From the First Medical Clinic, University of Tokyo, School of Medicine. (Director: Professor S. Tasaka, M. D.)

An Experimental Study of Cerebral Circulation

—From the Standpoint of Macrocirculation and Microcirculation—

By

YOSHIJI YAMANE

(Received for Publication, July 15, 1959)

実験的脳循環の研究

Macrocirculation 及び Microcirculation の立場よりの検討

山根至二

東京大学医学部第一内科教室 (擔當 田坂定孝教授)

INTRODUCTION

Studies on cerebral circulation may be divided roughly into macrocirculation and microcirculation. The former is aimed at learning cerebral circulation as a whole and the representative of this group is the N_2O method. The latter is to learn circulation limited to a certain area of the brain and the most recent method of this group is the use of a heated thermocouple. Both N_2O and heated thermocouple methods were developed in recent years and both methods have some shortcomings. Therefore, some devices were made on the study of macro- and micro-circulation and using these methods experimental cerebral circulation was examined.

METHODS AND MATERIALS

Following methods were employed in measuring cerebral circulation.

1) *Measurement of Cerebral Venous Flow*: The method of using superior sagittal sinus, published by D. H. Ingvar³⁾ in 1956, was followed (Fig. 1).

2) *Measurement of Arterial Blood Flow*: In view of the importance of vertebral artery in cerebral circulation of a dog, which will be described later, the following method was devised. Arterial blood flow from the femoral artery was connected to the vertebral arteries without opening the chest cavity, and electromonometer and differential pressure flow-meter were inserted in the leading tube connecting the two arteries. On the other hand, internal carotid artery and occipital artery were ligated on both sides because these arteries have anastomosis with the vertebral artery. (Fig. 5). As indicated by the arteriogram of a dog's head so operated, this was found to concentrate majority of blood flow into

the brain. (Fig. 6)

3) For measurement of microcirculation, *electropolarography*⁸⁾⁻¹³⁾ (EPG) in vivo was employed, using platinum electrodes. In this method, the electrode is very fine (diam. 0.1–0.3 mm.) and has no effect on the animal body. Moreover, oxygen tension in tissue is used as the indicator and the state of circulation can be observed as the difference between oxygen supply and consumption.

As experimental animals, dogs were used for macrocirculation and rabbits for microcirculation.

RESULTS AND CONCLUSIONS

1) Examinations by the method of D. H. Ingvar and by EPG method indicate that cerebral cortex, especially that field which sends blood flow to the superior sagittal sinus, is chiefly dependent upon external carotid arteries. Considering the result of retrograde dye injection from that sinus, it must be concluded that the significance of internal carotid arteries on cerebral circulation in a dog is extremely small (Figs. 2 and 4).

2) Accordingly, the process described in Method (2) was devised. This method in itself is not a complete arterial perfusion method and still includes some extra-cerebral blood flow but it is considered to be suitable for the present purposes.

3) *Effect of various drugs on cerebral circulation* was examined using the above-described method for testing macrocirculation and EPG for microcirculation.

(a) Intra-arterial injection of epinephrine effected distinct constriction of cerebral blood vessels. This action was so weak that intravenous injection of epinephrine effected passive increase of cerebral blood flow accompanying elevation of systemic blood

pressure brought about by general vasoconstriction (Figs. 9, 10, and 11).

(b) Norepinephrine also exhibited similar action but its action was stronger than that of epinephrine that cerebral blood flow tended to decrease during the second period of high blood pressure (at which peripheral blood vessels were considered to undergo constriction) (Figs. 12, 13, and 14).

(c) Intravenous injection of ephedrine resulted in marked increase of blood pressure and blood flow, and this effect was maintained over a long period (Fig. 15).

(d) In drugs of theophylline series, aminophylline (theophylline ethylenediamine) caused marked secondary decrease of cerebral blood flow (Fig. 16 and 17) while other compounds of this series tested showed no effect.

(e) Among the vasodilators, papaverine hydrochloride effected marked increase of blood flow (Fig. 19).

(f) Some of the tranquilizers tested caused decrease of blood flow (Figs. 20 and 21).

4) *Vasomotoricity of Cerebral Blood Vessels*: Spontaneous fluctuation was usually found in the EPG curve of the brain (Fig. 22) and this fluctuation consists of a fast one of 5–15 cycles/min. and a slow one of 1–2 minutes. This is considered to be due to the change in blood flow, so may be due to the movement of blood vessels. Examination of this fluctuation revealed the presence of extremely complicated factors, one of which is an active factor of neural nature, and the other is a passive, hemodynamic one. The spontaneous fluctuation of brain EPG and EPG of the ear-lobe became synchronous by extirpation of the superior cervical ganglion (Fig. 27) or anesthesia (Figs. 28 and 29). This seems to indicate that the neural factor is highly responsible for making this fluctuation very complex. The second factor is thought to be represented in that

synchronous fluctuation, and also during Biot's deep respiration (Fig. 30). It is still not known whether there are other factors. The reports of Clark and Misrahy⁶⁸⁾ and of Davies and Bronk⁶⁹⁾ regarding spontaneous fluctuation of EPG in the brain are considered to be of similar nature but neither gives enough consideration on the nature of this fluctuation.

5) Variation in cerebral and auricular circulation was examined in a rabbit with EPG during *warming of the body* (Fig. 33) and during *cooling and warming of the ear-lobe* (Fig. 32). The so-called "borrowing-lending" phenomenon of de Bakey was clearly demonstrated in an unanesthetized rabbit while this phenomenon was not observed during anesthesia due to failure of body temperature regulation (Fig. 34).

6) *Cerebral circulation* in a rabbit was examined with EPG during *artificial fever* induced by the bacterial pyrogen (Fig. 35). The changes brought about may be divided into four periods which are resemble to the classification of body circulation during fever reported by Altschule⁸²⁾ and by Tasaka⁸⁴⁾. In the initial period of fever, there was decrease of oxygen tension in the brain and the ear-lobe tissues. With beginning of fever, there were elevation of oxygen tension and temperature in the brain, but those in the ear-lobe remained at a low value (this is considered to indicate increased blood flow in the brain and decreased blood flow in the ear-lobe). At the flush stadium, both the oxygen tension and temperature in the brain and the ear-lobe became higher. At this period, the oxygen tension curves of the brain and the ear-lobe showed periodical reverse changes of the wave form, i. e., may be, the "borrowing-lending" phenomenon. At final period, defervescence, all the curves gradually returned slowly.

第1章 緒 言

脳循環研究の歴史は既に古く多くの學者によつて種々の動物、各種の方法が用いられて來ているが、これを大別すると Macrocirculation と Microcirculation に分つ事が出来る。前者は脳全體、若しくは灌流大動脈系に於ける變化を求めるものであり、血流速度測定法、色素稀釋法、プレチスモグラフ法等々が含まれるが、1945年に Kety & Schmidt¹⁾ により N₂O 法が考察されるに及んで一應その目的を果し得た如く目され、我國に於ても相澤

2) 等により近時廣く用いられて一領野を開拓した。Microcirculation は前者に對して腦の一局所の血流變化を求めるものであり、腦窓法の如く顯微鏡的に腦表面の血流を観察する方法と、Gibbs³⁾, Ludwigs⁴⁾, Hensel⁵⁾ 等の一派によつて發展した加熱熱電對法がある。

然し乍ら N₂O 法は人間に於て測定し得るという絶對的好條件を有し乍ら尙10分間の平均値としての値を得るに止る爲に短時間の變化を追う事は不可能とされ、又加熱熱電對法は腦内局所の血流を示し乍ら電極が相當に太く、且つ腦内に於て加熱するという因子は無視し得ない

と思われる。

著者は従来方法に尙残された諸問題の多い點に鑑みて脳内血行分布に関する實驗的考察を行い、Macro- 及び Microcirculation の測定に 2, 3 の工夫を加え、これらを用いて薬剤の影響を再検討し、又脳内酸素濃度の自然動揺、體加温及び人工發熱時の腦循環の變化を窺つて見た。

第2章 腦の血行分布方式に関する検討

1. 目的

腦循環測定の爲に從來の血流速度計を用いた報告に於ては動物種を問わず殆んど例に於て内頸動脈が用いられているが、他方動物によつては内頸動脈と外頸動脈の吻合の存在が古くより強調されている。この問題を分析する事は腦循環測定法の第1の問題であり乍ら未だ充分の解決が得られていない様に思われるので、著者は頸動脈が主に灌流している腦皮質に就て以下の検討を行つて見た。

2. Macrocirculation の立場から見た腦の血行分布

〔方法〕

1956年に D. H. Ingvar⁶⁾ は猫の上矢狀靜脈洞を用いて腦循環を測定する方法を新しく考案した。著者は犬に就き彼の方法を利用してこの問題を検討して見た。

體重 10kg 前後の犬 5 匹に於て Nembutal 輕麻酔下に頭頂部を開頭し Heparin を用いて凝血を止めつつ上矢狀靜脈洞に外徑 2mm, 内徑 1.5mm のポリエチレン管を挿入、流出血液を electric ordinate drop recorder によつて横河製 Oscillograph 上に記録した。これによる血液損出を補う爲に流出血液は股靜脈より點滴靜注して血壓を略一定に保つた。(Fig. 1) drop recorder は畠山の配線に準じたものを用いた。この場合靜脈血流速度は Fig. 2 下段に C. Ven. F. として示す如く縦軸に記録

Fig. 1. Diagram of D. H. Ingvar's method

Fig. 2 Influence of bilateral carotids occlusion on the cerebral venous flow

A. C. I.; arteria carotis interna

A. C. E.; arteria carotis externa

Verteb. P.; Pressure of vertebral artery

C. Ven. F.; cerebral venous flow (sinus sagittalis sup.)

され、滴數計算によつて容易に絶対値を知り得る。

〔成績〕

Fig. 2 に示す如く上矢狀靜脈洞の血流が安定して 4.8 cc/min の流量を示している時に兩側内頸動脈を頸動脈洞を可及的離れた處で結紮すると靜脈血流は 4.0 cc/min と減少を示した。然るに再び前値に回復後兩側外頸動脈を結紮すると上矢狀靜脈血流は 1.0 cc/min と激減を示した。結紮開放後靜脈血流は一時反應性増加を示すが暫くして舊値に復する。更に兩側内及び外頸動脈を同時に結紮すると靜脈血流は外頸動脈結紮時と全く同様に 1.0 cc/min と減少を示した。他方椎骨動脈結紮時にはこれらの變化は認められなかつた。この成績は 5 例の實驗に於て殆んど一致している。

