

# 血流速度の研究 I. 測定方法

## *Studies on the Velocity of Blood Flow I. The Method Utilized*<sup>\*1</sup>

Blumgart H<sup>†</sup>, Yens OC<sup>†</sup>. *J Clin Invest* 4:1-13, 1927

組織に十分な血流が供給されるためには、2つの条件が必要である。まず、単位時間あたりに十分な量の血液が心臓から駆出されなくてはならない。次に、この血液が利用される部位に充分速やかに輸送されなくてはならない。循環における前者の問題、すなわち毎分駆出量については、多くの研究が行なわれている。しかし、後者についてはこの限りでない。それでも、血流速度やそれが人体の生理学的状態を維持することの意義については、しばしば報告されている。

### 血流速度の測定方法に関する歴史的要約

1628年、Harvey[1]による血液循環の発見により、血液の流れる速度が初めて問題となった。しかし、定量的に検討されるようになったのは、1733年、Stephen Hales[2]がその洞察に富む論文を発表して以降のことである。これは驚くほど本質を把握したものであった。彼は左心室の容積、大動脈基部の直径、脈拍数から、ウマの大動脈の血流速度を計算した。

次に血流速度が注目を浴びたのは、1827年、Eduard Hering[3]が、フェロシアン化カリウム溶液を静注し、別の場所で採血してプルシアンブルーを測定することにより、血液の到達時間を求めた実験である[訳注1]。彼はこの方法により、右外頸静脈から左外頸静脈までの循環時間を測定した。

1850年、Volkman[4]は血流速度計 (haemodromometer) を製作した。これは血管内に振り子を置き、その動きを記録することにより血流速度を測定する装置である。装置の慣性による大きな誤差があったが、それに加えて装置そのものによる血流の障害も流速に影響したと考えられる。

Vierordt[5]の血流速度計は、大きな改良が加えられていた。Heringの方法に準ずるもので、Heringは専らウマで測定したが、Vierordtはウサギ、モグラ、リス、ネコ、イヌ、アヒル、ニワトリ、ガチョウにまで対象を広げて実験した。実際に彼は最も早い血液粒子が、さまざまな経路を通過するのに要する時間を測定し、このデータから平均流速を求めようとした。Vierordtは、Heringの方法を改善して、一定の既知の速度で回転する円盤にカップをたくさんつける方法を考案し、それぞれのカップから1秒間隔で血液を採取した。

19世紀後半になると、Cybulskiの光学式血流速度計、

O. Frankの差圧計 (differential manometer) などを使って動脈、静脈の流速を求める試みが繰り返し行なわれた。このような装置を血流中に挿入するには手間がかかり、また多くの物理的外因の付加は結果の正確な解釈を困難なものとし、この問題に明確な答えを出すには到らなかった。

G. N. Stewart[6]による、高張塩化ナトリウムを頸静脈に静注し、別の血管への到達時間を調べる方法は、より実りある結果を生んだ。到達時間は、2枚の非分極電極間を走る血管内の血液の導電率の変化で測定された。彼はまた、メチレンブルーを静注してこれを透過光で観察することにより、総頸動脈への到達時間を測定し、この方法でさまざまな動物の多くの血流経路につき、また臓器別に測定を行なっている。

1922年、E. Koch[7]は、ヒトで正常および異常状態の循環時間を測定した。これは1.6%フルオレシン1.0ccを一側の肘静脈に静注し、対側の肘静脈から5秒毎に採血する方法である。色素は、静脈から右室、肺循環、左室、大動脈、上肢動脈、末梢毛細血管を経て、対側の静脈から採血されることになる。その結果については後述するが、採血は肘静脈からのみ可能である点を明記しておく必要がある。また、このような色素の到達時間を測定するには、上肢から採血管まで血流が一定に保たれることが必要である。血栓形成、静脈路の障害、静脈穿刺による血流障害などはいずれもこの方法の信頼性を損なう原因となる。

