

特別講演

微小循環研究における計測技術の進歩

大島 宣雄*

はじめに

微小循環系は医・生物学領域における古くて新しい研究対象であり、研究の方法論からみれば学際的性格が鮮明に現われる領域のひとつであろう。とくに、近年、この領域の機能学、形態学が広く生物学および基礎・臨床医学者の興味を惹くようになったひとつの理由は、電子工学、画像工学・画像処理技術の進歩によって、いくつかの臓器については、微小血管の血流のダイナミクスを微視レベルで定量的に計測することが可能となってきたことがあげられるであろう。もとより、微小循環についての研究は、血流の動態に関する生理学的研究のみでなく、薬理学、超微形態学、病理学など広範な医科学の領域にまたがっており、その全容にふれることは、はるかに著者の任を超えるので、以下では、とくに、生体顕微鏡による微小循環の血流動態や、物質移動過程の観察のために、比較的最近に開発されてきた計測技術を紹介し、この分野の研究方法論の進歩の一端をみることにしたい。

1. 生体顕微鏡法

通常の光学顕微鏡や電子顕微鏡が、固定した組織の薄片を観察のおもな対象としているのに対して、微小循環研究の主要な方法として用いられる生体顕微鏡法 (intravital (or vital) microscopy) では、動物あるいはヒトが生きている状態で、その一部の組織の微細な血管の中での血液の流れの

ダイナミクスを顕微鏡的に観察することに主眼がおかれる。すなわち、この方法では超微の構造の観察よりもむしろ、動きの観察が重要であり、被検組織の正常な血行を乱さずに、しかも十分に鮮明な顕微鏡像を得るために、如何に組織を固定し、かつ強力な光源光線を導くかが肝要となる。これらの条件のすべてを満たすことは、ふつうはかなり困難であり、したがって、生体顕微鏡による観察の対象となり得る臓器・組織は比較的限定されざるを得ない。表1は、これまでにこのような *in vivo* の微小循環観察が行われたおもな組織をまとめたものである。この表中に記された方法は、大別すれば、1) 透過照明により、a) 動物の被検組織を顕微鏡のステージ上に引き出して固定する exteriorization 法と、b) 組織の一部にあらかじめ透明な窓 (chamber) を作成し、その中に再生する組織の微小血管床を観察する方法、c) やや厚みのある臓器では水晶などの棒状の照明装置 (rod illuminator) を導入する方法、および d) コウモリの羽、カエルの水かきなどの特殊な薄い膜状組織を直接に観察する方法、などがある¹⁾。一方、2) 光源光線が被検組織で反射されてくるのを観察する落射照明法も、皮膚、筋肉、眼球結膜などの微小循環観察に用い得るが、観察される画像の鮮明さは透過照明に比べ概して劣る。

これらの手法のうちで常用される手法を、以下にやや詳しく述べる。

腸間膜 (mesentery)、大網 (omentum) などの膜状組織は、手技の簡便さと、得られる画像の鮮明さのために、もっとも頻繁に用いられる典型的な組織のひとつである。著者らがもっぱら用いて

* 筑波大学基礎医学系医工学

表 1. 生体顕微鏡法による微小循環の観察対象

SITES OF INTRAVITAL MICROSCOPIC OBSERVATION		
	<u>animal</u>	<u>human</u>
<u>trans-illumination</u>	{ mesentery omentum hamster cheek pouch cremaster muscle spinotrapezius muscle tenuissimus muscle	
exteriorization		
transparent chamber		{ rabbit ear chamber arm chamber rodent skin hamster cheek pouch
in situ (illum. by quartz rod)		{ lung spleen liver miocardium
special tissue		{ bat wing frog web
<u>epi-illumination</u>	{ renal glomerulus muscle gingiva	{ nail fold bulbar conjunctiva fundus skin

いる手法では、ラットを麻酔、気管挿管して、腹部正中切開後、腸間膜を 37°C に保った灌流槽中の生理食塩水あるいは Tyrode 液中に丁寧に引き出して、アクリル樹脂の小円板上に載せ、腸間膜上部には、底部にガラスを張った直径10mm 程度の真鍮製のリングを載せて、上下から組織を固定し検鏡している^{2,3)}。この簡便法としては、腸間膜をゼラチン・リングをしみこませた脱脂綿で固定するなどの方法も用いられる。これらの手法により、腸管のぜん動や、小動脈あるいは細動脈の脈動に影響されない、静止した微小血管像を観察することができる。画像の鮮明さは、血管内を流動する血球成分を個々に識別できるほど良好である。

透明窓による方法のうち代表的なものは、rabbit ear chamber 法であり⁴⁾、この方法ではウサギの耳介に直径10mm 程度の孔をパンチであけ、この創部に雲母の薄い板をはっておくと、数週間で組織が再生し、その中の微小血管が鮮明に観察できる。この方法の大きな利点は、一旦透明窓を作成

すれば、無麻酔で、かつ経日的に微小血管床を観察できる点にある。また、同じ手法を人間に応用して、volunteer の上腕にチタニウム製の arm chamber をとりつけ、ヒトの皮膚微小循環を観察することも行われている (Brånemark)^{5,6)}。また、ラット、ハムスターの背部に同様な透明窓をとりつける方法 (rodent skin chamber) も、本法の変法のひとつで、最近はことに腫瘍の微小循環研究に応用されている^{7,8)}。

