

眼循環の研究

熱勾配式組織血流計によるブドウ膜血流の測定 (図6, 表1)

大野 理子・堀内 二彦・田島 秀樹 (東京慈恵会医科大学眼科学教室)
(主任: 松崎 浩 教授)Measurement of the Uveal Capillary Blood Flow by Thermal
Diffusion Method Using an Electrode
with a Peltier Stack

Riko Ohno, Tsugihiko Horiuchi and Hideki Tagima

Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine

要 約

1. Peltier stack を利用した熱拡散センサー, および熱勾配式組織血流量アンプを用いて, 白色家兎のブドウ膜組織血流の測定を試みた. 2. 強膜上に設置した熱拡散センサーの安定性は非常に高く, 基線の変動は少なく, 総頸動脈の索引に敏感な反応を示した. 3. 水素クリアランス法で測定されたブドウ膜血流量と熱拡散センサーの電圧の逆数 $1/v$ の間には, 強膜血流非遮断時および遮断時にも, 有意の正の相関が得られた. 4. したがって本法は, ブドウ膜に侵襲を与えず連続的に血流量の絶対値を測定することができ, 眼微小循環の研究にも十分利用価値があると考えた. (日眼 92: 215—219, 1988)

キーワード: Peltier stack, 熱拡散法, ブドウ膜血流, 水素クリアランス法, 白色家兎

Abstract

A thermal diffusion sensor with Peltier stack was connected to an amplifier to measure the uveal capillary flow of albino rabbits by the thermal gradient method. The base line recorded from the probe placed on the sclera was stable. The flowmeter was sensitive sufficiently to measure changes in blood flow produced by compressing the carotid artery. The uveal capillary flow measured by the hydrogen clearance method significantly correlated with the reciprocal ($1/V$) of potential of the thermal diffusion probe regardless of blockage of blood flow to the sclera. This flowmeter based on thermal diffusion is useful for studying ocular microcirculation because it makes possible non-invasive continuous measurement of the uveal blood flow and the real blood volume. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 215—219, 1988)

Key words: Peltier stack, Thermal diffusion method, Uveal capillary blood flow, Hydrogen clearance method, Albino rabbit

I 緒 言

ブドウ膜の組織血流量を測定する方法として, 放射

性同位元素によるクリアランス法¹⁾, 水素クリアランス法^{2)~6)}, レーザードップラー法⁷⁾⁸⁾などさまざまな方法が用いられているが, ブドウ膜に侵襲を与えず, 連別刷請求先: 105 東京都港区西新橋 3—19—18 東京慈恵会医科大学眼科学教室 大野 理子
(昭和62年 7 月24日受付)Reprint requests to: Riko Ohno, M.D. Dept. of Ophthalmol., Jikei Univ. School of Med.
3-19-18 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

(Accepted July 24, 1987)

統的に血流量の絶対値を記録する方法は現在のところない。従来、熱電対を用いた熱拡散法は、ガスクリアランス法やアイソトープクリアランス法などに比較して、血流の変化を連続的に記録できるという利点はあるが、安定性に欠けるという欠点を有していた。

今回我々は、Peltier stack を利用した熱拡散センサーを使用する機会を得て、白色家兎のブドウ膜血流量を測定することに成功した。そこで、その手技、ならびにその特性・利用価値について検討した。

II 原理, 装置および方法

1. 原理, 装置

Peltier stack とは、二種の異なる金属の接合点に電流が流れると熱の発生および吸収が生じるという Peltier 効果を有する半導体のことである。今回用いた熱拡散センサーは、Peltier stack に 200mA の定電流を流すことによって Peltier stack の両側面にとりつけた一対の金製板 (gold plate) に $\pm 3^\circ\text{C}$ の Peltier 効果、すなわち 6°C の温度勾配を生じさせ、血流に応じて変化した両金製板間の温度勾配を、 1°C が 100mV の起電力差として 1mV ($1/100^\circ\text{C}$) までの精度で測定しうるものである (図 1)。

