

近赤外時間分解分光法を用いた体外循環時の脳血液動態の測定

小田 元樹¹ 垣花 泰之² 山下 豊¹ 大前 悦子¹
鈴木 俊彦¹ 松永 明³ 上村 裕一³ 田村 守⁴

要 旨：生体組織内のヘモグロビン動態を定量できる3波長時間分解計測システム(TRS-10)を開発した。本システムは生体組織内の酸素化, 脱酸素化, 全ヘモグロビン濃度を定量的に評価することが可能である。そこで, 体外循環を含む心臓手術中の脳循環モニターとして臨床評価を行い, 動脈血ヘマトクリット値, 内頸静脈酸素飽和度を同時にモニターした。TRS-10システムによる全ヘモグロビン濃度は動脈血ヘマトクリット値との良好な相関関係($r^2=0.57$)を得ることができた。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 75-80)

Key words: near-infrared spectroscopy, time-resolved spectroscopy, tissue oxygenation, hemodynamics

はじめに

近赤外時間分解分光法(near-infrared time-resolved spectroscopy)は光散乱体である生体組織の定量的な分光計測に有効な手法である¹⁻⁶。この原理に基づく生体組織酸素代謝モニターは定量的な血液動態の計測が可能であるため, 術中の酸素代謝モニターとして期待されている。われわれは酸素代謝モニターとして使用可能な3波長(760nm, 800nm, 830nm)時間分解計測システムの開発を行い, 臨床評価として体外循環を含む心臓手術中の脳循環モニターとして適用した。同時にモニターした動脈血のヘマトクリット(Hct)値, 内頸静脈酸素飽和度(S_{vO_2})との比較からその定量性について検討を行った。

対象と方法

(1) 3波長時間分解計測システム

開発した3波長時間分解計測システム(TRS-10, 浜松ホトニクス(株))のシステム構成図をFig. 1に示す。本システムは3波長(760nm, 800nm, 830nm)の半導体

パルス光源(picosecond light pulser: PLP)を有しており, 各波長に対する生体組織の時間応答特性を連続的に計測することができる⁷⁻⁹。TRS-10システムにて計測した前額部の時間応答特性をFig. 2に示し, ここで横軸は時間, 縦軸は光強度を表している。点線はTRS-10システムの装置関数(instrument function)で入射光パルスを 10^{-7} 程度に減衰できるND(neutral density)フィルターを挟んで直接計測しており, 約150psの半値全幅(full width half-maximum: FWHM)を持っている。実線で示されたヒト左前額部の時間応答特性は, 入射位置から4cm離れた位置で光検出を行っており, 前額部内部での光散乱による時間の遅れと拡がり観測されている。

TRS-10システムでは3波長の半導体パルス光源の出力は光カプラー, 光減衰器を経由して1本のマルチモード光ファイバーにて導かれ生体組織に照射される。このとき照射される平均パワーはそれぞれの波長で約20 μ W, 光パルスのピークパワーは約40mWとなっている。生体組織内部を拡散反射してきた光は, バンドルファイバー(有効径3mm)で光検出器の光電子増倍管(photo multiplier tube: PMT)に導光され, PMTの前面にはシャッターが設けられ計測時以外は閉じているためファイバー取り付け時などの操作性が確保されている。

¹浜松ホトニクス株式会社中央研究所

²鹿児島大学医学部附属病院集中治療部

³鹿児島大学医学部麻酔蘇生学教室

⁴北海道大学電子科学研究所超分子分光分野

2004年4月4日受付 2004年12月23日受理

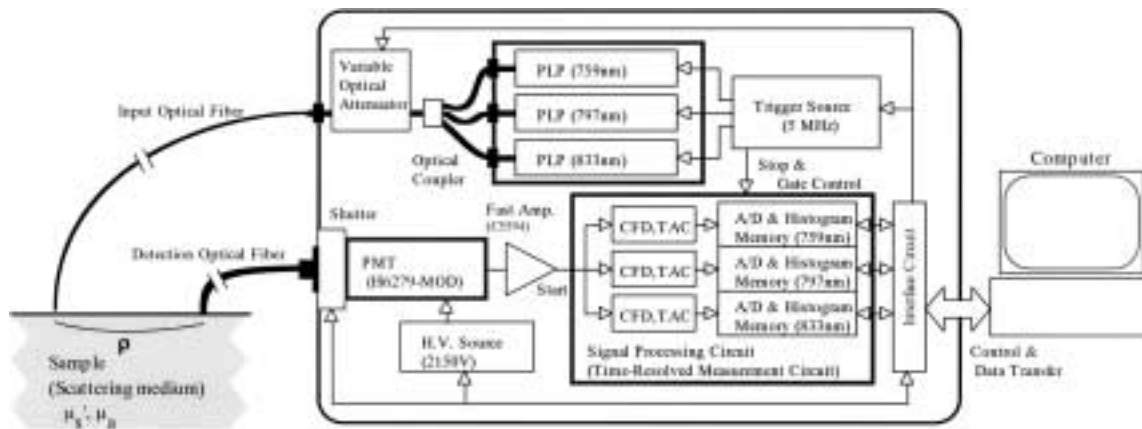


Figure 1 A time-resolved spectroscopy system (TRS-10 HAMAMATSU PHOTONICS K.K.)
PMT: photomultiplier tube, CFD: constant fraction discriminator, TAC, time-amplitude converter

