

# 椎骨脳底動脈循環障害時の循環動態と 病態生理に関する基礎的研究

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

村井孝行

## FUNDAMENTAL STUDIES OF THE HEMODYNAMICS AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISM IN VERTEBROBASILAR ARTERY DISORDERS

TKAYUKI MURAI

*Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University*

Received October 24, 1997

*Abstract*: The rheological dynamic of a simulation model of the vertebrobasilar system (VBS), which was made of silicole, were investigated using the ultrasonic and laser Doppler method. The vestibular function in rats with VBS disorders was measured by an autoradiographic technique. Morphological ischemic changes were assessed by immunohistochemical observations.

1. With unilateral vertebral artery (VA) disorders, the rheological dynamics of the basilar artery (BA) developed a turbulent flow with back flow to the ipsilateral VA duct and flow velocity of the ipsilateral VA duct was more slow than the contralateral.

2. With unilateral VA disorders, the flow volume of the anterior inferior cerebellar artery duct on the side of the disorder was a decrease to below about 70 % of that on the opposite side. This fact was supported by the velocity distribution of the BA duct.

3. From immunohistochemical studies of Microtubule-associated protein 2 (MAP 2), the loss of MAP 2 reaction was remarkably seen more in dendrite and soma of the vestibular nucleus (VN) than in the cochlear nucleus (CN) by BA trap occlusion for 30 minutes.

4. Occluding the unilateral VA for 30 minutes, loss of MAP 2 reaction was remarkable in dendrite and soma of the ipsilateral VN. When hypotension was more added to animals, loss of staining of only dendrites in the ipsilateral VN was more marked. But a clear loss of staining in the bilateral CN was not detected.

5. Following water irrigation (0°C) for 45 minutes, the glucose metabolism in the ipsilateral VN predominated by an autoradiographic technique and that in the contralateral VN of rats with unilateral VA occlusion predominated. with the addition of hypotension, that in the contralateral VN predominated still more.

6. These results suggest that the VBS disorders may tend to cause symptoms such as vertigo and equilibrium dysfunction.

### Index Terms

vertebrobasilar system, hemodynamics, function

---

## はじめに

臨床的に、以前から椎骨脳底動脈系(以下略す VBS)の循環障害により、めまいや平衡障害をおこすことはよく知られたことであり<sup>1-3)</sup>、椎骨脳底動脈循環不全症(以下略す VBI)はその代表である。過去に、松永<sup>4)</sup>らはガラス管を用いた VBS のモデル実験でその循環動態を流体力学的に検討し、一側の椎骨動脈(以下略す VA)に障害があると、障害側の VA、脳底動脈(以下略す BA)、側枝である前下小脳動脈(以下略す AICA)、後下小脳動脈(以下略す PICA)、前脊髄動脈に様々な循環動態変化を引きおこし、めまい疾患と VBS の循環障害との深い関係を報告している。

また、最近の簡便かつ非侵襲的に施行できる神経画像技術などにより天幕下微小病変の評価、VBS の血管形態の評価、VBS の循環動態の評価が可能となり<sup>5-7)</sup>、VBI の診断の確実性が増してきている。ことに、その症状が難聴をとまわずめまい単独であることもそう稀なことではないという報告もみられる<sup>8)</sup>。しかし、この VBS の領域における循環動態や病態生理に関しての詳細は未だ解決されるに至っていないのが現状である。

そこで今回、VBS に循環障害が生じた場合どのような循環動態の変化がおこり、そしてそれが実際に VBS の灌流領域にどのような影響を及ぼし、めまいや平衡障害を引きおこしているのかという病態生理を解明するため、まず第一に生体では測定しえない詳細な VBS の循環動態を流体力学的に測定すること、第二に VBS の灌流領域である前庭神経核(以下略す VN)、蝸牛神経核(以下略す CN)において各々の神経細胞自体に傷害性の差異が存在するのかということ、第三に一側の VA に障害が存在すると VN、CN にどのような形態学的変化や機能的変化を生じさせるのかということを検討する目的で、シリコン製 VBS モデルチューブおよび VBS 虚血モデル動物を用いて実験を行い若干の結果を得たので報告する。

## 実験方法

### I. シリコン製シミュレーションモデルを用いた VBS 循環動態の検討

VBS モデルチューブは、生体の血管壁の弾性、拍動性を考慮しシリコンで作製、一側の VA 管の管内径をもう一方の VA 管の管内径の半分とし、VBS の側枝(AICA、PICA、前脊髄動脈)の分岐形態はヒトにおいて最も多いとされる形態<sup>9)</sup>を採用した(Fig. 1)。生体と同様の拍動流で検討するため、人工心肺用ポンプによる閉鎖循環回

路とし、ポンプの回転数を 50、70 回転/分とした。健康成人 54 名の血液粘度を測定した結果(4.543 centi Poise  $\pm$  0.625 : means  $\pm$  SD, 37°C  $\cdot$  10 rpm)から、流体粘度を 4.380 centi Poise(85%グリセリン:生理食塩水:脂肪乳剤=6:4:0.1)とした。この様な条件のもと以下の項目に関し検討を加えた。また、狭窄側 VA 管に閉塞を加えた場合にも(Fig. 1,  $\times$ 印)同様に検討を加えた。

#### 1. AICA 管、PICA 管の循環動態

AICA 管、PICA 管の流量を、各々直接 10 ml を採取するのに要する時間を実測し算出した。また、AICA 管について非狭窄 VA 管側の AICA 管実測流量に対する狭窄 VA 管側の流量比、PICA 管については狭窄 VA 管側の PICA 管実測流量に対する非狭窄 VA 管側の流量比についても各々検討を加えた。

#### 2. VA 管の循環動態

Ultrasonic Doppler 法(林電気製 DFM-4500)で、Fig. 1 の  $\circ$ 印における VA 管の流速を測定した。測定時に、probe を VA 管の管壁を圧迫しないように設置した。同一条件下において各々 10 回測定しその平均値を VA 管の平均流速(MFV, cm/s)とした。この MFV を用いて VA 管の左右差指数(laterality index : L. I., %)を、算出式((非狭窄 VA 管 MFV - 狭窄 VA 管 MFV)/(非狭窄 VA 管 MFV + 狭窄 VA 管 MFV)  $\times$  100)により求めた。

#### 3. BA 管の循環動態

##### 1) BA 管の動的流体動態

上記からなる閉鎖循環回路内にクレジールバイオレットを注入することにより、流線を着色し VTR 撮影を行い BA 管の動的流体動態の変化を観察した。

##### 2) BA 管における速度分布

Laser Doppler 法(日本化学工業製 FLV SYSTEM 8853)で、まず一点測定を行い、得られたヒストグラムよりその測定点における平均流速(point MFV, cm/sec)を算出した。次に、測定可能な地点まで一点測定を行いその中心を測定中心点としたが、probe の直径が 1 mm であったので、理論上両管端から 0.5 mm は測定不可能であるため、測定中心点より両側 4.5 mm の範囲の point MFV を採用した。また、測定面は両 AICA 管の分岐線上で BA 管の管軸に垂直方向の一平面であった。

