信州医誌，32(4)：334～339，1984

新たに開発した制御差温式組織血流計による 脳血流量の測定

――基礎的研究ならびに吸入式水素クリヤランス法との比較――

竹前紀樹[1)] 大東陽治[2)] 宮下俊彦[2)]
小林茂昭[2)] 須藤益男[3)]

1) 信州大学医学部救急部・脳神経外科学教室
2) 信州大学医学部脳神経外科学教室
3) 株式会社ユニーク・メディカル

Measurement of Cerebral Blood Flow with a Newly Developed Temperature-Controlled Thermoelectrical Method : Fundamental Studies and a Comparative Study with Hydrogen Clearance Method

Toshiki TAKEMAE[1)], Yoji OH-HIGASHI[2)], Toshihiko MIYASHITA[2)], Shigeaki KOBAYASHI[2)] and Masuo SUTO[3)]

1) *Emergency Unit and Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*
2) *Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*
3) *Unique Medical Co., LTD.*

We have developed a new cerebral blood flow meter using a temperature-controlled thermoelectrical method. Fundamental studies including comparison of cerebral blood flow measured by this meter (thermal CBF) and an inhalation hydrogen clearance method (hydrogen CBF) were carried out.

The probe of the meter was placed on the surface of the brain at craniotomy. It consisted of two gold platelets; one was connected with a microheater, and the other was used as a reference point. The temperature difference between the two points was always kept at 2°C by a self-controlled system. The heating power of the microheater required to maintain the constant temperature difference was used to indicate the cerebral blood flow.

A highly significant positive correlation was obtained between thermal CBF and hydrogen CBF (r=0.91) in 7 experimental dogs. Thermal CBF at death in dogs and humans was close to 0 ml/100g/min (−3～8).

Using this cerebral blood flow meter calibrated previously by a hydrogen clearance method in the experimental dog, the absolute value of CBF can be measured continuously not only in experimental dogs but also in human.

It is concluded that this cerebral blood flow meter is useful as a monitor during surgery and postoperative care. *Shinshu Med. J., 32 : 334-339, 1984*

(Received for publicalion April 11, 1984)

Key words : temperature-controlled thermoelectrical tissue blood flow meter, cerebral blood flow, cortical blood flow, hydrogen clearance, cerebral blood flow monitering
制御差温式組織血流計，脳血流，脳皮質血流，水素クリヤランス法，脳血流モニタリング

I はじめに

脳神経外科領域において，持続的に脳血流量をモニターすることは，頭蓋内圧の持続モニターとともに大変有用である。今までに用いられてきた脳血流測定法の1つに熱電気的方法がある。この方法はガスクリヤランス法などに比較して脳血流量の動きを持続的に測定しうるという利点はあるが，零レベルの補正が行えないために，脳血流量を絶対値で表示できない欠点を有していた。我々は，その欠点を修正した制御差温式組織血流計を今回開発し，その基礎的研究を行った。同時に，本装置を用いて測定した脳血流量と吸入式水素クリヤランス法による測定値の比較検討を行い，有意の相関関係を得たので，ここに報告する。

II 制御差温式組織血流計（UMW-100型）

A 原 理

1 組織血流量の検出

組織の血流を検出するために，組織に微少ヒーターを置き，血液が流れている時（血流時）と血流がない時（非血流時）における，微小ヒーターへの加熱量（単位：ワット，W）の差を取り出して，血流量と熱の損失量が比例関係にあるという想定のもとに血流量を測定しようとするものである。

Fig. 1 に示すように，温度センサーとしては銅―コンスタンタン熱電対を用いて，組織の温度を感じる参照点（A点）と，この組織温度より常に一定温度（普通は2°Cが選ばれる）を高めるように働く制御回路に接続されたヒータ巻線のある加熱点（B点）とを持った電極を用いて測定が行われる。ヒーターのあるB点が常にA点より 2°C 高めるに必要な加熱量（単位：ワット，W）が，非血流時（F=o）では Wo 必要であり，血流時（F=f）では，Wf 必要とすると血流(f)があることによって，Wf－Wo=△W だけ余計に加熱してやる必要がある。つまり，血流(f)と増加加熱量（△W）との間には，f∝△W の関係が成立する。ここで △W を連続測定してやれば，組織の血流の動きを知ることができるわけである (Fig. 2)。

