



Title	脳梗塞モデル動物における臓器血流量測定法の開発とその応用に関する基礎的研究 一、砂ネズミにおける全身臓器血流量測定法の開発 二、実験的脳虚血時における全身循環動態の検討
Author(s)	松本, 昌泰
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/33291
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

主論文

脳梗塞モデル動物における臓器血流量測定法
の開発とその応用に関する基礎的研究

I. 砂ネズミにおける全身臓器血流量測定法
の開発

Development of a modified microsphere method for studying hemodynamic alterations
in a stroke model animal, and its application in experimental cerebral ischemia.

I. Measurement of cardiac output, its fractional distribution, regional blood flow
and vascular resistance using radioactive microspheres in the Mongolian gerbil
(*Meriones unguiculatus*).

大阪大学医学部第一内科学教室

松本昌泰 (Masayasu Matsumoto)

本文	29枚	附図説明	1枚
表	6枚	図	4枚

緒言

疾病の病態やその治療法などの研究に際して、そのモデルとなりうる動物がきわめて重要であることは異論のない所である。近年、砂ネズミ（Mongolian gerbil）は、その Willis 動脈輪の形成不全のために片側総頸動脈結紮により高率に脳梗塞を惹起しうる脳梗塞モデル動物として注目を集めている^{1,2)}。そして、多くの形態学的ならびに生化学的検討^{3,4)}がこの動物を用いて行なわれつつある。しかしながら、in vivo における動的代謝状態の検討に際し、非常に重要な要素の一つであると思われる血行動態の検討は、その方法論の困難性などのために殆んど行なわれていない。

一方、1967年 Rudolph と Heymann⁵⁾により開発された放射性マイクロスフィア（以下MS）による血流量測定法は種々の利点を有し、今日広く動物実験に適用されており^{6~13)}、最近ではラットなどの小動物への応用も散見されるようになってきている^{14~21)}。しかしながら、

砂ネズミにおいては、その疾病モデル動物としての有用性にむかかわらず、M_S法の本動物への応用の報告はみられない。これは小動物ゆえにカテーテル操作などの手技に困難を伴うとともに、ラットへのM_S法応用の際に通常行なわれる右総頸動脈を介した左心室への逆行性心臓カテーテル挿入操作^{14~20)}が、砂ネズミにおいては Willis 動脈輪の形成不全のために脳虚血を惹起する可能性があり、行ない得なかったためであると考えられる。

本研究において、著者は、脳虚血時における全身循環動態や脳循環動態の検索、さらにはより適切な治療手法の検討などとも可能とするべく、砂ネズミにおける放射線マイクロスフィアを用いた臓器血流量測定法を開発し、本動物の全身循環諸量を初めて測定するとともに、その測定法の妥当性についても基礎的検討を加えた。

実験材料および方法

1. MSを用いた砂ネズミの全身臓器血流量測定法

図1には今回用いた方法の概要を模式的に示す。成熟雄砂ネズミ（体重62～75g，平均66g）を塩酸ケタミン100mg/kgの腹腔内投与後背臥位に固定し，脱毛クリーム（資生堂製，ヘア－リム－バー）の使用により，前胸部，腹側尾根部を脱毛した。さらに尾動脈にはポリエチレンカテーテル（Clay Adams社製，PE-10；内径0.28mm，外径0.61mm）を挿入し，これをヘパリン添加生理食塩水（50IU/ml）で満たし密閉後，固定を解き約3時間放置し麻酔より完全に回復させた。その後，再度塩酸ケタミン50mg/kgの腹腔内投与により麻酔し，心電図モニター用針電極を四肢皮下に刺入し，尾動脈カテーテルには圧トランスデュ－サー（Statham社製，P23Db transducer）を接続し血圧を測定するとともに，三才活栓により，これをMS注入時の標準血液サンプル（ref-

＜図1

erence sample) 採取用にも供した。一斉、ポリエチレンチューブ (PE - 10) の先端に 30 G 針を取りつけヘパリン添加生理食塩水 (50 IU/ml) で満たしたものを作成し、これを前胸部の心尖拍動触知部より経皮的に左心室内へ直接穿刺し、MS 投与経路とした。なお、針の先端が左心室内にはいった事は、PE - 10 チューブ内への拍動する動脈血の自然逆流により確認し得た。

MS は直径 $15 \pm 0.8 \mu\text{m}$ の ^{85}Sr で標識 (比放射能, 10 mCi/g) したものの (Minnesota Mining and Manufacturing Co. 製, 3M Brand tracer microsphere) を、界面活性剤である Tween - 80 (polyoxyethylene sorbitan mono-oleate) を 0.05 % (w/v) 添加した生理食塩水に懸濁して使用した。また、MS の注入は、あらかじめ Sonifier (Branson Sonic Power Co. 製, model W185) にて少くとも 3 分間攪拌した懸濁液を使用直前にさらに約 3 分間 Vortex mixer にて良く振盪し、Hamilton 社製マイクロシリンジにとり直ちにその $80 \mu\text{l}$ (約

70,000 ~ 90,000 の M_S を含む) と 20 ~ 30 秒間に
てあらかじめ左心室内に留置した針つきカニ
ューレを介して用手注入することによった。
一方, reference sample は, 吸引ポンプ (Harvard
社製, infusion - withdrawal pump # 915) を用い, 尾動
脈カテーテルと接続したヘパリン添加生理食
塩水で満たしたチューブ内に, あらかじめ較
正した注射筒 (Becton Dickinson 社製) により 124
 $\mu\text{L}/\text{min}$ の定速にて採取した。なお, reference
sample 採取時間は M_S 注入の開始直前より注
入終了後少くとも 20 秒までとした。

以上の操作終了後, 血圧, 脈拍に変化のな
いことを確認し, 針つきカニューレを抜き
, 尾動脈カテーテルを密閉し, 固定を解き回
復状況を観察した。 M_S 注入後において砂
ネズミはよく回復し, 約 1 時間にて無処置砂
ネズミと殆んど区別のつかない状態となり得
た。

その後, 断頭屠殺し, 各臓器を摘出し, そ
れぞれ湿重量測定後試験管に入れ, reference

sample と共にウエル型シンチレーションカウンタ (Aloka 社製, JDC - 752) により放射能を測定した。また, 脳では Glowinski と Iversen の方法²²⁾ に準拠し 7 部分に分割後秤量し放射能を測定した。なお, 放射能測定上の計数効率を考慮して, 試験管内試料の高さは 2 cm 以内になるように留意した。さらに, 各臓器摘出後の残存部分 (carcass) は苛性カリ約 40 g と加えて加熱溶解するとともに, 残渣を骨片を濃塩酸約 20 ml の使用により溶解し, それぞれ試験管に分注後放射能を測定した。このようにして得られた carcass の放射能に摘出臓器の放射能を加算することにより投与総放射能を求めた。

心拍出量, 各臓器組織への血流分布率, 血流量および血管抵抗などの循環諸量は下記の算出式により求めた。

$$(1) \quad Q_t = Q_r \times I_t / I_r$$

$$(2) \quad FD = 100 \times I_n / I_t$$

$$(3) \quad Q_n = Q_r \times I_n / I_r$$

$$(4) \quad R_n = MP / Q_n$$

Definition of Symbols

It : total amount of radioactivity entering arterial system (cpm)

In : amount of radioactivity entering each organ or tissue (cpm)

Ir : amount of radioactivity in arterial reference sample (cpm)

Qt : cardiac output (ml/min)

Qn : flow to each organ or tissue (ml/min)

Qr : flow of arterial reference sample (ml/min)

FD : fractional distribution of cardiac output (%)

Rn : vascular resistance index in each organ (mm Hg/ml/min)

MP : mean arterial blood pressure (mm Hg)

2. M S 法の砂ネズミへの応用妥当性に関する検討

1) 経皮的左心室穿刺および M S 投与の循環動態に及ぼす影響についての検討

経皮的左心室穿刺や M S 投与などの操作そのものによる砂ネズミの循環動態への影響の有無を検討するため、12匹の成熟雄砂ネズミにおいて操作前後の心拍数、平均動脈圧の測定を行ない両者と比較した。また、心拍数に

ついては $M\beta$ 注入中にも連続的に測定し、一部の動物では、 $M\beta$ 注入中の平均動脈圧と股動脈カニユーレよりモニターしてその変化の有無を検討した。

2) 投与 $M\beta$ の末梢、肺循環における捕捉の検討

投与した $M\beta$ が末梢の血管床に充分に捕捉されるかどうかを検討するため、左心室内への $M\beta$ 投与時および投与後すくなくとも 20 秒の間、下大静脈に挿入したカテーテルより持続的に採血しその放射能を測定した。また、肺循環系を通過する再循環の有無、程度を確認するため、4 匹の成熟雄砂ネズミにおいて右心室内への $M\beta$ 注入を行ない、それぞれ、肺臓、腎臓、残存部分の放射能を測定し肺血管床による $M\beta$ の捕捉率を求めた。

3) 左心室内投与 $M\beta$ の血流内分布の均等性に関する検討

本法により左心室内へ注入した $M\beta$ が血流内に均等に分布しているかどうかを検討する

ため、 ^{85}Sr 標識の MS と ^{141}Ce で標識した直径 $15\text{ }\mu\text{m}$ の MS と同一注射筒にとり、左心室内へ同時に注入した。その後、各臓器を摘出し、それぞれの臓器において ^{85}Sr および ^{141}Ce の放射能をそれぞれ $416\sim 624\text{ keV}$, $111\sim 207\text{ keV}$ のエネルギー範囲で測定し、それぞれ独立に前述の算出式により各臓器の血流量を求めた。なお、 ^{141}Ce の放射能は、事前に求めた ^{85}Sr のエネルギースペクトルに基づき ^{141}Ce 測定域における ^{85}Sr による放射能のかぶりを求め、これを ^{141}Ce 測定域で得られた放射能より差引くことにより求めた。

また、一部脱血操作をほどこしたものと含む計13匹の砂ネズミにおいて、左右の腎血流量と比較し、腹部大動脈レベルにおける MS の血流内混和状態についてを検討した。

実験結果

1. 砂ネズミにおける全身循環諸量

成熟雄砂ネズミにおけるケタミン麻酔時の

平均動脈圧, 心拍数, 心拍出量, 一回心拍出量および全末梢血管抵抗はそれぞれ 78.2 ± 4.1 mm Hg (mean \pm SEM, $n=6$), 370.7 ± 22.2 beats/min, 25.8 ± 1.3 ml/min, 70.9 ± 5.3 μ l/beat および 3.06 ± 0.20 mm Hg/ml/min であった。なお, 心拍出量および全末梢血管抵抗と体重あたりに換算するとそれぞれ 389.4 ± 25.3 ml/min/kg, 206.1 ± 19.2 mm Hg/ml/min/g であった。

表 1 は砂ネズミの主要臓器における湿重量、血流量、単位組織重量あたりの血流量値を示している。表中, G-I tract は胃, 小腸, 大腸の総和を示し, total splanchnic organs はそれぞれ脾臓, 脾臓, G-I tract の総和, hepato-splanchnic organs は肝臓と total splanchnic organs の和を示す。この際, 肝臓の血流量は肝動脈血流量を示し, total splanchnic organs および hepato-splanchnic organs のそれぞれはそれぞれ門脈血流量, 総肝血流量を表わしていると考えられる。また carcass は主要臓器摘出後の残存部分を示し, 主として筋肉, 脂肪, 骨, 皮膚などの組織を

包含着している。なお、骨では大腿骨を、筋肉では胸筋とそれぞれ代表として測定した。測定した諸臓器のうち、小腸、腎臓、心臓などでは高い血流量値を示し、また、単位組織重量あたりでは副腎、心臓、腎臓などで高い血流量値が得られた。

表2は脳内各部位の組織重量、血流量、単位組織重量あたりの血流量値と示している。^{表2}組織重量あたりの血流量値は線状体、嗅球などで高値と示し、海馬、小脳などでは低値と示した。また、左右の脳皮質の血流量値はそれぞれ $0.94 \pm 0.07 \text{ ml/min/g}$, $0.95 \pm 0.05 \text{ ml/min/g}$ であり、両者の値はほぼ一致していた。さらに、嗅球、線状体、海馬などでも、左右の血流量値はほぼ一致していた。

一方、表3は心拍出量の各臓器への血流分布率と各臓器ごと及び単位組織重量あたりの血流分布として示したものである。^{表3}心拍出血流はその過半が carcass に分布し、摘出臓器のうちでは、腎臓、小腸などに高い血流分布が

みられた。また、単位組織重量あたりでは、副腎、心臓、腎臓などで高い血流分布率が得られた。さらに表4には各臓器の血管抵抗と示しているが、ほぼ表1の血流量値と表裏の關係にあり、血流量値が高値を示した臓器では血管抵抗は低値と示していた。 <表4.

