

脈絡膜循環に関する実験的研究

第1報 頸部交感神経の切断および刺激による脈絡膜循環の変化について

阿部 信一¹⁾, 刈田啓史郎²⁾, 和泉 博之²⁾, 中目 義則¹⁾, 岡部 仁¹⁾, 玉井 信¹⁾

¹⁾東北大学医学部眼科学教室, ²⁾東北大学歯学部生理学教室

要 約

ネコ 32 匹を実験対象として, レーザードップラー血流計を用いて脈絡膜血流の測定を行った。眼圧上昇によって脈絡膜血流の減少がみられたが, わずかな眼圧上昇に際しては脈絡膜血流の増加も確認された。頸部交感神経の切断では 18 眼中 7 眼で脈絡膜血流の増加が確認されたが, 残りの 11 眼では血流増加反応はみられなかった。この脈絡膜血流の増加は交感神経興奮の除去による反応であると考え, 反応が得られなかったネコは麻酔などの原因で興奮が低かったのではないかと考えた。頸部交感神経の電気刺激においては脈絡膜血流の減少反応のみならず, 増加反応も確認された。脈絡膜血流の減少反応は交感神経性血管収縮によるものと考えられたが, 増加反応についてはその反応機序は解明できなかった。血流計の位置の違いによって異なった反応が得られた結果からも, 脈絡膜血管の構造上の差異や, 交感神経性血管調節の分布の違いなどが考えられた。(日眼会誌 97: 494-500, 1993)

キーワード: 脈絡膜血流, レーザードップラー血流計, 頸部交感神経, 血管拡張反応, 血管収縮反応

Experimental Research on Choroidal Circulation

1. Effect of Sectioning or Stimulation of the Cervical Sympathetic Nerve upon Choroidal Blood Flow

Shin-ichi Abe¹⁾, Keishiro Karita²⁾, Hiroshi Izumi²⁾

Yoshinori Nakanome¹⁾, Hitoshi Okabe¹⁾

and Makoto Tamai¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

²⁾Department of Physiology, Tohoku University School of Dentistry

Abstract

Choroidal blood flow (CBF) was continuously measured with a laser doppler flowmeter (LDF) in 32 pentobarbital-anesthetized cats. A rise in intraocular pressure (IOP) caused a decrease in CBF, but when the IOP increase was slight, it induced a CBF increase. A sustained increase of CBF occurred following sectioning of the cervical sympathetic nerve (CSN) in 7 out of 18 eyes, but no noticeable blood flow change was observed in the remaining 11 eyes. Two different vasomotor responses in CBF were observed in response to electrical stimulation of the peripheral cut end of the CSN; one was a decrease and the other an increase. From the present experiments, decrease of CBF elicited by CSN

別刷請求先: 980 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部眼科学教室 阿部 信一
(平成 4 年 7 月 20 日受付, 平成 4 年 10 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to: Shin-ichi Abe, M.D. Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine. 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan.

(Received July 20, 1992 and accepted in revised form October 14, 1992)

stimulation is considered to be due to an increase in the activity in vasoconstrictor fibers of choroidal capillary blood vessels, but the exact mechanism of the CBF increase is unknown. Slight changes in position of the LDF probe sometimes alter the vasoresponses, suggesting that the site at which CBF was measured is crucial for investigating the effects of dissection or electrical stimulation of the CSN on CBF. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 494-500, 1993)

Key words: Choroidal blood flow, Laser doppler flowmeter, Cervical sympathetic nerve, Vasodilatation, Vasoconstriction

I 緒 言

日常の眼科臨床において、網膜中心動脈閉塞症をはじめとした網脈絡膜循環障害に対しては、交感神経性血管収縮を抑制して血流の増加を得る目的で星状神経節ブロックを行ったり、交感神経作働性薬剤などを用いて治療が行われている。しかし、それらによる血流変化、すなわち、循環障害の改善への作用機序は未だ明らかでないものがあり、治療の効果判定に関しても疑問が残るのが現状である。脈絡膜循環の調節機構としては血管平滑筋と脈絡膜メラニン細胞とが知られており、交感神経の分布・作用によって血管の収縮・弛緩が生じ、血流が調節されていると考えられている。今回、我々は、ネコを実験対象としてレーザードップラー血流計を用いて脈絡膜血流の測定を行い、交感神経の切断および電気刺激による変化について実験を行った。

