

温熱の正常サル局所脳血流量に及ぼす影響

岡山大学脳神経外科教室

佐 藤 透

温熱の正常サル局所脳血流量に及ぼす影響

岡山大学脳神経外科学教室 (指導: 西本 詮教授)

佐 藤 透

(昭和63年3月31日受稿)

Key words : brain tumor, cerebral blood flow, differential hypothermia
hyperthermia, hypothermia

緒 言

悪性脳腫瘍は、手術的に腫瘍を全摘出することが困難であり、化学療法、放射線療法、免疫療法等の補助療法が行われているが、現在のところ予後は依然不良である¹⁾。近年、温熱療法が悪性腫瘍に対する新しい治療法として、単独あるいは放射線療法、化学療法と併用して行われ、頭頸部癌、乳癌、子宮癌などにおいては比較的良好な治療成績が報告されつつある^{2),3)}。これら一般の悪性腫瘍と同様に、悪性脳腫瘍に対しても温熱療法の応用が期待される。

悪性脳腫瘍に対する温熱療法は、これまで主として全身あるいは脳局所を単に加温する温熱療法、いわゆるハイパーサーミア、について検討されて来た^{4)~7)}。この場合、加温温度は正常脳組織の温熱感受性により著しく制限され、その上限は42~43℃とされ^{6),7)}、加温前に比べ5~6℃の脳組織温の上昇が得られるにすぎない。これに対して、全身低体温下に腫瘍局所を選択的に加温する区別低体温処置^{8),9)} (differential hypothermia, 以下 DH) では、正常組織は低温により保護され、かつ正常組織と腫瘍との温度較差を拡大することが可能である。また、化学療法の併用により抗腫瘍効果が著しく増強されることが報告されている⁹⁾。当教室ではDHを悪性脳腫瘍の手術補助療法として応用すべく、これまで基礎的・臨床的検討を加えて来た^{10)~12)}。

脳局所の加温に際しては、与えられた温熱は局所を循環する血流を介して運び去られるため、局所組織の十分な加温を得る上で、血流は重要

な役割を担っている^{13),14)}。また、温熱による血流の変動は、組織内温度分布、酸素や栄養の供給、代謝産物の排泄等、組織内微小環境 (tissue microenvironment) に深く関わるため^{14),15)}、温熱の抗腫瘍効果を考える上で重要となって来る。しかしながら、温熱の脳血流に及ぼす影響についての報告は、これまで散見されるにすぎない。特に、選択的脳加温時の脳血流について検討した報告は皆無である。そこで、著者は、正常日本ザルを用いて全身麻酔・調節呼吸下に全身加温・冷却処置 (whole-body heating and cooling, 以下 WB)、もしくはDHを施行し、局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, 以下 r CBF) を反復測定し、脳組織温と r CBF との関係と比較検討したので報告する。

材料および方法

実験動物: 岡山・香川両県内で捕獲され、岡山大学医学部付属動物実験施設で飼育された日本ザル (*Macaca fuscata fuscata*) 13頭、体重 12.6 ± 0.7 kg (mean \pm standard error) を使用した。年齢の明らかな1頭 (3歳) を除き、他は捕獲時体重から10~14歳と推定された¹⁶⁾。

局所脳血流量の測定: r CBF は、吸入式水素クリアランス法により測定した¹⁷⁾。関電極には、先端0.1mmを白金黒でメッキしテフロンで被覆した径0.15mmの白金電極 (UHE-100, ユニークメディカル) を使用した。不関電極には、皿型銀塩化銀電極を使用し、サル大腿部皮下に縫合固定した。7~10%水素ガスを5分間吸入させ、関電極側での拡散電流をUHメーター (PHG-

203, ユニークメディカル) を用いて検出・増幅し, 水素ガスのクリアランス曲線をペンレコーダー (Type 3061, 横河北辰電気) に描記させた. 得られた曲線は片対数時間軸にプロットし, 最初の40秒間を省略し, initial slope 法¹⁸⁾にて半減期 ($T_{1/2}$) を求め, 次式で rCBF を算出した.

$$rCBF = \lambda \cdot 69.3 / T_{1/2} \text{ ml/100g/min}$$

$$\lambda \text{ (組織血液分配係数)} = 1 \text{ (Aukland¹⁷⁾)}$$

加温装置および温度測定: 局所の脳加温には, 2,450MHz マイクロ波照射装置 (HMS-010, アロカ) を使用した. 本機は, 絶縁トランス, マイクロ波発振装置, 出力パワーモニター, デジタル温度計および自動制御部の各ユニットからなり, 最大出力は150W で, マイクロ波は同軸ケーブルを介してアンテナに誘導される. 加温目標点および目標温度の設定が可能で, 30秒毎の測定温度に基づき内臓のマイクロコンピュータ

ーによりマイクロ波出力が自動調整される仕組みになっている. アプリケーターには, 開頭後に脳表から広範囲にマイクロ波を照射する目的でアロカ社に依頼作製した, 直径16cm, 長さ30cmの空間放射型ヘリカルアンテナを使用した. 温度測定は, 線径76 μ mの銅-コンスタンタン熱電対をテフロン被覆した直径0.7mmのサーミスタプローブ (Type T, Omega Engineer) をエラストマーに挿入支持後, 直接脳組織に刺入して行った.

実験方法: 前投薬として atropine sulfate (0.015mg/kg) を筋肉内に投与した. Ketamine hydrochloride (20mg/kg) を筋肉内に投与し全身麻酔後, pancronium bromide (0.4mg/kg) の筋肉内投与により無動化し, 気管挿管を行い, レスピレーター (AR-300, アコマ) を使用し室内空気にて調節呼吸とした. 実験動物の頭部を固

