

改良型熱拡散センサーによる定量的局所脳血流量測定法

特に小動物を対象とした測定法の開発

桑山 直也・福田 修・甲州 啓二*・遠藤 俊郎・斉藤 建夫**・高久 晃

A New Thermal Diffusion Flow Probe for Continuous Monitoring of Cerebral Blood Flow in Small Animals

Naoya KUWAYAMA, Osamu FUKUDA, Keiji KOSHU*, Shunro ENDO, Tateo SAITO** and Akira TAKAKU

*Department of Neurosurgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama; *Department of Neurosurgery, Mito National Hospital, Mito; **Biomedical Science Co., Ltd., Kanazawa***Abstract**

The Peltier stack, which allows quantitative measurement of cerebral blood flow (CBF) by means of thermal diffusion, has a probe too large for use in small animals. However, it is difficult to measure CBF by a thermal diffusion method involving the use of a constantan heating wire, because of heat conduction between the two gold plates. The authors developed a new thermal diffusion flow probe, using a constantan wire as a heat source rather than the Peltier stack. With the new probe, separation of the gold plates and attachment of a pair of long thermocouples minimize heat conduction between the two plates. Moreover, the probe itself is considerably smaller than that of the Peltier stack.

The new probe was inserted to the subdural space of rabbits and the voltage (V; mV) was measured with an amplifier by the circuit of constant current method. CBF (F; ml/100 g/min) was measured simultaneously by the hydrogen clearance method in the adjacent cortex. A regression equation of $F=29,111(1/V-1/226)$ was obtained between 35 pairs of F and V ($r=0.92$, $p<0.001$), which verified that CBF can be accurately measured with the new probe.

Key words: cerebral blood flow, heat clearance method**I はじめに**

近年、さまざまな脳血流量測定法が開発され、臨床あるいは動物実験に広く応用されている。そのなかで heat clearance 法による脳血流量測定法は観血的な操作が必要ではあるが、装置が簡単で、かつ連続的な血流のモニターができるという特徴を有するため、術中モニターや動物における薬物反応性の実験などに応用されてきた。heat clearance 法の開発当初は血流量の変化を定性的にしか捉

えられず、それがこの方法の決定的な欠点となっていた。定量化への試みは Betz ら¹⁾などにより種々なされてきたが、1968年に Brawley²⁾は Peltier stack を熱源とした電極を用いると測定基線が安定化することを報告した。その後、Carterら³⁾がこれを改良し、heat clearance 法による定量的な脳血流量測定法を初めて実現させた。我々も Peltier stack を内蔵した thermal diffusion flow probe (以下 TD probe)により定量的な脳血流量測定が可能であることを確認している¹⁾。ところが、この probe は小型化が難しく、使

富山医科薬科大学脳神経外科 *国立水戸病院脳神経外科 **バイオメディカルサイエンス(株)

Address reprint requests to: N. Kuwayama, M.D., Department of Neurosurgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-01.

受稿 1987年6月22日 受理 1989年2月27日

用範囲はヒトにおける術中モニターや大型動物の急性実験のみに限られている。そこで我々は、比較的小型の動物でも測定が可能で、しかも将来は probe の埋め込みによる慢性実験をも考慮した新しい小型の TD probe の開発を試みた。種々の基礎実験、さらに家兎を使った動物実験の結果から、その probe が定量的脳血流量を測定しうることを確認したので報告する。

II 測定原理と装置

heat clearance 法の測定原理は、組織の熱伝導率はその組織の血流量により決定される、すなわち脳組織を heater により一定熱量で加温した場合、heater から脳に移行する熱量はその組織の血流量により決定されるという事実に基づいている。

電極：脳表面に二つの金板 (gold plate) を置き、その一方を加温することにより生ずる金板間の温度差を熱電対を用いて電圧に変換するというのが plate 型 TD probe の基本原理である。従来の probe は三対の熱電対を金板間に最短距離で渡し、全体を合成樹脂で包埋していた^{9,14,15} (Fig. 1 left)。我々は、まず二つの金板 (直径 2.7 mm, 厚さ 0.3 mm) を一体化せず、完全に分離させた (Fig. 1 right)。これにより、曲率半径の小さな脳であっても probe と脳との接触性がよく保たれるようになった。次に、金板間の熱の伝導をできるだけ防ぐために熱電対 (直径 60 μm の銅・コンスタンタン線) は一対とし、かつ長さを 90 mm に延長してリード線の中に埋め込んだ。併せて加温側金板の上面には熱伝導率の低い塩化ビニール (直径 2.7 mm, 厚さ 0.2 mm) を被せ、外周をポリウレタンでコートすることにより外界との熱の移動をできるだけ防いだ。金板の加温には従来から使われている抵抗線 (直径 60 μm , 長さ 7.2 mm のコンス

