompanying changes in systemic arterial blood pressure in rats. Systemic arterial blood pressure was increased by infusion of phenylephrine and decreased by infusion of trimetaphan or blood withdrawal. Both r-CBF and Pto₂ had the ability of autoregulation against changes in blood pressure, but, when blood pres-

sure was increasing, changes in r-CBF rather than Pto₂, and when blood pressure was decreasing, those in Pto₂ rather than r-CBF, were more dependent on changes in blood pressure during a unit time period. When blood pressure was decreasing rapidly, findings suggestive of misery perfusion, in which the brain oxygen uptake rate is increased, were obtained. Therefore, the blood pressure change rate is considered to affect the cerebral metabolic reserve.

Key Words : Autoregulation, Cerebral blood flow, Misery perfusion, Brain tissue partial oxygen pressure, Cerebral circulation.

(Circ Cont 17 : 44~49, 1996)