

[原著]

熱電効果による脳局所血流の測定

II. ダブルサーミスター法

千葉大学医学部脳機能研究施設

萩原 弥四郎 高橋 功
YASHIRO HAGIHARA ISAO TAKAHASHI

千葉大学医学部第二外科学教室

山 浦 晶
AKIRA YAMAURA

(昭和43年7月10日受付)

まえおき

脳循環の研究は、その動機として脳循環の生理を追求せんとするものも、いわゆる遊離脳によって脳機能の解明をめざすものも、ともにその血管構築の形態学的複雑さと戦いつつ、古くより数多く行なわれ、その方法も多岐にわたっている。

近時脳機能研究の発展にともない、個々の中枢の機能の詳細や、機能と代謝、機能と循環との相関が次々と明らかにされるにつれて、脳を一つの器官と考えての全脳を対象とした循環動態の研究とならんで、個々の中枢ないしは中枢群を対象とした局所血流の消長を明らかにせんとする試みも、ようやく盛んになりつつある。

すなわち頭窓法^{10a) 11) 12)}眼底血管観察法¹⁶⁾などの直視法はさておき、脳表面の局所血流の測定は Lassen ら²⁷⁾、Ingvar ら²³⁾が放射性同位元素 (Kr^{85}) の clearance 法をもって、また Kanzow²⁵⁾、Kanzow ら²⁶⁾、Reichel ら²⁷⁾、Schmahl & Betz³⁵⁾らが熱電気的方法をもって行なっており、この両方法の共同実験⁴⁾も試みられている。また脳の深部における局所血流の測定については、Gibbs の熱電気的方法¹³⁾による Schmidt³⁶⁾、Schmidt ら³⁷⁾の報告は批判¹⁸⁾をうけたが、Grayson¹⁷⁾、Hensel²²⁾らはその欠点を改め、これによる報告^{2) 3) 19a)}が行なわれている。また impedance change を応用した Birzis & Tachibana⁵⁾の研究もある。

一方脳の局所温を測定し、その消長を脳血流の変化にむすびつけようとする試みも少なくなく^{7) 29) 31) 39) 40) 44)}、それぞれ特殊な熱電気的方法を用いて報告を行なっている。

われわれは交叉熱電対法を用いて脳局所血流の測定を

行なってきたが^{19a) 20)}、その研究成果と文献的考察^{19b)}から、従来の脳循環研究によるいわゆる血流正常値のばらつきと、薬物にたいする反応性のくいちがいが、その研究方法とくに実験動物の測定時の生理的状态や、測定の連続性に密接な関係があることを知り、また脳局所の血流が侵襲にたいして必ずしも一様に反応しないことも見た。さらに脳の局所温が脳内における温度勾配の存在によって²⁹⁾、常に局所血流の変動と平行しうるか否かについて疑いを持ち、これらの点を解明するために、交叉熱電対よりもはるかに感度が高く、実験動物を比較的生理状態におくことができ、しかも局所血流のみならず、局所温をも同時に持続的に測定記録しうるダブルサーミスター法を考案し、二、三の実験結果を得たので報告する。

実験方法

a. 実験装置： 血流および組織温測定のための装置はダブルサーミスター素子（以下 DT 素子）、ブリッジ、直流増幅器、比較器および増幅記録装置からなっている（図1）。

DT 素子は二つの微小な、ほとんど等しい性質をもつサーミスタービードを、細い硬質ガラスチューブ内に、4 mm の間隔で包埋したもので、両サーミスターは電氣的に絶縁されており、抵抗値はそれぞれ 0°C で 30 K Ω 前後、35°C で 6~7 K Ω 、両サーミスターの抵抗値の偏差は 5% 以内である。ガラスチューブの外径は 0.6 mm、長さは 10 cm とした。この DT 素子の二つのサーミスタービードのうち先端に近いものを F、他方を T とする。T、F 各サーミスターはそれぞれブリッジ B_T、および B_F に組みこまれる。B_T、B_F 各ブリッジにはそれぞれ

記憶用可変抵抗 C_1 , C_2 が T, F と切り替えによって併列されており, これは次項での較正の際に用いられる。さてブリッジ B_T においてサーミスター T の両端には 1 V の電圧がかけられ局所温の測定に用いられる。ブリッジ B_F においてはサーミスター F の両端に 5~8 V の電圧がかけられ F は自己発熱をおこす。発熱の程度はサーミスタビードのおおのにより異なるが, 組織温に比べて約 2°C 高くなるよう調節される。

静止状態にある homogenous な medium の中に T および F をおき, その medium の温度が一定程度変化した際のブリッジ B_T , B_F の出力が同一になるようブリッジアジャスト B_A を調整したのち, 両出力をチョッパ型直流増幅器にて増幅し, 比較器に入れる。比較器は二つの出力の差をとり出し F-OUT として増幅記録器におくる。一方 T サーミスタよりの出力はそのまま T-OUT として増幅記録器におくられる。このことにより T-OUT はその部の組織温をあらわし, F-OUT は組織温の変化に関係なく, 過熱分を冷却する温伝導媒体の量をあらわすことになる。ここに温伝導媒体とは生体内においては, その部を移動するあらゆる体液が該当することになるが, 実質的にはその部を通過する血液の量であり, その量が多いほど F-OUT は大となる。

なお既報²¹⁾のごとく F-OUT と増幅記録との間に補正回路を入れ, その microamperemeter の読みから循環状態のレベルを相対的絶対値としてもとめることができる。さらにまた組織温が急激に変動し, その程度の大きいときには feed back 回路を用い, サーミスター T と F との温度差を自動的に一定にすることもできる。しかし実測上ではモデル実験⁴⁶⁾で得られた実数値をもって循環レベルを知ることができ, feed back 回路を用いるほど急激な組織温変動をみることもなかった。

記録装置はガルバノメーターを用いるペン書きであるが, とくにその振幅の大なるもの (最大振幅 80~100 mm) を用い, 感度も最高のものとしたが, 血流変化, 組織温変化には充分追従可能である。また本実験では常に電気血圧計を用いて動物の全身血圧を測定し, その変化を血流量, 組織温の変化とともに同一記録紙上に持続的に記録した。

b. 較正: F-OUT が全く組織温の影響を受けず, その他の変化因子すなわち血流量の変化を正しく現わすためには, 実験に先立ち次のような較正を行なう必要がある。

まず 10% の gelatine 溶液を用意し, これを精度 $\pm 0.01^\circ\text{C}$ 程度の精密恒温槽内において一定温度に保つ。この温度を $a^\circ\text{C}$ とし, ここに BT 素子を挿入し, このとき