血流が全く存在しないとき ($F=0$) の両金製板間の温度勾配を起電力差として表示し、その電圧を V_0 (mV) とする。血流 ($F=f$) のとき、この両金製板間の温度勾配、すなわち起電力差は V_0 より低下する。その電圧を V (mV) とすれば、 $V < V_0$ の関係があり、熱拡散法による組織血流量の理論値 (F) は次式で与えられることが導きだされている (図 2)^{9)~11)}。

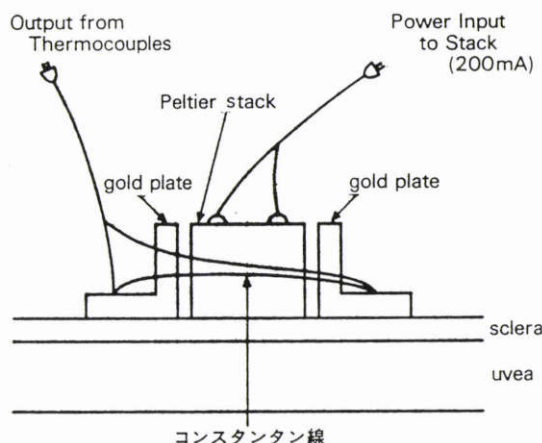
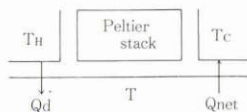


図1 熱拡散センサーの模式図



$$Q_d = S_F \phi (T_H - T)$$

$$Q_{net} = S_F \phi (T - T_c)$$

$$\phi = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_F (T_H - T_c)}$$

ここで

$$\phi = \phi_0 + \infty F \text{ であるので } (\infty: \text{変換係数})$$

$$\phi_0 + \infty F = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_F \Delta T}$$

ある時点の血流量を F, F' 、起電力差を V, V' 、とすると、

$$\Delta T = \gamma V \text{ であるので}$$

$$F - F' = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_F \infty} \left(\frac{1}{\Delta T} - \frac{1}{\Delta T'} \right) = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_F \infty \gamma} \left(\frac{1}{V} - \frac{1}{V'} \right)$$

$$K = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_F \infty \gamma} \text{ とおくと}$$

$$F - F' = K \left(\frac{1}{V} - \frac{1}{V'} \right) \quad K: \text{組織固有の定数}$$

さらに $F'=0$ の時の起電力差を V_0 とすれば

$$F = K \left(\frac{1}{V} - \frac{1}{V_0} \right) \text{ となる。 (文献 9) 10) 11) による}$$

図2 血流測定原理の背景となる理論式

$$F = K (1/V - 1/V_0)$$

この理論式の定数 K は組織固有の定数なので、 V を連続的に測定すれば組織血流の動きを知ることができる。

2. 方法

実験は白色家兎30羽(2.7~3.8kg)を用い、barbiturate 静脈麻酔、自発呼吸下の一定麻酔深度で、血圧、呼吸が安定するのを確認し、温熱器をセットした 27°C の恒温室中で行なった。

1) 実験1：総頸動脈索引に伴う熱拡散センサーの電圧変化

手術用顕微鏡下で角膜輪部に沿って約9mmの結膜小切開を加え、テノンのう下、強膜上に直径8mmの Peltier stack 付き皿状熱拡散センサーを挿入固定し、熱拡散センサーの電圧を熱勾配式組織血流量アンブ TGA-2 (パイオメディカルサイエンス社製) にて連続的に測定し、2チャンネルレコーダー (理化電機社製) に記録した。同側の総頸動脈をあらかじめ露出し、絹糸により索引、弛緩させて血流の遮断ならびに再疎通をくり返し行ない、電圧の変化と再現性を観察した。さらに、barbiturate 多量投与により白色家兎の心停止を確認し、 $F=0$ に相当する V_0 を測定した。

