

近赤外線分析法において観察される脳酸素環境の侵襲時の変動

帝京大学麻酔科学教室

大島 孝, 岡田 和夫

はじめに

脳酸素環境を、非侵襲的、連続的、かつ簡単な装置で測定できることは、直接的なアプローチとして患者管理のうえで大きな進歩をもたらすことになるが、近年簡便に脳酸素環境をモニターできる機器の進歩にもめざましいものがある。^{1),2),3)}近赤外線分析法 (NIRO-1000: 浜松ホトニクス社製 6波長近赤外線分析装置) は、6波長の近赤外光を経皮的に頭蓋内に投射し脳内で吸収散乱を受けた後、受光部にて捕らえた光子量を測定する事によって脳酸素環境を非侵襲的、連続的に酸化ヘモグロビン (HBO2)、還元ヘモグロビン (HBR)、脳血液量 (HBO2 + HBR)、チトクロームオキシダーゼの酸化型から還元型を引いた値の各々の相対的変化量として測定し脳酸素環境の変動としてみることを目的に開発された。⁴⁾しかし現段階ではデータ解析を行うにあたっての研究課題は多く残されている。そこで、生体にさまざまな変化が起きたときの脳酸素環境の変動を NIRO-1000が HBO2, HBR, HBO2 + HBR, チトクロームオキシダーゼの各変化量として確実に捕らえているかどうかを検討し犬を使った各種の実験系を作成したので紹介する。

対象・方法

雑種成犬 (平均体重=11kg) を用い、ペントバルビタール (30mg/kg)・ベクロニウム (0.1mg/kg) にて導入した後、ベクロニウム追加投与にて PaCO₂ を 30-40mmHg となるように Harvard 人工呼吸器にて呼吸管理した。

左大腿動脈に血圧測定用のカテーテルを挿入し圧トランスデューサー (P231ID, Statham, USA) を接続しポリグラフ (360, 日本電気三栄株式会社)

にて血圧、心拍数測定を行った。左大腿静脈に薬液注入用及び血液採取用カテーテル、更に外頸静脈に血液採取用カテーテル、右大腿静脈よりスワンガンツカテーテルを挿入した。輸液は左大腿静脈より乳酸加リンゲル液を 3 cc/kg・hr で点滴投与した。

浜松ホトニクス社製近赤外線分析法 NIRO-1000 のセンサープローベは、皮膚筋層の血流を除外するため剃し骨に間隔が 5 cm となるように直接装着し黒い布にて遮光した。頭部に装着したプローベより集められたデータを経時的にヘモグロビン (HBO2)、還元ヘモグロビン (HBR)、脳血液量の指標の HBO2+HBR、チトクロームオキシダーゼの酸化型から還元型を引いた値の各々の相対的変化量としてオシロスコープ画面上に映し出し同時に 3.5 インチのフロッピーディスクに記憶した。血圧及び心拍数も画面上に表示され同時に記録される。

1) ベクロニウムの追加投与にて人工換気 (PaCO₂=35mmHg~40mmHg) とし、FiO₂=100% の状態をコントロールとし、そこから 50 分間かけて徐々に脱血を行い平均血圧をコントロールの 30% まで減少させた。⁵⁾

2) イソフルレン=1 MAC, FiO₂=100% にて麻酔し人工換気とし、脱血と同程度にプロスタントイン 500 を持続静注し約 50 分間かけて徐々に低血圧とした。

3) 麻酔維持にはフェンタニール=50µg/kg, ドロペリドール=0.5mg/kg, ベクロニウム=0.1mg/kg を使用し、FiO₂=21% (O₂: N₂=79:21) で換気回数=10回をコントロールとし、その状態から換気回数を 30回に増やし PaCO₂ を 40mmHg から 20mmHg の低炭酸ガス血症とした。

4) 麻酔維持にはフェンタニール, ドロペリド

ール、ベクノロニウムを使用し、 $FiO_2=21\%$ ($O_2:N_2=79:21$) から $FiO_2=100\%$ とし、吸入気酸素濃度のみを変化させた。⁶⁾

5) 麻酔維持にはフェンタニール、ドロペリドール、ベクノロニウムを使用し、 $FiO_2=21\%$ ($O_2:N_2=79:21$) のコントロールから、 $FiO_2=85\%$ 、 $FiCO_2=15\%$ の混合ガスに切り替えた。⁷⁾

