

# スペクトロフォトメリーを用いた脳酸素代謝変動の評価

山口大学医学部附属病院総合治療センター

立石 彰男, 前川 剛志, 副島 由行  
定光 大海

## はじめに

各種の重症脳障害患者で、生命予後、機能予後を改善するためには、侵襲時の脳酸素代謝をリアルタイムで評価し治療に応用することが重要である。ここでは、スペクトロフォトメリーを用いた脳循環代謝指標、内頸静脈酸素飽和度と近赤外線スペクトロスコープの臨床応用について述べる。

## 1 脳酸素代謝と内頸静脈酸素飽和度 (SjO<sub>2</sub>)

まず、他の臓器系と比較した場合の脳酸素代謝の共通性と特異性、これらと SjO<sub>2</sub>との関連について考察する。一般に、臓器への酸素供給量が好氣的代謝のための域値以下になると酸素消費量が減少するとともに (supply dependency)、嫌気性代謝の発生により乳酸蓄積が起こる。臓器血流低下による酸素供給量の減少を例にとると、腸管などの腹部臓器と脳においてこの域値に差はなく、その値は正常酸素供給量の50~60%である<sup>1)</sup>。しかし、ショック時にこの域値に到達する臓器灌流圧を比較すると、腸管では約70mmHgであるのに対し、脳では30~40mmHg以下である。これはショックに際していかに脳が保護されているかを示すものであるが、一方、血管障害や組織圧上昇などの局所的原因には脳も他臓器同様に脆弱であるといえる。しかも、神経細胞はその酸素需要の大きさ、高度の機能分化、再生の不可能性により、嫌気性代謝に長時間耐えることはできない。

このことを SjO<sub>2</sub>との関連で考える。SjO<sub>2</sub>は、動脈血酸素飽和度 SaO<sub>2</sub>、脳酸素供給量、酸素消費量で決定され、その関係は以下の式で示される。

$$SjO_2 = SaO_2 \cdot \{1 - \frac{\text{脳酸素消費量}}{\text{脳酸素供給量}}\}$$

酸素需要を一定として横軸に脳酸素供給量、縦

軸に SjO<sub>2</sub>をとると図1のグラフとなり、例えば、脳の十分に広い領域で血流量 (酸素供給量) が増加 (減少) すると曲線上を状態が移動し、SjO<sub>2</sub>が上昇する (低下) する。直線部分は嫌気性代謝の発生を意味する。一方、鎮静薬・麻酔薬の使用や痙攣によって脳の酸素需要が増加 (減少) するとグラフは右 (左) に移動する。脳酸素供給量の正常範囲は8~10mlO<sub>2</sub>/100g/分、SjO<sub>2</sub>の正常範囲は55~75%である。また、血管床が障害されずに神経細胞壊死が広い領域で進行すると、SjO<sub>2</sub>は高値をとる (図1中の破線)。SjO<sub>2</sub>モニターの目的は脳の酸素化代謝障害、例えば嫌気性代謝の発生やその危険性を知ることにあるが、以上のように多彩な背景因子が SjO<sub>2</sub>に影響するため、その評価には脳障害の病態や全身管理の方法に応じた検討が必要である。