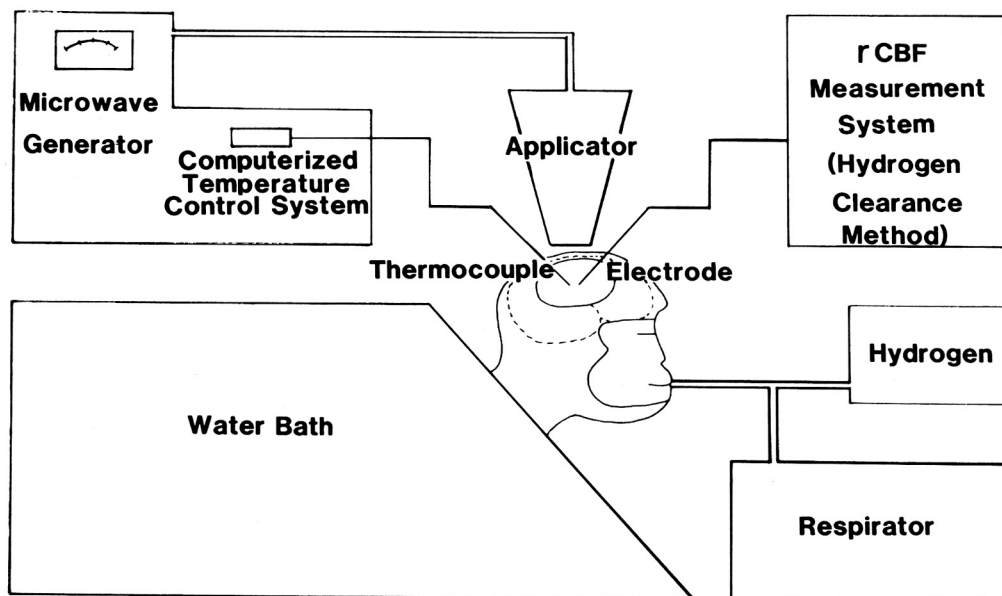


Fig. 1 Schema showing the experimental set-up. For WB (whole-body heating and cooling), the whole-body except for the head and neck of a respiratory-controlled animal is immersed into a water bath for control of the body temperature. For DH (differential hypothermia), a single hemisphere is heated up to the desired temperature by means of external microwave irradiation, while the whole-body is kept hypothermic by immersion in a cold water bath. Temperature sensing probes are used for controlling the generator power and for monitoring the brain tissue temperature. The electrodes are used for rCBF measurement by the hydrogen clearance method.

定 (B-3000, 東京サミットメディカル) した後, 一側大腿動脈から20G テフロンカテーテルを腹部大動脈内に挿入し, 動脈血圧を圧トランスデューサー (MPU-05-290, 三栄測器) により測定し記録した. pH および動脈血ガス分圧 (PaO₂, PaCO₂) は pH/blood gas system (model 165/2, Corning) を使用し適宜測定した. また, 一側大腿静脈からはハルトマン液を2~3 ml/kg/hr の速度で点滴静注した.

実験は, 以下の2群について行った.

1. 全身加温・冷却処置 (WB) 群: サル6頭を用いて, 頸部以下の全身を氷冷水槽に浸け, 表面冷却を行い, 経鼻-食道カテーテルを介して食道内にサーミスタプローブを留置し, 食道温を指標に1~1.5時間をかけて約30℃の全身低体温とした. 両側ほぼ対称的に3×4cmの前頭頭頂側頭開頭後, 硬膜を切開し脳表を露出した後, 脳表下約10mmの深さにサーミスタプローブ

を, その近傍 (r≤0.5cm) に関電極を刺入し, 脳白質の温度と rCBF の測定を行った. 食道温, 血圧, pH, 血液ガス分圧, 脳組織温および rCBF を測定し処置前値とした. 次に水槽に37~43℃の温水を加え, 食道温を指標に1.5~2時間かけて37~40℃の全身加温を行い1時間保持した. その後, 水槽に氷冷水を加え再び食道温約30℃の全身低体温とした. 全身加温・冷却処置の経過中, rCBF は加温中間時 (34℃), 加温ピーク時 (38℃) および冷却後 (30℃) の各時点において同一部位で反復測定した. なお, 処置中は脳表の乾燥を防止するため, 温生食水を用いて適宜脳表を灌流した.

2. 区別低体温処置 (DH) 群: サル7頭に於いて, 実験1群と同様に食道温約30℃の全身低体温とした後, 両側開頭を施行した. サーミスタプローブを右側脳で数箇所, 左側脳で1箇所脳表下10mmの深さの脳白質に刺入し, 関電極を

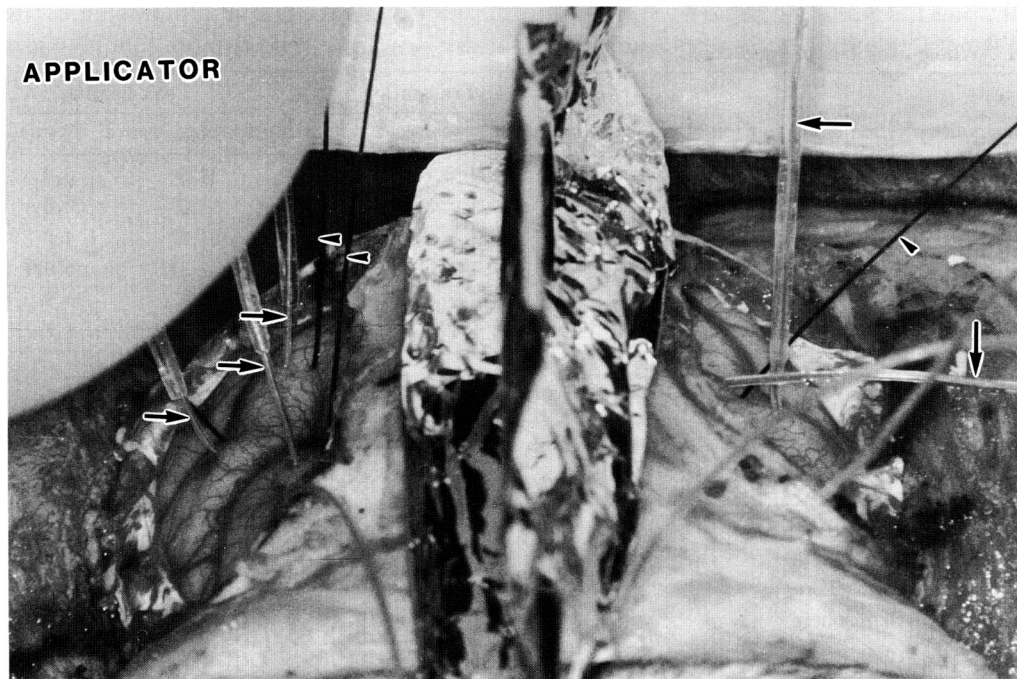


Fig. 2 A close-up picture in DH showing cerebral hemispheres after extensive bilateral craniectomy. The unilateral hemisphere (viewer's left) is heated by a microwave applicator (upper corner). An aluminum-foil screen placed on the midline of the skull is used to prevent heating in the contralateral control hemisphere (viewer's right). Temperature sensing probes for the tissue temperature monitoring (arrows) and electrodes for rCBF measurement (arrowheads) are shown.