6) エトレン = 1 MAC, $FiO_2=100\%$ にて麻酔し人工換気とし、ミトコンドリア呼吸鎖の基質側を操作するためインスリンの持続投与によって血糖を30mg/dl前後まで下げた。⁸⁾

結 果

1) 脱血モデルによるデータを図-1に示す。上の線は脈拍数及び平均血圧を示す。血圧は脱血とともに徐々に減少する。血圧の変動とともにヘモグロビンに変化がみられる。酸化ヘモグロビン(HBO2)が減少、還元ヘモグロビン(HBR)が増加、脳血液量の指標であるHBO2+HBRも平均血圧がコントロールの40%以下になると減少する。40%

の血圧減少時点でチトクロームオキシゲナーゼも減少する。

2) プロスタンディン500による低血圧モデルである。図-2参照。プロスタンディン500投与により血圧は徐々に減少する。ヘモグロビン及び脳血液量に変化はみられない。チトクロームオキシゲナーゼは低血圧開始とともに逆に上昇し平均血圧40%未満に低下した時点でも減少しない。

最後にみられる変化は塩化カリウム静脈内注入によるもので酸化ヘモグロビンの減少、還元ヘモグロビンの増加、脳血液量の減少そしてチトクロームオキシゲナーゼの還元型への移行が瞬時に起きる。

3) 低炭酸ガス血症モデルである。図-3参照。血圧及び脈拍数に変化なく、過換気開始より酸化ヘモグロビンの減少、還元ヘモグロビンの増加そして脳血液量が減少する。チトクロームオキシゲナーゼは変化がない。

4) 吸入気酸素濃度のみを変化させたモデルである。図-4参照。血圧、脈拍数に変化はない。ヘ

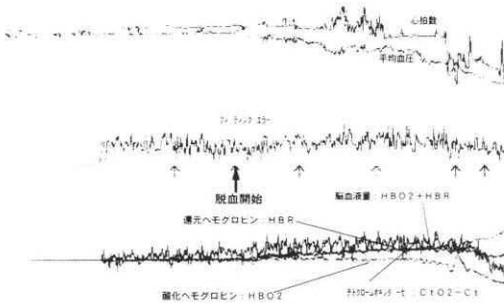


図1 NIRO-1000 による出血モデルの変化

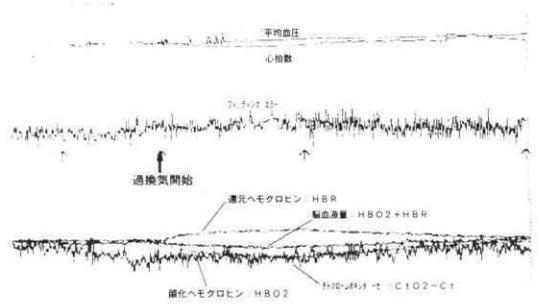


図3 NIRO-1000 による過換気モデルの変化

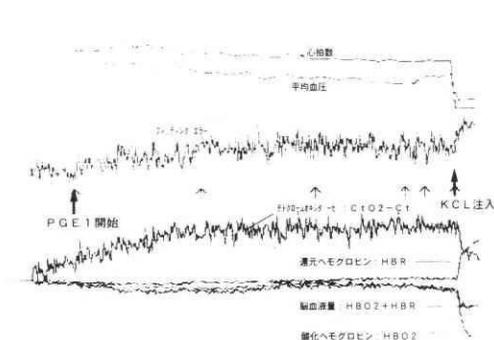


図2 NIRO-1000 による低血圧モデルの変化

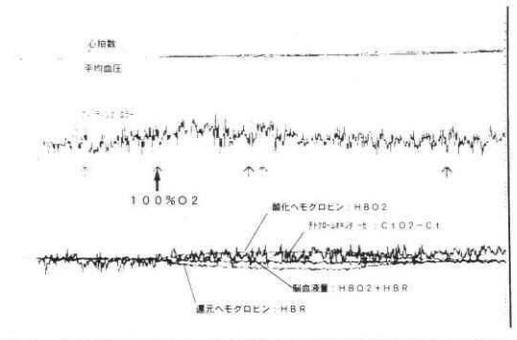


図4 NIRO-1000 による吸入気酸素濃度増加モデルの変化

モグロビンは酸化型が増加，還元型が減少する。脳血液量，チトクロームオキシダーゼに変化はない。

5) FiO_2 増加とともに二酸化炭素を付加したモデルである。図-5参照。血圧，脈拍数に大きな変化はない。開始より酸化へモグロビン増加，還元へモグロビン減少，脳血液量増加，チトクロームオキシダーゼも増加する。