タンタン線) を金板の上に接着して用いた。これらの改良により、この probe は Peltier stack 内蔵のものに比べ、はるかに小型 (直径 3.0 mm, 厚さ 0.9 mm の金板 2 枚) となった。

測定回路：heater に一定の電流を流しておき、金板間の温度差を熱電対を用いて測定する方法が定電流加温方式であり、測定結果は電圧で表示される。この方式では脳血流量が大きいほど加温された金板の温度が下降するため、二つの金板間の温度差、すなわち電圧は小さくなる。一方、金板間の温度差を一定に保つように heater の電流を制御する方法が定温度差加温方式¹³で、測定結果は電流の自乗または電力で表示される。この方式では脳血流量が大きいほど加温された金板から奪われる熱量が大きいので、温度差を一定に保つために必要な電力は大となる。我々は定電流加温方式を用いた増幅器 (熱勾配式組織血流量アンブ TGA-2, バイオメディカルサイエンス (株) 製) (Fig. 2) を使用した。

III 定量化の理論式

Fig. 3 のごとく、脳表に二つの金板を置き、一方を加温して heater 側とし、他方を reference 側とする。脳と reference 側の金板の温度を T , heater 側の金板の温度上昇分を Δt , 加温された金板から脳に移動する熱量を Q_a , 脳の熱伝導率を k , スタック係数を s とすると、フーリエの法則から

$$Q_a = sk\{(T + \Delta t) - T\} = sk\Delta t \quad \text{①}$$

一方、血流量が 0 のときの脳の熱伝導率を k_0 , 生存時の血流量を F とすると、Grayson⁶) によれば

$$k = k_0 + \beta F \quad (\beta \text{ は定数}) \quad \text{②}$$

②式を①式に代入すると、

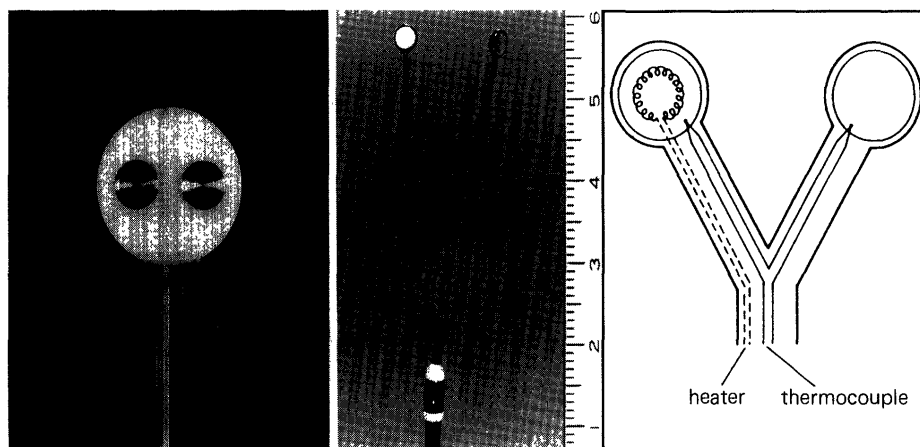


Fig. 1 left: Photograph of the former thermal diffusion flow probe. right: Photograph and diagram of the new probe.