##### 3) BA 管における平均流速

上記で得られた速度分布の結果により、まず流量を求め、これを管の断面積で除し BA 管における平均流速(cm/sec)を求めた。

### II. 免疫組織学的手法による VN 領域、CN 領域の細胞傷害性の検討

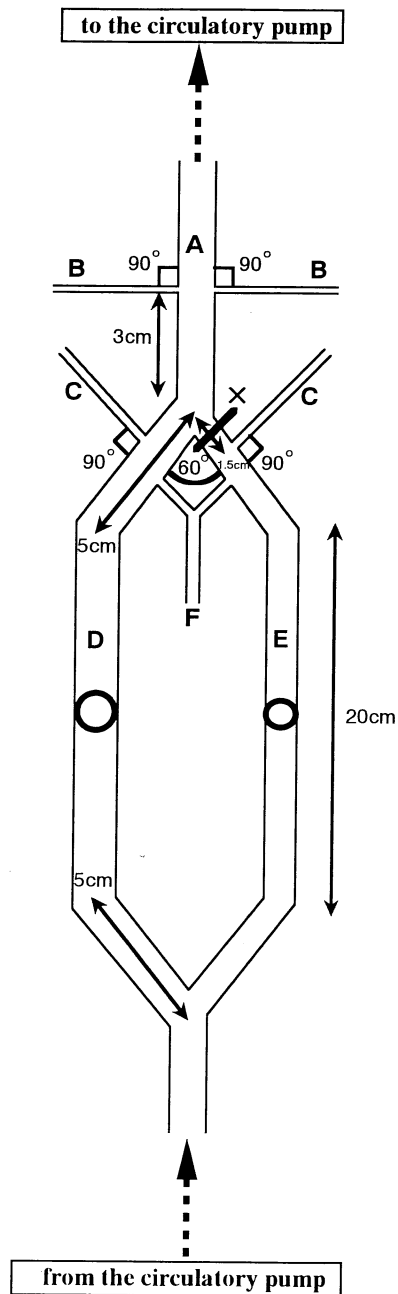


Fig. 1. Schema of the simulation model tube of the vertebrobasilar artery system :

- A : the basilar artery duct (internal diameter=10 mm)
- B : the anterior inferior cerebellar artery duct (internal diameter=3 mm)
- C : the posterior inferior cerebellar artery duct (internal diameter=3 mm)
- D : the normal vertebral artery (VA) duct (internal diameter=10 mm)
- E : the stenotic VA duct (internal diameter=5 mm)
- F : the anterior spinal artery duct (internal diameter=3 mm)
- × : the placement of clamping occlusion.

The flow velocity in the VA duct was measured at two points of open circle.

## 1. 方法

実験動物として24匹の雄Wistar系ラット(体重250~300g)を使用し、以下の5群に群分けした。すなわち、対照群(n=5)として血管非操作群、低血圧負荷群(n=4)として対照群にNicardipine hydrochlorideを0.15~0.2mg投与し動脈圧が50~60mmHg台の低血圧負荷をおこなった群、BA trap閉塞群(n=5)として後述の方法でBA trap閉塞を30分間おこなった群、一側VA閉塞群(n=5)として後述の方法で一側VA閉塞を30分間おこなった群、一側VA閉塞低血圧負荷群(n=5)として後述の方法で一側VA閉塞を30分間おこないさらに低血圧負荷群と同様の方法で低血圧負荷をおこなった群にそれぞれ分け、各群におけるVN領域、CN領域の受傷性の変化を抗Microtubule-associated protein 2(MAP2)抗体を用いた免疫染色法により検討した。

## 2. BA trap閉塞モデル

すべての操作は $\alpha$ -クロロロース(80mg/kg)腹腔麻酔によりおこなった。動物を仰臥位とし頸部正中切開により気管切開を行い気管カニューレを挿入し調節呼吸とした。体温は直腸温でモニターし、ヒートパッドで37.5 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ Cに維持した。顕微鏡下に喉頭摘出、食道と気管の一部、および頭蓋底~後頭孔周辺の筋層を切除し、頭蓋底は骨削開用ドリルにて削開、また後環椎後頭膜を露出後切開剥離し、硬膜下に上小脳動脈分枝部および両VA、BA合流部を明視下においた。硬膜切開して同部位を露出した。BAを、両VA合流部直上および上小脳動脈分枝直下の2ヶ所に、Zen clip(奥羽通商社)を用いて閉塞をおこなった。また顕微鏡下に左大腿動脈にpolyethylene catheter(Intramedic, Clay Adams社, PE50)でカニューレーションをおこなった。動脈は動脈血採取及び動脈圧のモニターリング(グールド社, Easy Graf)に使用した。

## 3. 一側VA閉塞モデルおよびその低血圧負荷モデル

すべての操作は上述の麻酔法によりおこなった。上述のように硬膜下に両VA、BA合流部を明視下におき、硬膜切開して同部位を露出した。両VA、BA合流部より中枢側でPICAより末梢側の左側VAにZen clip(奥羽通商社)を用いて閉塞をおこなった。また、顕微鏡下に左大腿動脈にpolyethylene catheter(Intramedic, Clay Adams社, PE50)でカニューレーションをおこなった。上述と同様に動脈血採取および動脈圧をモニターリングし、静脈からNicardipine hydrochlorideを0.15~0.2mg投与し動脈圧が50~60mmHg台の低血圧負荷をおこなった。

## 4. 抗MAP2抗体を用いた免疫染色法

上述の各群動物モデルを作成し経時時間後直ちに断頭し、脳幹、小脳部をブロックとし4 $^{\circ}$ Cでethanol-glacial acetic acid(19:1)中で浸潤固定した。その後パラフィン包埋し5 $\mu$ mの連続切片を作製、H.E.染色とstreptavidin-biotin(SAB)法により免疫染色をおこなった。一次抗体としてanti-MAP2 mouse monoclonal抗体(1:100, Amersham社)を用い、さらにhematoxylinでcounterstainingすることにより細胞核染色をおこなった。観察は光学顕微鏡下におこなった。

## III. 糖代謝測定による機能的障害の検討

### 1. 方法

実験動物として28匹の雄Wistar系ラット(体重250~300g)を使用し、以下の8群に群分けした。すなわち、I群(n=4)として血管非操作群、I群に温度刺激を45分間おこなった群、III群(n=3)としてI群にNicardipine hydrochlorideを0.15~0.2mg投与し動脈圧が50~60mmHg台の低血圧負荷を45分間おこなった群、IV群(n=3)としてIII群に温度刺激を45分間おこなった群、V群(n=3)として上述の方法で一側VA閉塞した群、IV群(n=4)としてV群に温度刺激を45分間おこなった群、VII群(n=3)としてV群にIII群と同様の方法で低血圧負荷をおこなった群、VIII群(n=4)としてVII群に温度刺激を45分間おこなった群にそれぞれ分け、各群におけるVN領域の糖代謝を $[^{14}\text{C}]-2\text{-deoxy-D-glucose}$ を用いたautoradiography法により検討した。

