

標識赤血球による脳循環時間の実験的研究

京都大学脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

石 島 裕

〔原稿受付：昭和43年7月10日〕

An Experimental Study on Cerebral Circulation Time by Means of Labelled Erythrocytes in Cats

by

YUTAKA ISHIJIMA

From the Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

During recent years considerable research works have been published on the cerebral circulation. These include an inert gas clearance method using FICK's principle, a serial angiographic study and a measurement of the cerebral circulation time using radioactive isotopes, etc.. The principle of an inert gas clearance method is based on absorption of inert gas by cerebral tissue. This procedure can measure the intracranial flow over ten minutes, but does not lend itself to study of transient phenomena. A serial angiographic study has an advantage of direct visual evidence of cerebral blood flow. However, the findings obtained are easily influenced by the technique and quantity of the contrast medium injected. Thus, measurement of the cerebral circulation time using radioactive isotope may be considered to provide the most valuable index for the investigation of cerebral circulation.

In an attempt to determine whether or not a technique using the intra-arterial injection of a nondifusable radioactive indicator can demonstrate the presence of cerebral ischemia, P^{32} labelled erythrocytes were used as the indicator in the present study and cerebral circulation times were measured in cats under various experimental ischemic conditions.

A small Geiger- Müller detector was placed on the Torcular Herophili and radioactivity was detected after a rapid injection of the isotope into the aortic arch. The dilution curve recorded was analysed and time parameters, such as an appearance time, a peak time and a disappearance time were measured.

Cerebral anoxia was produced by the following three methods; 1) ligation of major cerebral arteries in the neck, 2) systemic hypotension induced by blood withdrawal and 3) intracranial hypertension made by an extradural ballooning technique. Cerebral circulation times under these pathological conditions were compared with those of control group.

The results obtained were as follows.

1) Control group: In the control group, a value of appearance time was 2.7, peak time 6.8 and disappearance time 13.2 seconds, respectively.

2) Ligation of major cerebral arteries in the neck: Ligation of bilateral carotid and unilateral vertebral arteries produced a significant prolongation of cerebral circulation time, an appearance time being 5.3, a peak time 10.3 and a disappearance time 19.6 seconds respectively. No remarkable slowing of the cerebral circulation time was found in animals in other combinations of ligation. When all of the 4 cervical vessels were ligated, radioactivity failed to be detected at the Confluence.

3) Systemic hypotension: When the mean arterial blood pressure was reduced below 70 mmHg by withdrawing blood from the aorta or inferior caval vein, cerebral circulation time showed a moderate prolongation (an appearance time, 3.3; a peak time, 9.1; a disappearance time, 15.6 seconds). As the mean arterial blood pressure further continued to be reduced below 40 mmHg, cerebral circulation time now began to show a gradual shortening to approach the control value (an appearance time, 2.7; a peak time, 6.8; a disappearance time, 14.4 seconds), although cerebral blood flow is rapidly reduced in the direct proportion to the decrease of blood pressure under these circumstances. Such a dissociation between cerebral blood flow and cerebral circulation time may be due to a marked reduction of circulating blood volume.

4) Cerebral compression by an extradural ballooning technique: Cerebral compression was made by inflating an extradurally placed balloon and the brain damage produced by this technique was estimated with EEG. In animals in which the cerebral compression was released by deflating the balloon as soon as the EEG showed flat recordings on bilateral hemispheres, the cerebral circulation time measured within 6 hours of the decompression did not show any significant prolongation. When measured more than 24 hours following the release, however, a significant prolongation of the circulating time was observed (an appearance time, 6.3; a peak time, 10.9 and a disappearance time, 16.4 seconds, respectively). The latter prolonged circulation may indicate that a vasomotor paralysis of the cerebral vessels has occurred with a secondary increase of intracranial pressure.

結 言

種々の脳疾患時、とくに脳血管障害、脳腫瘍、重症頭部外傷などの際に、脳の循環動態の変動を知ることが、その治療上、さらに予後の上からも重要な問題である。

脳の循環動態の変動を知る指標としては、脳全体の血流量、あるいは脳局所血流量、さらには、脳循環時間の測定などがある。

このうち、脳全体あるいは局所の血流量測定法には Kety の N_2O ガス法、Ingvar, Lassen などの Kr^{85} , Xe^{133} による方法、さらには頸動脈、椎骨動脈の血流量を測定する方法などがあり、広く用いられているが、これらの方法は、いずれもある一定時間内の脳の平均血流量がもとめられるか、脳外の血管の血流量がもとめられるにすぎず、脳に生ずる一過性の変化や、

局所にかぎられた変化を察知するには不適當である。

一方、連続脳血管撮影による脳血行動態の観察は、直接頭蓋内の血管を眼でみるという利点があるが、造影剤の影響、注入技術などで左右されることがあり、また end point の決定の困難さもある。これらの欠点を補うために、近年、ラジオアイソトープによる脳循環時間の測定が行なわれている。これらには、2点間の時間間隔をもとめる方法、Stewart-Hamilton の法則から平均循環時間をもとめる方法、得られる曲線から種々の time component をもとめる方法、得られる曲線の一次微分曲線から平均循環時間をもとめる方法などがあり、脳血管造影法よりも、より dynamic に、定量的測定も加味して脳の血行動態の変動を知ることができる。したがって、脳に一過性の変化や急激な変化の生ずる場合には、脳の定量的血流量測定法より有益な方法と考えられる。

そこで、私は、放射性同位元素を label した赤血球を用いて、猫を用いて脳のアノキシア時に、脳の循環時間がどのような変動を来すかを検討した。

第1章 実験方法および測定方法

1) 実験動物

成猫(体重2.5kg~4.5kg)を用い、麻酔はネンブタール(25mg/kg)腹腔内注入により、適宜ネンブタールを追加した。

2) 実験方法

すべての動物に気管切開、後頭部開頭術を行ない、股動脈、腸骨動脈、あるいは腹部大動脈よりNo. 18のビニールチューブを大動脈弓まで挿入し、ここより血圧測定、試料注入、脱血などを行なった。血圧測定には日本光電製 transducer と 2 channel polygraph を用いた。カテーテルの正しい位置は血圧の変動により確かめた。すなわち、Fig. 1に示すごとくカテーテルの先端が大動脈弁にあたると血圧は、脈圧がなくなつて下降をはじめ、心室内にはいると急激に血圧降下、脈圧増大を示す。この点から正常の血圧にもどるところまでカテーテルをぬき、そこで固定した。人工呼吸は特殊な例を除いて行なわなかつた。なお、試料の注入量は1回4ml、注入時間は1秒以内で行なつた。

i) 頸部血管結紮群の作成法

両側の総頸動脈を露出し、上甲状腺動脈より末梢で、椎骨動脈へ向う筋肉枝を結紮切断した。さらにこれより末梢側に結紮系をかけておいて、のちほど行なう頸動脈結紮の場合は、この高さで結紮を行なった。椎骨動脈の結紮は、太田ら⁵⁸⁾の方法により、大後頭隆起より第1頸椎の側縁に向つて弓形の皮膚切開を加え、後頭骨に附着する筋肉を一層一層後頭骨より剝離

し、第1頸椎の頭蓋面にいたり、椎骨動脈溝に於いて椎骨動脈の椎体骨より外側へあらわれる部分を露出し、椎骨動脈、第1頸髄神経、後頭動脈を一塊として電気凝固、焼却した。

ii) 人為的低血圧群の作成法

股動脈あるいは股静脈へカテーテルを挿入し脱血を行なった。急速脱血の場合の脱血速度は2ml/kg/min. ~ 3ml/kg/min., 緩慢な脱血の場合は、0.3ml/kg/min. ~ 0.5ml/kg/min. で行ない、何れの場合も血圧は平均血圧60~40mmHgまで下降せしめた。

iii) 頭蓋内圧亢進群の作成法

硬膜外バルーン法を用いた。すなわち、左前頭部に小孔をうがち、ここより小さいゴム球を頭蓋底に向つて挿入し、約0.1ml/min. の速度で徐々に生理的食塩水を注入した。その圧迫の程度は教室の近藤、坂らの方法にならい脳波により調節し、脳脊髄液圧の測定は行なわなかつた。これらを次の3群にわけて検討した。

A群：脳波が近藤の云う stage 1 ~ stage 2 を示したあと注入を中止し、そのまま24時間圧迫を持続し、その後に排液し、さらにその24時間後に測定した。

B群：脳波が両側とも flat になり、呼吸停止、瞳孔散大したあと2分以内に急速に除圧し、その24時間以上経過後に測定した。

C群：B群と同じく除圧後6時間以内に測定した。

iv) アイソトープの label 法

ラジオアイソトープは P^{32} を使用した。 P^{32} の赤血球への label の方法は Nylin ら⁵⁶⁾や Waltz ら⁶⁷⁾の方法によつた。

約10mlの全血を大動脈より採血し、 P^{32} -orth. の生理的食塩水溶液(約2~3mCi)と37°Cで1時間、攪

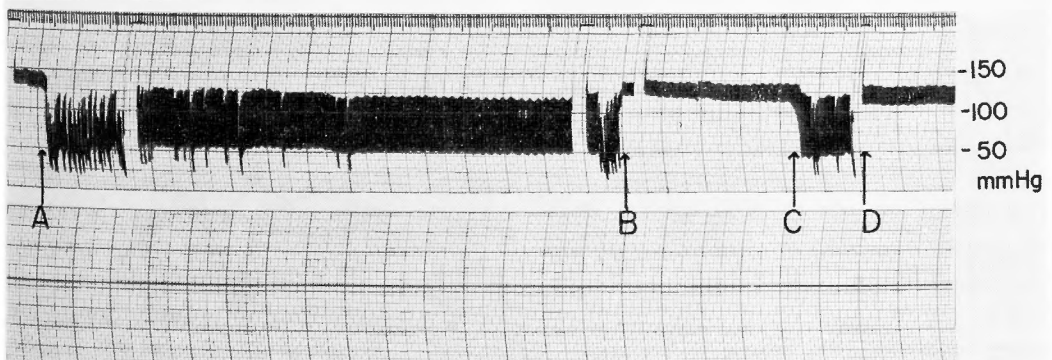


Fig. 1 The change of blood pressure by the site of the catheter. A and C indicate that the tip of the catheter is in the left ventricle, while B and D in the aortic arch.

拌しながら incubate した。37°Cの生理的食塩水で2回洗浄し、その後、血球成分を37°C、25 ml~30 mlの生理的食塩水に溶解し、このうち1回の注入量を4 mlとした。この操作により P^{32} の約1/3が血球成分中にとりこまれ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾、溶血をおこさないかぎり赤血球内で安定である。そして2回の洗浄で血球外に遊離の状態で存在する P^{32} はごくわずかとなる⁽⁶⁷⁾。

v) 測定部位

静脈洞会合部 (Torcular Herophili) での測定を試みたが、猫では小脳天幕が骨性であるので、出血なしにこの部の露出は困難である。したがって、大後頭隆起よりやや前方のU字状静脈洞上に Geiger-Müller 管をおいた。

両側総頸動脈、脳底動脈上に於いても測定を行なった。総頸動脈は本幹を傷つけないように側枝を結紮し切断した。脳底動脈の露出は次のような方法で行なった。正中線上に皮膚切開を加え、気管を切断しその末梢端および、食道を一塊として一側へ開創鉤で排し斜台に達す。斜台に、その下の硬膜、クモ膜を損傷しないように骨鉗子で骨窓をうがわれ、できるだけひろげる。周囲組織、骨よりの出血を止血してから硬膜のみを小刀で切開した。このときクモ膜を損傷すると、そこから血液が流入し、脳底動脈に vasospasm を生じせしめるので注意した。硬膜より出血のないことを確かめてから、クモ膜を切開し脳底動脈を露出した。こうして得られる範囲は、両側椎骨動脈が合流して脳底動脈となる点から、海綿静脈洞の間までであつて、約2 cmの長さがあるので、直径9 mmのG-M管を脳底動脈に近づけることは可能であるが、その中は約8~10 mmであるから、G-M管は周囲の骨に邪魔されて、動脈より5 mmの距離までしか近づけ得ない。したがって、注入するアイソトープの量が少いと美しい曲線は記録できなかった。

3) 測定器具

アイソトープの測定に用いた Geiger-Müller 管は、日本無線製の end window type, G-M-M-0901D 型 (Aloka) である。この型は flat window type にくらべて感度がよい⁽⁶⁷⁾。膜の厚さは1.1 mg/cm²、シールドを施した外径は9 mmである。電圧は1080 Vを使用した。又、このG-M管の isoresponse curve はFig. 2に示す如くである。Ratemeter は TRM-1 型 (Aloka) で、時定数 (time constant) は3秒を用いた。記録器は、横河電機製の ER-1-10-12 (YEW) 1ペン直記式で、その紙送り速度は30 cm/min. を使用した。

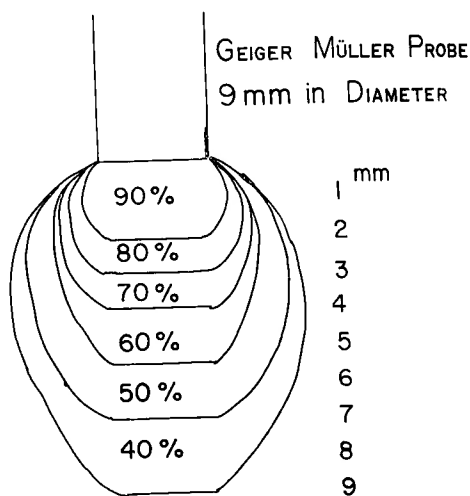


Fig. 2 The isoresponse curve of the Geiger-Müller tube used in this experiment (sample; Ra²²⁶)

4) 考 按

i) 注入方法

本実験では大動脈弓内に4 mlの溶液を1秒以内に注入したが、この方法では、血圧、脈搏、その他全身的に影響をうけることは否定し得ない。しかし、Huntら⁽²⁵⁾は20 mlのHypaqueを1秒以内に犬の大動脈弓内へ注入し、このとき血圧（とくに拡張期）の短時間の上昇、遅脈、それについて10~20秒間の軽度の低血圧という変化がおこるのみであることを観察している。また、静脈内注入では、アイソトープが心肺系を循環する間に稀釈され、また全身に拡がるために頸動脈内の activity は分割され、その peak は鋭さがなくなり鈍いものとなる⁽¹¹⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁹⁾。たとえば、一側の頸動脈に選択的にアイソトープを注入する場合と静脈内注入で全身投与する場合とでは、その頸動脈が含むアイソトープの量は、後者は前者の10%以下になる。そううえ、単に肺を経由しないというだけで、頸動脈内注入の際に得られる曲線はかなりずるといものとなる。すなわち、内頸動脈内注入法は、静脈内注入法に比し、安全性、副作用の点では劣るか、dispersion、正確性、再循環量、頭蓋外よりの contamination などの点ではまきついている。そしてなるべく早く注入することにより dispersion はある程度防ぎうる (Waltz ら⁽⁶⁷⁾)。本実験では頸動脈結紮の必要上、内頸動脈に選択的に注入することは不可能であつたので、両注入法の中間的な注入法である大動脈弓内注入法を行なった。

ii) 測定部位

脳の循環時間を測定する場合、頭蓋外より一つの detector で測定する場合は、動脈、毛細血管、静脈からの血流の合成物を観察していることになり⁸⁾⁹⁾¹²⁾、各血管の長さがことなるのでアイソトープの bolus がこれらを通過するのに要する時間も各々ことなってくる。また、異なる領域にアイソトープが到着する時間も各々ことなるから、頭蓋外から monitor する場合の曲線は、動脈上より得られる曲線とはかなりちがったものとなる⁵²⁾。そこで、本実験では、静脈洞会合部の近くで測定した。すなわち、主に1本の静脈を観察しているわけであるから、得られた pattern そのものは、むしろ動脈上から得られる pattern に似て来るわけである。ただ、総頸動脈、椎骨動脈上の測定曲線と比較しても明らかなように動脈の血流速度と静脈洞のそれとの差が曲線に如実に示されている。

iii) 頸部血管結紮及び頸部における副側血行路

動物では副側血行路が一般に極めて多い。したがって、総頸動脈、椎骨動脈を結紮しても果して、残された血管のみで血流が保たれているかどうか問題となる。Wright⁷¹⁾によると、猫の頸部血管は、その副側血行路の生ずる余地は、犬や猿にくらべてすくない。さらに、太田⁵⁸⁾によると猫の頸部動脈においては Fig. 3 に示す如く、椎骨動脈と総頸動脈間の主な吻合は1本のかかなり大きい筋肉枝のみであり、また、鎖骨

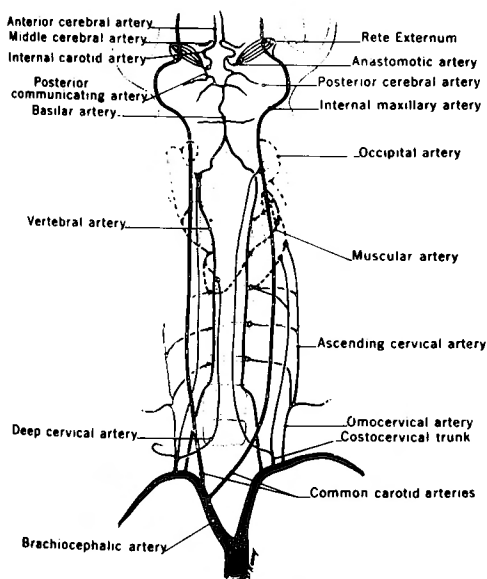


Fig. 3 The major vessels in the neck of cats, showing the possibility of the collateral circulation.