以上のような方法の精度の不足、限界などに鑑み、我々はこの基本的な問題へのさらに満足なアプローチが必要と考える。

理論的に最も望ましい血流速度の測定方法は、多くの異なる血流経路ごとに、少量の血液について、個別に速度を測定できることである。体内の無数の血管は、常に大きさ、弾力が変化しており、また血液が液体内に血球が浮遊した状態であることを考えると、この理想をみたすことは明らかに不可能である。また、機械的な装置を血流中に挿入する測定方法は、そもそもの目的にそぐわず、臨床応用に向かないという点も問題である。最も実際的な方法は、どこかに何らかの物質を注入し、別の場所に到達したものを測定する方法であろうと思われる。この場合の物質は以下のような条件を満たす必要がある。

1. 使用量において毒性がないこと。当然のことながら毒性とは相対的なもので、どんなものでも大量に投与すれば重大な問題を起しうる。

<sup>†</sup> Thorndike Memorial Laboratory, Boston City Hospital and the Department of Medicine, Harvard Medical School.

2. 体内に自然に存在しないこと。既に体内に存在する物質の増加を推定することは、常に誤差の原因となる。さらに Weber の法則がある。すなわち感覚を十分に引き起すための刺激の増分と刺激総量の比は一定である。これによれば、物質が既に存在すると、測定点で十分な変化量を起しうるためにより多くの物質を投与する必要がある。

3. 物質は、観測する現象を攪乱しないこと。毒性はこのような誤差の一因である。例えば高張塩化ナトリウムは、血液量、血流速度を変化させ、測定すべき現象を修飾することになる。

4. 速やかに体内から消失し、繰返し測定できること。

5. 少量でも容易に検出できること。さもないと、物質の稀釈度によって結果が変動しやすくなる。

まず動物で、いろいろな物質の有用性を検討した。リチウム、ストロンチウムなどの塩を静注し、体内各所からの血液をスペクトロスコピーで測定したが、不満足な結果に終わった。

放射性ラジウム (ラジウム C)<sup>2</sup> は、前述の条件をすべて満たし、非常に満足な結果が得られた。

この方法は、体内の 1 点で放射性ラジウムを静注するものである。放射性物質は、以下の点においてこの目的にかなうものといえる。まず、この程度の量では無毒である。ニューヨーク記念病院の Quick & Duffy[8] は、進行性全身癌腫症の治療におけるラジウム C の治療効果を検討するにあたって、50mCi あるいは 75mCi の量を繰返し静注して、有害作用は認めていない。尿検査で腎障害、血液検査で窒素上昇を検討しているが、有害作用はなかった。また血球数、ヘモグロビンにも有意な変化はなかった。我々の動物実験で、また後述のように我々自身および患者において、ラジウム C によるいかなる自覚的、他覚的効果も認めなかった。全身癌腫症の患者では大量のラジウム C が投与されることがあるが、血流測定に必要な量はわずか 1~4mCi である。

放射性物質は、前述の他の条件も満足する。正常の体内には存在しない。ラジウム C を動物、ヒトに投与したが、いずれの場合も血圧、心拍数、心拍リズムに有意の影響を認めなかった。さらに、放射性物質は約 3 時間後に初期量の 3% にまで減少するので、検査を繰り返すこともできる。検出率については、1 原子でも検出可能なのでこれ以上のものはないといえる。

この放射性物質は血流速度の測定に向いており、ラジウム族の 1 つで、ベータ粒子 (電子)、および硬い X 線に比肩しうる  $\gamma$  線を放出する。放射線は通常の軟部組織、空気を透過し、鉛で遮蔽される。放射性ラジウムを一側上肢に静注すると (図 1)、右心系、肺、左心系へと移動しつつ放射性を放出する。鉛の遮蔽 (B) は

