虚血脳への血流増加法に関する実験的研究 (第1報)

—炭酸ガス吸入の効果—

中川 翼・Y. Lucas Yamamoto*・Ernest Meyer*
Charles P. Hodge*・William Feindel*

A Study of Method for Enhancement of Perfusion Flow in Experimental Cerebral Ischemia

—Part 1 Effects of Hypercapnia—

YOKU NAKAGAWA, Y. LUCAS YAMAMOTO,* ERNEST MEYER,*
CHARLES P. HODGE* and WILLIAM FEINDEL*

Department of Neurosurgery, Hokkaido University

**The William Cone Laboratory for Neurosurgical Research, Montreal
Neurological Institute and McGill University*

Summary

In the acute stage of selected cerebrovascular occlusive disease, it is essential to prevent the irreversible neuronal changes caused by ischemic insult by restoring decreased cerebral blood flow through appropriate methods. As an active and non-surgical method for enhancement of perfusion flow, carbon dioxide, which is a potent cerebral vasodilator without reduction of systemic blood pressure in the intact brain tissue, has been considered. However, in spite of the numerous investigations done in the last decade, its effectiveness on the increase of cerebral blood flow into ischemic areas still remains controversial.

Therefore, the present study was undertaken to re-evaluate an effectiveness of carbon dioxide on microregional cerebral blood flow (rCBF) in areas of ischemia which was produced by occlusion of the canine middle cerebral artery, by means of beta-emitting ^{86}Kr and gamma-emitting ^{133}Xe clearance techniques, fluorescein angiography and measurement of diameters of arteries. Between 45 and 55 mmHg of arterial carbon dioxide pressure (PaCO_2), rCBF measured with ^{86}Kr and ^{133}Xe clearances increased significantly. This was confirmed also by fluorescein angiography. However, when PaCO_2 was elevated above 55 mmHg, there was a remarkable dissociation in the rCBF values from both isotopes. The cortical blood flow values measured by ^{86}Kr clearance method decreased and conversely, the global miniregional blood flow values measured by ^{133}Xe continued to increase. Arteries of less than 50μ in diameter, in the areas of ischemia, dilated significantly during hypercapnia.

At a PaCO_2 above 65 mmHg, progressive subpial hemorrhage and extravasation of dye were observed as side effects of hypercapnia. Finally, the authors conclude that PaCO_2 between 45 and 55 mmHg is beneficial in enhancement of perfusion flow in areas of ischemia.

Key words: cerebral ischemia, cerebral blood flow, ^{86}Kr and ^{133}Xe clearances, fluorescein angiography, carbon dioxide

北海道大学脳神経外科

*モントリオール神経学研究所

〔連絡先：〒060 札幌市北区北15条西7丁目，北海道大学脳神経外科，中川 翼〕

1978年5月24日 受稿

I はじめに

脳血管閉塞性病変により招来された脱落神経症状の予後は、神経細胞に不可逆的変化をきたさない急性期にいかにも有効な治療法がなされるかにかかっている。これら急性期の症例の中には、適切な方法により、減少した脳血流量を増加させることが必須である症例も、当然含まれているにちがいない¹⁾²⁾³⁾。これら減少した灌流血流量を増加させる有力な方法の一つとして、血圧を低下させずに正常脳の脳血管を拡張させることで知られる⁷⁾¹⁰⁾²⁵⁾炭酸ガス (CO_2) の応用が過去10年来注目されているが、いまだ定まった結論に至っていない⁶⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁷⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾。その理由として、 CO_2 の脳血流量増加効果の判定にあたり、 CO_2 吸入の脳虚血に対する影響と、すでに硬塞に陥った脳組織への影響を同一レベルで論じていること、どの程度血流量の減少している虚血脳に対して CO_2 負荷実験をしているかの問題、脳血流量測定方法に用いている検出器の精度や使用している核種の問題等、いまだ未解決な点が少なくないことが挙げられる。

したがって著者等は、 ^{86}Kr (β 線)、 ^{133}Xe (γ 線) の両核種を resolving time が $0.5 \sim 1.0 \mu\text{sec}$. という精度の良い semiconductor detector³³⁾ で検出することにより、中大脳動脈閉塞後に生じたいまだ硬塞を呈していない虚血脳の血流改善に、 CO_2 が有益か否かを検討するために本研究を行った。

