脳循環及び代謝の実験的研究 (N₂O 法の応用)

慶応義塾大学医学部内科学教室 (指導 相沢豊三教授)

小 玉 隆 一

EXPERIMENTAL STUDIES OF CEREBRAL CIRCULATION AND
METABOLISM. (APPLICATION OF N₂O METHOD)

BY

Ryuichi Kodama

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keiō University

(Prof.: Toyozo Aizawa)

梗概 脳循環研究進歩のためには人の成績のみではなく、動物実験が必要である。しかし、動物の脳は人に比して小さく、かつ、血管構造上にも難点があるため、脳循環の動物実験は困難視されていた。容易に入手し得る犬を用い、人の成績と比較するために、N₂O法による脳循環測定の可能性を調べた。このさい、基本的な問題から追求し、かつ動物実験では避けえない条件を厳重に検討した。犬では人と異なり、完全な脳混合静脈血をうることは不可能であるが、静脈系の検索により、開頭せず、ほぼ混合脳静脈血とみなしうる血液がえられるようになった。この血液を用い、脳循環諸量を測定したところ、麻酔深度によりいちじるしく変化すること、あるいは、同一条件下で前後2回の測定で値に変わらないことなどが判明した。とくに、深麻酔時の成績など、人体で施行不能な実験も動物を用いることでできるようになった点、意義あることと考える。

I. 緒 言

脊椎動物における脳循環の重要性についてはいまさら言を要さない。それゆえ、古来、多くの脳血流量測定法が案出されてきた。その中でKety & Schmidt の N₂O 法は¹⁾、人体になんらの障害をも残さず、かつ脳の循環および代謝諸量を定量的に表わしうる唯一の優れた方法である。著者の教室においても N₂O 法を用い、種々臨床上有意義な成績をえている²⁾。これまでの成績はすべて人体で測定した値に基づき貴重ではあるが、いかに医学の進歩に役立つとはいえない、人道上施行不可能な実験を人体で行なうわけには行かない。このさい、動物実験に頼らざるをえないが、人間の脳は他の動物に比し、極めて大きく、かつ、高度の機能を有しているので、脳循環研究の動物実験に

は多くの検討すべき問題がある。古来、脳循環測定法には多くの方法が発表されているが、人における成績と対比するには、動物の場合も N₂O 法を用いることが望ましい。N₂O 法による脳循環動物実験の報告は Page³⁾、Frowein⁴⁾、Thiesen⁵⁾ 木本教授⁶⁾、藤井氏⁷⁾ら、近年その数を増して来たが、基本から充分に追求されているとはいえない。実験に使用する動物は、血管構造が人に最も類似する猿（とくに類人猿）の望ましいことは当然である。しかし、猿は入手困難ゆえに、他の研究者と同様、犬を用いることにした。N₂O 法を用いるさい、混合脳静脈血の採取に第1の焦点がある。犬の脳血管については、Ellenberger⁸⁾ 八田氏⁹⁾、広田氏¹⁰⁾らの詳細な研究もあるが、混合脳静脈血採取の立場から脳血管構造を検討した成

績を第1部に述べる。第2部では、第1部の成績に基づき考案した測定法を用い、今後研究を展開するために必要な麻酔・体位・瀉血などの影響につき報告する。

II 実験対象

8ないし15kgの雑種成犬を雌雄の別なく使用した。

III 実験方法および成績

第1部 混合脳静脈血について

Kety & Schmidt の N_2O 法は、脳・血液間の N_2O 分配係数がほぼ1に等しく、かつ、15% N_2O ガスを吸入せしめたさい、10分で静脈血と脳組織の N_2O 濃度が平衡となることを条件とし、脳組織の 100 g 当り毎分の脳血流量 (CBF) は $\frac{100V_{10}}{\int_0^{10} (A-V) dt}$ として算出される (ただし、

A = 動脈血 N_2O 濃度・ V = 脳混合静脈血 N_2O 濃度・ t = 10分・ V_{10} = ガス吸入開始後10分の V)。このさい、動脈血は理論上全身どこで採血しても同時に同一の N_2O 濃度を示す。しかし、完全な

混合脳静脈血は、全脳組織からの血液を含み、かつ脳外血液の混らないものでなければならない。それゆえ、少なくともこの条件を最も満足せしめる混合脳静脈血をうる目的で、次のごと吟味を行なった。

実験方法

犬の血管を中心にした解剖およびメタアクリル酸樹脂血管鑄型標本による脳静脈系の構成を観察し、加うるにエバンス・ブルー液を用い、色素稀釈法による血行状態の吟味を行なった。

成績

1) 脳動脈系の構造

N_2O 法施行上必要なもののみ述べると次のごとくである。脳組織を栄養せる血液は、一部を除き、大部分が脳静脈洞に入る。図1は静脈、主として脳静脈洞の関係を模型的に画いたものである。すなわち、脳底にある海綿洞は小さく、上下眼静脈および下大脳静脈の一部が開口している。上矢状洞は矢状縫合の前方に発し、後走して洞連合に入り、その間に著明な板障静脈が認められる。

Fig. 1. Diagram of Cerebral venous System (Dog).