つぎに、実質臓器の微小循環については、肝臓、脾臓などの辺縁部では、通常の透過照明でも比較的鮮明な像が得られている。しかし、筋などのより厚みのある組織では、照明系が問題で、このような目的には、前述のように水晶の rod illuminator が昔から用いられており、最近進歩している光ファイバーなどの利用も可能である。図 1⁹⁾ では注射針の中にファイバーを仕込み、その先端を 135° に鋭的に切断し、この面にアルミを蒸着して光源光線を上方に反射させ、この光を被検組織を通して対物レンズに導いている。最近、このよ

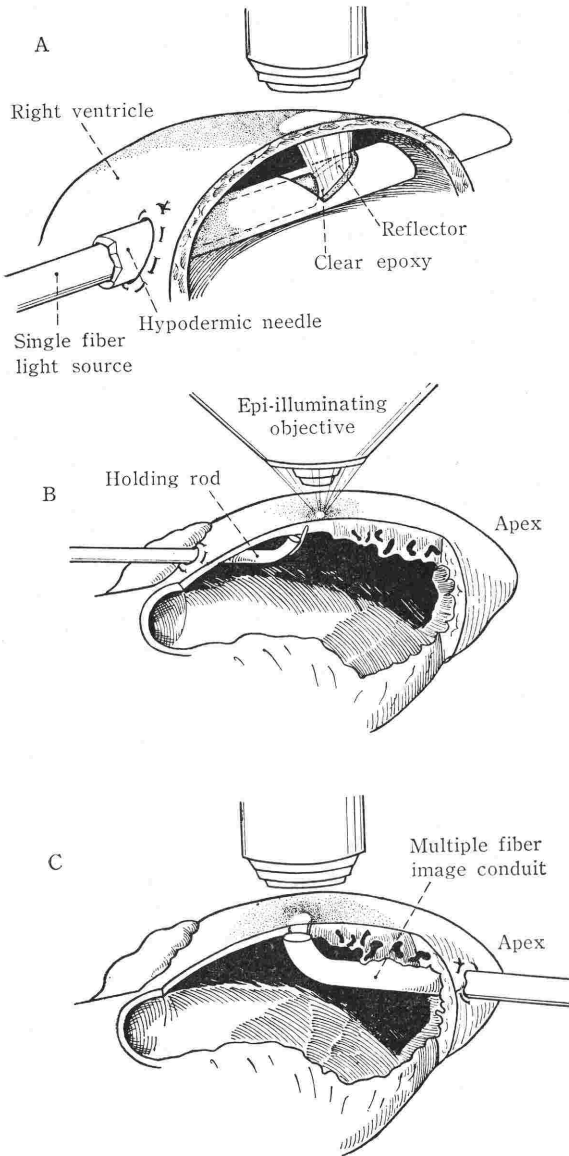


図 1. 心筋の微小循環観察法の一例⁹⁾

うな方法を利用して、心筋のように早い動きのある筋肉組織での微小循環の観察も行われるようになった⁹⁻¹³⁾。

In situ に臓器の微小循環を観察する場合にも、組織の固定と適当な光源を確保することが重要である。たとえば、肺の微小循環観察のためには、肺を固定し、なおかつ適当な換気を維持しなければならない。蘇原¹⁴⁾は、2腔カニューレを気管に挿入して左右気道を結紮、分離し、右肺は通常の換気により、左肺は水封により一定の肺内外圧

差を与え、適当な換気を行う拡散換気法を考案している。また、腎臓の糸球体の血流も、腎スプーンで固定して、落射照明での観察¹⁵⁾がなされている。

血流の可視化や血管のマッピングの新しい手法として興味をもたれるのは、蛍光色素をトレーサとして用いる方法であり、今後、種々の応用が期待できる。たとえばSteinhausenら¹⁵⁾は蛍光色素 (fluorescein isothiocyanate:FITC) で標識したラテックス粒子を血管内に注入し、この動きを超高感度テレビカメラで撮影し、VTRのコマごとの観察から、糸球体の血流速度を求めている。血管内や組織中の蛍光の動きを実時間で記録することは従来相当困難であったが、高感度テレビカメラが開発されたことによって、従来は観察が不可能と思われていた生体組織内での蛍光をも実時間で観察できるようになった。技術の進歩が新しい研究の手法を提供している好個の例といえるであろう。蛍光生体顕微鏡法の詳細は後に述べる。

2. 血流動態の計測法

微小循環系の生理・薬理学的研究に欠かせない血流動態の指標としては、血管の内径などの次元、血流速度、血圧が挙げられるであろう。これらの計測法については、これまでに多数の方法が開発されており、前項で述べたような生体顕微鏡法により血流の可視化が可能な組織では、血流動態の指標は、ほぼ満足に定量できるようになっている。計測法の詳細は、多くの文献¹⁶⁻¹⁹⁾を参照いただくこととし、以下では、著者がもっとも実用的と考える幾つかの方法をとりあげる。

2.1 血流速度

微小循環系は 100 μ m 以下の血管から成っており、その血流速度は一般に十～数 mm/sec の範囲で、絶対値としてはきわめて小さい。このような微小な血流の速度を定量的に計測できるようになったのは1960年以後で、比較的最近のことである。すでに述べたように、生体顕微鏡法では、血管内の血球成分の動きを明瞭に識別し得るので、ほとんどの血流速度計測法は、血球などをマークとして光学的に追跡することが基本となっている(表2参照)。

初期に行なわれた血流計測法としては超高速度

表 2. 微小血管内血流速度計測法

MICROCIRCULATORY BLOOD FLOWMETRY

high-speed cinematography

mechanical scanning

photometric sensing

flying spot scanning

microphotoelectric plethysmography

dual slit sensor

TV video-signal processing

dual window

two-channel sample hold scanner

laser-Doppler

映画撮影法がある。これは、通常の映画撮影が秒速24コマ程度で行われているのに対し、最高で秒速3,600コマ程度までの高速コマ送りで顕微鏡映画を撮影し、このフィルムのコマごとの解析から血流速度を求めている。この方法は精度は高いが、解析に長時間を要し、しかも観察可能な時間がきわめて短いなどの欠点がある。