I 方 法

1. 一般的事項

体重 $19 \sim 24\text{kg}$ の15匹の雑種成犬 (8例: 中大脳動脈閉塞例, 7例: 非閉塞例) を用いた。麻酔は経静脈的に pentobarbital を 25 mg/kg 投与し、適宜 $25 \sim 50 \text{ mg}$ 追加した。呼吸は気管内挿管後調節呼吸下で管理し、適宜筋弛緩剤 (flaxedil) を使用した。また大腿動脈にカニューレを挿入し、持続的体血圧測定、血液ガス分析 (CO_2 , O_2 pH) に供した。炭酸ガス分圧 (PaCO_2) の上昇は、5, 10, 25% CO_2 と残りのガスが O_2 より成る混合ガスを適宜吸入させ、呼吸数、呼吸量を調節することにより目的の PaCO_2 レベルを得るようにした。 ^{86}Kr , ^{133}Xe および fluorescein を注入するためカテーテルを左舌動脈に挿入し、その先端が外頸動脈の本幹との分岐部に達するようにした。うち2匹では、別のカテーテルを左腋窩動脈の枝を通して左椎骨動脈の起始部近くの左鎖骨下動脈に挿入した。

頭部を固定後左大腦半球を広範囲に骨切除し、硬膜を

切開した後 saran wrap で脳表を防禦した。また実験中、頻回に 36°C に保温した Elliot 液を脳表に注ぎ乾燥を防いだ。

2. 中大脳動脈閉塞方法

8匹では、左側の広範囲な骨切除を利用し、脳組織を損傷させぬように中大脳動脈の近位部を露出、拡大鏡下にて Mayfield の小クリップで閉塞した。また近位部にて分枝のある例では、1~2個のクリップを追加使用した。中大脳動脈の閉塞が確実に行われていたかの確認は、動脈閉塞後の fluorescein angiogram で行った。なお剖検脳の観察では、閉塞されていた部分は左中大脳動脈の起始部より外側へ 1.3 cm の所であり、左前頭葉の底部を主に血液供給している小動脈の血流は全例において保たれていた。

3. Fluorescein angiography

1% の sodium fluorescein 液 1.6 cc を左舌動脈に挿入したカテーテルを通して急速に注入し、直後より、1秒3~5枚の写真撮影を色素が静脈相から消失するまで行った。詳細は Feindel, et al.⁶⁾ の既報の論文を参照されたい。検査は中大脳動脈閉塞前、閉塞後に合計4~5回行い、中大脳動脈が閉塞されているかの確認、および動脈閉塞後の側副血行増加の有無の評価に用いた。虚血部への後大脳動脈領域からの側副血行の観察の際には、鎖骨下動脈に挿入したカテーテルを通して1% fluorescein 溶液を 3 cc 注入した。脳表の動脈、毛細血管、静脈における fluorescein 溶液の循環時間は、溶液注入と同時に作動したコンピューターに記録される写真撮影時間より計算した。また CO_2 負荷時の血管外よりの色素の漏出は、35倍の低倍率にて顕微鏡下に検討した。

4. 脳表動脈直径の測定

実験中、fluorescein angiogram 施行時には、常に脳表のカラースライドを実物大にて撮影した³³⁾。各スライドより5~9カ所の脳表部位を選び、1カ所4~9個の辺縁の鮮明な脳表動脈の直径を、100倍に拡大した顕微鏡下で測定した。この際接眼レンズに micrometer を装着し、実測値を算出した。またこのカラースライドを利用して、軟膜下出血や red vein⁴⁾ の有無を35倍の低倍率下にて顕微鏡で観察した。

5. 局所血脳流量の測定

外径が 3.8 mm で、lithium drifted silicon の semiconductor detector 4個を、露出脳を覆う saran wrap 上に置いた後、 3 cc の生理的食塩水に溶解した $8 \sim 13 \text{ mci}$ の ^{86}Kr あるいは ^{133}Xe を左舌動脈に挿入したカテーテルを通して急速に注入し、各々局所皮質血流量、局所脳血流量の測定に供した。各々の検出器より得られた記録は、

on line computer system (PDP-12) を通してモニターし、血流量は、clearance curve を stochastic analysis (Zieler)³⁷⁾の改良法 (Yamamoto)¹⁴⁾³⁸⁾を用い、コンピューターにより算定した。

670 KeV の β 線を発する ^{85}Kr の測定に際しての著者らの semiconductor detector の depth sensitivity は 2.5 mm 以内にあることから、 ^{85}Kr clearance 法は大脳皮質の血流量を反映しているといえる (イヌの皮質の厚さは 2.0~2.5 mm). 他方 81 Ke の γ 線を発する ^{133}Xe の point source が水中にあったとすると、10 % の isoresponse curve は検出器より 8 mm の深さで、かつ検出器の中心部より 7 mm 側方に広がっている。したがって ^{133}Xe clearance 法で得られた値は、白質の深部および近傍の脳回の血流量も含んでいることになる。