### 2. 糖代謝測定

動物をエーテル吸入麻酔下に仰臥位とし、頸部正中切開により気管切開を行い気管カニューレを挿入し自発呼吸とした。適時エーテル吸入麻酔を追加し、上述のように左大腿動脈にカニューレーション後、上述各群モデル動物を作成し、体幹部、上肢、下肢をスコッチキャストプラス-J(3M社)で自発呼吸が十分可能で体動ができない程度に、固定台に仰臥位で頭部を40 $^{\circ}$ ~45 $^{\circ}$ 挙上させ固定した<sup>11)</sup>。痛覚刺激などで十分に覚醒を確認した後 $[^{14}\text{C}]-2\text{-deoxy-D-glucose}$ (100 $\mu$ Ci/kg, 室町化学社:ARC112)を注入した<sup>12,13)</sup>。VA閉塞側と同側の外耳道に固定したtubeより、シリンジポンプ(Model STC-525, TERUMO)を用いて0 $^{\circ}$ C冷水を150ml/hrの速度で45分間持続注入し刺激<sup>12,13)</sup>、直ちに断頭し大脳、小脳、脳幹部を摘出し-70 $^{\circ}$ Cの液体フロンにて凍結固定をおこなった。凍結脳はクリオスタット(Bright社)で20 $\mu$ mの切片を作製しカバーガラス上にとりホットプレートで乾燥、Kodak X-OMAT AR Filmに密着させ、Kodak Ektamat Fast Screen付属のカセット内でautoradiogramを作製した。測定領域parietal cortex, VNとし



た。Autoradiogram の density 測定は MCID(Micro Computer Imaging Device; Imaging Research, Inc., Canada)を用い、VN は parietal cortex を 100 %とした相対値で表し、その評価は VN 左右差指数(VN laterality index: VN L. I., %)でおこなった。VN L. I. は、算出式(非刺激側(血管非操作側)VN 相対値-刺激側(血管操作側)VN 相対値/非刺激側(血管非操作側)VN 相対値+刺激側(血管操作側)VN 相対値×100)により求めた。

### 結 果

#### I. シリコン製シミュレーションモデルを用いた VBS 循環動態の検討

##### 1, AICA 管, PICA 管の循環動態

狭窄 VA 管側, 非狭窄 VA 管側の AICA 管, PICA 管の実測流量と流量比をそれぞれ Table 1, 2 に示した。いずれの条件下においても, AICA 管については非狭窄 VA 管側の方が, PICA 管については狭窄 VA 管側の方が有意に多く, また狭窄 VA 管側の AICA 管実測流量は非狭窄 VA 管側の約 70 %, 非狭窄 VA 管側の PICA 管実測流量は狭窄 VA 管側の約 80 %であった。回転数の低下にともない AICA 管, PICA 管実測流量値は低下するが, 流量比はほとんど変化しなかった。

狭窄側 VA 管に閉塞を加えても, AICA 管, PICA 管の実測流量値と流量比は非閉塞時と大旨同様の傾向にあった。

##### 2, VA 管の循環動態

狭窄 VA 管, 非狭窄 VA 管の各々の MFV と, L. I. を Table 3 に示した。狭窄側 VA 管の MFV は非狭窄側 VA 管の MFV の大旨半分で, L. I. は, 32.9 %であった。回転数の低下にともない, 両 VA 管の MFV は低下するが, 狭窄側 VA 管の MFV の変化が大きいため L. I. は 35.9 %と上昇した。

狭窄側 VA 管に閉塞を加えると, 非狭窄側 VA 管の MFV は非閉塞時とほとんど変化を認めなかったのに対し, 狭窄側 VA 管の MFV は大旨半分となり L. I. は 64.3 %となった。回転数の低下にともない, 非閉塞時と同様に両 VA 管の MFV は低下するものの, 両 VA 管の MFV の変化は同程度のため L. I. は 65.4 %とそれほど上昇しなかった。

##### 3, BA 管の循環動態

###### 1) BA 管の動的流体動態

BA 管において乱流(渦流)の発生を認めると共に, 狭窄 VA 管への逆流が生じ, 狭窄 VA 管側の PICA 管はこの BA 管からの逆流と狭窄 VA 管の両者より供給されていた(plate 1)。

###### 2) BA 管における速度分布

point MFV を用いて, BA 管における速度分布を Fig. 2, 3 に示した。x 軸は測定中心点(x=0)からの距離で, x 軸マイナス側が狭窄 VA 管側である。速度分布の形態は, 測定中心点付近の point MFV が大旨 0 cm/sec となる二峰性の速度分布が得られた(Fig. 2)。一侧の VA 管を閉塞させると, この二峰性分布は消失していた(Fig. 3)。また, 回転数の低下にともなう速度分布の形態には変化はなかったが, その分布域全体は低下していた。しかし, 一侧の VA 管閉塞の有無, 回転数の変化にかかわらず, 狭窄 VA 管側(x 軸マイナス側)の速度分布の方が高く,

Table 1. Flow volume and its ratio of the AICA ducts

clamping occlusion	condition*	stenotic side (ml/sec)	normal side (ml/sec)	ratio**
without	Pr50	1.15±0.006	1.58±0.020	0.73
	Pr70	1.62±0.016	2.19±0.020	0.74
with	Pr50	1.14±0.007	1.58±0.001	0.72
	Pr70	1.60±0.016	2.16±0.08	0.74

Values are means±SD.

AICA: anterior inferior cerebellar artery

\*: Pr50=50 rates/sec, Pr70=70 rates/sec

\*\* : flow volume of the stenotic side/flow volume of the normal side

※: Significantly different at the p<0.01.

Table 2. Flow volume and its ratio of the PICA ducts

clamping occlusion	condition*	stenotic side (ml/sec)	normal side (ml/sec)	ratio**
without	Pr50	1.51±0.004	1.19±0.003	0.79
	Pr70	2.10±0.029	1.65±0.004	0.79
with	Pr50	1.47±0.011	1.17±0.010	0.80
	Pr70	2.05±0.018	1.65±0.016	0.80

Values are means±SD.

PICA: posterior inferior cerebellar artery

\*: Pr50=50 rates/sec, Pr70=70 rates/sec

\*\* : flow volume of the normal side/flow volume of the stenotic side

※: Significantly different at the p<0.01.

そのピークは狭窄 VA 管側(x 軸マイナス側)に存在していた。

3) BA 管における平均流速

BA 管における平均流速の結果を Table 4 に示した。その平均流速は 20.52(cm/sec)で、回転数を下げても 19.72 とさほど変化しなかったが、狭窄側 VA 管に閉塞を加えるとその平均流速は 17.47(cm/sec)と低下し、さらに回転数の低下ともない 13.53 と低下した。

II. 免疫組織学的手法による VN 領域, CN 領域の細胞傷害性の検討

1. Physiological parameters の変化

1) 動脈血ガス組成

調節呼吸下に BA trap 閉塞をおこなった時の動脈血ガス組成を Table 5 に示した。生理的条件下と比較し、PaCO<sub>2</sub> が 39.5±1.7 mmHg(means ± SD)と若干の hypocapnia を認めた以外大差を認めなかった。

2) 動脈圧

BA trap 閉塞前後の平均動脈圧の変化を Table 5 に示した。閉塞前後において、特に有意な平均動脈圧の変化を認めなかった。

2. 対照群および低血圧負荷群

対照群において VN 領域(Plate 2. a), CN 領域(Plate 3. a)のニューロンにおける soma, dendrite が抗 MAP 2 抗体により非常に鮮明に染色された。また低血圧