その後、各種のエレクトロニクスの手法が導入されて、赤血球の動きを rotating prism あるいは flying spot などの機構で機械的に追跡する mechanical scan の方法が開発されている^{17,18)}が、計測の簡便さと精度の点で、以下の光電的手法に劣るようである。

浅野ら²⁰⁾による微細光電プレチスモグラフィー法は、このような光電的手法の端緒となったもので、図2に示すように、顕微鏡により観察される血管像を直接に、あるいは VTR のモニタを介して大型のビントグラス上に投影し、この上に設置した CdS 光電変換素子により、測定点の輝度すな

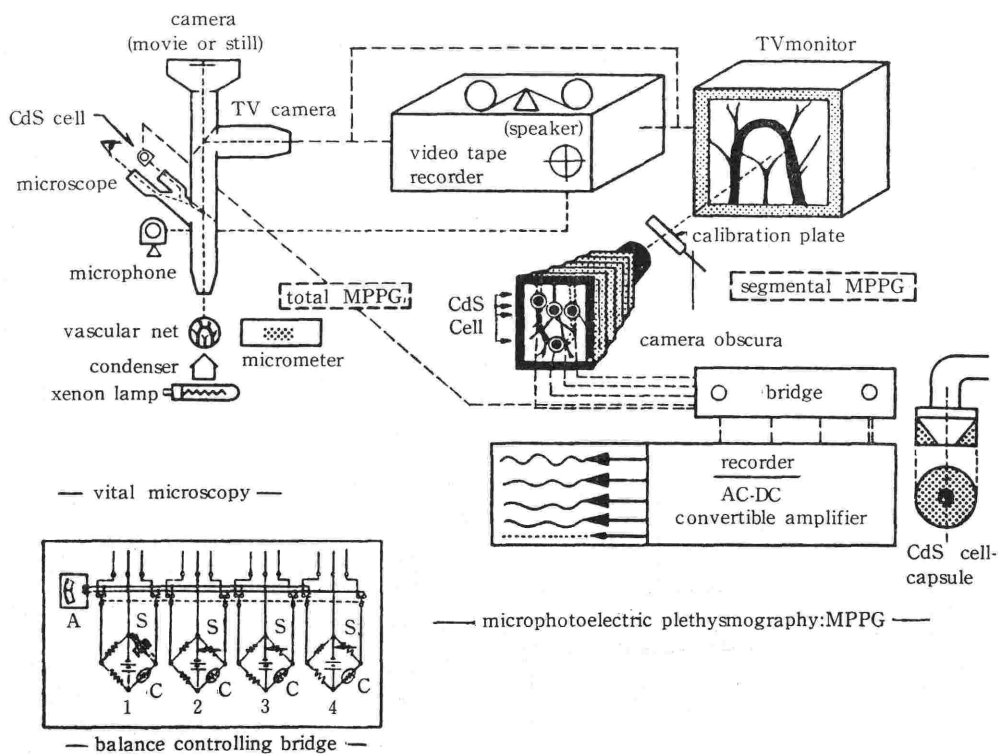


図 2. 浅野らの微細光電プレチスモグラフィーによる血流計測法²⁰⁾

わち明るさの変化を検出して、血流を反映する脈波 plethysmograph を得、この疏密の状態から、血流を反映する情報を得ている。この方法は血流速度の絶対値を求めにくい点が欠点といえる。

この方法を改良したものが、Wayland と Johnson の dual (あるいは two) slit 法と呼ばれる方法²¹⁾であり、現在、もっとも広く用いられている血流計測法である。これは、図3に示すように、血管像を投影するスクリーン上に2つの slit を設け、この背後に2つの光電管をおいて、上流・下流の血流の光電脈波を得、赤血球あるいはプラズマ介在部の通過に対応する脈波の遅れ時間を計測し、この値と、顕微鏡の総合倍率から容易に知り得る二検出点間距離とから、血流速度を求めている。脈波の遅れ時間の計測は、ペンレコーダ上で用手的に行うことも可能であるが、この計測はきわめて煩雑であり実用的ではない。そこで、アナログ・プロセッサあるいは相互相関計を導入すればデータ処理の過程が自動化され、大いに簡便となる。

一方、生体顕微鏡システムにテレビジョンカメラを導入すると、画像の記録が簡単で、しかも繰り返し再生を行い得るので、各種の計測が非常に簡

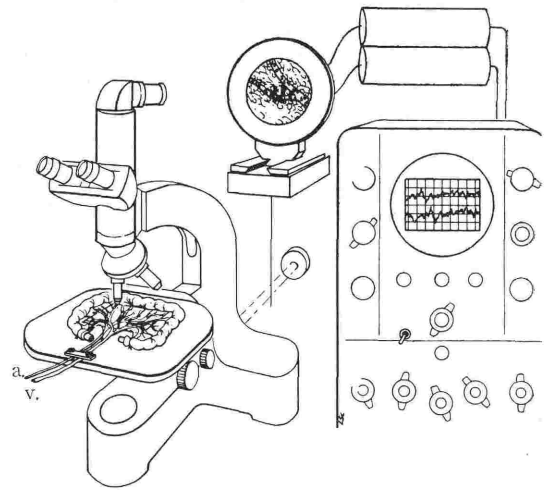


図3. Wayland と Johnson の dual slit 血流計測法²¹⁾

便になる。このような点から TV 画像処理を基礎とする血流計測法も多く開発されており、実用性の高い方法といえる。その二、三の例として、Intaglietta らの dual window 法²²⁾、あるいは著者らの 2-チャンネル・サンプルホールド法^{2,3)}などが挙げられる。ここで、著者らの方法は、図4