2 血流量の絶対値較正

組織血流の動きは，このようにして得られるが，これを絶対値 (ml/100g/min) に表示するには，前もって血流較正を行っておく必要があり，現在は，非血流時と，ある血流時の二点較正を行っている。第1に，非血流時の Wo を実際の組織で測定し，装置に記憶させ，第2に，別個体の同一組織部位を使って血流：f 時の Wf を求める。この時の血流：f の絶対値は，吸入式水素クリヤランス法にて測定する。第3に，△W（=Wf－Wo）を吸入式水素クリヤランス法で求めた絶対値血流：f に対応させて表示する (Fig. 2)。このように較正された電極を用いることによって，組織血流量を連続して絶対値で測定表示できることになる (Fig. 2)。

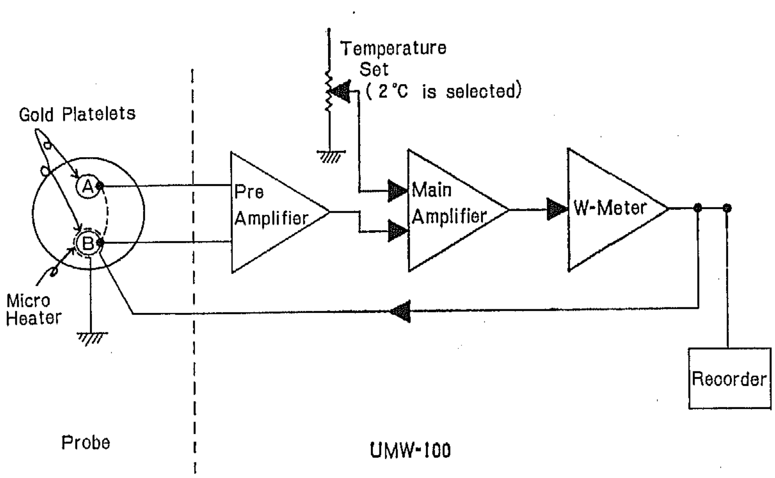

Fig. 1 Schematic diagram of cerebral blood flow meter (UMW-100)

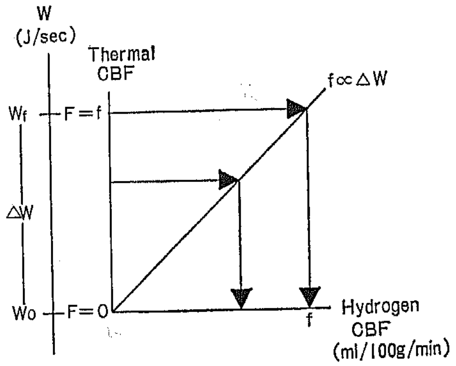

Fig. 2 Principle of CBF measurement by UMW-100

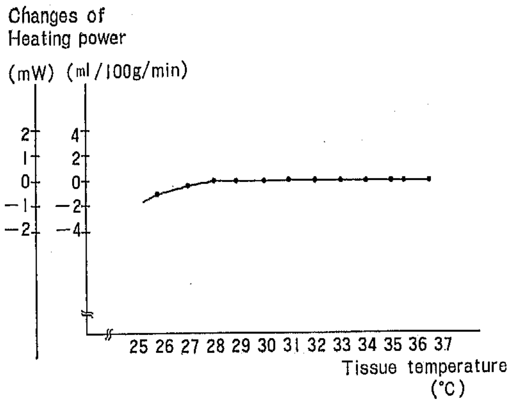

Fig. 3 Effect of tissue temperature to heating power (f=0)

Ⅲ 実　験

A 組織温度による加熱量の変化

1 方 法

測定原理で述べたように，本装置のヒーターにどの程度の加熱量が必要かということを原理としているので，組織温度の影響がどの程度であるかを知る必要がある。そこで，組織温度と加熱量との関係を検討した。血流時に，血流を一定にして，組織温度のみ変化させる実験は困難なので，非血流時（F=o，死亡時）における脳組織温度の変化と加熱量の変化を，12kg 雑種成犬1匹を用いて検討した。脳の組織温度は，脳表に置いた温度計（ELLAB Type DU-3, Copenhagen）で計測し，脳組織温度の変化は，死亡に伴う脳組織温の自然低下によって得た。加熱量は通常 mW のオーダーで表示されるが，前もって二点較正を行った電極を用いた場合，1mW あたりの脳血流量換算値は 2ml/100g/min と計算できるので，加熱量の変化は，mW と ml/100g/min のスケールで表示した。

2 結 果

非血流時（F=o）における脳組織温度変化と加熱量の変化は Fig. 3 に示すようであった。すなわち，脳組織温が29°Cから36.5°Cの間では脳血流換算値で表示した加熱量はほとんど変わらないということができる。