2) 実験2：熱拡散法と水素クリアランス法の比較

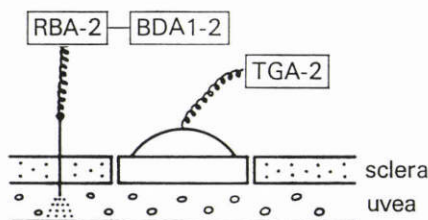


図3 角膜移植用トレパンで強膜血流を完全遮断して血流量を測定した。

(強膜血流非遮断時と遮断時)

実験1と同様に熱拡散センサーを強膜上に設置し、さらに熱拡散センサーの近傍の強膜に剃刃にて小切開を加え、この部より眼球の接線方向の毛様体中に直径 $80\mu\text{m}$ の白金イリジウム水素電極を刺入固定し、不関電極としてケラチンクリームを塗布した皿型銀塩化銀電極を前肢皮下に縫着して、電解式組織血流量計RBA-2（バイオメディカルサイエンス社製）にてブドウ膜の血流測定を行なった³⁾。あらかじめ露出した同側の総頸動脈を絹糸で索引することで血流を減少させ、その際の熱拡散センサーの電圧と、水素クリアランスカーブを前述の2チャンネルレコーダーに同時記録した。得られた水素クリアランスカーブからブドウ膜血流量を算定するのには、データ解析装置BDA1-2（バイオメディカルサイエンス社製）を用いた。

次に、強膜上に熱拡散センサーを設置して得られた電圧の変化が強膜血流の影響をどの程度うけているかを検討するために、センサー周囲の強膜を角膜移植用トレパンで輪状切開し強膜血流を完全遮断して同様の実験を行なった（図3）。

III 結 果

1) 実験1：総頸動脈の索引に伴う熱拡散センサーの電圧変化

Peltier stack を利用した熱拡散センサーの安定性は非常に高く、基線の変動は少なく、総頸動脈の索引に敏感に反応した。図4は、総頸動脈血流の遮断ならびに解除に伴う連続的の反復測定の結果であり、本装置の安定性と再現性の高さが理解できる。一方、 $F=0$ のときの熱拡散センサーの起電力差 V_0 は $407 \pm 11\text{mV}$ で、 $1/V_0$ は $(245 \pm 9) \times 10^{-5}\text{mV}$ であった（表1）。

2) 実験2：熱拡散法と水素クリアランス法の比較

1) 強膜血流非遮断時

総頸動脈の索引により血流を変化させたときの水素

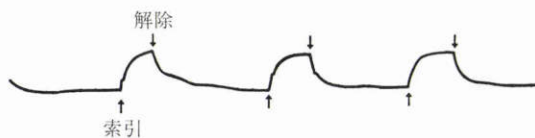


図4 実験1 総頸動脈索引に伴う熱拡散センサーの電圧変化

Peltier stack を用いた熱拡散センサーの安定性は非常に高く、基線の変動は少なく、総頸動脈の索引に敏感に反応した。

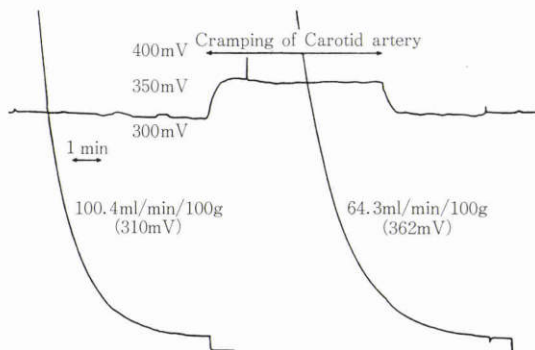


図5 実験2 熱拡散法と水素クリアランス法の比較

表1 心停止時の熱拡散センサーの起電力差 V_0 と組織水素拡散量 F_0

	V_0 mV	F_0 ml/min/100g
1	400	20.3
2	407	23.1
3	309	18.4
4	420	23.3
5	421	24.0
6	393	23.1
7	397	20.1
8	418	18.7
9	420	21.1
10	408	22.3
Mean $\pm$ SD	407 ± 11	21.4 ± 1.9