下矢状洞は大腦鎌下縁より発し、後走して直洞に移行し、洞連合に注いでいる。上岩様洞は海綿洞より発し、岩状櫛に沿って後走、S字状洞の上端に入っている。下岩様洞は海綿洞後端より発し、骨性管内を後走し、S字状洞下部に入っている。横洞は洞連合より側下方に向い、骨性管内で上下の2脚に分かれている。S字状洞は横洞下脚と脊椎静脈洞の間にあり、上下岩様洞が開口している。

脳静脈洞と頭蓋外静脈との連絡路は、横洞上脚より側頭孔を経て外頸静脈に達する *V. cerebri superior* (Ellenberger) が最も大きい。この静脈は側頭孔を出ると直ちに内頸静脈および翼状静脈が合流する。脊柱静脈洞も比較的太く、大後頭孔の外側をかすめて脊柱管に入り、一部は脊柱内の静脈と吻合、他は椎骨静脈になる。人の内頸静脈に相当するのが *V. cerebri inferior* と考えられる。この静脈は海綿洞後部より発し、内頸動脈と接して頸動脈管を経て頸動脈孔より頭蓋外にいで、外頸静脈下部に入る細い静脈である。各所で板障静脈が認められ、上矢状洞・横洞およびS字状洞には頭蓋骨内より発する静脈も認めた。なお、動静脈短絡は見出しえなかつた。

小括。犬の脳静脈系は人といちじるしく異なつた構造である。すなわち、横洞からは *V. cerebri superior* を経て外頸静脈と連絡し、脊椎動脈洞は比較的太い。人の内頸静脈に相当する *V. cerebri inferior* はいちじるしく細い。静脈洞は細いゆえ、頭蓋骨内より発する静脈の影響を無視することができない。それゆえ、人の内頸静脈球のごとき全脳を代表し、かつ脳外血液をほとんど混入していない混合脳静脈血の採取は非常に難しい。

2) 混合脳静脈血採取部位の選定

内頸静脈はいちじるしく細いため必要量の採血は不可能である。脊椎静脈洞での採血は、大後頭部における穿刺術で可能である。しかし、周囲には軟部組織がなく固定が困難で、かつ、誤つて貫通すると、蜘蛛膜下出血・脳幹挫傷の危険性がある。*V. cerebri superior* の静脈血を頭蓋外で

採取しようとする、翼状静脈・内頸静脈が合流するために大量の脳外血液混入が避けられない。図1に見られるごとく、横洞には多くの静脈洞が合流し、とくに横洞上下脚分岐部が混合脳静脈血採取部位として、比較的満足しえるように思える。この部位における静脈血の性質を調べるため、総頸・椎骨および内頸動脈よりエバンス・ブリー溶液を瞬時注入し、横洞上下脚分岐部の色素濃度曲線を慶大式等時分割採血装置を用いてえた。図2はその成績で、内頸動脈より注入したさい、横洞には高濃度の色素が証明され、注入側の濃度は非注入側に比し明らかに高濃度である。総頸動脈への注入では、濃度は低く、かつ、非注入側ではほとんど色素を証明しえない。椎骨動脈注入時には、色素初発時間がいちじるしく遅れた。この事実は、横洞の静脈血は脳組織を栄養する動脈のうち、最も重要な内頸動脈の帰流によるものが多いことを物語っている。かつ、一侧の内頸動脈血は同側横洞に多く帰流している。

小括。犬の脳血管構造より、脳の各部から集つた静脈血をうるには、横洞上下脚分岐部が比較的優れている。色素法によるこの部位の静脈血の吟味は、内頸動脈に由来する血液の最も多いことが判つた。脳外血液の混入度を定量することは、脳血管構造より、至難といわなければならない。しかし、総頸動脈に色素を注入したさいの色素出現が少ないことから、脳外血液の混入は比較的少ないものと考えられる。