2. 血流測定法の応用妥当性についての検討結果

1) 経皮的左心室穿刺およびMS投与の循環動態に及ぼす影響について

経皮的左心室穿刺、MS投与の操作前後において、心拍数、平均動脈圧ともに著変を認めなかった(表5)。また、マイクロスフィア <表5.
注入中において、時に要所性収縮などの軽微な変化を認めたが、殆んど一過性のものであり、その間における心拍数、平均動脈圧に有意な変化を認めなかった(図2、表5)。 <図2.
さらに、穿刺針除去後、回復過程を観察したが、より大きなMSの使用やMSの大量投与時などに通常みられる、中枢神経障害などの

変化を認められず、ほぼ完全に回復し無処置砂芥スミとも外見的に殆んど区別のつかない状態にまでなり得た。

2) 投与 Mg の末梢、肺循環における捕捉の検討結果

左心室内への Mg 投与時および投与後すくなくとも20秒の間、下大静脈血を採取しその放射能を測定したが、background に近い放射能しか検出されず、投与 Mg の殆んどが一回の循環で末梢に捕捉されることを証明し得た。

また、右心室内へ注入された Mg はその98%以上が肺に捕捉され、腎臓などの高い血流分配をうける臓器での捕捉も殆んど認められず(表6)、左心室内に投与された Mg が動脈系に再循環して血流量測定に誤差を生じる可能性は否定し得た。

3) 投与 Mg の血流内分布の均等性に関する検討結果

左心室内に ^{85}Sr または ^{141}Ce で標識した2種の Mg と同時に注入し、それぞれ独立に求め

た血流量値はきわめて良好な相関関係 ($r = 0.999$) と示し、両者の値はほぼ一致していた (図3)。すなわち、この結果は ^{85}Sr 標識 <図3> の MIS と ^{141}Ce 標識の MIS が各臓器に到達するまでに充分に混合されていたことを示している。

また、左右の腎臓血流量も非常に良い一致を示し (図4)、本法による左心室内投与 MIS <図4> が血流内にきわめて均等に混和されることが証明し得た。

考案

放射性 MIS を用いた reference sample 法による臓器血流量測定法は、きわめて信頼性の高い方法として羊、犬¹⁴⁾、家兎¹⁵⁾ などの大、中動物の実験に際して広く用いられている。また、小動物であるラットにおいても、Malik¹⁶⁾ による reference sample 法の導入以来、その応用の報告が散見される^{14, 15, 17, 20)}。しかしながら、脳梗塞モデル動物として知られる砂ネ

ズミにおいては、本法を用いた臓器血流量測定の結果は今日までみられない。

一般に、 MS 法による血流量測定と行う際考慮すべき要件として、以下の4条件を満たす必要がある。すなわち、(1)投与された MS は、左心室より駆出されるまでに動脈血液と充分に混和され、駆出後はいわゆる streaming をおこすことなく、血流量に比例して末梢に分布する。(2)殆んど全ての MS は末梢に捕捉され静脈側に漏出しない。(3) MS の投与そのものが、測定しようとする血行動態に影響を及ぼさない。(4) MS は流体力学的に赤血球などの血液内粒子成分に似た性質をもち、局所血流に変化をもたらさないことである。

砂ネズミに MS 法を導入する際とくに問題となるのは、成熟ラットよりもさらに小さな動物であるために、カテーテル挿入などの手技に困難を伴うとともに、 MS の投与方法を如何にするかということである。 MS の投与

方法は、犬、家兎などの大、中動物では、その血流内への混和を充分にするため左心房内へあらかじめカテーテルを挿入しておいて投与するという手段がとられる^{7,13)}が、ラットなどの小動物では通常左心室内へ右総頸動脈よりカテーテルを挿入しておき、左心室内へのMS投与がおこなわれている^{14~20)}。ところが、砂ネズミの場合には、その Willis 動脈輪の形成不全¹²⁾のために、このような総頸動脈を介するカテーテル挿入操作は、その操作そのものにより脳虚血を惹起する可能性が強く適用不可能である。このため、著者は、左心室内留置カテーテルのかわりに先端に30G針をとりつけたポリエチレンチューブを作成し、これによる左心室の経皮的直接穿刺を試みた。この方法による左心室穿刺は、数回の試みで修得可能なこと、針先端が左心室内へはいったことと、拍動する動脈血のポリエチレンチューブ内への逆流により容易に確認し得ること、針抜去後はとくに止血操作をほとんど必要

くても血腫はみとめられないこと、存どの利点を有し、また、血圧、脈拍などもこの操作により有意な変化を示さなかった(表5)。

このような方法により左心室内に注入されたMISが動脈血液と充分に混和されて大動脈内に駆出されているかどうかは非常に重要な問題である。著者はこの点につき種々の観点より検討を試み、投与MISが左心室より駆出される前に充分に動脈血と混和されているものと確信し得た。すなわち、左右の腎血流量(図4)や脳皮質血流量が等しいことはMISが大動脈に達するまでに充分に混和されていることを示し、さらに、 ^{85}Sr 標識MISと ^{141}Ce 標識MISの同時注入による臓器血流量測定では、心臓も含む主要臓器で血流量値が良く一致した(図3)や心臓の血流量値の分散が比較的小さかったこと(表1)などとともに、投与MISが左心室内で充分に動脈血と混和されて駆出されたことを示していると言えよう。

次に、使用する MS の大きさの問題であるが、著者は今回直径 $15\mu m$ の MS を使用した。この大きさの MS は通常一回の循環でその約 98% が末梢に捕捉されるとされ²³⁾、また、大での実験ではその肺循環を通過する割合も 1% 未満と非常に少く^{24, 25)}、臓器血流量測定での使用に適していると考えられた。著者の砂ネズミにおける検討においても、左心室内投与された $15\mu m$ の MS はその殆んどが一回の通過で末梢に捕捉され、また右心室内投与された MS もその 98% 以上が肺血管床に捕捉されることか示された(表 6)。すなわち、砂ネズミにおいて $15\mu m$ の MS を使用する場合、得られた血流量値が MS の動静脈シャントや再循環などの要因により影響される可能性は否定し得るものと考えられた。Buckberg ら²³⁾ も血流量測定に際して $15\mu m$ サイズの MS の使用を推奨している。その理由は、 $15\mu m$ 程度の小さい MS の方がより大きな MS に比し流体力学的にも赤血球などの血液内粒子成分と近似の

行動を示し、より忠実に実際の血流と反映し得る²⁶⁾とともに、あまり全身循環動態に影響を及ぼすことなくより大量の投与が可能であり、血流量測定精度も高めうるためである。砂ネズミにおいても、このサイズのMSの使用により、生理食塩水に懸濁したMSは90,000個以内の量で投与した際には、何らの有意な循環動態変化も観察されなかった(表1, 図8)。

ところで、MSを用いた reference sample 法により心拍出量や各臓器血流量と測定する場合、その測定の精度は reference blood sample や当該組織内に捕捉されたMSの数に依存するものとされている²³⁾。最近、Tsuchiya ら¹⁹⁾ および

Ishise ら¹⁵⁾ はラットにおいてこの点について実験的に検討し、少くとも200個のMSが reference sample や血流量と測定しようとする組織内に捕捉されている際には、得られた心拍出量や血流量値は充分信頼し得ると報告している。一般に reference sample 内に捕捉されるM

の数は、左心室内に注入されたMSの総数と reference sample の吸引速度に依存するが、今回の実験では reference sample 内に捕捉されたMSの推定数は 466 ± 70 (mean \pm SEM) 個でありすべて200個以上であった。

次に、今回測定した砂ネズミにおける全身循環諸量測定値の妥当性であるが、この点についての検討は困難である。というのも、砂ネズミは脳虚血の研究に広く使用されてきている^(1~3)にも関わらず、その脳血流量測定の結果は数編^{27~30)}にとどまり、心拍出量や臓器血流量などの全身循環諸量を測定した報告は全くみられないので、測定値の相互比較が不可能なためである。このため、著者は、今回得られた砂ネズミの血流量測定結果とラットにおいて報告されている血流量測定値^(4, 16, 17, 20, 21)と比較してみた。その結果、砂ネズミにおける主要臓器への血流量値、局所脳血流量値ともに、組織重量あたりの血流量値では、ラットにおいて報告されている値と良く一致して

いた。一方、砂ネズミにおける従来の脳血流量測定の結果は、その大部分^{27~29)}が脳皮質に直接侵襲を及ぼす水素クリアランス法を用いたものである。Osburne と Halsey²⁹⁾はこの方法を用いて砂ネズミの脳血流量は $54 \pm 24 \text{ ml/min/100g}$ (mean \pm LSD) と報告しているが、後には $36 \pm 10.3 \text{ ml/min/100g}$ と報告しており²⁹⁾、今回得られた脳皮質血流量値である $95 \pm 6 \text{ ml/min/100g}$ (表 8) に比し分散も大きく、その値は低値を示している。一方、最近 Van Uiter と Levy³⁰⁾ は ^{14}C -butanol と用いた indicator fractionation 法により砂ネズミの脳血流量を測定し、著者の測定結果とよく一致した脳皮質血流量値、 $102 \pm 4 \text{ ml/min/100g}$ と報告しており、Halsey らの報告した脳血流量値がかなりの低値を示したのは、水素クリアランス法を小動物に適用した際には、その脳皮質血流量測定値は一般に低値を示す傾向にある³¹⁾ という方法論上の欠点のためではないかと考えられた。

以上、今回著者の考案した方法を用いることにより、砂ネズミにおいても、MSを用いた reference sample 法による全身の主要臓器血流量や局所脳血流量の測定は充分施行可能であると考えられた。また、この方法を用いることにより、実験的脳虚血時において、今まで得られなかった種々の循環動態に関する情報を得ることができ、今後脳梗塞の病態解明や治療法の検討に際し、有用な手段になり得るものと期待される。

結論

1) 砂ネズミにおけるMSを用いた臓器血流量測定法を開発、本動物の全身循環諸量を測定し、併せてその測定法の妥当性について基礎的検討を行なった。

2) 左心室内への経皮的直接穿刺法により直径15 μ mのMSを投与した場合、全身循環動態に著変はみとめられず、MSは左心室内において血液と充分に混和され、駆出後は末梢

血管床においてほぼ完全に捕捉された。また、右心室内へMSと投与した場合にはその98%以上が肺循環に捕捉され、左心室内投与時におけるMSの再循環による影響の可能性も否定された。

3) 今回の検討により得られた砂ネズミの全身循環諸量は、今までに同様の報告がなく比較は不可能であるが、単位組織重量あたりの臓器血流量値はラットにおける諸家の報告と良く一致していた。

4) 本法を砂ネズミの全身循環諸量の測定に応用することの妥当性を証明し得た。

本論文の要旨は第22回日本脈管学会総会において発表した。

稿を終わるにあたり、御指導を賜、た大阪大学・阿部裕教授、また多大な御助言をいただいた大阪大学第一内科・木村和文、国立大阪南病院・額田忠篤、国立大阪病院内科・今

泉昌利の諸先生ならびに大阪大学第一内科脈
管研究室の諸学兄の御協力に深く感謝いたし
ます。

- 1) Levine, S. and Payan, H.: Effects of ischemia and other procedure on the brain and retina of the gerbil (*Meriones unguiculatus*).
Exp. Neurol. 16: 255-262, 1966.
- 2) Levine, S. and Sohn, D.: Cerebral ischemia in infant and adult gerbils.
Relation to incomplete circle of Willis. Arch. Pathol. 87: 315-317, 1969.
- 3) Ito, U., Ohno, K., Yamaguchi, T. et al.: Effect of hypertension on blood-brain barrier change after restoration of blood flow in post-ischemic gerbil brains.
An electromicroscopic study. Stroke 11: 606-611, 1980.
- 4) Matsumoto, M., Kimura, K., Fujisawa, A. et al.: Diurnal variations in monoamine contents in discrete brain regions of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). J. Neurochem. 37: 792-794, 1981.
- 5) Rudolph, A.M. and Heymann, M.A.: The circulation of the fetus in utero.
Method for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. Circ. Res. 21: 163-184, 1967.
- 6) Alm, A.: Radioactively labelled microspheres in regional cerebral blood flow determinations. A study on monkeys with 15 and 35 μ m spheres.
Acta Physiol. Scand. 95: 60-65, 1975.
- 7) Archie, J.P., Jr., Fixler, D.E., Ulliyot, D.J. et al.: Measurement of cardiac output with and organ trapping of radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 35: 148-154, 1973.