下動脈から椎骨動脈への吻合枝も、すべて第1頸椎椎間孔より中枢側へ流入しているという。したがって、実験方法でのべたような結紮、切断を行なうと Willis 輪は前脊髄動脈以外には血液を受けなくなり、4本の頸部主要動脈を結紮すると完全な cerebral ischemia を作成することができる。実際に6匹の猫に上述の方法を行なったところ、5匹は結紮直後に痙攣発作、呼吸停止を来し、人工呼吸器を除くと死亡した。自発呼吸のあつた1匹も Fig. 8 にみる如くアイソトープの到達は非常におくれた。

iv) 測定器具

Fig. 2 は本実験で使用した G-M 管で Ra^{226} の sample を用いて測定した isoresponse curve である。この図から明らかな如く、この G-M 管は 1 cm 以上はなれた物体より発する gamma 線をほとんど uptake しない。したがって、 P^{32} のように純粹に beta 線しか放出しない isotope を用いれば、その距離はさらに短縮される。さらに、 Ra^{226} を sample にして G-M 管の下を通過させると sample が G-M 管の直下に來たときと記録紙上に peak を示す時間の差は sample の移動速度が 10 cm/sec で ratemeter の時定数を 3 秒にして約 0.5 秒であつた。脳静脈洞を流れる血流速度を 5 cm/sec ~ 10 cm/sec⁵¹⁾⁵⁰⁾⁷⁰⁾ と考えると記録される peak の時間と bolus の最大部分が G-M 管直下を通過する時間の間にはそれほど差がないと見てもよい。Ratemeter の時定数は 3 秒を使用したがこの種の実験⁴⁾¹⁰⁾⁵¹⁾⁶⁰⁾⁶⁷⁾ には長すぎると考えられるが、これ以上短くすると曲線の分折、peak の判別が困難になる。つまり、G-M 管は、それ自体に存在する dead time のため、感度が制限されるからである。

なお、1本の血管上でのアイソトープの bolus の通過状態と脳などのようなプールでのそれは異ると考えられる。勝木³⁰⁾の実験では、Fig. 4 に示す如く、pool を通過する bolus の曲線の上昇脚のもつとも傾斜のつよい点は pool 外での detector 上で、その pool に入り、また出てくる bolus の通過状態を観察した場合、殆んど各 peak と一致している。pool を問題とする場合、peak は種々の要素の複合体を示すことになるので単純には考えられないが、1本の血管だけを見る場合は、その peak time は真の bolus の通過時間と考えてさしつかえない。

v) アイソトープ

P^{32} は半減期が 14.3 days、放出する放射線は、beta emitter のみでその最大 energy は 1.7 Mev である。

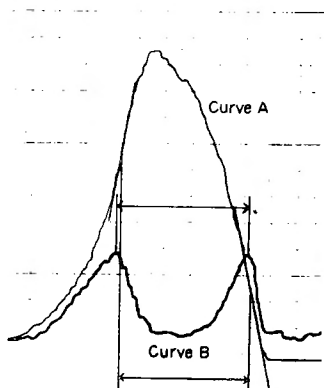
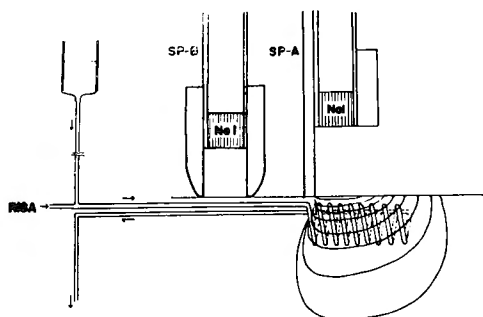


Fig. 4 Dilution curves obtained by two detectors. Curve A was obtained by detector SP-A, while curve B by SP-B. The time interval between the points of inflection of ascending and descending limbs in curve A was compared with that between the 2 peaks in curve B. The former was expressed as the transit time, the latter as circulation time. These two values were almost identical in this figure. (Referred from literature 30)

組織内での最大飛程は約3mm～8mmと考えられる。したがって、本実験で用いた方法によれば、脳の他の部分からのアイソトープを uptake することはないと考えてよい。

第2章 実験結果

1) 曲線の分析

得られる曲線から (Fig. 5), appearance time (心臓内に isotope を注入してから最初に上昇 curve がみられるまでの時間), peak time (曲線が頂点に達した時間), disappearance time (曲線が下降してはぼ一定の

plateau に達した時間) をもとめた。ただ, disappearance time は、しばしば不明のことがあつた。

Waltz ら⁶⁷⁾は appearance time と、増加または、減少する slope を重視しているが、本実験では、slope は図にみられるように curve がなめらかでない場合もあるのでもとめなかつた。なお、Fig. 5 の如く静脈洞部で測定した場合、appearance time の遅延は主に頸部動脈から脳内細動脈までの循環障害を意味し、peak time の延長は 毛細血管領域における 循環の 停滞を意味する。また、disappearance time の延長は脳静脈洞から頸静脈に通過障害の存在することを意味する。

2) 総頸動脈上での測定

総頸動脈を isolate し、G-M 管を動脈上約2mm～3mmのところに固定して測定した。

i) 測定値

No. 6790 (Fig. 6)

左総頸動脈上では appearance time は0.5秒, peak time は1.7秒, disappearance time は10.6秒であり、右総頸動脈上では各々、0.3秒, 2.1秒, 10.5秒であつた。左総頸動脈を結紮したあと右総頸動脈上で測定を行なつても appearance time, peak time, disappearance time は各々、0.2秒, 1.7秒, 8.7秒であつて、左右差や、他の動脈の結紮はあまり影響をうけなかつた。頸部血管結紮時の変化は Table 1 に示す通りで両側椎骨動脈および一側頸動脈、すなわち3本の頸部動脈を結紮するときはじめて、総頸動脈における血流速度、つまり循環時間が著明に遅延した。

ii) 考 按

総頸動脈上に G-M 管をあてて、大動脈弓内に急速に isotope を注入すると Fig. 6 に示す如く上昇脚は一気に peak に達するか、下降脚ですでに bolus の tail がみられ段階的に減少し、13秒～17秒で再循環によると思われる第2の peak を示す。

頸動脈の血流速度は、種々の値が報告されているが^{5) 50) 70)}、猫の左心室から測定部まで約10cmとしても平均2秒もかかるとは考えられないからこの peak time と bolus の真の通過時間にはすこし差があると思われる。したがって、動脈上の場合にはむしろ appearance time を問題にした方がよい。

Fig. 6 からみて、頸動脈の血流速度には左右差はない。また、反対側の総頸動脈を結紮しても頸動脈の高さでの血流速度に影響はないが、Table 1 よりあきらかなように、測定している総頸動脈を1本だけ残し、他側の総頸動脈、両側の椎骨動脈を結紮した場合は、

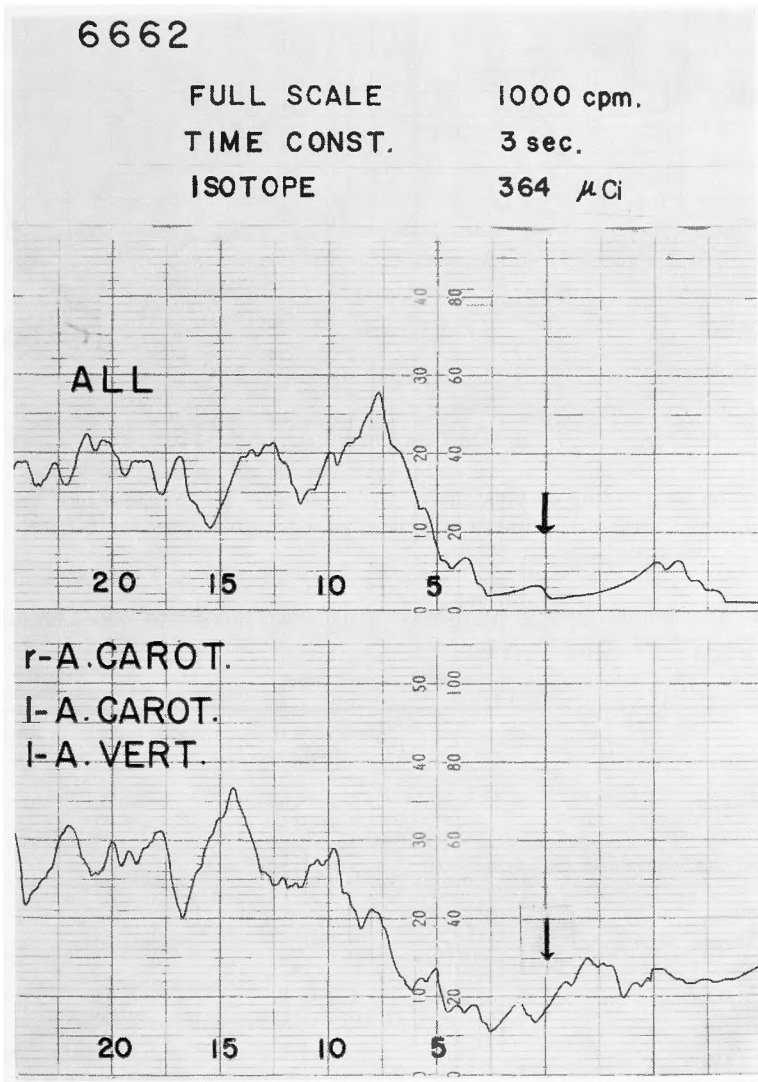


Fig. 5 4 ml of labelled erythrocytes solution containing 364 μ Ci of radioactive phosphorous was injected in the aortic arch at the arrow. The activity was detected at the Trocular Herophili.

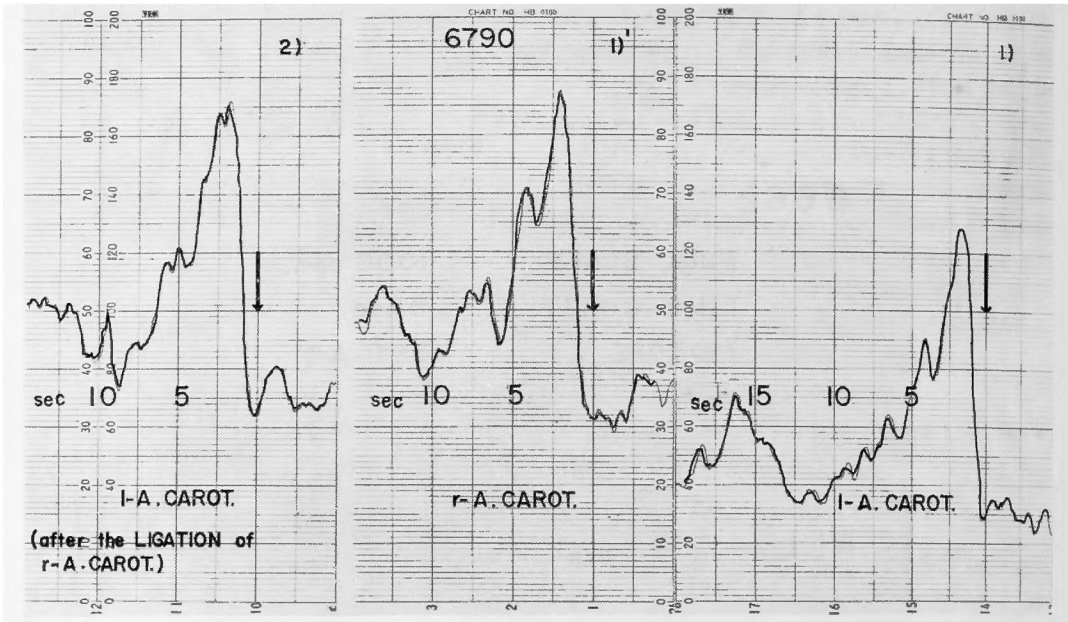


Fig. 6 Measurement of the circulation time on both common carotid arteries. The ligation of the opposite carotid artery did not affect the circulation time. No difference of the circulation time was found between right and left carotid arteries. The detector was placed on the carotid artery in the neck and the isotope was injected into the aortic arch.

Table 1 The circulation time of the common carotid artery is prolonged remarkably when the other three cervical vessels are ligated.

common carotid artery

	appearance time (sec)	peak time (sec)	disappearance time (sec)
control	(s. d.) 0.5±0.25	(s. d.) 2.1±0.25	(s. d.) 8.7±1.97
ligation of either one vertebral or the opposite carotid artery	0.5±0.21	1.9±0.62	8.8±2.72
ligation of both vertebral arteries	0.5±0.28	2.5±0.79	11.1±2.45
ligation of both vertebral arteries and the opposite carotid artery	1.3±0.20 (0.001<p<0.01)	3.6±0.93 (0.02<p<0.05)	9.1±0.67

すでに頸動脈の高さで循環時間の遅延がみられる。

3) 脳底動脈上での測定

両側椎骨動脈が合流して脳底動脈となる点から約2 cm末梢側までで測定を行なった。

i) 測定値

No. 6788 (Fig. 7)

control (上段) では、appearance time, peak time, disappearance time は各々0.9秒、2.1秒、5.7秒である

か、脳底動脈に silver clip をかけてその末梢側で同じ測定を行なうと循環諸時間は各々3.4秒、6.8秒、9.3秒と control にくらべて著明な延長を示した。ここで、10.5秒に第2のひくい peak が出ているが、これは静脈よりのもの、16秒前後にみられる第3の peak が再循環によるものと考えられる。2例の測定をまとめると、Table 2 の如くなる。

ii) 考 按

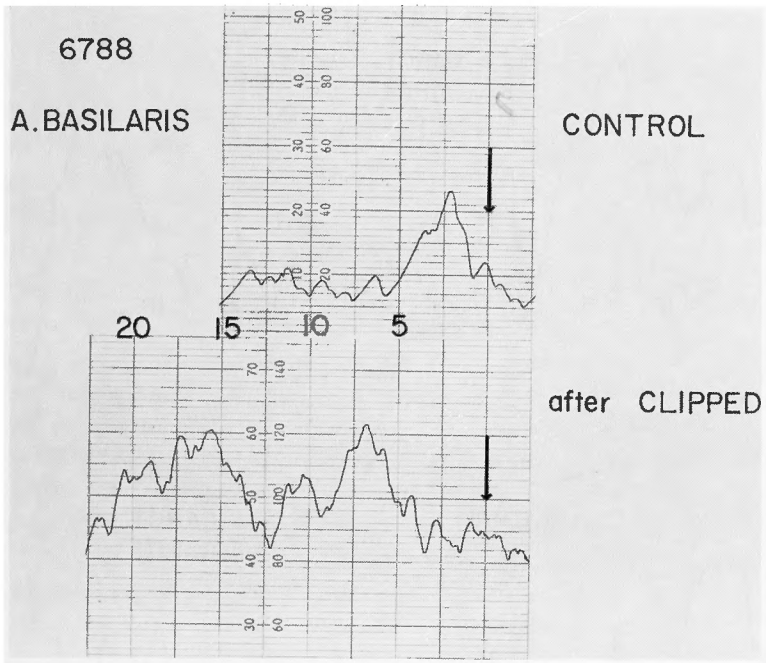


Fig. 7 The circulation time of the basilar artery was slower than that of the common carotid artery. Remarkable prolongation of the basilar circulation time was found after the basilar artery was clipped.