3) 横洞へのカテーテル挿入法

Pageをはじめ多くの研究者は、頭蓋骨を穿孔し静脈血を採取していた。侵襲度から考え、頭蓋骨を穿孔することなく、カテーテルを用いて採血する方法を考案した。カテーテルには細いポリエチレン管を用い(内径0.76mm, 外径1.22mm)、一端に自製のキャップを附し、採血用注射器と連絡せしめた。犬は麻酔後、側臥位に固定、咬筋を露出せしめるよう下顎骨に沿ひ皮膚切開を加えると、外頸静脈が現われる。外頸静脈を周囲組織から分離すると、外頸動脈と交叉、その外側を内前

Fig. 2. Dye Dilution Curve of T_{1824} at bilateral Transversa Sinus, injected from Carotis Comm., Int. & A. Vertebralis.

方に屈曲しつつ頭蓋底に達することが判る。カテーテルを外頸動脈の分枝より静脈内に挿入、その先端を側頭孔を経て脳静脈洞内に導く。側頭孔より3～4 cmカテーテルを進めると、先端は横洞上下脚分岐部に位置し、このさい抵抗を感じずに採血しうる。

小括。著者の教室考案のカテーテル法を用いれば、外頸静脈露出の軽度の侵襲だけで、脳静脈血を採取することができる。

第2部 N_2O 法の展開

動物実験の意義は、人体で行ないえない実験を行ない、その成績から、人体における影響を推測するところにある。このさい、動物との種属差、実験条件などによる成績の差異を、あらかじめ充分に知らなくては、動物実験の成績には価値がない。この立場から、麻酔・採血・体位などにつき検討した。

実験方法

実験はすべて Thiopental Na 溶液静注による麻酔犬で行なつた。犬は Heparin Na を体重1 kg当り2 mg以上を静注、先述の方法により、脳静脈血を採血した。同時に伏在動脈より股動脈にもカテーテルを挿入、動脈血採取とともに、水銀マンオメーターによる平均動脈血圧 MABP (mm-Hg)測定に用いた。気管内に一方活栓を附した気管チューブを挿管、15% N_2O ・20% O_2 を含むガスを吸入させ、呼気は大気中に放散せしめた。あらかじめ、このガス吸入により動静脈のガス濃度曲線を求め、吸入による飽和および飽和後の脱気には約10分を要することを確認めた。ただし、呼吸状態の悪い場合は、さらに時間を要し、この場合採血時間を延長した。脳血流量 CBF ($cc/100$ g brain/minut) 算出に必要な $\int_0^{10} (A-V)$ は、各種の方法を比較した結果、次のごとき方法を用い

た。すなわち、初めおよび次の3分間には、それぞれ6 cc宛、最後の4分間は4 ccをいずれも持続採血した。血液のガス分析は Van Slyke & Neill 法を用いた。脳血管抵抗CVRは $\frac{MABP}{CBF}$ より求め、動脈血酸素含量はAO₂ (Vol %), 動脈血炭酸ガス分圧Paco₂ (mmHg) 算出には Singer Nomogram を用い、脳動静脈血酸素較差はA-VO₂ (Vol %)とした。また、脳酸素消費量(CMRO₂)= $\frac{CBF \cdot A-VO_2}{100}$ (cc/100g brain/minut), 脳酸素供給量 CDO₂ = $\frac{CBF \cdot AO_2}{100}$ (cc/100g brain /minut), 脳酸素摂取率 ERO₂ = $\frac{CMRO_2}{CDO_2}$, 脳呼吸商CRQ = $\frac{V-ACO_2}{A-VO_2}$ をそれぞれ算出した。なお、測定中に麻酔状態の変化せぬようによく留意した。

実験成績

1) 標準値

麻酔深度3期1相程度で、呼吸平靜、自動運動なく、角膜反射の残存している犬を用いた。この状態は最も安定し、かつ、実験に利用し易い状態なので標準とすることにした。表1はこの条件下、12頭の脳循環および代謝諸量で、人の成績と対比するため、著者の教室における健康青年20例の平均値を附記した。犬と人の平均値を比較すると、脳血流量・脳動静脈血酸素較差・脳酸素消費量・脳酸素供給量、および脳呼吸商にはいちじるしい差はなかった。犬の方が平均動脈血圧・脳血

管抵抗および脳酸素摂取率は高く、脳酸素摂取率は高低が一定していなかった。

2) 麻酔との関係

表2は麻酔を行なった後、ほとんど覚醒したさいに測定した脳循環諸量である。すなわち、犬は刺激に明らかに反応し、自発運動が認められた。標準値と比較すると、脳血流量・脳酸素供給量および動脈血炭酸ガス含量は低値を示し、脳血管抵抗・動脈血酸素含量・脳動静脈血酸素較差および脳酸素摂取率は高値を示し、平均動脈血圧・脳酸素消費量および脳呼吸商には変化がない。