- 8) Bartrum, R.J., Jr., Berkowitz, D.M. and Hollenberg, N.K.: A simple radioactive microsphere method for measuring regional flow and cardiac output.
Invest. Radiol. 9: 126-132, 1974.
- 9) Hales, J.R.S.: Effects of exposure to hot environments on total and regional blood flow in the brain and spinal cord of the sheep.
Pfluegers Arch. 344: 327-337, 1973.
- 10) Heistad, D.D., Marcus, M.L. and Busija, D.W.: Measurement of cerebral blood flow in experimental animals with microspheres: applications of the method.
In Passonneau, J.V., Hawkins, R.A., Lust, W.D. and Welsh, F.A.(eds): Cerebral Metabolism and Neural Function. Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 202-211, 1980.
- 11) Hoffbrand, B.I. and Forsyth, R.P.: Validity studies of the radioactive microsphere method for the study of the distribution of cardiac output, organ blood flow, and resistance in the conscious rhesus monkey.
Cardiovasc. Res. 3: 426-432, 1969.
- 12) Neutze, J.M., Wyler, F. and Rudolph, A.M.: Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits. Am. J. Physiol. 215: 486-495, 1968.
- 13) Roth, J.A., Greenfield, A.J., Kaihara, S. et al.: Total and regional cerebral blood flow in unanesthetized dogs. Am. J. Physiol. 219: 96-101, 1970.

- 14) Hafström, L., Persson, B. and Sundqvist, K.: Measurement of cardiac output and organ blood flow in rats using $^{99}\text{Tc}^m$ labelled microspheres.
Acta Physiol. Scand. 106: 123-128, 1979.
- 15) Ishise, S., Pergram, B.L., Yamamoto, J. et al.: Reference sample microsphere method: cardiac output and blood flows in conscious rat.
Am. J. Physiol. 239: H443-H449, 1980.
- 16) Malik, A.B., Kaplan, J.E. and Saba, T.M.: Reference sample method for cardiac output and regional blood flow determinations in the rat.
J. Appl. Physiol. 40: 472-475, 1976.
- 17) McDevitt, D.G. and Nies, A.S.: Simultaneous measurement of cardiac output and its distribution with microspheres in the rat. Cardiovasc. Res. 10: 494-498, 1976.
- 18) Sasaki, Y. and Wagner, H.N., Jr.: Measurement of the distribution of cardiac output in unanesthetized rats. J. Appl. Physiol. 30: 879-884, 1971.
- 19) Tsuchiya, M., Ferrone, R.A., Walsh, G.M. et al.: Regional blood flows measured in conscious rats by combined Fick and microsphere methods.
Am. J. Physiol. 235: H357-H360, 1978.
- 20) 足立晴彦, 平野伸二, 中村政彦 その他 : ラット臓器血流測定に関する検討——放射性マイクロスフェア法を用いて——
脈管学 19: 207-213, 1979.

- 21) Horton, R.W., Pedley, T.A. and Meldrum, B.S.: Regional cerebral blood flow in the rat as determined by particle distribution and diffusible tracer.
Stroke 11: 39-44, 1980.
- 22) Glowinski, J. and Iversen, L.L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain. I. The disposition of [^3H]norepinephrine, [^3H]dopamine and [^3H]dopa in various regions of the brain. J. Neurochem. 13: 655-669, 1966.
- 23) Buckberg, G.D., Luck, J.C., Payne, D.B. et al.: Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 31: 598-604, 1971.
- 24) Kaihara, S., Van Heerden, P.D., Migita, T. et al.: Measurement of distribution of cardiac output. J. Appl. Physiol. 25: 696-700, 1968.
- 25) Ring, G.C., Blum, A.S., Kurbatov, T. et al.: Size of microspheres passing through pulmonary circuit in the dog. Am. J. Physiol. 200: 1191-1196, 1961.
- 26) Phibbs, R.H. and Dong, L.: Nonuniform distribution of microspheres in blood flowing through a medium-size artery. Can. J. Physiol. Pharmacol. 48: 415-421, 1970.
- 27) Kelly, R.A. and Halsey, J.H., Jr.: Comparison of local blood flow and oxygen availability at the same locus in the ischemic gerbil brain.
Stroke 7: 274-278, 1976.
- 28) Nakai, K., Welch, K.M.A. and Meyer, J.S.: Critical cerebral blood flow for

production of hemiparesis after unilateral carotid occlusion in the gerbil.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 40: 595-599, 1977.

29) Osburne, R.C. and Halsey, J.H., Jr.: Cerebral blood flow. A predictor of recovery from ischemia in the gerbil. Arch. Neurol. 32: 457-461, 1974.

30) Van Uitert, R.L. and Levy, D.E.: Regional brain blood flow in the conscious gerbil. Stroke 9: 67-72, 1978.

31) Rosenblum, W.I.: Regional cerebral blood flow in the anesthetized mouse as measured by local hydrogen clearance. Stroke 8: 103-106, 1977.

Regional blood flow in major organs of the Mongolian gerbil

Organs	Weight (g)	Regional Blood Flow	
		(ml/min)	(ml/min/g tissue)
Heart	0.254 ± 0.009	1.24 ± 0.07	4.85 ± 0.17
Lungs (bronchial art. and A-V shunt)	0.343 ± 0.047	0.38 ± 0.08	1.16 ± 0.29
Kidneys	0.573 ± 0.025	2.08 ± 0.20	3.64 ± 0.33
Brain	0.981 ± 0.034	0.87 ± 0.05	0.89 ± 0.05
Liver (hepatic art.)	2.100 ± 0.043	0.54 ± 0.08	0.26 ± 0.04
Spleen	0.048 ± 0.004	0.06 ± 0.02	1.03 ± 0.38
Pancreas	0.203 ± 0.027	0.39 ± 0.05	1.96 ± 0.20
G-I Tract	2.756 ± 0.140	3.28 ± 0.52	1.21 ± 0.21
Stomach	0.488 ± 0.015	0.29 ± 0.04	0.59 ± 0.09
Small Intestine	1.284 ± 0.109	2.35 ± 0.45	1.94 ± 0.46
Large Intestine	0.984 ± 0.039	0.64 ± 0.08	0.66 ± 0.08
Total Splanchnic Organs	2.997 ± 0.144	3.71 ± 0.55	1.26 ± 0.20
Hepatosplanchnic Organs	5.096 ± 0.163	4.25 ± 0.52	0.84 ± 0.11
Adrenal Glands	0.043 ± 0.002	0.23 ± 0.04	5.31 ± 0.86
Testes	0.924 ± 0.045	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.02
Carcass	52.9 ± 2.0	16.71 ± 1.11	0.32 ± 0.02
Bone (femoral)	0.253 ± 0.015	0.04 ± 0.01	0.16 ± 0.03
Muscle (pectoral)	0.219 ± 0.014	0.05 ± 0.02	0.22 ± 0.09

Each value represents the mean ± SEM for the six gerbils. Total splanchnic organs include the stomach, intestine, pancreas, and spleen. Hepatosplanchnic organs include total splanchnic organs and liver. A-V shunt = arteriovenous shunt; G-I Tract = gastrointestinal tract.

表 2.

Regional cerebral blood flow in each brain region of the Mongolian gerbil

Brain Regions	Weight (mg)	Regional Blood Flow	
		(μ l/min)	(ml/min/g tissue)
Telencephalon	524 \pm 23	489.4 \pm 25.5	0.94 \pm 0.06
Olfactory Bulbus	29 \pm 2	33.9 \pm 4.4	1.24 \pm 0.24
Cerebral Cortex	385 \pm 17	360.9 \pm 17.1	0.95 \pm 0.06
Striatum	51 \pm 3	58.2 \pm 4.9	1.15 \pm 0.10
Hippocampus	59 \pm 3	36.4 \pm 7.7	0.61 \pm 0.12
Midbrain-Diencephalon	198 \pm 7	173.2 \pm 14.8	0.87 \pm 0.05
Cerebellum	116 \pm 9	91.5 \pm 13.2	0.79 \pm 0.09
Pons-Medulla Oblongata	139 \pm 4	113.9 \pm 7.8	0.83 \pm 0.06
Whole Brain	981 \pm 34	869.6 \pm 54.0	0.89 \pm 0.05

Each value represents the mean \pm SEM for the six gerbils.

Fractional distribution of cardiac output in the Mongolian gerbil

Organs	Fractional Distribution of Cardiac Output	
	(% cardiac output)	(% cardiac output/g)
Heart	4.9 ± 0.5	19.20 ± 1.66
Lungs (bronchial art. and A-V shunt)	1.4 ± 0.2	4.35 ± 1.06
Kidneys	8.1 ± 0.7	14.14 ± 1.11
Brain	3.4 ± 0.3	3.51 ± 0.33
Liver (hepatic art.)	2.2 ± 0.4	1.02 ± 0.19
Spleen	0.2 ± 0.1	3.75 ± 1.34
Pancreas	1.5 ± 0.2	7.62 ± 0.79
G-I Tract	12.7 ± 1.8	4.65 ± 0.72
Stomach	1.1 ± 0.2	2.28 ± 0.29
Small Intestine	9.1 ± 1.6	7.41 ± 1.60
Large Intestine	2.5 ± 0.3	2.54 ± 0.25
Total Splanchnic Organs	14.4 ± 1.9	4.85 ± 0.68
Hepatosplanchnic Organs	16.5 ± 1.8	3.25 ± 0.35
Adrenal Glands	1.0 ± 0.2	21.66 ± 4.77
Testes	0.8 ± 0.1	0.80 ± 0.06
Carcass	64.5 ± 2.2	1.24 ± 0.06
Bone (femoral)	—	0.64 ± 0.12
Muscle (pectoral)	—	0.86 ± 0.31

Each value represents the mean ± SEM for the six gerbils. Total splanchnic organs include the stomach, intestine, pancreas, and spleen. Hepatosplanchnic organs include total splanchnic organs and liver. A-V shunt = arteriovenous shunt; G-I Tract = gastrointestinal tract.

Vascular resistance in major organs of the Mongolian gerbil

Organs	Vascular Resistance Index	
	(mmHg/ml/min)	(mmHg/ml/min/g tissue)
Heart	64.1 \pm 4.4	16.2 \pm 1.0
Lungs (bronchial art. and A-V shunt)	310.4 \pm 102.3	101.6 \pm 34.2
Kidneys	39.3 \pm 4.0	22.2 \pm 2.0
Brain	90.8 \pm 4.4	89.1 \pm 5.5
Liver (hepatic art.)	161.2 \pm 23.2	336.2 \pm 45.6
Spleen	3232.3 \pm 1163.2	408.2 \pm 275.1
Pancreas	221.2 \pm 29.3	41.9 \pm 4.2
G-I Tract	27.1 \pm 4.4	75.1 \pm 12.5
Stomach	299.4 \pm 41.8	143.9 \pm 17.1
Small Intestine	39.8 \pm 6.9	52.0 \pm 10.5
Large Intestine	131.9 \pm 18.8	129.0 \pm 17.3
Total Splanchnic Organs	23.4 \pm 3.4	70.6 \pm 11.2
Hepatosplanchnic Organs	19.8 \pm 2.6	101.0 \pm 13.2
Adrenal Glands	396.5 \pm 73.3	16.8 \pm 2.7
Testes	456.5 \pm 78.0	408.3 \pm 55.7
Carcass	4.8 \pm 0.4	255.6 \pm 30.0
Bone (femoral)	—	600.9 \pm 128.5
Muscle (pectoral)	—	660.3 \pm 193.9

Each value represents the mean \pm SEM for the six gerbils. Total splanchnic organs include the stomach, intestine, pancreas, and spleen. Hepatosplanchnic organs include total splanchnic organs and liver. A-V shunt = arteriovenous shunt ; G-I Tract = gastrointestinal tract.

