

綜 説

頭部循環動態に及ぼす重力の影響

河 合 康 明

鳥取大学医学部生理学第2教室

Effects of Gravity on Hemodynamics in the Head

Yasuaki KAWAI

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tottori University

Key words: microgravity, hypergravity, head-down tilt, cerebral blood flow, brain edema
微小重力, 過重力, ヘッドダウンティルト, 脳血流, 脳浮腫

I はじめに

地球上に生息する生物は、地球の重力環境（1 G）に適応した体形、機能を有する。ヒトは立位動物であるが故に、重力の影響が他の四足歩行動物とはやや異なる。昼間の活動時には、立位あるいは座位をとる時間が長く、この時重力は体の長軸方向（すなわち頭から足へ向かう方向）に働く。一方、夜間の就寝時には臥位となり、重力は胸から背中に向かう短軸方向に働く。健康人は、毎日こうした体位変換を繰り返している。重力が循環系に大きな影響を及ぼすことは、起立性低血圧のような症状を考えれば明白である。そこで、圧受容器反射が備わっていて、体位変換による脳貧血が防がれるのである。

近年、航空宇宙テクノロジーが目覚ましい発展を遂げた結果、ヒトが極端な重力環境に曝される機会が増えてきた。月表面の重力は約1/6 G、さらに惑星から遠く離れた宇宙空間では微小重力（ほぼ0 G）になる。21世紀中には、火星への有人飛行が実現されると期待されているが、この計画遂行には片道約1年かかると推定されている。従って、長期にわたる微小重力暴露が人体の健康に及ぼす影響を検討することが急務となっ

てきた。他方、高速ジェット機のパイロットは、急旋回時に遠心力がかかるため、最大9 Gの過重力を受けることがある。そのため、脳血流が減少し、一時的に意識を失う危険性が指摘されている。本稿では、そのような極端な重力環境に暴露された時に生じる循環動態の変化について、特に心臓より高位の頭部の循環に焦点を絞り概説する。

II 微小重力の影響

宇宙飛行士は、飛行中に顔面浮腫や鼻閉をしばしば経験するが¹⁾、これらの症状は微小重力の影響で生ずる体液の頭方移動に起因することが知られている²⁾。類似の症状は、被験者を水平臥位から6度頭部を下げた体位（head-down tilt, HDT）にした時に観察される³⁾。そこでHDTは、微小重力の地上におけるシミュレーション実験として、一般に用いられている⁴⁾⁵⁾。ここでは、宇宙飛行やHDT負荷による体液の頭方移動に伴って生じる、頭部循環の変化について述べる。

A 脳血流の変化

体液の頭方移動により、脳循環も変化するであろうことは古くから予想されていたが、脳血流の測定方法上の問題から、比較的近年に至るまでそれを実証した報告はなかった。Aaslidら⁶⁾により開発された経頭蓋超音波ドップラー法（TCD法）を用いて、ヒト被

別刷請求先：河合 康明 〒683-0826
米子市西町86 鳥取大学医学部生理学第2

験者の脳血流に及ぼす微小重力の影響に関する検討が始まったのは、1990年以後である。TCD法は、血流速度の測定は可能であるが、血管径の測定ができないという短所を持つ。しかし、機器本体が小型で測定方法が簡便であり、スペースシャトルへの搭載が可能であることから、この分野の研究に広く用いられた。最初に微小重力の影響を報告したのは、カナダの研究者 Bondar ら⁷⁾であり、放物線飛行中に脳血流速度が30%前後上昇することを示した。放物線飛行とは、高度7,000メートルの上空において、飛行機を放物線を描いて自然落下させ、その間20秒程度機内の微小重力状態を得る方法である。続いて Bagian と Hackett⁸⁾は、スペースシャトルに搭乗した8人の宇宙飛行士の脳血流速度を、打ち上げから10時間後に測定し、著明な変化は認められないと報告した。微小重力による循環動態の変化は、時間経過により大きく異なることが知られているが、スペースシャトルの任務中には種々の制限があり、経時的に脳血流を観察することは困難である。そこで我々は、米国 NASA Ames 研究所の Hargens 博士らと共同研究を行い、シュミレーション実験 (HDT) における被験者の脳血流変化を TCD 法を用いて観察した。