II 実験方法

1. 実験材料

実験は東北大学医学部動物実験委員会の承認のもとに動物の保護および管理に関する法律、実験動物の飼養および保管等に関する基準に従って行い、体重0.8~5.0 kg (平均2.9 kg) のネコ32匹(雄15匹、雌17匹)を使用した。

2. 前処置

塩酸ケタミン(30 mg/kg)の筋注により導入麻酔を行い、橈側皮静脈を確保した上でベントバルビタールナトリウム(30 mg/kg)を静注して維持麻酔とした。大腿動脈を確保し、圧トランスジューサー(日本光電: TP-200 T)に接続し、オシロスコープ(日本光電: VC-9)にて血圧および心拍数の監視を行った。気管切開を施行して挿管し、臭化パンクロニウム(0.4 mg/kg)を静注して自発呼吸を停止させ、人工呼吸器(Harvard Apparatus Respirator)に接続した。体温が37℃前後

に保たれるように室温を高めとし、ウォーターマットに温水を循環させたものを猫の身体の下に敷き、温度計(Bailey社: BAT-12)で直腸温を監視しながら実験を行った。実験中、一定の麻酔深度が得られるようにベントバルビタールナトリウムと臭化パンクロニウムは経静脈的に追加投与を行った。

3. 頸部交感神経の露出

気管切開を施行した創口を広げ、気管の側面に位置している頸部交感神経(節前線維)および迷走神経の束を総頸動脈から遊離し、さらにそれぞれを注意深く剥離した。その後の切断および刺激が容易に行えるように広範囲に露出し、それぞれが判別できるように糸をかけた。この操作は原則として左側で行い、場合によって右側に対しても施行した。頸部交感神経の切断実験を行った場合には切断後の末梢側断端に刺激電極を取り付け、並走する迷走神経は切除した。切断実験を行わない場合にはあらかじめ同様の処置を施した。

4. 脈絡膜血流の測定

猫を脳定位固定装置(成茂科学器械)に固定し、眼球結膜を角膜輪部で切開して上眼瞼・前額部の皮膚と共に切除し、眼窩上壁の骨を切除して強膜上面を露出した。上直筋に制御糸をかけ、角膜輪部に通糸した糸2本と共に前額部頭蓋骨に固定した針金に結紮して眼球が軽く浮き上がるように工夫した。強膜表面の乾燥を防ぐためにリンゲル液に接続した点滴回路を露出部にあたるように固定し、一定の間隔で滴下するようにした。レーザードップラー血流計(Moor社: MBF-3 D)のプローブをマニピュレーター(成茂科学器械)に取り付け、角膜輪部から8~16 mmの部位で強膜に対して垂直にあたるように固定し、脈絡膜血流を測定した。この血流計のレーザー光は、波長780~820 nmで出力3 mW(プローブ先端で0.5~1.5 mW)で、needle type(長さ: 30 mm, 直径: 1.5~1.65 mm)のプローブを使用した。別のレーザードップラー血流計(バイオメディカルサイエンス: LBF-III およびキャノン:

脈絡膜血流 (mV)