表3は多量の Thiopental Na 静注 (体重1 kg 当り50mg以上), その前後の脳循環諸量である。実験を行なった11頭のうち5頭 (No. 42, 44, 46, 52, 62) は呼吸停止を認め、とくに No. 46は測定後まもなく死亡した。深麻酔時には、動脈血炭酸ガス分圧は全例、脳血流量および脳酸素供給量は1例を除き増加している。また、脳動静脈血酸素較差および脳酸素摂取率は全例、脳血管抵抗は1例を除き減少している。平均動脈血圧・動脈血酸素含量および脳酸素消費量は減少の傾向のみ認めた。脳呼吸商の変動は区々である。個々の例につき検討すると、脳血流量増加著明な例では、一般に動脈血炭酸ガス分圧が高い。また、脳酸素消費量は脳動静脈血酸素較差の減少にもかかわらず、脳血流量の増加いちじるしい例では比較的保たれている。死亡せる No. 46は動脈血酸素含量がいちじるしく低く、脳血流量の増加にもかかわらず

Table 1. Standard Values of Cerebral Circulation and Metabolism in Thiopental anesthetized Dogs.

No	CBF	MABP	CVR	Ao ₂ vol%	Paco ₂ mmHg	A-VO ₂	CMRO ₂	CDO ₂	ERO ₂	CRQ
19	76.6	130	1.70	15.29	49.0	7.27	5.56	11.64	48	1.17
23	52.8	146	2.75	16.34	33.1	6.59	3.48	8.63	40	0.99
30	54.1	130	1.73	16.04	35.9	3.76	2.03	8.66	23	0.76
31	68.7	160	2.33	10.55	28.8	7.80	5.35	7.25	74	1.01
33	69.3	134	1.93	11.25	54.3	3.24	2.25	7.80	29	1.10
41	71.8	137	1.93	16.92	16.9	7.79	5.59	11.40	49	0.91
45	56.5	138	1.44	14.41	31.5	8.09	4.57	8.15	56	0.86
51	73.1	122	1.67	10.20	49.2	4.91	3.59	7.46	48	0.64
57	49.8	111	2.37	15.10	42.1	6.71	3.34	7.53	44	0.93
59	52.2	152	2.91	14.44	56.0	7.04	3.67	7.51	39	0.73
61	50.7	142	2.80	16.96	49.0	6.32	3.20	8.53	38	0.96
76	60.8	111	1.93	16.51	55.9	5.20	3.16	10.03	32	1.01
Average	61.3±6.33	134	2.12±0.315	14.41	45.1	6.23±1.020	3.82±0.765	8.72±0.963	46±8.8	0.92±0.279
Normal man	647±452	88	1.40±0.13			5.50±0.252	3.55±0.252	10.54±0.634	33.7±1.56	0.97±0.04

Table 2. Cerebral Circulation & Metabolism in Irritation
Stage of Thiopental anesthetized Dogs.

No	CBF	MABP	CVR	A _{O₂}	Pa _{CO₂}	A-V _{O₂}	CMR _{O₂}	CD _{O₂}	ER _{O₂}	CRQ
17	42.3	130	3.07	12.65	43.6	7.82	3.30	6.03	55	0.94
21	64.9	143	2.20	14.25	48.0	5.64	3.66	8.21	44	1.14
26	57.2	140	2.62	12.16	36.6	6.35	3.63	6.96	52	0.95
27	54.6	145	2.66	14.40	48.3	8.40	4.59	7.86	58	0.94
29	47.6	163	3.42	18.19	40.0	10.02	4.99	8.65	58	0.94
35	41.4	152	3.67	18.76	35.7	10.95	4.53	7.76	58	0.92
37	41.2	176	4.27	22.77	37.2	8.56	3.53	9.36	38	0.95
43	50.5	138	2.74	16.21	37.1	9.17	4.63	8.20	56	0.96
47	55.7	130	2.33	14.08	49.0	9.02	5.02	7.84	64	1.00
53	43.3	163	3.76	18.35	40.0	8.80	3.81	7.95	48	1.07
55	36.7	124	3.38	19.10	41.1	12.14	4.46	7.01	64	0.97
70	31.2	142	4.45	16.29	36.5	8.89	2.77	5.70	49	0.70
Average	47.2 ±6.14	145 ±0.48	3.21 ±0.48	16.43	41.1	8.81 ±1.25	4.08 ±0.46	7.63 ±0.66	53.7 ±4.7	0.96 ±0.07

Table 3. Cerebral Circulation and Metabolism in deeply
Thiopental anesthetized Dogs (C=Control).