右側脳で1~2本, 左側脳で1本, サーミスタプローブの近傍 ($r \leq 0.5\text{cm}$) に刺入した後, 脳組織温の安定した時点で処置前 rCBF を測定した. 次に, 右側脳局所を加温する目的で右側開頭部から脳表に対して2,450MHz マイクロ波照射を行った. マイクロ波アプリケーションと脳表との距離は約7cmとし, 開頭部の中心が最高温度となるように調節した. マイクロ波照射加温は約3時間行い, 脳表下10mmでの加温目標温度を35°C (加温中間時), 40°C (加温ピーク時) と段階的に設定し, マイクロ波出力を自動制御した. なお, マイクロ波による対側 (左側) 脳を加温を避けるため, 頭蓋正中上にアルミホイルで作製した衝立を置いた. rCBF は加温中間時, 加温ピーク時および加温中止後の各時点において同一部位で反復測定した.

Fig. 1 に, 実験セッティングの模式図を, Fig.

2 に実験写真を示す.

実験終了時, サーミスタプローブおよび関電極は刺入長を計測し, 実験中に深さが変動し刺入時と異なる部位の測定値は検討から除外した. 実験動物は10%塩化カリウム液20mlの静脈内投与により屠殺し, 剖検脳は刺入電極やプローブによる脳内出血等脳損傷の有無につき肉眼的に観察した.

データの分析: WB と DH の各実験群における各加温時点の rCBF の変化は paired t-test を用いて有意性を検討した. また, 脳組織温と rCBF の相対的關係を得るため, 脳組織温の変化 ($\Delta T, ^\circ\text{C}$) と rCBF 変化率 (rCBF rate, %) とを各測定部位について算出した. rCBF rate は次式で求めた.

$$\text{rCBF rate (\%)} = \text{rCBF (T)} / \text{rCBF (pre-heating)} \times 100$$

Table 1 Temperature, blood pressure, and blood gas data

I : Whole-body heating and cooling (WB)

Parameters	n	Pre-heating		Peak-heating	
		Mean	S.E.	Mean	S.E.
Esophageal temp. ($^\circ\text{C}$)	6	29.9	0.4	38.3 ⁺	0.4
Brain tissue temp. ($^\circ\text{C}$)	6	30.3	0.2	38.0 ⁺	0.5
Arterial pressure (mm Hg)	6	117.3	3.5	101.3 ⁺	4.0
Blood pH	6	7.437	0.030	7.411	0.027
PaO ₂ (torr)	6	113.6	9.8	107.6	4.9
PaCO ₂ (torr)	6	36.1	2.3	33.9	1.7

II : Differential hypothermia (DH)

Parameters	n	Pre-heating		Peak-heating	
		Mean	S.E.	Mean	S.E.
Esophageal temp. ($^\circ\text{C}$)	7	30.0	0.3	30.8	0.3
Brain tissue temp. ($^\circ\text{C}$)					
Heated hemisphere	7	30.2	0.1	38.3 ⁺	0.5
Control hemisphere	6	30.1	0.3	31.7	0.4
Arterial pressure (mm Hg)	7	116.9	5.2	112.3	5.1
Blood pH	7	7.419	0.026	7.429	0.014
PaO ₂ (torr)	7	136.7	6.0	126.8	4.1
PaCO ₂ (torr)	7	34.8	1.4	35.4	1.4

Temp. : Temperature S.E. : Standard error of mean

⁺Significantly different from pre-heating for paired t-test ($p < 0.001$).

Blood gases and pH were corrected at temperature of 37°C.

ここで r CBF(T)は温度変化 T°C時の r CBF, r CBF (pre-heating) は加温前 r CBF である.

各実験群において, Δ T と r CBF rate の関係を相関図に表わし, 回帰直線を次式で求めた.

$$Y=AX+B$$

ここで A, B は回帰係数, X は Δ T, Y は r CBF rate. また, 各実験群で得られた回帰係数 A(回帰直線の傾き)の相異につき有意性を検討した¹⁹⁾.

結 果

1. 加温前および加温ピーク時での生理学的パラメーターの変化について

使用した正常サル13頭の加温前および加温ピーク時での体温(食道温), 脳組織温, 平均動脈血圧, pH および血液ガス分圧の測定値を Table 1 に示した. WB 群では, 加温前の食道温は 29.9±0.4 (n=6) であり, 同時に測定した脳組織温(30.3±0.2°C)に比べ若干低値であった. 加温ピーク時では食道温は 38.3±0.4°C, 脳組織温は 38.0±0.5°C であり, 食道温は逆にわずかに高値を示した. 一方, DH 群では, 加温ピーク時

では食道温は 30.8±0.3°C (n=7), 加温脳組織温は 38.3±0.5°C であり, 全身低体温下に脳組織の選択的加温(DH)が行われた. また, 非加温側では脳組織温は 31.7±0.4°C であり, ほぼ体温レベルの低温に維持された. 平均動脈血圧は, WB 群で 117.3±3.5 mm Hg から 101.3±4.0 mm Hg と有意 (p<0.001) に低下したが, DH 群では有意な変化を認めなかった. 加温前 PaCO₂は, WB 群で 30.1~43.6 torr (36.1±2.3 torr), DH 群で 30.3~40.9 torr (34.8±1.4 torr) と実験動物間でバラツキが認められたが, 個々の実験動物においては PaCO₂の変動は実験経過中15%以内に維持された. pH, 血液ガス分圧は加温前, 加温ピーク時のいずれにおいても両実験群の間に有意な差は認められなかった.