## 2 病態時の SjO<sub>2</sub>変動の検討

### 1) Double Oximetry

採血による SjO<sub>2</sub>測定は脳血流量測定の手技として古くから行なわれていた。内頸静脈には脳静脈洞からの還流血ばかりでなく、顔面静脈、下顎静

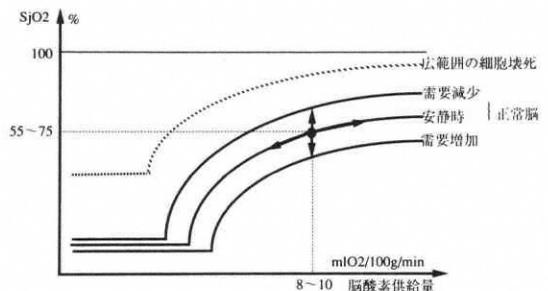


図1 脳酸素供給量、酸素需要と SjO<sub>2</sub>の関係

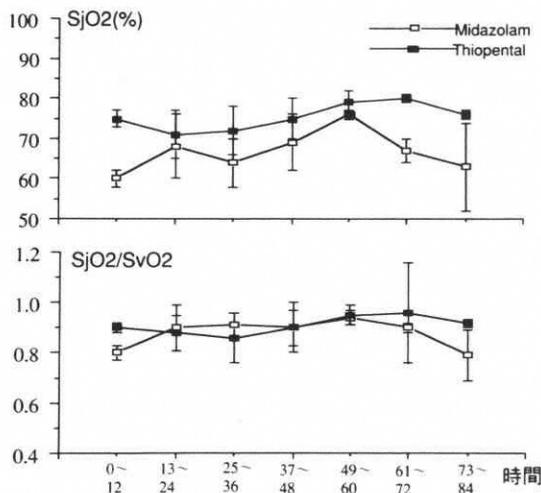


図2 Double oximetry；改善例での変化  
横軸はICU入室後の時間経過を示す。対象は、蘇生後脳症・クモ膜下出血・頭部外傷でgood recovery, mild disabilityの7例。鎮静薬の種類によって分けた。

脈、錐体静脈洞などを通じて脳外静脈還流血の流入もある。脳組織の状態を反映するためには、内頸静脈球部へのカテーテル留置が必要であり、オキシメトリーカテーテルを挿入すればSjO<sub>2</sub>持続測定が可能である。

最近著者らは、蘇生後脳症、重症クモ膜下出血、頭部外傷などによる重症脳障害を対象にSjO<sub>2</sub>と混合静脈血酸素飽和度 SvO<sub>2</sub>の同時測定 double oximetryを行っており、17例にのぼった。転帰をGlasgow outcome scaleで分類すると、good recovery～mild disability (改善) 7例, severe disability～vegetative state (障害) 4例および死亡6例であった。

### 2) 改善例での経時的変化

病態時の脳酸素代謝の評価および治療の基準とするため、改善例7例でのSjO<sub>2</sub>およびSjO<sub>2</sub>とSvO<sub>2</sub>の比(JV比)の当施設入院後84時間までの経時的変化を検討した(図2)。これらの症例では使用した鎮静薬・麻酔薬、体温・呼吸(PaCO<sub>2</sub>)管理の方法がさまざまであったため、その項目毎にSjO<sub>2</sub>、JV比の有意差を検定した。その結果SjO<sub>2</sub>に関する鎮静法の違いにだけ有意差をみとめた；midazolam

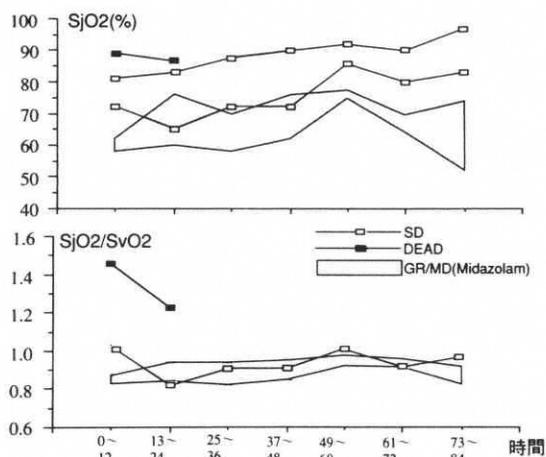


図3 Double oximetry；蘇生後脳症-障害・死亡例での変化  
横軸はICU入室後の時間経過を示す。対象は、蘇生後脳症でsevere disability (SD), vegetative state (PVS), dead (D)の3例。