No.	CBF	MABP	CVR	A _{O₂}	Pa _{CO₂}	A-V _{O₂}	CMR _{O₂}	CD _{O₂}	ER _{O₂}	CRQ
C 35	41.4	152	3.67	18.76	35.7	10.95	4.52	7.76	58	0.92
36	36.4	138	3.79	18.27	40.1	6.84	2.49	6.64	38	0.92
C 37	41.2	176	4.27	22.77	37.2	8.56	3.53	9.36	38	0.95
38	56.5	158	2.80	22.41	47.5	6.39	3.61	12.63	29	0.90
C 41	71.8	138	1.91	15.92	46.9	7.79	5.59	11.40	49	0.91
42	137.5	93	0.66	13.47	56.2	4.21	5.79	18.43	31	0.73
C 43	50.5	138	2.74	16.21	37.1	9.17	4.63	8.20	56	0.96
44	101.9	126	1.24	13.75	44.8	2.93	2.99	14.00	21	1.34
C 45	56.5	138	2.44	14.41	31.5	8.09	4.57	8.14	56	0.86
46	116.8			3.90	74.0	1.45	1.69	3.61	47	1.65
C 47	55.7	130	2.33	14.08	49.0	9.02	5.02	7.84	64	1.00
48	103.6	80	0.77	14.38	58.1	6.29	6.52	13.80	46	0.78
C 51	73.1	122	1.67	10.20	49.2	4.91	3.59	7.46	46	0.64
52	113.5	112	0.99	9.26	58.7	2.81	3.19	10.51	31	1.10
C 53	43.3	163	3.76	18.35	40.0	8.80	3.81	7.95	48	1.07
54	56.2	150	2.67	18.67	47.9	5.39	3.03	10.51	29	1.02
C 57	49.8	111	2.37	15.10	42.1	6.71	3.34	7.53	44	0.93
58	103.6	126	1.22	13.82	57.5	4.06	4.21	13.39	31	1.15
C 59	52.2	152	2.91	14.44	56.0	7.04	3.67	7.51	49	0.73
60	63.0	157	2.49	15.13	54.5	6.47	4.08	9.56	43	0.69
C 61	50.7	142	2.80	16.86	49.0	6.32	3.20	8.53	38	0.96
62	53.3	134	2.51	15.17	54.5	4.48	2.69	8.10	34	1.22
Average ^C	53.3	142	2.81	16.10	43.9	7.94	4.13	8.33	50	0.90
	85.7	127	1.92	14.38	54.8	4.67	3.68	11.02	35	1.04

らず脳酸素供給量は減少しており、脳酸素消費量もいちじるしい低値を示している。また、No. 36 は脳血流量はわずかながら減少し、脳動静脈血酸素較差の減少に伴ない、脳酸素消費量は約半減した。

3) 同一麻酔深度における連続2回測定

犬の体重は人の $\frac{1}{4}$ に過ぎないが、N₂O 法による測定には最低50cc、種々の検索を加えると100ccに及ぶ採血を行なわなければならない。また、前の実験で麻酔深度と脳循環諸量とが密接な関係を示すことを述べた。それゆえ、同一麻酔条件下で連続2回の測定を行ない、その前後の値を比較した。1回の採血量は約80ccである。その成績は表4のごとくで、平均値では脳血流量・平均動脈血圧・脳血管抵抗および脳動静脈血酸素較差がわずかに2回目は減少した。しかし、その変動は軽度であり、採血の影響を考慮する必要がない。

4) 平均動脈血圧および体位の吟味

表5は股動脈および内頸動脈の血圧をカテーテルで直接測定した値である。本来、脳血管抵抗の算出には内頸動脈圧と脳静脈圧の差を用いなければならない。しかし、内頸動脈圧の測定は手技が複雑で実用的ではなく、容易に測りうる股動脈圧測定が实际的である。両者の圧を比較すると、股動脈圧は内頸動脈圧に比し、約20mmHg 高い。

Table 4. Two successive Measurement of Cerebral Circulation & Metabolism under the same Condition.