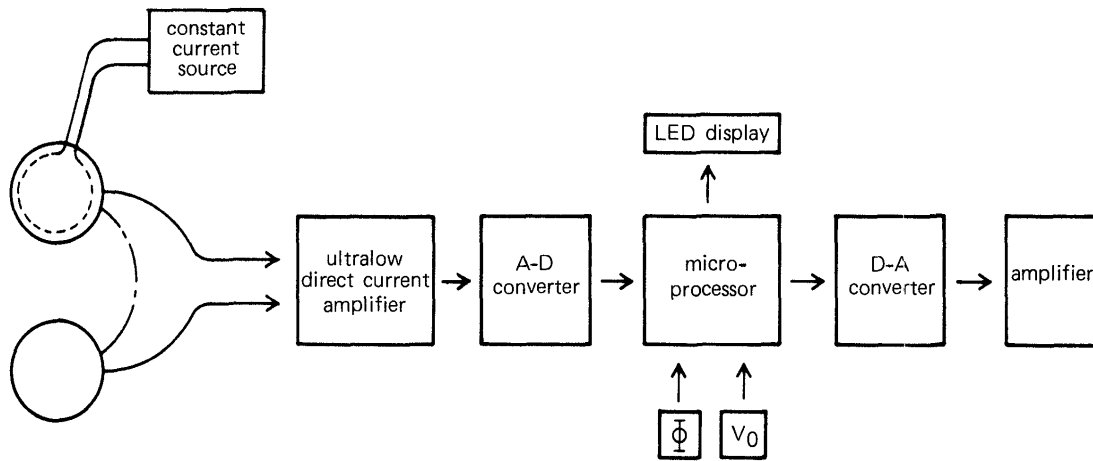


Fig. 2 Schematic diagram of the blood flow recorder, illustrating the constant current heating method. A-D indicates alternating-direct current; LED, light-emitting diode; D-A, direct-alternating current. Φ , V_0 : constants.

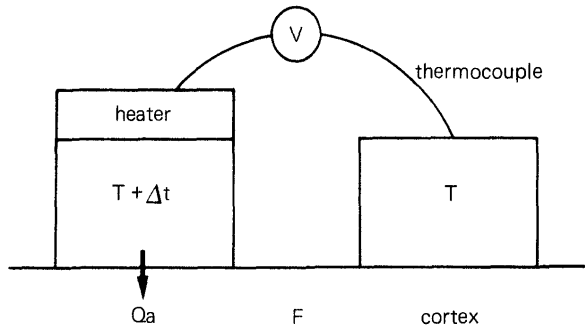


Fig. 3 Diagram of the probe as it rests on the cerebral cortex. T: temperature of the cerebral cortex as the reference plate, Δt : temperature difference between the heated and reference plates, Q_a : power dissipated from the heated plate, F: cerebral blood flow (CBF), V: voltage on thermocouple.

$$Q_a = s(k_0 + \beta F) \Delta t \dots\dots\dots ③$$

ここで、金板間に渡した熱電対に生ずる電圧を V, そのゼーベック係数を α とおくと, $\alpha \Delta t = V$ であるから, ③式は

$$Q_a = s(k_0 + \beta F) \cdot V / \alpha \dots\dots\dots ④$$

さて、抵抗線を heater として使用した場合、その抵抗を R, 電流を I とすると、発熱量 Q_p は

$$Q_p = RI^2 \dots\dots\dots ⑤$$

金板と脳との接触状態を一定に保っておけば Q_a は Q_p に比例するから

$$Q_a = cQ_p = cRI^2 \quad (c \text{ は定数}) \dots\dots\dots ⑥$$

したがって、④式は⑤・⑥式から

$$cRI^2 = s(k_0 + \beta F) \cdot V / \alpha \dots\dots\dots ⑦$$

電流 I を一定にした場合、⑦式より

$$F = \alpha c RI^2 / s \beta \cdot 1/V - k_0 / \beta \dots\dots\dots ⑧$$

$\alpha c RI^2 / s \beta = \Phi$ とおけば、⑧式は

$$F = \Phi \cdot 1/V - k_0 / \beta \dots\dots\dots ⑨$$

ここで、任意の脳血流量 F_n, F_m での電圧をそれぞれ V_n, V_m とすると、

$$F_n = \Phi \cdot 1/V_n - k_0 / \beta \dots\dots\dots ⑩$$

$$F_m = \Phi \cdot 1/V_m - k_0 / \beta \dots\dots\dots ⑪$$

⑩式-⑪式より

$$F_n - F_m = \Phi \cdot (1/V_n - 1/V_m) \dots\dots\dots ⑫$$

$F_m = 0$ のときの電圧を V_0 とすると、⑫式は

$$F_n = \Phi (1/V_n - 1/V_0) \dots\dots\dots ⑬$$

したがって、抵抗線を heater として用いた TD probe の場合、定電流加熱方式では血流量と電圧の逆数は直線関係となることが判る。さてここで、TD probe で測定した V と V_0 , TD probe 以外の方法で同時に測定した血流量 F が判れば、⑬式よりその probe に特有の定数 Φ が算出 (calibration) される。したがって、いったん calibration された probe では Φ, V_0 を既知の定数として使うことで、それ以後は V の値のみから血流量 F を算出することが可能となる。