(3～10mg/時)を使用例(4例)でSjO<sub>2</sub>が60～70%の範囲で変化したのに対し thiopental (1～3mg/kg/時)を使用例(3例)ではSjO<sub>2</sub>は70～80%と、thiopental使用例でSjO<sub>2</sub>が高く推移した。JV比では両薬剤間に有意差はなく、測定期間中0.85～0.95であった。以上のことから、SjO<sub>2</sub>の評価には鎮静薬・麻酔薬の投与量、鎮静深度を考慮する必要があり、barbiturateなどによる深い鎮静ではSjO<sub>2</sub>は上昇する。しかし今回の結果からは、thiopental投与中にSjO<sub>2</sub>が高値を示したのは脳代謝を特異的に抑制したことによるのではなく、全身的な鎮静レベルの差(随意運動の抑制など)を反映したものといえる。

### 3) 蘇生後脳症の障害・死亡例

蘇生後脳症による障害例2例、死亡例1例でのSjO<sub>2</sub>、JV比の経時的変化を改善例での変化を基準として比較した(図3)。3例とも鎮静薬としてmidazolamが使用されていたため、同じくmidazolamが使用された改善例と比較すると、障害・死亡例では測定開始直後あるいは2日目からSjO<sub>2</sub>が基準値より高値を辿った。JV比は1例では改善例よりも高値、他の1例では改善例の変化とほぼ

一致していた。心肺停止による全脳虚血では、蘇生による再灌流後徐々に、あるいは遅発性に神経細胞壊死が進行することが知られている。前述したように、 $SjO_2$ が上昇したこの時期に、新たな灌流障害の発現を伴わない細胞壊死が広い範囲で進行したと考えられる。今回、この $SjO_2$ 上昇期に治療法の変更は行なっていない。酸素供給量を増加することを目標として治療すべきか否か、またその際の $SjO_2$ 目標値をどうするか、今後検討の必要がある。

4) クモ膜下出血による障害・死亡例

同じく、重症クモ膜下出血による障害例1例、死亡例2例での $SjO_2$ 、J/V比の経時的变化を、改善例での変化を基準として比較した(図4)。3例とも鎮静薬として thiopental が使用されていたため、同じく thiopental が使用された改善例と比較すると、障害・死亡例では測定開始後1~2日目から $SjO_2$ 、J/V比ともに基準値より低値を辿った。これは蘇生後脳症とは異なり、血管攣縮あるいは脳浮腫による灌流障害、酸素供給量の減少がこの時点で進行したものと思われる。Thiopental による脳酸素需要の抑制に加え、循環血液量増加や血液希釈を目的とした積極的な輸液補充、高血圧療法などの適応があり、その際の目標として改善群での $SjO_2$ 値(70~80%)あるいはJ/V比0.8~0.9が基準になると考えられた。

5) 頭部外傷による障害・死亡例

頭部外傷による障害例1例、死亡例3例での $SjO_2$ 、J/V比の経時的变化を、改善例での変化を基準として比較した(図5)。鎮静薬として midazolam を使用した2例で改善例より $SjO_2$ が低い傾向がみられたが、thiopental 使用2例の $SjO_2$ には改善例との差は認めず、一般的傾向を把握するには至らなかった。JV比は死亡3例で高い傾向にあるが、合併損傷のため全身循環動態が不安定な症例も含まれている。

最近、頭部外傷超急性期の病態に脳虚血が関与することが注目されている。ラットを用いた Kuroda らの実験において、硬膜下血腫作成2時間後に、血腫下組織の広い範囲で局所脳血流量、ブドウ糖代謝率が低下し、さらに血腫側の海馬で局所ブド