No	CBF	MABP	CVR	A-V _O ₂	CRQ	CMR _O ₂
17	42.3	130	3.07	7.82	0.94	3.30
18	43.7	130	2.95	6.90	0.90	3.02
21	64.9	143	2.20	5.64	1.14	3.66
22	50.4	142	2.82	6.53	0.96	3.39
31	68.7	160	2.33	7.80	1.01	5.35
32	63.6	133	2.09	8.69	1.00	5.52
55	36.7	124	3.42	12.14	0.97	4.46
56	38.6	116	3.05	12.66	0.88	4.89
61	50.7	142	2.80	6.32	0.96	3.20
62	53.3	134	2.51	4.49	1.22	2.69
63	36.0	133	3.69	4.04	0.89	1.45
64	37.8	116	3.07	3.48	0.95	1.37
65	86.1	162	1.88	3.72	0.95	3.20
66	79.3	148	1.87	5.11	1.03	4.05
1st Average	55.1	142	2.77	6.86	0.98	3.52
2nd	52.4	131	2.62	6.76	0.99	3.56

Table 5. Difference of Blood Pressure & CVR, measured at A. Femoralis and Carotis int. by direct method.

#	CBF	A. Femoralis		Carotis int.	
		BP	CVR	BP	CVR
81	55.0	107	1.95	96	1.76
82	60.7	122	2.02	100	1.65
84	57.5	136	2.37	110	1.92
85	54.9	145	2.64	120	2.18
86	89.9	158	1.74	138	1.53
87	53.8	146	2.71	120	2.23
88	42.5	105	2.47	90	2.12
Average	59.2	132	2.23	111	1.77

Table 6. Influence of postural Change on Cerebral Circulation and Metabolism.

	CBF	MABP	CVR	A _O ₂	A-V _O ₂	CMR _O ₂	CRQ	Carotis comm. MABP (CVR)
H. 67	64.1	124	1.93	16.01	3.52	2.26	1.12	
up. 68	32.0	140	4.38	16.73	11.53	3.69	0.84	
H. 70	31.2	142	4.45	16.29	8.87	2.77	0.70	133 (4.26)
up. 69	27.2	166	6.10	17.31	9.72	2.64	0.91	132 (4.85)
H. 76	60.8	117	1.93	16.51	5.20	3.16	1.01	111 (1.73)
up. 75	51.3	156	3.04	13.80	5.45	2.80	0.95	130 (2.53)
H. 77	55.9	142	2.58	18.92	7.80	4.37	0.74	140 (2.55)
up. 78	30.7	150	4.89	19.90	10.33	3.17	0.91	115 (3.76)
H. 113	88.1	155	1.76	13.74	1.30	1.14	0.69	140 (1.59)
up. 114	48.5	164	3.36	15.07	4.11	1.99	0.68	120 (2.47)
Average H.	60.0	136	2.53	16.28	5.34	2.74	0.85	131 (2.53)
up.	37.9	155	4.35	16.56	8.23	2.86	0.86	124 (3.40)

H = Horizontal

UP = 45°~90° Head up

それぞれの値からCVRを算出すると、内頸動脈圧による脳血管抵抗は股動脈圧を用いた場合に比し約20%低い値を示す。

表6は体軸を水平位および頭部挙上45°~90°にし、それぞれにおける脳循環諸量を示した。頭部を挙上せしめると股動脈血圧は上昇、総頸動脈血圧は低下、脳血流量はいちじるしく減少し、脳動静脈血酸素較差は増加する。動脈血酸素含量、脳酸素消費量および脳呼吸商には変化がない。4例では総頸動脈血圧をも同時に測定した。頭部挙上時には、原則として股動脈圧は上昇し、総頸動脈圧は下降する。それゆえ、股動脈圧を用いた脳血管抵抗の値は2.53より4.35と上昇するが、総頸動脈圧を用いると2.53より3.40と上昇率が低い。

この成績は、麻酔深度とともに体位、血圧の測定部位および血圧の測定法を明記しなければ、えられた値の比較が無意味であることを示している。さらに、人の成績に比し分散が広い。

IV. 考案

脳循環の実験的研究を行なうため、入手し易い犬を用いて脳血管系の構造を検索したところ、人の静脈系がN₂O法を行なうには全く適した構造でKety & Schmidt法が優れていることを再認識した次第である。犬を対象にしたさい、混合脳静脈血採取法が最も問題になる。著者は、すでに述べた方法で採血しているが、決して完全無欠な混合脳静脈血とは考えず、人を対象にした場合より優れているとはいえない。しかし、カテーテルによる横洞採血が最も侵襲少なく、かつ、脳外血液の混入を避けうる方法と考える。