2. 全身加温・冷却処置(WB)の r CBF に及ぼす影響について

脳組織温および r CBF は, 各々脳表下 9.7±0.3 mm (n=13) および 10.7±0.2 mm の脳白質で測定された. 各加温時点での結果を Table 2 に示した. r CBF は測定部位, 実験動物間で異なる

Table 2 Tissue temperature and rCBF measured in normal animals during whole-body heating and cooling (WB)

# Animals	Pre-heating		Mid-heating		Peak-heating		Post-heating		
	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	
1	30.7	26.15	35.0	40.29	39.7	49.31	27.8	18.24	
2	29.7	14.74	33.2	19.52	38.8	33.16	30.0	14.74	
3	30.6	11.75	35.0	17.77	36.9	19.25	30.2	11.55	
	30.2	21.18	34.3	40.76	36.3	44.17	29.8	25.67	
	30.6	20.38	35.0	31.04	36.9	33.80	30.2	20.09	
	30.7	9.49	35.2	13.86	36.7	15.71	30.3	8.88	
4 (BRAIN 1)	30.9	17.68	34.2	24.04	37.7	38.01	31.2	17.15	
	(BRAIN 2)	30.2	12.20	33.6	16.96	37.8	31.14	31.1	13.66
	(BRAIN 3)	30.3	12.38	33.6	15.47	37.8	26.67	31.1	14.73
5	30.1	28.88	32.5	44.71	37.0	50.42	30.6	27.72	
	30.2	15.07	32.5	18.73	36.7	25.65	31.1	16.12	
6	29.8	16.70	34.5	23.90	38.2	31.15	30.0	18.54	
	30.1	17.11	34.8	29.12	37.8	31.23	30.0	20.53	
Mean	30.3	17.67	34.1 ⁺	25.86 ⁺	37.6 ⁺	33.09 ⁺	30.3 [*]	17.51 [*]	
±S.E	0.1	1.74	0.3	2.91	0.3	2.91	0.3	1.46	
(n)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	

Temp.: Temperature of brain tissue (°C) rCBF: regional cerebral blood flow (ml/100g/min)

⁺Significantly different from pre-heating for paired t-test (p<0.001).

^{*}Not significant from pre-heating (p>0.1).

BRAIN 1-3 correspond to the regions indicated in Fig. 3a.

ったが、一般に、rCBFは体温（食道温）および脳組織温に比例して変化した（Fig. 3 a）。rCBFは加温前（脳組織温 $30.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ）は $17.67 \pm 1.74 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ であり、加温ピーク時（ $37.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ）には、 $33.09 \pm 2.91 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ と有意（ $p < 0.001$ ）に増加した。また、全身冷却後（ $30.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ）は、 $17.51 \pm 1.46 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ となり、ほぼ加温前値に復した。

13測定点で得られた ΔT (X) と rCBF rate (Y) との関係を相関図に示した（Fig. 4 a）。これらは、高度に有意な正の相関（ $R=0.925$, $n=39$, $p < 0.001$ ）を認め、 ΔT が $-2.9 \sim 9.1^\circ\text{C}$ の

範囲で $Y=12.2X+100.8$ の直線回帰となった。

3. 区別低体温処置 (DH) の rCBF に及ぼす影響について

マイクロ波の外照射 (Net power, 30–80 watts) により、全身低体温下に局所脳は 5–10 分以内に設定温度（ 34°C あるいは 40°C ）に加温され、各温度に 30 分から 1 時間維持された。各実験において、脳組織温は測定部位により 2–3 $^\circ\text{C}$ のバラツキが認められた（Table 3）。脳組織温および rCBF は、それぞれ脳表下 $9.7 \pm 0.3 \text{ mm}$ ($n=17$) および $10.7 \pm 0.5 \text{ mm}$ の脳白質で測定された。加温側脳では、rCBF は脳組織温

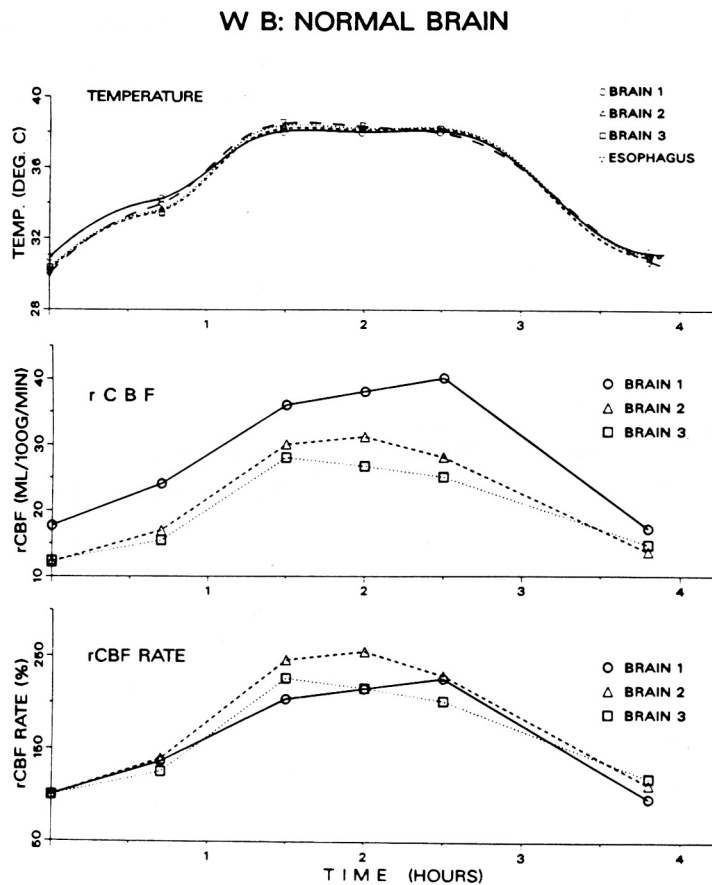


Fig. 3 a Relationship of the temperatures in the brain tissue and in the esophagus, absolute rCBF, and rCBF rate with respect to time course in one animal (#4) treatment by WB. BRAIN 1-3 correspond to the regions shown in Table 2. Blood flow increases with an increase in the brain tissue temperature. Note rCBF showing pre-heating baseline level after cool-down to post-heating condition.

に比例して変化した(Fig. 3 b). 加温前の r CBF は 15.64 ± 1.43 ml/100g/min (脳組織温 $30.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$)であり, 加温中間時では 26.26 ± 3.51 ml/100g/min ($34.9 \pm 0.4^\circ\text{C}$)に, さらに加温ピーク時では 34.52 ± 2.89 ml/100g/min ($38.1 \pm 0.5^\circ\text{C}$)と有意 ($p < 0.001$)に増加した. 加温中止後は 17.78 ± 2.04 ml/100g/min ($30.9 \pm 0.4^\circ\text{C}$)を示した. 一方非加温側脳においては, 脳組織温は $29.1 \sim 32.7^\circ\text{C}$ の範囲で変動したが, r CBF の有意な変化は認められなかった ($p > 0.1$).