HDT 負荷直後の急性期の反応を調べるため、体位変換5分後の中大脳動脈平均血流速度 (CBFv) を測定した。6度の HDT 位における CBFv は、座位と比べて14%増加し、座位に戻すと対照値に向かって低下した⁹⁾。我々は、行動時のヒトの体位が立位あるいは座位であることから、微小重力の影響を検討する場合、座位における測定値をコントロールと考えている。座位と比較して HDT 負荷直後の CBFv が増加する現象は、その後も複数の研究室から報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。続いて、HDT 負荷後の CBFv の経時変化を観察するために、24時間 HDT 負荷実験を行った (Fig.1)。座位における CBFv のコントロール値は、8例の平均で 55.5cm/sec であったが、HDT 負荷直後から上昇し、3時間後には14%増の63.2cm/sec に達した。その後もコントロール値より高いレベルを維持したが、HDT 開始から6時間を経過すると減少し始め、座位における値に近づいた¹²⁾。Frey ら¹⁰⁾も、HDT48時間後の CBFv 値は、負荷直後の値と比べて有意に低下することを報告している。以上の結果から、HDT による CBFv 値の増加は一過性であり、数時間の経過で消失し始めることが示唆される。これは、前述した Bagian と Hackett⁸⁾の報告を裏付ける知見である。た

だし、これらの研究において観察されたのは脳血流速度であって、脳血流量ではない。後者は、前者と血管断面積との積によって決まるが、前述のごとく TCD 法では断面積を計測することができない。従って、結果の解釈には注意を要する。Satake ら¹³⁾は、SPECT (single photon emission computer tomography) を用いて HDT 中の局所脳血流量を測定し、大脳基底核および小脳において血流量の有意な増加を観察した。

Florence¹⁴⁾らは、レーザードップラー法によりウサギの脳血流量を記録し、放物線飛行による微小重力の最中に、一過性ではあるが脳血流量が増加することを報告している。また我々は、近赤外線分光法を用いた実験で、立位から臥位に体位変換すると、脳組織の酸素化とヘモグロビン濃度がいずれも上昇することを示した¹⁵⁾。これらの事実より、HDT 負荷直後に脳血流量が増加することは明らかである。その後、脳血流の自己調節機構や後述する頭蓋内圧の変化によりどのような修飾を受けるのか、今後の詳細な検討が必要である。

B 頭蓋内圧の変化

頭蓋内には脳組織、脳脊髄液、血液が収められており、通常これら三者の総容積は一定に保たれている。しかし何らかの要因でこの総容積が変化すると、頭蓋

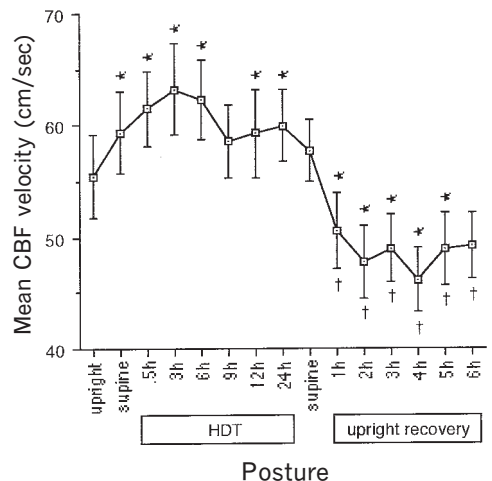


Fig.1 Mean cerebral blood flow (CBF) velocity in right middle cerebral artery before, during, and after HDT (n=8). Subjects were seated during upright baseline and post-HDT recovery. *significantly different from the pre-HDT baseline value, $p < 0.05$. †significantly different from the value at 24h HDT, $p < 0.05$. (文献12より)

骨は伸展性に乏しいので、頭蓋内圧（あるいは脳脊髄液圧）が変化する。微小重力環境では、体液の頭方移動が起こるので、頭蓋内の血液や脳脊髄液量が増加し、頭蓋内圧は上昇すると予想される。事実、サルを用いた動物モデル¹⁶⁾や開頭術を行う患者¹⁷⁾でカテーテルを挿入して頭蓋内圧を測定したところ、HDTを负荷した直後から頭蓋内圧の上昇が認められている。これらの研究は、HDT 负荷直後の急性変化を報告しているが、その後の時間経過に伴う変化は調べていない。