Table 2 The circulation time of the basilar artery is prolonged remarkably after clipping or induced vasospasm of proximal part of that artery.

	appearance time (sec)	peak time (sec)	disappearance time (sec)
control	(s.d.) 1.0 ± 0.26	(s.d.) 2.5 ± 0.32	(s.d.) 5.7 ± 0.13
after clipping or induced spasm	2.9	5.8	8.3

一般に椎骨動脈系の血流は頸動脈に比しおそいとされている³⁹⁾⁵²⁾。Kuhn ら³⁹⁾の連続血管撮影では、造影剤が maximum に達する時間は頸動脈に比し約 1 秒の差があつたと述べている。本実験では、Table 1, Table 2 に示す如く、総頸動脈にくらべて appearance time でも peak time でも約 0.5 秒のおくれを示した。また脳底動脈に clip をかけると、脳幹部の血流は、椎骨動脈からの血流が遮断されるので、頸動脈から Willis 輪を通つて供給される筈であるが、もつとも早くここに到着するアイソトープでも約 3 秒かかり、peak time も、disappearance time も著明に延長する。このことは脳底動脈に閉塞がおこれば脳幹部に著明な局所血流量

の低下が生ずることを示している。

4) 頸部血管結紮群

4 本の頸部主要動脈を種々の組合せで結紮を行ない脳循環時間の変動を観察した。なお、以下すべての図で ALL とあるのはすべての血管が開存している状態、つまり control を意味し、右肩に書かれた動脈が開存している動脈を示す。NONE の状態で 4 本ともすべての動脈が結紮されたことを意味する。

i) 測定値

No. 6655 (Fig. 8)

両側椎骨動脈結紮により 1 側の椎骨動脈結紮時より peak time は 6.7 秒から 5.0 秒と早くなつてゐるが、

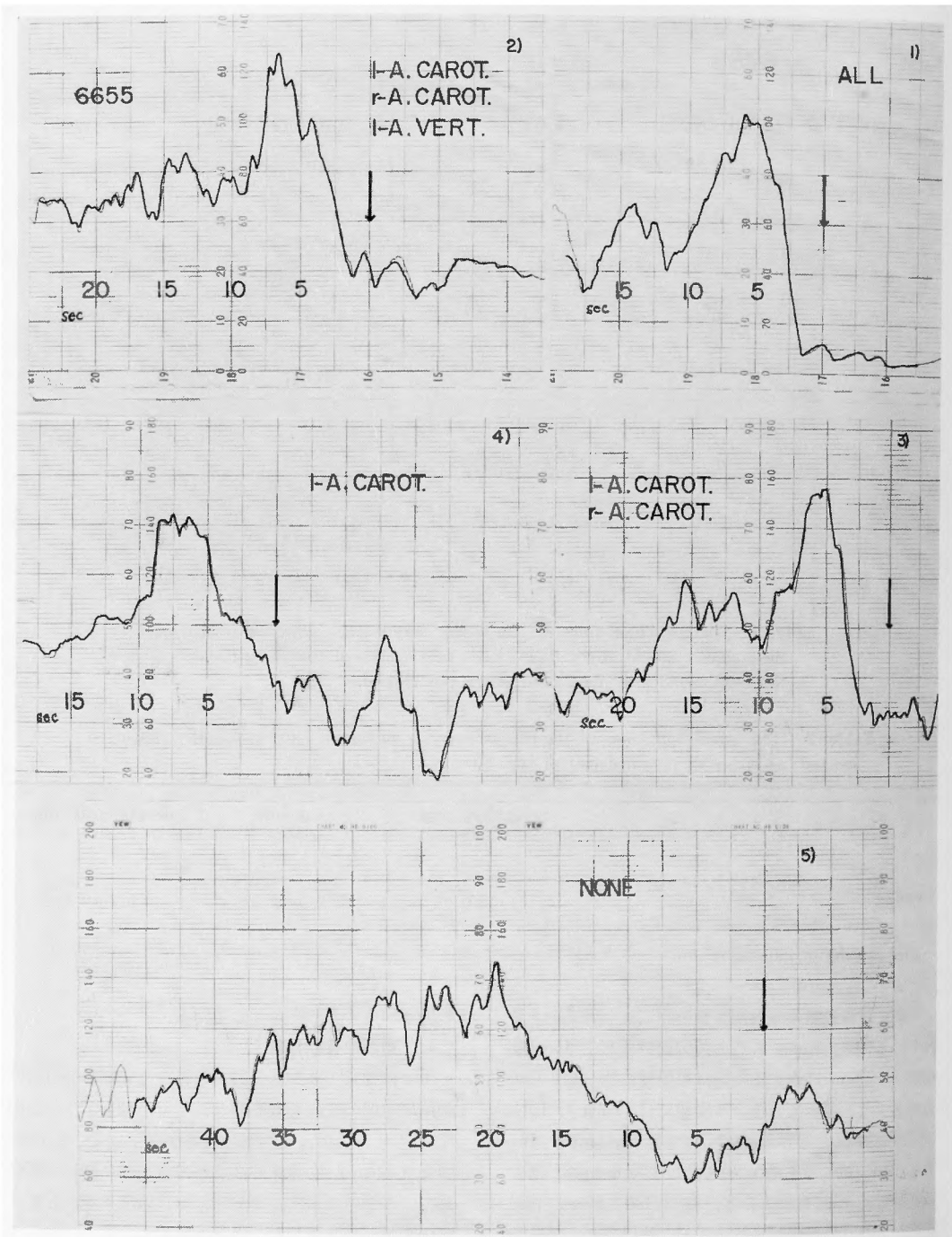


Fig. 8 Measurement of the cerebral circulation time in case of ligation of major cervical vessels one by one. Arteries remarked on the chart indicate patent ones.

peak の duration が1.2秒と長くなった。これは次に右頸動脈結紮を加えたときにも著明にみられるか、この場合は、appearance time がはつきりせず peak の duration も約3秒である。右頸動脈の結紮により血圧が上昇し peak に達するまでの時間は代償されるか、血流量の減少で静脈の tail が延長したものと考えられる。4本すべての頸部動脈を結紮しても、この例では約20秒後に peak が出現しているが、この例以外は全例 peak を示さず flat な curve となつた。従つてこの例では前脊椎動脈からの副側血行がかなりつよく働いたものとみられる。

No. 6656 (Fig. 9)

appearance time, peak time とその時の血圧の値だけをとり出してその変化をみた。この場合は、original curveの形は一切考慮に入れていない。appearance time は control から頸部血管を1本1本結紮してゆくと共に2.2秒, 2.0秒, 2.3秒, 2.5秒とあまり差はないが、peak time は開存動脈が1本へるごとに6.3秒, 8.7秒, 9.6秒, 9.7秒と延長する傾向を示し、4本すべてを結紮すると、血圧の著明な上昇にも拘らず flat curve となつた。なお、4本の頸部動脈すべてを結紮すると猶ほ死亡するので、この場合だけ respirator をつけた。

No. 6666 (Fig. 10)

1側椎骨動脈結紮後1側頸動脈の結紮を加えることにより血圧は上昇するか、peak time は5.8秒から7.6秒に延長した。さらに両側頸動脈を結紮し椎骨動脈を1本だけ残すと、血圧のより著明な上昇をみるにも拘らず、appearance time, peak time は各々4.1秒, 9.3秒と延長した。他の1例では1側椎骨動脈のみ開存の場合に全頸部動脈結紮時と同様に peak が出現しなかつた。

No. 6670 (Fig. 11)

最初から両側椎骨動脈を結紮した場合、appearance time, peak time は各々4.0秒, 7.5秒と延長した。とくに appearance time の延長が peak time のそれにくらべて大きい。一侧の頸動脈の結紮を加えると血圧が上昇するが、peak time は9.0秒と延長し、逆に appearance time は2.8秒となり正常と同程度となつた。結紮5分後に測定すると血圧は上昇して、appearance time, peak time とともに殆んど control と同じ程度の3.0秒, 6.8秒となつた。

No. 6665 (Fig. 12)

両側頸動脈結紮にも拘らず血圧の変化はみられず5分後では control とあまり差はないが、結紮20分後では peak time は12.0秒と著明な延長を示した。さらに1側椎骨動脈の結紮を加えても循環時間には差は生じ

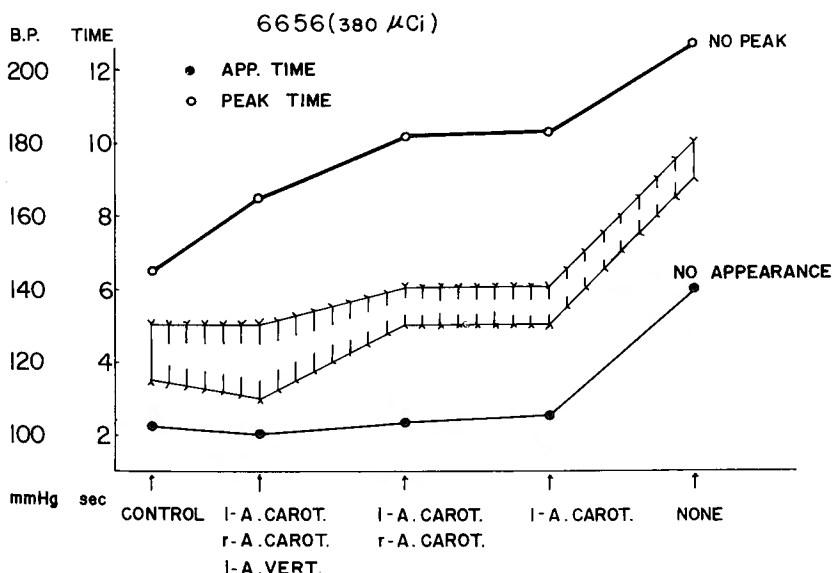


Fig. 9 An illustration of the appearance time, peak time and systemic blood pressure during the ligation of the cervical vessels. Peak time was prolonged following the ligation, but appearance time was almost unchanged. After the ligation of all vessels of the cervical region, neither appearance time nor peak time was found.

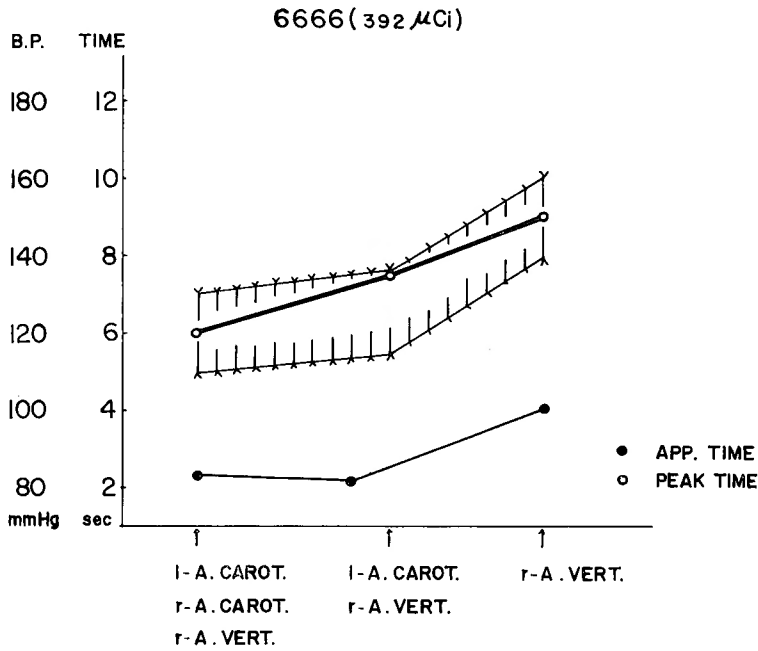


Fig. 10 When both carotid and one vertebral arteries were ligated, the cerebral circulation time was prolonged significantly, although the systemic blood pressure was increased.

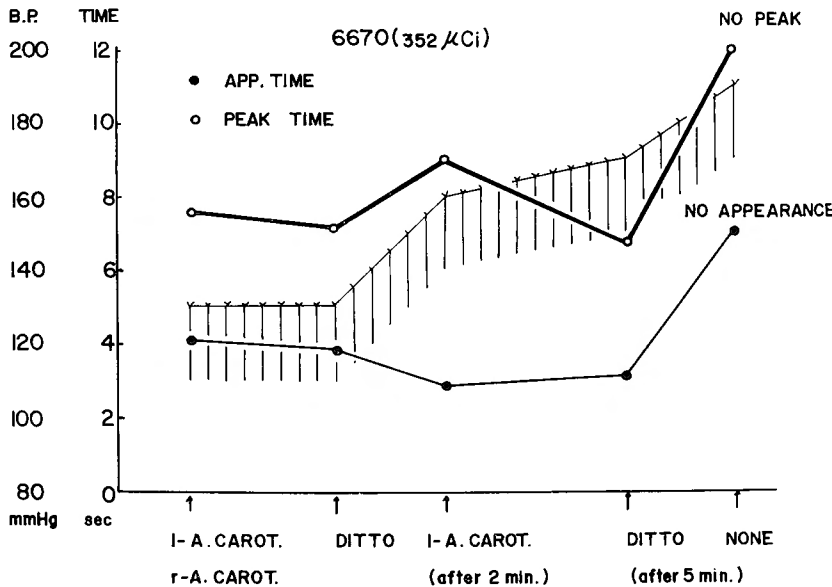


Fig. 11 When only one carotid artery was remained, the cerebral circulation time immediately after the ligation of other three arteries was slower than that of several minutes after the ligation. In this case, both vertebral arteries were ligated from the first time.

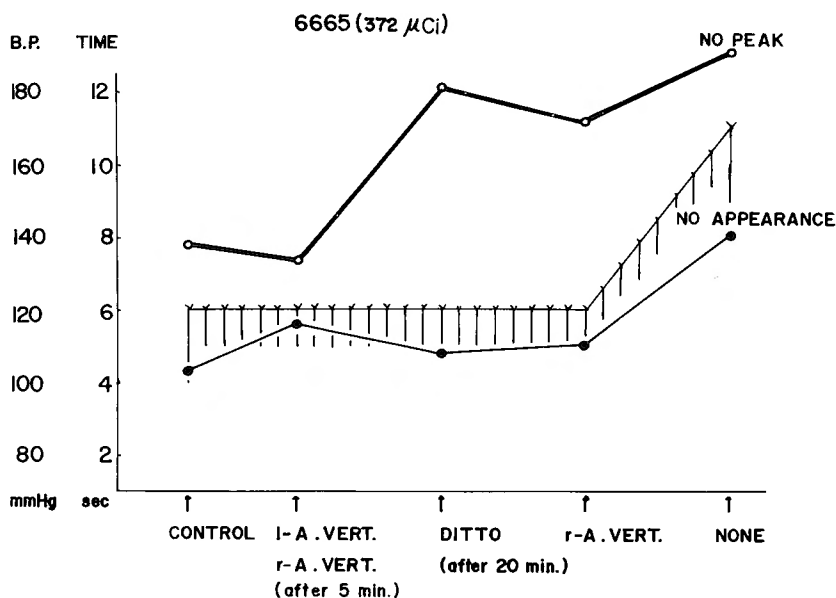


Fig. 12 The cerebral circulation time was unchanged five minutes following the ligation of both carotid arteries. However, the measurement 20 minutes after the ligation indicate that the cerebral circulation time was prolonged. After the ligation of all cervical vessels, neither appearance time nor peak time was observed.

なかつた。つまり1側椎骨動脈の開存だけでは循環時間はかなり延長するものと思われる。

No. 67106 (Fig. 13)

この場合、両側頸動脈の結紮で著明に血圧が上昇したにも拘らず appearance time は2.5秒から2.2秒と変

化しなかつたが、peak time は7.4秒から10.8秒と延長した。

ii) 考 按

(1) 頸部血管結紮時の脳血行動態

一般に動物では脳にいたる頸部の主要動脈4本をすべて結紮しても total cerebral ischemia はおろか部分的な ischemia もおこり難い。これは頸部に於いて副側血行路が豊富なためであつて¹⁸⁾⁶⁶⁾⁷¹⁾ rete mirabile を有する動物では頸部動脈の血流量を測定して脳の循環動態を論ずる場合は頸部血管の閉塞の有無が極めて重要である。しかし猫では比較的頸部血管の副側血行路がすくなく、太田⁵⁸⁾の血管造影による研究では前述の如く、椎骨動脈を第1頸椎の高さで後頭動脈と共に電気凝固し、総頸動脈と椎骨動脈間の筋肉枝を結紮すれば、総頸動脈を結紮したとき、Willis 輪に流入する動脈は前脊髓動脈以外はなくなり total cerebral ischemia をおこして死亡する。このことは副側血行路が充分発達すると思われる慢性実験に於いても云えることなので、副側血行路の発生する時間的余裕のない本実験の如き急性実験の場合には、さらに確かなことである。

頸部動脈を順次結紮閉塞しても残りの血管の血流量が増加し³³⁾⁵⁴⁾全身血圧の上昇のために、脳への血流は

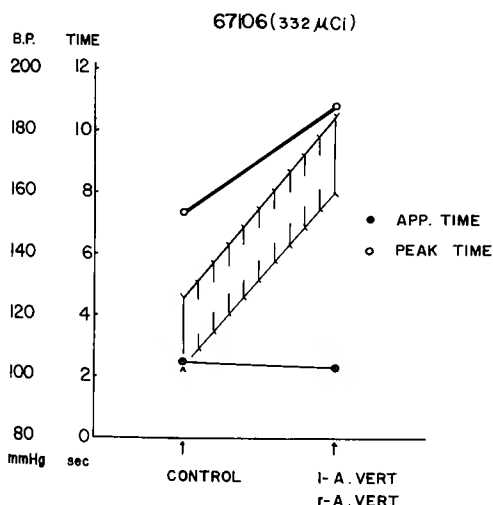


Fig. 13 In spite of the elevation of blood pressure, the cerebral circulation time was prolonged when both common carotid arteries were ligated.