3. Microcirculation の立場より見た腦の血行分布

〔方法〕

著者は Microcirculation 研究の方法として 1942 年に Davies & Brink⁸⁾によつて生體へ應用され Denny-Brown, Meyer 及び Hunter⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾等によつて腦組織に應用されている固定白金電極使用ポーログラフ法(以下「ポ」法と略記する)を用いた。この方法の詳細に関しては別紙に發表¹³⁾したので省略するが、in vitro で白金電極と銀鹽化銀電極(又は甘汞半電池)との間に前者を陰極として電壓をかけ、負荷電壓を漸増すると 0.4~0.8 Volt の區間では電壓變化に不拘電流は略一定値を示し、この電流値(擴散限界電流という)が溶液中の溶存酸素濃度に比例するという原理を應用したものである。勿論生體内に於ては血流因子が加わる以外に、組織の擴散係數も未知であり、絶対値は得られないが、酸素吸入によつて「ポ」曲線[以下 EPG (electropolarogram) と略記する]は上昇し、窒素吸入によつて下降し、又血流増加により上昇遮斷により下降する等酸素濃度に比例して變動を示すものとされている。他方當然組織の酸素消費によつても影響を受ける。即ち EPG の影響を受ける因子として體循環中の酸素濃度、局所の血流、組織の酸素消費が重要視

されている次第である。故に吸氣中の酸素壓を一定とした時には局所の血流と酸素消費との差として見る事が出来、換言すれば組織面より見た循環動態と考える事が出来る。よつて Microcirculation 研究には甚だ適した方法と著者は考える。

著者等は「ポ」法を用いるに當り *H. Montgomery*⁽⁶⁵⁾ の装置に多少の工夫を加え、Fig. 3 に示す如き配線によつ

Fig. 3. Circuit diagram of our apparatus of electropolarography

- A; Ayrton's shunt.
- B; variable resistance (for voltage adjustment) 100 Ω
- C; resistance 50k Ω
- D; variable resistance (for 0 point adjustment) 500k Ω
- E; resistance 2 M Ω
- F; galvanometer (sensitivity 12×10^{-10} A, period 3.7 sec.)
- G; voltmeter
- H; dry cell (1.5 V)
- I; main switch
- J; recording camera
- K; motor

て2カ所の EPG を同時に同一印畫紙上に記録する様にした。Galvanometer は島津製の感度 12×10^{-10} A, 周期 3.7秒のものを、陽極としては銀鹽化銀電極（毎回使用前新製）を用いた。陰極は直徑 0.1~0.3mm の白金線を塗料カシューの焼付けによつて絶縁し、尖端 1mm 弱を露出したものを用いた。又白金電極よりの導線には徑 0.1mm のエナメル銅線を用いて實驗動物の多少の動きによつて影響を受けない様に工夫した。記録用カメラの廻轉速度は必要に應じて毎分 0.5~4cm 程度に調整した。

「ポ」2基の同時使用に當つては當然干渉作用も考慮されねばならないが、著者等の検討した結果では完全に無視出来る程度のものである。温度因子に就ても議論があるが著者の検討に於ては 1°C の變化に就て 2%前後の誤差であり、通常の条件下では殆んど無視し得ると考える¹³⁾。

實驗は體重 10kg 前後の犬を用い、Nembutal 麻醉下に頭蓋骨頭頂部に穿孔後白金電極を腦内に挿入し、銀鹽化銀電極は頭部皮下組織内に固定して兩者の間に前者を陰極として 0.6 Volt の電壓を負荷して通電した。

他方犬の頸部を開き、内及び外頸動脈を露出し、又第6頸椎横突起部に於て兩側椎骨動脈を露出し、何れも位置のズレを最小限にして結紮出来る様工夫した。

〔成績〕

犬の腦皮質に電極を挿入して血管結紮を行つた際の變化を Fig. 4 に示す。即ち變化は前頭葉、頭頂葉、側頭

Fig. 4. Oxygen tension curve (EPG) of brain cortex (dog) influenced by arterial occlusion

葉、後頭葉共に共通して認められ、兩側椎骨動脈結紮時には殆んど變化を認めないが、若しくは寧ろ EPG 上昇の傾向を認める事もある。兩側内頸動脈結紮時には一過性に下降波を認めるが、これは1分内に略舊値に回復を示す。兩側外頸動脈結紮時には一過性に下降を示した後舊値に復さず、60~80%の低値に留り、結紮開放によつて反應性に急上昇を示して舊値より上昇する事が多い。

4. 考案

犬に於ける腦血流が内外頸動脈及び椎骨動脈に依存している事は、人、猿等と同一であるが夫々の動脈の有する意義に関しては極めて趣きを異にしている。犬猫等に於ては内頸動脈は極めて細く、殊に猫に於ては「内頸動脈は殆んど内腔を有しない」と迄いわれ¹⁴⁾、犬に於ても内頸動脈を用いて血流を測る事は意味がないと極言して

いる學者¹⁵⁾¹⁶⁾も居る。犬猫に於ては事實總頸動脈の結紮によつても脳波に變化を認め難く又解剖學的に内外頸動脈間に極めて複雑な吻合が認められる他に椎骨動脈と頸動脈間にも後頭動脈を通じての吻合が¹⁷⁾¹⁸⁾存在する。

従來の腦循環測定法を顧みて見ると動脈血流速度を測定する方法の多くは内頸動脈を用いて居る。内頸動脈が上述の如く動物に於て適したものでないと古くより言われつつ而も廣く研究對象となつて來たのは他の方法が求め難かつた爲のものと言えよう。

この内頸動脈と外頸動脈とが如何なる相互關係に於て腦を灌流して居るかに就ては報告に乏しい。前腦部領域より中央部領域にかけて内外頸動脈が灌流して居る事は確かと思われ¹⁹⁾るので著者はこの領域に於て血行分布に關する機能的な考察を試みた。即ち腦血流分布を理解する事により腦循環測定に適した方法を知る事を第1の目標にした。

D. H. Ingvar の上矢狀靜脈洞を用いての腦循環測定法はこの目的に適した方法と思われる。即ち色素逆注入法によつて見ると上矢狀靜脈洞に來る血液は主として前頭部、一部頭頂部より由來して居ると述べて居る事實追試して見ると色素分布を前半部腦に主として認める。この際に高壓注入を行うので直ちにこの色素着色領域を以て上矢狀靜脈洞の血液起源とは言い得ないが一應の關係は示して居ると考えられる。従つて本法を應用して内及び外頸動脈及び椎骨動脈結紮時の靜脈血流の減少度を見ると、椎骨動脈結紮によつては殆んど血流の減少は認めず、内頸動脈の結紮によつては僅かに血流減少を認めるのみである。これに反して外頸動脈結紮時には著明な血流減少を認めた。内外頸動脈同時結紮時にも外頸動脈のみ結紮時と殆んど差異を認めない。この事實は著者にとつても奇異に感じられる結果であつた。内外頸動脈血流相關に就ては *Wiggers*²¹⁾, *M. Schneider*²⁰⁾ の實驗もあり代償性血行も豫想されるが、しかも事實は上述の如く外頸動脈血流の重要さを示して居る。

更に *Microcirculation* の立場からこの成績を吟味する爲に「ポ」法を腦皮質の數ヶ所に用いて結紮實驗を行つて見た。この方法を用いると腦の局所に於ける酸素濃度の變化で以て血流の増減を窺う事が出来るわけで、*Meyer* 及び *Denny-Brown*²⁰⁾¹¹⁾ が總頸動脈及び中大腦動脈等の結紮時變化に用いて居るが側副循環研究を目的とするもので著者の如き目的に使用した報告はない様である。著者の成績によると内頸動脈結紮時には腦皮質の酸素濃度は一旦急速に低下するが直ちに上昇して殆んど前値に達するが、外頸動脈結紮時には内頸動脈結紮時より著明な酸素濃度減少を認めた後上昇するが前値に達せず低酸素濃度の状態、換言すれば血流減少状態を示して居る。

以上 *Macro-* 及び *Microcirculation* の兩立場より検討した結果は腦皮質、殊に前頭部、頭頂部、側頭部皮質の血流は内頸動脈よりは外頸動脈に多く依存して居る事

を示すものと考えられる。外頸動脈より腦内に來る血流は中髓動脈、内外眼窩動脈以外にも多くの吻合が解剖學的に知られて居るが、これを機能的に説明した實驗は少い。*Wiggers*²²⁾ は腦温の測定により外頸動脈結紮時に腦温の低下を認めて居るが、これは著者の成績と一致する報告と思われる。

5. 小 括

内及び外頸動脈の腦に於ける血流分布を機能的に分析する爲に *D. H. Ingvar* の上矢狀靜脈洞の血流測定法を犬に就て行い (*Macrocirculation*) 他方同じく犬に就て白金電極使用生體内ポーログラフ法による局所酸素濃度測定法を用いて (*Microcirculation*) 検討した結果、前腦部及び頭頂部の一部は寧ろ外頸動脈血を受けて居る事が判つた。

これによつて見ると腦循環測定に内頸動脈を用いる方法は少くとも犬に於ては不適當な方法と結論せざるを得ない。

第3章 腦循環測定法の工夫及び腦循環に及ぼす藥劑の影響

1. ま え お き

著者は第2章に於ける検討の結果内頸動脈は從來屢々腦循環測定 (*Macrocirculation*) に用いられて來たにも不拘、その機能上の意義に關しては疑わざるを得ないという結論に達した。又腦血流は身體他部領域の變化と相關關係にある事は常に留意すべき點と思われるが、從來の報告では餘り顧慮されて居ない様である。