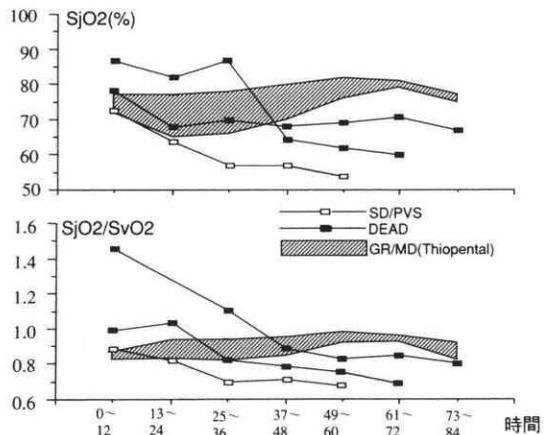


図4 Double oximetry ; クモ膜下出血-障害・死亡例での変化

横軸はICU入室後の時間経過を示す。対象は、クモ膜下出血で severe disability (SD), vegetative state (PVS), dead (D) の3例。

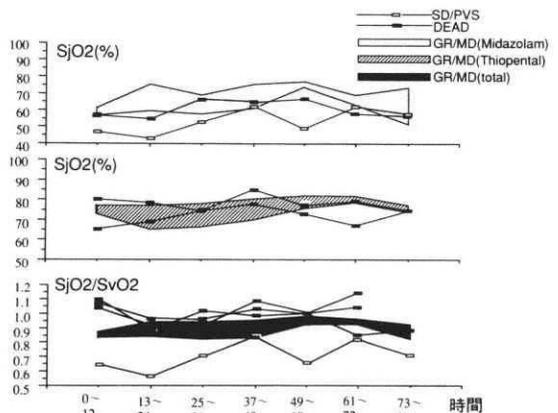


図5 Double oximetry ; 頭部外傷-障害・死亡例での変化

横軸はICU入室後の時間経過を示す。対象は、頭部外傷で severe disability (SD), vegetative state (PVS), dead (D) の4例。

ウ糖代謝率が亢進し局所脳血流量は軽度低下していた<sup>2)</sup>。血腫の直接的圧迫による灌流障害と興奮性アミノ酸放出による代謝亢進と相対的な血流不足が示唆された。従来、頭蓋内圧亢進の予防を目的とした過換気療法(PaCO<sub>2</sub>を低下させ脳血流量、脳血液量を減少させ頭蓋内圧亢進を抑制する)が非選択的に実施されることがあったが、その是非

の検討を含め、頭部外傷例受傷後、さらに早期からの  $SjO_2$  モニタリングが必要である<sup>3)</sup>。

病態時の脳酸素代謝をあらわす指標としての  $SjO_2$  に関する今回の検討は症例数、研究方法の点で十分なものではない。しかしその結果は  $SjO_2$  に目標を設定した治療 goal-oriented therapy の可能性を示唆するもので、今後さらに検討を重ねたい。

#### 4 近赤外線スペクトロスコピー (Nearinfrared spectroscopy ; NIR)

##### 1) NIR の原理と脳への応用

NIR は、皮膚上から近赤外線を照射しその透過光あるいは反射光をスペクトル分析することでヘモグロビンやチトクローム酵素の組織中濃度をリアルタイムでモニターする方法である<sup>4)</sup>。生体では濃度の絶対値測定はできず、ある時刻からの濃度変化を示すだけであるが、これらの分子は酸化型と還元型で吸収スペクトルを異にするから、それぞれの濃度変化を区別することで酸化還元状態の変化を知ることができる。著者らの使用している Hamamatsu Photonics 社の NIRO 500 を例にとると、近赤外線の照射、受光のオプトード (径 2 cm) がそれぞれ光ファイバーによって、照射側は本体の半導体レーザー、受光側は光電子増倍管に繋がる。脳組織に適用するには 2 つのオプトードを頭皮上に置く。装置部位は、皮膚密着がよく頭蓋の薄い前額部で、静脈洞血液からの信号の混入をさけるため左右いづれかに寄せ、十分な深度の情報をえるために 4 ~ 5 cm の間隔をとる。測定にあたってオプトード間距離と、それを光子の運航距離に変換する係数 (光路長係数) を入力し、酸化・還元ヘモグロビン・チトクローム濃度を出力する。現在各個体での光路長係数の実測は困難で、正常脳での平均値 (小児: 4.4, 成人: 5.9) を代用している。NIR はおよそ 5 ~ 10 cm 深度の組織の状態を反映するが、厳密な sampling volume は確定できない。このように脳 NIR は局所脳組織の血液の酸素化状態を反映するものであるが、限局した病変で、測定部位をその局在に応じて選択することはできず、その場合むしろ脳全体に均等に発現する変化を局所で捉えると考えるべきで