11測定点で得られた ΔT (X) と r CBF rate (Y)との関係を相関図に示した(Fig. 4 b). これらは ΔT が $-0.8 \sim 10.6^\circ\text{C}$ の範囲で, $Y = 15.2 X + 101.7$ ($R = 0.925$, $n = 29$, $P < 0.001$)の直線回帰を示した. また, 回帰係数(直線の傾き)で示される脳組織温 1°C の変化に伴う r CBF の変化率(r CBF rate)は, 先に示したWB群($12.2\% / ^\circ\text{C}$)に比べてDH群($15.2\% / ^\circ\text{C}$)において有意 ($p < 0.01$)に大きかった.

D H: NORMAL BRAIN

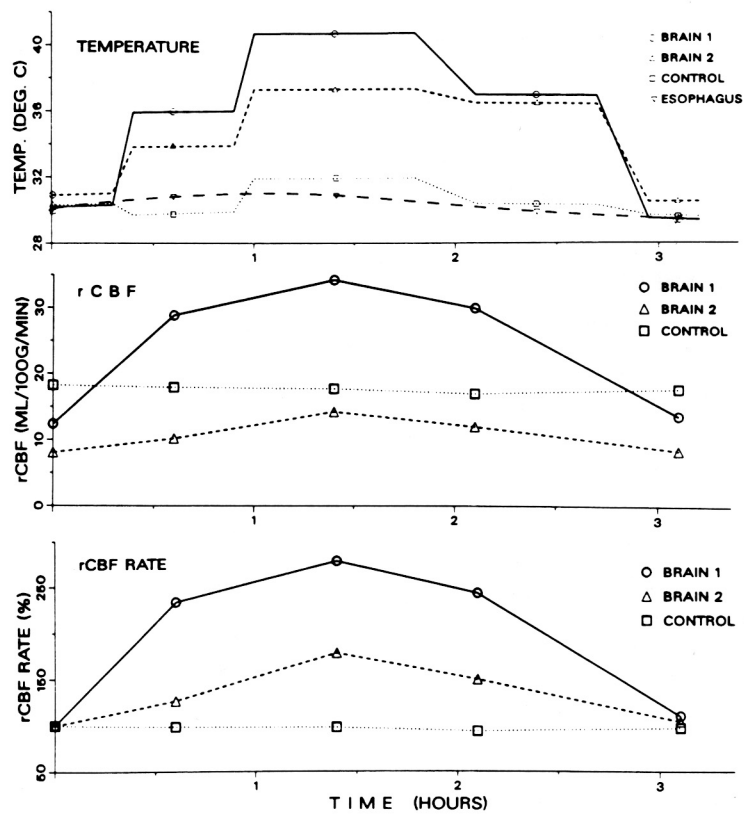


Fig. 3 b Relationship of the temperatures in the brain tissue and in the esophagus, absolute rCBF, and rCBF rate with respect to time course in one animal (#9) treated by DH. BRAIN 1-2 and CONTROL correspond to the regions shown in Table 3. Note remarkable change in the tissue temperature of the heated hemisphere (BRAIN 1-2), while the relatively constant hypothermic temperatures in the contralateral hemisphere (CONTROL) and in the esophagus. rCBF in heated hemisphere increases with increase in the tissue temperature and decreases with decrease in temperature.

Table 3 Tissue temperature and rCBF measured in normal animals during differential hypothermia (DH)

A : Heated hemisphere

# Animals	Pre-heating		Mid-heating		Peak-heating		Post-heating		
	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	
7	30.1	13.20	NA	NA	40.7	36.50	29.8	12.41	
8	30.1	12.60	NA	NA	36.8	28.74	29.5	11.21	
		30.3	11.18	35.9	16.90	39.1	25.28	29.5	11.09
9 (BRAIN 1)	30.2	12.38	35.9	28.88	40.7	34.31	29.4	13.62	
(BRAIN 2)	30.9	8.06	33.8	10.19	37.3	14.29	30.3	8.38	
10	30.0	14.44	NA	NA	38.7	34.40	31.0	16.17	
11	31.0	20.38	33.7	30.80	36.6	42.78	32.1	24.32	
		30.8	17.77	33.5	27.72	38.1	43.31	33.4	25.20
12	30.0	20.09	35.5	34.56	36.6	30.13	31.9	25.48	
		30.3	18.00	NA	NA	38.4	43.70	32.3	22.57
13	29.7	23.90	35.8	34.65	36.5	46.29	30.4	25.10	
Mean	30.0	15.64	34.9 ⁺⁺	26.26 ⁺	38.1 ⁺	34.52 ⁺	30.9 [*]	17.78	
±S.E.	0.1	1.43	0.4	3.51	0.5	2.89	0.4	2.04	
(n)	(11)	(11)	(7)	(7)	(11)	(11)	(11)	(11)	

B : Control hemisphere

# Animals	Pre-heating		Mid-heating		Peak-heating		Post-heating	
	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF	Temp.	rCBF
7	30.1	29.40	NA	NA	32.5	26.65	30.6	31.50
8	29.1	7.97	31.9	11.75	30.7	9.43	29.6	8.56
9 (CONTROL)	30.3	18.24	29.7	17.95	31.9	17.77	31.0	17.69
10	31.0	32.23	NA	NA	32.7	32.44	30.2	30.94
11	30.7	31.50	32.3	38.50	31.8	34.30	30.8	34.65
12	30.0	9.56	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	29.5	10.50	30.8	12.05	30.6	11.18	30.1	9.87
Mean ±S.E.	30.1	19.91	31.2 [*]	20.06 [*]	31.7 [*]	21.96 [*]	30.4 [*]	22.20 [*]
(n)	0.2	4.13	0.6	6.31	0.4	4.38	0.2	4.75
	(7)	(7)	(4)	(4)	(6)	(6)	(6)	(6)

NA : Data not available.

Significantly different from pre-heating for paired t-test ; $p < 0.001^+$ and $p < 0.01^{++}$.^{*}Not significant from pre-heating ($p < 0.1$).

BRAIN 1 - 2 and CONTROL correspond to the regions indicated in Fig. 3b.