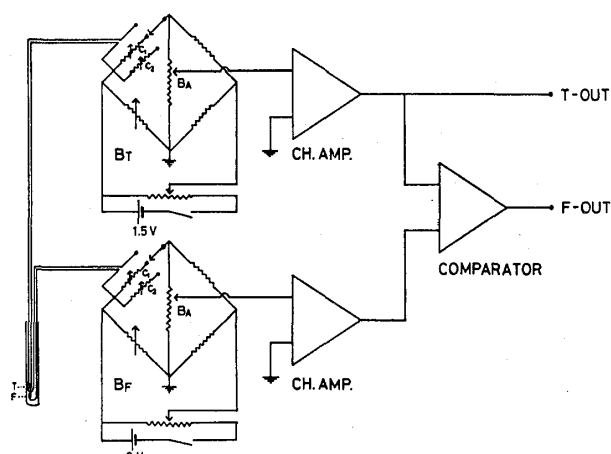


図 1. ダブルサーミスター法による血流測定の概略。
説明本文。

示される T-OUT および F-OUT をそれぞれ対応した直流増幅器の microamperemeter 上の目盛り 0 に合うように調節する。次いで切替スイッチによりブリッジ B_T , B_F 上の C_1 と回路を切り替え, B_T , B_F の C_1 における直流増幅器の microamperemeter 上の目盛りもまた 0 に合うように調節する。このことにより記憶回路の C_1 はそれぞれ $a^\circ\text{C}$ におけるサーミスター T, F の示す抵抗と等しい抵抗をうつしかえたことになる。さらに gelatine 溶液の温度を別の温度 $b^\circ\text{C}$ になるよう精密恒温槽を調節し一定温度になるのを待ち, $a^\circ\text{C}$ における場合と同様に T-OUT と F-OUT およびそれぞれの C_2 と回路を切り替えることにより, $b^\circ\text{C}$ におけるサーミスター T, F の示す抵抗と等しい抵抗を C_2 に記憶せしめる。

さらにブリッジ B_T , B_F のそれぞれについて C_1 と C_2 との切り替えを行ない, その際生ずる出力の差が B_T , B_F において全く同一になるよう, ブリッジアジャスト B_A を調節する。このことによりサーミスター T, F は, はじめて medium の温度 $a^\circ\text{C}$ と $b^\circ\text{C}$ の間において, 温度変化にたいして全く同一の出力を直流増幅器への入力として送るよう調整されたことになる。したがって $a^\circ\text{C}$ ~ $b^\circ\text{C}$ 間における温度変化がどのようなであっても, それ以外の因子すなわち血流の変化 (ここでは gelatine 溶液の流動) のないかぎり F-OUT は 0 に保たれることになる。

われわれの実験では $a^\circ\text{C}$ を 38°C または 37°C , $b^\circ\text{C}$ を 34°C または 33°C としたが, この温度間隔が小さいほど精度は高くなる一方, 小さすぎれば $a^\circ\text{C}$ より高く $b^\circ\text{C}$ より低い medium 中での測定値の信頼度は低くなるので, 測定せんとする部位の平常温をもととして $a^\circ\text{C}$, $b^\circ\text{C}$ を設定する必要があった。

c. 実験手技: 体重 3 kg 前後のネコを雌雄の別なく用いた。クラーレ化, 人工呼吸下にあらかじめ股動脈に血

圧測定用の、股静脈に薬物注入用のポリエチレンチューブを挿入した後、両側頸動脈、両側椎骨動脈に8号縫合糸をかけ、この部の血流を遮断しようとする。以上の処置が終わった後、動物を脳定位固定装置に固定し、Snider & Niemer の map⁴⁰⁾を用いてDT素子を所定の脳部位に挿入固定する。本実験では別報²⁰⁾と同様に皮質 (ectosylvian, 以下 GES: A 5, L 14~16, V 7~8), 視床下部 (ventromedial, 以下 HYP: A 9~10, L 1.5, V-6), 海馬 (ventral, 以下 HIPP: A 6~7, L 14.5, V-4), 扁桃核 (basolateral, 以下 AMY: A 10, L 12.5, V-6) の4部位について測定を行なった。この際加熱部位はサーミスタービードFを中心として直径3mmの球体内にかざられ、加熱の直接の影響は組織温測定用のサーミスタービードTにはほとんど及ばない。

人工呼吸の回数は25/minとし、呼吸停止は60sec, 過呼吸は75/min, 60secで行なった。両側頸動脈, 両側椎骨動脈の圧迫はそれぞれ30secとした。実験室温は22°Cに一定し、動物体には多少の保温を加えて、固定による体温下降を防いだ。

実験成績

a. 流入血行遮断の影響 (図2, 3)

両側椎骨動脈の血流を30sec間遮断すると、全身血圧には変化なく、GES, HYPの組織温、血流も著変を示さないが、HIPPでは組織温下降、血流減少がみられ、AMYでは血流の減少のみがみとめられる。図2, 3のPは全身血圧、Tは組織温、Fは血流を示している。

両側頸動脈の血流を30sec間遮断すると、全身血圧の上昇をみ、GESでの血流は急激に減少、遮断をとくと反跳を示して増加し、6min後もとにもどった。組織温はやや遅れて減少し、遮断をといても反跳を示すことはなかった。HIPP, AMYでも血流の減少はみられたが、

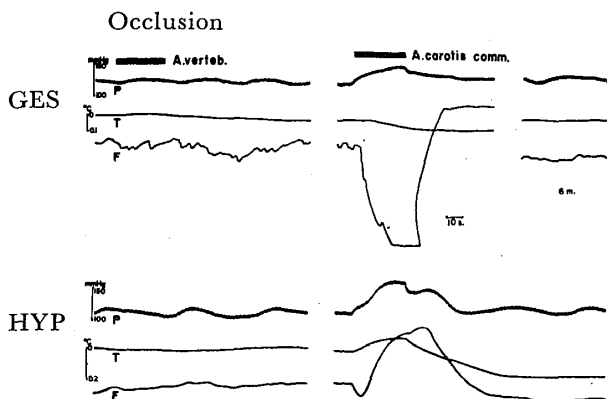


図2. 説明は図3にまとめる。

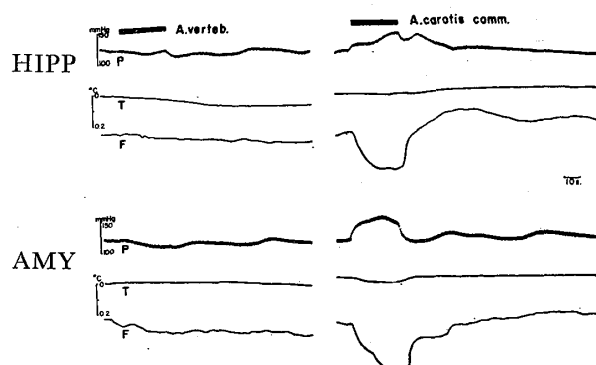


図3. 両側椎骨動脈(左側), および両側頸動脈(右側)血流遮断時の血圧(P), 組織温(T)ならびに血流量(F)の変化を示す。図2上半に大脳皮質(GES), 下半に視床下部(HYP), 図3上半に海馬(HIPP), 下半に扁桃核(AMY)におけるそれらの変化を示した。略号および配列は以下図11まで共通である。黒線の部分で血流遮断が行なわれている。その他の説明は本文。