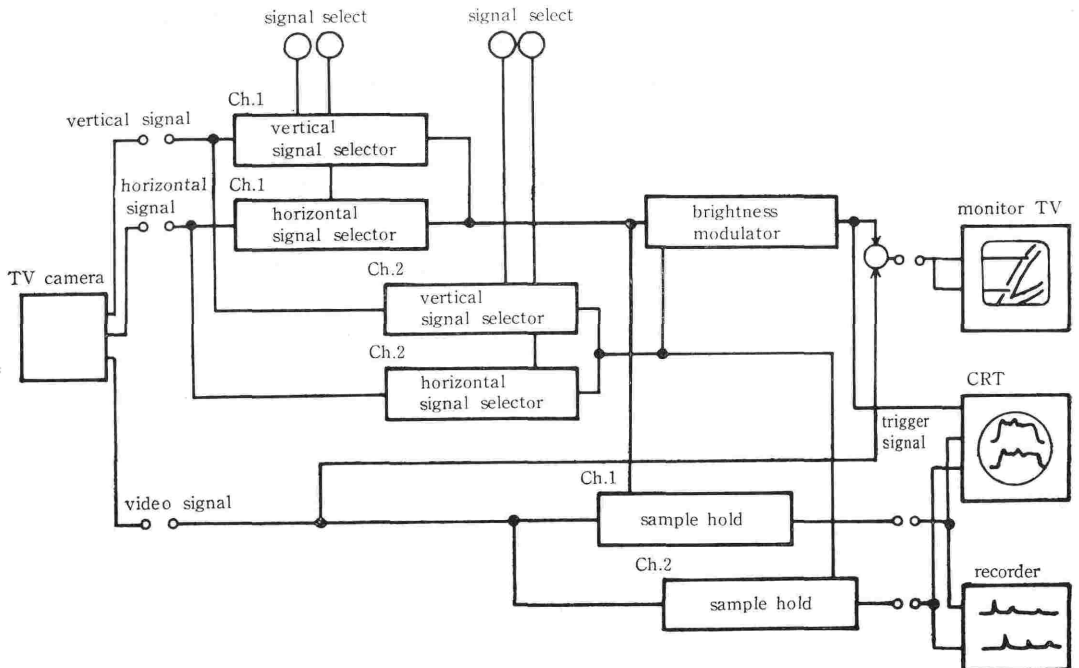


図4. 2チャンネル・サンプルホールド TV 画像処理による血流計測法

に示すように、モニタTV画面上の1本の血管像上に、2つの検出点を設定し、この2点でのテレビ信号の輝度変化をとり出して、前述と同様に遅れ時間の計測を行っている。この検出点の位置は、垂直および水平位置指定ダイヤルによって、外部から任意にかつ独立に設定できる。著者らは、遅れ時間の計測を、初期には記録紙上で手行的に行っていたが、最近では1ビット相互相関計を導入して、計測の自動化、省力化を行っている²³⁾。

上記のようなテレビ信号画像処理に基づく血流計測法は、簡便で毛細血管の血流計測に威力を發揮できるが、反面、細動脈・細静脈のように大きい血管での流速の計測が困難である欠点がある。これは、現行のテレビカメラの走査方式では、一画面の走査に1/60secを要するので、これより速い速度でマークが検出点を通過すれば、流速の測定が不可能となるためである。したがって、通常用いられる600倍程度の総合倍率での計測の場合には、テレビ画像信号処理方式による流速計測の上限は、流速では20mm/sec、血管径では30 μ m程度である。そこで、著者らは、細動脈、細静脈での血流測定を行う場合には、前記の dual slit 法を応用して、二連の photodiode を特注・試作し、この上に血管像を投影する方法を併用している。この方法では、測定可能な流速の上限は存在せず、ほ

とんど全ての微小血管内での流速を測定できる。しかし、画像の記録はできないので、画面上の複数点での流速を計ることはできない。以上のように、いずれの手法も長・短あい半ばする特徴もっているが、血流の可視化が行われておれば、定量的な血流の計測は十分可能である。

2.2 微小血管内圧

太い動脈の血圧を間接的に測定する非観血的血圧計測法として、血管を外部から血流が杜絶するまで圧迫、閉塞してその外圧を知る方法がよく知られている。微小循環系においても、このような micro-occlusion の方法が用いられることがあるが、毛細血管領域では、血管壁を介して大量の水の出入りを伴うので、この手法は、血管内圧の測定よりむしろ、水の移動の計測の方法として用いられる。したがって、微小な血管の内圧の測定のためには、血管内に直接にマイクロピペットを挿入する計測法によらざるを得ない。この場合、通常用いられる血圧トランスデューサにマイクロピペットを単純に接続するだけでは、正確な血圧の測定は期待できない。これは、マイクロピペットの径が小さくなるにつれて、Poiseuille の法則に従って、半径の4乗に比例してピペット内の流動抵抗——すなわち測定系の応答特性が、急激に悪化するためである。このような本質的な欠点を解決するた