ある。

##### 2) NIR によってえられる 2 次情報

NIR には以上のような原理的あるいは手技的な限界があるが、これまでの脳循環代謝モニターにない特徴も有している。それは非侵襲的に、脳血液量、脳血流量、局所脳血液酸素飽和度など脳の酸素代謝に関する 2 次情報がえられる可能性があることである。これらの 2 次情報は、臨床判断に不向きな酸化・還元 Hb の濃度変化という 1 次情報に比べて定量的であり、ベッドサイドでの脳循環代謝モニタリングに進歩をもたらすことが期待される。ここでは、そのなかで臨牀的に有用であると考えられる脳血液量測定と脳血管の  $CO_2$  反応性の評価について述べる。

##### a 脳血液量測定

NIR を用いた脳血液量 (Cerebral blood volume ; CBV) 測定は、酸素を指示物質として行なう。すなわち、吸入気酸素濃度を増加することで動脈血液酸素飽和度  $SaO_2$  を上昇させたとき NIR で測定した酸化 Hb 濃度変化を  $\Delta HbO_2$  とすると、CBV は、 $CBV = k \cdot \Delta HbO_2 / \{ \text{末梢血 Hb} \times \Delta SaO_2 \}$  で表わされる。測定操作中に脳血量や脳酸素消費量に変化がないことが必要である。CBV を ml/100 g 脳で表現する場合、定数 k は末梢血・脳血液ヘマトクリット比、脳比重、ヘモグロビンのモル重量変換係数によって決まる。これらの値は正常脳での報告値を用いているが、前 2 者は病態脳で変化しうるため誤差を生じる可能性もある。健常ボランティアおよび ICU 入室中の患者での本法による CBV 測定結果を図 6 に示す。正常値は  $7.5 \pm 1.6$  ml/100 g 脳 (平均  $\pm$  標準偏差) と positron emission tomography などの報告値とほぼ同等で、脳病変のない ICU 患者 5 例の値もほぼこの範囲内であった。一方、脳病変のある IUC 患者 5 例中重症頭部外傷、蘇生後脳症 4 例での測定値はこの範囲にあったが、脳血管攣縮を合併したクモ膜下出血患者 1 例では  $CBV : 2.1 \text{ ml/100 g 脳}$  ときわめて低値で脳虚血を反映していた。

##### b 炭酸ガス ( $CO_2$ ) 反応性の評価

上記の酸素を指示物質とする CBV 測定では  $SaO_2 : 3 \sim 5 \%$  の変化を必要とするため、肺酸素

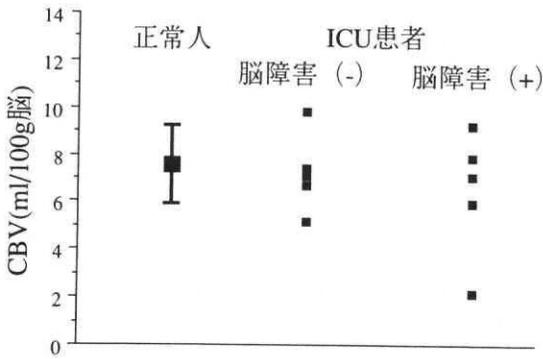


図6 脳障害のないICU患者(中央)と脳障害のあるICU患者(右)でのNIRによるCBV測定値, 正常人での平均値・標準偏差は $7.5 \pm 1.6$ ml/100g脳であった。