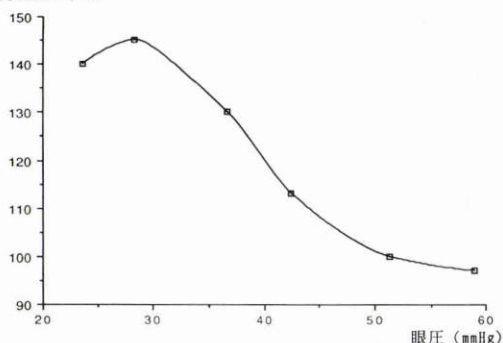


図3 眼圧の変動による脈絡膜血流の変化。
眼圧の上昇によって脈絡膜血流の減少がみられた。

の脈絡膜血流には変化がみられなかった。16匹の18眼で切断実験を行ったが、7眼(39%)で血流の増加反応(108~284%, 平均157%)が確認された。その1例を示すと、切断2分後には106%となり、以後、10分後で117%, 30分後で128%, 40分後で138%と脈絡膜血流の増加が認められた(図4, 表2)。

表2 頸部交感神経切断による脈絡膜血流の変化

切断後の時間	脈絡膜血流	脈絡膜血流%
切断前	64 mV	100%
2分後	68	106
10分後	75	117
30分後	82	128
40分後	88	138

3. 頸部交感神経刺激による脈絡膜血流の変化

2 ms duration, 40 Hz, 10 秒の電気刺激で、電圧は10~60 V の範囲内で変化させて刺激を行った。10 V では散瞳が得られず、脈絡膜血流の変化がみられないことが多く、良好な散瞳が得られる最少電圧を刺激電圧と定めた。24 匹の26 眼で実験を行ったが、血流の減少反応(図5)のみならず血流の増加反応(図6)も観察され、測定部位の僅かな違いによって減少反応や増加反応がみられた。また、刺激前の血流を100%とすると20 V で175%, 30 V で122%, 40 V で315%, 50 V で350%というような電圧の変化に対して不規則な血流増加反応が観察された(図7)。

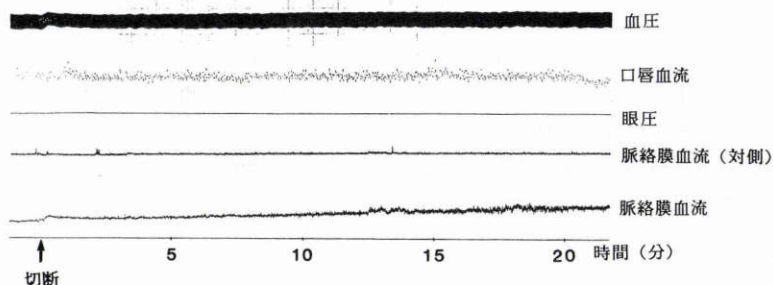


図4 頸部交感神経切断(左側)による脈絡膜血流の変化。
脈絡膜血流の増加がみられたが、対眼の脈絡膜血流などには変化がみられなかった。

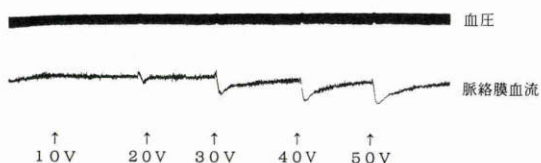


図5 頸部交感神経刺激による脈絡膜血流の変化(40 Hz, 10 秒, 10 V~50 V)。

10 V では反応が得られず、20 V~30 V では血流の増加反応もみられたが、電圧を高くすると血流の減少反応が顕著となった。

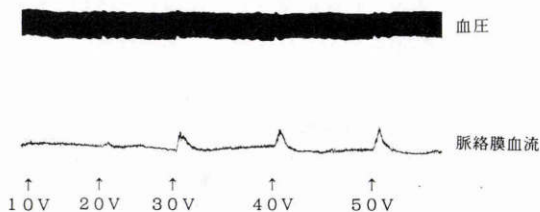


図6 頸部交感神経刺激による脈絡膜血流の変化(40 Hz, 10 秒, 10 V~50 V)。

10 V では反応が得られなかったが、それ以上では血流の増加反応がみられた。

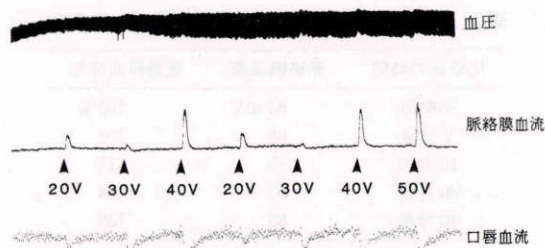


図7 頸部交感神経刺激による脈絡膜血流の変化 (40 Hz, 10 秒, 20 V~50 V).