6) 基質操作モデルである。図-6参照。インスリンの持続投与により血糖は30mg/dl前後まで減少する。血圧，心拍数に変化はない。血糖低下とともにヘモグロビン，脳血液量に変化はなく，チトクロームオキシダーゼだけが上昇する。

考 察

(1) 血圧の変動とともにヘモグロビンに変化がみられ，酸化へモグロビンが減少，還元へモグロビンが増加，脳血液量も平均血圧40%未満時点から若干減少する。平均血圧40%の減少時点でチト

クロームオキシダーゼも減少している。これらの所見は，出血性ショック時の脳環境を反映していると推察する。チトクロームオキシダーゼの還元型への移行に関しては，呼吸鎖の終末位に位置する還元型のチトクロームオキシダーゼから細胞内に取り込まれた酸素への電子の流れが減少し酸化型になれず還元型で存在するチトクロームオキシダーゼの割合が増加したものと考えられ，組織内ミトコンドリアへの酸素供給量が減少し，細胞にダメージが起きるポイントであると推察する。同実験数頭でのデータにはばらつきがあり，脱血による脳酸素環境の悪化ポイントを確定することはできなかったが，臨床において傾向をつかむ上でのモニターとして十分に利用可能であると推察した。

(2) プロスタンディン500によって低血圧としたモデルは，脱血モデルと比較して違う動きをみせた。ヘモグロビンはほとんど変化がなく，チトクロームオキシダーゼは低血圧開始とともに逆に上昇し血圧40%未満時点からの減少の様子もない。同じ血圧低下でも出血性ショックと比較して，低血圧麻酔では十分に脳酸素環境が維持されると推察できる。チトクロームオキシダーゼはプロスタンディン500の開始とともに酸化型へと上昇する。び漫的に脳血管拡張が起き脳血流分布が変化した結果の動きであると推察される。引き続きの血圧減少にても減少がみられないが，プロスタンディン500の量に限りがあり50分間の測定時間であったため，引き続き低血圧を続ければ，チトクロームオキシダーゼの減少は起きると考える。最後の変化は塩化カリウム静注によるもので，酸化へモグロビン，脳血液量，チトクロームオキシダーゼの減少及び還元へモグロビンの増加は極致に達する。しかしこの時点での濃度変化は大きく特にチトクロームオキシダーゼの変化に関して尚一層の検討が必要であると考ええる。

(3) 過換気にて $PaCO_2$ が減少し脳血管が収縮し脳血流量は減少する。過換気開始より酸化へモグロビン，脳血液量の減少を NIRO-1000は示しており過換気による脳環境の変化をとらえていると推察する。チトクロームオキシダーゼには変化がみ

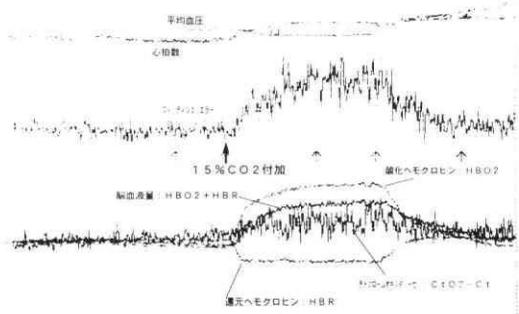


図5 NIRO-1000による二酸化炭素付加モデルの変化

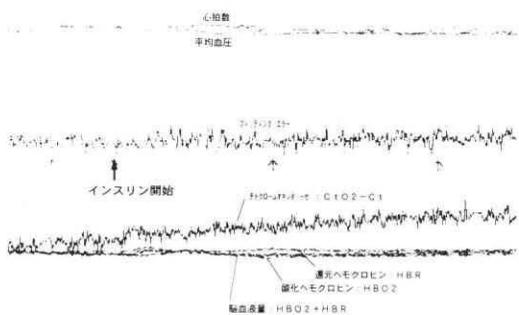


図6 NIRO-1000による低血糖モデルの変化

られず、細胞（ミトコンドリア）は PaCO₂が20mm Hg程度となる過換気の影響は受けないと考える。PaCO₂が80mmHg~20mmHgの範囲内で酸素代謝率（CMRO₂）は一定であり、還元ヘモグロビン量には変わりがない。しかし NIRO-1000にて測定された還元ヘモグロビンは増加しており、酸素代謝率が一定とは限らない結果となった。今後この変化に関する検討が必要である。