組織温の変化は少なかった。これにたいしてHYPでは血流は減少せず、むしろ血圧の上昇に伴って増加し、組織温はやや上昇後下降し、かなり長い間低値にとどまった。

b. 呼吸停止の影響 (図4, 5)

人工呼吸を60sec間停止せしめると、いずれの場合も

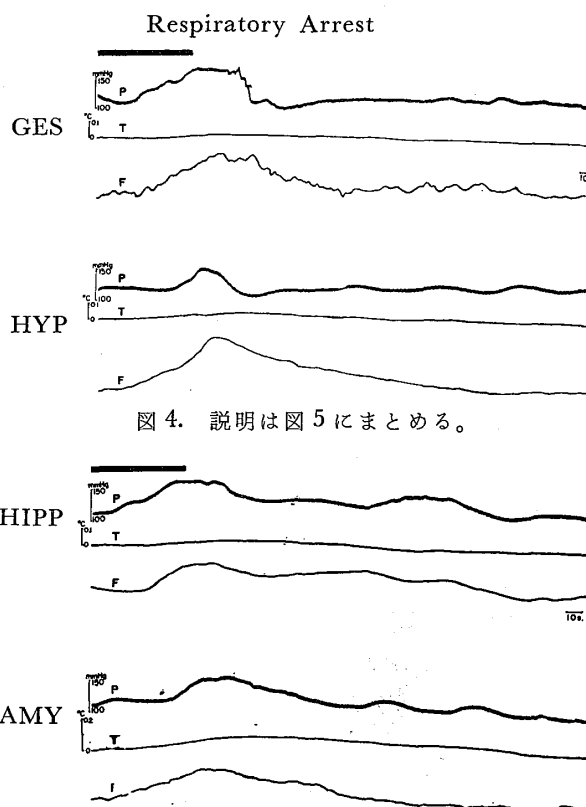


図4. 説明は図5にまとめる。

図5. 呼吸停止時の血圧・組織温および血流量の変化。黒線の部分で30sec間人工呼吸器を停止した。

全身血圧は上昇し、各部の血流は血圧曲線と平行して、その上昇時に増加し、組織温はかなり遅れてわずかな上昇を示す。HYP の血流のみはやや血圧の上昇と一致せず、血圧の上昇開始よりむしろ早目に増加しはじめ、血圧がもどってもなおしばらくは高い値をつづけた。

c. 過呼吸の影響 (図 6, 7)

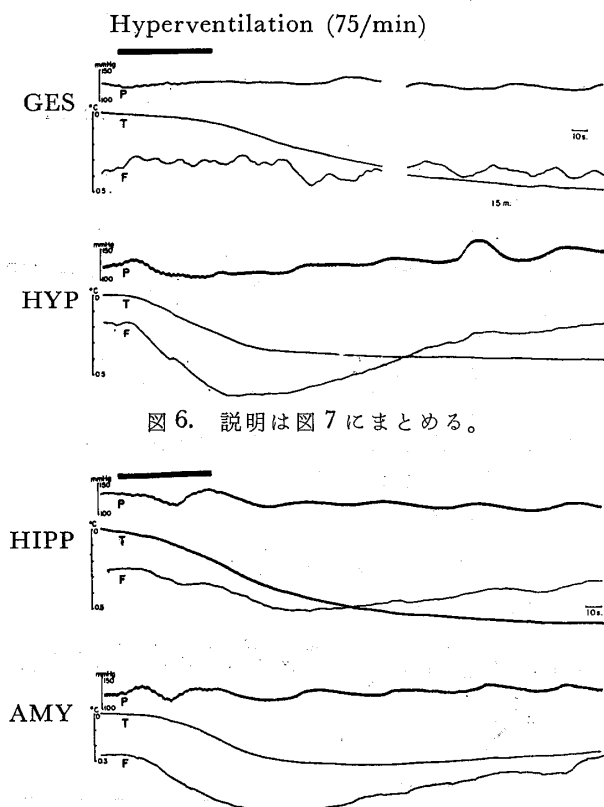


図 6. 説明は図 7 にまとめる。

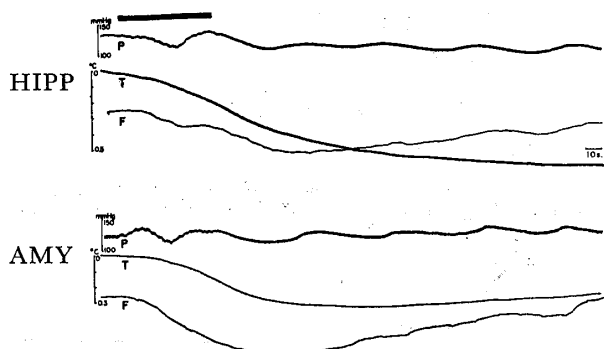


図 7. 過呼吸時の血圧・組織温および血流量の変化。黒線の部分で人工呼吸の回数を 25/min から 75/min に変えた。組織温の著明な下降に注意。

人工呼吸の回数を 25/min から 75/min に切りかえ、60 sec 間持続させると、全身血圧はわずかに下降する程度であるが、組織温は各部とも著明な、持続性のある下降を示した。血流もまた HYP, HIP, AMY でかなりはっきりした減少をみせたが、その持続は組織温の変化に比べてはるかに短く、数分以内に旧値に復した。このとき GES の血流は全く変化せず、組織温と血流との変化の遊離が認められた。

d. 二、三薬物の影響

1. Norepinephrine (以下 NA) 1 μ g/kg を静注すると図 8, 9 に示すように、全身血圧は一過性の上昇がみられる。このとき血流は GES, HIP が増加し、HYP, AMY で減少している。組織温は前二者ではほとんど変化せず、後二者でわずかに下降を示した。かくのごとき NA は全身血圧の影響をはなれて、脳の各部血流にとき