他方 *Microcirculation* 研究方法としての加熱熱電對法も既に緒言で述べた如く著者には満足し難いものである。

從來多くの藥劑に就て腦循環に及ぼす影響が検討されて來たが、その方法の多岐に亘る如く、その結果に就ても必ずしも一致を見て居ない。著者は腦循環測定の *Macro-* 及び *Microcirculation* 法に就て1, 2の工夫をなし、この方法に従つて藥劑の腦循環に及ぼす影響を觀察した。

2. 方 法

(1) *Macrocirculation*

8~23kgの犬を用い、豫め *Nembutal* 麻酔後、兩側内頸動脈を球部より可及的離れた點で結紮し、同様に後頭動脈も結紮する。他方兩側(後には1側)股動脈より動脈血流を内徑2mmのビニール管にて導き、これを第6頸椎部に於て開胸する事なく露出した兩側椎骨動脈に導いて人工椎骨動脈系を作つた。(Fig. 5) かくする事により椎骨動脈系を頸動脈系より分離し、腦動脈の主幹としたわけである。この誘導ビニール管の部分に *Electromanometer* 及び *Orifice* 型 *differential pressure flowmeter* を挿入して腦血流の速度並びに側壓を記録した。

かかる循環経路の吟味の爲に手術終了後椎骨動脈中に色素注入を試みた處、深頸部筋の一部と耳朶の一部に着

Fig. 5. Diagram of my method for measuring cerebral macrocirculation

色を認めたのみで、その他脳外頭部(眼窩、舌、頭頂部皮膚等)に着色は殆んど認められず、且つ脳は前脳部迄色素着色を確認した。造影剤を用いての動脈撮影に於ては(Urografin 使用) 前脊髓動脈の外に頸部筋枝も幾分の造影を示すが、その大部分は脳内分布を示して居る(Fig. 6)。即ち本法によつて脳血流の大部分の變動を窺い知る事が出来るものと考えられる。

他方、脳循環と體循環とを比較する爲に上腕動脈又は1側股動脈に水銀マンオメーターを介入し、これを Wheatston bridge の1腕に入れる事により、この側壓を上記脳血流、血壓と同時に横河製オシログラフの H 型 Vibrator に導き記録した。記録カメラの廻轉速度は1分間 2~3cm の速さとした。又一部實驗に於ては外頸動脈をも結紮して上矢状靜脈洞よりの靜脈血流を D. H. Ingvar の方法で同時記録した。(第2章参照)

動脈血流速度を測定する爲の Flow-meter としては簡單にして感度の優れ安定性の高いものを求めて Orifice 型の differential pressure flow meter を用いた。これは O. Frank 以來 Gregg & Green²⁵⁾²⁶⁾, M. Schneider 等によつて種々改良され用いられて居るが、著者は硝子細工によつて管の内徑 3.5mm, 狹塞部孔徑 1.5mm のものを用い Fig. 7 に示す如くこの狹塞部の上下の壓差を最初は Fig. 7A の内側 Chamber (R) のゴム薄膜 (G) の

表面に貼布した鏡(M)によつて光束を反射して記録したが、後に Fig. 7B に示す如く、この壓差を U 字型水銀柱の動きに變え、これを電氣的容量變化に導いて福田製電氣血壓計の Transducer を通して mean の値を得られる様にした。Orifice 型の流速計に於ては上下流の壓差の平方根に流速が比例するので得られた曲線は正確には換算する必要があるが、筆者が用いた裝置に於ては流量 50~100 cc/m の邊りで略直線に近く(Fig. 8)、又著者は絶對量よりも相對的變化像を求めたので換算は試みなかった。

麻酔の影響に就ては當然考慮さるべき問題であるが、著者は麻酔後實驗開始迄に約 3 時間の時間間隔をおく事によつて輕麻酔下に實驗を行い得たと考えて居る。

呼吸はすべて自然呼吸下に於て行つた。

(2) Microcirculation

「ポ」法に就ては既に第2章で述べた。

實驗動物としては家兎(體重 2kg 前後)を用い、無麻酔下に於て實驗を行つた。これは家兎に於ては脳循環と對比する爲の末梢循環研究に耳朶組織を利用し得る點、又無麻酔にて實驗を行える點より選んだものである。

電極挿入腦部位は連續切片を作つて確認した。

3. 成績

(1) Adrenaline 犬 13 匹 兎 5 匹

Fig. 6. Arteriography of dog's cerebral circulation after operation

Adrenaline を犬に $2\gamma/\text{kg}$ 静注すると約7秒後に椎骨動脈及び股動脈血圧の急激な上昇を示し、これと共に椎骨動脈血流も急激に増加を示す。約20秒後に血流が極値に達すると両動脈血圧は一旦稍下降を示し、その後再び上昇を示して約1分間の最大の山を作る。然し椎骨動脈血流はこの第2期血圧上昇期には再び増加する場合と、全く増加を示さず前値又は前値以下に減少して居る場合がある。血圧は約2分後には前値に復し、血流は2分乃至6分後に前値に復する。(Fig. 9A)

Adrenaline を $13\gamma/\text{kg}$ 静注した時の変化は些か異つて Fig. 9B に示す如く椎骨動脈血圧は約2分間のゆるやかな山を示して上昇し、2相性変化は判然としない。椎

Fig. 7. Differential pressure flow meter

A; photometrical method

B; electric method

R; chambers filled with Ringer's solution

G; gum membrane

M; mirror

L; light

H; mercury

C; copper plate

Fig. 8. Calibration curve of differential pressure flow meter (photometrical type)

骨動脈血流は血圧上昇の最初の時期に急激に増加を示し以後約2分迄徐々に減少して逆に前値より減少を示す事

Fig. 9. Influence of adrenaline (injected intravenously) upon the cerebral macrocirculation (dog)

が多く、約10分で略前値に復している。この際静脈血流は動脈圧、動脈血流に稍遅れて増加を示し、約50秒後に最高となつた後4分後に前値に復して居る。本例に於ける静脈血流の變化の遅れは内外頸動脈結紮により側副血行によつて居るものと思われる。

動脈内注射の際には以上の變化は全く様相を異にして来る。即ち、Fig. 10A に示す如く $1\gamma/\text{kg}$ を椎骨動脈内に注射すると直ちに椎骨動脈血流の減少を認める。約20秒後に血圧の上昇を示し始めた時期に血流は最低値を示し、血圧上昇と共に徐々に増加して約2分後には前値に復する。血圧は約20秒後より多相性の山を示して上昇し2分餘の後に前値に復する。

Adrenaline を $10\gamma/\text{kg}$ 椎骨動脈内に注射すると椎骨動脈血流は最初極く僅か減少後約20秒後には血圧上昇と同時に上昇を示し、血圧と同形の波を示しつつ約2分後に前値に復する。静脈血流も略同様の経過を示す。

(Fig. 10B)

以上の成績を Microcirculation の立場から検討する爲に家兎腦に「ポ」電極を固定して Adrenaline $1\sim 6\gamma$ を耳静脈より注射した際の腦内酸素濃度の變化には2種類の反應、即ち増加する場合と減少する場合が認められる。Fig. 11A に示す如く静注後直ちに、又は静注中より EPG はゆるやかな増加を示し始め、殆んど例に於て1~3分の山を描き、次いで逆に減少の時期を少時示した後前値に復する。この變化を示す部位に於ては Adrenaline の注量 $1\sim 6\gamma$ の間で差異を認めなかつたが、Fig. 11B に示す如く時には注入後約2分間に亘つて EPG

Fig. 11. Oxygen tension curves (EPGs) of the rabbit brain influenced by adrenaline injected intravenously

の減少を示した例も認めた。各々の電極挿入部位は圖中に示した如くであるが、この差異に關しては詳細は不明である。

Fig. 10. Influence of adrenaline (injected intraarterially) upon the cerebral macrocirculation (dog)

Fig. 12. Cerebral macrocirculation influenced by noradrenaline injected intravenously (dog)

同時に耳朶の EPG と並行して行つた例に於ては脳内 EPG の上昇, 下降に不拘耳朶 EPG は下降を示した。

(2) Noradrenaline 犬 20 匹 兎 5 匹

Noradrenaline 注射時の脳循環の變化は略 Adrenaline に類似して居るが 2, 3 の點で相異を示す。即ち $2\gamma/\text{kg}$ 靜脈内注射時に血壓は 2 相性變化を示して上昇する (Fig. 12A)。この際血流は血壓の第 1 期上昇期に稍遅れて殆んど血壓の中間下降期に最高の山を描いて居る。即ちこの時期には末梢血管抵抗の減少を思わせる。Adrenaline の際と異つて血壓の第 2 期上昇期には血流増加は認められず、却つて減少を示した事が少なくなかつた。

$30\gamma/\text{kg}$ を靜脈内に注射すると (Fig. 12B) 血壓は徐々に上昇を示して約 40 秒後に極値を示す。この血壓最高期に圖に示す如き小さい波を有する平坦部を示し、血流は血壓上昇期に一時増加を示すが直ちに下降し、血壓最高期には却つて減少を示して居る。約 5 分後には徐々に前値に復する。

Noradrenaline を $2\gamma/\text{kg}$ 椎骨動脈内に注射すると (Fig. 13A) Adrenaline の際と同様に血流は直ちに減少し始め、血壓は更に遅れて上昇を示す。血壓上昇期に血流増加は殆んど認める事なく、更に遅れて血流増加を來す事がある。

Noradrenaline の大量 $20\gamma/\text{kg}$ を椎骨動脈内に注射すると、Adrenaline の際と同じく血流は稍減少後増加を示し、血壓もこれと同様の變化を示す。 (Fig. 13B)

Fig. 13. Cerebral macrocirculation influenced by noradrenaline injected intrarterially (dog)

Fig. 14. Oxygen tension curves (EPG) of rabbit influenced by noradrenaline injected intravenously (cerebral microcirculation); (localisation of electrode of Fig. 14B is the same with that of Fig. 12B)

Microcirculation の立場から Noradrenaline の作用を検討すると Fig. 14 の如く家兎の耳靜脈に $1\sim 6\gamma$ の Noradrenaline 注入により Adrenaline の際と殆んど同一の結果を得た。即ち最初上昇を示した後に稍下降の時期を経て 2~3 分後に前値に復して居る。Adrenaline によつて EPG の下降を示した局所に於ては Noradrenaline によつても同様 EPG の下降を示した。