かなり一定に保たれる³⁸⁾。ただ、脳循環時間では、1側の主要血管に完全閉塞がおこれば脳循環時間の延長がみられるといわれる^{3) 10) 16) 36) 50) 52) 56)}。

猫に於いては両側の椎骨動脈の結紮を行なつても頭蓋内血管の造影は充分であり⁵⁸⁾、血流量も循環時間もほぼ正常に保たれていると考えられる。

(2) 頸部動脈 2 本を結紮した場合

Table 3 にみられるように頸部動脈のいずれか 2 本(両側椎骨動脈結紮の場合は除外した)を順次結紮するとき、第 2 番目に結紮を行なつた直後とそれより 2 分以上経過した場合とでは脳循環時間が著しくことなる。前者では、appearance time は 2.7 秒、peak time は 8.2 秒、disappearance time は 14.4 秒であるのに対し後者の場合は各々、4.8 秒、9.1 秒、19.5 秒と延長を示した。つまり結紮直後では血圧の上昇により一時的に血流速度が増加するため循環時間は殆んど正常範囲内にあると考えられる。したがつて頸部動脈 2 本(すくなくとも 1 本は頸動脈)の結紮によりかなりの ischemia が脳に生じているとみてもよい。しかし、2 本の椎骨動脈のみ結紮した場合には control と差がなかつた。

(3) 頸部動脈 3 本を結紮した場合

本実験の結果からは、Fig. 9 にみるごとく、おおむね開存動脈の数が増加するにしたがつて循環時間は延長するが、Fig. 8 では左頸動脈だけをのこすと peak に達するまでの時間は前三者とほぼ同じであるが、peak の持続時間がかなり長くなることが特徴的である。このときは Table 1 から明らかなように総頸動脈自体の循環時間に遅延がみられる。したがつてこの場合の血流は血圧の上昇により 1 本の頸動脈を通つて脳内に達するまでの時間はそれほど障害されていないが、頸動脈自体の速度がおそいために脳内に到達した血流が脳内を循環し、脳を去るのに要する時間が延長しており、これが bolus の tail の部分の延長として記録され

peak が平たんになつているわけであり脳の血行動態の面からかなりの障害が存在すると云える。

椎骨動脈を 1 本だけのこした場合は脳循環時間の延長は著明となる。Fig. 10 では両側頸動脈の結紮により血圧が上昇しているにも拘らず右椎骨動脈のみの開存では循環時間は著明に延長している。ある 1 例では 4 本すべてを結紮し完全な ischemia を生じせしめた場合と似た状態で曲線は殆んど flat となつた。Table 4 では両側椎骨動脈をのこした場合の方が 1 側頸動脈の場合より循環時間とくに appearance time の延長がみられるが、これは椎骨動脈自体の循環時間が頸動脈に比しおそいためと、先述の如く頸動脈 1 本の場合は peak までは早くてそれ以後に循環時間におくれがみられることが原因と考えられる。

iii) 小 括

以上を開存している動脈別にまとめると、Table 4 の如くなる。control の appearance time, peak time, disappearance time は各々 2.8 秒、7.1 秒、13.8 秒であつた。appearance time が control に対し統計学的に有意に延長するのは両側頸動脈結紮時、両側頸動脈と 1 側椎骨動脈結紮時であり、各々 4.0 秒、5.3 秒と延長した。peak time の場合は 8.6 秒と延長した 1 側頸動脈と 1 側椎骨動脈結紮時と 10.3 秒と延長した両側頸動脈と 1 側椎骨動脈結紮時であつた。又、disappearance time は両側頸動脈と 1 側椎骨動脈の結紮時に 19.6 秒と延長した。この値は統計学的に有意の差があつた。つまりすべての time component が有意に延長を示したのは、1 側椎骨動脈開存の場合だけであり、このときは脳に著明なアノキシアが生じていると考えられる。ただ、2 本の動脈の結紮群のなかで 1 側椎骨動脈と 1 側頸動脈を結紮した群と両側頸動脈を結紮した群の両群では、頸動脈の結紮後の時間経過によつて、appearance time も peak time も各々ことなるが、Table 1 ではこれら両群を含

Table 3 Difference of cerebral circulation times between just after the ligation of two cervical vessels (one vertebral and one carotid arteries or both carotid arteries) and more than two minutes following the ligation. The cerebral circulation time is prolonged significantly when the measurement was performed more than two minutes after the ligation of two cervical vessels.

	appearance time (sec)	peak time (sec)	disappearance time (sec)
	(s.d.)	(s.d.)	(s.d.)
immediately after the ligation	2.7 ± 1.28	8.2 ± 1.63	14.4 ± 4.06
over 2 minutes after the ligation	4.8 ± 0.88 (p < 0.001)	9.1 ± 1.84 (0.001 < p < 0.01)	19.5 ± 3.17 (0.001 < p < 0.01)

Table 4 The cerebral circulation time in the group of the ligation of cervical vessels.

numbers of patent arteries	names of patent arteries	appearance time (sec)	peak time (sec)	disappearance time (sec)
4	all (control)	(s.d.) 2.8±0.81	(s.d.) 7.1±1.00	(s.d.) 13.8±3.65
3	both carotid and one vertebral arteries	3.3±1.84	8.4±2.37	15.0±2.95
2	both carotid arteries	3.8±1.87	8.3±2.49	14.7±2.80
	one carotid artery and one vertebral artery	3.1±1.14	8.6±0.93 (0.001<p<0.01)	18.0±3.04
1	both vertebral arteries	1.0±1.54 (0.02<p<0.05)	8.6±2.03	16.2±5.18
	one carotid artery	2.3±0.59	8.3±1.55	14.8±1.78
	one vertebral artery	5.3±1.57 (p<0.001)	10.3±1.05 (p<0.001)	19.6±3.65 (0.01<p<0.02)

んだ場合の平均値を示した。Table 3 に結紮直後と結紮後2分以上経過して測定した場合を示したがこの表からみられるように頸部主要動脈いづれか2本を結紮して2分以上経過すると血圧の影響がなくなり脳循環時間は appearance time, peak time, disappearance time が各々4.8秒, 9.1秒, 19.5秒と著明に延長する。

5. 人為的低血圧群

i) 測定値

すみやかに脱血を行なったA群と徐々に脱血を行なったB群に分けた。

(1) A群

No. 67101 (Fig. 14)

control 時の平均血圧は130mmHg で appearance time 2.0秒, peak time 6.2秒, disappearance time 10.8秒である。脱血速度は8 ml/min. で100mlの脱血により平均血圧は98mmHgにさがつたが, appearance time, peak time, disappearance time は各々2.4秒, 5.7秒, 10.0秒と control と大差はない。さらに100mlの脱血を行なつて脱血総量200mlでは平均血圧65mmHgと一層低下するが appearance time, peak time は各々, 2.8秒, 6.2秒と control と殆んどかわらないが, disappearance time のみは15.0秒とやや延長を示した。約20分間放置すると平均血圧は83mmHgと回復したがこのときの appearance time, peak time は各々2.8秒, 7.3秒とかえつて延長の傾向を示した。さらに40 mlの脱血を行なつて脱血総量240mlでは平均血圧は70mmHgと200ml脱血時と差がなく, appearance time, peak time, disappearance time も各々3.1秒, 6.3秒, 15.5秒と大きな差を

みとめなかつた。

No. 67100 (Fig. 15)

全身血圧と appearance time, peak time のみを模式的に replot した図である。この例の脱血速度も8 ml/min. である。control では appearance time, peak time, disappearance time は各々1.5秒, 6.2秒, 10.7秒であるが, 150 ml 脱血時, 平均血圧68mmHg で各時間は2.2秒, 5.9秒, 13.0秒と control と大差なく170 ml 脱血時には平均血圧は38mmHgに低下しているが, 脳循環時間は各々, 1.5秒, 5.3秒, 14.8秒とかえつて早くなった。

(2) B群

No. 67133 (Fig. 16)

0.8 ml/min. の速度で脱血を行なつた。control で平均血圧が117 mmHg では appearance time が1.7秒, peak time が3.2秒とかなり早い。血圧が脱血を行わずに自然に118 mmHg まで低下すると, appearance time, peak time は各々2.2秒, 4.9秒と延長した。また40 mlの脱血で平均血圧が63 mmHg のとき各循環時間は5.8秒, 8.8秒とかなりの延長を示したが, さらに脱血をつづけ平均血圧が43 mmHg のときは appearance time, peak time は各々3.8秒, 8.2秒となり, 70 mlの脱血で平均血圧が38 mmHg のときには各々3.8秒, 7.4秒と徐々に control の値に近づいて行く傾向を示した。Fig. 17は Fig. 16 の原図と全身血圧の変化をあらわしたものである。

ii) 考 按

1) 脱血速度

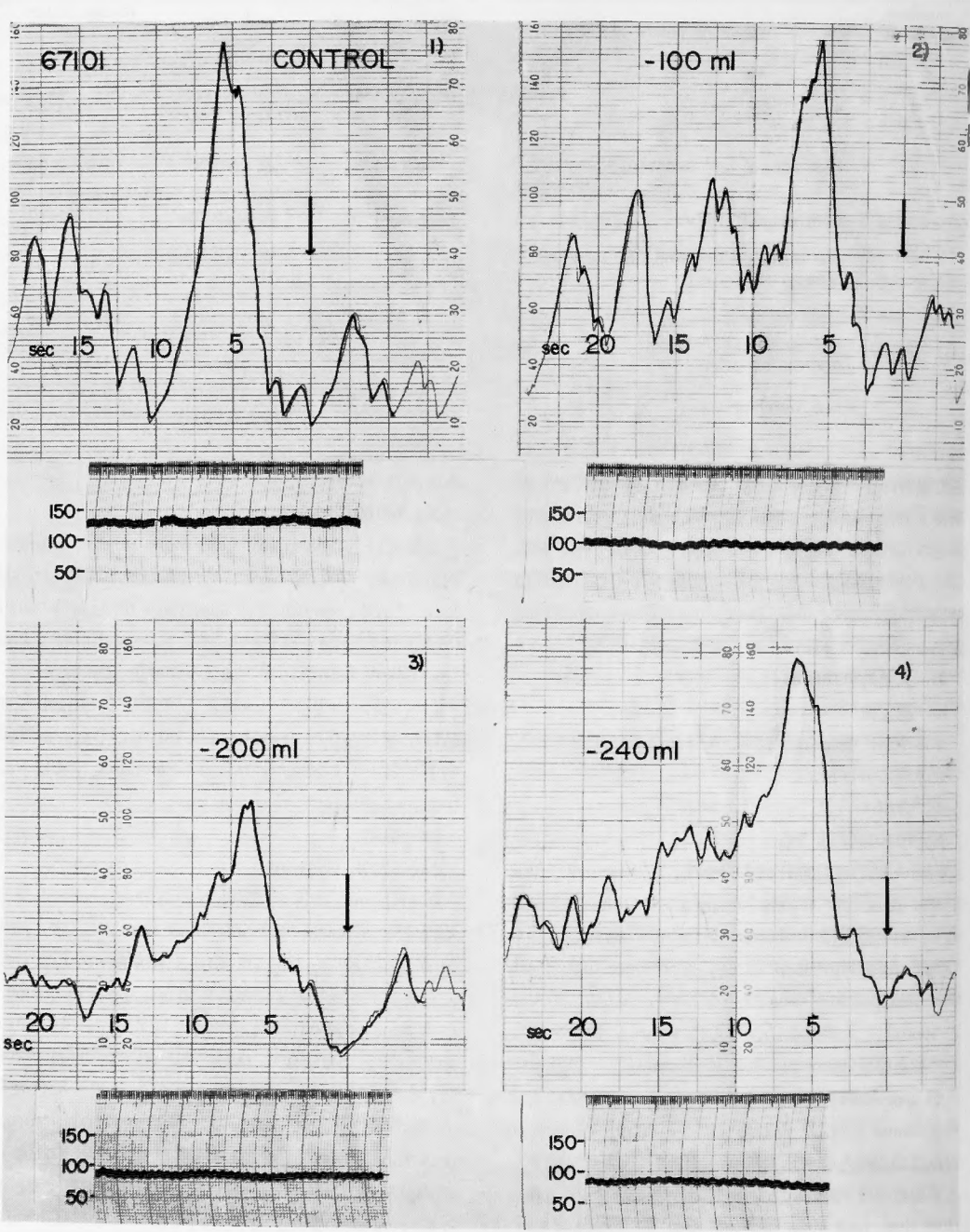


Fig. 14 Although the blood pressure was reduced, the cerebral circulation time was not prolonged in a case of rapidly induced hypotension.

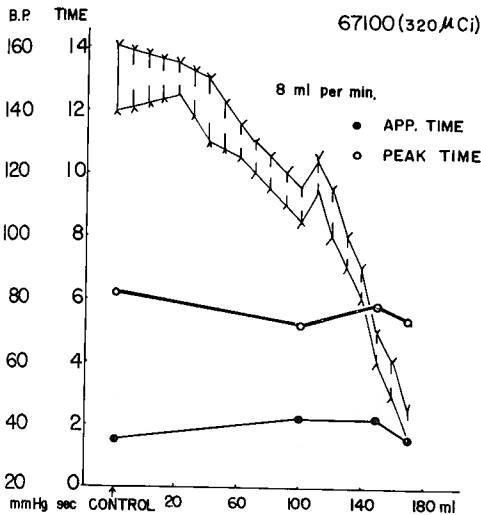


Fig. 15 The cerebral circulation time did not change significantly, although the blood pressure was reduced in a great degree in a case of rapidly induced hypotension.

人為的低血圧を脱血によつて作成する場合、その脱血の速度が問題となり、ゆつくり脱血を行なえば脳血流量の compensation がおこると云われる²⁴⁾。しかし、寺浦⁶⁰⁾によると組織の酸素分圧の低下を指標にして検討すると徐々に脱血を行なう場合の方が急速に脱血する場合にくらべて少量の脱血量で所定の低血圧を得るにすぎない。本実験でも Fig. 14, Fig. 17にみられるように急速脱血の場合240 mlを脱血しても、徐々に70 mlを脱血した場合に比し血圧は高い。そして循環時間にも大差はない。これについて、Fog¹⁵⁾は血圧低下の原因が何であれ、一般に低血圧になると脳の血管には、最初、収縮がおこり1分半から2分以後には著明な拡張がみられ、これらの血管径の変化は神経性の因子によるものではなく純粋に全身血圧の変化の結果であると述べている。したがつて、脱血速度には無関係に、所定の低血圧に達してから2分以上経過すれば脳の血管の変化は同じ状態になっていると考えられる。

(2) 脳血流量の autoregulation

脳血流量は全身血圧、脳血管抵抗、脳の機能的活動性、動脈血中の炭酸ガス分圧、神経要素などによつて規制されているが³²⁾、この中でも最も大きな因子は全身血圧の変動である。そしてこの全身血圧の変動が一定の範囲内にある場合、いわゆる autoregulation という生体防衛反応がみられ脳血流量は一定に保たれる^{21) 25) 33) 42) 46) 54) 63) 72)}。この autoregulation の機構は my-

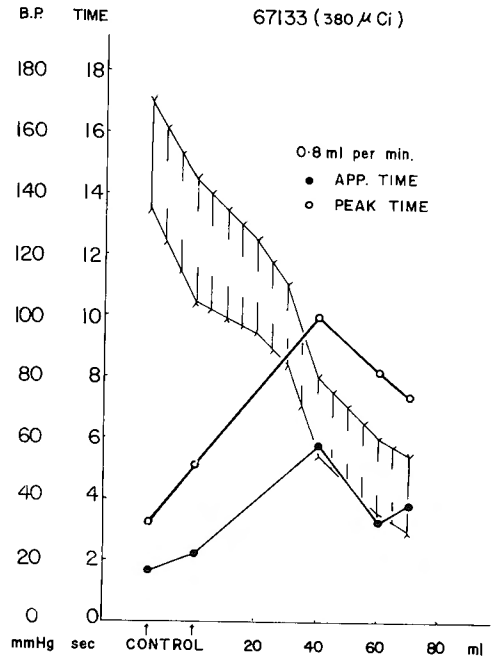


Fig. 16 The measurement in a case of slowly induced hypotension indicates that the cerebral circulation time was prolonged at the level of about 60mmHg of the mean arterial blood pressure and returned to the control value as the blood pressure was reduced below 40mmHg.

ogenic なものと metabolic なものの二つによるもので neurogenic なものではないと云われている^{21) 42) 54)}。さらにこの autoregulation は生理的な状態でしかおこらず、20:1 33) 63)、Kindt ら³³⁾は一側の頸動脈を結紮するだけで autoregulation が消失したと述べている。

(3) 脳循環時間と血圧の関係

人為的に低血圧を脱血によつておこす場合ある一定の血圧の level までは脳あるいは頸部動脈の血流量は一定に保たれ、それ以下になると急激に血流量は減少する。このときの血圧をふつう critical level と呼んでいる^{7) 21) 54) 66)}。脳血流量に対して血圧の変化に伴う autoregulation はこの critical level 以下では働かなくなる。ところで、脳循環時間と血圧との関係については、Wolff ら⁷⁰⁾は血圧が高いときは循環時間は早く血圧がひくいと一般におそくなるが、その間に一定の関係はみられないと報告している。Hunt ら²⁵⁾は連続血管撮影により著明な高血圧あるいは低血圧のある場合は脳循環時間は常に control よりおそくなるとしている。Fazio ら¹⁰⁾、新ら¹¹⁾は動脈血圧と脳血行動態、あ