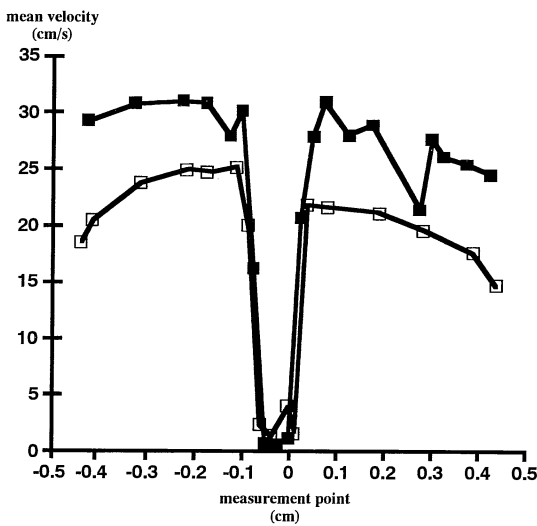


Fig. 2. Velocity distribution of the basilar artery duct without clamping occlusion of the unilateral vertebral artery duct  
 ■ : 70 rates/min. □ : 50 rates/min.

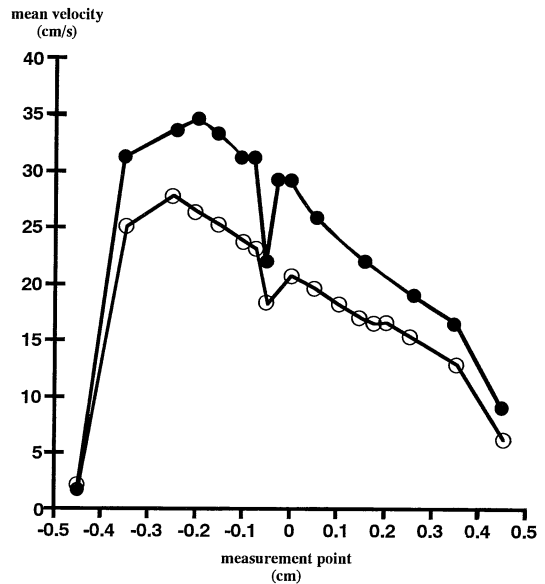


Fig. 3. Velocity distribution of the basilar artery duct with clamping occlusion of the unilateral vertebral artery duct.  
 ● : 70 rates/min. ○ : 50 rates/min.

Table 3. Mean flow velocity and lateral index of the VA ducts

clamping occlusion	condition*	stenotic VA duct (cm/sec)	normal VA duct (cm/sec)	Laterality index** (%)
without	Pr50	9.63±0.151	20.41±0.342	35.9
	Pr70	13.22±0.313	26.17±0.327	32.9
with	Pr50	4.45±0.094	21.29±0.187	65.4
	Pr70	6.04±0.087	27.82±0.252	64.3

Values are means±SD.

VA : vertebral artery

\* : Pr50=50 rates/sec, Pr70=70 rates/sec

\*\* :  $\frac{\text{mean flow velocity of the normal VA duct} - \text{mean flow velocity of the stenotic VA duct}}{\text{mean flow velocity of the normal VA duct} - \text{mean flow velocity of the stenotic VA duct}} \times 100$

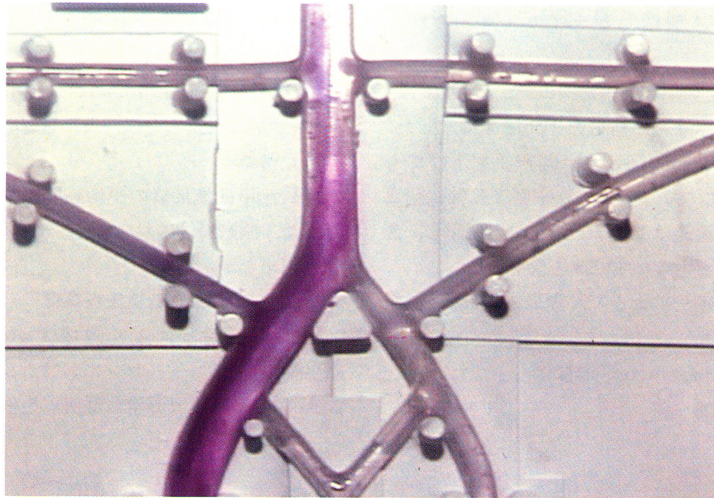


Plate 1. The rheological dynamics of the basilar artery duct.

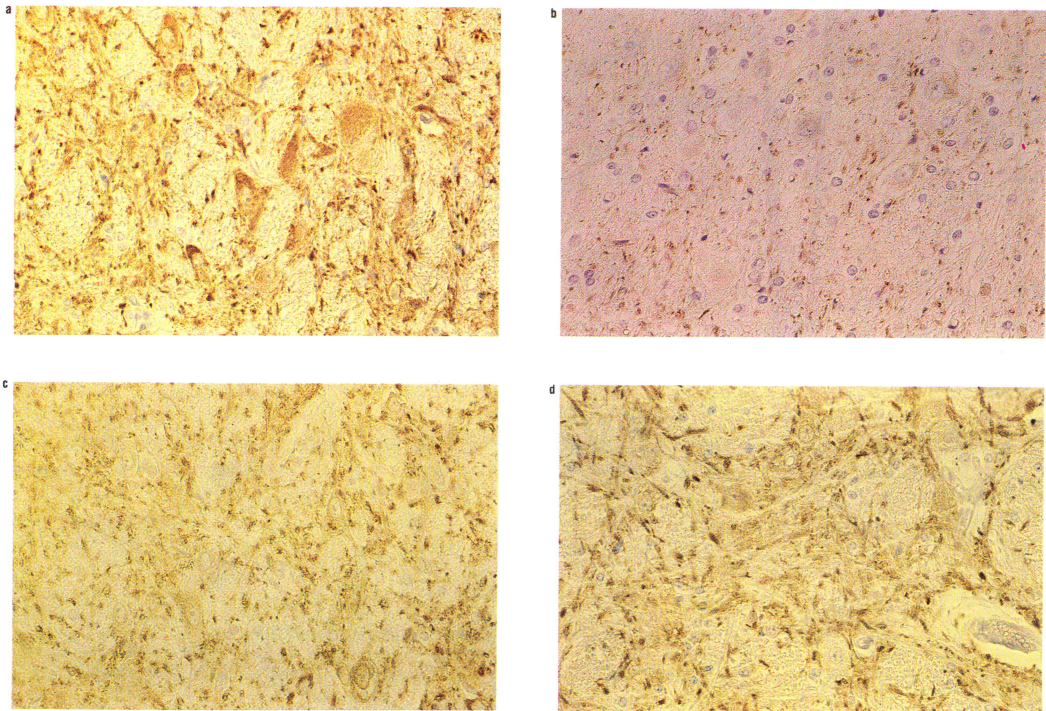


Plate 2. The immunohistochemical reaction for MAP 2 in the vestibular nucleus. The counter staining with Harris' hematoxylin was used to visualize cell nuclei. The original photographs were taken at X100 magnification.

- a : no operated.
- b : trap occlusion of the BA for 30 minutes.
- c : occlusion of the unilateral VA for 30 minutes (operated side).
- d : occlusion of the unilateral VA added to hypotension for 30 minutes (operated side).