Fig. 15. Cerebral macrocirculation influenced by ephedrine injected intravenously (dog)

(3) Ephedrine 犬3匹

Ephedrine 8mg を犬(體重 11kg)に靜注すると(Fig. 15) 7秒後より血圧の上昇を認め、これと同時に動靜脈血流も増加を示す。この作用は永く持續し10分以上の間平穩な曲線を描いて増加して居る事が特徴的である。

(4) Theophylline 系薬劑, 犬11匹 兎3匹

體重 10kg の犬に Theophylline ethylene diamine (Neophyllin) 37mg を靜注すると(Fig. 16A) 約7秒後より椎骨動脈, 上腕動脈血圧共に下降を示し始め, 約40秒前後に最低値に達する。椎骨動脈血流もこれと同時に減少を示し1分餘にして前値に復するが血圧の回復には相當時間を要して居る。本劑を用いた實驗に於ては時に血圧及び血流の急激な低下を來し, 呼吸困難を來した例も認めて居る。

本劑を動脈内に 25mg 注射した場合には(Fig. 16B) 約10秒後より血圧及び血流の低下を來し, 少時して略前値に復して居る。

Fig. 16. Cerebral macrocirculation of dog influenced by theophylline ethylene diamine injected intravenously (A) and intrarterially (B)

Microcirculation の立場よりも同様の變化が得られる。即ち Fig. 17 に示す如く本劑 12.5mg を家兎(體重 2.5kg)の耳靜脈内に注射すると腦内 EPG は腦皮質, 視床下部共に下降を示し, 約4分後に前値に近づく。

Dioxy-propyl theophylline (Fig. 18) 7-oxyethyl theophylline に於ては Macro- 及び Microcirculation 何れの立場から見ても殆んど變化は認められない(圖省略)。

(5) 血管擴張劑 犬10匹 兎4匹

Nicotinic Acid を用いた際の成績は一定した傾向が得難かつた。即ち 5mg/kg を犬に靜注した際には腦及び體血圧, 腦血流共に殆んど變化を認めない例が多く, 1, 2の例に於ては一過性に血圧, 血流の稍増加を認めた。動脈内に同量を使用すると椎骨動脈壓の稍低下と椎骨動

Fig. 17. Oxygen tension curve (EPG) of rabbit (cerebral microcirculation) influenced by theophylline ethylene diamine intravenously (the localisation of electrodes is the same with that of Fig. 14A)

Fig. 18. Cerebral macrocirculation influenced by dioxyethyl theophylline injected intravenously (dog)

脈血流の稍増加を認め, 約30秒後に體血圧の低下と共に腦血圧は更に低下を示し, 血流が前値に復した例も認めて居る。(圖省略)

Microcirculation の立場からは殆んど變化を認めなかつた。(圖省略)

Papaverine 鹽酸鹽を家兎耳靜脈内に 8mg 注射すると(Fig. 19) 耳袋 EPG は殆んど變化を認めないにも不拘, 腦 EPG は約4分間の著明な波狀上昇を示し, 其後も約10分間に亘つて前値よりも酸素濃度の増加を示して居

Fig. 19. Oxygen tension curve (EPG) of rabbit brain influenced by papaverine hydrochloride injected intravenously

る。この現象は犬に於ける Macrocirculation に於ては椎骨動脈血圧の稍低下、血流量の僅かな上昇乃至不變という結果を得て居る事と考え併せると血管擴張を意味するものと思われる。

(6) Tranquilizer

Hydroxyzine 鹽酸鹽 (Atarax) 5mg を犬 (10kg) に靜注すると腦及び體血壓共にゆるやかな下降を示し、同時に血流量も稍減少を示した。(Fig. 20) 又 Perphenazine (Trilafon) 0.9mg を家兎に靜注すると腦及び耳朵のEPGは共に注射後徐々に下降を示し、これは相當期間持續を示して居る。(Fig. 21)

Fig. 20. Cerebral macrocirculation influenced by hydroxyzine injected intravenously (dog)

Fig. 21. Oxygen tension of the rabbit influenced by perphenazine injected intravenously

4. 考 案

腦循環測定の方法として流速計を用いる際に内頸動脈の不適當な事は從來の文献⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾上からも、又第2章で検討した成績からも明かである。椎骨動脈は從來その直径の太い事からも犬猫等の動物に於ては注目され、Wiggers⁽²¹⁾は古くこれを用いて灌流實驗を行つて居り、又 Schmidt も同様の報告⁽⁴³⁾を行つて居る。又 Thermoström⁽⁴⁴⁾を用いて椎骨動脈血流を測定した報告⁽⁶⁴⁾もあり、又 Orifice 型流速計を用いた報告も見られるが何れも餘り發展して居ない。これは手術の困難と深頸部筋への筋枝、更には後頭動脈を経て頸動脈系との吻合に對する考慮からと思われる。著者は開胸する事なく股動脈から椎骨動脈へ灌流する方法を工夫し、同時に内頸動脈を結紮しておく事によつて吻合を絶ち人工椎骨動脈血流を腦循環の主流として測定する様にした。この方法を色素注入法、動脈撮影法によつて検討した結果略目的を達して居るものと考えられる。

勿論この方法とても完全なものではなく、深頸部、耳朵部皮膚への小枝の外に前脊髄動脈という側枝もある事

は無視出来ない。然し完全な方法がない現在疑問の多い内頸動脈を用いるよりはこの方が本道であり、未だ充分とはいへなくても一步改良をなし得たと信じる。

又 Microcirculation 研究の方法として Gibbe, Ludwigs, Hensel 等の加熱熱電對法が發展して居るが著者はその追試を試みて電極が餘りに太く組織損傷の點で無視し得ないばかりでなく、腦内に於て加熱する事の影響を Folkow⁽⁶⁶⁾の成績に鑑みても恐れるものである。この點からポーラログラフ法を用いる時は電極は極めて細く、又負荷電壓、通電電流も 0.6V, 10^{-8} A 程度という僅少値であるので寧ろ Microcirculation として適した方法と考える。この「ポ」法は既に第2章で述べた如く組織酸素濃度の相對的變化を現わすもので、血流というよりは酸素の供給と消費の差として與えられる點に從來の腦循環研究方法と異つて居るが、組織という觀點から見るので却つて興味深いものがある。「ポ」法を用いた報告としては Meyer, Denny-Brown, Hunter 等の側副循環の研究⁽⁹⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾腦外傷の研究⁽¹⁰⁾等の一連の報告があり、又「ホ」法を用いて藥物の影響を見た報告には Roseman⁽⁶⁷⁾の報告がある他には見ない。我國に於ても藤田は「ポ」法を用いているが惜しむらくは安定性、再現性に憾みがある。(これらの文献に就ては(13)に綜説した)

著者は Macro- 及び Microcirculation に以上2つの方法を工夫試用し、且つその際に常に體循環と比較検討する事に留意して以上の成績を得た次第である。この成績を文献的に考察すると次の如くである。

(1) Adrenalin, Noradrenaline の腦循環に及ぼす作用に就ては Wiggers⁽²¹⁾ (1905) 以來極めて多くの報告があるが、その成績に關しての意見は未だ一致して居ない様である。これらは測定方法、實驗動物、藥物の使用量等の相違による點も考慮されるべきと思われる。

從來の成績によると Adrenaline 靜注時の變化に關しては血流の増加とするものが多く⁽²⁷⁾⁻⁽³²⁾、一部に減少するという報告⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾不變とするもの⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾、或いは最初増加し次いで減少するという2相性變化⁽²⁰⁾⁽³⁸⁾、投與量により大量ならば増加、少量ならば減少という報告⁽³⁹⁾も認められる。N₂O 法による報告では殆んど例に於て CBF の増加 CVR の減少を認めて居る⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾。然し血流速度計を用いた報告の殆んどものは内頸動脈を利用して居る。内頸動脈を用いる事が犬猫に於て問題のある事は既に指摘した點であるが、更に H. Rein⁽³⁹⁾, M. Schneider⁽²⁰⁾, C. F. Schmidt⁽⁴³⁾の報告からも明かな如く外頸動脈血流は Adrenaline 靜注時に減少を來し、二次的に内頸動脈の血流増加を hemodynamic に來し得る。

他方 Adrenaline の動脈注射時の成績は靜脈注射時の報告に比して少いが、その多くは血流減少⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽⁴⁴⁾を示し寺崎の報告⁽³⁷⁾のみ増加を示して居る。

Noradrenaline の成績は Adrenaline のものに比して少いが腦窓法⁽²⁶⁾⁽⁴⁵⁾、N₂O⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴⁶⁾法による報告では多くは靜注時收縮、血流減少を示し、Adrenaline の成績と對

照的である。動注時の成績に就ては餘り知られて居ない様である。

著者の實驗成績からこれを見ると Adrenaline 靜注時の變化はこれを2つに分ける事が出来る。即ち $2\gamma/\text{kg}$ の靜注によつて腦及び體血壓は2相性の變化を示して上昇する。この最初の上昇は Adrenaline の必臓に對する作用の現われとしての血壓上昇と考えられ、これに伴つて腦血流も著明に増加を示して居る。血壓の第2期上昇時には腦血流は増加する場合と減少する場合が認められる。恐らくこの時期には體血管の收縮により末梢抵抗の増大を來して居ると思われるが、腦内血管は既に廣く認められて居る様に他部血管に比して收縮性に乏しい爲に體血壓の上昇との平衡によつて或いは血管抵抗の増大が前面に出て血流の減少を示したり、或いは血圧上昇により受動的に血流増加を示したりするのではないかと考える。この事は Adrenaline を $1\gamma/\text{kg}$ 動脈内注射時の變化によつても確認される。即ちこの際には血流は直ちに減少を示し腦内血管の收縮を示して居るが續いて體血壓の上昇を來すと共に腦血流も増加して舊値又はそれ以上に達する。換言すれば Adrenaline $1\gamma/\text{kg}$ の動脈注射で腦血管は明かな收縮を來して居り、二次的血壓上昇により血管抵抗の増大が受動的に減少するものと考ええる。この成績は Keller³¹⁾、上野³⁰⁾の報告と略一致するものである。