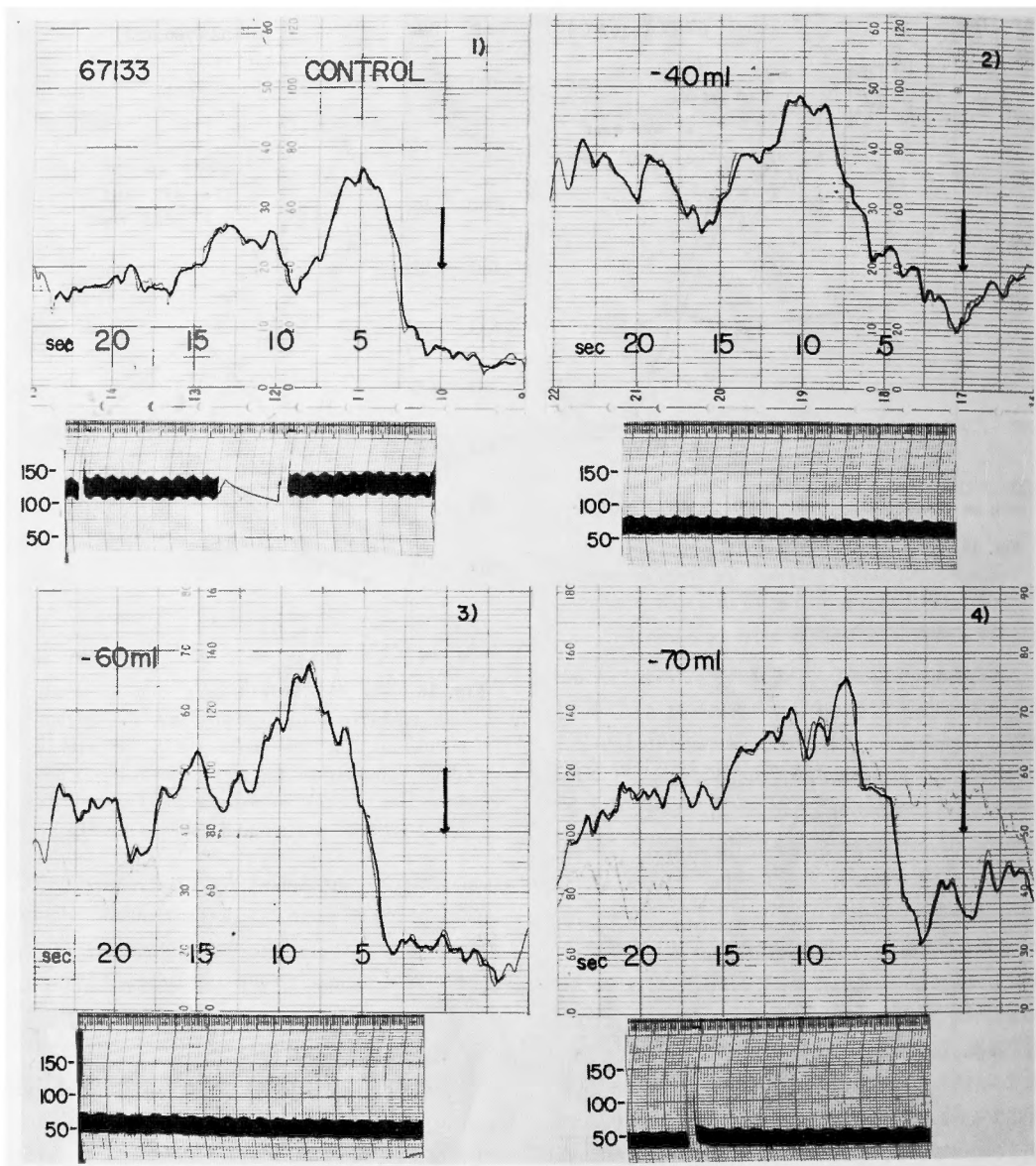


Fig. 17 The same case of Fig. 16

るいは平均脳循環時間の間にはつきりした関係はみられないと述べている。このように血圧と脳循環時間については、必ずしも一定の関係はなく、脳血流量の際のような血圧の変動に対する autoregulation はつきりとはみられないようである。本実験の結果からは、Table 5 に示す如く、平均血圧が40~70mmHgの範囲で循環時間はやや延長し血圧がそれ以下になると再び短縮の傾向を示した。これは脱血速度のおそい群ほど著

明のようであるか、その差が統計学的に有意なのは peak time だけである。たとえば Fig. 16, Fig. 17 はその典型的な例である。わずか 40 ml を脱血しただけで血圧は 63 mmHg に低下し、このときの appearance time, peak time は各々5.8秒, 10.2秒と著明に延長を示す。60 ml の脱血で平均血圧は 43 mmHg, appearance time, peak time は各々3.3秒, 8.2秒となり、70 ml の脱血では血圧, appearance time, peak time は各々38

Table 5 The cerebral circulation time in the group of induced hypotension. The speed of withdrawal was out of consideration in this table.

	appearance time (sec)	peak time (sec)	disappearance time (sec)
control	(s.d.) 2.8±0.93	(s.d.) 6.7±1.49	(s.d.) 12.8±3.50
70-40 mmHg of M. A. B. P.	3.3±1.18	9.1±2.21 (0.02<p<0.05)	15.6±3.33
under 40 mmHg of M. A. B. P.	2.7±0.89	6.8±1.05	14.4±2.77

mmHg, 3.8秒, 7.4秒と短縮の傾向をみとめた。しかし、この現象は単に血管径の大小と血圧の高低によつてのみ生ずるものと思われる。すなわち、血管が収縮する場合もし血圧が上昇すれば循環時間は短縮し、血管が拡張する場合は循環時間は必ず短縮の傾向を示すが、この場合当然、血流量の減少および血圧の低下を伴うので、循環時間はあまり変動せず balanceを保つ。しかし血流量の減少、血圧の低下の程度よりも血管拡張の程度がつよければ、逆に循環時間は短縮すると考えられる。本実験の場合は極度の低血圧に際し、循環血液量があまりにも減少したためかえつて循環時間は短縮の傾向を示したものであろう。したがつて、循環時間の延長がみられるのは血管に拡張がなく血流量が減少する場合と脳末梢血管抵抗が増大して、しかも血圧が上昇しない場合にのみ限られる。また、脳循環時間の短縮は必ずしも脳血行動態に利点となるものではない。

6) 頭蓋内圧亢進群

i) 硬膜外バルーン圧迫時の脳波変化

近藤³⁸⁾は脳波の変化を stage 1 から stage 4 に分類したが、本実験では Fig. 18 の如く 3 段階にしかわけられなかつた。つまり、ある程度の圧迫を加えると圧迫側で高振巾、徐波が出現し (stage 1) さらに圧迫をつづけると非圧迫側にも同様の徐波がみられる (stage 2)。この程度の圧迫でも動物はかなり重篤な症状を呈するが、さらに圧迫すると脳波は両側とも flat となる (stage 4)。近藤³⁸⁾は stage 2 と stage 4 の間に stage 3 を観察しているが、本実験ではいわゆる stage 3 はみられなかつたので、両側の脳波が flat となるところを stage 4 とした。stage 2 まで圧迫しゴム球をそのまま置留して 24 時間後にその内容をぬいて徐圧するとそれから 24 時間～48 時間を peak として著明な脳浮腫が生ずるといわれるが³⁸⁾ 今回の実験では stage

2 までの圧迫でも猫は 24 時間以内に全例が死亡したので、stage 2 になる前で注入を中止した。この方法で頭蓋内圧亢進症をつくつた猫を次の 3 群に分けて検討した。

A 群：動物生存可能な量を注入し、これを 24 時間留置しその後を除圧しさらにその 24 時間後に測定した。

B 群：stage 4 まで圧迫し短時間内に除圧しその後 24 時間以上経過してから測定した。

C 群：stage 4 まで圧迫し短時間内に除圧しその後 6 時間以内に測定した。

ii) 測定結果

i) A 群

No. 67119 (Fig. 19)

1.9 ml の生理的食塩水を約 20 分かかつてバルーン内に注入し、カテーテルを二重結紮して 24 時間留置した。1.9 ml の注入によつても脳波に変化は殆んどみられず周波数がやや減少している。24 時間後に排液しその 22 時間後に測定を行なつた。appearance time 2.4 秒, peak time 7.0 秒, disappearance time 12.5 秒で control と殆んどかわらない。つづいて 2 回目の測定を行なつたところ循環時間は各々 2.6 秒, 7.4 秒, 12.1 秒であつた。図にみられるように記録曲線の形も control とあまり差がなく、猫の一般状態も良好で神経学的所見も正常であつたが、血圧は 175/150 mmHg とかなりたかかつた。

No. 67122 (Fig. 20)

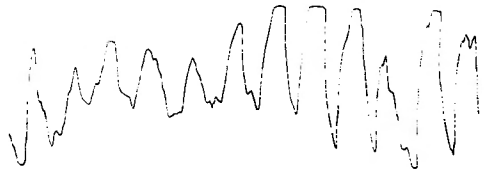
1.1 ml を約 2 時間で注入し留置した。脳波は両側に spindle wave がひんげんに出現し control にくらべてやや slow wave となつている。24 時間後に除圧しさらに 24 時間後に測定を行なつた。このときの猫の状態は軽度の瞳孔不同症があるのみで、その他の神経学的異常所見はみとめられなかつた。血圧は 180/150 mmHg で appearance time 0.6 秒, peak time 6.2 秒, disappearance

COMPRESSION SIDE



100 mm V

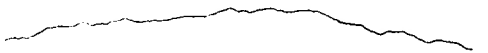
Sec



STAGE 1



STAGE 2



STAGE 4

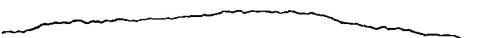


Fig. 18 A typical pattern of electroencephalogram (EEG) of cats obtained with epidural ballooning compression technique. The appearance of high voltage and slow wave on the hemisphere compressed is called stage 1. As the compression is advanced, slow waves appear on both hemispheres which is called stage 2. At stage 4, finally, the EEG shows flat wave on both sides and cat dies if the compression is not released.

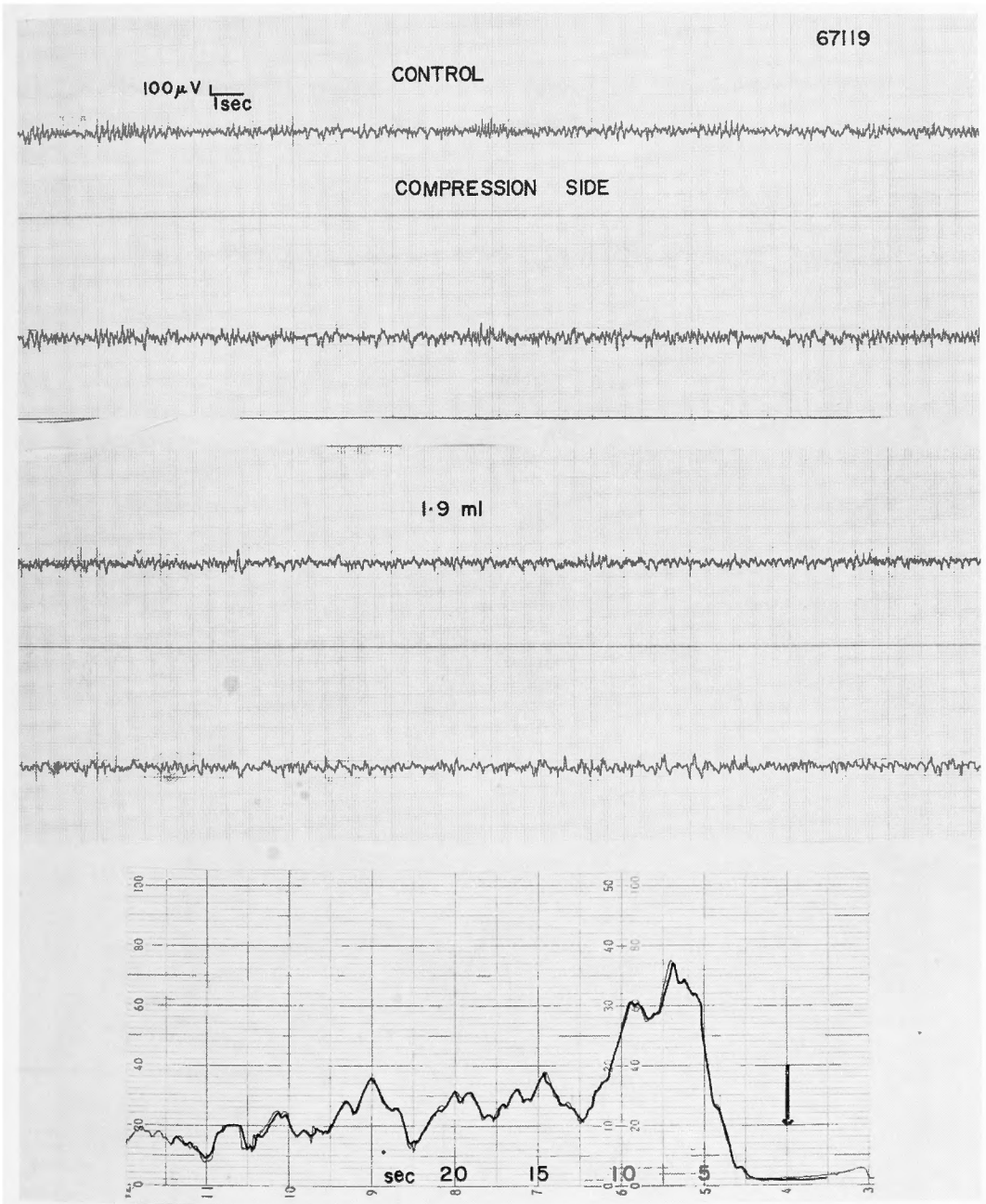


Fig. 19 The recording of the EEG and the cerebral circulation time in a case of group A of epidural ballooning compression. The EEG after inflation of 1.9 ml of saline showed stage 1, having less frequency than control. The cerebral circulation time and the shape of the dilution curve are quite identical with control ones.

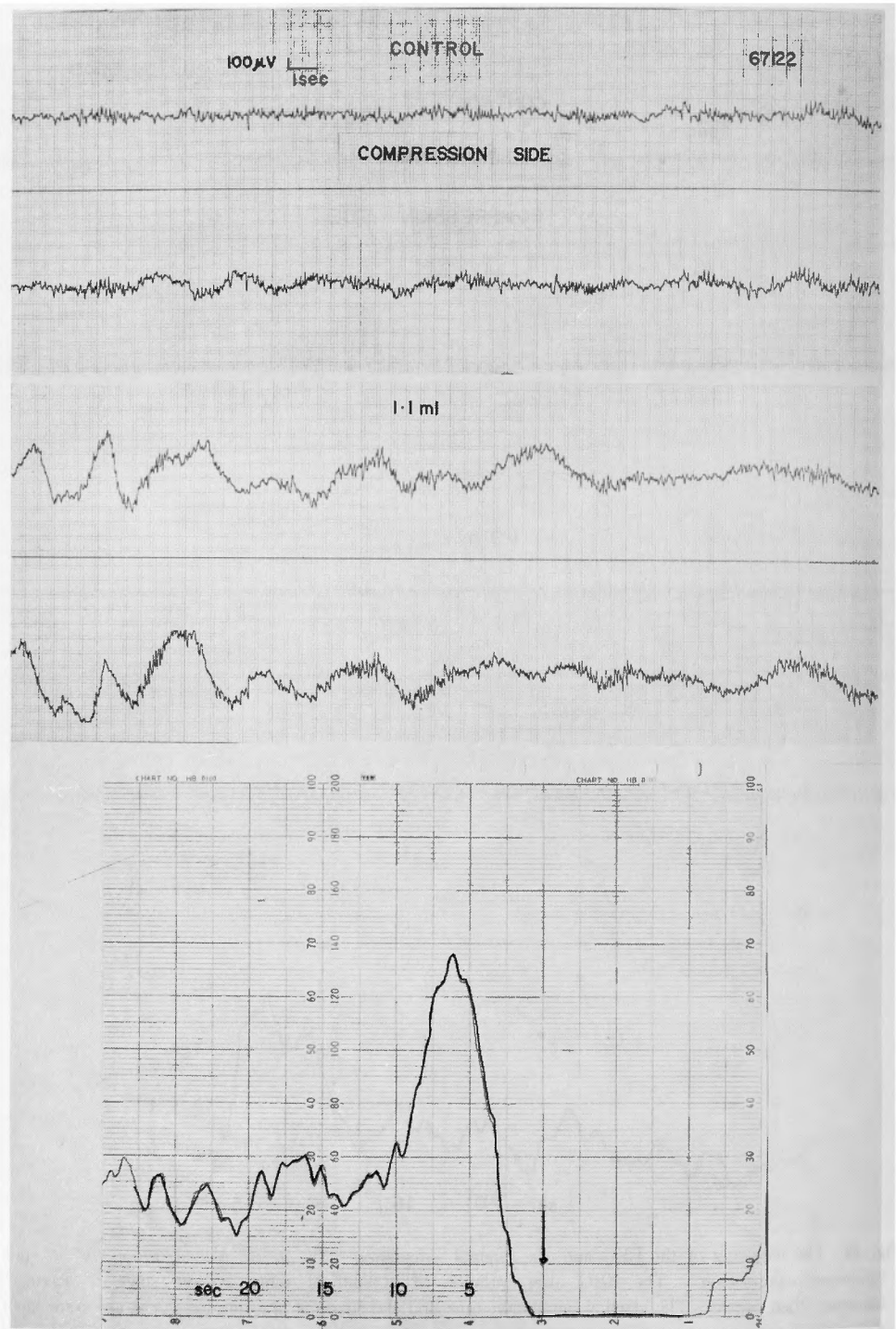


Fig. 20 The recording of the cerebral circulation time and the EEG in a case of group A. No difference from control was found in the circulation time or the shape of the dilution curve. The EEG after inflation of 1.1 ml of saline showed the end of stage 1 or beginning of stage 2. The cerebral circulation time was in normal range.

time 13.5秒であり、つづいて2回目の測定を行なうと血圧は不変であるが、循環時間は各々1.0秒、5.1秒、9.8秒とかなり早くなった。A群は6例について16回の測定を行ないその平均値は Table 6 の如く、appearance time が2.8秒、peak time が7.5秒、disappearance time は14.5秒、平均血圧は126 mmHg である。なお、この表での control の値は頸部血管結紮群の結紮以前のものと人為的低血圧群の脱血前のものの平均値である。

(2) B群

No. 67103 (Fig. 21)

1.7 ml 注入 (13分) のとき両側の瞳孔は散大し、圧迫側で角膜反射が消失し呼吸は粗大且つ速となった。2.5 ml 注入 (20分) により図にみるごとく両側に spindle wave が著明になった。3.7 ml 注入 (30分) で著明な瞳孔不同をみ、脳波では圧迫側で周波数の減少とところどころに高振幅徐波がみられる。4.0 ml 注入 (33分) で low voltage となり slow wave となったが、1分後にバルーン内容を急速にぬくと直後に図にみられる如く両側で脳波は flat となり、痙攣発作、呼吸停止と両側瞳孔散大をきたしたが、人工呼吸により30分後には瞳孔も正常大となり自発呼吸もみられ痛みに対し反応するようになった。24時間後に循環時間の測定を行なった。このとき猫の意識は不明瞭で瞳孔不同があつた。血圧は130/100 mmHg であつたが、appearance time、peak time、disappearance time は各々3.9秒、9.4秒、18.8秒とかなりの遅延を示し且つ peak の高さも正常

にくらべてひくくなつた。B群は5例について8回の測定を行ないその平均値は、Table 6 に示すごとく appearance time 6.3秒、peak time 10.9秒、disappearance time 16.4秒、平均血圧127 mmHg であり、appearance time と peak time は、control に対し危険率 0.1% 以下、disappearance time は危険率 5.0% 以下で有意に延長している。

(3) C群

No. 67120 (Fig. 22)

2.2 ml 注入 (40分) により呼吸停止、瞳孔不同となったのですぐ全量をぬいた。脳波は両側とも殆んど flat である。4時間後には脳波は殆んど正常に戻つたが軽度の瞳孔不同はなお、みとめられた。5時間50分後に測定を行なった。血圧は145/125 mmHg で appearance time、peak time、disappearance time は各々2.5秒、7.2秒、11.0秒であり、つづいて2回目の測定を行なつたところ循環時間は各々2.5秒、7.3秒、11.0秒と殆んど差がなかつた。

No. 67121 (Fig. 23)

1.6 ml 注入後8分して呼吸停止を来したので、1分後に全量をぬいた。30分後には脳波は殆んど正常状態に戻つた。2時間30分後に測定を行なった。血圧は145/120 mmHg で appearance time は3.3秒、disappearance time は21.8秒であるが peak time は7.7秒で一応 peak height に達しこれが約4秒間持続した。こういう場合は原則として、peak に達した最初の時間をもつて peak time とした。つづいて2回目、3回目の測

Table 6 The cerebral circulation time in the group of intracranial hypertension induced by epidural ballooning.