我々は、麻酔下のラットを用いて、8時間のHDT 负荷および负荷解除後の頭蓋内圧を経時的に記録した。ラットを水平位から45度 HDT 位に移動すると、頭蓋内圧は2相性の上昇を示した¹⁸⁾ (Fig.2)。すなわち、HDT 直後に約2 mmHg 上昇し、その後3時間は基線値に向かって低下した。HDT 開始4時間以後に頭蓋内圧は再び上昇し、この第2の圧上昇は8時間目まで持続した。HDT 位から水平位に戻すと、頭蓋内圧は基線に向かって徐々に低下した。Maurel ら¹⁹⁾もHDT 负荷開始から2時間以内の頭蓋内圧変化を測定し、我々が報告した頭蓋内圧上昇第1相と同様の現象を観察している。HDT 负荷直後の頭蓋内圧上昇は、脳の静脈怒脹²⁰⁾と脳脊髄液の脊髄クモ膜下腔から頭蓋内への移動²¹⁾に起因する。これらの体液移動は、同じ区分内（血液は血管内、脳脊髄液はクモ膜下腔内）における移動であるから、短時間の内に起こる。この第1相の上昇に続いて生じる圧の低下は、クモ膜絨毛を介する脳脊髄液の吸収によると考えられる。第2の頭

蓋内圧上昇は、時間経過が長いことから、異なる区分（例えば後述する浮腫のように、血管内から組織間隙）への体液移動が関与すると思われるが、頭蓋内圧上昇と脳浮腫の関係は実証されていない。

HDT 负荷による頭蓋内圧上昇の程度は、前述のサルの実験¹⁶⁾と比べて、ラット¹⁸⁾¹⁹⁾では軽度（約2 mmHg）であった。この違いが生じる原因は、二つ考えられる。一つは身体の大きさの違いであり、他の一つは体位の違いである。後者についていえば、サルの実験では座位を基準として6度のHDT 负荷を行うのに対し、ラットでは水平位を基準として45度のHDT を负荷する。これらの要因により、同じHDT 负荷といっても、用いる動物モデルにより静水圧の影響が異なる。この点を確認するために中型動物のウサギを用いて、ラットの実験と同じ45度 HDT 负荷を行い、水平位における基準値と比較したところ、负荷直後に頭蓋内圧は約9 mmHg 上昇した²²⁾。この結果から、身体大きさが微小重力负荷時の頭蓋内圧に影響を及ぼすことが示された。また同時に、頭蓋内圧上昇の程度は体位の傾きに依存して変化することも立証した (Fig.3)。頭蓋内圧を実測するためには、頭蓋骨に孔を開けるか腰椎穿刺しなければならない。この侵襲性の故に、ヒト被験者を対象とする測定は、検査目的あるいは治療を前提とした場合に限り、研究目的の実験は許可されない。そこで、Ames 研究所のHargens 博士のグループは、非侵襲的な二つの方法を用いてヒト頭蓋内圧の評価を試みている。一つは、英国の

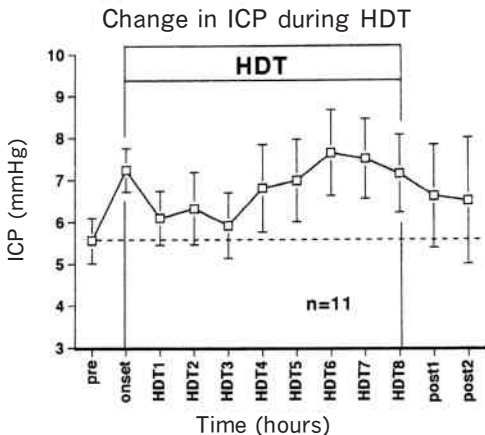


Fig.2 Change in intracranial pressure (ICP) during 45° HDT of 8 h in rats. Pre-HDT baseline value was obtained at horizontal prone position. (文献18より)

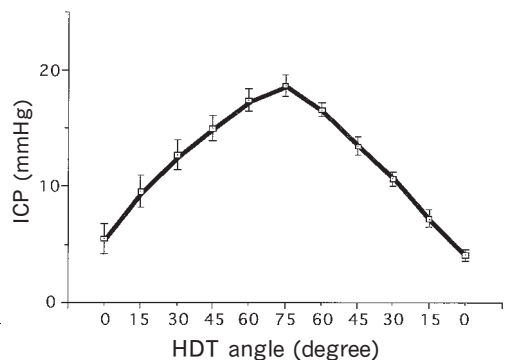


Fig.3 Relationship between intracranial pressure (ICP) and tilt angle (n=4). Rabbits were kept in each position for 5 min. (文献22より)

Marchbanks により開発された鼓膜変位法²³⁾である。この方法の測定原理は、アプミ骨反射の際の鼓膜変位を測定し、頭蓋内圧の変化を間接的に定量化する。この方法を使って HDT 実験を行ったところ、負荷中に顕著な内向き運動が観察され、頭蓋内圧が上昇していることが示唆された²⁴⁾。他の一つは、米国の Yost と Cantrell²⁵⁾により提唱された超音波法で、頭蓋内圧の変化により生じる頭蓋骨間の距離のわずかな増減を精密に測定する方法である。これらの方法の実用化にはまだ時間を要するが、非侵襲的な頭蓋内圧測定法として利用しうる可能性が示された。