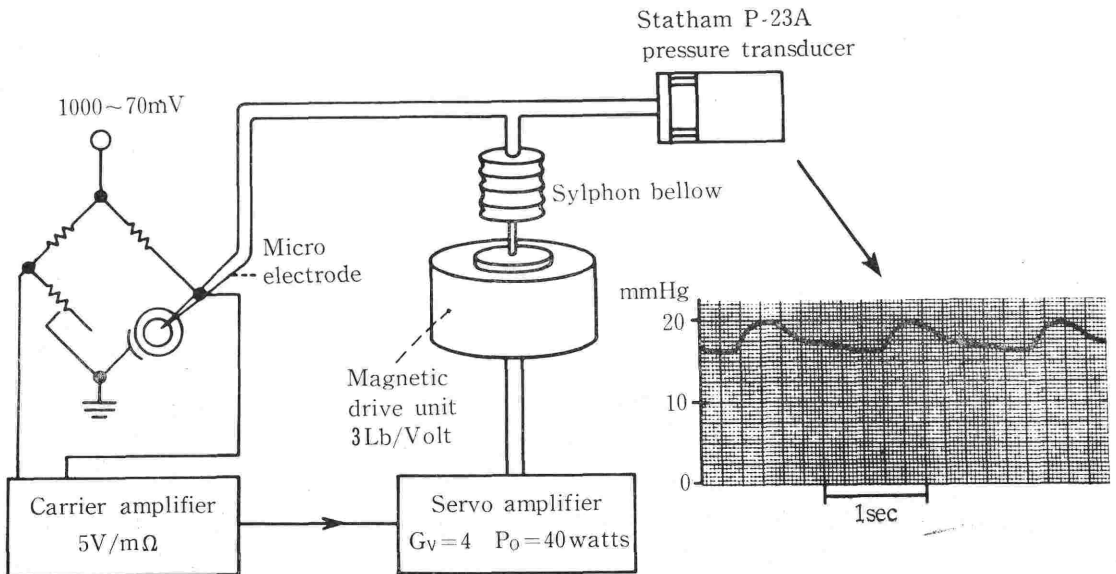


図 5. Wiederhielm らの servo-null micropressure 血圧測定法²⁴⁾

めに開発されたのが、Wiederhielm による micro-pressure servo-null 法²⁴⁾であり、現在、もっとも精度の高い微小血管内圧計測法とされている。この方法は、図5²⁴⁾に示すように、先端の内径0.5~5 μmのマイクロピペットを血管内に刺し、あらかじめピペット内に満たした NaCl 溶液の電気抵抗をモニタしつつ、この値が、ピペット内への血液の流入ないしは NaCl 液の流出によって変化しないように、サーボ調節機構によってピペットに外部から圧をかけ、微小血管内圧にバランスしたこのピペット内圧を測定するものである。このような装置は現在では、micropressure system として市販品が入手できる。

2.3 微小血管内径

微小血管床内では、とくに細動脈や微小リンパ管が、各種の薬物投与や刺激によく反応して血管運動性(vasomotion)を示すので、これらの脈管が関係する生理・薬理学的研究において、微小血管の内径を経時的に測定する必要性にしばしば遭遇する。このような次元計測の手法も多数開発されており^{17, 25, 26)}、研究目的に応じ各種の手法を選ぶことができる。最近はこのこと各種のイメージセンサが普及しているので、比較的簡単に生体顕微鏡に適用できる²⁶⁾。さらにテレビジョン顕微鏡システムを採用する場合には、テレビ信号処理系に連結して用い得る精密幅測定装置〔浜松テレビ(株)、C-1170など〕の利用が簡便であろう。

3. 物質移動過程の可視化

毛細血管あるいは細静脈における物質移動は、いうまでもなく、微小循環系の果たすべきもっとも重要な機能である。近年における超微形態学の進歩によって、このような物質輸送のメカニズムについて、多くの知見が蓄えられてきたが、なお、この領域では大きな論争が続いているのも周知のとおりである^{27~29)}。すなわち、水や非極性の低分子の溶質の移動は、passive な水力学的あるいは拡散的透過の機構に従うと考えられているが、高分子物質の輸送の過程については定説がなく、細孔輸送説 (pore transport theory) と小胞輸送説 (vesicle transport theory) が激しく対立している。ここで、細孔輸送説は、内皮接合部や内皮細胞間の small pore あるいは large pore が lipid や高分子

の輸送の通路となって、passive な拡散により高分子が輸送されると主張している。これに対し、小胞輸送説では、micropinocytotic vesicle といわれる 250Å 位の小胞が、高分子を飲み込んで内皮細胞実質をブラウン運動によって遊泳して物質を active に輸送すると考えている。最近では、vesicle が融合して確率過程的に fused vesicle を作り、これがひとつの高分子の輸送のチャンネルとなり、細孔説でいう pore に対応するとの考えも出されている。

以上の論争は非常に重要な生理学的意義をもつものであり、また、直接にこのような論争とは関係なくても、病態時の微小循環系における物質移動の変化は臨床的にも興味ある課題であるので、物質輸送の動的過程を生体顕微鏡下に定量的に計測する必要性はきわめて大きい。

表3はこのような物質移動の過程の定量的研究

表 3. 微小循環系の物質移動研究の実験方法

1. <u>fluid movement</u>	micro-occlusion volumetric and gravimetric radio active tracer
2. <u>small molecule and ion movement</u>	dilution (input-output analysis) radio active tracer microelectrode
3. <u>macromolecular movement</u>	dilution microspectroscopy dye fluorescent dye