6. 剖検脳の観察

死後脳を10%ホルマリン溶液中にて固定後、5~6 mm 間隔で冠状断切片を作り、肉眼的に観察した。また中大脳動脈閉塞例 8 例中 4 例の冠状断切片は H-E 染色し、光顕的にも調べた。

Ⅲ 成 績

Fluorescein 溶液を左中大脳動脈閉塞後左舌動脈より注入した際、 PaCO_2 が 40 mmHg 前後では、血液は逆行性に主に前大脳動脈の領域より流入する (Fig. 1 a, A). 他方 fluorescein 溶液を左腋窩動脈より注入すると、逆行性の血液流入は、左舌動脈の注入時に比べて 2.3~2.5 秒遅れて後大脳動脈領域より現れる (Fig. 1 a, B). 本研究では、中大脳動脈閉塞犬 8 匹中 6 匹において、fluorescein およびアイソトープの注入を左舌動脈を通してのみ行ったので、閉塞された中大脳動脈領域を次のように分類、

Lingual Artery Injection

Axillary Artery Injection

rCBF With ^{85}Kr

Detector No.	F/ λ	→	F/ λ
1	0.000	→	0.451
2	1.385	→	0.000
3	0.614	→	0.000
4	1.328	→	1.033

After Occlusion of Middle Cerebral Artery PaCO₂: 40 mmHg, MSAP: 150 mmHg

Fig. 1b Schematic diagram of Fig. 1a. Area 1 is defined as an area showing more filling of dye and conversely, Area 2 represents an area of less filling by the retrograde collateral flow from the anterior cerebral artery following injection through the lingual artery. F and O indicate Frontal and Occipital, respectively and MSAP represents mean systemic arterial pressure. As to the rCBF with ^{85}Kr , see text.

Fig. 1a Fluorescein angiogram after occlusion of middle cerebral artery following injection of dye from different arteries. Anterior portion of brain fills with dye injected through the lingual artery (A), while dye injected through the axillary artery fills its posterior portion (B). Numbers marked in the right lower corner of each photograph represent the time interval, expressed in seconds, from injection of dye.

検討した。すなわち、前大脳動脈領域からの逆行性の側副血行により、良好な充盈を示す領域を Area 1、ごく軽度の充盈あるいは充盈の見られない領域を Area 2 とした (Fig. 1 b)。なお Fig. 1 b 下段に舌動脈あるいは、腋窩動脈より ^{85}Kr を注入した際の脳血流量率 (F/λ) を示してある。脳血流量率 (Blood Flow Rate, F/λ; flow, λ: partition coefficient) のもつ意味については著者の 1 人, Yamamoto ら⁸²⁾⁸⁴⁾によりすでに報告済みである。F/λ が 0.000 の箇所があるが、これは目的とする脳組織にその注入系路を通してアイソトープが検出器で count できるほど到達しなかったためと考えられる。なぜならば、たとえば Detector No. 1 の部位の F/λ は、舌動脈よりアイソトープを注入した際 0.000 であるが、腋窩動脈より注入した場合には 0.451 であったからである。つまりこの箇所への逆行性の血液流入源は、後大脳動脈であることを意味していよう。したがって、コンピューターにより F/λ の計算値が 0.000 を示した場合には、それを除外して検討した。舌動脈よりのアイソトープの注入により F/λ が 0.000 の値を示したのは、中大脳動脈閉塞後で、かつまた ^{85}Kr 注入時、Area 2 においてのみであった。

1. 局所脳血流量(rCBF)の変動 (Fig. 2 ~ 4, Table 1, 2)

中大脳動脈閉塞前と閉塞後 30 ~ 50 分後に、normocapnia 下に局所脳血流量測定を ^{85}Kr および ^{133}Xe clearance 法にて行った。動脈閉塞後、 ^{85}Kr による皮質血流

量は Area 1 で 35.3%、Area 2 で 46.7%、平均で 42.3% の減少を示した (Fig. 2)。一方 ^{133}Xe による脳血流量は、Area 1 で 12.1%、Area 2 で 21.8%、平均で 18.5% の減少であった (Fig. 3)。つまり著者らは、 ^{85}Kr 皮質血流量で 42.3%、 ^{133}Xe 脳血流量で 18.5% の減少を示した虚血脳モデルを用い、以下のごとく CO_2 負荷実験を行った。

動脈閉塞後、normocapnia で血流量を測定した後、 CO_2 吸入を開始し、 PaCO_2 上昇時における rCBF の変動を調べた。

Fig 4 には、 ^{85}Kr および ^{133}Xe による血流量の変動を PaCO_2 と相関させてまとめている。この図より明らかなのは、 PaCO_2 が 45 ~ 55 mmHg 時には、 ^{133}Xe および ^{85}Kr 血流量値は PaCO_2 40 mmHg 時の値に比べ各々、 $17.3 \pm 3.0 (\text{S.E.})\%$ 、 $30.9 \pm 8.1\%$ の有意な増加を示している点である。このことは、この範囲の PaCO_2 は虚血部位に側副血行を増加させる上に明らかに有益であることを示していよう。他方 PaCO_2 がこのレベル以上に上昇すると、各々のアイソトープにより測定した rCBF が異なった経過をとっていることはきわめて興味深い。なお、Area 1, Area 2 による差はみられなかった。