放射線が検出器 (A) に到達することを防ぐものである。放射性ラジウムが上肢の動脈に到達して鉛ブロックをこえると、放射線は鉛によって検出器 A から遮蔽されなくなり、軟部組織、空気を透過して検出器に入射し、明瞭な白い線条として目に見えるようになる。

## 装置の概要

### 1. 検出器 [ 訳注 2 ]

適切な検出器の設定は、非常に難しい作業であった。微量の放射性物質を検出する装置の有用性は、原子から放出される特性  $\beta$  線、 $\gamma$  線の検出能にかかっている。このような放射線は、その経路上にある気体を電離する。逆に言えば、適切な条件下において、気体の電離は放射性物質からの放射線の存在を示すものと仮定することができる。

検電器を検出器として使用することは、非常に困難であった。全身を循環する放射性物質から検電器を完全に遮蔽することは、実際的ではなかった。さらに、検電器では放射性物質が到達する時刻を正確に知ることも難しかった。

Kovarik による改変型ガイガーカウンタも試みた [9]。しかし、定常的に高エネルギーの線源が必要、鋼製針電極が不安定、自発電がかなり多いなどの理由から、この検出方法は利用できなかった。

平行平板電離箱も試みたが、衝突による最大限の電離を得るべく低圧でさまざまな蒸気を導入したものの、平板電極の大きな電気容量のために電離箱の感度は低かった。

C. T. R. Wilson 型の霧電離箱は、条件によりかなうものであった。この原理は水蒸気で飽和させた気密な箱で、底面に周期的に下行するピストンがあり、これによって空気と水蒸気の断熱膨張が起こる。膨張によって水蒸気が冷却され、臨界過飽和となった状態では、塵埃のような微小な粒子があると水蒸気が微小な水滴の形で凝血し、気体内に浮遊する。塵埃粒子がなければ、水蒸気はイオン粒子のような荷電粒子に微小な水滴の形で凝血する。例えば、 $\gamma$  線あるいは  $\beta$  粒子が箱を横切ると、経路に沿って電離が起こり、箱内が臨界過飽

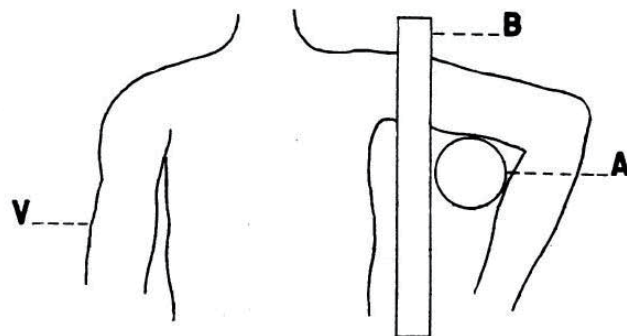


図 1. 患者における鉛の遮蔽板と検出器の位置関係。A: 検出装置, B: 鉛遮蔽板。左腕を通す, V: 右上腕。



和状態であれば水蒸気はその経路に沿って凝血する。適当な照明の下で、この経路を白い線として見ることができる。あいにく過飽和状態を恒常的に維持することはできないが、Shimizu 型の上下運動をするピストン機構 [11] を使うことで、箱内を周期的に、電離経路に沿う水滴形成が起こりやすい状態を作ることができる。臨界過飽和状態は、ピストン機構をの下行行程で得られる。

我々が最終的に採用した C. T. R. Wilson 型の検出器を図に示した (図 2)。F は真鍮製シリンダで、ここにジュラルミン製のピストン (D) が精密に組込まれている。ピストンはシャフト R に連結されており、シャフトはカム機構 P により上下運動を行なう。カム P が 1 回転する度にピストン D は高位から低位へ急激に下行する。最高位、最低位の位置、すなわち下行距離はベアリング S で調節できる。水蒸気の過飽和には厳しい条件が必要なので、この調節装置はかなり重要である。過飽和は、室温、箱内に最初にある水蒸気量などに依存する。しかし、いったん S で調節しておけば、以後実験中触る必要はない。