のために用いられる各種の方法を示している³⁰⁾。表中の希釈(dilution)法は、組織・器官をひとつのブラックボックスとして、巨視的な入・出力関係の解析を行うものであり、末梢循環全体としての透過性の評価には適当であるが、微視レベルでのダイナミクスについての情報は得られない。これに対して、単一の微小血管を対象とする方法には表3に示したような各種の手法がある。これらのうちで、水分の移動(fluid movement)を測る micro-

occlusion 法は、前述のように、微小血管の一部を微小なガラスロッドで圧迫して、赤血球の動きから水分の滲過量を計測する手法として知られている。イオンやガスの移動については、それぞれに選択的な電極で局所的に定量する方法があるが、十分に小さい電極で、なおかつ応答性にすぐれたガスやイオン選択性の電極は未だ十分に開発されていない。そこで、何らかの色素を血管内に注入して、その透過を顕微鏡下に光電比色する方法が実用的となるが、著者は以下の理由から、微小光電比色法(microspectroscopy)のうち、とくに蛍光色素を用いる方法が、分子量数百以上の物質移動過程の研究に有用な手法であると考えている。

微小光電比色法のために初期に用いられた色素はメチレンブルー、パテントブルーなどであるが、これらの色素を微小血管床の血管内や組織中で定量するためには、50mM程度の大量が必要であり、このような大量のトレーサの注入は、巨視的循環系および微小循環系に無視しえない外乱を与える。これに対し、蛍光色素を用いる場合は、前述の色素を用いる場合の1/100程度の低濃度で検出が可能であり、とくに、次項で述べるような高感度の工

業用テレビカメラを用いると、現在得られるもっとも感度のよいASA 3,000程度までのフィルムを用いる場合よりも更に数倍感度よく蛍光色素が検出できる。さらに、蛍光色素の特質として、種々のタン白やデキストランと容易に結合させ得るので分子量数百~数十万の幅広い範囲のトレーサとして利用できる。以上の特徴は明らかに微小循環における物質移動実験用のトレーサとして有用であるだけでなく、すでに述べたように血管のマッピングの手法としても有効であろう^{31,32)}。

蛍光色素を利用する生体顕微鏡法の1例としては、著者らが開発してきた図6のようなシステムが挙げられる。これは、著者らが従来用いてきた透過型の生体顕微鏡に、落射照明による蛍光観察用の光学系と、蛍光を撮影・記録する高感度撮像管(silicon intensifier tube:SIT管)を備えたテレビカメラ(浜松テレビC-1000)を組み込んだシステムとなっている。その光学系統をやや詳しく述べると、まず、光源としての200W超高压水銀ランプからの光は、FITC干渉フィルタ(オリンパス光学社製IF490)を通すことによって、波長範囲が約400~500nmの光となる。この光をさらに開

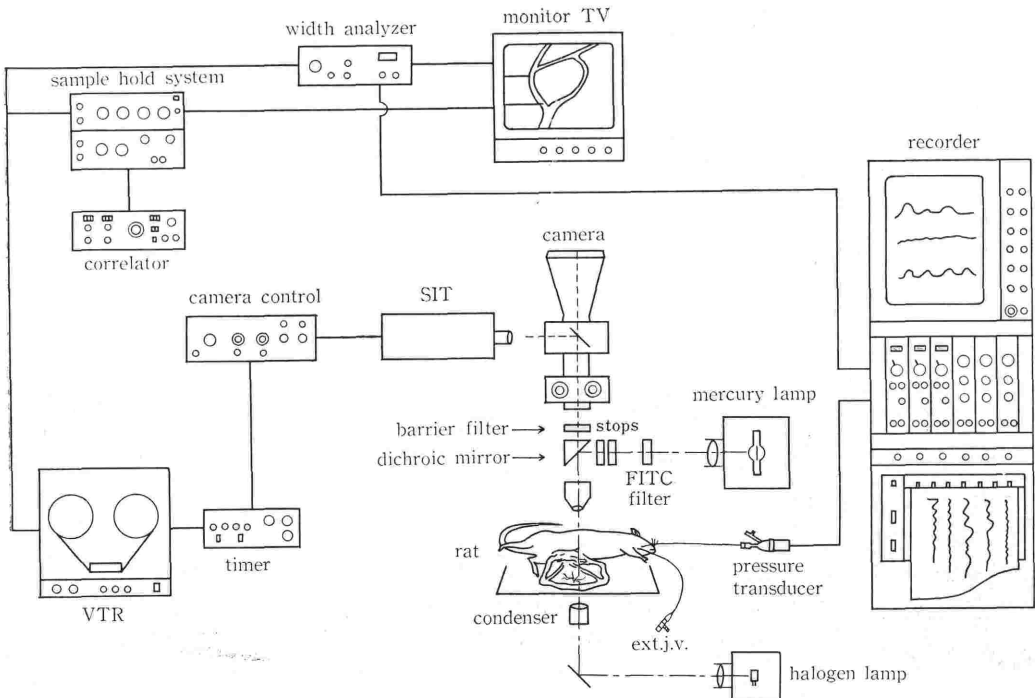


図 6. 蛍光生体顕微鏡システムの模式図

口絞り (aperture stop), 視野絞り (field stop) を通してダイクロイックミラー (dichroic mirror, OM50) にて反射させ, 対物レンズ (たとえばオリンパス光学社製 C20×/0.4 N. A, あるいは Leitz 社製 U-022×/0.45 N. A.) を介して被検組織に照射する. 励起光の照射によって発した光は, 再び対物レンズを介して観察系に至るが, この途中で励起光の波長成分をカットして発蛍光の成分だけを有効に通すためのバリアフィルタ (オリンパス光学社製 O-515) を置いている. 以上の光学系により, 蛍光像を背景と区別して明るく明瞭に観察でき, 前述した SIT 管を備えた高感度テレ