動物、とくに犬を用いると麻酔下で測定しなければならない。麻酔度第3期I相と思われる状態を標準とし、著者教室青年男子の値とよく似た値がえられた。そのさい、犬では、平均動脈血圧および脳血管抵抗が高く、種属差および測定法の差異を考えている。すなわち、血圧の測定に犬ではカテーテルを用い血管内圧を直接測定している。過去における研究者の値との比較は、麻酔条件の詳しい記載がなく、また、採血部位が異なるため

意義が少ない。しかし、開頭術または頭蓋外採血では脳血流量が少なく、椎骨静脈採血では脳動静脈較差が低いようにみられる。

N₂O法によるThiopental麻酔の脳循環研究は、Himwich¹¹⁾、Wechsler¹²⁾、McCall¹³⁾、および教室真島¹⁸⁾等の報告がある。その成績は必ずしも一致せず、難しい問題であることを暗示している。私の成績は実験がすべて麻酔下で行なわれているので無麻酔と麻酔時の脳循環諸量の差を知ることにはできない。しかし、麻酔進度の違いによる脳循環諸量の変化には興味ある知見がえられた。すなわち、麻酔が醒めかかり興奮期と考えられる表2の成績は、動脈血酸素含量の高値および動脈血炭酸ガス分圧の低値から過呼吸の影響を考えた。Fazekas¹⁵⁾のいうごとく、昏睡時の脳酸素消費量減少は今日の通説であり、教室の浜屋¹⁴⁾も昏睡患者では脳酸素消費量の減少を報告した。私の実験では静注により急速に麻酔度を深めたところ、脳酸素消費量の減少は11例中の6例にしか認められなかった。これに反し、脳動静脈血酸素較差および脳酸素摂取率は全例で減少している。諸家の成績から本剤による影響は、すでにある程度明らかにされている。しかし、私の成績からは単純に結論を述べ難い。すなわち、麻酔により脳呼吸代謝の抑制されることに異議はないが、N₂O法における脳酸素消費量減少を最も重視する考えには賛成し難い。このさい、Wechsler¹²⁾の指摘した化学調節による脳血流量の変化も重要な因子と考えられる。私の成績からは、Thiopental静脈麻酔時における脳循環諸量の変動を次のごとく解釈したい。まず、脳血流量の増減は動脈血酸素含量あるいは炭酸ガス分圧などの呼吸性化学因子の影響が最も大きいように思える。Thiopental投与による脳細胞呼吸代謝の抑制は脳酸素摂取率低下として現われ、そのさい、動脈血酸素含量の増加がなければ脳動静脈血酸素較差は、当然減少する。しかし、脳血流量の増加を伴う場合には、たとえ脳酸素摂取率の低下があつても、脳全体を平均した値で表わされる脳酸素消費量は変化

のないことが考えられる。しかし、呼吸の悪化で動脈血酸素含量がいちじるしく減少すれば、脳血流量が多くとも脳酸素供給量は少なくなり、脳酸素消費量は減少を示す。すなわち、いちじるしい動脈血酸素含量増加のない場合、脳酸素消費量の低下は脳酸素供給量減少時に認められる。事実、私の成績中脳血流量の減少した例および動脈血酸素含量のいちじるしく低下した例には、脳酸素消費量の減少がみられた。Thiopental の静脈麻酔では、一次的な脳細胞代謝障害と二次的な脳循環諸量の変化の組合せが、見掛けの測定値として表わされているものと考えられる。

同一麻酔下連続2回測定は、成績にみられるごとく、実地上変化なしと考えてさしつかえない。また、股動脈血圧は内頸動脈圧より高いことを示し、内頸動脈圧を用いて脳血管抵抗を算出すれば健康青年男子の値に近くなる。体位と脳循環諸量の関係は、人における Schenkin¹⁶⁾の頭部挙上20°および犬を用いた藤井の15°挙上はいずれも脳循環諸量の不変を報告し、また、Scheinberg¹⁷⁾は立位における脳血流量の減少を報じている。私の成績は45°以上の頭部挙上で脳血流量の減少を認め、体位による脳血流量の増減は循環特性に基づくところ大と考える。

これらの実験により、脳循環の実験的研究に犬を用いる道を開いた。解剖学的に脳血管構造には種々難点のあることは否定できず、混合脳静脈血採取に工夫を要した理由である。さらには、麻酔条件により脳循環諸量の変動することから同一麻酔深度でなければ、その成績を論ずることが出来ない。脳循環研究における動物実験の位置は、ここに述べた死に近い深麻酔時測定のごとき人体では行ないえない実験に大きな意義が存すると思われる。