C 脳浮腫の発生

宇宙飛行士の多くが、飛行中に顔面浮腫¹⁾を体験することは前述した。その原因として、HDT 負荷中に頭部の毛細血管内圧が上昇し、血漿膠質浸透圧が低下することが報告されている³⁾。また、Wen ら²⁶⁾はウサギに90度の HDT を負荷したところ、血液脳脊髄液閉門が障害を受けていることを示した。これらの事実より、微小重力環境に曝されると、毛細血管透過性が亢進し脳浮腫が生じる危険性が示唆される。実際、形態学的研究により、6度の HDT を7日間負荷したサルの脳組織において、血管拡張と血管周囲浮腫が観察されている²⁷⁾。我々は、ウサギ45度 HDT モデルにおいて、脳浮腫が発生するか否かについて、物理化学的ならびに組織学的手法を用いて検討した。麻酔下のウサギに HDT を8時間負荷した後、脳を摘出して水分含量ならびに比重を測定したところ、対照群と比べて、両者ともに増加した。また、HE 染色により組織観察を行ったが、著明な浮腫像は認められなかった²²⁾。水分含量の増加は、浮腫の存在を示唆するが、浮腫による増加であれば、比重は低下すると考えられる。従って、この水分含量増加は、血管内への血液貯留(全血の比重は脳組織の比重より大きい)によると解釈される。以上より、ウサギ45度 HDT モデルでは、8時間以内の早期に著明な浮腫は発生しないことが判明した。次に、前述のサルの実験結果と比較するために、より長時間の HDT 負荷の影響を観察した。ウサギ45度 HDT モデルを用いて、8日間の負荷実験を行ったところ、脳比重の有意な低下が認められた。しかし、エバンスブルーによる生体染色、免疫染色、HE 染色、電子顕微鏡像の解析により広範に形態学的変化を検討したにもかかわらず、明確な浮腫像は確認できなかった(投稿準備中)。形態学的に証明し得ない軽度の浮腫の存在は否定できないが、8日以内のウサギ45度

HDT モデルでは、脳微小循環調節機構は比較的良好に保たれていると推察される。

D 起立不耐性

宇宙から地球に帰還した飛行士に認められる症状であり、起立位を持続しようとする、心拍数の上昇、脈圧の低下、下肢への血液貯留などが起こり、著しい症例では脳貧血により失神をきたす²⁸⁾²⁹⁾。我々の行ったシュミレーション実験においても HDT 負荷終了後、被験者を座位に戻すと約5時間にわたって脳血流速度は減少し、この間の平均流速はコントロール値の87%であった¹²⁾。この回復期における脳血流速度の低下は、起立不耐性の一因をなすと考えられる。こうした症状が起きる要因として、全血液量の減少が指摘されている³⁰⁾。そこでその対応策として、帰還前に1リットルの生理食塩水を摂取する方法が提唱され³¹⁾、実際のスペースシャトル飛行においてその有用性が確認された²⁸⁾。1984年以降 NASA では、32オンスの水またはジュースと8錠の食塩摂取を飛行士に義務付けている。起立不耐性の発症に関わるもう一つの要因は、圧受容器反射の低下である。Fritsch ら³²⁾によれば、R-R 間隔を指標として圧受容器刺激に対する反応を調べたところ、飛行後の反応は飛行前と比較して低下していることが判明した。同様の現象は、HDT を用いたシュミレーション実験においても報告されている³³⁾³⁴⁾。

飛行中に本症状の発現を予測するための検査として、下半身陰圧負荷(LBNP)試験が行われる。下半身を箱(または袋)に入れ、箱の中を陰圧にすると、頭方に移動していた体液が下半身に再移動するので³⁵⁾、地球上で立位姿勢を取ると同様の効果が得られる。かつてスカイラブ計画の折、宇宙飛行中3日ごとにLBNPを行い、飛行前のデータと比較した結果によると、LBNPにより生じる心拍数の上昇は飛行中に著しくなることが示された³⁶⁾。LBNPは検査としてばかりでなく、起立不耐性の対応策としても用いられている。4時間のLBNPと1リットルの生理食塩水摂取により、心拍数の上昇や脈圧の低下が防がれることが報告されている³⁷⁾。