電圧の変化に対して不規則な血流の増加反応がみられた。

表3 頸部交感神経刺激中止後の脈絡膜血流の変化

中止後の時間	脈絡膜血流	脈絡膜血流%
刺激前	115.0 mV	100.0%
刺激中止直前	10.5	9.1
2 分後	14.5	12.6
10 分後	32.5	28.3
30 分後	81.5	70.9

4. 頸部交感神経刺激中止後の脈絡膜血流の変化

1 匹 1 眼について頸部交感神経に取り付けた刺激電極で周波数を変えながら 50 V の刺激を 5 分間行って刺激を中止した。低周波数のうちは刺激中止後直ちに減少した血流の回復がみられたが、周波数を高くしていくと回復が遅くなり、20 Hz では、刺激中止後 4 分を経過してからゆっくりと戻るのが確認された (図 8, 表 3)。この反応は頸部交感神経切断の際にみられた血流の増加反応に類似した結果となった。

IV 考 按

脈絡膜循環^{11)~8)}は網膜外層の栄養をつかさどるために古くから重要視され、その血管構築の特異性や循環動態の特異性などについての多くの研究がなされてきた。脈絡膜循環の調節機構としては血管平滑筋と脈絡膜メラニン細胞とが知られており、交感神経の分布・

作用によって血管の緊張・弛緩が生じ、血流が調節されていると考えられている。日常の眼科臨床において、網膜中心動脈閉塞症をはじめとした網脈絡膜循環障害に対しては交感神経性血管収縮を抑制し脈絡膜血流の増加を得るために星状神経節ブロック⁹⁾¹⁰⁾を施行したり、種々の交感神経作動性薬剤などを用いて治療が行われている。しかし、それらによる血流変化、すなわち、循環障害の改善への作用機序は未だ明らかでないものがあり、治療の効果判定に関しても疑問が残るのが現状であると考えられる。交感神経の切断および刺激による脈絡膜循環の変化に関する報告^{11)~21)}は過去にもみられるが、今回、我々は、ネコを実験対象としてレーザードップラー血流計^{22)~32)}を用いて脈絡膜血流の測定を行った。実験の最初に、血流計が脈絡膜血流を測定していることを確認するために眼圧を変化させ、その際の血流変化について検討した。眼圧の上昇によって従来の報告^{33)~35)}と同様に脈絡膜血流の減少が確認されたが、僅かな眼圧上昇に際しては脈絡膜血流の増加が確認された。この脈絡膜血流の増加の原因に関しては現在のところ不明であり、今後の検討が必要であると考えられる。Gherzghiher らの報告においても眼圧上昇に際して僅かな脈絡膜血流の増加が認められているが (文献 21) の p. 153, Fig. 2A), その原因に関する考察の記載はみられない。頸部交感神経の切断では従来の報告と同様に血流の増加が確認されたが、39%の実験でしか反応が得られなかった。我々はこの結果を、ネコにおける交感神経興奮 (sympathetic tone) の強弱、すなわち、ネコの個体差によるものと考えた。そこで、交感神経興奮の低いネコでも人工的に興奮させてやれば、それを中止 (切断) した際の変化が観察できるのではないかと考えた。持続的な電気刺激を行い、それを中止した場合の血流の変化について実験したところ、刺激を中止によって刺激により減少した血流が徐々に回復してくる反応が得られた。この反応は頸部交感神経切断の際の反応に類似した結果となり、このことから、切断による血流の増加反応は交

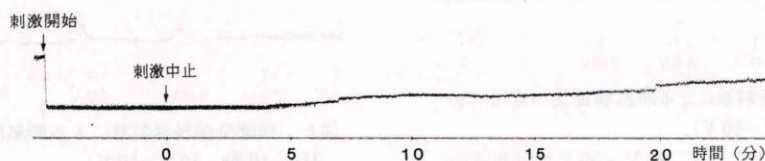


図8 頸部交感神経刺激中止後の脈絡膜血流の変化 (20 Hz, 5 分, 50 V).