V. 総括および結論

N₂O 法による脳循環測定を動物に応用する目的で、犬を対象に選び、脳血管構造より測定法を案出し、その方法を用いて種々検索を行なった。

1) 犬の静脈系は人と異なり内頸静脈球に相当

する部位はない。脳静脈洞は細く、若干の脳外血液混入は避けられない。横洞上下脚分岐部は脳血を多く含み、かつ、脳外血液混入の危険性がない。比較的優れた脳混合静脈血は、外頸静脈より側頭孔を経てカテーテルを横洞に挿入、横洞上下脚分岐部にて採取するのが望ましい。

2) 測定はすべて Thiopental 麻酔下に行ない、第3期I相の値を標準値とした。健康青年男子の値に比し、平均動脈血圧および脳血管抵抗が高値を示すほか、大差がない。ほとんど覚醒せしめると、脳血流量・脳酸素供給量の減少、平均動脈血圧・脳血管抵抗・脳動静脈血酸素較差・脳酸素摂取率は増加する。このさい、過呼吸による動脈血酸素含量の増加および動脈血炭酸ガス分圧の低下の影響が大きいと考える。深麻酔時には脳酸素摂取率および脳動静脈血酸素較差が明らかに減少する。脳代謝障害による二次的な呼吸障害を介し、脳血流量が変動、一次的な脳代謝障害と二次的な脳循環諸量の変化が測定値としてえられると考える。脳酸素消費量の減少は脳酸素供給量の少ない場合著明で、犬の Thiopental 静脈麻酔による死は、脳酸素供給量の不足が大きい役割を占めると推測する。

3) 同一麻酔条件下の連続2回測定は脳循環諸量にほとんど変動をみない。ゆえに、実験成績の検討にさいし、麻酔条件が同一である場合、負荷前後の値を比較しうる。股動脈圧は内頸動脈圧に比して高い。体軸を45°以上頭部挙上せしめると、明らかに脳血流量は減少した。

4) 脳循環研究に犬を用い、実験的研究を行なうことの可能性を示したが、麻酔下で行なわねばならず、かつ、混合脳静脈血採取にさいし難点の見出されるのが欠点である。それゆえ、脳循環研究における動物実験の価値は、人では施行不可能な研究を行なうところに意義があり、かつ、そのような実験を行なうに止めるべきである。

(本論文の要旨は、第3回循環器学会関東地方会、第21回循環器学会総会で発表した。)

主要文献

- 1) Kety, S.S. and Schmidt, C.F.: *J. Clin. Invest.* 27 : 476, 1948. — 2) 相沢豊三 : 脳循環の諸問題, 金原出版, 東京, 1956, 他. — 3) Page, W.R., Germann, W.J., and Nims, L.F.: *Yale J. Biol. ac. med.* 23 : 462, 1951. — 4) Frowein, R.A., Nirsch, H., Kayser, D. und Krenkel, W.: *Arch. exper. Path. und Pharmacol.*, 226 : 62, 1955. — 5) Thiesen, J.: *Klin. Wochenschrift.* 34 : 913, 1956. — 6) Kimoto, S. and Hayashi, S.: *Jap. Circul. J.* 20 : 312, 1956. — 7) 藤井徳蔵 : 麻酔, 5 : 225, 1956. — 8) Ellenberger, W. und Baum, H.: *Systematische und topographische Anatomie des Hundes.* 1891. — 9) 八田稠 : 医学研究, 10 : 1087, 1303, 1936. — 10) 広田耕作 : 京都医学誌, 24 : 599, 1927. — 11) Himwich, W.A., Homburger, E., Maresca, R., and Himurich, H. E.: *Am. J. Psychiat.*, 103 : 689, 1946/47. — 12) Wechsler, R.L., Dripps, R.D., and Kety, S.S.: *Anesthesiology.* 12 : 308, 1951. — 13) McCall, M.H., and Taylor, H.W.: *J.A.M.A.*, 149 : 51, 1952. — 14) 浜屋昌一 : 精神経誌, 60 : 406, 1957. — 15) Fazekas, J.F., and Bessmann, A.N., *Am. J. Med.*, 15 : 804, 1953. — 16) Schenkin, H.A.: *Am. J. Med. Sc.*, 216 : 714, 1948. — 17) Scheinberg, P. and Stead, E.A.: *J. Clin. Invest.*, 28 : 1163, 1949. — 18) 真島恵吉, 佐藤三樹雄, 阿部換 : 慶応医学, 31, 443, 1954.