(4) 吸入酸素濃度のみを増加させたモデルである。酸化ヘモグロビンが増加している。脳酸素運搬量が増加した所見であり NIRO-1000はその変化をとらえていると推察する。チトクロームオキシダーゼは変化がなく、空気呼吸からの吸入酸素濃度の増加単独は、組織内ミトコンドリアへの酸素供給量に影響を与えないと推測される。一般に酸素運搬量の増加は脳酸素代謝率に影響無く、還元ヘモグロビンにも変化はないはずである。しかし NIRO-1000は還元ヘモグロビンの減少が起きたことを示している。供給量の増加の反映か代謝率が変化しているのかさらに検討を必要とする。

(5) FiO₂増加、二酸化炭素の付加開始より、酸化ヘモグロビンは増加、還元ヘモグロビンは減少、脳血液量、チトクロームオキシダーゼにも増加がみられる。酸素含量の増加と二酸化炭素付加による脳血管拡張（脳血液量増加）が同時に起き、酸素運搬量が最大限に増した環境変化をとらえたものと推察する。⁷⁾チトクロームオキシダーゼの酸化型への移行は、二酸化炭素増加による細胞内アシドーシスがミトコンドリア内で産生される二酸化炭素を抑制する方向に働くため糖新生の抑制を起こし電子伝達系に影響を及ぼした結果とも考えられるが、二酸化炭素付加にて脳血管がび散的に拡張し脳血流分布が大きく変化、終局的にミトコンドリアへの酸素供給量が増加した結果と推察する。⁹⁾また吸入酸素濃度の増加単独はチトクロームオキシダーゼへ影響せず、二酸化炭素を付加し酸化型が上昇する。恒常状態からの吸入酸素濃度増加にてチトクロームオキシダーゼに変化がないためすでに酸化型は100%に達しているとする説^{6),10),11)}とは異なり、恒常状態にて還元型が存在すると考える。^{7),12),13)}

(6) 血糖低下とともにチトクロームオキシダーゼ以外のヘモグロビン、脳血液量には全く変化がなく、チトクロームオキシダーゼのみが上昇している。Bryan⁸⁾は、脳 NADH レベルについて低血糖時の酸化還元状態を検討し NAD/NADH の変化を測定し低血糖にて NADH は減少するとしているが、NIRO-1000にてもこれと一致する結果を得られた。基質低下にともない電子伝達系での電子の流れが極端に減少し、チトクロームオキシダーゼが還元型に移行できずその結果酸化型の割合が増加した結果と推察する。また、FiO₂=100%換気環境からのチトクロームオキシダーゼの酸化型への移行は恒常状態での還元型の存在の証明になったと考える。

生体内散乱物質中でその中に含まれる特定の物質の濃度を求める式は、ランバートピアの法則より、 $C = OD / \alpha L + X$ であり、これを OD で表すと、 $OD = \alpha LC + X$ となる。ODは光吸収量、Cは濃度、 α は吸収係数、Lは光路長で、Xは定数である。¹⁴⁾⁹⁾この式をグラフにすると図-7のようになる。縦軸は OD であり横軸は C である。実際の測定では、時間 T₀ から T の間の光吸収変化 ΔOD を測定し、濃度変化 ΔC を計算している。その時の比例定数は αL である。図-(1)のように、傾き： αL が直線であれば問題ないが、実際には図-(2)のように OD と C の関係は曲線状をとる。C が大きくなる（濃度が濃くなる）につれて傾き： αL は小さくなり、C が小さくなる（濃度が薄くなる）と傾き：