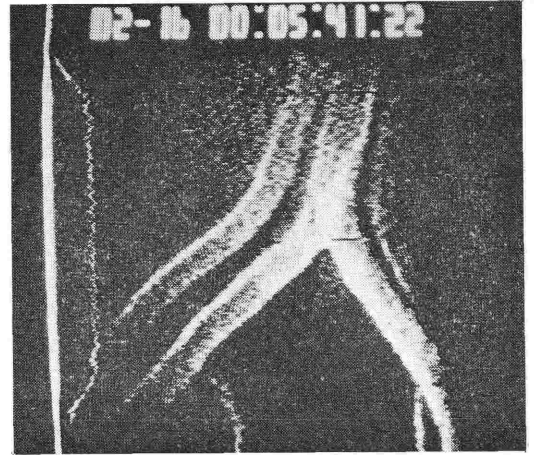


図 8. 蛍光色素 (FITC-BSA) の拡散過程
色素注入の5分40秒後

ビカメラにより画像化することができる. 図7, 8は上記システムを用いて, 蛍光色素の血管外への拡散過程を追跡した実験の1例を示している. ここで, 図7はウラニン (sodium fluorescein) を, 図8はFITC-BSAを蛍光色素として, いずれもラット腸間膜に注入した場合で, ウラニンの場合は色素単独の分子の大きさで (分子量約380), FITC-BSA の場合はアルブミン (分子量68,000) に色素が結合した状態で拡散するため, 血管透過の速度に著しい差があることが確かめられる. この例のように, 物質移動研究における蛍光色素の利用は, 移動過程の可視化にきわめて有益であり, 応用範囲の広い新しい技術といえるであろう³²⁾.

おわりに

本稿では, とくに, 微小循環系における生理学, 薬理学的研究に必要な血管内径, 血流速度や血圧などの血流動態指標と, 物質移動過程の定量的計測に関する比較的新しい計測技術の進歩について述べた. これらの計測技術は, 微小循環の広範な研究領域で用いられている研究方法論

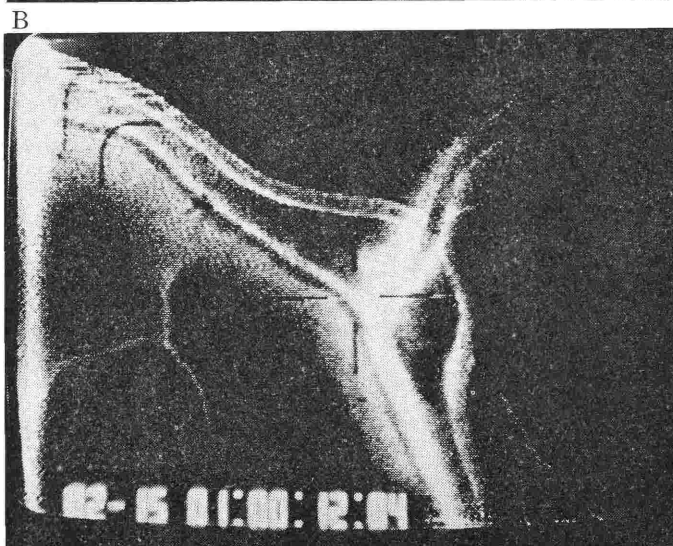
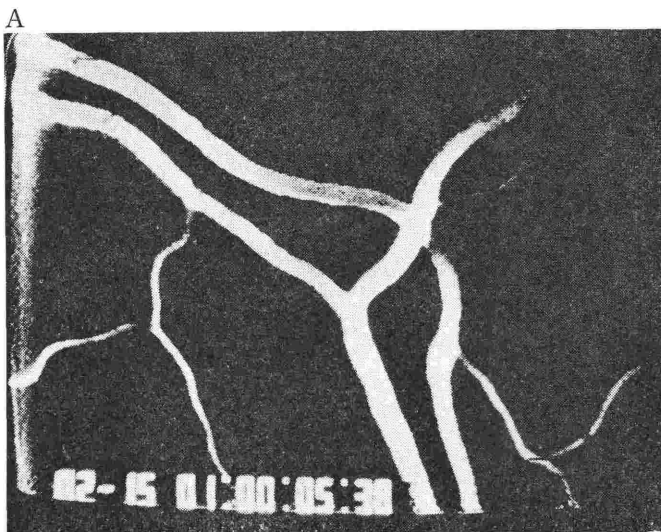


図 7. 蛍光物質 (ウラニン) の拡散過程
A: 色素注入後5秒後 B: 12秒後

の一部に過ぎないが、あえていえば、微視のレベルでの動きを定量化しようとする点に特徴があり、この領域での研究の進歩に貢献することが期待される手法であるといえる。主題の大きさに比べ、著者の知識が不十分で、細部の技術的問題点が強調され過ぎたかもしれないが、本稿で述べた各手法の比較的簡単な原理を応用して、かつ安価な装置で、研究の目的に応じた計測システムを組むことは十分可能であることを、改めて強調しておきたい。