Effect of cardiac puncture or microsphere injection on heart rate and MABP

Procedure		Number	Heart Rate (beats/min)	MABP (mm Hg)
Cardiac Puncture*	Before	12	369.0 ± 10.6	84.6 ± 3.8
	After	12	365.0 ± 9.2	83.5 ± 3.8
Microsphere Injection [†]	Before	12	363.5 ± 11.2	84.9 ± 3.6
	During	12	370.5 ± 11.7	—
	After	12	370.5 ± 11.6	83.6 ± 3.4

Each value represents the mean \pm SEM. MABP = mean arterial blood pressure;

*Heart rate and MABP were measured about one minute before or after the procedure.

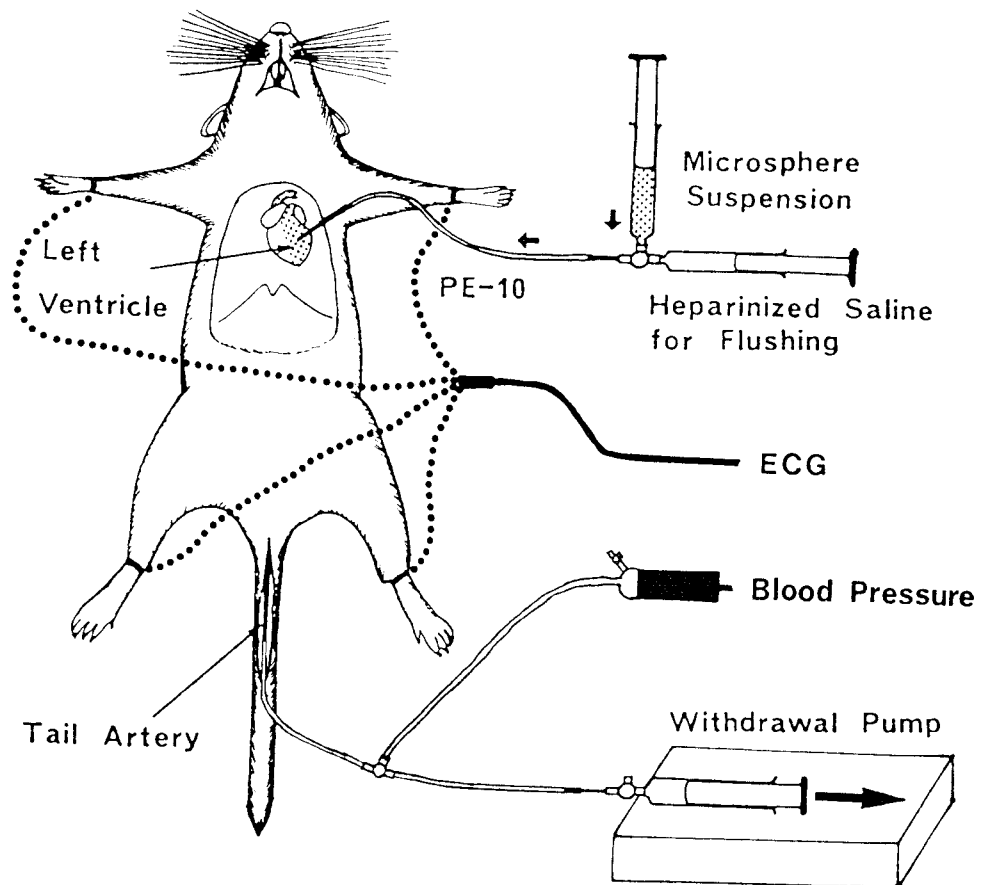
[†]Heart rate and MABP were measured about two minutes before or after the procedure, and heart rate was also measured during the procedure.

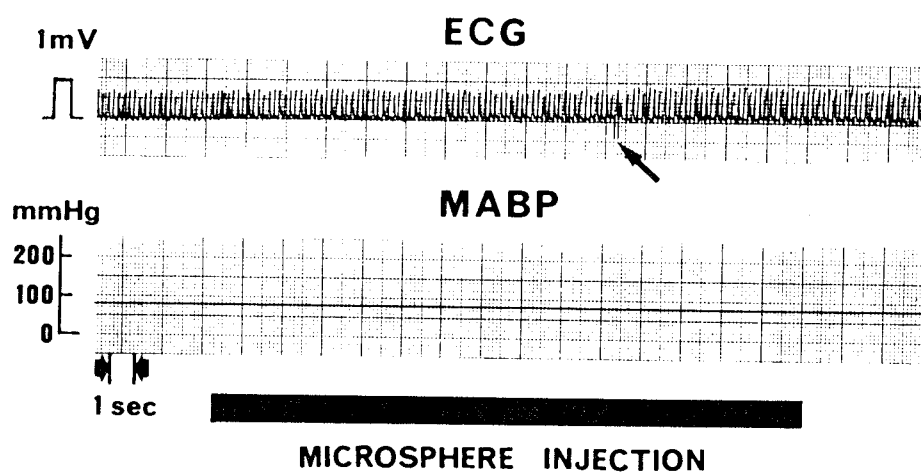
Extraction efficiency of 15- μ m microspheres injected into the right ventricle by the pulmonary capillary beds of anesthetized gerbils

Organs	Animal Number	Percent of Injected Dose (%)
Lungs	1	98.0
	2	98.4
	3	98.8
	4	98.4
		<hr/> 98.4 \pm 0.3*
Kidneys	1	0.0
	2	0.0
	3	0.0
	4	0.1
		<hr/> 0.0 \pm 0.0*

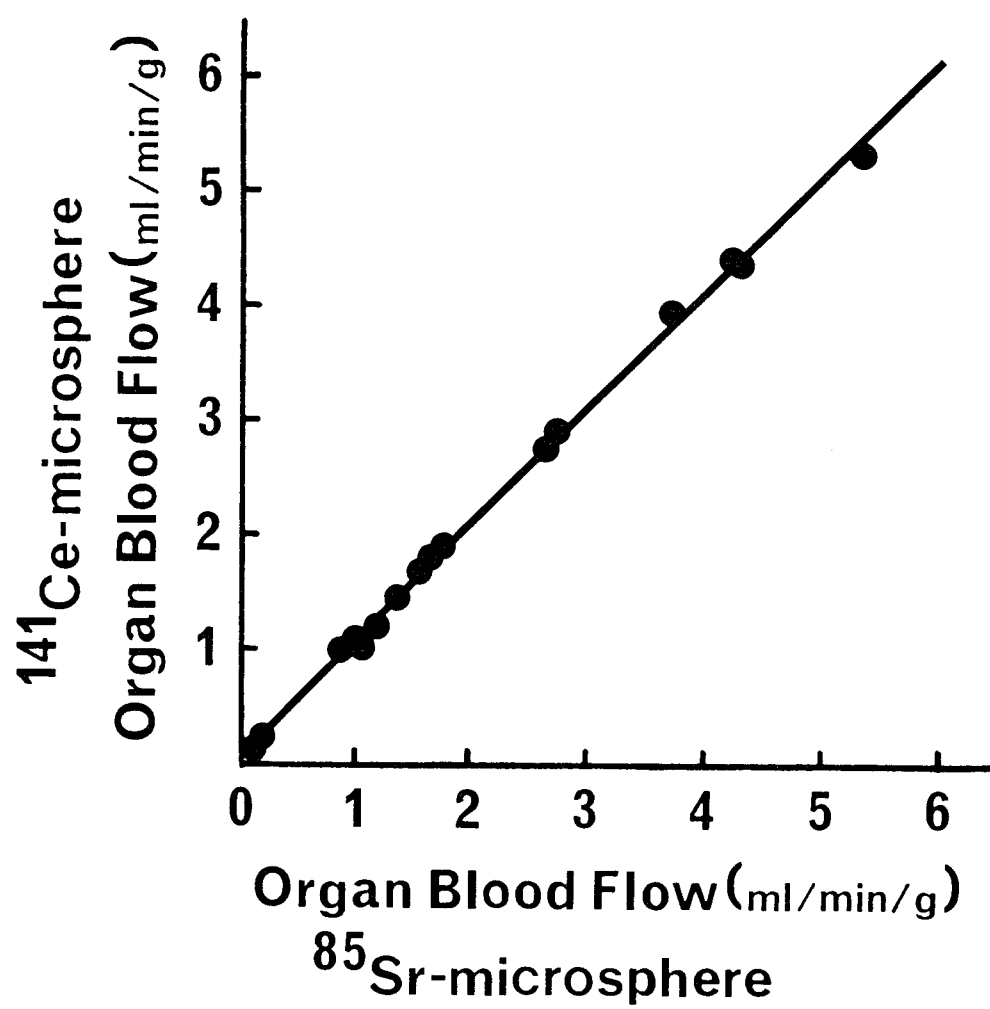
*Mean \pm SD.

- 圖 1 : Schematic representation of the method for measuring regional blood flows in gerbils.
- 圖 2 : Effects of microsphere injection on electrocardiogram (ECG) and mean arterial blood pressure (MABP). Except two ectopic beats denoted by arrow, no significant change was observed in ECG (the bipolar standard lead I) and MABP during and after microsphere injection into the left ventricle.
- 圖 3 : Comparison of blood flow values obtained by the simultaneous injection of microspheres labeled with ^{85}Sr or ^{141}Ce into the left ventricle of a gerbil. The equation of the regression line is $Y = 1.01 X + 0.04$. The correlation coefficient is 0.999 and is highly significant $p < 0.001$. Tissues included are kidneys, heart, pancreas, spleen, liver, stomach, small intestine, large intestine, total splanchnic organs, hepatosplanchnic organs, adrenal glands, lungs, testes, cerebral cortex, midbrain-diencephalon and cerebellum.
- 圖 4 : Comparison of blood flow per gram tissue weight to the left and right kidneys determined simultaneously with the microsphere reference sample method. The equation of the regression line is $Y = 0.99 X - 0.03$ and the correlation coefficient is 0.994 ($p < 0.001$).

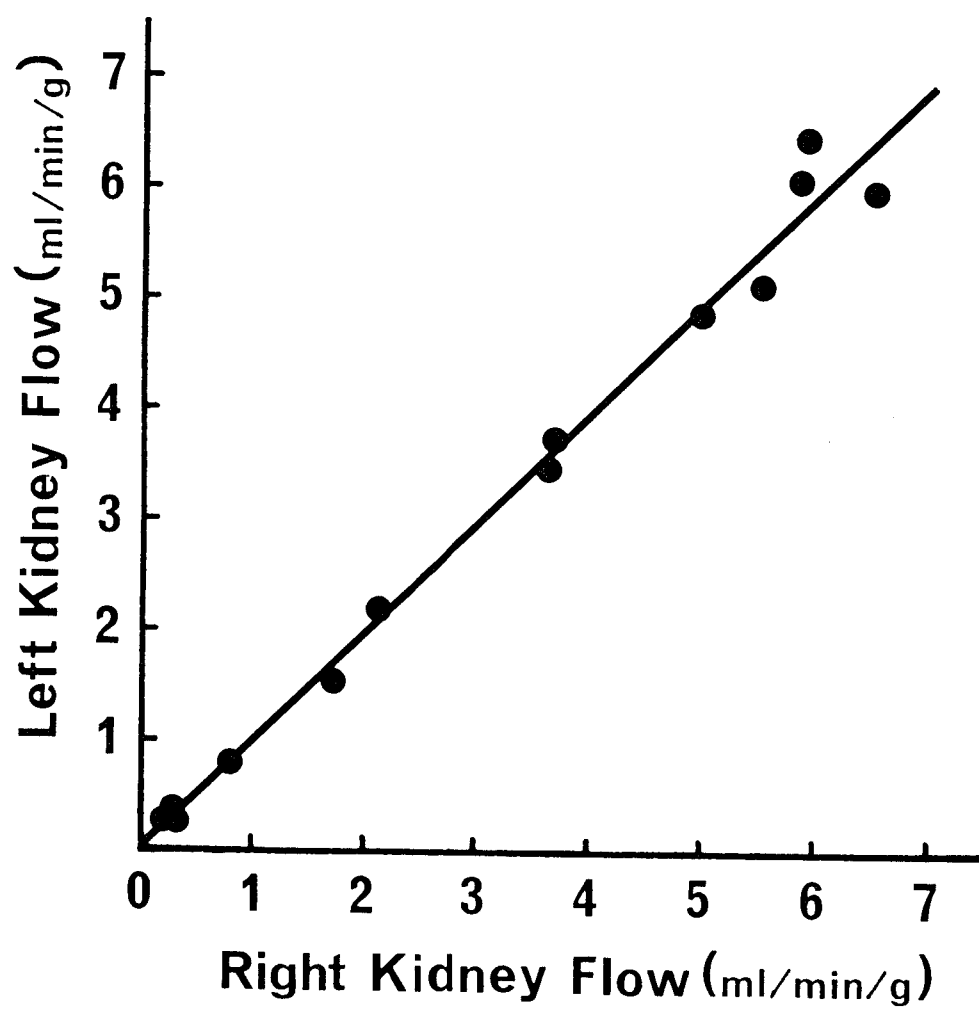




(图 2)



(图 3)



(图 4)

主論文

脳梗塞モデル動物における臓器血流量測定法
の開発とその応用に関する基礎的研究

Ⅱ. 実験的脳虚血時における全身循環動態の 検討

Development of a modified microsphere method for studying hemodynamic alterations in a stroke model animal, and its application in experimental cerebral ischemia.