る。また、PMTへの入射光強度は光減衰器にて調節可能である。想定外の強度の光入射に対してはPMTの高圧電源を自動的にシャットダウンさせる保護機能を備えている。

生体組織の時間応答特性は、PMTに接続された信号処理回路にて時間相関法にて測定される。このとき、各波長のPLPの周期は200ns、すなわち繰り返し5MHzにて点灯している。この200nsの周期内において3波長の各PLPの発光タイミングを約65nsずらすことにより、波長弁別を行っている。よって、各波長に対する信号の同時性が確保されている。

(2) 生体組織内ヘモグロビン濃度、酸素飽和度の決定
一様な吸収係数、等価散乱係数をもつ半無限スラブ状 (Fig. 1 参照) の光散乱媒質 (生体組織) の時間応答特性は光拡散理論において一般解、

$$f(p, t) = (4\pi Dc)^{-\frac{3}{2}} Z_0 t^{-\frac{2}{5}} \exp(-\mu_a c t) \exp\left(-\frac{\rho^2 + Z_0^2}{4Dct}\right) \dots (1)$$

$$D = (3\mu_s')^{-1} \quad Z_0 = (\mu_s')^{-1}$$

が求められている¹⁰⁾。ここで、 μ_a 、 μ_s' は光散乱媒質内部の吸収係数、等価散乱係数、 c は光散乱媒質内部の光速、 ρ は光入射 - 検出間距離、 t は応答時間である。TRS-10システムにて計測された各波長の生体組織時間応答特性 (Fig. 2 参照) に式 (1) を最小自乗法にてフィッティングすることにより生体組織の吸収係数、等価散乱係数の決定を行った。

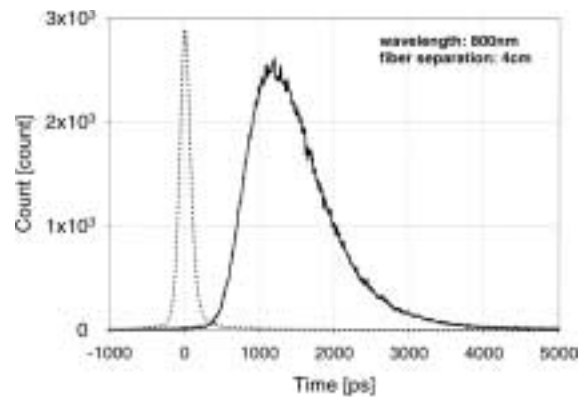


Figure 2 Incident pulse profile (dotted line) and observed temporal profile (solid line) measured by the TRS-10 System.

生体組織中のヘモグロビン濃度を決定するにあたり、本システムで計測できる760～830nmの波長領域の生体組織内部の光吸収を、

$$\frac{\mu_{a,\lambda}}{\log_e 10} = \epsilon_{\lambda}^{HbO_2} v^{HbO_2} + \epsilon_{\lambda}^{Hb} v^{Hb} + \epsilon_{\lambda}^{H_2O} v^{H_2O} + Abs_{\lambda}^{background} \quad (2)$$

と仮定した。ここで、 $\epsilon_{\lambda}^{HbO_2}$ と ϵ_{λ}^{Hb} は酸素化 (HbO₂)、脱酸素化 (Hb) ヘモグロビン分子の波長 λ におけるモル吸収係数、 v^{HbO_2} と v^{Hb} はそれぞれの生体組織中の濃度である。 $\epsilon_{\lambda}^{H_2O}$ と v^{H_2O} は水 (H₂O) のモル吸収係数と濃度で、生体組織内部の水の濃度は60%とした¹¹⁾。さらに、 $Abs_{\lambda}^{background}$ は生体組織内部のヘモグロビンと水以外に依存する光吸収を示し、今回この $Abs_{\lambda}^{background}$ の値は無