Group A indicates that the brain has compressed by balloon in stage 1 or 2 for 24 hours, and then the measurement of the cerebral circulation time is performed 24 hours following the release of the balloon.

Group B and C indicate that the cerebral circulation time is measured more than 24 hours and within 6 hours, respectively, after the EEG has shown flat waves. In these groups the balloon is released immediately after the EEG reaches to stage 4.

	appearance time (sec)	peak time (sec)	disappearance time (sec)	M. A. B. P. (mmHg)
control	(s.d.) 2.7±0.87	(s.d.) 6.8±1.43	(s.d.) 13.2±3.62	(s.d.) 131±12.7
group A	2.8±1.10	7.5±1.26	14.5±3.92	126±27.3
group B	6.3±2.16 (p<0.001)	10.9±1.84 (p<0.001)	16.4±3.66 (0.02<p<0.05)	127±17.2
group C	2.8±0.71	7.0±0.89	13.5±2.96	130±11.6

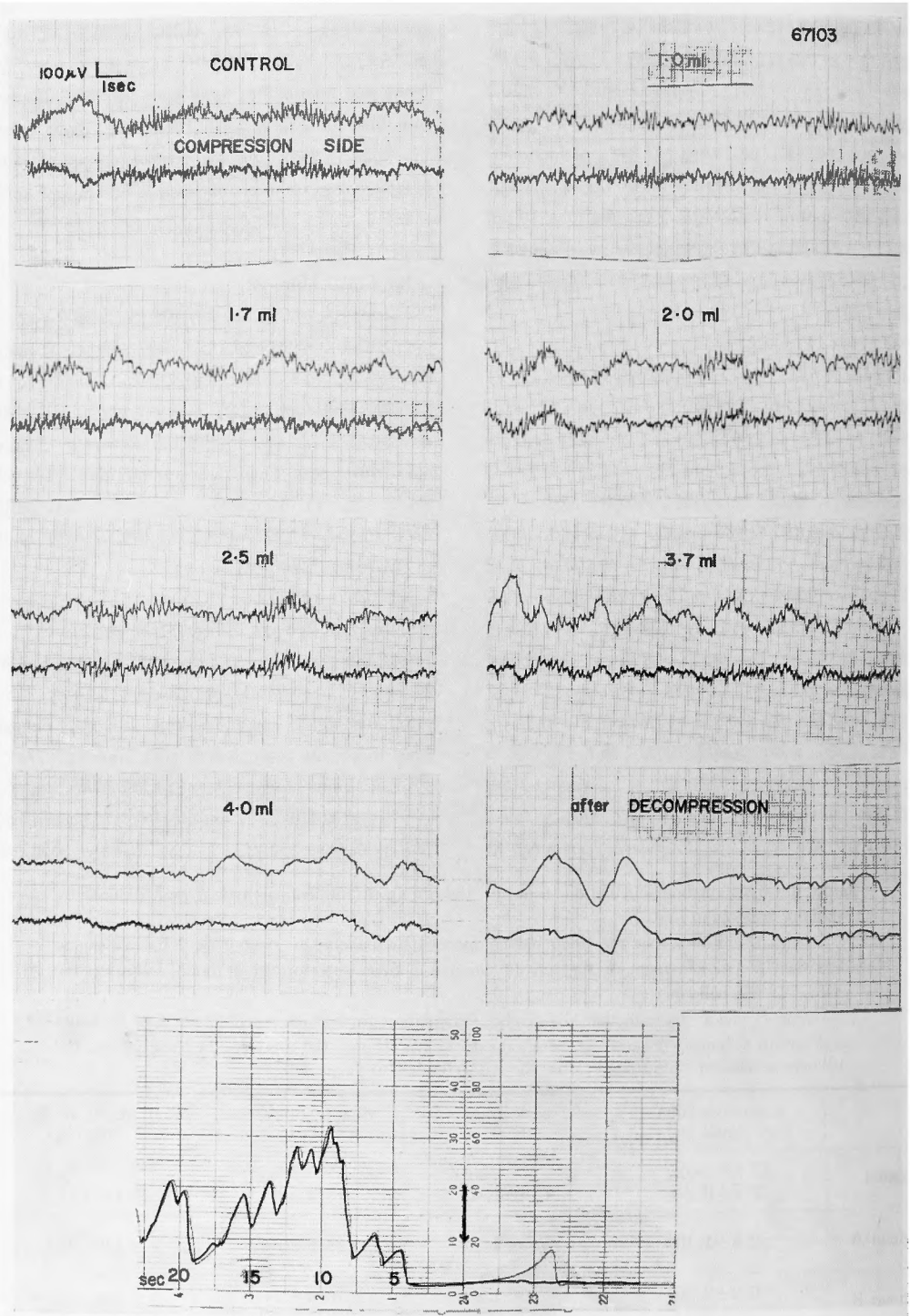


Fig. 21 The recording of the cerebral circulation time and the EEG in a case of group B. As soon as the epidural balloon was released the EEG became flat. Low peak height of the dilution curve and significant prolongation of circulation time were characteristics in this group.

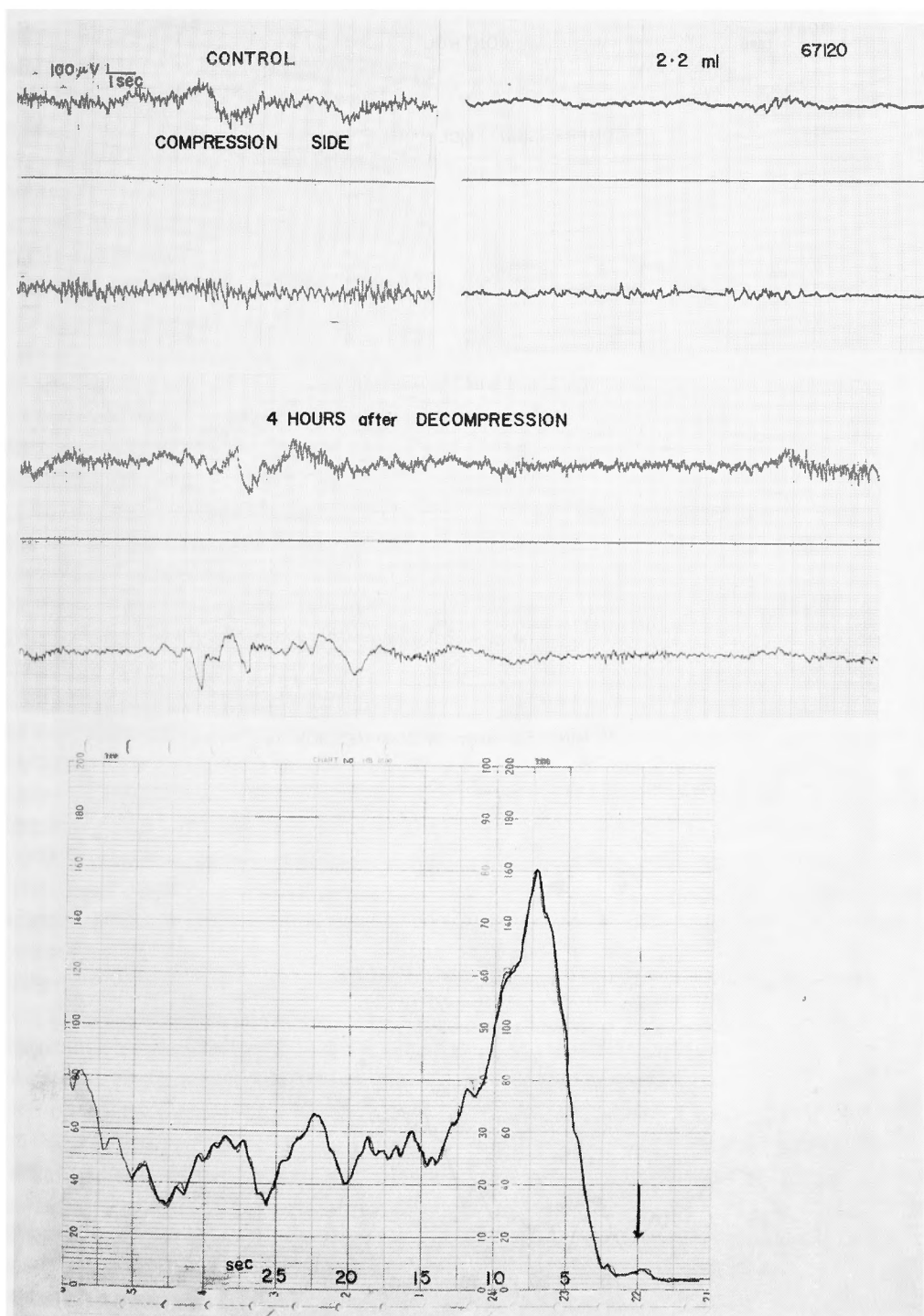


Fig. 22 The recording of the cerebral circulation time and EEG in a case of group C. The dilution curve obtained about 6 hours following the deflation was almost identical with control one, and the cerebral circulation time was in normal range. However, the EEG after inflation of 2.2ml of saline was clearly different from control one.

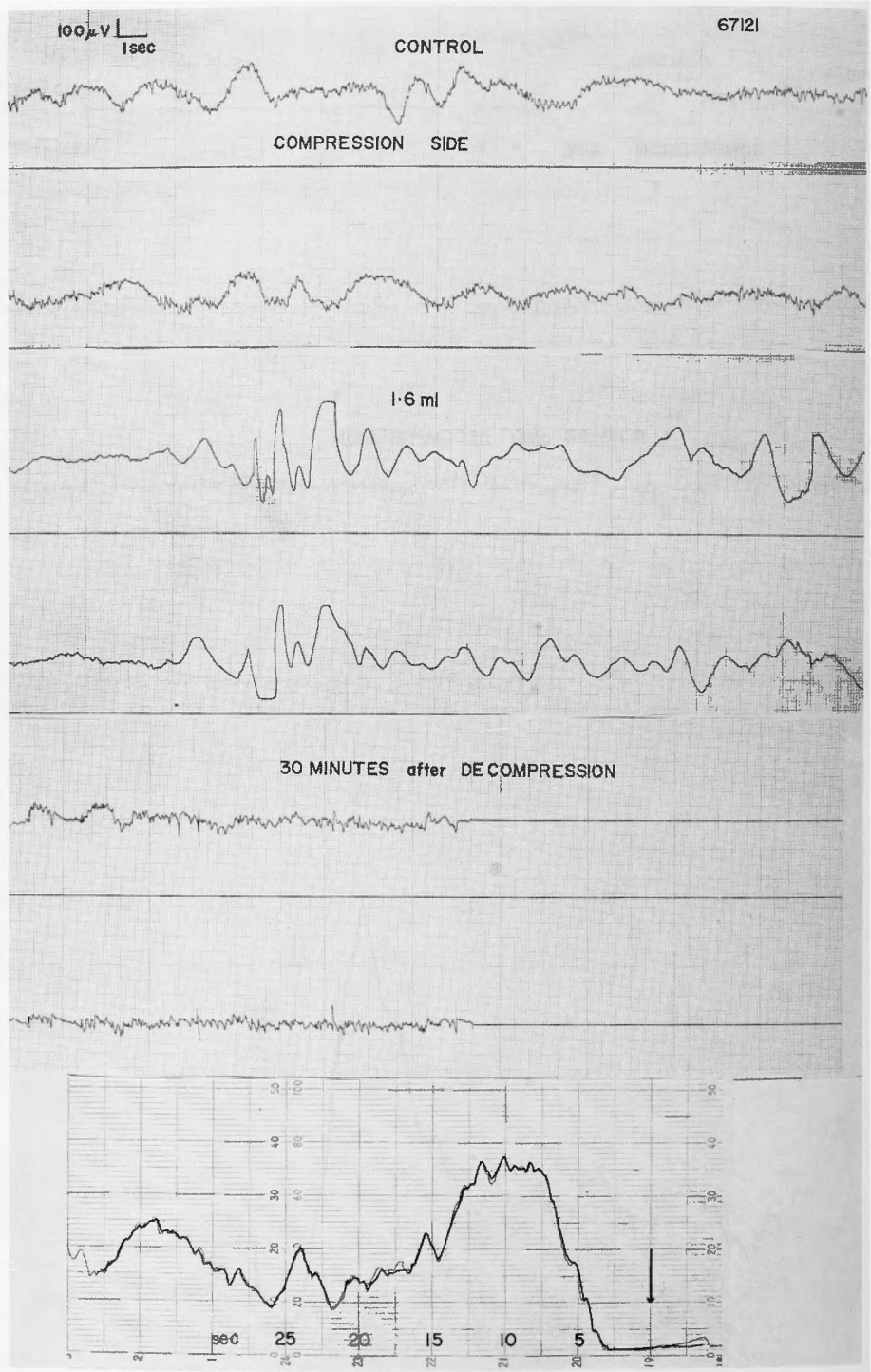


Fig. 23 The recording of the cerebral circulation time and the EEG in a case of group C. Since the duration of the peak time of this dilution curve was longer than that of others, the cerebral hemodynamics were considered to be much disturbed, although the cerebral circulation time was not so much prolonged. The measurement of the cerebral circulation time was performed about 2 and half hours following the deflation of the epidural balloon.