Fig. 5 には、一例の fluorescein angiogram を示してある。Fluorescein の充盈は、 PaCO_2 が 50 mmHg (C) 時には、 PaCO_2 が 40 mmHg (B)、あるいは 75 mmHg (D) 時より明らかに良好である。なお (A) は中大脳動脈閉

Fig. 2 Graph showing degree of reduction of cortical blood flow measured with ^{85}Kr clearance method following occlusion of middle cerebral artery. "n" indicates number of examined cortical areas.

Fig. 3 Graph showing reduction of global miniregional cerebral blood flow measured with ^{133}Xe clearance technique following clipping. "n" represents number of examined areas.

Fig. 4 Graph comparing rCBF as measured by ^{85}Kr and ^{133}Xe clearance methods after occlusion. This figure clearly shows an increase of rCBF as measured by ^{85}Kr as well as by ^{133}Xe at PaCO_2 of 50 mmHg.

塞前の angiogram である。

Table 1 は、中大脳動脈閉塞例、非閉塞例の ^{85}Kr clearance 法による皮質血流量の変動を PaCO_2 40 mmHg

時の値に比べ、%で示している。 PaCO_2 が 50 mmHg 前後では、動脈閉塞例、非閉塞例にかかわらず、rCBF は有意に上昇し、両者間に有意の差はなかった。しかし 65~100 mmHg では、閉塞例は非閉塞例と比べて有意に低い変動値を示した。

Table 2 は、中大脳動脈閉塞例、非閉塞例の ^{133}Xe clearance 法による脳血流量の変動を PaCO_2 40 mmHg 時の値に比べ、%で示している。両群とも、 PaCO_2 の上昇とともに rCBF は有意に増加していた。しかし興味深いことは、その上昇の程度は非閉塞例において有意に大きかった。なお実験を通して、normocapnia 時の PaO_2 の Mean ± S.E. は、122.5 ± 10.1 mmHg, hypercapnia の時のそれは 345.9 ± 15.5 mmHg であり、動脈血中の O_2 分圧は正常値以上に保たれていた。

2. 脳表動脈直径の変動 (Table 3)

結局直径 30~560 μ の 407 動脈を対象とし、 PaCO_2 の各レベルにて動脈直径を計し、519 回測定した。そのまとめを Table 3 に示す。中大脳動脈閉塞後、直径 30~50 μ 以下の動脈は 17.6 ± 2.3 (S.E.) %, 50~100 μ の動脈は 18.8 ± 2.5 %, 100~200 μ の動脈は 8.0 ± 1.8 %, 200 μ 以上の動脈は 7.2 ± 1.7 % 拡大していた (すべて P < 0.001 で有意の拡大)。しかし、hypercapnia による反応は動脈の太さにより異なっていた。つまり、直径 50 μ 以下の動脈は進行性に有意に増加し、50~100 μ の動脈では hypercapnia による反応はほとんどなかった。逆に

Fig. 5 Dog 75 ~ 56. Photographs of fluorescein angiograms following lingual artery injection. Numbers marked in the right lower corner of each photograph represents the time interval, expressed in seconds, from injection of dye

- Fluorescein angiogram before occlusion of middle cerebral artery ($\text{PaCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$). Normal filling of dye in the epicerebral vessels is illustrated.
- Fluorescein angiogram 30 mins. after occlusion. Area of lesser filling (Area 2) is clearly demarcated on fluorescein angiogram ($\text{PaCO}_2 = 50 \text{ mmHg}$).
- At 2 hours 10 mins. after occlusion with 5% CO_2 inhalation ($\text{PaCO}_2 = 50 \text{ mmHg}$). Area 2 now fills with dye.
- At 3 hours 40 mins. after occlusion with 10% CO_2 inhalation ($\text{PaCO}_2 = 75 \text{ mmHg}$). There is less filling of dye in the whole area as compared to C.