B 非血流時（F=o）における加熱量：Wo の再現性

1 方 法

体重12～20kg の雑種成犬20匹に，左開頭術を行い，制御差温式組織血流計（UMW-100型，ユニークメディカル社）のプレート型プローブ（WP-6型，直径13mm，厚さ3mm，重さ0.6g）を太い血管を避けて脳表に直接置き，その上に生食で浸した Cottonoid（Bem Sheets®，川本繃帯材料社）を置き，血圧および PCO_2 と脳血流量の関係を検討する実験の終了後，塩化カルシウム液を静注し，心停止を確認した後，前もって決めたレコーダー上の0点（F=o）に一致するように，本装置の O-Adjust のダイヤルを合わせて，そのダイヤルの数値を読みとった。これは，電極の F=o の時の加熱量：Wo が，各個体でどの程度ばらついているかを調べることになる。プローブは WP-6型のプローブ3本を用いて，それぞれについて，20匹の犬の F=o に相当する O-Adjust の数値を読みとった。3本の WP-6型のプローブのうちの1つ，プローブ1については，脳の病気以外で死亡した人間の剖検脳3例（それぞれ死後1，3，6時間）について，同様に O-Adjust の数値を読みとった。

2 結 果

犬の心停止時（F=o）における O-Adjust のダイヤルの数値は，プローブ1では 0.52±0.07（Mean±S.D）範囲 0.15 であり，プローブ2では 0.80±0.09（Mean±S.D）プローブ3では 0.21±0.06（Mean±S.D）であった。最大のばらつきは0.29であった。このばらつきが脳血流量に相当すると何 ml/100g/min になるかは，次の実験Cで述べるがプローブ1のばらつきは 11ml/100g/min に相当した。このばらつきの原因は，脳の個体差によるものもあるが，プローブと脳表との間の密着度，すなわち圧迫の強さの影響を受けていることも考えられる。

プローブ1を用いた人間剖検例3例の O-Adjust の数値は，それぞれ0.52，0.53，0.54であり，犬の場合（平均値0.52）とほとんど変わりなかった。

C 制御差温式組織血流計と吸入式水素クリヤランス法による脳血流量の比較

1 方 法

7匹の雑種成犬（12～20kg）に ketamin hydrochloride 10mg/kg を筋肉内投与し，気管内挿管したのち，pancronium bromide（0.08mg/kg）を用いながら，酸素1対笑気1の割で人工呼吸器にて麻酔を行った。持続的に全身動脈血圧を測定し，血液ガスは適宜測定した。PO_2は90～150mmHg，PCO_2は20～40mmHg の巾で人工呼吸器の呼吸数を調節した。直腸温は35.5°Cから38°Cの範囲であった。左頭頂部に直径約3cmの開頭を行い，硬膜切開後，先に述べた，プローブ1を太い血管を避けて脳表に置き，その上から生食に浸した Bem Sheets® を2～3枚置き，乾燥を防ぐとともに，軽い圧迫を加え，脳血流量を測定した。また，このプローブの周辺の脳組織に，水素クリヤランス法の白金電極（UHE-100型，ユニークメディカル社）を斜めに，脳表より1～2mmの深さに刺入し，UHメーター（PHG-201型，ユニークメディカル社）にて，同時に吸入式水素クリヤランス法による，脳皮質の血流量の測定を行った。

制御差温式組織血流計による脳血流量の絶対値較正は，次のように行った。O点（F=o）は，全例に同一プローブ1を用いたので，O-Adjust の目盛を0.52に設定した。次いで，実験の1番目に用いた犬の血流：f時の Wf を求めて，この時の血流：f時の絶対値（ml/100g/min）と吸入式水素クリヤランス法で求めた。この時の絶対値測定は3回行い，41.6，40.0，38.5ml/100g/min あったので，Wf が 40ml/100g/min と表示するように，制御差温式組織血流計の増巾器の Full Scale Adjust のダイヤルをまわして調整した。すなわち F=o の時の Wo を表示上Oとし，F=40 の時 W40 を表示上40となるように二点較正を行った。2匹目以降の実験は，この条件を変えることなく行い，制御差温式組織血流計による脳血流量（以下 Thermal CBF と略す）の測定を行った。

吸入式水素クリヤランス法による脳血流量（以下 Hydrogen CBF と略す）は，monoexponeutial curve をとるもののみ採用し，Aukland ら[1]の式を用いて求めた。

呼吸数を変えることによって PCO_2 を変化させたり，trinetaphan camsilate（Arfonad® ロッシュ社）や ethylphenylephrine hydrochloride（Effortil® ベーリンガー社）によって全身血圧を変化させ，1匹の犬で平均5組のそれぞれの測定法による脳