III 過重力の影響

高速ジェット機の乗務員は、宇宙飛行士とは反対方向への体液移動を経験する。急旋回時に発生する遠心力により最大9Gの過重力が加わり、体液は下半身に向かって引き寄せられる。この時心臓への静脈還流量が減少し、心拍出量も低下する。こうした状態が10

秒以上も続くと、脳血流の低下により失神することもあり、大変危険である。そこでパイロットは、足を圧迫する特殊な飛行服（抗重力服）を着用し、下半身への血液貯留を防いで脳血流を確保する³⁸⁾。また、旋回時に息ごらえ（バルサルバ法など）することにより血圧低下を防ぎ、脳血流の減少を免れる等の処置を試みる³⁹⁾。この項では、過重力負荷時の脳血流ならびに頭蓋内圧の変化について述べる。

A 脳血流の変化

過重力の影響を調べる研究は、ヒト被験者の搭乗が可能な遠心装置を用いて行われる。直径約15メートルの遠心装置の Gondola 内に被験者を座位に固定し、回転速度を徐々に上げる。速度に応じて Gondola が傾斜するので、重力は常に頭から足に向かう体軸方向に一致する。負荷重力を増加させると、脳血流速度は低下し周辺視野が狭くなる。この視野が60度以下になった時点で重力負荷を解除し、その時の重力を生理学的限界点と定義する。こうした方法を用いて、最初に過重力の影響を報告した Tripp と Chelette⁴⁰⁾ のデータによれば、6.5G の過重力負荷時における脳血流速度は、

コントロール値の75%であった。ただし、この実験において被験者は、息ごらえを行っている。我々は息ごらえを行わないリラックス状態で実験を行い、平均脳血流速度が負荷前の59.4cm/sec から5.7G 負荷時に31.0cm/sec（コントロール値の52%）に低下することを観察した⁴¹⁾（Fig.4）。Ossard⁴²⁾も、息ごらえを行わない被験者では、5G 程度の過重力負荷で脳血流速度が通常の約50%に低下することを記載している。また我々の実験で、同じ被験者に息ごらえを行わせると、生理学的限界点が5.7G から7.3G に増加することが判明した⁴¹⁾。Rositano⁴³⁾は、息ごらえにより側頭動脈の血流速度が上昇することを報告している。これらの事実より、息ごらえは一時的にせよ脳血流の増加を惹起し、過重力に対する耐性に貢献することが示唆された。さらに Werchan と Forster⁴⁴⁾は、息ごらえと抗重力服を併用すると息ごらえ単独と比べて、過重力負荷時の脳血流速度の低下をより効果的に防止できることを示した。ただし Ossard⁴⁵⁾によれば、過重力負荷時にバルサルバを行うと、初期には脳血流速度が上昇するが、これを1.2秒以上持続するとむしろ脳循環が悪化するという報告もある。

過重力負荷による脳血流の減少は、静水圧の影響による脳灌流圧の低下に起因する。Wood⁴⁶⁾の計算によれば、脳底部の平均動脈血圧は5G 負荷時にほぼ0 mmHg になるという。一方、過重力により静脈圧も低下するが、比較的速い負荷（0.4G/sec）では20-60 mmHg の陰圧に下がるものの、我々の実験で用いたゆっくりとした負荷（0.1G/sec）では、それ程の陰圧にはならない⁴⁷⁾。その結果、脳灌流圧は自己調節機構の作動範囲より低下する。しかし、脳血流速度の低下は、脳灌流圧の減少から予測される程著しくはない。我々の行った実験でも、特に収縮期の血流速度は過重力負荷時にも明らかな低下を示さなかった（Fig.4）。サイフォン効果や自己調節による代償機構が最大限に働き、脳循環が維持されているものと考えられる⁴²⁾。

B 頭蓋内圧の変化

過重力により体液が下方へ移動すれば、頭蓋内圧は低下すると考えられる。しかし、前述のごとく測定方法上の問題から、過重力負荷時の頭蓋内圧を実測したという報告はない。Shender と Dubin⁴⁸⁾は、rheoencephalography を用いて頭部のインピーダンスを測定し、ストレス負荷時の頭部体液量の変化を記録することができることを示した。彼等によれば、このインピーダンス波形に影響を及ぼす因子は、血液が70%で脳