Table 4. Mean flow velocity of the BA duct

clamping occlusion	condition*	BA duct (cm/sec)
without	Pr50	19.72
	Pr70	20.52
with	Pr50	13.53
	Pr70	17.47

Values are means±SD.

BA : basilar artery

\* : Pr50=50 rates/sec, Pr70=70 rates/sec

Table 5. Physiological parameters during trap occlusion of the basilar artery (BA) (n=4)

PaO <sub>2</sub> (mmHg)	116.4±5.5	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.5±1.7	
Saturation (%)	98.4±0.31	
pH	7.36±0.037	
MABP* (mmHg)	before 105.5±6.4	] N.S.
	after 103.3±3.0	

Values are means±SD.

MABP : mean arterial blood pressure.

N.S. : not significant.

\* : Measurements were made before and after trap occlusion of the BA.

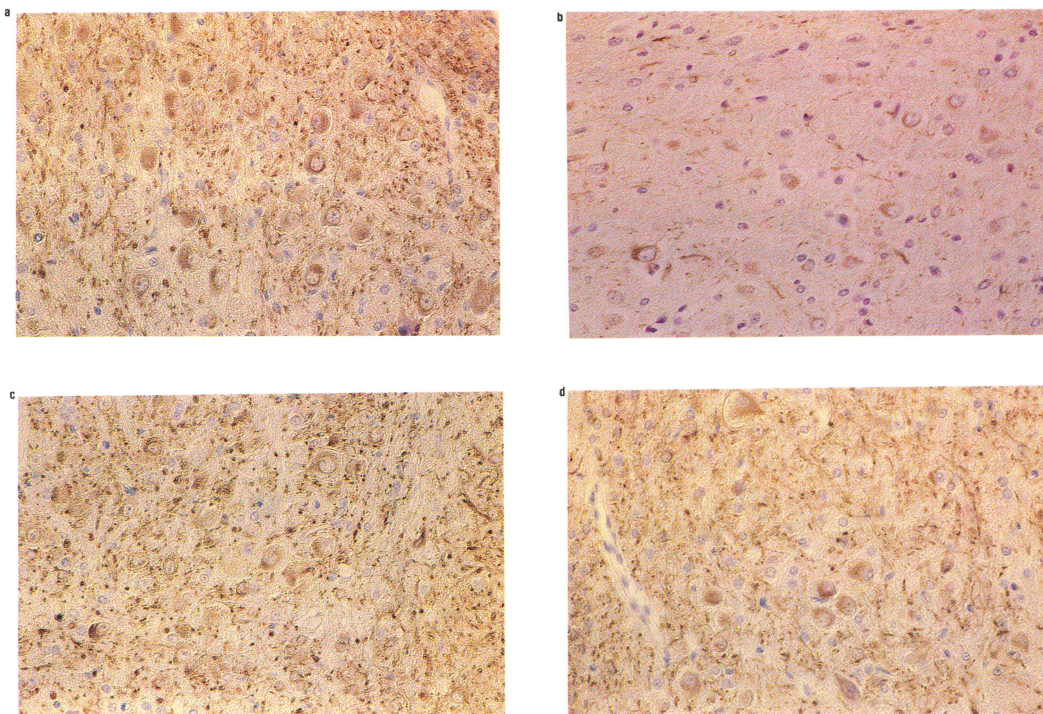


Plate 3. The immunohistochemical reaction for MAP 2 in the cochlear nucleus. The counter staining with Harris' hematoxylin was used to visualize cell nuclei. The original photographs were taken at X100 magnification.

a : no operated.

b : trap occlusion of the BA for 30 minutes.

c : occlusion of the unilateral VA for 30 minutes (operated side).

d : occlusion of the unilateral VA added to hypotension for 30 minutes (operated side).

負荷群における MAP 2 の染色性の低下は、対照群と比較して両部位において特に認めなかった。

3. BA trap 閉塞モデル

1) VN 領域

soma, dendrite とともに著明な MAP 2 の染色性の低下を認めた。一部には perineuronal space の拡大が認められた(Plate 2. b).

2) CN 領域

dendrite の MAP 2 の染色性は著明に低下したが、soma については染色性をわずかに残した。一部には perineuronal space の拡大が認められた(Plate 3. b).

4. 一側 VA 閉塞モデルおよびその低血圧負荷モデル

1) VN 領域

一側 VA 閉塞モデルでは、soma, dendrite とともに MAP 2 の免疫染色性の低下を認め、特に、soma においてより明らかであった(Plate 2. c)。さらに低血圧負荷を加えると、soma においてはさほどその免疫染色性の低下を認めなかったが、dendrite におけるその免疫染色性の低下が著明となった(Plate 2. d)。以上の結果は血管操作側のみに認められた。

2) CN 領域

このいずれの虚血モデルにおいても、soma, dendrite とともに、特に MAP 2 の免疫染色性に变化を認めなかった(Plate 3. c, 3. d)。

III. 糖代謝測定による機能的障害の検討

1. Physiological parameters の変化

1) 動脈血ガス組成

自発呼吸下に硬膜切開し両 VA, BA 合流部露出後の動脈血ガス組成を Table 6 に示した。生理的条件と比較すると、PaCO<sub>2</sub> が 37.6±3.7 mmHg(means±SD)と若干の hypocapnia を認めた以外大差を認めなかった。

2) 動脈圧

VIII群(一側 VA 閉塞後低血圧負荷を加え、さらに 45 分間の温度刺激をおこなった群)における動脈圧変化を Fig. 4 に示した。45 分間の温度刺激後、低血圧負荷開始時より若干の動脈圧の上昇を認めた。

2. 糖代謝

I 群～VIII群の VN 領域における VN L. I. の結果を Fig. 5 に示す。I 群, III群において、VN L. I. は順に-0.415±0.253(means±SD, 以下同様)、-0.226±0.421 で大旨左右差を認めなかった。この両群それぞれに冷水刺激を加えたII群, IV群の VN L. I. は、順に-1.710±0.469, -3.775±0.391 で刺激側 VN 領域が優位で、刺激側 VN 領域の糖代謝が非刺激側 VN 領域より優位になった。V群の VN L. I. は 0.129±0.397 で大旨左右差を

認めなかったが、VII群の VN L. I. は 1.283±0.232 で血管非操作側 VN 領域が優位で、血管非操作側 VN 領域の糖代謝が血管操作側 VN 領域より優位になった。この両群それぞれに冷水刺激を加えたVI群, VIII群の VN L. I. は、順に 4.583±0.834, 9.141±0.541 で非刺激側(血管非操作側)VN 領域が優位で、非刺激側(血管非操作側)VN 領域の糖代謝が刺激側(血管操作側)VN 領域より優位になった。

Table 6. Physiological parameters after operative exposure of the junction of the bilateral vertebral artery and the basilar artery (n=6)

PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Saturation (%)	pH
117.7±12.1	37.6±3.7	98.0±0.76	7.36±0.076

Values are means±SD.