Adrenaline を大量に靜脈及び動脈内に注射した際の變化は亦異つて來る。即ち靜注時には單相性に血壓血流の増加を示し、心臓作用による體血壓上昇に伴う反應と思われる。動注時も稍時間的に遅れて同様経過を示して居る。即ち大量を用いた實驗に於ては反應性の弱い腦血管の收縮よりも心搏出量の増加、他部血管の收縮により全身血壓の異常上昇を來し、受動的腦血流の増加が著明に現われるものと思われる。この際に留意すべき問題として犬に對して數 γ/kg 以上の Adrenaline, Noradrenaline を使用する際には同時記録した心電圖上に著明な心室性期外收縮を認める事である。かかる非生理的因子の除外が腦循環測定上不可欠である事は言を俟たない。

Adrenaline の作用を一方 Microcirculation の立場から見ると腦内酸素濃度の増加する場合と減少する場合がある。これは $0.5\sim 3\gamma/\text{kg}$ の量を家兎に用いた場合に用量による相異は認められない。この事は thermoelectric sonde を用いて交感神経刺激時に皮質と髓質の血流の不一致を認めた Ludwigs⁴⁷⁾ 等の成績とも関連して腦内局所的血流變化の特殊性を示唆するものとも考えられるが動物の個體差等も考慮する必要がある。

Noradrenaline の作用は著者の成績によると Adrenaline の場合とその變化様式に於て極めて類似して居る。この相異點として認められる事は少量靜注時の第2期血壓上昇時に際して血流は何れの例に於ても減少の傾向を示し、前値又はそれ以上に減少して居る。又動脈内注射の際にも血流減少は著明であり、血壓回復後に上昇傾向

を示して居る。大量靜注時にも血壓上昇時に血流の減少を示して同時に靜脈血流の増加を來して居る事は血管收縮作用を示すものと思われる。大量使用時に心電圖上に心室性期外收縮を認める事は Adrenaline の際と同様である。

Microcirculation の立場から見ると Noradrenaline の際も Adrenaline と同様に部位によつて差異を示して居る。

N_2O 法によつて Noradrenaline 注射時に殆んどすべての報告⁴⁰⁾⁴²⁾⁴⁶⁾に於て CBP の減少、CVR の増加を認めて居るのは上記變化の10分間の平均値として第1期血流増加時よりも第2期減少期の減少の方が大となる事を現わして居るものと思われる。

著者は以上の實驗成績より Adrenaline と Noradrenaline の腦循環に及ぼす作用機序は様式に於て類似しつつ、Noradrenaline の血管壁に及ぼす收縮作用が Adrenaline よりも強度な爲に若干の相異を示すものと考ええる。この事は滑平筋心筋に對する作用等の從來の成績とも一致する事實である。

(2) Theophylline 系藥劑は Mainzer⁴⁸⁾が腦卒中症に使用して効果を認めて以來腦循環に對する作用に就て種々討議されて來た。然し乍らこの實驗成績に關しては諸家の報告は略一致して居り、殆んどが血流の減少を認めて居る^{49)50)52)~56)}。然し一部には血流増加を認めて居る報告⁵⁵⁾⁴⁴⁾もあり、又變化なしとする者⁵⁶⁾もある。

著者の成績に於ては Theophylline ethylenediamine の靜脈内注射時に血壓の著明な下降を示し、これと同時に血流も減少して居る。これが血管への直接の作用でない事は動脈内注射時に於て靜脈内注射時より稍遅れて血壓の下降、血流の減少を示す點よりも窺われ、同時に中樞性作用でもないと思われる。

他方 Microcirculation の立場より見ても腦内酸素濃度は皮質及び基底部共に減少を示し、相當長時間持續して居る。

その他の Theophylline 系誘導體に就ては Dioxypyl theophylline (Schnellbacher⁵⁴⁾), Oxyethyl theophylline (Dörner⁵³⁾, Schnellbacher⁵⁴⁾, Koch⁵⁵⁾)の報告があり何れも腦血流に變化を認めて居ない。著者の成績に於てもこれらの藥劑によつては Macro- 及び Microcirculation 共に殆んど變化を認め難い。

これを要するに Theophylline 系誘導體の中、著者の試用機會を得たものには腦血流に關して何れも増加傾向を有せず、何らかの臨床上的効果を示すものとするればそれは正常血管と病的血管の反應の差異に基くものか、又は腦血流の變化以外の因子によるものかと考えざるを得ない。

(3) 血管擴張劑

Nicotinic Acid は血管擴張劑として知られて居り、臨床上也偏頭痛等に用いた報告⁵⁷⁾が見られる。Aring, et al⁵⁸⁾は本劑により腦内血流量の増加を報告して居るが、一

方 Scheinberg⁵⁹⁾ は N_2O 法により末梢組織の血流は増加するが脳循環量は殆んど変化を認めないといつて居る。

著者の成績に於ては不変のものが最も多く一過性に稍上昇を認めるものも少数認められた。動脈内に注射すると血管抵抗の低下を思わせる如く椎骨動脈血圧の低下、脳血流の稍増加を來したが、これは次いで起る體血圧の下降により受動的に血流が略前値に復して居る。Microcirculation の立場より見ると (家兎 2kg, Nicotinic Acid 12.5 mg 靜注) 腦、耳朶共に酸素濃度の稍増加を認めた。

即ち本例は血管擴張作用は明かに有するが體血管の擴張に伴う血圧低下により脳血流量の變化は餘り期待出来ないと思われる。

鹽酸 Papaverine に就ては Schnellbächer⁵⁴⁾, Lubsen⁶⁰⁾, Seze⁶¹⁾ はそれぞれ犬及び兎を用いて脳血流量の増加及び腦血管の擴張を報告し又 Scheinberg⁶²⁾, Jayne⁶³⁾ は N_2O 法を用いて脳血流量の増加、腦血管抵抗の減少を報告して居る。

著者も家兎に於て Microcirculation の立場からこの作用を確認したが、犬に於ける血圧稍低下、血流量不変乃至稍増加という成績と併せ考えて血管擴張を示唆するものとする。本剤が家兎耳朶酸素濃度に殆んど変化を與える事なく腦内酸素濃度を著明に増加せしむる事は Nicotinic Acid の作用と對照的である。

(4) Tranquilizer

Tranquilizer と稱される一群の藥品には種々構造の全く異なる多くの藥品が含まれるが、その作用機序に関する考察は最近神經藥理學の問題として廣く扱われて居る。著者は腦循環に及ぼす影響に就てその中の 1, 2 のものに就て検討してみたが Macro- 及び Microcirculation の立場共に Hydroxyzine 鹽酸, Perphenazine 靜注時に脳血流量及び腦内酸素濃度は何れも徐々に且つ相當期間に亘つて減少を示した。これは腦内局所の相異による變化は認められず、一様に低下する點、及び體血圧の低下より見て全身血圧降下による二次的現象と思われる。

5. 小 括

著者は第 2 章の結論から犬の腦循環を検討する爲には椎骨動脈を用いる事が寧ろ適したものと考え、これを用いて腦循環を測定する方法を工夫した。又 Microcirculation 研究の爲にはポーログラフ法を家兎で用いた。この 2 法を用いて種々藥劑の腦循環に及ぼす影響を検討した結果

1° Adrenaline は明らかに血管收縮作用を有するが弱いので靜注時には體血圧の 2 層性上昇に伴つて脳血流の増加を來し、

2° Noradrenaline は同様の傾向を有するも血管收縮作用が Adrenaline に比して強力な爲に第 2 期血圧上昇期には血流減少を示す。

3° Ephedrine 靜注時には血流増加が著明且つ長時間持續した。

4° Theophylline 系藥劑の中 Theophylline ethylene

diamine は著明な 2 次的血流減少を示し、その他のものに於ては變化を認めなかつた。

5° 血管擴張劑の中では Papaverine 鹽酸鹽が著明な血流増加を來す。

6° 使用した 1, 2 の Tranquilizer によつて血流減少を認めた。

第 4 章 腦内血管の血管運動性 Vasomotoricity に就て

第 2 章及び第 3 章で述べた如く著者は「ポ」法を用いて腦内酸素濃度を記録して來たが、その際に EPG 曲線上に殆んど毎常 spontaneous fluctuation を認めて居る。これに關して 2, 3 の検討をなし、これが血管運動によるものと推論するに至つた。

1. 方 法

ポーログラフ法は既述の通り (第 2 章参照) である。動物には家兎を用い、篠浦式固定器によつて頭部の運動を固定し、特別の目的以外の際は無麻酔下で實驗を行つた。

「ポ」法による酸素濃度曲線は本章にても EPG と略記する。

2. 成 績

(1) 無麻酔家兎に「ポ」電極を挿入固定した場合、殆んどすべての例に於て Fig. 22 に示す如き spontaneous fluctuation を認めた。この動搖の程度は電極挿入部位によつて或程度異なる様である。腦内の 2 ケ所に「ポ」電極を挿入固定し同時記録した際には fluctuation は多く一致を認めない (Fig. 23)。

Fig. 22. A sample of EPG in the rabbit brain (posterior hypothalamus)

Fig. 23. Comparison of two EPG curves in the rabbit brain

fluctuation の周期は 5~15c/m の速波と1~2分の徐波とが認められ、呼吸、心搏、脳波の周期とは明かに異なる。

(2) 脳内 EPG と耳朶 EPG を同時記録して見ると、脳の如何なる部分を検討して見ても兩者の間には相關が認められない。(寄與率 0.092) (Fig. 24) 然し兩側耳朶の EPG は温度差が著明でない時は Fig. 25 に示す如く寄與率 0.64 を示し、同一現象の表現である事を示して居る。(Fig. 25)

Fig. 24. Comparison of EPG of the brain with that of the ear-lobe (rabbit)

Fig. 25. EPGs of bilateral ear-lobes (rabbit)

(3) 家兎の耳朶に痛覺刺戟(Pricking)を與えると(Fig. 26) 腦及び耳朶 EPG 上に同時同方向えの振幅の大きい上向性の波を認める。耳朶 EPG はそれに續いて著明な EPG の下降を認めるが腦 EPG に於ては下降部分は殆んど認めない。