II. Effect of cerebral ischemia on systemic hemodynamics in the Mongolian gerbil
(*Meriones unguiculatus*).

大阪大学医学部第一内科学教室

松本 昌泰 (Masayasu Matsumoto)

本文	28 枚	附図説明	1 枚
表	6 枚	図	1 枚

緒言

脳虚血時において、全身の循環動態がどのような変動を示すのかを知ることは、実際臨床における脳梗塞急性期の病態の理解や、その治療法の検討に際しても非常に重要なことと思われる。しかしながら、適当な脳虚血モデルや、全身循環動態の検索手段が得られないか、たため、今日までこのような観点からの検討は殆んどなされていない。

著者は先に、このような問題についての検討を可能とする目的で、近年脳梗塞モデル動物として注目されている^{1,2)}砂ネズミ (Mongolian gerbil) において、放射線マイクロスフィア (以下MS) を用いた臓器血流量測定法を開発し、その応用妥当性についての基礎的検討を行なった³⁾。

一般に砂ネズミと脳梗塞モデル動物として用いて脳虚血を作成する場合、その片側総頸動脈の結紮が多く行なわれてきている^{1,2,4~6)}。

しかしながら、片側総頸動脈結紮では、比較

的人の脳梗塞に類似した病態と示すと考えられるが、脳虚血発症の頻度や脳虚血病巣の広さ、程度などにばらつきがみられ、一定の脳虚血病巣と得がたいという欠点がある^{4,6,7)}。

このため、最近では、脳虚血病態の検討^{8,9)}や、脳虚血に対する薬剤効果の判定^{10,11)}に際しても、一定の脳虚血病巣が得られる両側総頸動脈の結紮やクリップなどによる血流遮断が用いられている。

本研究において、著者は、砂ネズミにて両側総頸動脈結紮による脳虚血モデルを作成し、その全身循環動態や局所脳循環動態に及ぼす影響について、先に開発したMSによる血流量測定法¹²⁾を応用して検討した。

実験材料および方法

成熟雄砂ネズミ（体重70g前後）を塩酸ケタミン100mg/kgの腹腔内投与にて麻酔した後、背臥位に固定、脱毛クリーム（資生堂製）の使用により、前頸部、前胸部および腹側尾

根部と脱毛し、尾動脈にポリエチレンカテーテル（Clay Adams 社製、PE - 10）を挿入、次いで前頸部皮膚を正中切開し、両側総頸動脈を露出れて手術用縫合糸とそのまわりにループ状に固定することにより随時結紮可能な状態とした。さらに約半数の砂ネズミでは、Krieger¹²⁾の方法に準拠し、内頸動脈分岐部を充分に剝離し、エタノールに溶解した10%フェノール溶液を塗布することにより両側頸動脈洞除神経術を施行した。その後固定を解き、約3時間室温下に放置し、未処置砂ネズミとほぼ同様の状態にまで回復したことを確認後、以下の実験を行なった。

1. 脳虚血時における平均動脈圧、心拍数の変動に関する検討

それぞれ頸動脈洞除神経術施行群（以下 S. D. (+) 群）、未施行群（S. D. (-) 群）の2群において、塩酸ケタミン 50 mg/kg の腹腔内投与による軽麻酔後、両側総頸動脈を結紮し、結紮前より結紮後15分まで平均動脈圧（

尾動脈カテーテルより圧トランスデュースーサーを用いて測定), 心拍数(心電計によりモニター)の変化を記録した。

なお, 推計学的有意差の検定は, それぞれ経時的変化については paired t-test, 各群間の差については unpaired t-test と用いて行なった。

2. 脳虚血時における全身臓器血流量の測

定

S. D. (-), S. D. (+) の両群と, 総頸動脈を結紮しない Sham Control 群と両側総頸動脈結紮後10分の Ischemia 群の2群に分かり, それぞれ, Sham Control S. D. (-) 群, Sham Control S. D. (+) 群, Ischemia S. D. (-) 群, Ischemia S. D. (+) 群の4群において MS と用いた臓器血流量測定を実施し心拍出量, 臓器血流分布率および臓器血流量などと前報³⁾と同様な方法により求めた。なお, reference sample 採取時には, 血圧を測定し得なかったため, MS 注入中における平均動脈圧値は, reference sample 採取開始直前および採取終了直後の平均動脈

圧測定値より求めた。また、各群において断頭屠殺時にヘマトクリットを測定し、実験中の失血の程度を把握するための指標とした。

得られた成績は平均値 (mean) とその標準誤差 (S.E.M) で表示し、有意差の検定は unpaired t-test により行なった。なお、 χ^2 検定により分散に有意な差をみたものについては、Cochran - Cox の近似法を用いることにより平均値の差の検定を行なった。

実験結果

1. 両側総頸動脈結紮時における平均動脈圧、心拍数の変化について

両側総頸動脈結紮前においては、S.D. (-) 群と S.D. (+) 群の平均動脈圧はそれぞれ $79.1 \pm 2.5 \text{ mm Hg}$ (mean \pm S.E.M, $n = 15$), $79.5 \pm 2.9 \text{ mm Hg}$ ($n = 13$), また、心拍数はそれぞれ $348.0 \pm 9.8 / \text{min}$, $367.8 \pm 7.8 / \text{min}$ であり、平均動脈圧、心拍数とむに両群の間に推計学的に有意な差を認めなかった。

一才， 両側総頸動脈結紮後は， S. D. (-) 群， S. D. (+) 群ともに著明な平均動脈圧や心拍数の変化が認められた（図1）。

<図1

1) 平均動脈圧の変化

S. D. (-) 群においては， 両側総頸動脈結紮直後より急速な血圧の上昇がみられ， 結紮後10秒に $122.5 \pm 2.8 \text{ mm Hg}$ とピークに達し20秒を過ぎるころより下降に転じ， 1分では $97.1 \pm 4.7 \text{ mm Hg}$ まで低下した後， 再び緩徐に上昇し始め， 4分から8分にかけて 120 mm Hg 以上の高値を持続し， その後徐々に低下し， 14， 15分ではほぼ結紮前値に復した。 S. D. (+) 群においても， 全体的にはほぼ S. D. (-) 群と同様の変化が観察されたが， 初期のピークは S. D. (-) 群に比し遅延する傾向にあり， 結紮後10秒においては $109.3 \pm 6.1 \text{ mm Hg}$ と S. D. (-) 群に比し有意に ($P < 0.05$) 低値を示した。 また， 結紮後1分から2分にかけては S. D. (+) 群の平均動脈圧は S. D. (-) 群のそれより高値を示す傾向にあり， 4分以

降では $S. D. (-)$ 群より低値を示し、12分後にはほぼ結紮前の血圧値に復し、全経過を通じて $S. D. (-)$ 群に比し血圧変動の幅は小さい傾向を示した。

2) 心拍数の変化

$S. D. (-)$ 群においては、両側総頸動脈結紮直後より徐脈傾向を示し、結紮後40秒より有意な心拍数の低下がみられ、2分では $221.4 \pm 14.2/min$ と最低値を示し、以後徐々に回復に転じ9分、10分ではほぼ結紮前値に復した後、再び減少するパターンを示した。一方、 $S. D. (+)$ 群においては、 $S. D. (-)$ 群とは逆に、結紮直後より有意な心拍数の増加が観察され、この現象は結紮後20秒まで持続し、その後急速な心拍数の低下を認めたが、1分30秒にはやくも最低値 $288.2 \pm 19.6/min$ に達し、以後の回復もすみやかで、4分から5分にはほぼ結紮前値に復した後、10分まではほぼその値を保ち、11分頃より再び緩徐に低下していくパターンを呈した。また、 $S. D. (-)$

+) 群においては S. D. (-) 群に比し全体に心拍数は多い傾向を示し, 10 秒から 20 秒の間および 1 分 30 秒から 8 分の間においては推計学的に有意な ($P < 0.05$) 高値を示した。

2. 脳虚血時における全身循環諸量の変化について

表 1 に示すごとく, M S 法を施行した砂ネズミの体重や術後のヘマトクリットには各群間に有意な差異を認めなかった。

1) 心拍出量, 全末梢血管抵抗の変化 (表 2)

Sham Control 群においては, S. D. (-) 群と S. D. (+) 群の間に, 平均動脈圧, 心拍数, 心拍出量, 1 回心拍出量, 全末梢血管抵抗に有意な差を認めなかった。一方 Ischemia 群においては, S. D. (-) 群, S. D. (+) 群ともに Sham Control 群に比し推計学的に有意な平均動脈圧, 全末梢血管抵抗の上昇や心拍出量の低下が認められた。また, 1 回心拍出量も Ischemia 群において低下傾向を示し, S. D. (+) 群で

は有意な低下が認められるなど著明な全身循環動態の変動が観察された。

2) 臓器血流量, 血流分布率および臓器血管抵抗の変化 (表3, 4, 5)

Sham Control S. D. (+) 群においては, Sham Control S. D. (-) 群に比し, 小腸, G-I tract や total splanchnic organs (門脈灌流領域) など有意な血流量の増加が認められ, また肝動脈血流量や脾臓への血流量は有意に低下していた (表3)。心拍出量の各臓器への単位組織重量あたりの分布率 (fractional flow) もほぼこれと同様の傾向を示し (表4), 一方臓器血管抵抗はこれとは相反する傾向を示していた (表5)。

また Ischemia S. D. (-) 群においては, Sham Control S. D. (-) 群に比し, 有意な脳血流量の低下をみる以外に, 心臓, carcass (諸臓器摘出後の残存部分; 主として筋肉, 骨, 脂肪, 皮膚よりなる) などでも有意な血流量低下が認められ, とくに carcass における血流量は

ほぼ半減していた(表3)。また, fractional flow についても, 脳, carcass においては, 臓器血流量の場合と同様に有意な低下が観察されたが, 心臓, 腎臓などでは高値を示す傾向にあり, 脾臓, 胃, 小腸などの hepatosplanchnic organs では有意な増加が認められた(表4)。

一又臓器血管抵抗については, 血流量低下のみられた脳, 心臓, 腎臓, carcass などでは有意な血管抵抗の増加が観察されるとともに, ほぼ全ての臓器において上昇する傾向がみられた(表5)。

Ischemia S. D. (+) 群においても Ischemia S. D. (-) 群と同様に, Sham Control S. D. (+) 群に比し, 脳血流量以外に carcass への血流量の有意な低下が観察され, 心臓の血流量も低下する傾向を示したが, さらに大腸における有意な血流量の低下も認められた(表3)。

fractional flow についても, Ischemia S. D. (+) 群の Sham Control S. D. (+) 群に対する変化は Ischemia S. D. (-) 群の Sham Control S. D. (-)