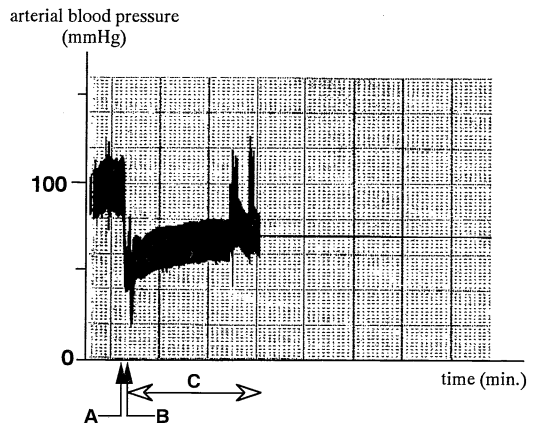


Fig. 4. Change of arterial blood pressure in an animal with the unilateral vertebral artery occlusion added hypotension and following water irrigation for 45 min. A : Injection of nicardipine hydrochloride B : Starting water irrigation C : Following water irrigation for 45 min.

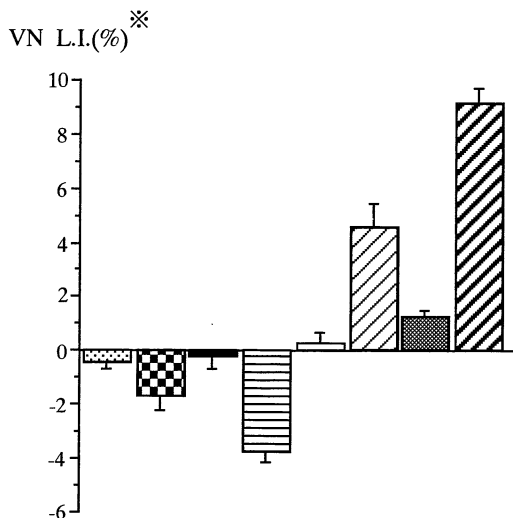


Fig. 5. Laterality index of the glucose metabolism in the vestibular nucleus (VN L.I.).

Values are means±SD.

- group I : control group. (n=4)
- ▣ group II : A group of animals following water irrigation for 45 min. (n=4)
- group III : A group of animals added hypotension. (n=3)
- ▤ group IV : A group of animals added hypotension and following water irrigation for 45 min. (n=3)
- group V : A group of animals with the unilateral vertebral artery (VA) occlusion. (n=3)
- ▨ group VI : A group of animals with the unilateral VA occlusion following water irrigation for 45 min. (n=4)
- ▩ group VII : A group of animals with the unilateral VA occlusion added hypotension. (n=3)
- ▧ group VIII : A group of animals with the unilateral VA occlusion added hypotension and following water irrigation for 45 min. (n=4)

※ :  $\frac{\text{the relative value of the VN on the no stimulated (no operated) side} - \text{the relative value of the VN on the stimulated (operated) side}}{\text{the relative value of the VN on the no stimulated (no operated) side} + \text{the relative value of the VN on the stimulated (operated) side}} \times 100$

## 考 察

### I. シリコン製シミュレーションモデルを用いた VBS 循環動態について

VBS は、二本の VA が合流し一本の BA となるという頭蓋内唯一の並列血管系であるため特異的な循環動態をもつものと考えられ、松永らがおこなったガラス管を用いた VBS の血管モデル実験<sup>4)</sup>では、左右 2 本の VA 管からの流れは合流管である BA 管において各々二つのきれいな層流をなし定常流を形成しているが、一側の VA 管に障害が存在すると BA 管額の定常流形成が消失し乱流(渦流)の発生と障害側 VA 管への逆流という流体力学的な変化を引き起こすとともに、また障害が存在する VA 管側の流速の低下が大きいという循環動態を報告している。今回の実験においても、同様な循環動態変化が得られ、並列血管系である VBS の器質的障害がその循環動態に大きく影響することが改めて示唆された。

VA, BA の循環動態に関しては、頭蓋外的超音波ドプラー法(ECD), 経頭蓋的超音波ドプラー法(TCD)を用いて現在臨床応用されている。Fujita et al.<sup>14)</sup>は、ECD を用いて VA の血流速度の低下とその左右差を検討し、507 例のめまい症例の 32% に VA の血流速度に異常を認め、VBI 症例においては 48% の症例で VA の血流速度の左右差が 30% を越えていたと報告している。また、小島ら<sup>15)</sup>は、TCD で眩暈症症例 85 例における BA の血流速度を検討し、その 24 例(32.4%)において BA の血流速度の低下が認められ、めまい疾患の病態検出に有用であったと報告している。今回の実験における VA 管, BA 管の循環動態は Fujita et al. や小島らの報告と非常に一致したものであり、これらの ECD や TCD を用いた VBS の循環動態検査により VBS の循環障害を推測しうるものと考えられた。

また、laser Doppler 法を用いて BA 管における速度分布を測定したが、この結果は AICA 管における循環動

態を裏付けるものであった。すなわち、狭窄 VA 管側の AICA 管の流量は非狭窄 VA 管側の約 70% で非狭窄 VA 管側の AICA 管の流量の方が少なかった。これは以下の理由によるものと考えられる。すなわち BA 管における速度分布が、非狭窄 VA 管側より狭窄 VA 管側の方が高くなるため、速度分布の立ち上がりの傾きが非狭窄 VA 管側より狭窄 VA 管側の方が大きくなる。流れは速度分布の速度の低い方から高い方へおこり、この時内側に引き込まれるような力が加わる。速度分布の立ち上がりの傾きが大きくなるほど、この内側に引き込まれるような力が大きくなるため、狭窄 VA 管側 AICA 管への流入が少なくなったとするものである。

PICA 管の循環動態は、AICA 管の循環動態と全く正反対の動向をとり、これは VBS の器質的障害に基づく循環障害を是正する機構が並列血管系である VBS には存在するのではないかということが考えられた。

このように、VBS に器質的障害が存在すると VBS に様々な循環動態変化をひきおこし、めまいや平衡障害の発症に関与しているものと考えられた。

今回の実験では血管壁弾性、流体粘度、拍動流という観点より生体に近い状態での検討をおこなったが、さらに VBS の側枝の分岐の variation の豊富さ、collateral circulation の作働、また動脈硬化にともなう血管壁肥厚や血管内腔の狭小化、これらにともなう血管壁弾性の変化などを考慮し検討すればさらに興味ある結果が得られるものと思われた。

II. 免疫組織学的手法による VN 領域、CN 領域の細胞傷害性について

MAP 2 は、ニューロンにおいてその soma, dendrite に豊富であり<sup>16)</sup>、その cytoskeleton としての働きのみならず、その極性の発現、維持および microtubules(neurotubules)の重合、安定化に関与しているものと考えられている。そして MAP 2 は、in vitro におけるニューロンの低酸素負荷に対し非常に敏感に反応し<sup>17)</sup>、また、in vivo においても脳虚血後早期にその減少をきたすことが認められており<sup>18-20)</sup>、ニューロンにおける早期虚血性変化の soma, dendrite marker として広く使用されている。虚血負荷が加わると、グルタミン酸の excitotoxicity により細胞内に Ca イオンの流入がおこり、Ca-activated proteinase が活性化され MAP 2 の分解がおこり染色性の低下という形で現れるものと考えられている<sup>21)</sup>。

VN 領域は橋延髄移行部第四脳室腹側、CN 領域は橋延髄移行部外側部にあり、また AICA 閉塞時における脳幹部血流量変化<sup>22)</sup> から、VN 領域は AICA から分岐する