シリンダの上部には、ねじ式の真鍮環 B、セルロイド環 C、ガラス製天板 A がある。セルロイド環は、厚さ 0.005 インチの薄板で、酢酸アミルで糊付けされ、下部は真鍮環に、上部はガラス天板にそれぞれ松脂で固定されている。松脂は 110~130 度に加熱し、気泡を含まないようにする必要がある。

ピストンの上面、ガラス天板の下面はゼラチンが塗布してあり、ピストンのゼラチンは墨汁で黒く塗られている。天板のゼラチンは、負に帯電するように少量の硫酸銅を含んでいる。鉛箔によって箱内に進入した電荷は、硫酸銅ゼラチン内の薄いリングに到達する。天板は約 -50V に帯電しているため、ピストンが下行する度に発生する軌跡を消去する役割を果たす。ピストンは接地電位にある。天板の電荷は、上行行程の一部でのみ発生し、静止時は接地電位である。天板の電位は、この図には示されていないが、カム P と同心のもう 1 つのカムによって駆動される可調整流子によって調節することができる。

行程のサイクルは次の通りである。ピストンの下行中、霧箱内の気体は急激に膨張し、瞬間的に過飽和状態となる。この瞬間、一次あるいは二次  $\beta$  線が箱内を通過していれば、水蒸気はその経路に沿って凝血し、適当な照明の下に白い線条となる。この線条あるいは軌跡は、ゆっくりと重力によって沈下するが、大きく移動する前にピストンが以前の高い位置に戻り、気体はまた初期の体積となる。水滴の一部は直ちに蒸発するが、残りは天板の負電荷力によってピストンの上部に追いやられる。箱内は次の膨張に備えてまた初期状態となる。

装置は 3~5 サイクル / 秒で動作しうるが、1 サイクル / 秒程度が最適であった。可動部分はシリンダヘッドの下部にあるので、患者は上肢を楽に鉄板 L の上に、セルロイド環 C にあてて置く事ができる。

実際の測定では、検出器を曲げた肘の内側に、電離箱が上腕動脈とその分枝からの放射線に曝露されるように置いた。患者の上肢を 8cm 厚の鉛ブロックに通し、体の他の部分からの放射線が測定装置に入射することを防ぐことができる。

## 測定方法

塩化ナトリウムを適当な時間、ラジウムエマネーションに曝露しておくことにより、塩上にラジウム C が産生される [訳注 3]。この方法は、Theis & Bagg [12] が報告している。次に、塩化ナトリウムを滅菌蒸留水に溶解し、 $\gamma$  線検電器によってその放射能を測定する。シリンジ中の溶液は、通常約 0.5cc である。

血流速度の測定は、基礎代謝状態で行なった。前夜の夕食後は禁食とし、仰臥位で 20 分以上安静とした。左上肢を鉛ブロックに通し、霧箱のシリンダの周囲にセットした。放射性物質は、ラジウムエマネーションへの曝露後、20 分以上おいて、 $\alpha$  線が初期量の 4% まで低下するのを待ってから静注した [13]。右上肢の肘静脈を、三方活栓につないだ鋭い針で穿刺し、少量の血液を引いて針先が静脈内にあることを確認した。三方活栓を回して、穿刺針を酢酸ナトリウムでみたした圧力計につなぎ、酢酸ナトリウムの上縁を右耳介の高さと比較した。静脈圧測定の詳細については、Moritz & Tabora の文献に従った [14]。

血液を引いたシリンジを、放射性ラジウムのシリンジと交換し、三方活栓を回して放射性物質少量を含む溶液 0.5cc を、すばやく静注した。静注時間は常に 1 秒以下とした。通常の経路で体内を循環した放射性物質は、霧箱内で観察できる。放射性物質が上肢の動脈に