IV 基礎実験

1. 組織温度が probe に与える影響

方法: 室温にて鶏肉片 (25 mm 角) の上に TD probe を置き、5 g の重りで probe を固定した。温度コントローラーにより鶏肉を加温し、probe と鶏肉との接触面の温度を 30.0~37.7°C の間で変化させ、probe に 100 mA の電流を流して電圧を測定した。

結果: 測定値は常に 214~218 mV の間に保たれ (Table

1), この温度帯においては組織温度は金板の温度勾配に影響を及ぼさないことが判った。これは理論式⑥において c が組織温度に影響されない常数であることを示し, したがって理論式⑧における $\alpha cRI^2/s\beta$ が常数 Φ に置き換えられることが証明された。

Table 1 Relationship between temperature and voltage measured (V)

Tissue* temperature (°C)	V (mV)
30.0	214-217
31.8	215-218
33.8	216-218
35.0	215-217
36.0	215-217
37.7	215-218

*Pieces of chicken meat.

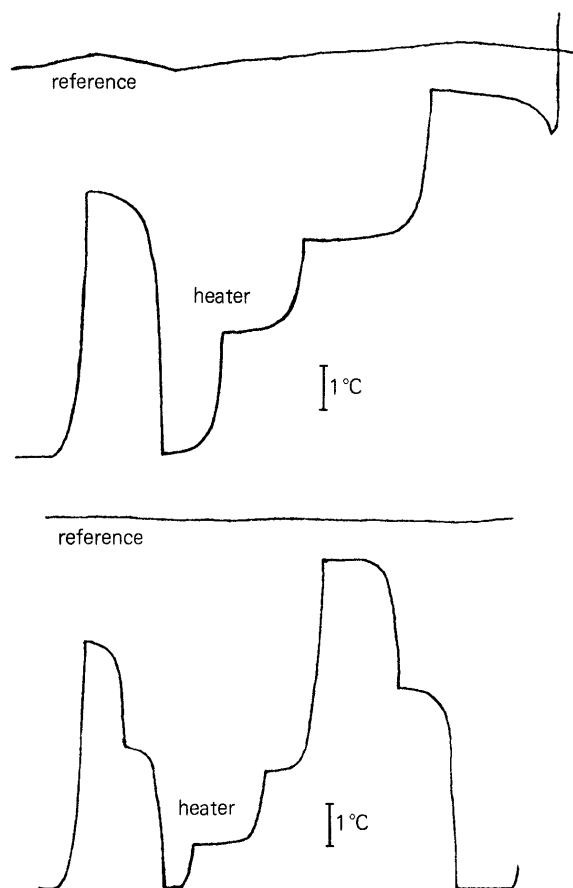


Fig. 4 Heat conduction from the heated to the reference plate through the atmosphere. *upper*: Note the unstable temperature of the reference plate of a former probe. *lower*: The heated plate of a new probe does not affect the temperature of the reference plate.

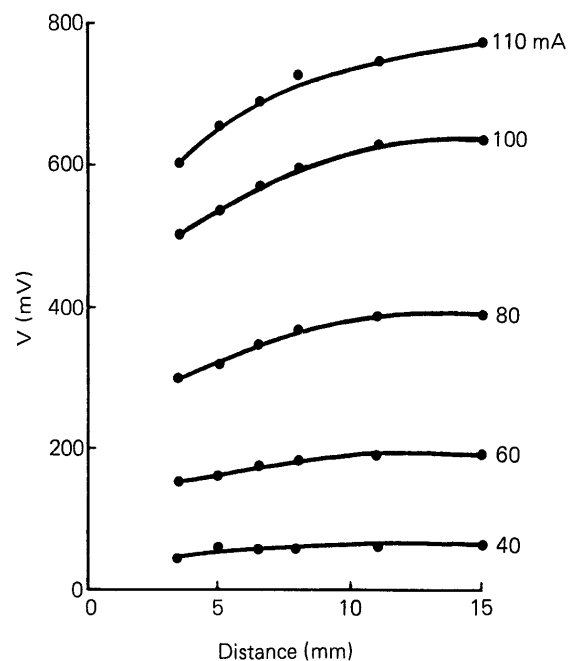


Fig. 5 Relationship among the distance of the two plates, the heating current, and the voltage measured by the probe (V) placed on a 10% gelatin plate.