100 μ 以上の動脈では、 PaCO_2 50 mmHg 前後で 2 ~ 6 %収縮していた。

3. Fluorescein dye の循環時間 (Fig. 6)

Dye を舌動脈より注入した後、直径100~400 μ の動脈に dye が出現するまでの時間、毛細血管へ dye が充盈するまでの時間、100~200 μ の静脈より dye が消失していくまでの時間は PaCO_2 が70~80 mmHg 以上で、動脈閉塞群では明らかに延長していた。

4. 血液および色素の血管外漏出

PaCO_2 の各レベルで、どの程度で血液および fluorescein の血管外漏出がみられるかを35倍率の顕微鏡下

にて検索した。その結果 PaCO_2 が65 mmHg 以下では血液や色素の漏出は見られなかったが、 PaCO_2 がこのレベルより上昇すると血管外漏出の頻度は徐々に増加していた。なお漏出の部位は、毛細血管、小静脈周辺が主体であり、また Area 1 の上矢状静脈洞近傍に特に強く認められた。Red vein 現象⁹⁾ は非閉塞例の PaCO_2 75 mmHg 以上に認められたが、閉塞例ではみられなかった。

5. 剖検脳の観察

動脈閉塞犬 8 匹は閉塞後約 4 時間後に、また動脈非閉塞犬 7 匹も実験終了後 pentobarbital の静脈内投与によ

Table 1 Table showing comparison of cortical blood flow as measured by ⁸⁵Kr, with and without occlusion of the middle cerebral artery. There is a significant difference in rCBF at the 70 and 100 mmHg levels of each group. The rCBF values are expressed as a percent change compared to normocapnia after occlusion of the middle cerebral artery.

	Mean PaCO ₂ (Torr)		
	50	70	100
Without arterial occlusion	+15.7 ± 5.0% (n = 28) ns 	+40.2 ± 8.6% (17) P < 0.01 	+50.2 ± 15.6% (14) P < 0.001
With arterial occlusion	+30.9 ± 8.1% (n = 9)	+5.5 ± 5.8% (29)	-13.6 ± 7.1% (14)
Mean ± S.E. (n)			

Table 2 Table showing comparison of global miniregional cerebral blood flow as measured by ¹³³Xe, with and without arterial occlusion. Values of both groups increase steadily in response to elevation of PaCO₂ with a significantly higher response without occlusion at each level of PaCO₂. The rCBF values are expressed as a percent change compared to normocapnia after occlusion of the middle cerebral artery.

	Mean PaCO ₂ (Torr)		
	50	70	100
Without arterial occlusion	+36.9 ± 4.0% (n = 34) P < 0.001 	+119.5 ± 13.7% (25) P < 0.05 	+189.5 ± 18.7% (17) P < 0.001
With arterial occlusion	+17.3 ± 3.0% (n = 12)	+83.8 ± 5.0% (36)	+136.6 ± 6.0% (16)
Mean ± S.E. (n)			

り sacrifice された。固定脳の肉眼的観察では、閉塞例、非閉塞例によらず、脳実質内出血を示した例は1例もみられなかった。また H-E 染色にて検討した閉塞例4例でも脳実質内出血はなく、また神経細胞に明らかな虚血性病変は認められなかった¹²⁾²⁶⁾。

IV 考 按

Kety, Schmidt (1948)¹⁷⁾による笑気を用いた脳血流量測定法の紹介以来、inert gas を用いた clearance 法は脳血流量の定量的測定として広く受け入れられており、

過去10数年の間に、種々の放射性同位元素を用いた脳血流測定法が動物実験³⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾²⁷⁾³⁰⁾³²⁾ および臨床例⁵⁾¹⁵⁾²²⁾²⁴⁾³¹⁾³⁵⁾³⁸⁾で報告されている。

1. 動物実験成績

著者の1人 Yamamoto ら³²⁾は先に¹³³Xe clearance 法を用い、検討した PaCO₂ 85 mmHg までの hypercapnia は、境界領域や正常の領域のみでなく虚血領域の rCBF をも増加させること、また PaCO₂ が23 mmHg までの hypocapnia は虚血部位の rCBF をも減少させることを報告した。Smith, et al.²⁷⁾, Teasdale, et al.³⁰⁾ も同様

Table 3 Table showing change in diameter of arteries, during hypercapnia, following occlusion. The values are expressed as a percent change compared to normocapnia before occlusion of middle cerebral artery.

Diameter	Mean PaCO ₂ (mmHg)					
	40	50	60	72	82	100
≤ 50 μ	17.6 ± 2.3 (132) ^a	21.6 ± 3.6 (72) ^a	24.7 ± 2.4 (89) ^a		40.5 ± 4.5 (40) ^a	38.4 ± 4.6 (39) ^a
≤ 100 μ	18.8 ± 2.5 (96) ^a	13.1 ± 3.8 (43) ^a	16.4 ± 3.3 (25) ^a	15.1 ± 3.1 (49) ^a	15.5 ± 3.7 (30) ^a	15.3 ± 3.8 (30) ^a
≤ 200 μ	8.0 ± 1.8 (112) ^a	-2.1 ± 2.4 (64)	-0.4 ± 2.9 (26)	7.3 ± 3.0 (44) ^b	5.7 ± 3.6 (30)	2.1 ± 4.1 (32)
> 200 μ	7.2 ± 1.7 (67) ^a	-6.3 ± 2.5 (29) ^b	0.7 ± 1.5 (17)	3.3 ± 2.6 (34)		5.6 ± 5.9 (12)

^ap < 0.001 ^bp < 0.05

Mean ± S.E. (n)
(%)

Fig. 6 Graph showing comparison of circulation time of dye in epicerebral vessels of Area 1, with and without clipping of middle cerebral artery.