刺激中止後、減少していた血流は徐々に回復した。

感神経興奮の抑制によるものと考えた。頸部交感神経の電気刺激においては、従来の報告にあるような脈絡膜血流の減少反応のみならず、増加反応も確認された。どの様な機序で脈絡膜血流の増加反応が出るかは不明であるが、和泉ら²⁸⁾の報告にあるような交感神経刺激による歯肉(口唇)の血流減少反応は安定してみられていたこと、および、瞳孔の散大反応が俊敏であったことから、頸部交感神経の興奮は良好に起こっているものと考えられた。従来、交感神経の興奮では血管の収縮、すなわち血流の減少反応が生じると考えられており、また、頸部交感神経の切断にて脈絡膜血流の増加が起こるということは頸部交感神経が脈絡膜血流を減少させる作用を有していることの裏付けとなるはずである。反応の機序に関しては未だ不明点が多いものの、血流計の端子の位置のわずかな違いによって異なった反応が得られた結果からも、脈絡膜血管の構造上の差異や、交感神経性血管調節の分布の違いなどが考えられた。いずれにしてもネコの脈絡膜血流においては頸部交感神経の電気刺激による血流増加反応機序の存在が示唆され、非常に興味深い。さらに実験・検討を重ね、交感神経による網膜・脈絡膜の血管運動調節機構の解明、および、それを応用した網脈絡膜循環障害に対する効果的な治療法の開発に努めたい。

本論文の要旨は第96回日本眼科学会(横浜)にて報告(一般講演)した。

文 献

- 1) Duke-Elder S, Wybar KC: The anatomy of the visual system, the blood vessels of the orbit. System of Ophthalmology, Vol 2, Henry Kimpton, London, 467-479, 1961.
- 2) Duke-Elder S, Gloster J: The vascular circulation of the eye. System of Ophthalmology, Vol 4, Henry Kimpton, London, 1-103, 1968.
- 3) Walde I, Schaffer EH, Kostlin RG: Anatomical and physiological introduction. Atlas of Ophthalmology in Dogs and Cats. B.C. Decker Inc, Toronto, 1-13, 1990.
- 4) 松阪利彦: 脈絡膜血管の解剖 眼底病変における基礎的諸問題, 眼紀 26: 811-824, 1975.
- 5) 松阪利彦: 網膜, 脈絡膜血管の基本構造, 入野田公穂, 松山秀一(編): 眼科 Mook, 6, 高血圧と眼, 金原出版, 東京, 28-43, 1979.
- 6) 糸田川誠也: 脈絡膜血管の立体的解析 第2報 脈絡膜血管の分画支配について, 日眼会誌 83: 2030-2037, 1979.
- 7) 松尾信彦: 脈絡膜循環の特異性, 日眼会誌 84: 2147-2206, 1980.
- 8) 松阪利彦: 脈絡膜の神経支配, あたらしい眼科 4: 565-567, 1987.
- 9) 嶋 武, 山室 誠, 松川 周, 兼子忠延, 高橋光太郎, 渡辺忠雄: 網膜中心動脈閉塞症に対する星状神経節ブロックと高圧酸素療法の併用, 日本高気圧環境医学会雑誌 11: 65-66, 1976.
- 10) 吉田晶子, 玉井 信, 兼子忠延: 網膜中心動脈閉塞症に対する星状神経節ブロック, 高圧酸素療法の治療成績, 臨眼 41: 611-614, 1987.
- 11) Bill A: Autonomic nervous control of uveal blood flow. Acta Physiol Scand 56: 70-81, 1962.
- 12) Best M, Masket S, Rabinovitz AZ: Effect of sympathetic stimulation on ocular hemodynamics. Invest Ophthalmol 11: 211-220, 1972.
- 13) Alm A, Bill A: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. Acta Physiol Scand 88: 84-94, 1973.
- 14) Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT: Control of intraocular blood flow. II. Effect of sympathetic tone. Invest Ophthalmol 12: 332-334, 1973.
- 15) Bill A, Nilsson SF: Control of ocular blood flow. J Cardiovasc Pharmacol 7: 96-102, 1985.
- 16) 松尾信彦, 大島浩一, 坂口紀子, 三好輝行, 大野敦史, 藤本伸一, 他: 水素クリアランス法による脈絡膜循環の研究, Therapeutic Res 5: 718-735, 1986.
- 17) 政岡史子: 交感神経の脈絡膜循環に及ぼす影響 第1報 上頸交換神経節切断および刺激効果の水素クリアランス法による検討, 眼紀 37: 140-146, 1986.
- 18) 政岡史子: 交感神経の脈絡膜循環に及ぼす影響, 第2報. 上頸交感神経節切除後の脈絡膜組織血流量および神経終末の経時的变化, 眼紀 38: 273-281, 1987.
- 19) Bill A, Sperber GO: Control of retinal and choroidal blood flow. Eye 4: 319-325, 1990.
- 20) Lanigan LP, Birche R, Clark CV, Hill DW: The effect of cervical sympathectomy on retinal vessel responses to systemic autonomic stimulation. Eye 4: 181-189, 1990.
- 21) Gherzghiher T, Okubo H, Koss MC: Choroidal and ciliary body flow analysis: Application of laser doppler flowmetry in experimental animals. Exp Eye Res 53: 151-156, 1991.
- 22) Nilsson GE, Tenland T, Oberg PA: A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy.