2. 金板間の熱伝導

方法：30.0°Cの大気中において、改良型 TD probe と従来の probe (MP-6, ユニークメディカル社製；直径13 mm, 厚さ2.8 mm で, 金板間には三対の熱電対が最短距離で渡され, 全体がアクリル樹脂で被われている)の heater に通電し, heater 側と reference 側の金板の温度変化を熱電対温度計にて測定・比較した。

結果：従来型では heater 側の温度が上昇するとともに reference 側の温度も上昇したが, 改良型では heater 側の温度に関係なく, reference 側はほぼ一定に保たれた (Fig. 4). すなわち, 金板間に同一の温度差をとろうとする場合, 改良型では heater 側の加温をより低く抑えうることを示している。

3. 被測定体を通した熱の伝導

方法：10%ゼラチンの上に TD probe を置き, 二つの金板の中心間距離を3.5~15 mm の間で変化させたときの電圧を測定した。同時にその距離において heater 電流を40~110 mA の間で変化させたときの電圧も記録した。

結果：金板間の距離が大きいほど電圧, すなわち両者の温度差は大きく, またこの傾向は heater 電流が大きいほど (発熱量が大きいほど) 著明であった (Fig. 5). これは被測定体であるゼラチンを通して heater 側から reference 側に熱が伝導されることを意味し, 距離が短いほど, また発

熱量が大きいほど reference 側の温度上昇が大きくなることを示している。したがって、測定値の再現性を得るためには金板間の距離を常に一定に保つことが必要と考えられた。また、測定精度を上げるためには金板間の温度差は大きいほうがよく、逆に probe を小さくするためには金板間の距離が小さいほうがよいという点から、実際の測定に当っては電流を 100 mA、距離を 5 mm とした。

4. 水流モデル実験

方法：Fig. 6 left のごとく、外径 1 mm、内径 0.5 mm のシリコンチューブを方向性が相殺されるよう折り返しながら密に並べ、一端をマイクロフィーダーに接続した。並んだチューブの上に TD probe を置き、接面にはペーストを塗った。マイクロフィーダーから種々の流速で室温 30°C

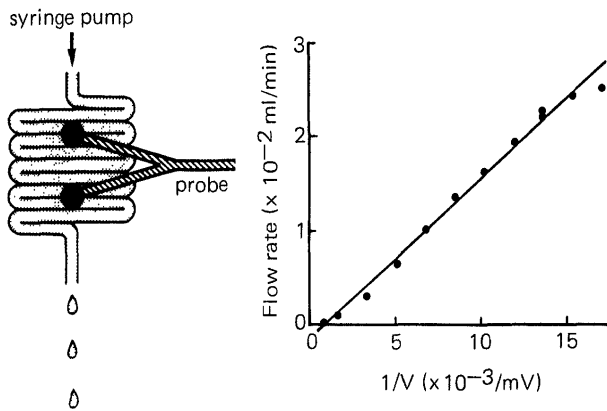


Fig. 6 Measurement in a water flow model. *left*: Schematic illustration. *right*: Note the linear relationship between the water flow and the reciprocal value of the measured voltage ($1/V$).

と等しい温度の水を流し、TD probe で測定した。ヒーター電流は 100 mA とした。

結果：微温湯の流量(マイクロフィーダーの目盛り)と表示された電圧の逆数($1/V$)には直線関係がみられた(Fig. 6 *right*). これにより前述した理論式 $F = \Phi(1/V - 1/V_0)$ が実験的にも成立することが確認された。

V 動物実験

方法：4羽の家兎(体重 2.0~3.3 kg)に ketamine hydrochloride (15 mg/kg) 筋注で麻酔をかけ、鼠径部で動・静脈を確保した。気管切開ののち、pancuronium bromide (0.7 mg/kg) 筋注にて不動化し、調節呼吸とした。左頭頂部に縦 15 mm、横 10 mm の骨窓を開け、水平な脳表部を選び、開頭部骨縁直下の硬膜下腔に TD probe を挿入した。probe の挿入位置はできるだけ太い血管を避け、金板の中心間距離が常に 5 mm になるよう確認し、probe 周囲の環境にできるだけ個体差のないように注意した。heater 電流は 100 mA とした。次に、probe にできるだけ近い部位の灰白質内に吸入式水素クリアランス用の電極(直径 200 μ m、長さ 30 mm の Pt-Ir 線、ポリウレタンコート)を刺入し、開頭部を生食を含ませた綿片で覆った(Fig. 7 *left*). 二つの電極による記録が十分安定したのち、種々の負荷により脳血流量を変化せしめ、それぞれの負荷下で同時記録を行った(Fig. 7 *center*). 水素クリアランス法においては、10~20%の水素ガスを 3~5 分間吸入させ、その後 5 分間のクリアランス曲線から脳血流量を算出した。測定時の負荷としては、 PaO_2 の変化(10~100% O_2 の吸入により PaO_2 は 30~324 mmHg)、 $PaCO_2$ の変化(過呼吸と 5~10% CO_2 の吸入により $PaCO_2$ は 23~66 mmHg)、norepineph-