(4) 兩側上頸部交感神經節を剔出して見ると術前に一致を認めなかつた腦内 2ヶ所の EPG が剔出後に於ては全く一致を示した。(Fig. 27) この際には腦 EPG と耳朶 EPG も近似の波形を示す様になった。

(5) 交感神經遮斷劑として Pendiomide 0.5cc を靜注した處、耳朶及び腦の EPG は近似の fluctuation を示すに至つた。(Fig. 28A) Chlorpromazine 注射時にも同様の變化が認められる。(Fig. 28B)

(6) Nembutal 麻酔 (0.25 mg/kg) を行うと Fig. 29 に

Fig. 26. Oxygen tension curves (EPG) of the rabbit brain and the ear-lobe influenced by the stimulus of pricking

Fig. 27. Spontaneous fluctuation of EPG of the rabbit brain and the ear-lobe before and after the extirpation of superior cervical ganglion

示す如く腦 EPG はその fluctuation の様相が變化する。即ち呼吸緩徐と共に呼吸一致性の規則正しい周期の波を示し徐々に舊に復して来る。

(7) 偶々 Nembutal 麻酔が過度になつて Biot 氏大呼吸を呈した例に於ては腦及び耳朶 EPG 共に呼吸一致性

Fig. 28A. Spontaneous fluctuation of EPG of the rabbit brain before and after injection of pendiomide

Fig. 28B. Comparison of EPG of the rabbit brain with that of the ear after chlorpromazine injection

Fig. 29. Influence of nembutal anesthesia upon the EPGs of the rabbit brain and ear-lobe

の大きい波を示した。(Fig. 30)

3. 考案

文献上に於て最初に脳内酸素濃度の spontaneous fluctuation に就て記述したのは Clark & Misrahy⁽⁶⁸⁾ である。彼は猫の脳内に留置した「ポ」電極によつて 8~10 cycl./m の fluctuation を認め、これが低酸素吸入及

Fig. 30. Correlation of EPGs of the rabbit brain and ear-lobe when Biot's respiration occurred

び Barbitol 麻酔によつて振幅が減少し、Chloralose 麻酔により周波数の増加を來すと述べて居る。周波数から見て著者の認めているものと略同一と思われ、又 Barbitol 麻酔で振幅の減少を認める事も理解されるが、著者が電極挿入直後より fluctuation を認めて居るに反し彼等は数日後に認め始めて居る差に就ては不明である。Chloralose 麻酔時に周波数が増すと述べて居るのは或いは呼吸同周期性の脈波を認める様になつたものではあるまいか。抄録のみで詳細は不明なので速断は出来ない。

Davies & Bronk⁽⁶⁹⁾ は軟腦膜の動脈及び静脈の上に細い白金電極を置いて 5 cycl./m の fluctuation を認め、動脈上のは低酸素吸入によつて消失し、静脈側のは変化を受けないと記述して居る。彼等はこれを血管運動性によるものと推定して居るが方法的に異なるので著者の認めたものと同一か否か不明である。Meyer⁽⁷⁰⁾ 等も腦實質に於て EPG に fluctuation を認める事を記録し且つこれが低温麻酔時に消失すると述べて居るがこの本態に就ては言及して居ない。

一方關⁽⁷¹⁾は末梢循環の研究に「ポ」法を用い、人體四肢皮膚組織の EPG は温度差が大でない限り略一致した spontaneous fluctuation を示す事を報告して居る。彼によればこれは毛細管血流の神経性調節によるものと結論して居る。

著者は犬及び家兎を用いた實驗で腦内 EPG に殆んど毎常 spontaneous fluctuation を認めて居る。因に著者の用いた Galvanometer の周期は 3.7 秒であり、腦に於て認める fluctuation は 5~15 cycl./m の速波と 1~2 分の徐波とを認めて居る。

この fluctuation を検討する爲に先ず家兎耳朶 EPG の fluctuation と比較して見た。家兎の兩側耳朶の EPG

の fluctuation は全く一致を示して居る。即ち關の人體に於ける成績と考え併せて神経性調節によるものと思われ、又この事は1側上頸部交感神経節剔出によつて fluctuation の不一致を來す點からも理解される。然るに耳朶 EPG と腦内 EPG とは全く一致を示さず、更に腦内 EPG はその部位により fluctuation の様相を異にする事が多い。即ち腦内酸素濃度の spontaneous fluctuation の起源に關しては耳朶のものと同じに論じる事は出來ない。

EPG の fluctuation を來す因子を考えて見ると實驗手技上の機械的因子を除外出來れば酸素の供給と消費の問題となる。而して機械的因子は電極を頭蓋骨に注意して固定する事によつて除き得るし、又他方大きく開頭して極く軽い電極を用い、腦實質の動搖の上にのせても fluctuation は認めるので機械的因子によるものではないと考える。腦實質の酸素消費に fluctuation があるか否かは問題であるが、人體皮膚組織に就ては深谷²⁾によつて否定されて居り、腦組織の特殊性を示すデータもないので一應除外して考える。

酸素の供給、即ち血流を左右する因子は血管抵抗と血壓及び心搏出量に分かれる。腦血管の神経支配に關しては解剖學的に交感神経枝が認められ、又交感神経の刺激實驗によつても證明されて居るが身體他部に比してその影響は弱いものと考えられて居る。耳朶に痛覺刺激を與えた際に對側耳朶の EPG は上昇後著明に下降曲線を示して血管收縮を表現して居るが、その際に腦 EPG は上向波のみしか示さない事實も腦内血管の神経支配が弱い事を示して居る。

この神経性因子を検討する爲に家兎の兩側上頸部交感神経節剔出實驗を行つて見ると、術後腦内2ヶ所の EPG の fluctuation は近似の pattern を示す様になり、又腦と耳朶の EPG の fluctuation も近似して來る。この事は腦内 EPG の fluctuation に神経性因子の關與して居る事と、更に神経性以外の因子の存在を表わして居ると思われる。Penthiomide の靜注によつて腦と耳朶の EPG が一致する事實もこれを裏付けるものであろう。

他方 Nembutal 麻醉時に呼吸緩徐と共に呼吸と同期性の規則正しい fluctuation を認め、Nembutal 過麻醉による Biot 氏大呼吸時に呼吸に一致した著明な波を示すという事實がある。(これらの際には腦及び耳朶の EPG はよく一致して居る)。呼吸緩徐となつた際、殊に Biot 氏大呼吸時には呼吸によりヘモグロビン飽和度に變化を來す事は當然考えられるが、同時に呼吸性血壓變動という因子は重要な意義を有すると思われる。この事は理論的には正常呼吸時にも考えられるが著者の用いた Galvanometer の周期が3.7秒である點よりも正常呼吸時には期待出來ない。

これを要するに腦内に於ける酸素濃度の spontaneous fluctuation には active と passive の2因子による腦内血管の運動性が關與して居るという事が出來よう。前者

は神経性因子であるが此れは家兎の耳朶に於ける如き、或いは人の皮膚に於ける如き單一のものではなく複雑なもので、腦内 EPG の非一致性は寧ろこの神経性因子によるものと思われるが、その機構に關しては尙不明である。第2の因子は血壓及び呼吸による hemodynamic な因子であり、神経性因子を交感神経節剔出によつて除外した時に現われる一致性の波である。又 Nembutal 麻醉時、殊に Biot 氏大呼吸時に現われるものはこの特殊型と言えよう。

4. 小 括

腦内酸素濃度曲線に認められる spontaneous fluctuation に就て検討した結果極めて複雑な因子の存在を知つた。その1は active な因子としての神経性のものであり、上頸部交感神経節を剔出すれば腦内 EPG 及び腦と耳朶の EPG はその fluctuation の pattern を多く1にする。即ちこの因子が複雑な様相を呈する所以のものと思われる。他の因子は passive な hemodynamic な因子であり、交感神経節剔出後に認められる一致性の fluctuation はこれを表わして居ると思われる。Nembutal 麻醉時、殊に Biot 氏大呼吸時に認められた呼吸一致性の波はこの特殊型と思われる。其の他の因子が介在して居るか否かに就ては可能性はあるが、現在迄の成績からは不明である。

第5章 體加温、冷却及び人工發熱時の腦循環

1. 方 法

實驗動物には家兎を用いた。これは無麻醉にて實驗可能なる點と、熱放散器官としての耳朶が利用し易い點から實驗に適したものとする。

測定方法としてはポーログラフ法を用いた。この術式に關しては第2,3,4章と同一である。同時に銅コンスタンタン熱電對を用い腦溫、耳朶溫、又一部實驗に於ては直腸溫も切替スイッチにより交互測定し EPG と同時記録した。

體加温の爲には Fig. 31 に示す如き加温箱を作り、頭部は篠浦式固定器によつて固定し、2~3ヶの 100 W 電

Fig. 31. Heating box for rabbit

球によつて箱内を加温し、箱内温度は1分毎に挿入温度計によつて記録した。

人工發熱實驗に於ては腹臥位に固定し、頭部固定は篠浦式固定器を用いた。發熱物質としては *pseudomonas fluorescens* の菌體成分である TTG 50 γ を靜注使用した。

2. 成績

(1) 耳朧冷却及び加温時の變化

家兎の片側耳朧に氷嚢に入れた 0°C の氷水及び 40°C の温水を夫々接觸せしめて冷却又は加温した際の腦及び對側耳朧の EPG は Fig. 32 に示す通りである。即ち耳朧冷却によつて對側耳朧の EPG は著明に低下を示し、逆に腦 EPG は上昇を示す。次に耳朧を加温すると腦 EPG は下降し耳朧の EPG は急上昇を示す。即ち耳朧及び腦の EPG は逆相關をなして變化を示す。

Fig. 32. Oxygen tension curves (EPG) of the rabbit brain and the ear-lobe influenced by the ear cooling and warming

(2) 體加温時の腦循環

體加温實驗は室温を 18~20°C に安定せしめ、兎を固定後安靜状態になるのを待つて行つた。この際耳朧血管は收縮状態にあるのを基準とした。

箱内温度は前値より約 20°C 上昇させる事を目標に加温した。

Fig. 33 に示す如く加温開始後少時の潜伏期を認めこの間には箱温上昇に不拘腦耳朧の温度、EPG 共に變化を認めない。或る點に達すると耳朧温、EPG は急上昇を示し、同時に腦温及び EPG は稍下降を示す。これは再び舊値へ回復を示し、時には稍上昇を示す。一方耳朧温、EPG は箱内温度を一定に保つと時に再び下降を示したり、又時には高値を續ける。

耳朧温及び EPG の上昇時、即ち腦温及び EPG の下降點に於て屢々同周期、同方向への異常波を認める事がある。

Nembutal 又は Chlorpromazine 麻酔家兎に就て同様の實驗を行うと様相は異つて来る。(Fig. 34) 即ち麻酔後耳朧温及び EPG は高値を示し、加温後腦温、腦 EPG、

Fig. 33. Influence of body heating on EPG and temperature of the brain and the ear-lobe (rabbit)

Fig. 34. Oxygen tension curves (EPG) of the rabbit brain and the ear-lobe influenced by body heating under anesthesia (A; nembutal B; chlorpromazine)

耳朶温, 耳朶 EPG は共に徐々に上昇を續ける. この際には直腸温, 腦温の上昇に比して耳朶温の上昇は無麻醉時程高度ではない. 勿論この麻醉の程度には段階があり浅麻醉時には一定期間後に耳朶温, EPG の急上昇を示すが, この際にも腦温の下降は無麻醉時程著明でない.