定を行なつたが血圧は各々 145 / 120 mmHg, 165 / 140 mmHg で循環時間は各々 appearance time は3.6秒と3.7秒, peak time は7.2秒と7.0秒, disappearance time は11.0秒と14.0秒となつた。C群は4例で11回の測定を行ないその平均値は Table 6 に示す通り appearance time は2.8秒, peak time は7.0秒, disappearance time は13.5秒, 平均血圧は130mmHgであてこれらは control に対し有意の差は全くない。

iii) 考 按

(1) 頭蓋内圧と脳血流量

種々の方法で頭蓋内圧亢進症をつくりその時の脳の血行動態を観察する方法は1929年, Wolff ら⁷⁰⁾がラジウムを用いて猫で行なつた実験をはじめとして脳血管造影による脳循環時間の測定²⁵⁾, 電磁流量計による頸、椎骨動脈の血流量の測定¹⁸⁾²⁴⁾⁶³⁾⁷²⁾などが行なわれた。これらの研究ではすべて脊髄液圧の測定を行なっているが、本実験では循環時間を測定する場合必ず後頭部にかなり広範囲の開頭を行なわねばならないので、かりに脊髄液圧を測定してもそれが正しい圧を示しているとは考えられないという理由で圧の測定は行なわずに脳波のみを monitor とした。硬膜外のバルーン内に生理的食塩水を徐々に注入して頭蓋内圧を段階的に亢進させると近藤の報告のように脳波が一定の pattern をもつて変化し、ついには flat となる。しかし、このときバルーンの内容をただちに除去すると動物の一般状態は回復して脳波も正常状態に戻る²⁴⁾。Langfit ら⁴⁰⁾はこの変化を vasomotor paralysis の変化として観察している。急激に頭蓋内圧を上昇させると血圧も上昇し脳血流量は compensate されて一定に保たれるが、血圧の上昇をおさえると頭蓋内圧の亢進にともなつて脳血流量は減少し頭蓋内圧が平均動脈血圧に達するかあるいはこれをえると vasomotor paralysis がおこつて decompensation におちいり脳血流量は 0 となつて cerebral ischemia が生ずる。この点が脳波でみると flat となる点であると考えられる。

(2) 頭蓋内圧と脳循環時間

臨床的には脳腫瘍や頭蓋内血腫などの存在で頭蓋内圧の亢進がある程度以上になるときは大体において脳循環時間は延長する³⁾⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾³⁷⁾³⁹⁾⁶⁹⁾。しかし、Greitz¹⁷⁾によると脳循環時間と頭蓋内の mass lesion の種類の間には特別の関係は存在しない。したがつて mass lesion による頭蓋内圧の亢進、および脳浮腫の存在の有無が重要な問題となる。本実験では厳密な意味での stage 2 まで加圧していない。脳浮腫は stage 1

以上の圧迫を加えないとおこらないことを近藤は観察している³⁸⁾。したがつて A群の場合、循環時間が control とあまり差がなかつたのは圧迫の程度が軽すぎて、十分な脳浮腫が生じていなかったと考えられる。すなわち脳浮腫の発生には trigger point が存在する。一方, stage 4 つまり両側で脳波が flat となる時期まで圧迫し直後に除圧した場合、その6時間以内よりも24時間を経過した場合の方が脳循環時間に著明な延長がみられた。vasomotor paralysis がおこるまで圧迫し急激に減圧すると5, 6時間後に頭蓋内圧はもつとも著明な二次的上昇を来すことが近藤らにより報告されている。ところが本実験では除圧後6時間以内では脳循環時間は control にくらべて差がない。得られた曲線をもつて Fig. 5 と Fig. 22 ではよく似ている。つまり脳に急激な圧迫が加わつて、それが去つてから6時間以内よりも24時間を経過した方が脳の血行動態は障害されている。したがつて頭蓋内圧の二次的上昇はむしろ24時間前後でもつとも著明になると思われる。

iv) 小 括

頭蓋内圧亢進群の全例について appearance time, peak time のみを図示すると Fig. 24 の如くで、平均値は Table 6 に示す如く、A群では appearance time 2.8秒, peak time 7.5秒, disappearance time 14.5秒, 平均血圧 126 mmHg, B群では各々, 6.3秒, 10.9秒, 16.4秒, 127 mmHg, C群では各々2.8秒, 7.0秒, 13.5秒, 130 mmHg である。B群, つまり脳波が flat となる程度まで圧迫し直ちに除圧して24時間経過した場合に脳循環時間は著明に延長している。その他の場合は control に比して大差がない。

第3章 考 按

i) 脳の循環動態測定法について

(1) 脳血流量測定法

脳の血流量の測定は1945年, はじめて Kety³¹⁾がN₂O ガスを使用して脳全体の血流量を単位重量あたり1分間の量として量的に計算したか、その後不活性ガスとして N₂O の代りに Kr⁸³, Xe¹³³ などのアイソトープの label されたものが使用され、且つ、頸動脈内へ注入することによつても Fick の原理から脳血流量が計算できるようになり、Lassen, Ingvar らを中心に広く測定が行なわれるようになった^{14)19)23)26)27)41)43)~45)47)~49)53)59)65)}。これら不活性ガスを用いる方法は、量的な値が得られる点有利であるが半面、その原理から測

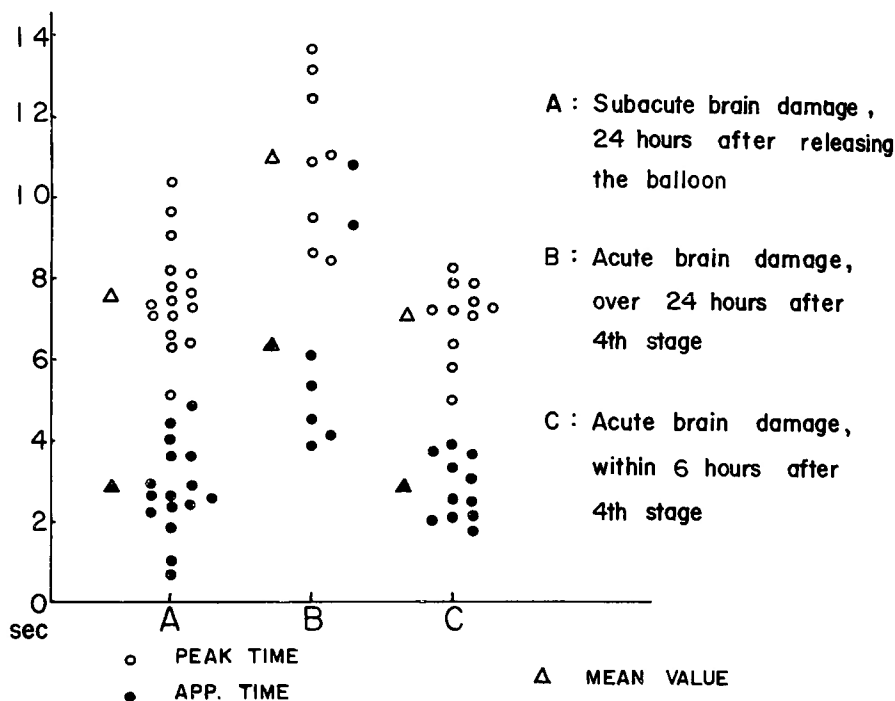


Fig. 24 Mean values of the appearance time and the peak time in case of intracranial hypertension which was made by epidural ballooning compression. Both appearance time and peak time were prolonged in group B significantly, while they were almost identical with the value of control in group A and C.

定時間の約10分間は血流量は一定であるという仮定にたっており、その測定時間内に急激に脳血行動態が変化した場合や、わずかな変化の場合にはその変化を端的にあらわし得ないという大きな欠点をもっている。つまり被検体が非常に安定な状態のときのみ信頼できる値が得られるにすぎず、又測定時間内の平均血流量をもとめているにすぎない。したがって脳血行動態を適確に把握するという点からは不十分な方法である。

(2) 頸部動脈血流量測定法

一方、直接脳血流量を測定しないで、頸、椎骨動脈の血流量が脳血流量を代表するという考えからこれらの動脈の血流量を電磁流量計を用いて測定する方法も行なわれている¹⁸⁾²⁴⁾⁴⁹⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁷²⁾。この方法では瞬間々々の血流量の変化が記録されるので血流の動的な変化をとらえるのに適した方法であるが、羽白の述べている如く¹⁸⁾頸部動脈の個々の血流量測定のみでは副側血行路のある点を考えても脳全体の血流を測定したことにはならない。

(3) 脳循環時間測定法

脳血流の動的な面を検するには血流量の測定よりもむしろ循環時間を測定しこれを比較検討の方が妥当であると考えられるが、これは次の方法がある。

(A) 血管造影法

1932年 Monitz が最初に連続血管撮影を行ない、頸動脈から頸静脈までの時間を正常人で平均3秒であると報告した。その後、より高速の連続撮影が可能になり1956年には Greitz¹⁷⁾が詳細に研究を行なっている。連続撮影による方法では造影剤の量及び注入時間により異なる値が得られ動脈相の filling と emptying はよくわかるが、静脈相の emptying は場所により異なり、はつきりしない。つまり総頸動脈と内頸静脈間の循環時間は測定できない¹¹⁾とされている。また、Nylin ら⁵⁷⁾も連続撮影による循環時間の測定は、その技術によつて得られる結果がことなることを指摘している。さらに、いかに高速度の連続撮影と云えども必ず断点が生ずるから脳循環が非常に速く、また非常に微少な変化しかなかった場合には見逃すおそれがある³⁵⁾。それ故、脳血管造影は脳循環動態の大雑把な概念をつか

むには適した方法であるが、さらにくわしい分析を行なうには不適当と考えられる。

(B) ラジオアイソトープによる方法

radioisotope を使用して脳循環時間を測定する方法は、1929年 Wolff ら⁷⁰⁾によりラジウムCを用いて猫で頸動脈から右心房までの到達時間としてもとめられた。脳血管撮影とことなり isotope を利用すると Wolff らの方法以外はすべて dilution curve を記録する。この curve をもとにして次のような方法で分析が行なわれている。

(I) isotope を注入して2点間の時間間隔を循環時間としてもとめる方法¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁷⁾⁵²⁾⁶⁹⁾：

(II) isotope を label した赤血球を用いて Stewart-Hamilton の法則から脳血流量、脳循環血液量を算出して平均循環時間をもとめる方法²²⁾⁵¹⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾：

(III) 得られた curve を種々の time component に分けてさらにその curve の形態も考慮に入れて脳血行動態を観察する方法⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾⁶⁷⁾：

(IV) 得られた curve を微分して mean transit time をもとめる方法³⁰⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾：

しかしこれらの方法の大部分は血流量測定の場合とことなり RISA や isotope を label した赤血球など分子の大きい nondifusable indicator を使用しているので、頭蓋外から広く detector をあてて測定するのでは量的な測定は不可能である⁶⁸⁾。尚、本実験では上述の(I)、(III)の方法を使つて分析を行なつた。

こうして得られる種々の curve のなかには、curve 自体がはつきりしないものも少なくはなく、Ljunggren ら⁵¹⁾は時間だけでなくその curve の形から血行動態について検討する必要性を説いているが、それでも彼等自身の得た curve の65%しか正確には分析できなかったと述べている。Oldendorf⁶⁰⁾は curve の上昇脚の slope が血流量の比率を示すものであると述べているが、Fazio ら¹⁰⁾は curve の下降脚の最初の部分が exponential function であることからこの slope が血流量の index であるとしている。一方、Bell ら⁴⁾、Waltz ら⁶⁷⁾などは得られる curve を数学的に分析することは困難でありかかる分析を行なつても血流量に対しては相対的な値しか得られないから単純に peak 間隔を循環時間とするとか⁴⁾、単なる inspection だけで脳血行動態の変化をみる方がよいと主張している⁶⁷⁾。これらの方法と血管撮影による方法とをくらべると isotope による循環時間の方がやや長い。これは北野³⁵⁾によると血管造影剤によつて血液の viscosity が低下す

る為である。Isotope を用いて循環時間を測定する方法では量的な測定は不可能であるが血管撮影にくらべてより正確であり、より dynamic であり、局所的な脳循環の動的な変化や、非常に短時間の脳循環の変化などを知るには役に立つ。

本実験では、その再現性はあまり高くないようであつた。このことは Love ら⁵²⁾も述べているが、これはとりまなおさず脳血行動態が刻一刻と変化していることを示すものであろう。

上述の諸方法のなかで Feindel ら¹²⁾¹³⁾の方法は、その使用した scintillation detector の点で特異的である。つまり 3 mm × 7 mm という非常に小さい scintillation detector を露出した脳表の随意の場所に置いて Hippuran (¹³¹I) や Neohydrin (Hg²⁰³, Hg¹⁹⁷) を内頸動脈内に注入して dilution curve をもとめ、動脈、静脈、脳皮質に各々特有の pattern を定めた。今後、isotope を利用しての局所脳循環動態の測定法はこういう scintillation detector に頼るところが大きくなり、そういう意味から半導体の応用⁶⁴⁾には興味と期待がもたれる。

(4) 平均循環時間

Nylin ら⁵⁶⁾⁵⁷⁾、Ljunggren ら⁵¹⁾の方法や、Oldendorf ら⁶¹⁾⁶²⁾、北野^{34)~37)}の方法からは平均循環時間(mean transit time) がもとめられるが、mean transit time とは脳に存在する血液が血流によつてすべて入れかわるに要する時間のことであるから他の方法によつて得られる time component とは本質的に異なるものである。

ii) dilution curve に於ける peak について

一般の dilution curve によつて得られる appearance time と disappearance time は理解しやすいが、peak time と peak height は複雑である。Fedoruk ら¹¹⁾、Bell ら²⁾³⁾、Wilcke ら⁶⁹⁾は頸動脈と内頸静脈あるいは静脈洞の示す peak 間の時間差を脳循環時間としているが、動脈と静脈とでは血流速度がことなるから静脈相にあらわれる isotope の bolus は動脈相にくらべて tail が長くなつていく。したがつてこれらことなる2相の peak time を比較しても正しい循環時間を示すことにはならない。しかし血管の血流速度が一定であれば、勝木³⁰⁾の実験からも明らかなように (Fig. 4) 2つの peak の間隔は循環時間を示すことになる。本実験の場合 detect しているのは静脈洞だけであるから peak time をもつて心臓から静脈洞会合部 (Trocular Herophili) までの循環時間と考えてさしつかえない。一方、peak の高さについてもはつきりした定義は為されて居らず、これが血流量と血管系の血液容量と密接

な関係があることはたしかある⁶⁰⁾が、それ以上のことはわかっていない。本実験では殆んど同量の isotope を注入するにも拘らず猫によつては peak height が高くなつたりひくくなつたりしており、これは主にカテーテルの先端の位置のずれや、心搏出量の脳への分配率の差、さらに G-M 管と硬膜との距離の差等により生じたものと思われる。それ故、ここに得られた curve の peak height から脳血流量の増減を問題にすることは無理である。

一般に count 数は isotope の濃度を直接反映していると考えられるが、それは isotope が静止の状態にあるか、実質臓器に於いて clearance がおこっている場合だけであつて、本実験に於ける如く isotope がかなりの速度で移動してる時は、濃度よりもその速度が count 数に関係してくる。したがつて血流速度が常に一定であれば、peak の高さ、つまり count 数はその isotope を含む含む血流量に比例する。しかし本実験の如く注入する isotope が1回かぎりであれば血流量が多くなるに従つてより多く稀釈されて血流中の isotope の濃度はひくくなり逆に peak の高さはひくくなる。

一方、血流速度が速くなれば、detector の反応する時間はみじかくなつて peak はひくくなるし逆に血流速度がおそくなると peak は高くなる。それ故、peak の高さをいきなり血流量とむすびつけることはできない。つまり、peak height は血流量よりむしろ isotope の希釈率や血流速度により大きく関係している。そこで今回の実験では上記の理由や技術的な問題から peak height の分析は一際行はなかつたが、Fig. 21 にも示すように脳循環が障害されているような場合はあきらかに peak の高さはひくくなっていることから循環時間と peak height はひきはなして考えるべきものではなく、この問題の解明には更に一層の研究が必要である。

iii) 脳血流量と脳循環時間

脳血流量と脳循環時間との間の直接的な関係は不明である。ただ、脳の平均循環時間の延長は脳血管抵抗の増加、脳血流量の減少、血液粘稠度の増加、心搏出量の減少等の場合にみられる^{35) 36) 62)}のであるいは血流量と循環時間は反比例関係にあるのかもしれないが、前述の如く人為的低血圧の場合、脱血量を多くして心搏出量を減少させたがつて脳血流量も減少していると思われる場合にも循環時間は正常値と大差なかつたことを考えると、脳血行動態の面から血流量と循環時間は各々独立して互いに相関なく変化するのではない

かと考えられる。

第4章 結 語

1) P^{32} を赤血球に label し、この溶液 4 ml を大動脈弓内に 1 秒以内に注入して、心臓より脳静脈洞会合部までの循環時間を測定した。その測定には直径 9 mm の外科用 Geiger-Müller 管を使用した。

2) 脳循環時間の平均値は正常猫で appearance time が 2.7 秒、peak time が 6.8 秒、disappearance time が 13.2 秒であつた。また、総頸動脈上、脳底動脈上に於いても同様の測定を行ない総頸動脈に於ける平均値は appearance time 0.5 秒、peak time 2.1 秒、disappearance time 8.7 秒であり、脳底動脈では各々 1.0 秒、2.5 秒、5.7 秒であつた。

3) 総頸動脈の血流速度に左右差はなく、反対側の総頸動脈あるいは椎骨動脈の結紮によつても変化はないが、残る 3 本の頸部主要動脈をすべて結紮すると appearance time は 1.3 秒、peak time は 3.6 秒、disappearance time は 9.1 秒と遅延した (Table 1)。

4) 脳に種々の方法で乏血状態を作成しこの場合の循環時間を測定しあわせてその記録曲線から脳血行動態を検討した。すべての場合の平均値を Fig. 25 に示した。この図で白くぬけたところが peak time であるがこの図だけでは、peak の duration, peak height や slope などはわからない。

5) 頸部動脈の 1 本あるいは 2 本の結紮では脳循環時間には殆んど影響を与えず、3 本の頸部動脈を結紮してもどちらからか 1 側の頸動脈が開存しておれば脳循環時間は軽度の延長しかみられない。椎骨動脈 1 本のみのこされた場合は循環時間は appearance time 5.3 秒、peak time 10.3 秒、disappearance time 19.6 秒と著明に延長し脳に強度の ischemia が生じていることを思惟させた (Table 4)。また、2 本の頸部動脈を結紮する場合、結紮直後は一過性の血圧上昇を来し、control と大差はないが、結紮後 2 分以上経過すると appearance time 4.8 秒、peak time 9.1 秒、disappearance time 19.5 秒と延長をみとめた (Table 3)。

6) 主要頸部動脈をすべて結紮すると脳への血流は完全に遮断されて猫は直ちに死亡し脳への isotope の到達はみられなかつた。

7) 脱血を行なつて自然的に低血圧を作成し一般に critical level と考えられている血圧以下に血圧をさげても脳循環時間にみとむべき変化はみられず、循環血液量が減少した増合、脳血流量と脳循環時間は必ずし

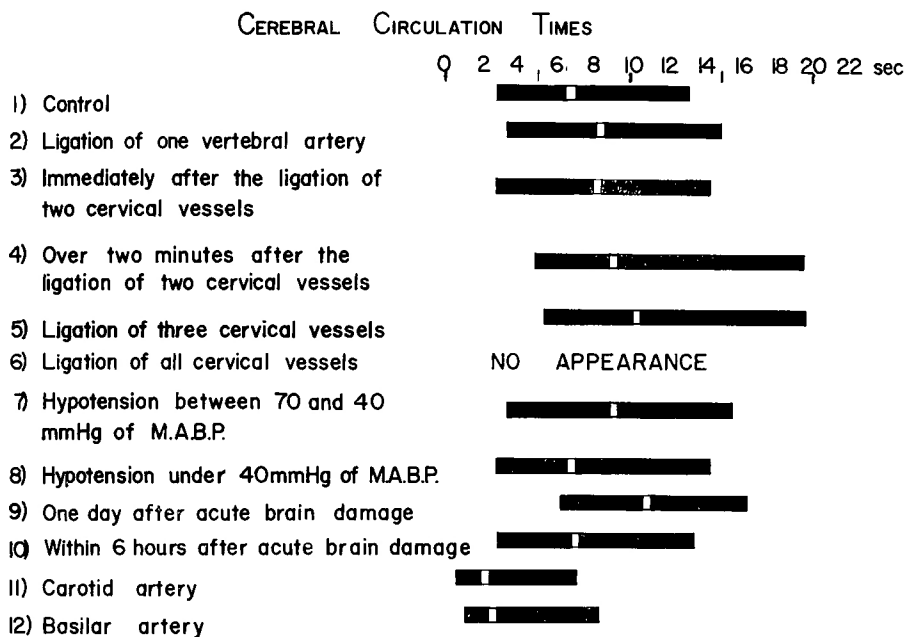


Fig. 25 Cerebral circulation times in various condition of cerebral anoxia. The white plot indicate the peak time. The duration of the peak and the shape of the dilution curve were not taken into consideration in this figure.