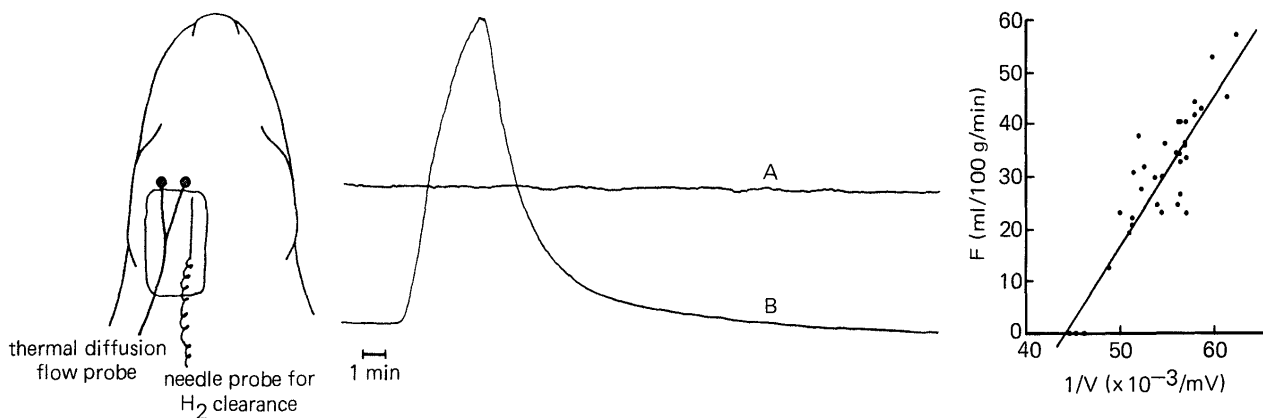


Fig. 7 *left*: Schematic illustration of the rabbit experiment. *center*: Sample record of simultaneous measurement of CBF by the thermal diffusion (A) and hydrogen clearance (B) methods. *right*: Relationship between the reciprocal value of the measured voltage ($1/V$) obtained by the thermal diffusion method and the CBF (F) by the hydrogen clearance method. A linear regression curve of $F = 29,111(1/V - 1/226)$ was obtained, with a coefficient of correlation of 0.92.

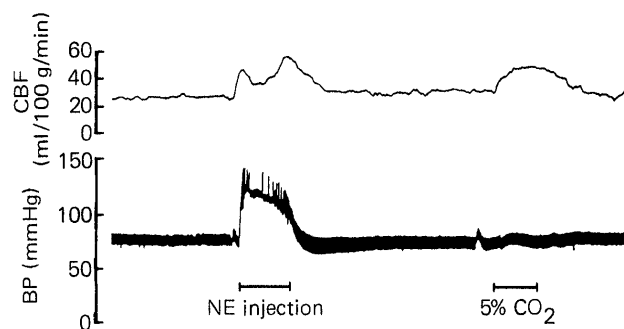


Fig. 8 Sample record of real-time flow mode measurement with the thermal diffusion flow probe. Note the increases in CBF induced by intravenous norepinephrine (NE) injection and experimental hypercapnia. BP indicates blood pressure.

rine の点滴静注による血圧上昇(収縮期血圧で180~200 mmHg), pentobarbital sodium (15 mg/kg)の静注を, それぞれ人工呼吸器による調節呼吸下で行った. 最後に塩化カリウムを静注し, TD probe にて脳血流量が0のときの電圧 V_0 を測定した.

結果: 4羽の家兎で生存時32組, 死亡時3組, 合計35組のそれぞれの方法による測定値を得た. 水素クリアランス法で求めた脳血流量を F (ml/100 g/min), TD probe で求めた電圧の逆数を $1/V$ (1/mV)とし, この35組のデータをプロットすると, $F=29,111(1/V-1/226)$ との回帰直線が得られた(Fig. 7 right). 相関係数は0.92(危険率0.1%以下)であり, このTD probeによる測定値から定量的脳血流量が算出できることが証明できた. すなわち, 29,111(理論式で述べた Φ)および226 (V_0)はこのprobeに特有のものであり, 同種の家兎で測定する限りは, この式により脳血流量が算出できることを意味する. 我々は Φ と V_0 をマイクロコンピュータの演算回路に入力し, 実際の脳血流量を連続的に, しかもリアルタイムに記録できるよう回路を改良した(Fig. 8).