クリアランス法によるブドウ膜血流量と熱拡散センサーで強膜上より測定された電圧の逆数 $(1/V)$ の相関を図6に示した。両者の間には高い正の相関がみられた($r=0.9787$, $p<0.001$)。回帰直線は $Y=(1.318x+243.2) \times 10^{-5}$ となる。これより理論式 $F=K(1/V-1/V_0)$ の定数 K が75,873、血流が存在しない時の熱拡散センサーの電圧 V_0 の推定値が411.0mVとなり、白色家兎の心停止の際の V_0 実測値406.5mVとはほぼ一致した。

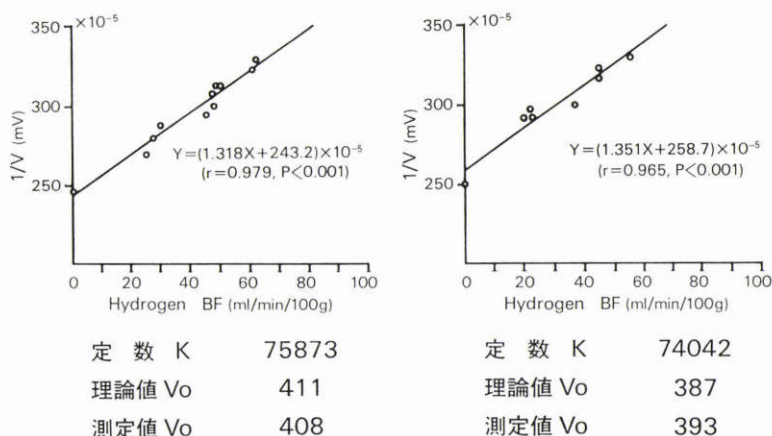


図6 実験2 熱拡散法と水素クリアランス法の比較

一方、熱拡散法および水素クリアランス法で測定された同側の総頸動脈を索引遮断した直後のブドウ膜血流の減少量は、20羽の白色家兎において $40 \pm 4\%$ であった。

2) 強膜血流遮断時

角膜移植用トレパンで熱拡散センサー周囲の強膜血流を遮断し、実験2-1)と同様に、水素クリアランス法によるブドウ膜血流と熱拡散センサーの電圧の逆数の相関を求めた(図6)。回帰直線は $Y = (1.351x + 258.7) \times 10^{-5}$, $r = 0.9649$, $p < 0.001$ となり、理論式の定数Kが74,042, V_0 推定値が387mVとなり、強膜血流を遮断しないで行なったときとほぼ近い値が得られた。このことより、強膜上に設置した熱拡散センサーより得られる血流変化は主としてブドウ膜血流を反映していると思われた。

IV 考 按

従来の熱拡散法による血流量測定の最大の欠点は、基線の安定が悪く測定結果が不安定なことと、絶対値表示ができなかったことである。この欠点を除くため、Brawleyは電極にPeltier stackを利用することで基線の良好な安定を得¹²⁾、さらにCarterらは、Grayson¹³⁾が指摘した組織の熱伝導率と血流量とが比例関係にあることに基づいて、 ^{133}Xe を用いたクリアランス法によりネコの脳血流測定において熱拡散法の絶対値較正を行なった^{9)~11)}。その後、この方法を利用して、脳血流¹⁴⁾、皮膚の毛細血管血流¹⁵⁾、胃粘膜の血流¹⁶⁾等が測定されている。今回我々は、この方法を眼科領域、特にブドウ膜組織血流の測定に応用することを試みた。

実験1では、強膜上に設置した熱拡散センサーの起電力差が血流の減少に敏感に反応して上昇しており、このことは、阻血による血流減少に伴い設置部の熱伝導率が低下し、そのために熱拡散センサーの金製板間の温度勾配が上昇したことを意味すると考えられる。ここで設置部の熱伝導率に影響を与えるものとして、強膜および強膜血流、毛様体および毛様体血流が考えられる。そこで我々は、実験2で示すように、水素クリアランス法で測定される毛様体部の血流量と熱拡散センサーの起電力差の比較を行なった。