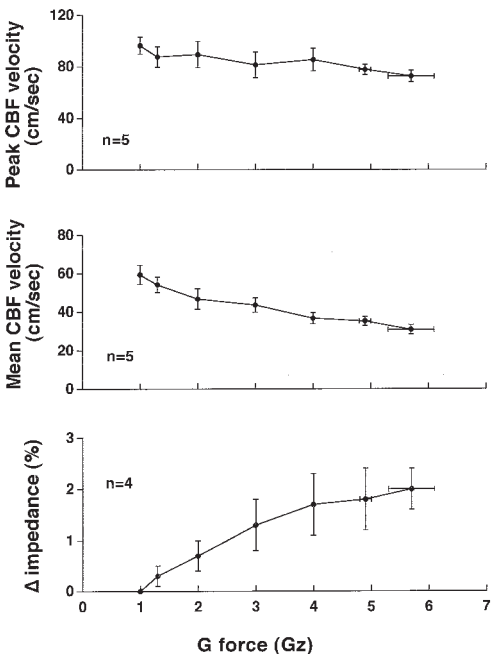


Fig.4 Peak and mean cerebral blood flow (CBF) velocity, and percent change in impedance during +Gz acceleration without straining. Vertical and horizontal bars indicate standard error of the mean. (文献41より)

脊髄液が30%であり、ウサギを用いて過重力を負荷した時に得られる波形は、ヒト被験者を遠心装置に乗せた時に得られる波形と類似しているという。我々は、この rheoencephalography を用いて、ヒト被験者の頭部体液量を測定し、5.7G 負荷時にインピーダンスがコントロール値の約2%増加、すなわち頭部体液量の減少が生じることを報告した (Fig.4)⁴¹⁾。こうした結果は、微小重力負荷時の体液の頭方移動に伴い頭蓋内圧が上昇することと考え合わせると、過重力により頭蓋内圧は低下することを示唆している。ここで問題となるのは、再分配される血液は頭蓋内ばかりでなく、頭蓋外組織の血液も含まれる点である。従って、このインピーダンスを頭蓋内圧の変化を評価する定量的指標として用いることには問題があるが、頭蓋内圧を非侵襲的に測定する方法がない現在、定性的な観察法として有用である。

IV おわりに

地球の重力環境に適応して進化し、しかも立位姿勢を取るようになった人類にとって、微小重力や過重力

はストレスのかかる環境である。こうした環境の違いを克服して宇宙開発や交通手段の進歩を続けていくためには、重力に関わる基礎的な医学実験を積み重ねていくことが必要である。またこの分野の研究は、体の長軸方向に重力の影響を受ける機会が極端に少ない「寝たきり老人」の問題解決に重要な情報を提供するなど、地上生活を営む我々にとっても多くの福音をもたらすことが期待される。

謝 辞

本稿の執筆にあたって貴重なご意見を賜りました以下の各先生方に深く感謝致します。

Dr. Alan R. Hargens (University of California San Diego), Dr. Gita Murthy (University of California Berkeley), Dr. Donald E. Watenpaugh (University of North Texas), Mr. Richard E. Ballard (NASA Ames Research Center), 土居 充先生 (鳥取大学神経内科), 瀬戸川章先生 (鳥取大学眼科), 下山玲子先生 (鳥取大学眼科)。

文 献

- 1) Thornton WE, Moore TP, Pool SL : Fluid shifts in weightlessness. *Aviat Space Environ Med* 58 (Suppl) : A86-90, 1987
- 2) Thornton WE, Hoffler GW, Rummel JA : Anthropometric changes and fluid shifts. In: *Biomedical Results from Skylab*, Washington DC, NASA SP-377, pp 330-338, 1977
- 3) Parazynski SE, Hargens AR, Tucker B, Aratow M, Styf J, Crenshaw A : Transcapillary fluid shifts in tissues of the head and neck during and after simulated microgravity. *J Appl Physiol* 71 : 2469-2475, 1991
- 4) Kakurin LI, Lobachik VI, Mikhailov VM, Senkevich YuA : Antiorthostatic hypokinesia as a method of weightlessness simulation. *Aviat Space Environ Med* 47 : 1083-1089, 1976
- 5) Nixon JV, Murray RG, Bryant C, Johnson RL Jr, Mitchell JH, Holl OB, Gomez-Sanchez C, Vergne-Marini P, Blomqvist CG : Early cardiovascular adaptation to simulated zero gravity. *J Appl Physiol* 46 : 541-548, 1979
- 6) Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H : Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57 : 769-774, 1982
- 7) Bondar RL, Stein F, Kassam MS, Dunphy PT, Bennett BS, Johnston KW : Cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler during parabolic flight. *J Clin Pharmacol* 31 : 915-919, 1991
- 8) Bagian JP, Hackett P : Cerebral blood flow: comparison of ground-based and spaceflight data and correlation with space adaptation syndrome. *J Clin Pharmacol* 31 : 1036-1040, 1991
- 9) Kawai Y, Murthy G, Watenpaugh DE, Hargens AR : Cerebral blood flow velocity increases with acute head-down tilt of humans. *Physiologist* 35 (Suppl) : S186-S187, 1992
- 10) Frey MA, Mader TH, Bagian JP, Charles JB, Meehan RT : Cerebral blood velocity and other cardiovascular responses to 2 days of head-down tilt. *J Appl Physiol* 74 : 319-325, 1993
- 11) Savin E, Bailliart O, Checoury A, Bonnin P, Grossin C, Martineaud JP : Influence of posture on middle