考 按

ヒト全脳平均血流量は50~55ml/100g/minとされ、生理的条件下では変動は少なく、他の臓器に比べるときわめて恒常性が高い²⁰⁾。脳血流に影響を及ぼす諸因子には、血圧、PaCO₂、PaO₂、頭蓋内圧、血液粘稠度、体温等が挙げられる²⁰⁾。本実験において、加温前と加温ピーク時での生

理学的パラメーターは、WB群で平均動脈血圧が14%減少した以外、有意な変動は認められなかった。PaCO₂は個々の実験動物間で多少異ったが、実験経過中の変動は各動物において15%以内に調節された。Table 1に示した如く、実験動物は、体温もしくは脳組織温の有意な変化以外、生理的な正常範囲内²⁰⁾にあったと考えられる。また、本実験ではketamine (20mg/kg)に

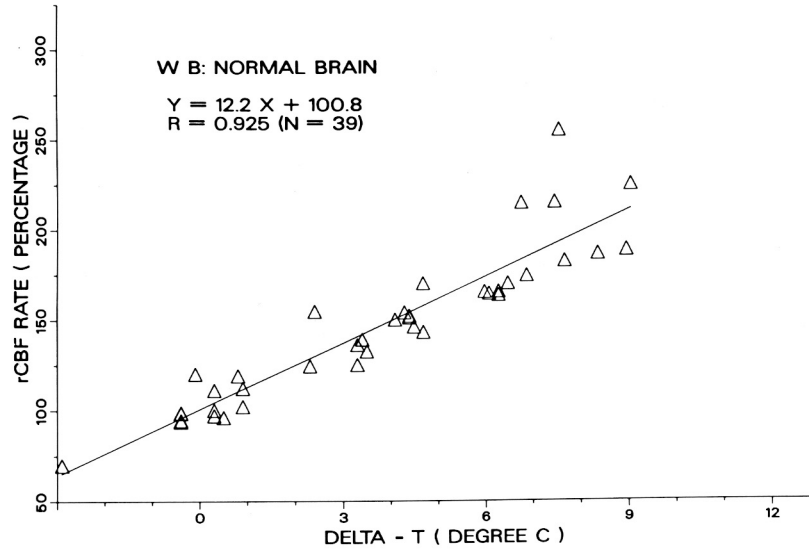


Fig. 4 a Scatter plot of the relative rCBF change (rCBF rate, %) vs temperature difference above pre-heating (ΔT , $^{\circ}C$) to all data points (Δ , $n=39$) measured repeatedly in 6 normal monkeys treated by WB. The solid line ($Y=12.2X+100.8$) represents the linear regression fit, showing a high correlation coefficient ($R=0.925$, $p<0.001$) within a specific ΔT range from -2.9 to $9.1^{\circ}C$.

よる全身麻酔下に rCBF を測定した。Ketamine の脳代謝に及ぼす影響について、Crosby²²⁾らは、ketamine 10~30mg/kg の投与により、脳局所部位に応じた特異的な糖代謝の変化を来したが、脳梁以外の脳白質では有意な変化を認めなかったと報告している。従って、本実験において rCBF に最も大きく影響したものは、体温もしくは脳組織温の変動であったと考えられた。

体温変化の脳血流に及ぼす影響については、主として低体温による脳代謝の抑制との関連において検討されている。Rosomoff and Holaday²³⁾は、氷水浴を用いてイヌを全身低体温とした時、食道温が $35^{\circ}C$ から $25^{\circ}C$ に低下する間に、総頸動脈血流は温度依存性に変化し、 $1^{\circ}C$ につき $6.7 \pm 1.4\%$ ずつ減少することを報告している。同様に、Michenfelder and Theye²⁴⁾はイヌを用いて、心房温が $37.8 \pm 0.2^{\circ}C$ から $32.0 \pm 0.6^{\circ}C$ に低下すると、脳血流は 58 ± 5 ml/100g/min から 36 ± 4 ml/100g/min へと有意 ($p < 0.01$) に減少し、同時に脳酸素代謝率は $10^{\circ}C$ あたり 55% 減少したと報告している。また、Meyer

and Hunter²⁵⁾は氷水浴による全身低体温時にネコ皮質動脈を顕微鏡下に直接観察し、低体温による変化は径 200μ 程度の血管に著明で、 $30^{\circ}C$ でその大きさの血管径は常温時の 50% に縮小したと述べている。一方、体温上昇と脳血流との関係についての報告は少ない。Meyer and Handa²⁶⁾は、温水加温によりネコ及びサルを高体温とし、venous out flow 法を用いて脳血流を測定し、脳血流は直腸温 $39.0 \sim 39.4^{\circ}C$ までは余り変化しないが、 $39.4^{\circ}C$ 以上では急速に増加し、 $37^{\circ}C$ の時の 149% となったが、 $41.9^{\circ}C$ 以上では急速に低下し、実験動物は死亡したと述べている。彼等は、同時に測定した外頸および大腿動脈血流が各々 $40 \sim 42^{\circ}C$ で 200~260% に、 $39.7 \sim 42.5^{\circ}C$ で 460% に著しく増加したのに比べ、内頸及び椎骨動脈血流は各々、 $40 \sim 43^{\circ}C$ で 130~150% に増加したのにすぎなかったと報告している。また、Allen ら²⁷⁾は全身加温時にヒト脳血流を N_2O uptake 法で測定し、体温が $37.5^{\circ}C$ から $41.8^{\circ}C$ に上昇したのに伴い、脳血流は 28.3 ml/100g/min から 41.0 ml/100g/min (145%) に