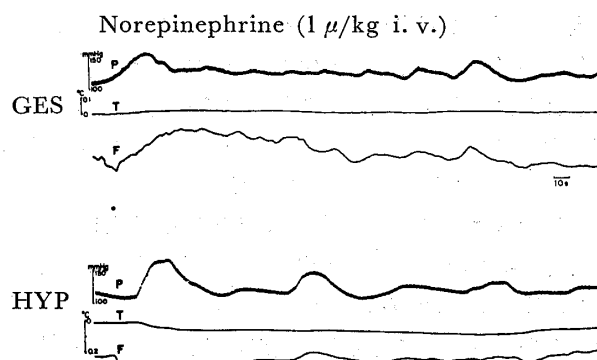


図 8. 説明は図 9 にまとめる。

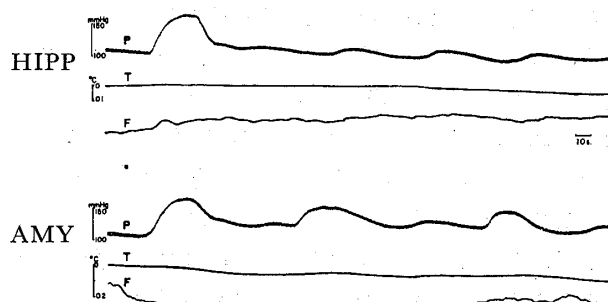


図 9. Norepinephrine 1 μ g/kg 静注時の変化。
・印で静注。血流量が測定部位により異なった方向に変化していることに注意。

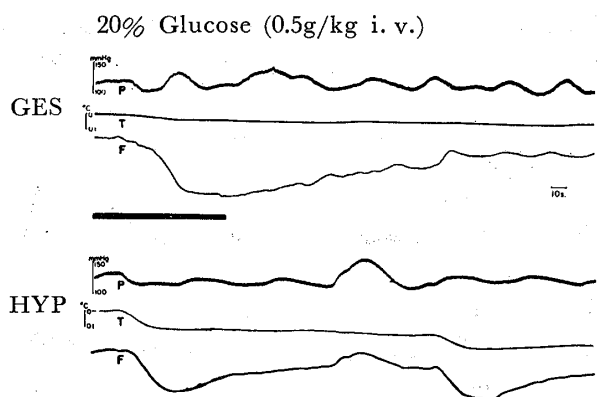


図 10. 説明は図 11 にまとめる。

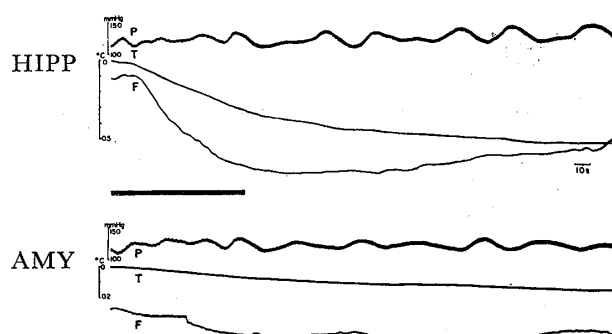


図 11. 20% Glucose 0.5 g/kg 静注時の変化。
黒線の間静注。

に全く相反した変化を生ぜしめている (図8~10)。

2. 20% Glucose 0.5 g/kg を静注すると図10, 11に示すように、全身血圧はやや動揺するにとどまるが、血流はすべての部位で著明に減少する。血流変化はとくに HIPP, GES で著しいが、組織温は HIPP ではなほだしく下降するにたいし、GES ではほとんど変化しない。ここでも組織温と血流の変化の分離がみられている。

3. Ether 0.2 ml/kg を吸入させると図12に示すように、全身血圧にはほとんど変化がなく、血流は HYP では増加するが AMY ではほとんど変わらない。図12以下図14までは GES, HIPP の記録をのせず、また組織温の曲線も省いたが、組織温に著変がなかった。

4. Hexobarbital 10 mg/kg をゆっくり静注すると図13に示すように全身血圧はほとんど下降せず、血流は HYP, AMY とともに徐々に増加の傾向をみせる。静注の速度を増すと全身血圧は一過性の急峻な下降を示し、このとき HYP の血流は血圧の下降に依存して減少するが、やがてまた増加する。AMY の血流は全身血圧の影響を受けることが少なく、増加をつづける。組織温はむしろ下降する。

5. Caffeine 1 mg/kg を静注すると図14に示すように、全身血圧は小さい動揺をみせるのみで明らかな昇降を示すことはないが、血圧は HYP では一過性の下降を示してのち、やや回復をみせるが再び徐々に減少をつづける。一方 AMY ではほとんど変化しないが、ときには

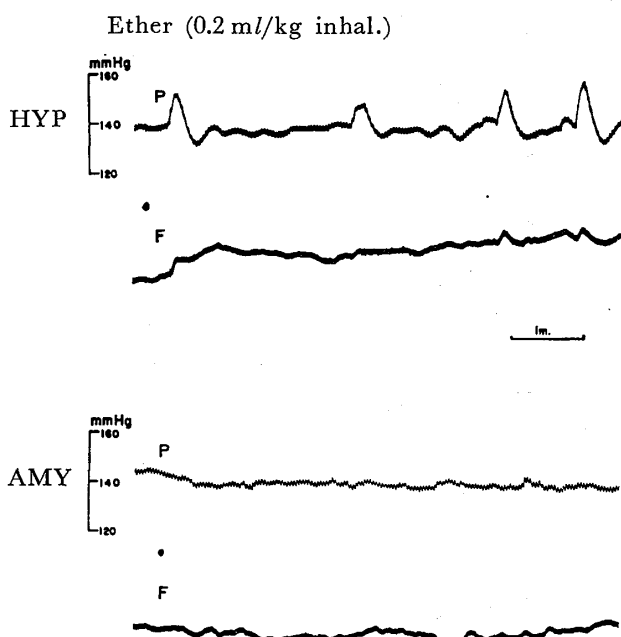


図12. Ether 0.2 ml/kg 吸入時の血圧・血流量の変化。・印で吸入させた。上半は視床下部、下半は扁桃核の変化を示す。以下図14までの配列は同じである。