群に対する変化とほぼ同等であつたが、hepatosplanchnic organs の中では脾臓のみに有意な増加が認められた(表4)。また、Ischemia S. D. (+) 群においても、Ischemia S. D. (-) 群の場合と同様に、Sham Control S. D. (+) 群に比し各臓器血管抵抗の上昇傾向が認められ、肺、脳、大腸、副腎、大腿骨、Carcass などと有意な増加が観察された(表5)。

3) 局所脳血流量の変化(表6)

〈表6

Sham Control の S. D. (-) 群と S. D. (+) 群の間には、有意な局所脳血流量の差は認めなかった。一瞬両側総頸動脈結紮後10分の Ischemia 群においては終脳(嗅球、脳皮質、線状体、海馬よりなる)における著明な脳血流量の低下が S. D. (-) 群、S. D. (+) 群ともに認められた。また、Ischemia 群においては、S. D. (-) 群、S. D. (+) 群ともに Sham Control 群に比し、中脳・間脳部、小脳、橋・延髄部などにも血流量の低下傾向が認められ、そのうち Ischemia S. D. (-) 群における中脳・間脳部や

橋・延髄部では推計学的に有意な低下であった。

考案

砂ネズミは, Levine と Payan⁹⁾ がその片側総頸動脈結紮により同側の大腦半球に脳梗塞病変と惹起し得ることと報告して以来, 広く脳梗塞モデル動物として使用されてきている^{2,4~6)}。さらに最近では, 脳虚血病態の検討⁸⁾や薬剤効果の判定^{10,11)}などに際して, より確実な脳虚血病巣作成法として, 両側総頸動脈の結紮やクリップなどによる血流遮断が行なわれつつある。しかしながら, このような検討に際して留意する必要がある平均動脈圧や心拍数などの基本的な循環諸量の変動についての報告は未だみられない。とくに総頸動脈の血流遮断の際には, 脳虚血そのものによる全身循環動態の変動以外に, 頸動脈洞や頸動脈体と介した圧受容体反射や化学受容体反射が惹起される可能性があり, その全身循環動

態に及ぼす影響も無視し得ないものと考えられる。このため著者は、砂ネズミにおいて両側総頸動脈結紮後の平均動脈圧や心拍数の変化を経時的に観察記録するとともに、より純粹に脳虚血のこれら循環諸量に及ぼす影響をみるため、両側の頸動脈洞除神経術を施行した砂ネズミにおいても同様な検討を行なった。その結果、図1に示したごとく、頸動脈洞除神経術施行の有無にかかわらず両側総頸動脈の結紮により平均動脈圧や心拍数に著明な変化が観察された。

さて、このような著明な変動が如何なる機序により発来されるのかを知ることは非常に重要であるが、その解明は容易ではない。犬や猫においては、両側総頸動脈の血流遮断は、その豊富な側副血行路を介する血流の供給のために脳虚血を惹起し得ず、むしろ左受容体反射などの検討に用いられている^{13,14)}。しかしながら、特異な Willis 動脈輪の形成不全を有する砂ネズミ¹²⁾においては、両側総頸動

脈の血流遮断により、左受容体反射と同時に脳虚血が惹起されこれに伴う循環変動も発来されることになる。Krieger¹⁵⁾はラットにおいて、両側総頸動脈の血流遮断や、左または化学受容体反射の影響を避けるために頸動脈洞より末梢の pterygopalatine 動脈分岐後の両側内頸動脈の血流遮断を行い、これらが動脈血圧や心拍数に及ぼす影響について報告している。この時観察された動脈血圧や心拍数の変化は、今回砂ネズミで両側総頸動脈を結紮することにより起こされた変化に比べると全体に小さく、著明な徐脈や一時的な平均動脈圧の低下などは認められなかった。しかしながら、主として脳虚血による循環変化が惹起されると考えられる、ラットの両側内頸動脈の血流遮断直後に認められた動脈血圧や心拍数の変化は、頸動脈洞除神経術と抱行した砂ネズミで両側総頸動脈結紮直後にみられた変化と良く一致していた。また、両側総頸動脈結紮後15分間にわたってみられた S. D. (+) 群の砂

ネズミにおける平均動脈圧や心拍数の変化は Guyton¹³⁾ や Dompney ら¹⁴⁾ により報告されている。いわゆる C N S ischemic response においてみられる循環反応と概ね一致していた。すなわち、結紮後40秒から4分にかけて認められる著明な徐脈は C N S ischemic response の一環として遠心性迷走神経心臓枝の活動が亢進したためと考えられ、また結紮後に認められる著明な平均動脈圧の上昇は脳虚血による交感性血管運動神経の活動亢進により末梢血管抵抗が増大したためと考えられた。一方、S. D. (-) 群の砂ネズミにおいて認められた両側総頸動脈結紮後の平均動脈圧や心拍数の変化を主として C N S ischemic response によるものと考えられるが、結紮直後においては頸動脈洞反射や頸動脈体反射も関与するものと考えられる。この際、ラットにおける循環反射は、それぞれ圧受容体反射は大動脈弓圧受容体¹⁵⁾ が、化学受容体反射は頸動脈体が主たる働きをするとされており¹⁷⁾、S. D. (-) 群においては、両

側後頸動脈結紮後、主として化学受容体反射によりに拍数は早期より減少する傾向を示し、また平均動脈圧の急速な上昇も *CNS ischemic response* にこのような受容体反射による変化が加わることにより発来されたものと考えられた。

次に、実験的脳虚血時における、*MS* 法による全身循環諸量の測定結果につき考察を加える。

実際臨床において、脑梗塞急性期などでは、発作前には正常血圧であつた患者に著明な高血圧が認められることがあるとされており、脳虚血により全身循環動態の著明な変化がもたらされるものと考えられる。しかしながら、このような脳虚血時における全身循環諸量の変化についての検討は、臨床的にも、動物実験においても殆んどなされておらず、

Hossmann ら⁽⁸⁾ が猫に *MS* 法を応用することにより脳虚血後の全身循環動態変化について、一部の臓器においてその血流量の変化を観察

した報告がみられるのみである。

著者は、このような観点からの検討を可能とするため、砂ネズミにおける $M\delta$ 法を用いた臓器血流量測定法を開発し³⁾、今回は砂ネズミにて両側総頸動脈結紮により脳虚血モデルを作成し、その時の全身循環動態変化とこの方法を用いて検討した。なお $M\delta$ 法とこのような小動物に適用した場合、同一時点での全身の諸臓器組織の血行動態を知り得るという利点があるが、その変動を経時的には観察し得ないという欠点がある。このため、本実験ではそれぞれ $S.D.(-)$ 群、 $S.D.(+)$ 群の各群において、両側総頸動脈結紮前 (Sham Control 群) と結紮後 10 分 (Ischemia 群) の二時点における全身臓器血流量を測定した。なお、両側総頸動脈結紮後 10 分においては、血流を再開することによりその砂ネズミはほぼ完全に回復するとされ⁴⁾、可逆的な脳虚血状態にあると考えられる。また、この時点においては、心拍数や平均動脈圧も比較的一定して

おり(図1), MS法による血流量測定にも適していると考えられた。

Ischemia群においては, S. D. (-)群, S. D. (+)群ともに, Sham Control 群に比し, 有意な心拍出量の低下や全末梢血管抵抗の増加が認められた(表3)が, これらの変化は, 単に両側総頸動脈結紮により頭部の血液灌流部が脱落することや, 各臓器血流量や血管抵抗の一樣な変化によりもたらされたものではない。たしかに, 脳虚血時には, 交感性血管運動神経の活動亢進のためか, 各臓器の血管抵抗は全体に上昇傾向を示すが, この変化は筋肉, 骨, 脂肪, 皮膚などよりなる carcass においてとくに著しく(表5), その臓器血流量も Ischemia群においては Sham Control 群に比しほぼ半減していた(表3)。もともと carcass への血流量が心拍出量の約65%を占めること³⁾と考えあわせると, このような脳虚血時における carcass での血流量の低下や血管抵抗の増大が, 心拍出量の減少や, 全末梢血管抵抗の

増加に大きな影響を及ぼしたものと考えられる。一え、心拍出量の減少した脳虚血時において、心臓、腎臓、肝臓 (hepatosplanchnic organs) などの実質臓器への血流量は比較的保たれており (表 3)、これらの臓器組織への血流分布率はむしろ増加傾向を示し (表 4)、いわゆる血流の centralization 現象^{19,20)} が認められた。

また、Sham Control 群において、心拍出量や全末梢血管抵抗については D (-) 群と D (+) 群の間に統計学的に有意な差はみられなかった (表 8) が、hepatosplanchnic organs 内に血流分布の変化がみられる (表 5, 6) など、個々の臓器血流量や血管抵抗などに関して一部両群間に有意な差が認められた。両側頸動脈洞の除神経に伴うこのような血流分布の変化は、むしろ各臓器循環の神経制御系が圧受容体や化学受容体と介する入力に対して異なった影響を受けている²¹⁾ ためではないかと思われる。また、両側総頸動脈結紮の

際に、S.D. (-) 群、S.D. (+) 群間にみられた全身循環変動の差（図 1、表 2、3、4、5）も、脳虚血作成前より両群間に存在すると思われる、このような各臓器循環を含む全身循環の神経制御系における微妙な差に由来するものと考えられる。

一才、圧受容体や化学受容体が脳循環調節に果たす役割についてはまだ定説はみられない²²⁻²⁴⁾が、今回の砂ネズミを用いた実験では、Sham Control 群において S.D. (-) 群と S.D. (+) 群の間に有意な局所脳血流量の差は認めなかった（表 6）。

また、両側総頸動脈の結紮により終脳における著明な脳血流量の低下がみられたが、それ以外に中脳・間脳領域、小脳、橋・延髄領域などにおける血流量も低下する傾向が認められた（表 6）。終脳における脳血流量の著明な低下は、砂ネズミにおいては、その Willis 動脈輪の形成不全のために両側総頸動脈結紮時に椎骨脳底動脈系からの副血行路を介した

血流の供給が殆んどないためと考えられ、Crockard の報告⁹⁾とも良く一致していた。また、中脳・間脳領域は内頸動脈系と椎骨脳底動脈系の境界領域にあたり、このために両側総頸動脈結紮によりこの部の脳血流量が低下傾向を示したものと考えられる。しかしながら、小脳や橋・延髄領域は椎骨脳底動脈系により灌流されている領域であり、何故このような血流量の低下傾向がみられたのかは非常に興味深い問題である。この際、まず始めに、通常脳血流量に最も大きな影響を及ぼすと考えられている P_aCO_2 などの動脈血液がその脳虚血による変化の有無と検討する必要がある。したがって、予備実験においてそれぞれ Sham Control 群と Ischemia 群の砂ネズミの動脈血液と尾動脈カニキュールより約 $250\mu l$ 採取し、血液ガス分析装置 (Radiometer 社製, ABL2) により血液ガス測定を行なった。その結果、動脈血の pH , P_aCO_2 , P_aO_2 などは両群ともに正常値を示し、両群間に有意な変化を認めなかつた。

った。このため、Ischemia群における椎骨脳底動脈系の血流量低下傾向は、 P_aCO_2 などの血液ガスの変化によるものではなく、局所の代謝状態の変化や、天膜上を中心とする脳虚血病巣により何らかの影響を受けた可能性があり、今後解明されるべき興味深い現象と思われる。

以上、著者は砂ネズミに両側総頸動脈結紮を行なうことにより脳虚血を作成し、その際における全身循環動態の変動を、平均動脈圧や心拍数の変化の面から基礎的に検討するとともに、可逆性脳虚血状態と考えられる両側総頸動脈結紮後10分において著者の開発した方法による血流量測定を行ないその有用性につき検討を行なった。その結果、砂ネズミを用いた実験的脳虚血時においてこの方法を応用することにより、脳虚血時には局所脳循環動態や全身循環動態に著明な変化のおこることが判明した。

結論

1) 砂ネズミにおいて両側総頸動脈結紮により実験的脳虚血を作成し、脳虚血の全身循環動態に及ぼす影響について基礎的検討を行った。

2) 砂ネズミにおいて両側総頸動脈と結紮することにより、心拍数や平均動脈圧などに著明な変化が観察された。その変化は頸動脈洞除神経術施行の有無にかかわらず認められ、いわゆる C N S ischemic response によるものと考えられた。頸動脈洞除神経術未施行の砂ネズミにおいては、両側総頸動脈結紮直後に、前者に加えて一部頸動脈洞圧受容体や頸動脈体化学受容体と介する循環反射によると考えられる変化が観察された。