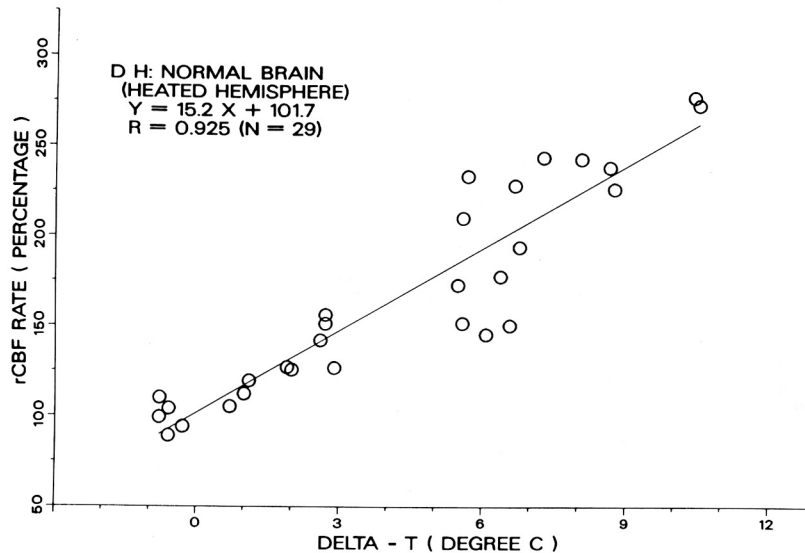


Fig. 4 b Scatter plot of rCBF rate (Y, %) vs ΔT (X, °C) for all data points (O, n=29) measured in 7 normal monkeys treated by DH. The solid line ($Y=15.2X+101.7$) is the linear regression fit, showing a high correlation coefficient ($R=0.925$, $p<0.001$) with a ΔT ranging from -0.8 to 10.6°C . Note the linear regression coefficient for DH (15.2) is significantly higher than that obtained for WB treatment (12.2) shown in Fig. 4 a ($p<0.01$).

増加したと報告している。

著者は、WB群で、正常サルを用いて全身加温および冷却により脳組織温を $27.8\sim 39.7^\circ\text{C}$ の範囲で変化させた結果、Fig. 4 aに示した如く、 ΔT とrCBF rateとの間に高い相関性 ($R=0.925$, $p<0.001$)を認めた。 ΔT が $-2.9\sim 9.1^\circ\text{C}$ の範囲では、 1°C の温度上昇に対し、rCBFは直線的に 12.2% 増加することが認められた。この値は、全身低体温時に得られた諸家の報告^{(23), (24), (28)}とほぼ一致した。また、Meyer and Handa⁽²⁶⁾らの結果と異なり、 ΔT $7\sim 10^\circ\text{C}$ (脳組織温 $37\sim 40^\circ\text{C}$)の高体温時もrCBFは直線的に増加した。この点は、著者の実験では低体温という非生理的状态から加温を開始したため、温熱に対する脳血管および脳代謝の変動が持続して生じたことが考えられ興味深い。また、再冷却により、rCBFはほぼ元の値に復しており、この範囲での脳組織温の変化では正常脳血管に不可逆的变化を来すことなく、rCBFは温度

依存性に変化することが示唆された。

一方、局所加温の正常脳血流に及ぼす影響については、これまで報告は見当たらない。著者はDH群で正常サルを用いて、全身低体温下に脳組織温を 29.4°C から 40.7°C の範囲で変化させた結果、rCBF rateと ΔT の間に、Fig. 4 bに示した如く、高い相関性 ($R=0.925$, $p<0.001$)を認めた。 ΔT が -0.8 から 10.6°C の範囲では、 1°C の温度上昇に対しrCBFは直線的に 15.2% 増加することが認められた。すなわち温熱に対する血流の増加は、前述した全身加温・冷却処置(WB)の場合 ($12.2\%/^\circ\text{C}$)に比べ、DHでは有意 ($p<0.01$)に大きく、同じ脳組織温に加温した場合、DHにおいてrCBFの増加が著しいと言える。また、DHにおいても加温中止後rCBFはほぼ加温前値に復し、脳組織温 40.7°C までの範囲で、rCBFは可逆的に変化した。しかし、加温ピーク時での加温持続時間は1時間程度であり、それ以上の加温時間での血流変化

については今後の検討を必要とする。

本実験において、正常脳 r CBF は、軽度低温 (27.8~29.4℃) から中等度高温 (39.7~40.7℃) の範囲では脳組織の温度に比例して可逆的に変化した。従って温熱療法においては、加温野に含まれる正常脳組織の血流負荷を考慮する必要があると考えられた。また、局所脳代謝は組織温度に反応して変化することが報告されており¹²⁾²⁹⁾、温熱療法、特に DH を悪性脳腫瘍の治療に応用する場合、加温脳と非加温脳の間には循環および代謝を介した組織内微小環境の較差が生じるものと考えられた。

結 論

温熱の脳血流に及ぼす影響について、正常サルを使用して、全身加温・冷却処置 (WB) と区別低体温処置 (DH) とにおいて比較検討した。

1. 食道温 $29.9 \pm 0.4^\circ\text{C}$ ($n=6$) の全身低体温後 WB を行い、 ΔT を $-2.9 \sim 9.1^\circ\text{C}$ (脳組織温 $27.8 \sim 39.7^\circ\text{C}$) の範囲で変化させると、 $\Delta T(X)$ と r CBF rate (Y) とは $Y=12.2X+100.8$ ($R=0.925$, $p<0.001$) の直線回帰となった。
2. 食道温 $30.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ($n=7$) の全身低体温下に右側脳局所に対して $2,450\text{MHz}$ マイクロ波照射加温 (DH) を行ない、 ΔT を $-0.8 \sim 10.6^\circ\text{C}$ (脳組織温 $29.4 \sim 40.7^\circ\text{C}$) の範囲で変化させると、

$Y=15.2X+101.7$ ($R=0.925$, $p<0.001$) の直線回帰となった。

3. 温熱に対する血流の反応は、全身体温を変化させた場合 ($12.2\%/^\circ\text{C}$) に比べて、DH ($15.2\%/^\circ\text{C}$) の方が有意 ($p<0.01$) に大きく、同じ脳組織温に加温した場合、DH において r CBF の増加が著しいことが考えられた。

4. r CBF は加温脳組織の温度に依存して変動すると考えられ、温熱療法においては、加温野に含まれる正常脳の血流負荷を考慮する必要があると考えられた。

5. 温熱療法、特に DH を悪性脳腫瘍の治療に応用する場合、加温脳と非加温脳の間には循環および代謝を介した組織内微小環境の較差が生じると考えられた。

稿を終るに望み、終始御指導、御校閲を賜りました恩師、岡山大学脳神経外科、西本 詮教授に深甚の謝意を捧げます。

また、本研究に御協力いただきました当教室の諸先生、諸氏諸嬢に心から感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第1回日本ハイパーサーミア学会 (昭和59年・京都) および第26回日本神経学会総会 (昭和60年・松江) において発表した。