VI 考 察

1933年, Gibbs⁵⁾により始められた heat clearance 法による脳血流測定法は, 種々の変遷を経たのち, Carterら^{3,4)}によりその定量法が実用化された. 抵抗線 heater を用いた Gibbs⁵⁾, 萩原ら⁷⁻¹⁰⁾の方法では定量化は困難であったが, Carterら^{3,4)}は Peltier stack により記録の安定化を図ることで定量化を実現した. ところが, 既述したごとく, 抵抗線を使用した方法でも理論的には $F=\Phi(1/V-1/V_0)$ という式により定量化が可能ならずである. その必要条件としては, ①金板間の温度差をより大きくとることにより誤差を小さくする, ② heater による脳組織の温度上昇をで

きるだけ小さくし, 生理的な状態を保つ, ③ probe と外界との間の熱交換をできるだけ防ぎ, かつ④脳と probe との間の熱交換はできるだけよくすることなどが考えられる.

さて, 金板間の熱の移動に介在する物質には熱電対, probe の合成樹脂, 脳組織の三者が考えられるが, 従来の probe では前二者を介してかなりの熱量が移動していたことが判る(Fig. 4 upper). そのような状態では①の条件を満たすために heater 側をより高温にすることが必要となるが, 同時に脳組織も高温となってしまう, ②の条件が満たされなくなる. これに対し, 改良型 TD probe では reference 側の温度上昇がない(Fig. 4 lower)ため, heater 側の温度を抑えながら②, なおかつ有効な温度差をとること①ができた. また, 金板を覆う合成樹脂は熱を外界に伝えるため, 我々は金板の上面を塩化ビニールで覆い, 外界との断熱に努めた③. さらに, 小動物の曲率半径の小さな脳に対しては金板を分離することで接触性の向上を図った④. 以上の点が今回定量化を可能ならしめた主要因と考えられる. 今後, この小型の probe は, 小動物での実験あるいは埋め込みによる長期間の連続測定といった方面において有用な手段になりうるものと思われる.

ところで, 金板間の距離は reference 側の温度に影響を与える(Fig. 5)ため, その距離を常に一定に保つことが非常に重要であり, この点, 今後改良が必要であろう. また, この probe は非常に軽量で, その自重のみでは脳表に密着しえないため, 頭蓋骨下の硬膜下腔に挿入して固定した. この場合, probe による脳表の圧排が血流量にどの程度の影響を与えるかが問題であり, 今後検討が必要であろう. また, plate 型 probe は needle 型に比べ脳損傷は少ないが, heater による脳表の温度上昇は避けられず, 我々の実験ではその最大値は脳表温度+約2°C ($V_0=226$ mV)に達した. 制御差温方式(定温度差加温方式)を用いた竹前ら¹³⁾も温度差をやはり+2°Cに設定しているが, この温度上昇が生理的脳血流量にいかなる影響を及ぼすか, またそれが脳に対していかなる組織学的影響を及ぼすかについてはさらに検討を要する.

calibration された Φ と V_0 は同種の動物ならば同じ常数として扱うことができるが, 異種の動物で測定する場合には, その脳組織の組成の違いにより Φ も V_0 も異なるものと推測される. また, 同種の動物であっても脳浮腫など脳の組成が著しく変化する場合には, その熱伝導率も異なってくるため, 定量性に問題が生ずることが予想される. これらは熱拡散センサーの原理的弱点と言えよう. 著者らの使用した増幅器の温度 drift は $0.1 \mu\text{V}/^\circ\text{C}$ と従来のものに比べ, かなり高性能になったことも定量化に寄与した一因であろう. さらに, マイクロコンピュータによりリアル

タイムに血流値を表示できるようになったことは、その利用価値をいっそう増すものと思われる。

測定回路には、既述のごとく定電流加温方式と定温度差加温方式があるが、後者では金板間の温度差を一定に保つための負帰還回路が必要となる。しかし、温度を検出する熱電対には時定数があり、さらに金板の熱容量のために負帰還回路の応答には時間遅れを生ずる。このため、回路の増幅度をあまり大きくすると電流が振動して不安定な状態となる。したがって、増幅度をある程度のところで抑えざるをえず、その結果、温度差が厳密には一定に保てなくなり、測定値に誤差を生じることが予想される¹³⁾。これに対し、前者の場合は抵抗線に定電流を流すだけでよく、後者のような問題が生ずることはない。したがって、測定方式は前者を選択するのが妥当と思われる。ところで、定電流加温方式では血流量が低下すると金板の温度が上昇し、脳組織を損傷するとの懸念がある¹³⁾が、電流を適当に定めれば温度差の最高値を制限できるため、その危険は生じない。我々は100 mAの定電流を使用した。測定中の温度上昇は最高でも2.26°C(V_0)であった。定温度差加温方式においても設定温度差は2°Cとする場合が多く^{12,13)}、温度上昇による脳損傷の危険性という点では両者には差はないと考えられる。