(3) 人工發熱時の腦循環

家兎を腹臥位に固定安定後, 耳靜脈に發熱動質として TTG 50 γ を靜注した際の腦及び耳朶の温度及び EPG の變化を Fig. 35 に示す. 即ち4期に分つて考える事が出来る.

第1期は發熱前期とも言うべく温度變化は何れの部位に於ても認められないが腦の EPG は徐々に低下を示し耳朶 EPG も稍下降傾向を有する. 約40分間持續する.

第2期は發熱開始期とも言うべく腦及び直腸温は上昇を初め耳朶温は尚低値を示して居る. 腦 EPG は上昇を示して來るが耳朶 EPG は尚低い.

第3期, 即ち發熱極期は發熱物質注射後約90分にて始まる. この時期には腦温直腸温は續いて高値を保ち, 更に耳朶温, 耳朶 EPG が上昇を始める. 耳朶 EPG は階段狀且つ波狀上昇を示し, これにつれて耳朶温も波狀上昇を示す. 興味深いのは耳朶 EPG の波狀變化に一致して腦 EPG が逆方向の即ち下向棘を示す事である. 腦温に於ては少くとも著者の成績ではかかる變化は記録されない. 約40分の發熱極期をへて第4期に入る.

第4期では腦及び耳朶の EPG は波狀變化の振幅を減じて消失し, 耳朶 EPG, 耳朶温, 腦温は比較的早期に舊値に復するが腦 EPG は尚相當長時間高値を保つ. この時期は下熱期とも言うべきものと思われる.

これらの變化は著者の實驗した5例の家兎に於て發熱の程度其他により多少の相異は認められるが大體共通して認められた.

3. 考案

體冷却及び加温時の末梢循環との逆相關に就ては既に多くの研究⁷¹⁾⁷³⁾がある. 即ち *de Bakay*⁷⁴⁾ の *Borrowing lending* 現象と稱されるもので, 家兎に於ては熱放散器官が耳朶という單一の部位にその機能の大部分を集めて居る爲にこの種の實驗に適したものと言える. 即ち耳朶冷却時には耳朶血管は收縮を示し, この逆現象として臓器血流の増大を來したものと考えられる. 逆に加温時には皮膚血管の擴張, 臓器血流の減少を來すものとされて居るが, 著者の成績もこれと一致するものである. 篠浦⁷⁵⁾はこの現象を温度變化によつて表現して居るが著者の認めた酸素濃度變化も同様に血流量の變化の表現と考ええる.

この *Borrowing lending* 現象は家兎の體加温時にも認められる. 即ち無麻醉家兎を加温箱に入れて室温より 20°C の温度上昇を行つた際には或一定の潜伏期の後に耳朶温及び EPG は急上昇を來し, 同時に腦温及び EPG は稍下降を示して居る. この際に潜伏期を認める事は鬱熱時體温調節に閾値の存在を示唆して居ると思われる. 他方麻醉家兎に於て同様實驗を行つて見ると腦温直腸温は徐々に上昇を示し, 他方耳朶温及び耳朶 EPG の變化は相當遅れて起り, 且つ無麻醉家兎に於ける實驗に比して耳朶の變化の程度は少い.

發熱時の腦循環に関する研究は文献上極めて少い. これは從來の研究方法では前後數時間に亘る實驗に困難な爲と思われる. 近時 N₂O 法を用いて發熱時の腦循環諸量を検討した報告^{76)~79)}があるが, これは10分間の平均値のみで發熱時の腦循環の様相を窺うのに不満足なものと云わざるを得ない. その他に動靜脈血のガス分析による報告⁸⁰⁾⁸¹⁾も少數乍ら認められる.

一方發熱時の體循環の種々相に就ては幾つかの報告⁸²⁾

Fig. 35. Influence of artificial fever induced by bacterial pyrogen on EPG and temperature of the rabbit brain and the ear-lobe

が認められ、田坂⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾もこれを検討し、且つ綜説して居る。従來の報告によると略共通して發熱を前驅期、惡感期、發熱極期(紅潮期)下熱期の4期に分けて觀察して居る。著者の實驗成績に於て分つた4期とは動物の差異によるズレが避けられないが略よく對應すると思われる。

著者の言う第1期は従來の前驅期及び惡感期を含むものと思われる。即ち發熱物質靜注後10分間は全く變化を示さず、其後腦及び耳朵の EPG の低下が認められる。Altschule⁽⁸²⁾によると惡感期には半数に於て心搏出量の減少を認め、減少を認めない例に於ても體溫上昇に伴う酸素消費量増加に比して相對的減少を示すと言う。更にこの時期に循環時間の延長と他方皮膚毛細管の強度の收縮像を認めて居り組織の anoxia を示唆して居るが、著者の第1期後半に於ける腦及び耳朵の EPG の下降はこれを説明するものと思われる。

第2期の發熱開始期は従來の惡感期後半に當るものと思われる。即ちこの時期には皮膚(耳朵)の血管は尙收縮を續けて居るが、體内の熱生成は高まり、心搏出量も Altschule の紅潮期に近づけば當然増加を示すわけである。一方體溫が常溫以上に上昇した際には腦組織の酸素消費は一定傾向を示さないという Field⁽⁸³⁾ の報告もあるのでこの成績も理解し易い。換言すればこの時期には體溫は上昇を示し、心搏出量は増加を來すにもかかわらず、未だ皮膚血管の收縮を認める時期であり、この爲に腦の溫度及び EPG は上昇するに反して耳朵の溫度及び EPG は低値を示しているものと理解される。

第3期の發熱極期は又紅潮期とも稱されるもので、この時期には腦の溫度及び EPG は續いて高値を示し、他方耳朵の溫度及び EPG も上昇して來る。これは Altschule、田坂によつて明かにされて居る様に心搏出量は極度に増加を示し、循環時間は短縮し、皮膚の血管は凡ゆる部分が擴張を示して居る爲のものである。Altschule はこの際に全身の循環血液量が不變の事實から結論して何れかの部位の血管が收縮して居るに違いないと推論して居るが、著者の實驗に於て認めた腦と耳朵の逆相關性波狀變化はこの事實を物語つて居るものと言えよう。即ち耳朵 EPG が波狀變化を示しつつ上昇する際に(この際に家兎の耳朵は周期性に紅潮を示して血管の周期性擴張を示して居る)腦 EPG が同時に逆方向への棘波を示す事は血流の臓器より末梢への波狀移行を行う事による熱放散機構を示して居るものと思われる。即ちこれも Borrowing lending 現象という事が出來よう。

かくして主に耳朵を通じて熱放散が行われた結果として第4期に至る。この時期には耳朵の EPG、溫度共に前値に復し、腦の溫度、殊に EPG は徐々に下降を示して居る。この點より見ると體加溫實驗の處で述べた如く熱放散機構の發現される爲には何か閾値の如きものが存在する様に思われる。

4. 小 括

家兎に就き體加溫時及び耳朵冷却及び加溫時の腦循環

の變化を「ボ」法を用いて、検討し無麻醉家兎に於ては de Baeyer の所謂 Borrowing lending 現象を著明に認めこれに反して麻醉時には溫度調節機構の不全によつてこの現象の認められない事を指摘した。

更に人工發熱時の腦循環の變化を4期に分けて觀察し發熱前期には腦内及び耳朵の酸素濃度の減少を認めるのみであり、發熱開始期には腦内酸素濃度の上昇、腦溫の上昇に拘わらず、耳朵酸素濃度及び耳朵溫は低値を示し即ち腦血行の増加、耳朵血行の減少を意味すると思われる。熱放散期には腦及び耳朵の酸素濃度及び溫度は共に上昇するが、この際に耳朵と腦の酸素濃度曲線に同期性逆方向の波狀變化、即ち Borrowing lending 現象を記録した。下熱期にはすべての曲線が徐々に舊値に近づいて來るが、腦 EPG は相當長期間に亘り高値を保つて居る。

第6章 總 括

腦循環研究は極めて古い歴史を有し乍ら尙新しい問題である。著者は従來の種々の方法の問題點を求めて次の如き結果を得た。

1. Macro- 及び Microcirculation の立場から見て内頸動脈の腦循環に於ける意義は極めて少いものと思われる。
2. 依つて血流速度測定の際には寧ろ椎骨動脈を用いるのが適したものと考えられるので開胸する事なく椎骨動脈血流を測定する方法を考案した。
3. Microcirculation 研究の際には加熱熱電對法よりもポーログラフ法が極めて有意義な方法と思われる。
4. 上述2法を夫々 Macro- 及び Microcirculation の研究方法として Adrenaline, Noradrenaline, Ephedrine, Theophylline 系薬剤、血管擴張劑等に就てその腦循環に及ぼす影響を検討した。
5. 「ボ」法利用時に認められる spontaneous fluctuation を検討し、これが神経性因子及び hemodynamic な因子に由來するものである事を確認した。
6. 家兎に「ボ」法を用いて耳朵加溫及び冷却時、體加溫時、人工發熱時の腦循環を検討し、無麻醉時には Borrowing lending 現象を認め、麻醉時には認められない事、又人工發熱時の腦循環の變化を4期に分けて考察した。

終りに臨み御指導御校閲を賜つた恩師田坂定孝教授に衷心より感謝を捧げ、又研究を直接御指導頂いた關清博士、並びに終始御援助頂いた深谷、石場、篠浦、森澤、渡邊、小出の諸學士に謝意を表するものである。

(以上の成績は一部第54回、55回、56回精神神経學會、第16回腦神經外科學會及び第22回循環器學會總會に於て發表したものを含んで居る。又一部昭和32年及び33年度文部省科學研究費による援助を受けた)

REFERENCES

- 1) Kety, S. S. et Schmidt, C. F., *Am. J. Physiol.* **53**: 143, 1952.