実験2で、熱拡散センサーを強膜上に設置しても設置部位の熱伝導率の変化はブドウ膜血流も反映し、水素クリアランス法で得られたブドウ膜血流と熱拡散センサーの電圧の逆数に正の相関があることが明らかになった。このことは、強膜上に設置した熱拡散センサーの電圧の逆数を比較することで、ブドウ膜血流の%増減のみでなく絶対値を求めることができることを意味する。

現在、組織血流の測定には、測定精度や再現性が高く絶対値の分析が可能であることなどから、水素クリアランス法が広く使われている。しかし、水素クリアランス法は測定部位に水素ガス検出電極を刺入する必要があること、経時的な血流分析に限界があることなどの欠点を有していた。それに対し本装置の場合は、ブドウ膜に侵襲を与えることなくブドウ膜血流を連続的に測定できるという利点がある。しかし、実験1で白色家兎10羽の心停止時の熱拡散センサーの起電力差 V_0 は、 $407 \pm 11\text{mV}$ で、最大のばらつきは22mVであり、このばらつきに相当する血流量を実験2で得られた式より求めると 37.6ml/min/100g となり、誤差範囲

とは考えにくい。これは V_0 に個体差、測定部位差があるためと考えられるが、熱拡散センサーと強膜の接触圧にも影響されるところで、本装置の測定精度を評価するうえでも、今後検討が必要であると考えた。

稿を終るに臨み、ご指導、ご校閲頂いた恩師松崎 浩教授に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 堀内二彦：¹³³Xenon クリアランス法の研究—内頸動脈閉塞症の眼血流量。日眼 82：292—301, 1978.
- 2) 高橋節夫：脈絡膜組織血流量に関する研究。第1報。正常眼について。眼紀 32：510—519, 1981.
- 3) 田島秀樹，堀内二彦：眼循環の研究—眼球脈波と脈絡膜循環との関係。臨眼 投稿中。
- 4) 堀内二彦，椎名一雄，田島秀樹他：眼血流量の測定—レーザードップラー血流計，電解式組織血流計ならびに熱勾配式組織血流計の評価—。新しい眼科 4(4)：559—564, 1987.
- 5) 篠上治彦，堀内二彦：眼循環の研究。眼窩内視神経血流量測定について。日眼 90：1374—1380, 1986.
- 6) 大野理子，堀内二彦，田島秀樹：眼循環の研究。直筋切断に伴う毛様体血流の変化。Ther Res 投稿中。
- 7) 堀内二彦，椎名一雄，鈴木 仁：眼循環の研究。レーザードップラー血流計の利用。第1報。日眼 89：1372—1378, 1985.
- 8) 堀内二彦，椎名一雄：眼循環の研究。半導体レーザー微小循環血流計の利用。Ther Res 投稿中。
- 9) Carter LP, Atkinson JR: Cortical blood flow in controlled hypotension as measured by thermal diffusion. J Neurology Neurosurg Psychiatry 36：906—913, 1973.
- 10) Carter LP, Erspamer R: Dynamic quantitative assessment of cortical blood flow. Neurol Res 2：127—136, 1980.
- 11) Carter LP, Erspamer R, Bro WJ: Cortical blood flow: Thermal diffusion vs isotope clearance. Stroke 12：513—518, 1981.
- 12) Brawley BW: The pathophysiology of intracerebral steal following carbon dioxide inhalation, an experimental study. Scand J Clin Lab Invest 22(Suppl 102): XIII, B, 1968.
- 13) Grayson J: Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. J Physiol 118：54—72, 1952.
- 14) 竹前紀樹，大東陽治，宮下俊彦他：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。信州医誌 32(4)：334—339, 1984.
- 15) 中村秀喜，野原聖一，岡田 晃：Peltier stack を利用した電極による皮膚血流連続測定の試み。呼と循 34：777—782, 1986.
- 16) 島倉秀也，宮本二郎，中原 朗他：Peltier stack を用いた連続的胃血流測定法の検討。第5回セトラキサートシンポジウム報告集，52—63, 1984, 東京。