外側回旋枝からの穿通枝よりも BA から分岐する正中穿通枝により優位に、CN 領域は AICA と PICA から外側回旋枝からの穿通枝よりその血流を供給されていることが血管構築の面からも示唆されている。また、今回実験に用いた BA trap 閉塞モデルは、VA から分岐する PICA は温存されているものと考えられる。この BA trap 閉塞モデルにおける VN, CN 両領域における MAP 2 の免疫染色性の低下の差異は以上の事を反映した結果と考えられる。さらに Hata et al.<sup>23)</sup> は、両側 VA を起始部において閉塞させ MAP 2 免疫染色を行い虚血負荷に対する VN 神経細胞の選択的脆弱性を報告しており、今回の実験の結果はこの報告に矛盾しないものであった。

脳血管には血流調節能があり、主に autoregulation と chemical control という両者の調節能により脳実質のホメオスターシスが保たれている<sup>24)</sup>。Ueda & Matsunaga<sup>25)</sup> は、椎骨脳底動脈に器質的障害が生じるとその灌流域である脳幹部における autoregulation と chemical control という両者の血流調節能が障害されることを示唆している。

一側 VA 閉塞モデルにおける MAP 2 の免疫染色性の低下は、I 項で述べた VBS の器質的障害にともなう流体力学的循環動態変化、VN, CN の解剖学的事実に基づいた血管構築による血流支配、また、autoregulation と chemical control という血流調節能の障害、VN 神経細胞の易受傷性などを反映したものと考えられる。さらに一側 VA 閉塞低血圧負荷モデルの結果から、一側 VA に器質的障害が存在し低血圧などの修飾因子が加わると、VBS の循環障害は一層助長されるものと考えられた。

III. 糖代謝測定による機能的障害について

過去に糖代謝実験を用いて、一側内耳破壊操作や等加速度回転刺激などの刺激を末梢前庭器に加え、VN における神経活性<sup>26-28)</sup>、またその時の代償過程<sup>29)</sup>についての検討も報告されている。今回の実験では温度刺激という刺激を加えた。臨床的に温度検査は、末梢前庭器ことに外側半規管の機能の評価をおこなう検査として繁用されている。

また、VBS の循環障害が末梢前庭器に与える影響を考慮に入れなければならない。AICA 閉塞による内耳虚血モデルでその形態学的な検討はなされているものの<sup>30)</sup>末梢前庭器が側頭骨内の骨迷路に存在するという解剖学的な理由によりその血流量に関しての報告はすくない。上田<sup>31)</sup>らは microsphere を用いた surface preparation 法で、3つの半規管膨大部における血流量には、一側の VA の閉塞しさらに低血圧負荷を加えても左右差は認め

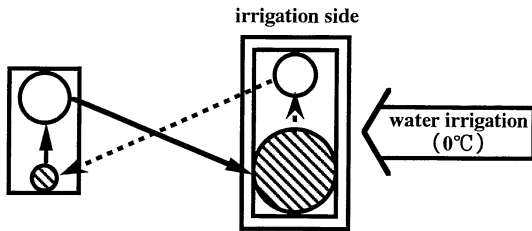


Fig. 6. Commissural inhibition and glucose metabolism in the vestibular nucleus (VN) following water irrigation (0°C).

- : Type I VN neuron
- : Type II VN neuron
- : excitatory signal
- > : inhibitory signal

なかったと報告している。ゆえに、今回の実験においては末梢前庭器の影響を無視して考察した。

II群, IV群における結果は、以下のように考えられた。冷水刺激で刺激側半規管(外側半規管)に反膨大部流刺激がおこり同側VNへのインパルスの入力低下し同側のVNのType I VN細胞における興奮性が抑制される一方、非刺激側VNから同側Type II VN細胞への興奮性Type Iニューロンの入力優位となるために同側Type II VN細胞が興奮する(交連性抑制: Fig. 6)<sup>32)</sup>。つまり刺激側VNにおいて、Type I VN細胞における興奮は抑制されその糖代謝は低下するが、交連性抑制によるType II VN細胞の興奮によりその糖代謝は上昇する。また、非刺激側VNにおいても交連性抑制によりType II VN細胞が抑制されその糖代謝は低下し、Type I VN細胞は興奮しその糖代謝は上昇する。ここで、Type I VN細胞の糖代謝に比較してType II VN細胞のそれがより高いために、刺激側VNに対し抑制的に作用するように思われる冷水刺激が結果的に刺激側VN領域において糖代謝が優位になったものではないかと考えられた。V群の結果は、安静時においては左右Type I VN細胞の興奮のアンバランスはさほど生じていなかった(Type I VN細胞は障害を受けていない)と考えられるが、VI群においてはその結果より、冷水刺激を加えたことにより非刺激側(血管非操作側)VNから刺激側(血管操作側)Type II VN細胞への興奮性Type Iニューロンの入力優位となるものの、刺激側(操作側)Type II VN細胞に障害が生じていると考えられるためにその興奮が抑制される分だけ糖代謝が低下し非刺激側(血管非操作側)VN領域の糖代謝が優位になったと考えられた。以上の事より、循環障害時Type I VN細胞に比べてType II VN細胞の方がより受傷性が強いのでは

ないかと考えられた。VII群における結果は、一側VAの閉塞に低血圧負荷を加えたことにより、操作側VNのType II VN細胞の障害はさらに進行し、操作側VNにおけるType I VN細胞も障害を受け自発放電が減少し、非操作側VN領域の糖代謝が優位になったためと考えられた。VIII群の結果は、刺激側(操作側)Type I VN細胞は冷水温度刺激による末梢前庭器からのインパルスに対する反応性は低下していると考えられるものの、その興奮は冷水温度刺激によりある程度反応しているものと考えられるため、非刺激側(非操作側)VNから刺激側(操作側)Type II VN細胞への興奮性Type Iニューロンの入力は優位になると考えられるが、刺激側(操作側)Type II VN細胞への障害が上述のようになっていると考えられるので、刺激側(操作側)Type II VN細胞の興奮がさらに抑制される分だけ糖代謝が一層低下するためと考えられた。

最後に、一側のVAに器質的障害が存在すると、並列系血管であるVBSに特異的と考えられる流体力学的循環動態変化をおこし、形態学的、機能的にも障害が生じるものと考えられ、低血圧などの修飾因子が加わるとその障害は助長されるものと考えられ、またVBSの循環障害時に、虚血負荷に対して易受傷性が高いVN領域の細胞障害が惹起されめまいや平衡障害がおこりやすいことが示唆された。

## 結 語

椎骨脳底動脈系(以下略すVBS)循環障害時における循環動態とめまいの病態生理を研究するため、シリコン製VBSシミュレーションモデルを用いてultrasonic Doppler法およびlaser Doppler法でその流体力学的循環動態を観察、またラット脳底動脈(以下略すBA)trap閉塞モデル、および一側椎骨動脈(以下略すVA)閉塞モデルを作成、免疫組織学的手法により前庭神経核(以下略すVN)領域、蝸牛神経核(以下略すCN)領域の虚血変化を評価するとともに、ラット一側VA閉塞モデルに同側温度刺激を加えautoradiography法でVN領域の糖代謝から脳幹機能を評価し以下の結果を得た。