文 献

- 1) Wiedeman, M. P. : Methods for study of microcirculation: Direct and indirect methods. In: Kaley, G. and Altura, B. M. eds. *Microcirculation*. Vol. 3, p. 277~302, University Park Press, Baltimore, 1980.
- 2) 大島宣雄, 佐藤正明: 微小循環系の血流計測——ラット腸間膜の微小血管における圧-流量特性——. *医用電子と生体工学* **17**:120~126, 1979.
- 3) Ohshima, N. and Sato, M. : Effect of pentoxifylline on microvascular blood flow velocity. *Angiology* **32**:752~763, 1981.
- 4) 浅野牧茂: 生体顕微鏡法により観察された皮膚微細循環の動態. *臨床皮膚科* **30**:341~348, 1976.
- 5) Brånemark, P-I: Intravascular anatomy of blood cells in man. S. Karger, Basel, 1971.
- 6) 浅野牧茂: 人体皮膚の微細循環研究法——上腕皮膚チェンバーと微細光電プレチスモグラフィ—. *呼吸と循環* **19**:741~748, 1971.
- 7) Endrich, B., Asaishi, K., Götz, A. and Messmer, K. : Technical Report—A new chamber technique for microvascular studies in unanesthetized hamsters. *Res. Exp. Med. (Berl)* **177**:125~134, 1980.
- 8) Asaishi, K., Endrich, B., Götz, A. and Messmer, K. : Quantitative analysis of microvascular structure and function in the amelanotic melanoma A-Mel-3. *Cancer Res.* **41**:1898~1904, 1981.
- 9) Nellis, S. H., Liedke, A. J. and Whitesell, L. : Small coronary vessel pressure and diameter in an intact beating rabbit heart using fixed-position and free-motion techniques. *Circ. Res.* **49**:342~353, 1981.
- 10) Tillmans, H., Ikeda, S., Hansen, H., Sarma, J. S. M., Fauvel, J. and Bing, R. J. : Microcirculation in the ventricle of the dog and turtle. *Circ. Res.* **34**:561~569, 1974.
- 11) Tillich, G., Mendoza, L., Wayland, H. and Bing, R. J. : Studies of the coronary microcirculation of the cat. *Am. J. Cardiol.* **27**:93~98, 1971.
- 12) Hellberg, K., Rickart, A., Wayland, H. and Bing, R. J. : The coronary microcirculation in the potassium chloride arrested heart. *J. Mol. Cel. Cardiol.* **2**:221~230, 1971.
- 13) Tillmans, H., Steinhausen, M., Leinburger, H., Thederan, H. and Kübler, W. : Pressure measurements in the terminal vascular bed of the epimyocardium of rats and cats. *Circ. Res.* **49**:1202~1211, 1981.
- 14) 蘇原泰則, 三井清文, 堀原一: 肺微小循環観察のための拡散換気生体肺固法定法. *日本胸部外科学会雑誌* **30**:149~156, 1982.
- 15) Steinhausen, M., Zimmerhackl, B., Hagens, G., Komitowski, D. and Dallenbach, F. D. : Intraglomerular microcirculation: Measurements of single glomerular loop flow in rats. *Kidney International* **20**:230~239, 1981.
- 16) Richardson, D. : Pressures and velocities of blood flow. In: Kaley, G. and Altura, B. M. eds. *Microcirculation*, Vol. 3, University Park Press, Baltimore, p. 373~391, 1980.
- 17) 大島宣雄: 微小循環と物質交換——計測法と基礎知識(2) 微小循環系の血行力学とレオロジー. *医用電子と生体工学* **18**:224~233, 1980.
- 18) 大島宣雄, 神谷 瞭: 微小循環計測法. In: 沖野 遙, 菅原基見, 松尾裕英編, 「心臓血管系の力学と基礎計測」. 講談社サイエンティフィック, 東京, p. 438~449, 1980.
- 19) *Microvascular Research* **5**, No. 3, 1973. (微小循環研究の方法論の特集)
- 20) Asano, M. and Brånemark, P-I: Microphotoelectric plethysmography using a titanium chamber in man. In: Harders, H. ed. *Adv. Microcirc.* Vol. 4, p. 131~160, S. Karger, Basel, 1972.
- 21) Wayland, H. and Johnson, P. C. : Erythrocyte velocity measurement in microvessels by a two-slit photometric method. *J. Appl. Physiol.* **22**:333~337, 1967.
- 22) Intaglietta, M., Silverman, N. R. and Tompkins, W. R. : Capillary flow velocity measurement *in vivo* and *in situ* by television methods. *Microvasc. Res.* **10**:165~179, 1975.
- 23) 佐藤正明, 大島宣雄: 1 ビット相関計を用いたTV画像処理による微小血管内血流速度の計測. *医用電子と生体工学* **19**:45~48, 1981.
- 24) Wiederhielm, C. A., Woodbury, J. W., Kirk, S. and Rushmer, R. F. : Pulsatile pressures in the microcirculation of frog's mesentery. *Am. J. Physiol.* **207**:173~176, 1964.
- 25) Baez, S. : Vessel diameters. In: Kaley, G. and Altura, B. M. eds. *Microcirculation*. Vol. 3, University Park Press, Baltimore, p. 407~416, 1980.
- 26) 坂口正雄, 大橋俊夫, 東 健彦: イメージセンサによる微小血管径測定法. *呼吸と循環* **29**:1043~1047, 1981.
- 27) Renkin, E. M. : Relation of capillary morphology to transport of fluid and large molecules: A review. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **463**:81~91, 1979.
- 28) 神谷 瞭: Pore theoryとvesicular transport説——スキャンディナヴィアにおける微細循環研究の一側面.

- 医用電子と生体工学 16:289~291, 1978.
- 29) 神谷 瞭: 微小循環と物質交換——計測法と基礎知識——(5) 水溶性物質の毛細管透過性. 医用電子と生体工学 18:443~451, 1980.
- 30) Duling, B. R. : Methods for the measurement of capillary exchange. *Microvasc. Res.* 5:263~269 1973.
- 31) 大島宣雄, 佐藤正明: 蛍光トレーサによる物質移動研究法, In: 神谷瞭編: 微小循環と物質交換. コロナ社 (印刷中)
- 32) Wayland, H. and Johnson, P. C. : Future trends in microcirculatory research. In: Kaley, G. and Altura, B. M. eds. *Microcirculation*. Vol. 3. University Park Press, Baltimore, p. 483~521, 1980.