本研究には文部省科学研究費 (課題番号 58870074, 59480304, 60015057) の援助を受けた。

文 献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告，Vol. 6，国立がんセンター，東京 (1987) pp101—175.
- 2) 柄川 順，築山 巖，秋根 康之，梶浦 雄一，荻野 尚，山下 浩介：悪性腫瘍に対する温熱療法，放射線療法併用の局所効果成績，日本ハイパーサーミア誌 (1987) **3**，21—26.
- 3) Emami B, Perez CA, Leybovich L, Straube W and Vongerichten D: Interstitial thermoradiotherapy in treatment of malignant tumors. *Int J Hyperthermia* (1987) **3**，107—118.
- 4) Woodhall B and Mahaley MS: Isolated perfusion in treatment of advanced carcinoma. *Am J Surg* (1963) **105**，624—627.
- 5) Salzman M and Samaras GM: Hyperthermia for brain tumors: biophysical rationale. *Neurosurgery* (1981) **9**，327—335.
- 6) Selker RG: Hyperthermia in the treatment of intracranial tumors. in *Neurosurgery*; Wilkins and Rengachary eds, McGraw-Hill Book, New York (1985) pp1159—1163.
- 7) Lyons BE, Obana WG, Borcich JK, Kleinman R, Singh D and Britt RH: Chronic histological effects of ultrasonic hyperthermia on normal feline brain tissue. *Radiation Research* (1986) **106**，234—251.
- 8) Popovic VP and Masironi R: Disappearance of eutermic tumors after 10—hours generalized

- hypothermia. *Life Sci* (1965) **4**, 533—543.
- 9) Popovic P and Popovic VP : Protective effects of differential hypothermia. in *Depressed Metabolism* ; Musacchia and Sanders eds, American Elsevier, New York (1969) pp499—524.
 - 10) Nishimoto A, Tabuchi K, Arimori M, Suga K, Yamada S and Katagi R : Treatment of malignant brain tumors : Experimental and clinical studies. *Seara Medica Neurocirurgica* (Sao Paulo) (1978) **7**, 211—229.
 - 11) Tabuchi K : Effects of differential hypothermia on experimental brain tumor. *Acta Med Okayama* (1972) **26**, 65—73.
 - 12) 池田 幸明, 田淵 和雄, 片木 良典, 横山 芳信, 原田 泰弘, 西本 詮 : 区別低体温 (differential hypothermia) 処置の脳代謝に及ぼす影響. *脳と神経* (1983) **34**, 165—171.
 - 13) Emami B and Song CW : Physiological mechanisms in hyperthermia : A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1984) **10**, 289—295.
 - 14) Song CW : Blood flow in tumors and normal tissues in hyperthermia (Chapter 8). in *Hyperthermia in Cancer Therapy*; Storm FK ed, GK Hall Medical, Boston (1983) pp187—206.
 - 15) Sokoloff L : Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J Neurochem* (1977) **29**, 13—26.
 - 16) Kusama T and Mabuchi M : Stereotaxic atlas of the brain of *Macaca fuscata*. University of Tokyo Press, Tokyo (1970) pp9—12.
 - 17) Aukland K, Bower BF and Berliner RW : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circul Res* (1964) **14**, 164—187.
 - 18) Doyle TF, Martins AN and Koblinski AI : Estimating total cerebral blood flow from the initial slope of hydrogen washout curves. *Stroke* (1975) **6**, 149—152.
 - 19) Zar JH : *Biostatistical analysis*. Prentice-Hall, New Jersey (1974) pp228—251.
 - 20) Reivich M : Regulation of the cerebral circulation. *Clin Neurosurg* (1969) **16**, 373—418.
 - 21) Steen PA, Milde JH and Michenfelder JD : The detrimental effects of prolonged hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology* (1980) **52**, 224—230.
 - 22) Crosby G, Crane AM and Sokoloff L : Local changes in cerebral glucose utilization during ketamine anesthesia. *Anesthesiology* (1982) **56**, 437—443.
 - 23) Rosomoff HL and Holaday DA : Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* (1954) **179**, 85—88.
 - 24) Michenfelder JD and Theye RA : Hypothermia : Effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology* (1968) **29**, 1107—1112.
 - 25) Meyer JS and Hunter J : Effects of hypothermia on local blood flow and metabolism during cerebral ischemia and hypoxia. *J Neurosurg* (1957) **14**, 210—227.
 - 26) Meyer JS and Handa J : Cerebral blood flow and metabolism during experimental hyperthermia (fever). *Minnesota Med* (1967) **50**, 37—44.
 - 27) Allen SJ, Gietzentanner L, Cronau LH and Bull JM : Cerebral blood flow during whole body hyperthermia (WBH) (>41.8°C) under general anesthesia : Proceedings for the 34th Annual Meeting of Radiation Research Society, Las Vegas, Nevada (1986) p15.
 - 28) Hägerdal M, Harp J, Nilsson L and Siesjö BK : The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem* (1975) **24**, 311—316.
 - 29) Lilly MB, Ng TC, Evanochko WT, Katholi CR, Kumar NG, Elgawish GA, Durant JR, Hiramoto R, Ghanta V and Glickson JD : Loss of high-energy phosphate following hyperthermia demonstrated by in vivo ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res* (1984) **44**, 633—638.

**Effect of heat on regional cerebral blood flow
of the normal monkey**

Toru SATOH

Department of Neurological Surgery,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. A. Nishimoto)

The effect of the tissue temperature on regional cerebral blood flow (rCBF) was studied using anesthetized and respiratory-controlled normal monkeys. rCBF was sequentially measured by the inhalation hydrogen clearance method, during localized brain heating under generalized hypothermia or differential hypothermia (DH), and was compared to that obtained by whole-body heating and cooling (WB). For WB in 6 animals, the body temperature was controlled by immersion of the body in a hot or cold water bath. rCBF changed with a change in the tissue temperature in the range of 27.8 to 39.7°C, showing a constant 12.2% per degree Celsius change. For DH in 7 animals, the brain was locally heated by external 2450 MHz microwave irradiation, while the body was kept hypothermic (30.0-30.8°C) by immersion in a cold water bath. rCBF rate of 15.2% per degree Celsius change was obtained in response to change in the tissue temperature ranging from 29.4 to 40.7°C. The results indicated that rCBF changed proportionately with the change in the tissue temperature within a specific temperature range between shallow hypothermia and modest hyperthermia. rCBF changed at a higher rate after DH treatment than was possible by WB treatment. The response of the rCBF to changes in the tissue temperature of the normal brain may play a significant role in therapy for brain tumors.