- cerebral artery mean flow velocity in humans. *Eur J Appl Physiol* 71 : 161-165, 1995
- 12) Kawai Y, Murthy G, Watenpaugh DE, Breit GA, DeRoshia CW, Hargens AR : Cerebral blood flow velocity in humans exposed to 24 h of head-down tilt. *J Appl Physiol* 74 : 3046-3051, 1993
 - 13) Satake H, Konishi T, Kawashima T, Matsunami K, Uno T, Imai S, Yamada H, Hirakawa C : Intracranial blood flow measured with single photon emission computer tomography (SPECT) during transient -6 degrees head-down tilt. *Aviat Space Environ Med* 65 : 117-122, 1994
 - 14) Florence G, Lemenn M, Desert S, Bourron F, Serra A, Bonnier R, Blanquie JP, Charbonne R, Seylaz J : Cerebral cortical blood flow in rabbits during parabolic flights (hypergravity and microgravity). *Eur J Appl Physiol* 77 : 469-478, 1998
 - 15) Kawai Y, Okuda Y, Ogura K : Acute responses of brain oxygenation during postural change in humans. In: Messmer K, Kubler WM (eds) 6th World Congress for Microcirculation: pp 697-701, Mondzzi Editore, Bologna, 1996
 - 16) Keil LC, McKeever KH, Skidmore MG, Hines J, Severs WB : The effect of head-down tilt and water immersion on intracranial pressure in nonhuman primates. *Aviat Space Environ Med* 63 : 181-185, 1992
 - 17) Mitsui I : Changes of intracranial pressure under microgravity simulation (HDT). *Aviat Space Environ Med* 64 : 435, 1993
 - 18) Kawai Y, Doi M, Matsuura K, Setogawa A, Hargens AR, Murthy G, Ballard RE, Watenpaugh DE : Cerebral hemodynamics during simulated microgravity in humans and rats. In : Sharma BK, Takeda N, Ganguly NK, Singal PK (eds), *Adaptation Biology and Medicine*, pp 155-162, Narosa Publishing House, New Delhi, 1997
 - 19) Maurel D, Ixart G, Barbanel G, Mekaouche M, Assenmacher I : Effects of acute tilt from orthostatic to head-down antiorthostatic restraint and of sustained restraint on the intra-cerebroventricular pressure in rats. *Brain Res* 736 : 165-173, 1996
 - 20) Kotani J, Adachi R, Fujita N, Sugioka S, Ueda Y : Effect of cerebral venous congestion on the pressure-volume index in the evaluation of intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg Anesthesiol* 5 : 121-126, 1993
 - 21) Friden HG, Ekstedt J : Volume/pressure relationship of the cerebrospinal space in humans. *Neurosurgery* 13 : 351-366, 1983
 - 22) Doi M, Kawai Y : Mechanisms of increased intracranial pressure in rabbits exposed to head-down tilt. *Jpn J Physiol* 48 : 63-69, 1998
 - 23) Marchbanks RJ : Measurement of tympanic membrane displacement arising from aural cardiovascular activity, swallowing, and intra-aural muscle reflex. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 98 : 119-129, 1984
 - 24) Murthy G, Marchbanks RJ, Watenpaugh DE, Meyer J-U, Eliashberg N, Hargens AR : Increased intracranial pressure in humans during simulated microgravity. *Physiologist* 35 (Suppl) : S184-S185, 1992
 - 25) Yost WT, Cantrell J : Fundamental aspects of pulse phase-locked loop technology-based methods for measurement of ultrasonic velocity. *J Acoust Soc Am* 91 : 1456-1468, 1992
 - 26) Wen TS, Randall DC, Zolman JF : Protein accumulation in cerebrospinal fluid during -90° head-down tilt in rabbit. *J Appl Physiol* 77 : 1081-1086, 1994
 - 27) Kaplansky AS, Savina YeA, Kazakova PB, Khoroshilova-Maslova IP, Kharin GM, Yakovleva VI, Plakhuta-Plakutina GI, Durnova GN, Il'ina-Kakuyeva YeI, Alekseyev YeI, Pankova AS, Shvets VN, Burkovskaya TYe : Morphological study of antiorthostatic hypokinesia in monkeys. *Kosm Biol Aviakosm Med* 19 : 53-60, 1985
 - 28) Bungo MW, Charles JB, Johnson PC Jr : Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Aviat Space Environ Med* 56 : 985-990, 1985