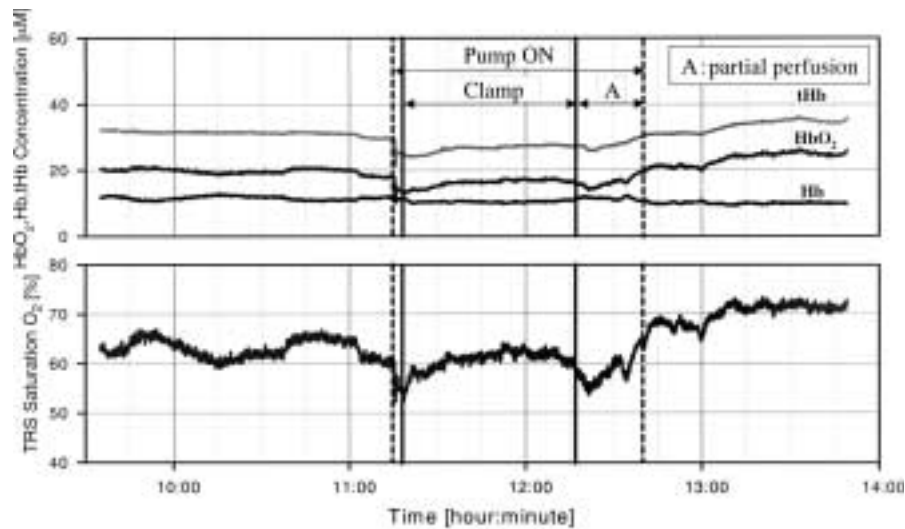


Figure 3 Plots of oxy-(HbO₂), deoxy-(Hb) and total hemoglobin (tHb) concentration and oxygen saturation (SO₂) during coronary-artery bypass surgery, measured by the TRS-10 system.

視しゼロと仮定した。式(2)に基づいて時間分解計測を行っている3波長についての連立方程式を最小自乗法にて解き、生体組織内の酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度 v^{HbO_2} , v^{Hb} を決定した。さらに次式,

$$SO_2 = \frac{v^{HbO_2}}{v^{HbO_2} + v^{Hb}} \quad \dots\dots\dots (3)$$

にしたがって、生体組織内血液酸素飽和度SO₂を算出した。

(3) 臨床応用

冠動脈バイパス術、僧帽弁置換術の症例患者6名を対象とした。体外循環は軽度低体温下(32°C), α-statで管理した。年齢は52~72歳(平均67.6歳)であり、男性5例、女性1例に行った。麻酔導入後、TRS-10システムの光プローブ入射-検出間距離4cmで左前額部に装着し、積算時間10秒にて手術中連続的に測定を行い、データ処理時間も含めて十数秒程度で繰り返し計測が可能となっている。同時にS_vO₂もモニターした。そして随時橈骨動脈に留置した20ゲージのカテーテルより動脈血を採血し、血液ガス分析装置にてヘマトクリット(Hct)値を決定した。

結 果

冠動脈バイパス手術時において、脳酸素代謝の連続

モニターとしてTRS-10システムを使用した結果(女性66歳)をFig. 3に示す。Fig. 3の上段の図の上から順に全ヘモグロビン濃度(tHb)、酸素化(HbO₂)、脱酸素化(Hb)ヘモグロビン濃度を示し、下段の図は生体組織内血液酸素飽和度(SO₂)を示している。上下の図とも横軸は時刻を表しており、図中のpump on時に体外循環が行われ、clamp時では完全体外循環となっている。体外循環移行時と離脱時にはHbO₂, tHbの減少とそれに伴うSO₂の低下が認められる。

Fig. 4では手術中に採血した動脈血のヘマトクリット値とTRS-10システムにて得られた全ヘモグロビン濃度(tHb)の比較を行った。全6例の動脈血ヘマトクリット値は12~31%の間でTRS-10システムで求めた全ヘモグロビン濃度との相関は、相関係数 $r^2=0.57$ と良好であった。ここで、ヘマトクリット値が低い値を示しているのは、術前にあらかじめ分割採血が行われて25~30%(ヘモグロビン8~10g/dl)に調整されること、さらに術中にも採血が行われ、また体外循環装置の充填に血液を用いていないため血液希釈されるためである。

次にFig. 5にはS_vO₂とTRS-10システムによる酸素飽和度の相関を検討した結果を示す。全5例の手術中をとおしての相関係数は $r^2=0.42$ という結果であるが、体外循環を行っていない時(except perfusion)、体外循環を併用している部分体外循環時(partial perfusion: Fig. 3の