3) Sham Control の S. D. (-) 群, S. D. (+) 群の両群において M S 法による血流量測定を実施し、頸動脈洞除神経の全身循環動態に及ぼす影響についても検討を行ったが、hepato-splanchnic organs などの一部の領域に血流分布の

有意な変化と認めたものの全身循環動態にはあまり著明な変化を認めなかった。

4) 両側総頸動脈結紮後10分の Ischemia 群においては, S. D. (-) 群, S. D. (+) 群ともに Sham Control 群に比し, 有意な心拍出量の低下や全末梢血管抵抗の増加が観察された。また, 各臓器の循環諸量の変化についての検討では, 脳虚血によりとくに carcass (主として筋肉, 骨, 脂肪, 皮膚などよりなる) における著明な血流量低下や血管抵抗の増大が認められた。しかし, 心臓, 腎臓, hepatosplanchnic organs などでは血流量は比較的保たれており, いわゆる血流分布の centralization 現象が認められた。

5) Sham Control 群において, S. D. (-) 群, S. D. (+) 群間に有意な局所脳血流量の変化は認められなかった。一方, 両側総頸動脈結紮後10分においては終脳における著明な血流低下とみるとともに, 小脳や橋・延髄部などにも血流低下傾向が認められた。

6) 著者の開発した砂ネズミにおける全身臓器血流量測定法³⁾と実験的脳虚血時において応用することにより、脳虚血時には局所脳循環動態や全身循環動態に著明な変化のおこることが判明し、砂ネズミと用いた実験的脳虚血の検討に際して本法と応用することの有用性が示唆された。

稿を終るにあたり、御指導を賜、た大阪大学・阿部裕教授、また多大な御助言をいただいた大阪大学第一内科・木村和文、国立大阪南病院・額田忠篤、国立大阪病院内科・今泉昌利の諸先生ならびに大阪大学第一内科脈管研究室の諸学兄の御協力に深く感謝いたします。

文献

- 1) Levine, S. and Payan, H.: Effects of ischemia and other procedure on the brain and retina of the gerbil (*Meriones unguiculatus*).
Exp. Neurol. 16: 255-262, 1966.
- 2) Levine, S. and Sohn, D.: Cerebral ischemia in infant and adult gerbils.
Relation to incomplete circle of Willis. Arch. Pathol. 87: 315-317, 1969.
- 3) 松本昌泰: 脳梗塞モデル動物における臓器血流量測定法の開発とその応用に関する基礎的研究. I. 砂ネズミにおける全身臓器血流量測定法の開発. 大阪大学医学雑誌 33: (*in press*), 1982.
- 4) Kahn, K.: The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil.
Neurology 22: 510-515, 1972.
- 5) Morimoto, K. and Yanagihara, T.: Cerebral ischemia in gerbils: polyribosomal function during progression and recovery. Stroke 12: 105-110, 1981.
- 6) Payan, H.M. and Conard, J.R.: Carotid ligation in gerbils - influence of age, sex and gonads. Stroke 8: 194-196, 1977.
- 7) 堀添宏, 福田武美, 田村晃: Mongolian gerbil の脳底部血管走行と脳梗塞 — 前大脳動脈の血管走行と梗塞巣との関連 —
脳と神経 33: 825—831, 1981.
- 8) Ito, U., Ohno, K., Yamaguchi, T. et al.: Transient appearance of the no-reflow phenomenon in Mongolian gerbils. Stroke 11: 517-521, 1980.

- 9) Crockard, A., Iannotti, F. and Hunstock, A.T.: Cerebral blood flow and edema following carotid occlusion in the gerbil. *Stroke* 11: 494-498, 1980.
- 10) Gaudet, R.J. and Levine, L.: Transient cerebral ischemia and brain prostaglandins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 86: 893-901, 1979.
- 11) Jarrott, D.M. and Domer, F.R.: A gerbil model of cerebral ischemia suitable for drug evaluation. *Stroke* 11: 203-209, 1980.
- 12) Krieger, E.M.: Neurogenic hypertension in the rat. *Circ. Res.* 15: 511-521, 1964.
- 13) Guyton, A.C.: Acute hypertension in dogs with cerebral ischemia. *Am. J. Physiol.* 154: 45-54, 1948.
- 14) Borgdorff, P. and van den Horn, G.J.: The effect of common carotid artery occlusion on blood pressure in the barodenervated cat. *Pfluegers Arch.* 386: 193-197, 1980.
- 15) Krieger, E.M.: Carotid occlusion in the rat: circulatory and respiratory effects. *Acta Physiol. Latinoam.* 13: 350-357, 1963.
- 16) Dampney, R.A.L., Kumada, M. and Reis, D.J.: Central neural mechanism of the cerebral ischemic response. Characterization, effect of brain stem and cranial nerve transections, and stimulation by electrical stimulation of restricted regions of medulla oblongata in rabbit. *Circ. Res.* 45: 48-62, 1979.
- 17) Sapru, H.N. and Krieger, A.J.: Carotid and aortic chemoreceptor function in

the rat. J. Appl. Physiol. 42: 344-348, 1977.

18) Hossmann, K.A., Hossmann, V. and Takagi, S.: Microsphere analysis of local cerebral and extracerebral blood flow after complete ischemia of the cat brain for one hour. J. Neurol. 218: 275-285, 1978.

19) Neutze, J.M., Wyler, F. and Rudolph, A.M.: Changes in distribution of cardiac output after hemorrhage in rabbits. Am. J. Physiol. 215: 857-864, 1968.

20) Kaihara, S., Rutherford, R.B., Schwentker, E.P. et al.: Distribution of cardiac output in experimental hemorrhagic shock in dogs. J. Appl. Physiol. 27: 218-222, 1969.

21) Ninomiya, I. and Irisawa, H.: Non-uniformity of the sympathetic nerve activity in response to baroreceptor inputs. Brain Res. 87: 313-322, 1975.

22) James, I.M. and MacDonell, L.A.: The role of baroreceptors and chemoreceptors in the regulation of the cerebral circulation. Clin. Sci. 49: 465-471, 1975.

23) Heistad, D.D. and Marcus, M.L.: Total and regional cerebral blood flow during stimulation of carotid baroreceptors. Stroke 7: 239-243, 1976.

24) Heistad, D.D., Marcus, M.L., Ehrhardt, J.C. et al.: Effect of stimulation of carotid chemoreceptors on total and regional cerebral blood flow. Circ. Res. 38: 20-25, 1976.

Body weight and hematocrit of the gerbils in the four groups

Group		Number	Body Weight (g)	Hematocrit (%)
Sham Control	S.D. (-)	6	66.3 \pm 2.1	41.3 \pm 0.7
	S.D. (+)	6	69.5 \pm 3.0	41.0 \pm 0.8
Ischemia*	S.D. (-)	6	70.3 \pm 2.0	43.2 \pm 0.7
	S.D. (+)	6	72.8 \pm 3.6	40.8 \pm 1.3

Each value represents the mean \pm SEM. *Regional blood flow was measured 10 min after bilateral common carotid ligation. S.D. (-); Carotid sinus denervation was not performed. S.D. (+); Carotid sinus denervation was performed.

表 2.

Effect of cerebral ischemia (10 min after bilateral carotid ligation) on systemic hemodynamics in the Mongolian gerbils with or without carotid sinus denervation

Variables	Sham Control		Ischemia	
	S.D. (-)	S.D. (+)	S.D. (-)	S.D. (+)
Mean Arterial Pressure (mmHg)	78.2 ± 4.1	80.5 ± 6.2	107.7 ± 9.1*	99.2 ± 4.9 [†]
Heart Rate (beats/min)	370.7 ± 22.2	361.0 ± 15.8	302.0 ± 34.6	351.0 ± 8.0
Cardiac Output				
{ (ml/min)	25.8 ± 1.3	29.4 ± 3.1	16.7 ± 2.1**	18.7 ± 2.1 [†]
{ (ml/min/kg)	389.4 ± 25.3	429.0 ± 52.3	235.9 ± 27.9**	259.8 ± 33.3 [†]
Stroke Volume (µl/beat)	70.9 ± 5.3	81.8 ± 9.1	58.9 ± 9.1	53.6 ± 6.4 [†]
Total Peripheral Vascular Resistance				
{ (mmHg/ml/min)	3.06 ± 0.20	2.83 ± 0.23	7.04 ± 1.33*	5.61 ± 0.62 ^{††}
{ (mmHg/ml/min/kg)	206.1 ± 19.2	198.5 ± 22.6	486.4 ± 75.8*	401.8 ± 35.9 ^{†††}

Each value represents the mean ± SEM for the six gerbils. S.D. = carotid sinus denervation; *p < 0.05; **p < 0.005; † Significantly different from the mean of sham control without carotid sinus denervation. †p < 0.05; ††p < 0.01; †††p < 0.001; Significantly different from the mean of sham control with carotid sinus denervation.

Effect of cerebral ischemia (10 min after bilateral carotid ligation) on regional blood flow in the Mongolian gerbils with or without carotid sinus denervation

Organs	Sham Control		Ischemia	
	S.D. (-)	S.D. (+)	S.D. (-)	S.D. (+)
Heart	4.85 ± 0.17	10.59 ± 2.58	3.94 ± 0.34*	6.78 ± 1.32
Lungs (bronchial art. and A-V shunt)	1.16 ± 0.29	0.66 ± 0.09	1.50 ± 0.62	0.41 ± 0.13
Kidneys	3.64 ± 0.33	5.33 ± 1.01	3.02 ± 0.37	4.45 ± 0.70
Brain	0.89 ± 0.05	0.88 ± 0.17	0.21 ± 0.06***	0.24 ± 0.05 [†]
Liver (hepatic art.)	0.26 ± 0.04	0.13 ± 0.02*	0.24 ± 0.07	0.21 ± 0.08
Spleen	1.03 ± 0.38	0.99 ± 0.21	1.15 ± 0.49	1.71 ± 0.36
Pancreas	1.96 ± 0.20	1.39 ± 0.13*	2.47 ± 0.36	1.36 ± 0.24
G-I Tract	1.21 ± 0.21	2.04 ± 0.21*	1.40 ± 0.27	1.69 ± 0.28
Stomach	0.59 ± 0.09	0.82 ± 0.14	0.77 ± 0.26	1.04 ± 0.41
Small Intestine	1.94 ± 0.46	4.07 ± 0.45**	2.86 ± 0.56	3.18 ± 0.65
Large Intestine	0.66 ± 0.08	0.76 ± 0.11	0.52 ± 0.14	0.46 ± 0.05 [†]
Total Splanchnic Organs	1.26 ± 0.20	1.92 ± 0.17*	1.56 ± 0.25	1.60 ± 0.29
Hepatosplanchnic Organs	0.84 ± 0.11	1.06 ± 0.09	0.90 ± 0.12	0.93 ± 0.16
Adrenal Glands	5.31 ± 0.86	6.65 ± 0.77	4.74 ± 0.55	5.38 ± 1.33
Testes	0.21 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.20 ± 0.05	0.14 ± 0.02
Carcass	0.32 ± 0.02	0.30 ± 0.04	0.13 ± 0.03***	0.15 ± 0.03 [†]
Bone (femoral)	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.04	0.12 ± 0.02
Muscle (pectoral)	0.22 ± 0.09	0.18 ± 0.08	0.04 ± 0.01	0.07 ± 0.02

The figures represent ml/min/g tissue, mean ± SEM (n = 6). Total splanchnic organs include the stomach, intestine, pancreas, and spleen. Hepatosplanchnic organs include total splanchnic organs and liver. A-V shunt = arteriovenous shunt; G-I Tract = gastrointestinal tract; S.D. = carotid sinus denervation; *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001: Significantly different from the mean of sham control without carotid sinus denervation. †p < 0.05: Significantly different from the mean of sham control with carotid sinus denervation.