- 2) Aizawa, T. et al., *J. Japan. Soc. Int. Med.* **41**: 242, 1952.
- 3) Gibbs, F. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **31**: 141, 1933.
- 4) Ludwigs, N., *Pflügers Arch.* **259**: 35, 1954.
- 5) Hensel, H. & Ruef, J., *Pflüger's Arch.* **259**: 267, 1954.
- 6) Ingvar, D. H. & Soederberg, U., *EEG & Clin. Neurophysiol.* **VIII 3**: 403 1956.
- 7) Hatakeyama, I., *J. Jap. Med. Instr.* **24**: 6, 1954.
- 8) Davies, P. W. & Brink, F. Jr., *R. S. I.* **13**: 524, 1942.
- 9) Meyer, J. S., Fang, H. C. & Denny-Brown, D., *Arch. Neurol. & Psych.* **72**: 296, 1954.
- 10) Meyer, J. S. & Hunter, J., *EEG & Clin. Neurophysiol.* **7**: 511, 1955.
- 11) Meyer, J. F. S. & Denny-Brown, D., *Neurology* **7**: 447, 1957.
- 12) Denny-Brown, D. & Meyer, J. S., *Neurology* **7**: 567, 1957.
- 13) Tasaka, S., Seki, K. & Yamane, Y. et al, *Sogo Igaku (Medicine)* **16**: 305. 1959.
- 14) Davis, D. D. & Story, H. E., *Zoological Series, Field Museum of Natural History* **28**, 1943. cited from (15)
- 15) Batson, O. D., *Fed. Proc.* **3**: 139, 1944.
- 16) Schmidt, C. F., *Fed. Proc.* **3**: 131, 1944.
- 17) Ellenberger, W. & Baum, H., *Anatomie des Hundes*, Berlin, Paul Parey 1891.
- 18) Bradley, O. C., *Topographical Anatomy of the Dog*. Oliver & Boyd, London 1948.
- 19) Nakazawa, Y., *Sogo Rinsho* **6**: 539, 1957.
- 20) Schneider, M. u., Schneider, D., *Arch Exper. Path. u. Pharmacol.* **175**: 606, 1934.
- 21) Wiggers, C. J., *Am. J. Physiol.* **14**: 452, 1905.
- 22) Wiggers, C. J., *Libro de oro dedicado al Dr. Mariano, R. Castex*, vol. 3; 1486 Buenos Aires, A. G. Buffarini 1939. cited from Kenk (Kenk, R. et., Nall, M. L., *Physiol. Rev. Suppl.* No. 1. **32**, 1952)
- 23) Gregg, D. E. & Shipley, R. E., *Fed. Proc.* **3**: 144, 1944.
- 24) Nakazawa, Y. et al., *Seitai no Kagaku* **4**: 50, 1952.
- 25) Gregg, D. E. & Green, H. D., *Am. J. Physiol.* **112**: 362, 627, 1935.
- 26) Gregg, D. E. & Green, H. D., *Am. J. Physiol.* **130**: 114, 1940.
- 27) Schmidt, C. F., Kety, S. S. & Pennes, H. H., *Am. J. Physiol.* **143**: 33, 1945.
- 28) Gibbs, F. A., Gibbs, E. L. & Lennox, W. G., *Am. Heart. J.* **10**: 916, 1935.
- 29) Lubsen, N., *Arch. néerland. de Physiol.* **25**: 306, 1941. cited from Kenk (see 22).
- 30) Ueno, A. & Takenaka, F., *Jap. J. Pharmacol.* **4**: 98, 1955.
- 31) Keller, Ch. J., *Zschr. gesamt. Neurol. u. Psych.* **167**: 281, 1939.
- 32) Schmidt, C. F., *Fed. Proc.* **3**: 131, 1944.
- 33) Fuzino, T., *Igaku Kenkyu* **13**: 3033, 1939.
- 34) Katsumata, H. et al., *Jap. circul. J.* **20**: 288, 1956.
- 35) Shipley, R. E., Gregg, D. E. & Schroeder, E. F., *Am. J. Physiol.* **138**: 718, 1943.
- 36) Hirata, S. et al., *Jap. circul. J.* **19**: 148, 1955.
- 37) Ueno, A. & Terazaki, M., *Jap. J. Pharm.* **53**: 1; 43§, 1957.
- 38) Rein, H., *Z. Biol.* **89**: 307, 1930.
- 39) Zeisho, A., *Jap. J. Pharm.* **48**: 100, 1952.
- 40) King, B., Sokoloff, L. & Wechsler, R., *J. Clin. Invest.* **31**: 273, 1952.
- 41) Thiesen, J., *Klin. Wschr.* **34**: 913, 1956.
- 42) Aizawa, T. et al., *Jap. circul. J.* **19**: 147, 1955.
- 43) Schmidt, C. F., *Am. J. Physiol.* **84**: 202, 1928.
- 44) Dumke, P. R. & Schmidt, C., *Am. J. Physiol.* **138**: 421, 1943.
- 45) Tasaka, S. et al., *Jap. circul. J.* **22**: 235, 1958.
- 46) Sesenbach, W. J., *J. Clin. Invest.* **32**: 226, 1953.
- 47) Ludwigs, N. & Schneider, M., *Pflügers Arch.* **259**: 43, 1954.
- 48) Mainzer, F., *Münch. Med. Wschr.* 1724; 1952.
- 49) Wechsler, R. L., Kleiss, L. M. & Kety, S. S., *Am. J. Med. Sci.* **218**: 116, 1949.
- 50) Wechsler, R. L., Kleiss, L. M. & Kety, S. S., *J. Clin. Invest.* **29**: 28, 1950.
- 51) Mayer, J. H., Miller, S. & Taschnek, A., *J. Clin. Invest.* **31**: 267, 1952.
- 52) Schneider, M. u. Ludwigs, N., *Verh. ges. Kreisl.-forsch.* **19**: 256, 1953.
- 53) Dörner, J., *Zschr. Kreislauf-forschung* **42**: 430, 1953.
- 54) Schnellbächer, F.: *Dtsch. Med. Wschr.* **80**: 1646, 1955.
- 55) Koch, D. u. Schnellbächer, F., *Klin. Wschr.* 668, 1955.
- 56) Aizawa, T. et al., *Jap. circul. J.* **19**: 147, 1955.
- 57) Kato, T. et al., *Psychiatr. Neurol. Jap.* **59**: 463, 1957.
- 58) Aring, C. D., Ryder, H. W., Roseman, E., Rosenbaum, M. & Ferris, E. B., Jr., *Arch. Neurol. & Psychiat.* **46**: 649, 1941.
- 59) Scheinberg, P., *Circulation*, **1**: 1148, 1950.

- 60) Lubsen, N., *Acta brevia neerland.* **10**: 183, 1940.
(cited from Kenk see 22)
- 61) Seze, S., *Sem. des Hop. Paris* **14**: 307, 1938.
- 62) Scheinberg, P. & Jayne, H. W., *Circulation* **5**: 225, 1952.
- 63) Jayne, H. W., Scheinberg, P., Rich, M. & Belle, M. S., *J. Clin. Invest.* **31**: 111, 1952.
- 64) Tanabe, T., *J. Kyoto Pref. Med. Univ.* **60**: 791, 1956.
- 65) Montgomery, H. & Horwitz, O., *J. Clin. Invest.* **27**: 550, 1948.
- 66) Folkow, B., Ström, G. & Uvnäs, B., *Acta. Physiol. Scand.* **17**: 317, 1949.
- 67) Roseman, E., Goodwin, C. W. & McCulloch, W. S., *J. Neurophysiol.* **9**: 33, 1946.
- 68) Clark, L. C. Jr. & Misrahy, G., *Fed. Proc.* **16**: 22, 1957.
- 69) Davies, P. W. & Bronk, D. W., *Fed. Proc.* **16**: 689, 1957.
- 70) Meyer, J. S. & Hunter, J., *J. Neurosurg.* **8**: 601, 1958.
- 71) Seki, K., The 15th Gen. Assemb. of Jap. Med. Congress 1959.
- 72) Fukaya, H., in press.
- 73) Togawa, K., *Tokyo J. Med. Sci.* **66**: 306, 1958.
- 74) de Bakey, E., Burch, G., Ray, T. & Ochsner, A., *Ann. Surgery* **126**: 850, 1947.
- 75) Shinoura, A., in press.
- 76) Bar, D. P. et al., *Arch. Int. Med.* **29**: 608, 1922.
- 77) Heyman, A. et al., *J. Clin. Invest.* **29**: 1335, 1950.
- 78) Scheinberg, P. & Jayne, H. W., *Circulation* **5**: 225, 1952.
- 79) Aizawa, T. et al., *Saishin Igaku* **8**: 10, 1953.
- 80) Himwich, H. E. et al., *Am. J. Med. Sci.* **200**: 347, 1940.
- 81) Looney, J. M. & Borkovic, E. J., *Am. J. Physiol.* **136**: 177, 1942.
- 82) Altschule, M. D. et al., *J. Clin. Invest.* **24**: 878, 1945.
- 83) Field, J. 2d, Fuhrman, F. A. & Martin, A. W., *J. Neurophysiol.* **7**: 117, 1944.
- 84) Tasaka, S., *Shindan to Chiryo (Diagnosis and Treatment)* **43**: 8; 14, 1955.
- 85) Tasaka, S., The 15th General Assembly of the Jap. Med. Congr. April 1959.