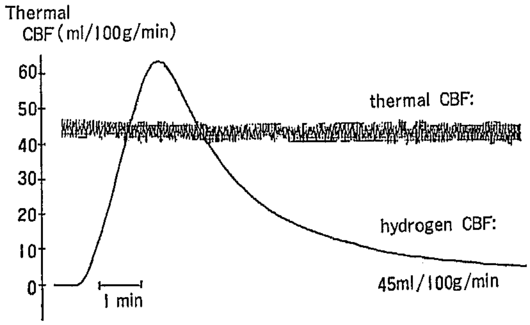

Fig. 4 Measurement of CBF py thermal and hydrogen method

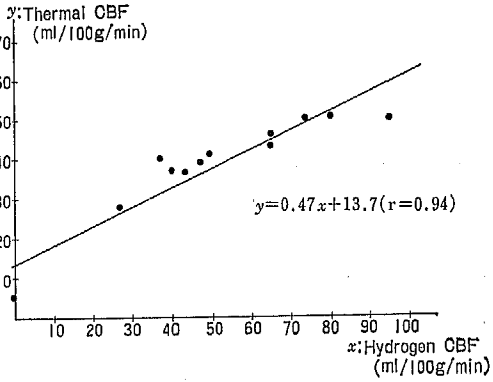

Fig. 5a Correlation of thermal CBF and hydrogen CBF (one dog)

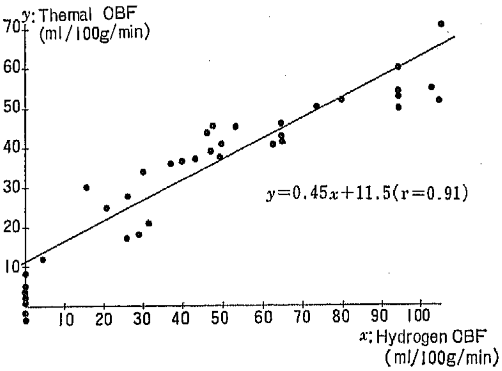

Fig. 5b Correlation of thermal CBF and hydrogen CBF (all 7 dogs)

血流量値を得た（Fig. 4)。

2　結　果

1匹の犬につき，平均5組，7匹で合計37組のそれぞれの測定法による脳血流測定値を得た。2匹目の犬でのそれぞれの方法による測定値を Fig. 5a に示す。個々の犬の両測定法による相関係数は，0.83，0.84，0.88，0.92，0.93，0.93，0.94であり，7匹全体の相関係数は0.91であった(Fig. 5b)。すなわち Thermal CBF=0.45×Hydrogen CBF+11.5 (r=0.91) という式が得られた。プローブ1の O-Adjust のダイヤル数値を0.52とセットした場合，死亡時の Thermal CBF は，−3～8ml/100g/min (すなわち 11ml/100g/min) であるので，プローブ1の O-Adjust の数値のばらつきは，脳血流量に相当すると 11ml/100g/min になることになる。

Ⅳ 考　　察

A　測定原理について

組織の一部に発熱体を置き，これと一定のへだたりを持つ部分への影響を熱電効果をもって測定しようとする試みは古く，脳血流量の測定は，1933年の Gibbs[2] 以来行われており，我が国では，萩原ら[3)-9)] のすぐれた研究がある。著者らは，萩原の用いた傍熱型熱電対を内蔵するプレート型プローブを少し改良して用いた。彼らは温度差によって熱電対に生ずる起電力と組織血流を対応させて，血流量を測定することを原理にしているが，我々の開発したものは，2つの gold platelet の間の温度差を常に一定に保つに必要なヒーター巻線へ働く加熱量（単位：W）の変化と組織血流を対応されて，組織血流を測定しようとしたものである。

実験Aでは，非血流時（死亡時，F=o）において，脳の組織温度が 28°C から 36.5°C の間では加熱量：Wo の変化は，脳血流量に換算するとほとんどないということができ，この測定法では脳の組織温度の影響は完全に無視できるということを示している。また環境温の変化も無視できるものと考えられる。問題点としては，血流時（F=f）の加熱量：Wf と脳の組織温度の変化がどの程度あるかということが残されている。

次に，加熱による脳の組織への損傷の危険性についてであるが，今までの萩原ら[3)-9)] の方法では，プレート型電極において 20mA 程度の一定加熱をしており，血流低下に伴って熱が奪われず組織温が上昇し，これによる脳組織の損傷の危険性があったが，それに比べると我々の装置は，常に温度差は 2°C と一定に制御されているので，加熱による脳組織の危険性は完全になくなっている。しかし，2°C であっても長時間の monitoring として用いた場合には，脳組織の場合，epileptic focus となる可能性もあるので，今後形態学的検討が必要であろう。