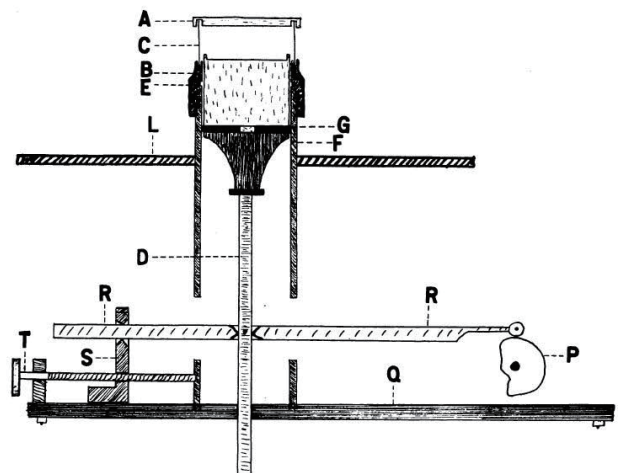


図 2. 検出器の構造。 A. ガラス天板, B. 真鍮環, C. セルロイド環, D. ジュラルミン製ピストン, E. ゴム製ワッシャ, F. 真鍮性ピストン, G. 革製ワッシャ, P. カム, Q. 鋼製基板, R. ジュラルミン製シャフト, S. シャフトの支持台とベアリング, T. 調整ネジ, L. 腕置き台

TABLE 1

| Number | Date              | Diagnosis                     | Millicuries injected | Circulation time |
|--------|-------------------|-------------------------------|----------------------|------------------|
| 2      | February 28, 1925 | Carcinoma of esophagus        | 52                   | 18               |
| 5      | March 2, 1925     | Metastatic carcinoma of liver | 17                   | 20               |
| 10     | March 2, 1925     | Chronic myocarditis           | 18                   | 32               |
| 3      | March 3, 1925     | Carcinoma of stomach          | 33                   | 18               |
| 9      | March 3, 1925     | Jaundice, bradycardia         | 5                    | 30               |
| 8      | August 22, 1925   | Emphysema                     | 35                   | 28               |
| 7      | August 22, 1925   | Emphysema                     | 5                    | 25               |
| 13     | August 28, 1925   | Auricular fibrillation        | 38                   | 55               |
| 12     | September 1, 1925 | Auricular fibrillation        | 4                    | 53               |
| 1      | August 28, 1925   | Chronic arthritis             | 2                    | 15               |
| 4      | August 29, 1925   | Normal                        | 2                    | 18               |
| 6      | September 1, 1925 | Normal                        | 1                    | 21               |
| 14     | August 29, 1925   | Cardiac decompensation        | 4                    | 65               |
| 15     | September 1, 1925 | Chronic myocarditis           |                      |                  |
|        |                   | Cardiac decompensation        | 2                    | 71               |
| 11     | September 1, 1925 | Auricular fibrillation        |                      |                  |
|        |                   | Cardiac decompensation        | 7                    | 50               |

到達すると、 $\beta$  粒子、 $\gamma$  線が上肢の軟部組織を透過し、薄いセルロイド環を通して霧箱内に入り、可視化される。通常の経路のほかに、少なくとも2つないし3つの経路が、引き続き膨張に伴って視認される。放射性物質が左上肢の動脈に到達する時刻を、ストップウォッチで記録した。静注時刻と到達時刻の差から、2点間の血流速度が求められる。

測定に用いた放射性物質の量は、1~6mCiであった。理論的に、このような少量が毒性をもつことは考えにくい。

## 結果

この予備実験の主たる目的は、循環に関する新知見を得ることよりも測定方法の試験にあった。血流速度(測定1~6, 表1は、呼吸循環系が正常の患者におけるものである。一側上肢から対側上肢への循環時間は、15~21秒であった。これは、心不全徴候のある3症例とは対照的な結果であった。これらの症例(測定12, 14, 11)ではそれぞれ53秒, 65秒, 50秒で、明らかに異なるオーダーであった。