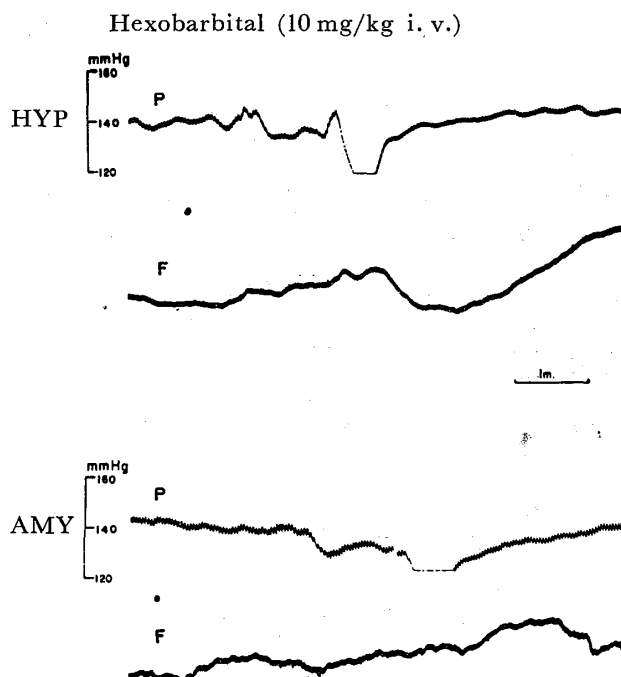


図13. Hexobarbital 10 mg/kg 静注時の変化。途中で血圧の急峻な下降のある部分は、注入速度を速めた部分である。

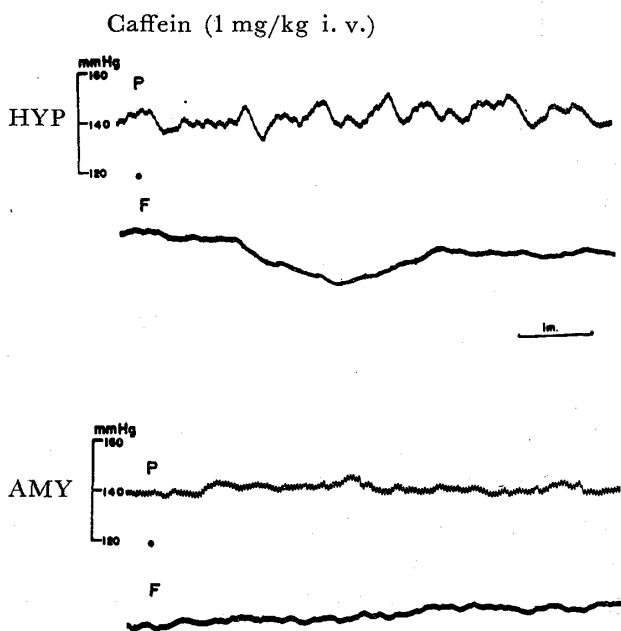


図14. Caffeine 1 mg/kg 静注時の変化。

増加の傾向を示した。

6. Methamphetamine 0.5 mg/kg 静注により、図15に示すようにまず全身血圧の上昇、組織温の上昇がみられ、これよりやや遅れて血流が増加しはじめ、血圧および組織温が旧値に復した後もなお増加の傾向をつづけた。このことは測定した他の脳部位でも同様にみとめられ、このように血流の変化が組織温の変化に遅れることは、今回の実験に用いられた他の薬物では全くみられ

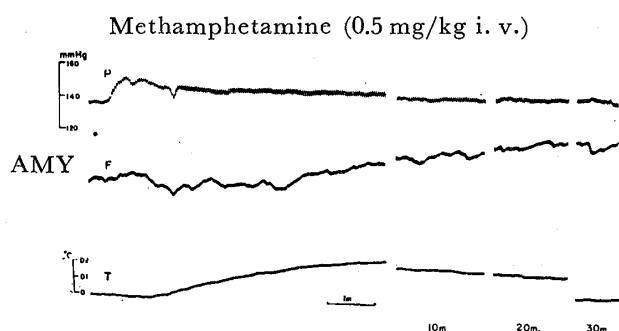


図 15. Methamphetamine 0.5 mg/kg 静注時の扁桃核における血流・組織温ならびに全身血圧の変化。

なかったところであり、興味ある所見であった。

考 察

a. 実験方法について：熱電効果を応用した局所血流の測定は、Gibbs¹³⁾にはじまり、Gregg & Shipley¹⁸⁾の批判をうけたのち、Grayson¹⁷⁾、Hensel¹⁵⁾によって体系づけられ、少なくとも動物実験における脳の局所血流の測定には、最もすぐれた方法の一つ^{19b)}としてひろく用いられるようになってきている。

その測定原理はすでに紹介してある¹⁹⁾ので省くが、組織が固有している温伝導度 λ の変化と、その組織を流れる血流とを関係づけて考えているものである。Henselら^{15)22a)}は交叉型の熱電対を用いて発熱部と測定部とを一つの element 内につくり、10%ゼラチン中でのモデル実験と、摘出器官における実験とから、一つの器官に血液が充えいしている場合でも、貧血状態にある場合でも、温伝導度 λ の値が変わらないことを見、 λ を変化せしめるものは温伝導媒体としての体液の移動、とくに血流量の寡多によることを確かめた。また λ は cal/cm $\cdot$ sec $\cdot$ °C で示されるところから、流量の算出を容易にしている。これらのことからこの方法は internal calorimetry¹⁷⁾法とも Wärmeleitmessung 法¹⁵⁾とも名付けられたのであるが、見方をかえて生体内に作られた熱の clearance を計測するとの立場から heat clearance 法⁴⁾³⁰⁾とも呼ばれている。さらに熱電対の用い方という観点からは交叉熱電対法¹⁹⁾、加熱熱電対法⁴⁵⁾ともいわれている。われわれはとくに名称にこだわるつもりはないが、全体としてながめた時、直熱型、傍熱型の相違や、thermocouple を用いるか thermistor を用いるかの差などを含めて、熱電式⁴⁸⁾、熱電効果による¹⁹⁾または差温法などのほうが妥当ではないかと考えている。

ところでわれわれのダブルサーミスター法は、その測定原理は Hensel およびその学派¹⁵⁾のものと同じであ

るが、従来の諸法に比べ次の点で有利な特長をもっている。

① DT 素子の外径が 0.6 mm であること。Betz²⁹⁾、立石⁴⁵⁾の使用したものは 1 mm であり、前田ら³⁰⁾のものは 1.5 mm である。外径の細いほど組織障害の度の少ないことは明らかである。

② 同時に組織温が測定できること。現在までに局所温の消長を脳血流の変化にむすびつけようとする試み²⁹⁾³¹⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴³⁾がかなり多く行なわれているが、これは既報のごとく特殊な例を除いては危険なところみであり、組織温と局所血流は本来別個のものである^{19b)}。組織温の変化は組織代謝により密接な関連をもち、局所血流の消長はその部の機能により関係が深いと考えられるので、この方面の研究には同時に組織温の測定が行なえることが望ましい。