も反比例に変化するものではない。さらに平均血圧が 40~70 mmHg の間では脳循環時間は appearance time 3.3秒, peak time 9.1秒, disappearance time 15.6秒と いくらか延長する傾向がみられたが統計学的に有意の 差があつたのは peak time だけであつた。なお、平均 血圧40 mmHg 以下ではかえつて control との差はな かつた (Table 5)。

8) バルーン硬膜外圧迫法で急性頭蓋内圧亢進症を 生じせしめると圧迫直後よりむしろ、24時間経過した 場合に脳循環時間は appearance time 6.3秒, peak time 10.9秒, disappearance time 16.4秒と著明に延長した。 二次的圧上昇がこの時期におこつて脳血流量の減少と 共に循環時間が延長したものと思われる。圧迫直後で は軽度の延長をみたが、統計学的に有意の差はなかつ た (Table 6)。

9) 脳血行動態は簡単な要素のみで動くものではな く、血流量、循環時間、全身血圧、頭蓋内圧等の構成 された要素により変動する。したがつてこれら一つ一 つの測定だけでその本態を解明することは不可能で、 本実験方法だけでは不十分であるが、脳血流量と脳循 環時間は必ずしも常に反対方向に動くものではなく、 血流量の減少に対し循環時間はときには延長し、とき

には短縮する場合があるということは注意を要する。

稿を終るにあたり終始懇篤なる御指導と御校閲を賜 った恩師半田 肇教授に深甚の謝意を表します。又、 貴重な御資料をおかし下さつた大阪市立大学脳神経外 科、太田富雄助教授と、適切な御助言をいただいた京 都大学脳神経外科、吉田耕造講師にも深く感謝致しま す。

尚、本文の要旨は第8回日本脈管学会 (1967年11月 於神戸市) にて発表した。

文 献

- 1) 新城之介, 吉村正治, 原 一男, 赫 彰郎, 宮崎 正, 山手昌二, 菊池太郎, 岩崎 一, 山 野登史: Radioisotope 体外計測法による脳循環 動態の研究—とくに平均脳循環時間を中心とし て—Radioisotope 13: 308-317, 1961.
- 2) Bell, R. L., and Hertsch, G. J.: Radioisotope technique for determination of cerebral circula- tion time. Int. J. of Appl. Rad. and Isotopes 11: 184-186, 1961.
- 3) Bell, R. L., and Hertsch, G. J. The determina- tion of cerebral circulation time. J. Nucl. Med.

- 3 : 399-406, 1962.
- 4) Bell, R. L. : Observations of cerebral arterio-venous transit times using radio-iodinated human serum albumin. *J. Nucl. Med.* **5** : 9-15, 1964.
- 5) Bell, R. L. : Vascular velocity measurements in the central nervous system. *J. Nucl. Med.* **6** : 1-6, 1965.
- 6) Birkmayer, W. : Die Messung der zerebralen Durchblutung mit Radioangiographie. *Wien klin. wscrh.* **72** : 27-28, 1960.
- 7) Carlyle, A., and Grayson, J. : Blood pressure and the regulation of brain blood flow. *J. Physiol.* **127** : 15 P-16 P, 1955.
- 8) Eichhorn, O. : Die Radiocirculographie, eine klinische Methode zur Messung der Hirndurchblutung. *Wien klin. wscrh.* **71** : 499-502, 1959.
- 9) Eichhorn, O. : Radiocirculographische Untersuchungen zur Funktion des Hirnkreislaufsystems. *Deutsche Z. f. Nervenheilk.* **181** : 345-351, 1960.
- 10) Fazio, C., Fieschi, C., and Agnoli, A. : Direct common carotid injection of radioisotopes for the evaluation of cerebral circulatory disturbances. A study of 119 cases by bilateral radioisotope rheoencephalography. *Neurology*, **13** : 561-574, 1963.
- 11) Fedoruk, S., and Feindel, W. : Measurement of brain circulation time by radio-active iodinated albumin. *Canad. J. Surg.* **3** : 312-318, 1960.
- 12) Feindel, W., Garretson, H., Yamamoto, Y. L., Perot, P., and Rumin, N. : Blood flow patterns in the cerebral vessels and cortex in man studied by intracarotid injection of radioisotopes and coomassie blue dye. *J. Neurosurg.* **23** : 12-22, 1965.
- 13) Feindel, W., Garretson, H., Yamamoto, Y. L., Haslam, C., and Heuff, M. : Analysis of the blood flow pattern in the pial and cortical circulation in man. *Acta Neurol. Scand.* **41** : Suppl. **14** : 187-189, 1965.
- 14) Fieschi, C., Agnoli, A., Battisini, N., and Bozzao, L. : Regional cerebral blood flow in patients with brain infarcts. A study with the ^{85}Kr clearance technique. *Arch. Neurol.* **15** : 653-663, 1966.
- 15) Fog, M. : Cerebral circulation. The reaction of pial arteries to a fall in blood pressure. *Arch. Neurol. & Psychiat.* **37** : 351-364, 1937.
- 16) Gotham, J. E., Girloy, J. and Meyer, J. S. : Studies of cerebral circulation time in man. 1. Normal values and alterations with cerebral vascular disease and tumor in arm-retina circulation times. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat.* **25** : 292-302, 1962.
- 17) Greitz, T. : Rapid serial angiography. *Acta Radiol.* **46** : 285-298, 1956.
- 18) 羽白 洸 : 頭蓋外動脈閉塞時および急性頭蓋内圧亢進時における頸部諸動脈血行動態の実験的研究. *日本外科宝函* **35** : 293-313, 1966.
- 19) 半田 肇, 吉田耕造, 石島 裕, 松田昌之, 小林 勝 : 血管拡張剤の脳局所血流におよぼす効果. — Xe^{133} clearance 法による測定—診療 **21** : 460-468, 1968.
- 20) Harper, A. M., and Glass, H. I. : Effect of alteration in the arterial carbon dioxide tension on arterial blood pressures. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat.* **28** : 449-452, 1965.
- 21) Harper, A. M. : Autoregulation of cerebral blood flow : influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat.* **29** : 398-405, 1966.
- 22) Hedlund, S., and Nylin, G. : Cerebral blood flow and circulation time, studied with labelled erythrocytes. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **139** : 503-511, 1962.
- 23) Høedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E., and Lassen, N. A. : Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas. *Circ. Res.* **18** : 237-247, 1966.
- 24) Huber, P., Meyer, J. S., Handa, J., and Ishikawa, S. : Electromagnetic flowmeter study of carotid and vertebral blood flow during intracranial hypertension. *Acta Neurochirurgica* **13** : 37-63, 1965.
- 25) Hunt, W. E., Meagher, J. N., Friemanis, A.

- and Rossel, C. W. : Angiographic studies of experimental intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* **19** : 1023-1033, 1962.
- 26) Ingvar, D. H., and Lassen, N. A. : Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton⁸⁵. *Acta physiol. Scand.* **54** : 325-338, 1962.
- 27) Ingvar, D. H., Cronqvist, S., Ekberg, R., Risberg, J., and Høedt-Rasmussen, K. : Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of grey and white matter. *Acta Neurol. Scand.* **41** : Suppl. **14** : 72-78, 1965.
- 28) 刈米重夫 : Personal communication.
- 29) 加藤文雄 : P³² 標識赤血球による 脊髄血行動態の実験的研究. *脳と神経*, **19** : 380-381, 1967.
- 30) Katsuki, S., Uzawa, H., Tanaka, K., Fukiyama, K., Fujishima, M., and Omae, T. : Brain circulation studied by external counting of intravenously injected RISA. A preliminary report. *Jap. Heart J.* **5** : 127-139, 1964.
- 31) Kety, S. S., and Schmidt, C. F. : The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Amer. J. Physiol.* **143** : 53-66, 1945.
- 32) Kety, S. S. : The control of the cerebral circulation. *Circulation* **30** : 481-483, 1964.
- 33) Kindt, G. W., Youmans, J. R., and Albrand, O. : Factors influencing the autoregulation of the cerebral blood flow during hypotension and hypertension. *J. Neurosurg.* **26** : 299-305, 1967.
- 34) 北野正躬, Oldendorf, W. H. : アイソトープの利用による脳血流動態の測定 われわれの行なっている新しい脳循環測定法 *脳と神経* **17** : 118-126, 1965.
- 35) 北野正躬, Oldendorf, W. H. : アイソトープの利用による脳血流動態の測定—脳血流動態の指標としての Brain Transit Time—*脳と神経* **19** : 117-124, 1967.
- 36) 北野正躬, Oldendorf, W. H. : 脳血管疾患における Brain Transit Time の変化 *脳と神経* **19** : 477-484, 1967.
- 37) 北野正躬, Oldendorf, W. H. : 脳, 神経疾患における Brain Transit Time の変化—アイソトープの利用による脳血流動態の測定— *脳と神経*, **19** : 765-771, 1967.
- 38) 近藤祐之 : 脳外傷に対する核酸誘導物質の応用 特に Cytidine Nucleotide の治療効果について *日本外科宝函* **32** : 489-505, 1963.
- 39) Kuhn, R. A. : The speed of cerebral circulation. *New Engl. J. Med.* **267** : 689-695, 1962.
- 40) Langfit, T. W., Kassel, N. F., and Weinstein, J. D. : Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology*, **15** : 761-773, 1965.
- 41) Lassen, N. A., and Munck, O. : The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton. *Acta Physiol. Scand.* **33** : 30-49, 1955.
- 42) Lassen, N. A. : Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* **39** : 183-238, 1959.
- 43) Lassen, N. A., and Ingvar, D. H. : The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton⁸⁵. *Experientia* **17** : 42-43, 1963.
- 44) Lassen, N. A., and Ingvar, D. H. : Regional cerebral blood flow measurement in man. *Arch. Neurol.* **9** : 615-621, 1963.
- 45) Lassen, N. A., Høedt-Rasmussen, K., Sørensen, S. C., Skinhøj, E., Cronqvist, S., Bodforss, B., Eng, E., and Ingvar, D. H. : Regional cerebral blood flow in man determined by krypton⁸⁵. *Neurology* **13** : 719-727, 1963.
- 46) Lassen, N. A. : Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ. Res.* **15** : Suppl. **1** : 201-204, 1964.
- 47) Lassen, N. A., and Klee, A. : Cerebral blood flow determined by saturation and desaturation with Krypton⁸⁵. An evaluation of the validity of the inert gas method of Kety and Schmidt. *Circ. Res.* **16** : 26-32, 1965.
- 48) Lassen, N. A. : Blood flow of the cerebral cortex calculated from ⁸⁵Krypton-beta-clearance recorded over the exposed surface; evidence of inhomogeneity of flow. *Acta Neurol. Scand.* **41** : Suppl. **14** : 24-28, 1965.
- 49) Lewis, B. M., Sokoloff, L., Wechsler, R. L., Wentz, W. B., and Kety, S. S. : A method for the continuous measurement of cerebral blood flow in man by means of radioactive

- Krypton (Kr^{79}). *J. Clin. Invest.* **39** : 707-716, 1960.
- 50) Lindner, D. W., King, A. I., Lissner, H. R., and Gurdjian, E. S. : Double collimator isotope detection for study of carotid blood flow. *Neurology* **11** : 1042-1049, 1961.
 - 51) Ljunggren, K., Nylin, G., Berggren, B., Hedlund, S., and Regnström, O. : Observations on the determination of blood passage times in the brain by means of radioactive erythrocytes and externally placed detectors. *Int. J. Appl. Rad. & Isotopes* **12** : 53-59, 1961.
 - 52) Love, W. D., O'Meallie, L. P., and Burch, C. E. : Assessment of cerebral circulation by an extrnal isotope technique. *J. Lab. & Clin. Med.* **58** : 445-454, 1961.
 - 53) McHenry, L. C. Jr. : Quantitative cerebral blood flow determination. Application of a krypton 85 desaturation technique in man. *Neurology* **14** : 785-793, 1964.
 - 54) Meyer, J. S., Handa, J., Huber, P., and Yoshida, K. : Effect of hypotension on internal and external carotid blood flow. Demonstration of a homeostatic mechanism peculiar to cerebral vessels and its importance in cerebrovascular occlusion. *J. Neurosurg.* **23** : 191-198, 1965.
 - 55) Meyer, J. S., Yoshida, K., and Sakamoto, K. : Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flowmeters. *Neurology* **17** : 638-648, 1967.
 - 56) Nylin, G., Silfversklöld, B. P., Löfstedt, S., and Regnström, O. : Studies on cerebral blood flow in man, using radioactive-labelled erythrocytes. *Brain* **83** : 293-335, 1960.
 - 57) Nylin, G., Hedlund, S., and Regnström, O. : Cerebral circulation studied with labelled red cells in healthy males. *Acta Radiol.* **55** : 281-304, 1961.
 - 58) Ohta, T., and Baldwin, M. : Angiographic demonstration of collateral circulation in the cat's neck and head. To be published.
 - 59) 岡村和彦 : Krypton⁸⁵ desaturation 法による脳循環測定の臨床的応用 脳と神経 **17** : 1041-1049, 1965.
 - 60) Oldendorf, W. H., and Crandall, P. H. : Bilateral cerebral circulation curves obtained by intravenous injection of radioisotopes. *J. Neurosurg.* **18** : 195-200, 1961.
 - 71) Oldendorf, W. H. : Measurement of the mean transit time of cerebral circulation by external detection of an intravenously injected radioisotopes. *J. Nucl. Med.* **3** : 382-398, 1962.
 - 62) Oldendorf, W. H. and Kitano, M. : Isotope-study of blood turnover in vascular disease. *Arch. Neurol.* **12** : 30-38, 1965.
 - 63) Rapela, C. E. and Green, H. D. : Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circ. Res.* **15** : Suppl. **1** : 205-211, 1964.
 - 64) 関口信忠 : 半導体放射線検出器による放射線測定 放医研ニュース **9** : (7) 1-18, 1966.
 - 65) Sveinsdottir, E. : Clearance curve of Kr^{85} or Xe^{133} considered as a sum of monoexponential outwash functions. Description of a computer program for the simple case of only two compartments. *Acta Neurol. Scand.* **41** : Suppl. **14** : 69-71, 1965.
 - 66) Teraura, T. : Experimental study of the cerebral tissue oxygen tension during induced systemic hypotension and intracranial hypertension. *Arch. f. Jap. Chirur.* **36** : 3-34, 1967.
 - 67) Waltz, A. G., Owen, C. A. Jr. and Shaw, D. A. : Experimental occlusion of the middle cerebral artery. Its determination using phosphorus³²-labelled erythrocytes. *Neurology* **15** : 491-498, 1965.
 - 68) Waltz, A. G. : The fifth conference of cerebral vascular disease, edited by Millikan, C. H., Siekert, R. G. and Whisnant, J. P. New York and London, Grune & Stratton, 1966.
 - 69) Wilcke, O. : Eine einfache Methode zur Bestimmung der Hirndurchblutung mit Radioisotopen. *Acta Neurochirurgica* **12** : 31-39, 1964.
 - 70) Wolff, K. G., and Blumgart, H. L. : The cerebral circulation. VI The effect of normal and of increased intracranial cerebrospinal fluid pressure on the velocity of intracranial blood flow. *Arch. Neurol. & Psychiat.* **21** : 795-804, 1929.
 - 71) Wright, R. L. : Experimental cerebral ischemia. *Angiology* **16** : 397-404, 1965.
 - 72) Yoshida, K., Meyer, J. S., Sakamoto, K. and Handa, J. : Autoregulation of cerebral blood flow. Electromagnetic flow measurements during acute hypertension in the monkey. *Circ. Res.* **19** : 726-738, 1966.