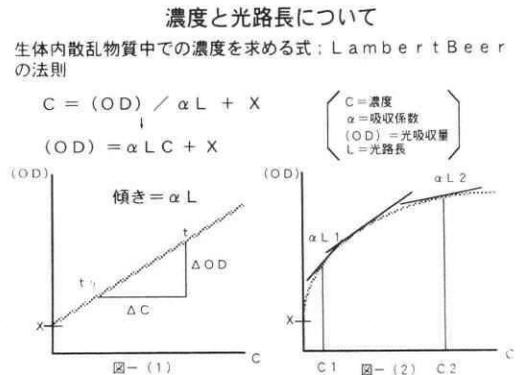


図7 光吸収量と濃度との関係

αL は大きくなる。濃度が濃くなると遠回りの経路を通る光の減退が近回りの光より大きくなり、検出される光の内近回りの光の割合が多くなるからであるし、その逆に濃度が薄くなると遠回りの光の割合が多くなるからである。よって図-(2)のC1ではL1が大きくC2ではL2は小さく、濃度の大きな変化があるときに光路長：Lを一定と考えることができなくなる。しかし実際の臨床レベルでは、Cの変化は限定されておりLの変化もわずかであるためL=一定としてNIRO-1000は測定計算している。しかし我々が今回紹介する基礎実験モデルでは極端な濃度変化が起きている場合に、測定誤差や、光路長の変化が起きている可能性がある。このことを十分考慮に入れてデータ解析する必要があると結論される。

ま と め

近赤外線分析法であるNIRO-1000より脳環境の侵襲時の様々な変化を、非侵襲的、連続的にヘモグロビン及びチトクロームオキシダーゼの酸化還元への変化として観察出来る事が推測できた。しかし濃度に対する光路長の問題、プローベを付ける位置やプローベ間の距離の問題、測定対象である脳重量の問題等を含め多くの解決すべき事が存在するのが現状である。現段階ではそれら問題点があることを踏まえた上で得られたデータに対する分析を行うことが必要であると結論される。

文 献

- 1) Wray S, Cope M, Delpy DT, et al. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and hemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochem Biophys Acta* 933 : 184—192, 1988
- 2) Delpy DT, Cope M, PV Zee, et al. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol* 33 : 1433—1442, 1988
- 3) Hazeki O, Tamura M, Quantative analysis of hemoglobin oxygenation state in the rat brain in situ by near infrared spectrophotometry. *J Appl Physiol* 64 : 796—802, 1988
- 4) 鈴木 進. 近赤外線吸収装置. *循環制御*12 : 366—369, 1991
- 5) Karimam K, Hempel FG, Jobsis FF, et al. In vivo comparison of cerebral tissue P_{O_2} and cytochrome aa3 reduction-oxidation state in cats during hemorrhagic shock. *J Clin Invest* 68 : 21—27, 1981
- 6) 星 詳子, 垣花泰之, 田村 守. 近赤外線による脳酸素の測定. *呼吸と循環*40 : 361—367, 1992
- 7) Sylvia AI, Piantadosi CA, Jobsis FF. Energy metabolism and in vivo cytochrome c oxidase redox relationship in hypoxic rat brain. *Neurol Res* 7 : 81—88, 1985
- 8) Bryan RM, Jobsis FF. Insufficient supply of reducing equivalents to the respiratory chain in cerebral cortex during severe insulin-induced hypoglycemia in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 6 : 286—291, 1986
- 9) Edwards AD, Brown GC, Cope M, et al. Quantification of redox change in human neonatal cerebral cytochrome oxidase. *J Appl Physiol* 71 (5) : 1907—1913, 1991
- 10) Chance B, Williams GR. Respiratory enzymes in oxidation phosphorylation. III The steady state. *J Biol Chem* 217 : 409—427, 1955
- 11) Chance B. Reaction of oxygen with the respiratory chain in cells and tissues. *J Gen Physiol* 49 : S 163—188, 1965
- 12) Jobsis-Vander Vliet FF. Non-invasive near infrared monitoring of cellular oxygen sufficiency in vivo. *Adv Exp Med Biol* 191 : 833—842, 1985
- 13) Ferrari M, Hanley DF, Wilson DA, et al. Redox change in cat brain cytochrome c oxidase after blood fluorocarbon exchange. *Am J Physiol* 258 : H1706—1713, 1990