③ 二つのブリッジをもつこと。加温部と測定部との温度差をみるためには、二つの入力の一つのブリッジに組み込む方法が最もよいように思われ、事実この方法を用いた報告³⁰⁾もある。しかしこれは少なくともサーミスターを使用する場合、二つのビードが全く同一性質であることが前提となっているが、今日の工業技術のレベルでは全く同性質のビードを作ることは不可能である。したがって二つのビードの一定温度範囲における変化を少なくとも output において全く同一にする必要がある。このためわれわれは実験方法の項で述べたごとく、二つのブリッジに F、T 各ビードを一つずつ結び、校正によって流量 0 の場合の output が、周囲温の変化にかかわらず常に一定であるようにした。このことにより始めて組織温の変化による影響を完全に除くことができ、F-OUT には血流変化の影響のみをとり出すことが可能になったのである。

b. 測定範囲、温度差等について：Hensel およびその学派¹⁵⁾は生体内に挿入した発熱体の温度の及ぶ範囲は、対照接点との温度差に比例し、発熱体からの距離に反比例するところから、少なくとも 1~2°C の加温では 3 mm 以上離れた点では実質上ほとんどその影響が及ばないので、測定範囲は接点を中心とする直径数 mm の球体内に限られることを実証した。これにたいし Grayson¹⁷⁾は半径 3 mm 程度といい、逆に 1 cm³ が測定範囲³⁰⁾とする報告もあるがそれぞれ加温の度合いに関係があり、宇山ら⁴⁸⁾の実験にみるごとく約 2°C の温度差の場合、実際上の測定範囲は直径 3 mm の球体内と考えるのが至当であろうと思われる。われわれの実験では 5~8 V の電圧をかけて F ビードを自己発熱させているが、この際ビードにより発熱の度は必ずしも同一でないので、

1.5~2°Cの温度差をつくるよう電圧を調整している。温度差について Betz²⁾は2°C以下といい、前田ら³⁰⁾は1°Cが最適であるが目的により0.5~2°Cにしていると述べている。われわれもまた至適温度差について検討を行っているが、これについては別報⁴⁶⁾にゆずりたい。

熱電効果による一連の組織血流測定法の共通した弱点として、ヒトに応用する場合は外科手術の際など特殊の場合を除いて応用不可能であること、および流量を ml/min·tissue-weight といった実数で現わすことができないことがあげられる。このことに関して Betz ら⁴⁾は熱電対法とアイソトープ法とを併用して、少なくとも大脳皮質表面において血流値を実数であらわす試みを行っている。われわれはすでに測定回路中に補正回路を入れ、その補正度すなわち変化度を μA メーターで直読できるようにし、その逆数をもって血流値の相対値をあらわすことができるようにしたが²¹⁾、ダブルサーミスター法においてもこれは可能であり、さらにモデル実験からの校正曲線によって、血流値の実数を得るべく努力している⁴⁶⁾。

c. 測定部位について: DT 素子は脳定位固定装置によって任意の場所に挿入することができる。しかしその測定範囲が直径3 mmの球体であるところから、ある程度の大きさをもった中枢に限られる。したがって本実験では視床下部、海馬、扁桃核といった比較的大きい中枢、および皮質をえらんだ。もちろん視床下部、海馬、扁桃核にしても、その中枢内すべてが同一の機能を有しているわけではない。本実験でDT素子が挿入された部位が、そのままその中枢の機能を現わしていると考えられるわけにはゆかない。したがって本実験ではその測定部位を明確に記載した。皮質もまた他の中枢との同時測定の都合などを考慮して、DT素子を垂直に挿入できる側頭葉にしたため、皮質全体の機能にむすびついた血流変化を追っているとはいいがたい。この点については皮質に表面電極をあてて測定した Kanzow²⁵⁾、Kanzow ら²⁶⁾、Reichel ら³⁴⁾、Schmahl & Betz³⁵⁾、Betz ら²⁾、Meyer & Gotoh³¹⁾らの方法がすぐれているように見える。しかし頭蓋を除去した脳には浮腫が生じやすく、この表面に電極をあてている場合浮腫により電極と組織との接触圧が刻々と変わることは容易に想像され、このことから正確な流量測定が行なわれているかどうか疑わしくなってくる。したがってここではDT素子が挿入された部位の血流という観点で考察をすすめたい。

d. 各部位の反応性について: 両側椎骨動脈血流遮断の影響がGES, HYPには著明でなく、HIPP, AMYでやや血流減少としてあらわれたことは、その解剖学的位

置からみて考えられないこともないし、両側頸動脈血流遮断でGESの血流が急激に減少、HIPP, AMYではやや減少したこともうなずけるが、HYPでは血圧の上昇に伴って増加を示したことは注目すべきで、多少反応性の相異を示しているものと思われる。呼吸停止の際にもHYPのみが他部と比べて変化の相が異なっていたことも、この部がこれらの侵襲に対して特異な反応性を有することを示唆する一つの材料である。これに対して過呼吸の際には他の部分はかなりはっきりした血流の減少を示しているのに、GESのみが変化がなかったことは、この部の反応性も他の部分とは異なっていることを示している。

さらに薬物にたいする反応性は一層さまざまであり、NAの少量静注によりGES, HIPPで血流が増加し、HYP, AMYでは逆に減少していることは、その感受性が皮質と深部とか、新皮質と辺縁系とかいうような場所で一率に決しがたく、それぞれの部が独自の反応性を有すると考えてさしつかえないものと思われる。さらにこのことは同様の交感神経薬であるEpinephrineの作用が、脳血流を全脳で測定した場合に、増加せしめる^{1)10b)}¹¹⁾³⁸⁾、他動的に増加せしめる³²⁾、増加後減少せしめる⁶⁾³⁶⁾⁴⁷⁾⁵⁰⁾、減少せしめる^{6)10b)12)49)}、変化を与えない¹⁾⁹⁾などときわめてまちまちな報告が行なわれている一因とも考えられる。

Glucoseが脳血流を減少させることは全脳血流を対象とした諸家の意見が一致しており、本実験で測定した各部の血流もすべて減少したが、その程度には差がみられた。またGlucoseはかなり大量を静注するので、注入液温について留意しなければならない。たしかに体温に温められた場合の方が、室温の液を注入した場合より血流減少の度は少なかった。Etherを吸入させると皮質で血流が増加する⁴²⁾といい、HYPでも増加をみせるが、AMYではほとんど変わらない。Barbiturateは一般に脳血流を増加させるといわれ、本実験でもHYP, AMYともに血流が増加したが、HYPは全身血圧の影響を受けやすいと思われる。Caffeineの作用については、動物実験では皮質血管の拡張と収縮がくりかえす⁸⁾ともいい、増加する⁶⁾ともいわれる。ヒトでは逆に減少せしめる¹⁴⁾との報告がある。本実験ではAMYの血流は不変であり、HYPでは減少を示したが、その程度は少ないものであった。

以上諸種の侵襲にたいして脳の各部は、それぞれ独自の反応性を示すことが明らかにされたことから、脳循環の研究に際しては、全脳血流の測定と同時に局所の血流の測定を行なうことが、根本的な循環動態解明に必要な