- 29) Berry CA, Catterson AD : Pre-Gemini medical predictions vs. Gemini Flight results. In : Gemini summary conference, Washington DC, NASA SP-138, pp 197-281, 1967
- 30) Hoffer GW : Cardiovascular studies of U.S. space crews: An overview and perspective. In : Hwang NHC, Normann NA (eds), Cardiovascular flow dynamics and measurements, University Park Press, Baltimore, 1977
- 31) Johnson PC Jr : Fluid volume changes induced by space flight. *Acta Astronautica* 6 : 1335-1341, 1979
- 32) Fritsch JM, Charles JB, Bennet BS, Jones MM, Eckberg DL : Short-duration space flight impairs human carotid baroreceptor-cardiac reflex responses. *J Appl Physiol* 73 : 664-671, 1992
- 33) Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL, Fritsch JM, Vernikos-Danellis J : Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *J Appl Physiol* 68 : 1458-1464, 1990
- 34) Eckberg DL, Convertino VA, Fritsch JM, Doerr DF : Reproducibility of human vagal carotid baroreceptor-cardiac reflex responses. *Am J Physiol* 263 : R215-R220, 1992
- 35) Wolthius RA, Bergman SA, Nicogossian AE : Physiological effects of locally applied reduced pressure in man. *Physiol Rev* 54 : 566-595, 1974
- 36) Johnson RL, Hoffer GW, Nicogossian AE, Bergman SA Jr, Jackson MM : Lower body negative pressure. In : Biomedical Results from Skylab, Washington DC, NASA SP-377, pp 284-312, 1977
- 37) Fortney SM : Development of lower body negative pressure as a countermeasure for orthostatic intolerance. *J Clin Pharmacol* 31 : 888-892, 1991
- 38) Krutz RW Jr, Burton RR, Forster EM : Physiologic correlates of protection afforded by anti-G suits. *Aviat Space Environ Med* 61 : 106-111, 1990
- 39) Schubrooks SJ Jr, Leverett SD Jr : Effect of Valsalva maneuver on tolerance to +Gz acceleration. *J Appl Physiol* 34 : 460-466, 1973
- 40) Tripp LD Jr, Chelette TL : Cerebral blood flow during +Gz acceleration as measured by transcranial Doppler. *J Clin Pharmacol* 31 : 911-914, 1991
- 41) Kawai Y, Puma SC, Hargens AR, Murthy G, Warkander D, Lundgren CEG : Cerebral blood flow velocity and cranial fluid decrease during +Gz acceleration. *J Gravit Physiol* 4 : 31-34, 1997
- 42) Ossard G, Clere JM, Kerguelen M, Melchior F, Seylaz J : Response of human cerebral blood flow to +Gz accelerations. *J Appl Physiol* 76 : 2114-2118, 1994
- 43) Rositano SA : Objective measurement of human tolerance to +Gz acceleration stress. NASA Technical Memorandum 81166, 1980
- 44) Werchan PM, Forster EM : Transcranial Doppler (TCD) quantification of G protection. *Aviat Space Environ Med* 61 : 470, 1990
- 45) Ossard G, Clere JM, Kerguelen M, Melchior F, Seylaz J : Cerebral blood flow velocity response induced by a 70-hPa Valsalva manoeuvre associated with normo- and hypergravity in humans. *Eur J Appl Physiol* 72 : 502-508, 1996
- 46) Wood EH, Nolan AC, Donald DE, Cronin L : Influence of acceleration on pulmonary physiology. *Fed Proc* 22 : 1024-1034, 1963
- 47) Henry JP, Gauer OH, Kety SS, Kramer K : Factors maintaining cerebral circulation during gravitational stress. *J Clin Invest* 30 : 292-300, 1950
- 48) Shender BS, Dubin SE : Contribution of cerebrospinal fluid to rheoencephalographic waveforms during hypoxic and +Gz stress. *Aviat Space Environ Med* 65 : 510-517, 1994

(H 11. 4. 23 受稿)