- IEEE Trans Biomed Eng 27: 12-19, 1980.
- 23) 堀内二彦, 椎名一雄, 鈴木 仁: 眼循環の研究, レーザードップラー血流計の利用 第1報. 日眼会誌 89: 1372-1378, 1985.
- 24) 椎名一雄, 堀内二彦, 佐野雄太: 眼循環の研究, レーザードップラー血流計の利用 第2報. Therapeutic Res 3: 573-577, 1985.
- 25) 椎名一雄, 堀内二彦: 眼循環の研究, 眼圧急速変動時における虹彩血流変化. Therapeutic Res 5: 675-680, 1986.
- 26) 堀内二彦, 椎名一雄: 眼循環の研究, 半導体レーザー微小循環血流計の利用. Therapeutic Res 7: 781-785, 1987.
- 27) 堀内二彦, 椎名一雄, 田島秀樹, 大野理子: 眼血流量の測定, レーザードップラー血流計, 電解式組織血流計ならびに熱勾配式組織血流計の評価. あたらしい眼科 4: 559-564, 1987.
- 28) Izumi H, Kuriwada S, Karita K, Sasano T, Sanjo D: The nervous control of gingival blood flow in cats. Microvasc Res 39: 94-104, 1990.
- 29) Izumi H, Karita K: Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial, and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva. Brain Res 560: 71-75, 1991.
- 30) Izumi H, Karita K: Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilation in cat lip. J Physiology 450: 191-202, 1992.
- 31) Izumi H, Karita K: Selective excitation of parasympathetic nerve fibers to elicit the vasodilatation in cat lip. J Autonomic Nervous System 37: 99-108, 1992.
- 32) Karita K, Izumi H: Somatosensory afferents in the parasympathetic vasodilator reflex in cat lip. J Autonomic Nervous System 39: 229-234, 1992.
- 33) Bill A: Intraocular pressure and blood flow through the uvea. Arch Ophthalmol 67: 336-348, 1962.
- 34) Friedman E: Choroidal blood flow. Pressure-flow relationships. Arch Ophthalmol 83: 95-99, 1970.
- 35) Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT: Control of intraocular blood flow. I. Intraocular pressure. Invest Ophthalmol 12: 327-331, 1973.