ことと思われる。

c. 脳温と脳血流との関係について： 脳温と脳血流とが完全に平行関係にあれば、測定は比較的簡略化され、生体に与える侵襲も少ない。事実一定の条件下ではたしかに平行関係がみつめられている²⁴⁾。しかし本実験では両側頸動脈血流遮断の際に GES の血流が一過性に減少、遮断をとくと反跳を示したのに対し、組織温はややおくられて減少をみせ、反跳は全くなかった。HYP で血流が増加した際に、組織温はやや上昇後かなり長くつづく下降を示している。さらに過呼吸の際は GES の組織温がきわめて持続的な下降を示したのにたいし、血流はほとんど変化していない。Glucose 静注後には逆に GES の血流が著明に減少しているにもかかわらず、組織温にみるべき変化がない。

このように脳の組織温と血流との間には平行関係をみつめないことが少なくないが、平行関係のみられる場合でも、組織温の変化は一般に血流の変化におくられて現われ、血流が旧値に復してもなお変化を続けていることが多い。これは血流によって運ばれる温度の影響が、組織温に及んだものと解釈することができるが、本実験の中で例外的に Methamphetamine 静注後には、まず組織温が上昇し、かなり遅れてから血流の増加がみられ、組織温がもとにもどってなお血流の増加が続いていた。このことは組織における代謝が血流の変化を導いたともいえるもので、組織温と血流との間には相互に密接な関係があるものといえることができる。しかしながら上述のような数々の例から、組織温の測定をもって脳血流の測定とすることは、特定の場合を除き危険がともなうことを忘れてはならない。

f. その他： 血圧が脳循環に影響することは明らかである。しかし本実験では過呼吸時に全身血圧がほとんど変化しないのに、測定した各部の血流が減少しており、Glucose 投与時にも同様に全身血圧がわずかに動揺するのみであるのに、各部の血流がはっきりした減少を示している。また NA 投与時には全身血圧が上昇するにもかかわらず、HYP, AMY では血流の減少がみられている。このことからみて脳血流は全身血圧の影響に依存せずに変化することもありうると考えられる。これは脳循環の autoregulation にも関連することであるが、別に述べた^{19a)}ので省略する。今回測定した各部のうちでは HYP が比較的全身血圧の影響を受けやすいようであるが、これも場合により必ずしも常にみられたわけではなかった。

本実験はクラーレ化、人工呼吸下に行なわれ、麻酔は施されていない。このことは呼吸停止および過呼吸実験

を除いては、侵襲による血中 O_2 , CO_2 分圧の変化の影響を除外した形で実験が行なわれたことになり、薬物とくに中枢作用薬の作用を考える点で有利な方法といえよう。

また本実験では外科的な侵襲をできるだけ少なくして行なっている。Rapela & Green³³⁾のいうように、外科的侵襲により脳の血管反応が著しく脆弱になり、ときには欠除するのを恐れたためである。実験中の脳温は部位により異なるが $37.5 \sim 36.0^\circ C$ であり、温度により作用の強さの変わる薬物もあるので、必ずこの範囲内で行なわれた。

ま と め

1. 新らしく考案したダブルサーミスター法により、脳局所の血流と組織温とを同時に持続的に測定記録した。

2. クラーレ化、人工呼吸下のネコを用い、皮質、視床下部、海馬、扁桃核の一定部位につき、測定を行なった。

3. 各測定部位において、測定素子の加温点を中心とした直径 3 mm の球体内の組織血流および、これより 4 mm はなれた部位の組織温が測定された。

4. 両側椎骨動脈、頸動脈の血流遮断、呼吸停止および過呼吸、Norepinephrine, 20% Glucose, Hexobarbital, Caffeine, Methamphetamine の静注および Ether の吸入時における血流および組織温の変化が観察された。

5. 脳局所の血流はこれら侵襲にたいして、それぞれ独自の反応性を示すことを認めた。

6. 脳組織温は血流の変化と必ずしも平行関係を有せず、平行関係のある場合でも血流の変化に遅れて生じ、持続の長ことが多い。

7. これらの実験結果から、脳循環の研究には全脳を対象とする検索のみならず、局所血流の追求が必要であること、および脳温の測定をもって脳血流の測定とすることは、特殊な場合を除きとるべきでないと推論した。

本研究の一部は昭和41~42年度文部省科学研究費「脳脊髄脈管の形態・機能とその障害に関する研究」班会議の費用をもって行なわれ、その研究方法および研究成績の一部は第41回日本薬理学会総会ならびに第38回日本薬理学会関東部会において発表された。研究および発表の機会を与えられた九大和佐野武雄教授、千葉大小林龍男教授に深謝する。またダブル

サーミスター素子の作製に当たられた新日本電子小
眞正氏, ブリッジ回路および比較器の作製に当たら
れた日本光電館野慶次氏に感謝する。

引用文献

- 1) 相沢豊三: 脳の循環と機能, 中外医学社, 東京, 255 pp, 昭39.
- 2) Betz, E. und Hensel, H.: Fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung im Inneren des Gehirns bei wachen, frei beweglichen Tieren., Pflügers Arch., 274, 608~614, 1961/62.
- 3) Betz, E. und Wüllenweber, R.: Fortlaufende Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung mit Wärmeleitsonden am Menschen., Klin. Wschr., 40, 1056~1058, 1962.
- 4) Betz, E., Ingvar, D. H., Lassen, N. A. and Schmahl, F. W.: Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance., Acta Physiol. Scand., 67, 1~9, 1966.
- 5) Birzis, L. and Tachibana, S.: Measurement of local cerebral blood flow by impedance changes., Life Sci., 11, 587~598, 1962.
- 6) Dumke, P. R. and Schmidt, C. F.: Quantitative measurement of cerebral blood flow in the macaque monkey., Amer. J. Physiol., 138, 421~431, 1943.
- 7) Felix, W.: Strömungsmessung mit Thermistoren., Arch. exp. Path. Pharmacol., 244, 254~269, 1962.
- 8) Finesinger, J. E. and Cobb, S.: Cerebral Circulation, XXVII., Action of the pial arteries of the convulsants, caffeine, absinth, camphor, and picrotoxin., Arch. Neurol. Psychiat., 30, 980~1002, 1933.
- 9) Florey, H. W.: Microscopical observation on the circulation of the blood in the cerebral cortex., Brain, 48, 43~64, 1925.
- 10) Fog, M.: a) Cerebral circulation; The reaction of the pial arteries to a fall in blood pressure., Arch. Neurol. Psychiat., 37, 351~364, 1937.
b) Cerebral circulation, I. Reaction of pial arteries to epinephrine by direct application and intravenous injection., ibid., 41, 109~118, 1939.
- 11) Forbes, H. S.: The cerebral circulation. I. Observation and measurement of pial vessels., Arch. Neurol. Psychiat., 19, 751~761, 1928.
- 12) Forbes, H. S., Finley, K. H. and Nason, G. I.: Cerebral circulation. XXIV., A. Action of epinephrine on pial vessels; B. Action of pituitary and pitressin on pial vessels; C. Vasomotor response in the pia and in the skin., Arch. Neurol. Psychiat., 30, 957~979, 1933.
- 13) Gibbs, F. A.: A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 31, 141~146, 1933.
- 14) Gibbs, F. A., Gibbs, E. L. and Lennox, W. G.: Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases., Amer. J. Physiol., 111, 557~563, 1935.
- 15) Golenhofen, K., Hensel, H. und Hildebrandt, G.: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen., Georg Thieme Verlag., Stuttgart, 123 pp., 1963.
- 16) Gollwitzer-Meier, K. und Schulte, H.: Das Verhalten der Hirndurchblutung bei Reizung der Sinusnerven., Arch. exp. Path. Pharmacol., 165, 685~695, 1932.
- 17) Grayson, J.: Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow., J. Physiol., 118, 54~72, 1952.
- 18) Gregg, D. E. and Shipley, R. E.: Experimental approaches to the study of the cerebral circulation., Fed. Proc., 3, 144~151, 1944.
- 19) 萩原弥四郎: a) 熱電効果による脳局所血流の測定, 千葉医会誌, 42, 274~281, 昭41. b) 脳循環研究の方法 —その比較と批判—, 同誌, 43, 130~140, 昭42.
- 20) 萩原弥四郎・高橋 功: Isoxuprine-HCl の末梢循環作用, 診療, 21, 446~452, 昭43.
- 21) 伯野中彦・萩原弥四郎・石原 真・伊藤賢章・浦野俊男: 熱電効果による体表循環の測定 II, 千葉医会誌, 42, 282~290, 昭41.
- 22) Hensel, H.: a) Ein neues Verfahren zur peripheren Durchblutungsregistrierung an beliebigen Körperstellen., Z. Kreisf.forsch., 41, 251~261, 1952. b) Meßkopf zur Durchblutungsregistrierung an Oberflächen., Pflügers Arch., 268, 604~606, 1959.