の成績を発表している。

しかしすでに述べたごとく、81 KeV の γ 線を発する ^{133}Xe の point source が水中にあったとすると、10% の isoresponse curve は検出器より 8 mm の深さで、かつ検出器の中心部より 7 mm 両側方に広がっている。したがって ^{133}Xe を使用すると、虚血部のみならず非虚血部の

rCBF も検出する可能性が十分に考えられる。検出器を閉塞された中大脳動脈領域の脳表に置いたにもかかわらず、hypercapnia 時の rCBF が進行性に増加した Fig. 4 Table 2 は、この事実を明瞭に示しているといえよう。

したがって、透過力がわずか 2.5 mm の β 線を用いた ^{86}Kr clearance 法は、虚血部の血流量測定方法としてはるかにすぐれている。Waltz³¹⁾ は ^{86}Kr を使い、ネコの中大脳動脈閉塞後 1 日以内と 5 日以上グループの hypercapnia に対する rCBF の反応をみた。その結果、前者では hypercapnia に対する rCBF 増加はなく、後者では rCBF 増加が認められたという。その後 Hanson, et al.⁹⁾ は、リスザルの中大脳動脈閉塞急性例で、PaCO₂ が 60 mmHg に増加しても PaCO₂ が 40 mmHg 時と比べて rCBF の増加はなかったと述べている。しかしここで留意すべきことは、Waltz³¹⁾, Hanson, et al.⁹⁾ とも検出器として Geiger Muller counter を用いていること、また Hanson, et al. では、PaCO₂ 40 mmHg と 60 mmHg で rCBF 測定を行っているが、40 mmHg と 60 mmHg 間の値では検討していないことである。Geiger Muller counter は resolving time が 200~500 μsec . であるので、clearance curve の初期相でかなりの count loss を生じ、ために実際より低い血流量値を算出する結果になる可能性がある。

著者らの用いた semiconductor detector の resolving time は 0.5~1.0 sec. と非常に短いので、特に流量の多い皮質血流量を測定するのに適している。その結果、PaCO₂ 45~55 mmHg では虚血部の皮質血流量も有意

に増加することを確認した (Fig. 4, Table 1).

他方、この PaCO_2 のレベルを越えると皮質血流量が減少する理由として、血液成分の血管外漏出が重要であると考えられ²⁾²⁸⁾²⁹⁾、また、hypercapnia 時の脳血管拡張による脳容積増大も関与してこよう。興味深いことは、軟膜下出血の存在した例においても脳実質内出血はまったくみられなかったことである。その理由として、脳実質内血管は脳実質により防禦されているため、破綻しにくいと推定された。

著者らの実験における一つの矛盾点は、直径30~50 μ の脳表動脈が PaCO_2 が 80 mmHg になるまで拡大し続けた (Table 3) にもかかわらず、皮質血流量は PaCO_2 が60~65 mmHg を越えると減少を始めた点である。それに対する一つの可能性として、動脈直径の測定は軟膜下出血の認められない領域でなされたことによるのかもしれない。

2. 臨床成績

^{85}Kr はその短い透過力のため頭蓋外検出は不可能であり、臨床的には ^{133}Xe clearance 法による報告がいまだ主流をなしている⁸⁾¹⁵⁾²²⁾²⁴⁾。この中では、McHenry, et al.²²⁾ の多数例の脳血管閉塞症例における検討が群を抜く。彼らは PaCO_2 が平均24%の上昇で、非虚血部位では35%、虚血部位では29%、rCBF は増加したと述べた。つまり、虚血部、非虚血部に関係なく hypercapnia で rCBF が増加すること、また、その増加の程度は非虚血部に大きかったことを示し、 CO_2 負荷時虚血部位で rCBF が減少するという paradoxical response に対して否定的見解をとっている。Table 2 に示した脳表より測定した ^{133}Xe clearance 法による著者らの成績は、McHenry, et al. の成績ときわめて良く一致していた。