1. VBSシミュレーションモデルにおいて一側VAに器質的障害が存在すると両VA管の合流部であるBA管に乱流(渦流)が発生し、BA管から後下小脳動脈(以下略すPICA)管への逆流も認めた。またultrasonic Doppler法によるVA管の流速測定では、狭窄VA管の流速の低下が著しかった。

2. 同モデルにおける前下小脳動脈(以下略すAICA)管、PICA管の循環動態は、一側VA管閉塞の有無に関わ



らず狭窄 VA 管側 AICA 管流量は非狭窄 VA 管側の約 70%，非狭窄 VA 管側 PICA 管流量は狭窄 VA 管側の約 80%であった。AICA 管の循環動態は、laser Doppler 法による BA 管の速度分布測定結果から裏付けられるものであった。

3. Microtubule-associated protein 2(MAP 2)による免疫組織学的検討では、BA trap 閉塞時には VN 領域は CN 領域に比べかなり細胞傷害が強かった。

4. 同様の検討で、一側 VA 閉塞により VN 領域の細胞傷害を認め、さらに低血圧負荷を加えると一層その細胞傷害が強くなった。また CN 領域には、特に細胞傷害を認めなかった。

5. 温度刺激検査(0℃冷水)時、刺激側 VN 領域の糖代謝が優位となり、一側 VA 閉塞時温度刺激検査を加えると非刺激側(血管非操作側)VN 領域の糖代謝が優位となり、さらに低血圧負荷を加えることにより、さらに非刺激側(血管非操作側)の糖代謝が優位となった。

6. 以上のことから、一側の VA に器質的障害が存在すると、並列血管系である VBS に特異的と考えられる流体力学的循環動態変化をおこし、形態学的、機能的にも障害が生じるものと考えられ、低血圧などの修飾因子が加わるとその障害は助長されるものと考えられた。さらに VBS の循環障害時に、虚血負荷に対して易受傷性を有する VN 領域の細胞障害が惹起されめまいや平衡障害がおりやすいことが示唆された。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました松永喬耳鼻咽喉科学教室教授に深謝を捧げるとともに、御助言、御校閲を賜った第 2 解剖学教室山本浩司教授、第 2 外科学教室神壽右教授に深謝いたします。さらに、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室家根巨有講師、乾洋史博士に深謝いたします。また、本研究に際し御懇篤なる直接の御指導を賜った同志社大学工学部高野頌教授に深く感謝申し上げます。免疫組織学的研究に際し協力して下さった行直子嬢に感謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第 54 回日本平衡神経科学会(1995 年 11 月大阪市)において発表した。

## 文 献

- Williams, D. and Wilson, T.G. : Brain 85 : 741-994, 1962.
- Fisher, C. M. : Arch. Otolaryngo. Head Neck Surg. 85 : 529-534, 1967.
- Naritomi, H., Sakai, F. and John, S. M. : Arch. Neurol. 36 : 121-28, 1979.
- 松永 喬, 川本浩康, 奥村新一, 内藤 備 : 耳鼻臨牀 67 : 763-774, 1974.
- Rother, J., Wentz, K. U., Rautenberg, W., Schwartz, A. and Hennerici, M. : Stroke 24 : 1310-1315, 1993.
- Kikuchi, S., Taga, K., Yamasoba, T., Higo, R., O'Uchi, T. and Tokumaru, A. : Acta otolaryngol. (Stockh) 113 : 257-260, 1993.
- 三浦 誠, 内藤 泰, 内藤理, 本庄 巖 : Equilibrium Res. 55 : 58-63, 1996.
- Robert, W. B. : Otolaryngo. Head Neck Surg. 112 : 112-147, 1995.
- Gerald, B., Worpert, S. M. and Haimovici, H. : Am. J. Roentgenol. 118 : 617-621, 1973.
- Kawagoe, H. : Biomedical J. 2 : 179-186, 1978.
- Hess, B. J. M. and Dieringer, N. : J. Neurophysiol. 66 : 1805-1818, 1991.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Rosiers, D. M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., Sakuraba, O. and Shinohara, M. : J. Neurochem. 28 : 897-916, 1977.
- Sokoloff, L. : Trends in Neurosciences 1 : 75-79, 1978.
- Fujita, Ueda, T., Yamanaka, T., Inui, H., Minami, Y., Miyahara, H. and Matsunaga, T. : Acta otolaryngol. (Stockh) Suppl 519 : 178-183, 1994.
- 小島あかね, 菊岡政久, 乾 洋史, 藤田信哉, 松永 喬 : Equilibrium Res. 54 : 338-343, 1995.
- Caceres, A., Binder, L. I., Payne, R., Bender, P., Reghun, L. and Steward, O. : J. Neurosci. 4 : 394-410, 1984.
- Kwei, S., Chun, J. and Gabriel, G. H. : Brain Res. 620 : 203-210, 1993.
- Kitagawa, K., Matsumoto, M., Niinobe, M., Mikoshiba, K., Hata, R., Ueda, H., Handa, N., Fukunaga, R., Isaka, Y., Kimura, K. and Kamada, T. : Neuroscience 31 : 401-411, 1989.
- Yanagihara, T., Yoshimine, T., Morimoto, K., Yamamoto, K. and Humburger, H. A. : J. Neuro-pathol. exp. Neurol. 44 : 204-215, 1985.
- Yoshimine, T., Morimoto, K., Brengman, B. A., Humburger, H. A. Mogami, H. and Yanagihara, T. : J. Neurosurg. 63 : 922-928, 1985.

- 21) Harris, R. J., Symon, L., Branston, N.M. and Bayhan, M. : J. cereb. Blood Flow Metab. 1 : 203-209, 1981.
- 22) Inui, H., Miyahara, H., Nario, K. and Matsunaga, T. : Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 251 : 233-237, 1994.
- 23) Hata, R., Matsumoto, R., Hatakeyama, T., Ohtsuki, T., Handa, N., Niinobe, M., Mikoshiba, K., Sasaki, S., Nishimura, T., Yanagihara, T. and Kamada, T. : Neuroscience 56 : 423-439, 1993.
- 24) 清水 強 : 生理学の基礎知識. 閉塞性頸動脈疾患. 医学書院, 東京, p16-26, 1987.
- 25) Ueda, T. and Matsunaga, T. : Acta Otolaryngol. (Stockh) 115 : 742-726, 1995.
- 26) Patrickson, J. W., Bryant, H. J., Kaderkano, M. and Kutyna, F. A. : Exp. Brain Res. 60 : 227-234, 1985.
- 27) Maeda, M. : Prog. Brain Res. 76 : 385-394, 1988.
- 28) 盛 庸 : 日耳鼻 90 : 221-229, 1987.
- 29) Walter, H. M. L. L., Frank, R. S. and Allen, F. R. : Brain Res. 373 : 68-80, 1986.
- 30) 姜 学鈞, 梅村和夫, 野末道彦 : 日耳鼻 96 : 1926-1932, 1993.
- 31) 上田隆志, 村井孝行, 藤田信哉, 松永 喬 : Equilibrium Res. 55 : 493-497, 1996.
- 32) 島津 浩 : 神経進歩 12 : 316-324, 1968.