- 23) Ingvar, D. H. and Lassen, N. A.: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton⁸⁵, *Acta Physiol. Scand.*, **54**, 325~338, 1962.
- 24) Jasper, H. and Cipriani, A.: A method for the simultaneous recording of focal cerebral blood flow, pH, electrical activity and blood pressure., *Amer. J. Physiol.*, **128**, 488~492, 1940.
- 25) Kanzow, E.: Quantitative fortlaufende Messung von Durchblutungsänderungen in der Hirnrinde., *Pflügers Arch.*, **273**, 199~209, 1961.
- 26) Kanzow, E. und Reichel, K.: Der Einfluss des arteriellen Blutdruckes auf die Durchblutung der Hirnrinde bei affektiven Verhaltensweisen., *Pflügers Arch.*, **279**, R-14~15, 1964.
- 27) Lassen, N. A. and Munck, O.: Cerebral blood flow in man determined by use of radioactive krypton., *Acta Physiol. Scand.*, **33**, 30~49, 1955.
- 28) Lassen, N. A. and Ingvar, D. H.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton⁸⁵, *Experientia*, **17**, 42~43, 1961.
- 29) Ludwigs, N.: Über eine Modifikation der Methode nach Gibbs zur lokalisierten Durchblutungsmessung des Hirngewebes und die Gültigkeit der damit erhobenen Befunde., *Pflügers Arch.*, **259**, 35~42, 1954.
- 30) 前田 成・池山 淳・永井 肇: Heat clearance 法による脳循環測定法, 脳と神経, **20**, 709~713, 昭43.
- 31) Meyer, J. S. and Gotoh, F.: Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism., *Neurology*, **11**, (Nr. 4, Part 2), 46~65, 1961.
- 32) 中沢与四郎: 脳循環の生理及び薬理, 基礎医学最近の進歩 (薬理篇), 47~56, 医歯薬出版, 東京, 398 pp., 昭31.
- 33) Rapela, C. E. and Green, H. D.: Autoregulation of canine cerebral blood flow., *Circul. Res.*, **15** (2) Suppl., I-205~211, 1964.
- 34) Reichel, K. and Kanzow, E.: Der Einfluß von Barbiturat-Narkose und CO₂ auf die Autoregulation der Hirnrindendurchblutung., *Pflügers Arch.*, **279**, R-14, 1964.
- 35) Schmahl, F. W. and Betz, E.: Die lokale Durchblutung der Großhirnrinde bei Carotisdrosselung., *Pflügers Arch.*, **279**, R-13~14, 1964.
- 36) Schmidt, C. F.: The intrinsic regulation of the circulation in the hypothalamus of the cat., *Amer. J. Physiol.*, **110**, 137~152, 1934/35.
- 37) Schmidt, C. F. and Pierson, J. C.: The intrinsic regulation of the blood vessels of the medulla oblongata., *Amer. J. Physiol.*, **108**, 241~263, 1943.
- 38) Schmidt, C. F. and Hendrix, J. P.: The action of chemical substances on cerebral blood vessels., *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, **13**, 229~276, 1937.
- 39) Serota, H. and Gerard, R. W.: Localized thermal changes in the cat's brain., *J. Neurophysiol.*, **1**, 115~124, 1938.
- 40) Seylaz, J. et Molnar, T.: Nouvelle technique pour l'enregistrement synchrone du débit sanguin et de l'activité électrique du cerveau chez les animaux vigiles., *Comp. Rend. Soc. Biol.*, **160**, 258~262, 1966.
- 41) Snider, R. S. and Niemer, W. T.: A stereotaxic atlas of the cat brain., Univ. Chicago Press., 2nd. Ed., Chicago and London, 67 pp., 1964.
- 42) Sokoloff, L.: The action of drugs on the cerebral circulation., *Pharmacol. Rev.*, **11**, 1~85, 1959.
- 43) Suzuki, H. and Tukahara, Y.: A heated thermistor method for measuring local blood flow in the brain., *Tohoku J. Exper. Med.*, **81**, 238~245, 1963.
- 44) 岳中典男: 大脳血行に及ぼす諸種薬物の影響, 長崎医学誌, **25**, 89~96, 昭25.
- 45) 立石昭夫: 骨循環動態の研究 (第3報), 加熱熱電対法による基礎的研究, 日整会誌, **37**, 837~850, 昭39.
- 46) 山浦 晶: 未発表
- 47) 山本 甫: 諸種薬物の脳血流におよぼす影響, 日薬理誌, **62**, 160 §, 昭41.
- 48) 宇山親雄, ほか: 熱電式血流測定法, 脈管学, **8**, 126, 127, 昭42.
- 49) Wolff, H. G.: The cerebral circulation., *Physiol. Rev.*, **16**, 545~596, 1936.
- 50) 税所 厚: 頭痛及び嘔吐に関する脳圧及び脳血流の薬理学的研究, 第1報, 脳圧と脳血流との関係, 日薬理誌, **48**, 100~108, 昭27.