実験BのWoの再現性についてであるが，今までの熱電法による血流測定の場合，O点（F=o の時）が，個体個体によって異なっており，しかも血流を0にした時にしか一すなわち死亡時一求められなかったことが欠点であった。しかし，我々の方法によると同一プローブを用いると，Wo は血流に相当すると 11ml/100g/min の誤差範囲であり，その範囲内で0点を決めることが可能となった。Wo は各個体で多少異なっていると思われるが，プローブと脳表との間の密着度，すなわち，プローブの脳表への圧迫の強さも影響を与えていると思われたので，現在この問題について検討している。今回特に強調したいことは，Wo は犬と人間の脳でほとんど変わりないということである。このことから，一度プローブの Wo を求め，そして二点較正を前もって吸入式水素クリヤランス法で行っておくと，犬の固体差間の脳の血流の絶対値の比較が行えることのみならず，人間にも，犬と同じ設定下で脳の絶対値測定ができるといえよう。

B　制御差温式組織血流計と吸入式水素クリヤランス法による脳血流量値の相関関係

今までの熱電法による血流測定で最大の欠点は，血流の絶対値測定ができなかったことである。前に述べたように，本法では0点は安定した値をとることがわかったので，明確に血流が何%増減したといえるようになった。我々はさらに%増減のみでなく絶対値を求めるべく，理論上の絶対値といわれ，しかも再現性も，他の測定法との相関もよい[10)] 吸入式水素クリヤランス法によって絶対値較正を行った。7匹の犬で，両測定法による脳血流量値の相関関係を検討したところ，それぞれの犬での相関係数は0.83から0.94と非常に高く，また，7匹全体の相関係数は0.91であった。しかし，Thermal CBF と Hydrogen CBF の傾きが，0.45であるので，吸入式水素クリヤランス法に比して，我々の方法では，一般に低い値が得られる。とくに Hydrogen CBF の高い値が，Thermal CBF では低目に測定されている。この原因として，1つは，二点較正が，0と 40ml/100g/min で行われたことが考えられる。もう1つは，電極において，ヒーターから脳組織への熱の移動が，血流の増加とともに低下するた

めと思われる。つまり，血流の増加とともに電極自体がもつ熱抵抗のため，熱の移動が血流に追いつかなくなるためであろう。

V まとめ

① 萩原ら[3)-9)]の開発した熱電効果による血流の測定法に改良を加え，O点（F=o）がほぼ一定で，しかも脳血流量を絶対値で表すことのできる制御差温式組織血流計を開発した。

② この血流量計を用いて測定した脳血流値と吸入式水素クリヤランス法による脳血流値との間に相関係数 r=0.91 の高い相関関係があった。

③ 熱電法による脳血流の測定上最大の利点である持続的血流測定が可能であるということのほかに，組織の損傷の危険性が少なく，絶対値表示ができるということから，脳神経外科の臨床における脳血流量のモニターとして，今後十分に使える可能性がある。

文　献

1) Aukland, K., Bower, B.F. and Berliner, R.W. : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circ Res, 14 : 164–187, 1964
2) Gibbs, F.A. : A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle. Proc Soc Exp Biol Med, 31 : 141–146, 1933
3) 萩原弥四郎，戸井道夫，伯野中彦，石原　真，伊藤賢章，浦野俊雄：熱電効果による体表循環の測定. 千医誌，41 : 384–397, 1965
4) 萩原弥四郎：熱電効果による脳局所血流量の測定. 千医誌，42 : 274–281, 1966
5) 萩原弥四郎：脳循環研究の方法—その比較と批判—. 千医誌，43 : 130–140, 1967
6) 萩原弥四郎，高橋　功，山浦　晶：熱電効果による脳血流量の測定. II，ダブルサーミスター法. 千医誌，44 : 240–249, 1968
7) 萩原弥四郎，山浦　晶：熱電効果による脳血流の測定III，脳圧，脳温と脳血流. 千医誌，45 : 253–261, 1969
8) 山浦　晶，萩原弥四郎：熱電効果による脳血流量の測定 IV，—脳局所障害と50% Sorbitol —. 千医誌，45 : 262–268, 1969
9) 山浦　晶：熱電効果によるネコ脳皮質血流の研究. 脈管学，10 : 61–69, 1970
10) 田村　晃，浅野孝雄，卓　允信，間中信也，平川公義，佐野圭司：水素クリヤランス法による脳局所血流量の測定—方法および Venous Out Flow 法との相関—. 脳神経，30 : 47–57, 1978

（59. 4. 11　受稿）