Effect of cerebral ischemia (10 min after bilateral carotid ligation) on fractional flow in the Mongolian gerbils with or without carotid sinus denervation

Organs	Sham Control		Ischemia	
	S.D. (-)	S.D. (+)	S.D. (-)	S.D. (+)
Heart	19.20 ± 1.66	34.20 ± 6.91	25.29 ± 3.60	38.05 ± 7.78
Lungs (bronchial art. and A-V shunt)	4.35 ± 1.06	2.30 ± 0.30	11.63 ± 6.12	2.23 ± 0.77
Kidneys	14.14 ± 1.11	17.43 ± 1.87	19.33 ± 2.80	24.64 ± 3.85
Brain	3.51 ± 0.33	3.20 ± 0.67	1.22 ± 0.34***	1.24 ± 0.24 [†]
Liver (hepatic art.)	1.02 ± 0.19	0.44 ± 0.04*	1.49 ± 0.52	1.10 ± 0.37
Spleen	3.75 ± 1.34	3.29 ± 0.63	6.06 ± 2.14	9.22 ± 1.55 [†]
Pancreas	7.62 ± 0.79	4.86 ± 0.40*	15.33 ± 2.20*	7.36 ± 0.98
G-I Tract	4.65 ± 0.72	7.13 ± 0.76*	8.29 ± 1.15*	9.46 ± 1.70
Stomach	2.28 ± 0.29	2.74 ± 0.34	4.21 ± 1.25	5.34 ± 1.68
Small Intestine	7.41 ± 1.60	14.69 ± 2.52*	16.85 ± 1.98*	18.45 ± 4.35
Large Intestine	2.54 ± 0.25	2.65 ± 0.32	3.07 ± 0.91	2.52 ± 0.22
Total Splanchnic Organs	4.85 ± 0.68	6.74 ± 0.66	9.56 ± 1.38*	8.95 ± 1.69
Hepatosplanchnic Organs	3.25 ± 0.35	3.73 ± 0.37	5.54 ± 0.67*	5.08 ± 0.83
Adrenal Glands	21.66 ± 4.77	23.49 ± 3.13	29.96 ± 4.36	29.92 ± 8.07
Testes	0.80 ± 0.06	0.63 ± 0.09	1.15 ± 0.30	0.73 ± 0.11
Carcass	1.24 ± 0.06	1.02 ± 0.04*	0.71 ± 0.09***	0.80 ± 0.08 [†]
Bone (femoral)	0.64 ± 0.12	0.60 ± 0.06	0.94 ± 0.21	0.62 ± 0.05
Muscle (pectoral)	0.86 ± 0.31	0.59 ± 0.24	0.21 ± 0.06	0.34 ± 0.09

The figures represent % cardiac output/g tissue, mean ± SEM (n = 6). Total splanchnic organs include the stomach, intestine, pancreas, and spleen. Hepatosplanchnic organs include total splanchnic organs and liver. A-V shunt = arteriovenous shunt; G-I Tract = gastrointestinal tract; S.D. = carotid sinus denervation; *p < 0.05; **p < 0.005; ***p < 0.001: Significantly different from the mean of sham control without carotid sinus denervation. [†]p < 0.05: Significantly different from the mean of sham control with carotid sinus denervation.

Effect of cerebral ischemia (10 min after bilateral carotid ligation) on vascular resistance in the Mongolian gerbils with or without carotid sinus denervation

Organs	Sham Control		Ischemia	
	S.D. (-)	S.D. (+)	S.D. (-)	S.D. (+)
Heart	16.2 ± 1.0	10.5 ± 2.4	28.7 ± 3.8*	18.3 ± 4.1
Lungs (bronchial art. and A-V shunt)	101.6 ± 34.2	143.0 ± 34.4	307.2 ± 156.7	451.4 ± 142.8 [†]
Kidneys	22.2 ± 2.0	17.6 ± 2.9	37.6 ± 4.6*	24.7 ± 3.1
Brain	89.1 ± 5.5	114.1 ± 27.1	1157.8 ± 411.3*	592.7 ± 161.3 [†]
Liver (hepatic art.)	336.2 ± 45.6	669.4 ± 80.8**	1513.3 ± 1033.0	964.8 ± 313.6
Spleen	408.2 ± 275.1	103.9 ± 23.8	605.0 ± 421.5	74.2 ± 20.0
Pancreas	41.9 ± 4.2	58.6 ± 3.1*	46.4 ± 4.4	81.7 ± 10.5
G-I Tract	75.1 ± 12.5	41.7 ± 5.4	91.9 ± 18.4	68.1 ± 11.7
Stomach	143.9 ± 17.1	114.5 ± 22.6	372.3 ± 222.7	180.7 ± 51.8
Small Intestine	52.0 ± 10.5	21.4 ± 3.1*	43.8 ± 7.4	39.3 ± 8.2
Large Intestine	129.0 ± 17.3	114.6 ± 15.8	366.3 ± 155.8	224.4 ± 16.4 ^{†††}
Total Splanchnic Organs	70.6 ± 11.2	43.3 ± 4.7	76.6 ± 10.7	73.2 ± 12.4
Hepatosplanchnic Organs	101.0 ± 13.2	78.4 ± 8.3	127.8 ± 16.6	122.5 ± 18.7
Adrenal Glands	16.8 ± 2.7	13.1 ± 2.1	25.4 ± 4.7	23.1 ± 3.9 [†]
Testes	408.3 ± 55.7	571.9 ± 47.7*	994.7 ± 474.2	901.5 ± 204.2
Carcass	255.6 ± 30.0	281.8 ± 29.2	1134.5 ± 285.3*	746.5 ± 110.4 ^{††}
Bone (femoral)	600.9 ± 128.5	492.1 ± 51.0	1048.7 ± 357.4	958.7 ± 157.9 [†]
Muscle (pectoral)	660.3 ± 193.9	1048.9 ± 325.9	5138.1 ± 1838.9	6515.8 ± 4659.6

The figures represent mmHg/ml/min/g tissue, mean ± SEM (n = 6). Total splanchnic organs include the stomach, intestine, pancreas, and spleen. Hepatosplanchnic organs include total splanchnic organs and liver. A-V shunt = arteriovenous shunt; G-I Tract = gastrointestinal tract; S.D. = carotid sinus denervation; *p < 0.05; **p < 0.005: Significantly different from the mean of sham control without carotid sinus denervation. †p < 0.05; ††p < 0.01; †††p < 0.001: Significantly different from the mean of sham control with carotid sinus denervation.

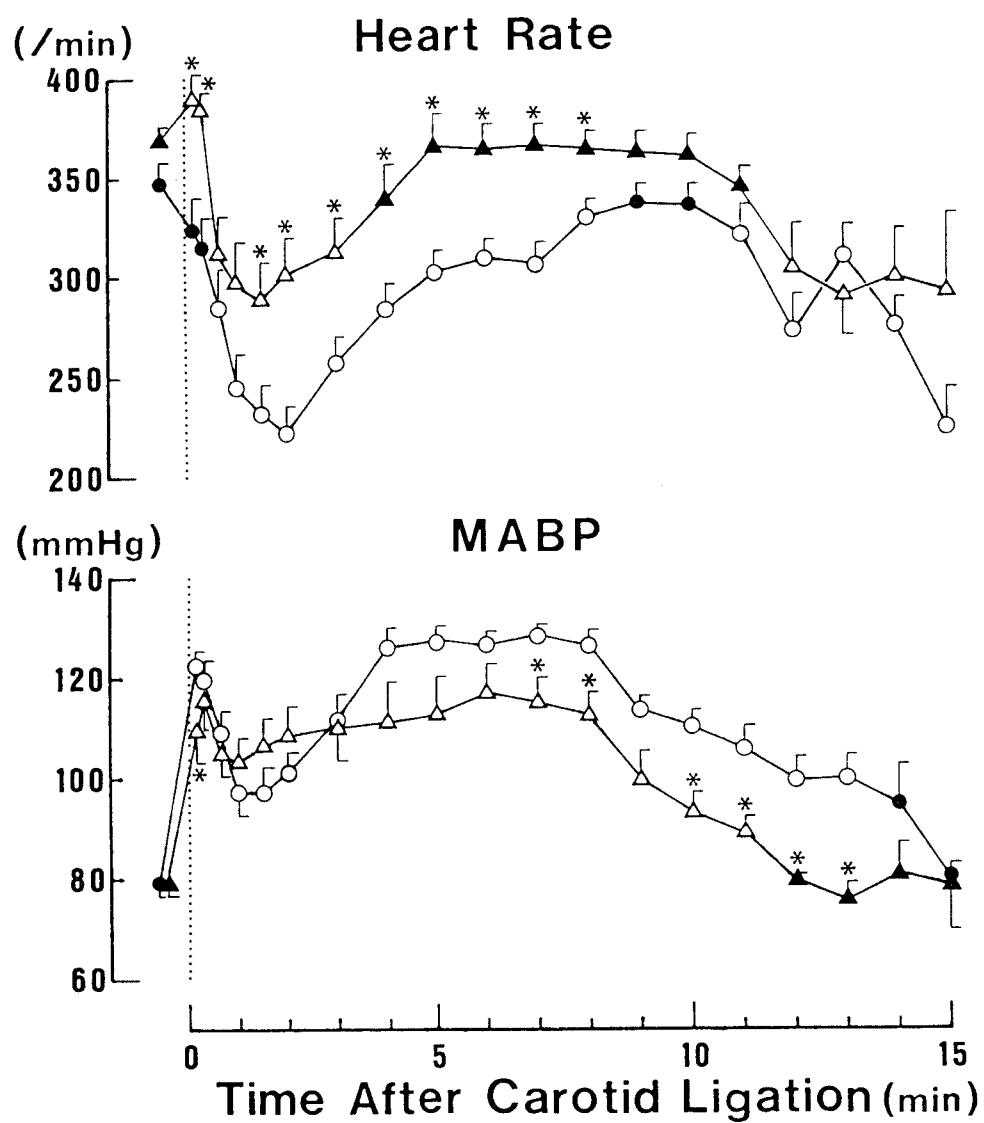
Effect of bilateral carotid ligation on regional cerebral blood flow in the Mongolian gerbils with or without carotid sinus denervation

Brain Regions	Sham Control		Ischemia	
	S.D. (-)	S.D. (+)	S.D. (-)	S.D. (+)
Telencephalon	0.94 ± 0.06	0.88 ± 0.19	0.02 ± 0.01***	0.04 ± 0.03 ^{††}
Olfactory Bulbus	1.24 ± 0.24	1.23 ± 0.41	0.12 ± 0.06**	0.05 ± 0.04 [†]
Cerebral Cortex	0.95 ± 0.06	0.90 ± 0.19	0.01 ± 0.01***	0.24 ± 0.05 [†]
Striatum	1.15 ± 0.10	0.90 ± 0.22	0.04 ± 0.02***	0.04 ± 0.04 [†]
Hippocampus	0.61 ± 0.12	0.55 ± 0.11	0.05 ± 0.03**	0.02 ± 0.01 ^{†††}
Midbrain-Diencephalon	0.87 ± 0.05	0.82 ± 0.18	0.37 ± 0.12*	0.40 ± 0.12
Cerebellum	0.79 ± 0.09	0.91 ± 0.18	0.59 ± 0.18	0.58 ± 0.16
Pons-Medulla Oblongata	0.83 ± 0.06	0.93 ± 0.21	0.47 ± 0.11*	0.50 ± 0.09

The figures represent ml/min/g tissue, mean ± SEM (n = 6). S.D. = carotid sinus denervation; *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001: Significantly different from the mean of sham control without carotid sinus denervation. †p < 0.05; ††p < 0.01; †††p < 0.005: Significantly different from the mean of sham control with carotid sinus denervation.

附圖說明

圖 1 : Changes in heart rate and mean arterial blood pressure (MABP) after bilateral carotid ligation in the gerbils with (▲, △) or without (●, ○) carotid sinus denervation. The vertical dotted line indicates the time of bilateral carotid ligation. Control values before carotid ligation were indicated on the left side of this line. The measurement of heart rate and MABP was performed 10, 20, 40, 60, 90, and 120 sec after carotid ligation. All values are mean \pm SEM. Open symbols (○ and △) show the values significantly different ($p < 0.05$) from the control values, according to the paired t-test. *Statistically significant difference ($p < 0.05$) from the values obtained in the gerbils without carotid sinus denervation by the unpaired t-test.



(1)