同じ患者で測定を繰返し、この方法の信頼性を試験した。測定7と8, 4と6, 12と13は、誤差3秒以内ですべて良い一致が見られた。7と8は、静注した放射性物質の量が7倍異なる点は興味深いところである。

すべての症例において、静注直前、直後に、尿を詳しく検査したが、いずれも腎障害の所見は認めなかった。今回のラジウムC使用量の範囲で、貧血は発生しなかった。

## 結論

ヒトにおける新しい血流速度測定法を提示した。放射性ラジウムを一側上肢の肘静脈に投与し、対側上肢への到達時間をC. T. R. Wilson型霧電離箱で検出した。本法の利点は以下のようなものである。

1. 液体投与量が非常に少ない
2. 投与物質は使用量の範囲で無毒性である
3. きわめて微量の物質を確実に検出できる
4. 上肢を透過する放射線の検出がそのまま放射性物質の到達時間を示す
5. 採血が不要である
6. 患者の協力が不要で客観的である
7. 循環系の基本的側面を定量的に評価できる

Dr. Francis W. Peabody のたゆまざる助言と励ましに謝意を表す。

## 【注】

1. 本研究はProctor Fund of the Harvard Medical School of Chronic Diseaseの援助を受けている
2. ラジウムCの調製法については続報に記載予定。

## 【訳注】

1. フェロシアン化カリウムに3価の鉄を加えると青いプロシアンブルーを生じ比色定量できる。
2. 見出しに"1"と番号が振られているが、"2"以降の記載はない。
3. 放射性同位元素の歴史的名称。ラジウムエマネーション(Radium Emanation): 222-Rn, ラジウムC(Radium C): 214-Bi



## BIBLIOGRAPHY

1. Harvey, William, *Exercitatio Anatomica De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. In A. Spizelius' opera quae extant omnia. Amsterdam, 1645.
2. Hales, Stephen, *Statical Essays*, Vol. ii. London, 1733.
3. Hering, Eduard, *Ztschr. f. Physiol.*, 1827, iii, 85. Quoted by Tigerstedt, R. *Die Physiologie der Kreislaufes*, 1923, iv, 57.
4. Volkmann, Alfred W., *Die Hämodynamik nach Versuchen*. 185. Leipzig, 1850.
5. Vierordt, Karl, *Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeiten des Blutes*. Berlin, 1862.
6. Stewart, G. N., *J. Physiol.*, 1893, xv, 31. *Researches on the Circulation Time in Organs and on the Influences which Affect It*.
7. Koch, E., *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1922, cxl, 39. *Die Stromgeschwindigkeit des Blutes*.
8. Duffy, H., Personal Communication.
9. Kovarik, A. F., *Physical Rev.*, 1919, xiii, 272. *On the Automatic Registration of  $\alpha$ -Particles,  $\beta$ -Particles and  $\gamma$ -Ray and X-Ray Pulses*.
10. Wilson, C. T. R., *Proc. Roy. Soc., Series A*, 1911, lxxxv, 285. *On a Method of Making Visible the Paths of Ionizing Particles through a Gas*.
11. Shimizu, Takeo, *Proc. Roy. Soc., Series B*, 1921, xcix, 425. *A Reciprocating Expansion Apparatus for Detecting Ionizing Rays*.
12. Theis, R. C., and Bagg, H. J., *Jour. Biol. Chem.*, 1920, xli, 525. *The Effect of Intravenous Injections of Active Deposit of Radium on Metabolism in the Dog*.
13. Rutherford, E. F., *Radioactive Substances and Their Radiations*. London, 1913, page 491.
14. Moritz, F., and Tabora, D. v., *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1910, xcvi, 475. *Ueber eine Methode, beim Menschen den Druck in Oberflächlichen Venen exakt zu bestimmen*.