V 結 語

1. イヌを用い、中大脳動脈閉塞後の虚血脳への血流増加に対して hypercapnia が有効か否かを調べた。

2. その結果、 ^{85}Kr (β 線)による皮質血流量、 ^{133}Xe (γ 線)による脳血流量とも、 PaCO_2 が45~55 mmHg で有意に増加した。Fluorescein angiogram の所見もこれを支持していた。

3. 以上より、 PaCO_2 45~55 mmHg は、虚血脳に側副血行を増加させる上に明らかに有益であると結論した。

謝辞：つぎの諸氏に感謝する。

Mr. G. Lootus, Mrs. A. Duszczyszyn, Mrs. J. Tekenos,

Miss J. Lynch, Miss P. O'Reilly, Miss J. Little, Mr. N. Robbins, Mr. M. Arts, Mr. J. Gilbert, Mrs. M. Hartell, Mrs. S. Vivian

また、都留美都雄教授はじめ北大脳神経外科諸先生の御援助に感謝する。

なお、本研究は Medical Research Council of Canada, Cone Memorial Fund of the Montreal Neurological Institute McGill Univ., Canada の援助を受けた。

本論文の要旨は第36回日本脳神経外科学会総会 (1977年10月大阪) ならびに第3回日本脳卒中学会総会 (1978年6月秋田) で発表した。

文 献

- 1) BRANSTON, N. M., SYMON, L., CROCKARD, H. A. & PASZTOR, E.: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the balloon. *Exp Neurol* 45: 195-208, 1974
- 2) CUTLER, R. W. P. & BARLOW, C. F.: The effect of hypercapnia on brain permeability to protein. *Arch Neurol* 14: 54-63, 1966
- 3) DONLEY, R. B., SUNDT, T. M., ANDERSON, R. E. & SHARBROUGH, F. W.: Blood flow measurement and "look though" artifact in focal cerebral ischemia. *Stroke* 6: 121-131, 1975
- 4) FEINDEL, W. & PEROT, P.: Red cerebral veins—a report on arteriovenous shunts in tumors and cerebral scars—. *J Neurosurg* 22: 315-325, 1965
- 5) FEINDEL, W., YAMAMOTO, Y. L. & HODGE, C. P.: Intracarotid fluorescein angiography: A new method for examination of the epicerebral circulation in man. *Can Med Assoc J* 96: 1-7, 1967
- 6) FIESCHI, C., AGNOLI, A., BATTISTINE, N., BOZZAO, L. & PRENCIPE, M.: Derangement of regional cerebral blood flow and its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology* 18: 1166-1179, 1968
- 7) GOTOH, F., MURAMATSU, F., FUKUUCHI, Y. & AMANO, T.: Dual control of cerebral circulation. Separate sites of action in vascular tree in autoregulation and chemical control. *Stroke* 4 (abst): 327, 1973
- 8) GYGAX, P., EMMENEGGER, H. & STOSSECK, K.: Quantitative determination of cortical microflow and EEG in graded hypercapnia. *Stroke* 4 (abst): 360-361, 1973
- 9) HANSON, E. J., JR., ANDERSON, R. E. & SUNDT, T. M., JR.: Comparison of ^{85}Kr and ^{133}Xe cerebral blood flow measurement before, during