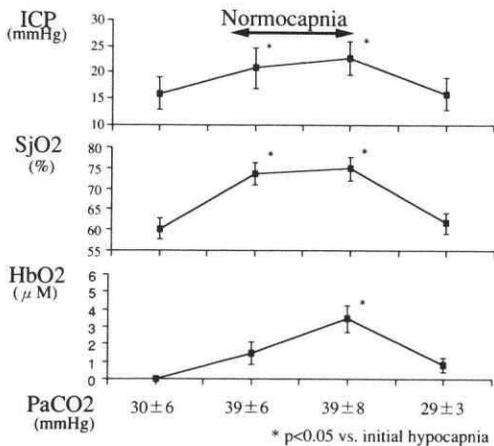


図7 炭酸ガス負荷時の脳血管動態の変化  
ICP; 頭蓋内圧, HbO<sub>2</sub>(HbO<sub>2</sub>); NIR  
で測定した脳酸化ヘモグロビン変化量。

化能低下例では生体への低酸素負荷は避けられず危険を伴う。一方 NIR を用いて, 脳血管の CO<sub>2</sub> 反応性を  $\Delta$ HbO<sub>2</sub>,  $\Delta$ HbR (還元ヘモグロビン変化量) として評価する方法も考えられる。正常では PaCO<sub>2</sub> が 20~80mmHg の範囲で変化するとき, 脳血管の CO<sub>2</sub> 反応性によりその 1mmHg の増加(減少)に対して脳血流量は 1~2ml/100g 脳分, CBV は約 0.04ml/100% 脳増加(減少)する。脳酸素消費量が変わらないなら, これを HbO<sub>2</sub> および HbO<sub>2</sub> +

HbR (脳組織中 Hb 総量) の増減として捉えられる。どのような病変にせよ, 脳障害が重症化するとの CO<sub>2</sub> 反応性は減弱するため, 経時的な評価によって重症度の推移を知ることができる。

著者らは, 頭部外傷, 脳血管障害, 髄膜炎による脳障害患者 7 例において CO<sub>2</sub> 負荷時の頭蓋内圧 (ICP), SjO<sub>2</sub>, HbO<sub>2</sub> 変化を検討した(図 7)。CO<sub>2</sub> 負荷は全例人工呼吸下に CO<sub>2</sub> 吸入か換気回数の減少によって行なった。平均 9mmHg の PaCO<sub>2</sub> 上昇によって, ICP は 16 から 23mmHg へ, SjO<sub>2</sub> は 60 から 75% へ, HbO<sub>2</sub> は 3.5  $\mu$ mol/L 脳増加した。この SjO<sub>2</sub> 上昇は脳血流量増加にほぼみあう程度であり, 7 例中 6 例で  $\Delta$ SjO<sub>2</sub> と  $\Delta$ HbO<sub>2</sub> がよく相関していたことより, PaCO<sub>2</sub>: 約 10mmHg の変化に対し NIR で測定した  $\Delta$ HbO<sub>2</sub>: 3~4  $\mu$ mol/L 脳が標準的な脳血管の CO<sub>2</sub> 反応性を示すものであると考えられた。

ま と め

脳酸素代謝の特徴, そのモニターとして, スペクトロフォトメリーを応用した SjO<sub>2</sub>, NIR の臨床応用について述べた。両者とも開発の歴史は古いが, 最近 2~3 年で広く一般化しつつある。病態時における情報の蓄積によって, 今後臨床判断における重要性も増してくるものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) Grum CM ; Tissue oxygenation in low flow state and during hypoxemia. Crit Care Med (1993) 21, 44-49.
- 2) Kuroda Y, Inglis FM, Miller JD, et al. ; Transient glucose hypermetabolism after acute subdural hematoma in the rat. J Neurosurg (1992) 76, 471-477.
- 3) 片山容一; 神経集中治療—外傷性脳損傷を中心に—, 日本集中治療医学会雑誌 (1994) 1, 5-12.
- 4) 立石彰男, 副島由行, 前川剛志ら; 内頸静脈球部血酸素飽和度および近赤外線スペクトロスコーピーによる脳モニター 集中治療 (1993) 5, 113-121.