今回の実験では3個の V_0 を含め、35組のそれぞれの方法による測定値から回帰直線を求めたが、かりに V_0 を除いた32組の測定値のみを用いると、回帰直線は $F=26,428(1/V-1/232)$ 、相関係数0.84となり、やや劣りはするものの、本来本法が多少の誤差を含むものであることを考えれば、十分実用に耐えうるものと思われる。したがって、甲州ら¹¹⁾の指摘するように、データの数を十分増やせば V_0 を測定しなくともprobeのcalibrationが可能と思われる。

Ⅶ ま と め

1. 抵抗線をheaterとしたTD probeに改良を加え、新しい小型のprobeを作製し、定電流加温方式を用いて種々の基礎実験と動物実験を行った。

2. 家兎を使った動物実験において、水素クリアランス法で測定した脳血流量 F (ml/100 g/min)とTD probeで同時にはほぼ同部位で測定した電圧 V (mV)との間には、 $F=29,111(1/V-1/226)$ との回帰直線が得られ、相関係数は0.92(危険率0.1%以下)であった。これにより、このprobeでは家兎程度の小動物でも定量的な脳血流測定が可能であることが確認された。

本研究は、厚生省神経疾患「発達期における脳循環障害調査研究班」の研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) Betz E, Ingvar DH, Lassen NA, Schmahl FW: Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance. *Acta Physiol Scand* 67: 1-9, 1966
- 2) Brawley BW: The pathophysiology of intracerebral steal following carbon dioxide inhalation. An experimental study. *Scand J Clin Lab Invest* 22 [Suppl 102], 1968, see XIII:B (abstract)
- 3) Carter LP, Atkinson JR: Cortical blood flow in controlled hypotension as measured by thermal diffusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36: 906-913, 1973
- 4) Carter LP, Erspamer R, Bro WJ: Cortical blood flow: Thermal diffusion vs isotope clearance. *Stroke* 12: 513-518, 1981
- 5) Gibbs FA: A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle. *Proc Soc Exp Biol Med* 31: 141-146, 1933
- 6) Grayson J: Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. *J Physiol (London)* 118: 54-72, 1952
- 7) 萩原弥四郎: 熱電効果による脳局所血流の測定. 千葉医誌 42: 274-281, 1966
- 8) 萩原弥四郎, 高橋 功, 山浦 晶: 熱電効果による脳局所血流の測定 —II ダブルサーミスター法—. 千葉医誌 44: 240-249, 1968
- 9) 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. 千葉医誌 41: 384-397, 1965
- 10) 萩原弥四郎, 山浦 晶: 熱電効果による脳局所血流の測定 —III 脳圧, 脳温と脳血流—. 千葉医誌 45: 253-261, 1969
- 11) 甲州啓二, 広田 茂, 園部 真, 高橋慎一郎, 高久 晃, 斉藤建夫, 牛島豊彦: Peltier stackを用いたthermal diffusion法による連続的脳血流測定の試み. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 27: 724-728, 1987
- 12) 坂本哲也, 川原信隆, 田中 洋, 佐々木勝, 有賀 徹: 脳虚血性病変における制御差温式組織血流計の臨床応用. 日救急医学会関東誌 7: 22-27, 1986
- 13) 竹前紀樹, 大東陽治, 宮下俊彦, 小林茂昭, 須藤益男: 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アランスとの比較—. 信州医誌 32: 334-339, 1984
- 14) 山浦 晶: 熱電効果によるネコ脳皮質血流の研究. 脈管学 10: 61-68, 1970
- 15) 山浦 晶, 萩原弥四郎: 熱電効果による脳局所血流の測定 —IV 脳局所障害と50% sorbitol—. 千葉医誌 45: 262-269, 1969

[別刷請求先: 〒930-01 富山市杉谷2630, 富山医科薬科大学脳神経外科, 桑山直也]