- and following focal, incomplete ischemia in squirrel monkey. *Cin Res* 36: 18-26, 1975
- 10) HARPER, A. M., GLASS, H. I. & GLOVER, M. M.: Measurement of blood flow in the cerebral cortex of dogs by the clearance of Krypton-85. *Scot Med J* 6: 12-17, 1961
 - 11) HARPER, A. M. & GLASS, H. I.: Effects of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low blood pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28: 449-452, 1965
 - 12) HEILBRUN, M. P. & GOLDBERY, S.: Steady potential and pathologic correlates of cerebrovascular occlusion of dog. *Arch Neurol* 19: 410-420, 1968
 - 13) HEISS, W. D., WALTZ, A. G. & HAYAKAWA, T.: Neuronal function and local blood flow during experimental cerebral ischemia. pp 14, 27-28, In Harper, A. M., Jennet, W. B., Miller, J. D. & Rowan, J. D. (eds): *Blood Flow and Metabolism in the Brain*. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, 1975
 - 14) HOHBERGER, C. P., YAMAMOTO, Y. L., THOMPSON, C. J. & FEINDEL, W.: On-line computer measurement of microregional cerebral blood flow by Xenon-133 clearance. *Int J Nucl Med Biol* 2: 153-158, 1975
 - 15) HJEDT-RASMUSSEN, K., SKINHOJ, E., PAULSON, O., EWALD, J., BJERRUM, J. K., FAHRENKRUG, A. & LASSEN, N. A.: Regional blood flow in acute apoplexy—the “luxury perfusion syndrome” of brain tissue—. *Arch Neurol* 17: 271-281, 1967
 - 16) INGVAR, D. H. & LASSEN, H. A.: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton-85. *Acta Physiol Scand* 54: 325-338, 1962
 - 17) KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 27: 476-483, 1948
 - 18) KOGURE, K., FUJISHIMA, M., SCHEINBERG, P. & REINMUTH, O. M.: Effects of changes in carbon dioxide pressure and arterial pressure on blood flow in ischemic regions of the brain in dogs. *Circ Res* 24: 557-565, 1969
 - 19) KONTOS, H. A., RAPER, A. J. & PATTERSON, J. L., JR.: Mechanism of action of CO₂ on pial precapillary vessels. *Eur Neurol* 6: 114-118, 1972
 - 20) LASSEN, N. A. & INGVAR, D. H.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive ⁸⁶Kr. *Experientia* 17: 42-43, 1961
 - 21) 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 (Suppl)* 14: 24-28, 1965
 - 22) MCHENRY, L. C., JR., GOLDBERG, H. I., COOPER, E. S., WEST, J. W., KENTON, E. J., III. & JAFFE, M. E.: The cerebral vascular response to hypercapnia in stroke. *Eur Neurol* 6: 288-295, 1971/1972
 - 23) MEYER, J. S., FUKUUCHI, Y., SHIMAZU, K., OHUCHI, T. & ERICSSON, A. D.: Abnormal hemispheric blood flow and metabolism in cerebrovascular disease. II. Therapeutic trials with 5% CO₂ inhalation, hyperventilation and intravenous infusion of THAM and mannitol. *Stroke* 3: 157-167, 1972
 - 24) PAULSON, D. B.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of middle cerebral artery. *Neurology* 20: 63-77, 1970
 - 25) RAPER, A. J., KONTOS, H. A. & PATTERSON, J. L., JR.: Response of pial precapillary vessels to changes in arterial carbon dioxide tension. *Circ Res* 28: 519-523, 1971
 - 26) SHIBATA, S., HODGE, C. P. & PAPIUS, H. M.: Effect of experimental ischemia on cerebral water and electrolytes. *J Neurosurg* 41: 146-159, 1974
 - 27) SMITH, A. L., LARSON, C. P., JR. & HOFF, J. T.: Effects of halothane on regional cerebral blood flow in experimental cerebral ischemia. *Anesthesiology* 39: 377-381, 1973
 - 28) SØRENSEN, S. C.: The permeability to small ions to tight junctions between cerebral endothelial cells. *Brain Res* 70: 174-178, 1974
 - 29) 田中隆一: Hypercapnia の脳血管透過性 におよぼす影響について. *脳神経* 23: 487-493, 1971
 - 30) TEASDALE, G. M., LENNOX, G. & HARPER, A. M.: rCBF measurement in focal ischemia and the response to hypercapnia. pp 12, 15-16, In Harper, A. M., Jennet, W. B., Miller, J. D. & Rowan, J. O. (eds): *Blood Flow and Metabolism in the Brain*, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 1975
 - 31) WALTZ, A. G.: Effect of PaCO₂ on blood flow and microvasculature of ischemic and non-ischemic cerebral cortex. *Stroke* 1: 27-37, 1970
 - 32) YAMAMOTO, Y. L., PHILLIPS, K. M., HODGE, C. P. & FEINDEL, W.: Microregional blood flow changes in experimental cerebral ischemia. *J Neurosurg* 35: 155-161, 1971
 - 33) YAMAMOTO, Y. L., FEINDEL, W., WOLFE, L. S., KATO, H. & HODGE, C. P.: Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins. *J Neurosurg* 37: 385-397, 1972
 - 34) 山本八十一, FEINDEL, W.: 総説 脳循環. *脳外* 2: 435-449, 1974
 - 35) YAMAMOTO, Y. L., THOMPSON, C. J., MEYER, E., ROBERTSON, J. S. & FEINDEL, W.: Dynamic positron emission tomography for study of

- cerebral hemodynamics in a cross section of the head using positron emitting ^{68}Ga -EDTA and ^{77}Kr . *J Comput Assist Tomogr* 1: 43-56, 1977
- 36) YAMAMOTO, Y. L., THOMPSON, C. J., MEYER, E. LITTLE, J. R. & FEINDEL, W.: Krypton-77 positron emission tomography for measurement of regional cerebral blood flow in a cross section of the head. In Ingvar, D. H. & Lassen, N. A. (eds): Cerebral Function, Metabolism and Circulation. *Acta Neurol Scand* (Suppl) 64: 8, 4-5, 1977
- 37) ZIERLER, K. L.: Equations for measuring blood flow by monitoring of radioisotopes. *Circ Res* 16: 309-321, 1965