A), 完全体外循環時 (total perfusion))に分けて評価してみたところ, 部分体外循環時では他の場合と比較して相関が低いことが認められた。

考 察

構築した近赤外時間分解分光システムTRS-10を体外循環を含む心臓手術中の脳循環モニターとして臨床的に適用した。Fig. 5 に示した $SjvO_2$ との比較では, $SjvO_2$ の変化が40~90%程度にわたっているのに対し, TRS-10システムによる酸素飽和度(SO_2)は50~80%の間で変化するとどまっている。また, Fig. 4 に示すように, ヘマトクリット値の変化割合($\Delta Hct/Hct$)と比較して, TRS-10システムで計測された全ヘモグロビン濃度の変化割合($\Delta tHb/tHb$)は約8割程度であった。実際の血液データよりもTRS-10システムによる結果のほうが小さめに評価されている。これには以下の2つの理由が考えられる。

近赤外分光法では頭皮上より非侵襲的に脳内を直接計測できる長所があるが, 頭皮, 頭蓋骨, 脳脊髄液

(cerebrospinal fluid: CSF) などの層構造による散乱, 光吸収の影響を受け, 脳内での血液動態の変化が小さく見積もられてしまうためと考えられる。今回の解析においては頭部内の層構造を考慮せずに頭部内が一様な

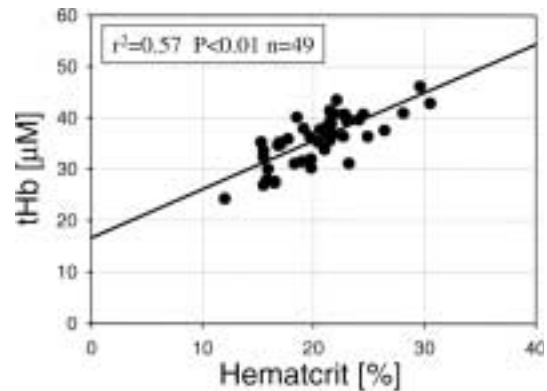


Figure 4 Relationship between total hemoglobin concentrations by the TRS-10 system and hematocrit values of arterial blood during coronary-artery bypass surgery in measurements of six patients.

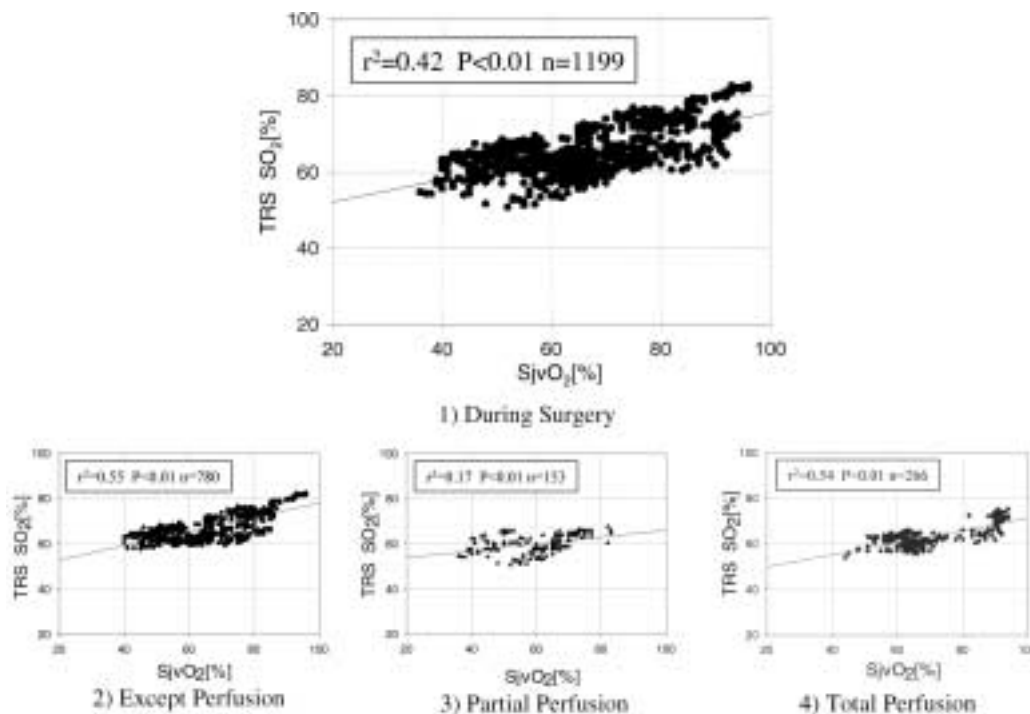


Figure 5 Relationship between oxygen saturation by the TRS-10 system and oxygen saturation of jugular vein ($SjvO_2$) during coronary-artery bypass operation in measurements of five patients.

光学特性であると仮定している。

今回の解析では式(2)内の $Abs_{\lambda}^{background}$ にあたると考えられるチトクロームオキシダーゼなどによるヘモグロビンと水以外による光吸収を無視しており^{12, 13)}, この寄与を十分見極める必要がある。

今後、臨床データの蓄積を行うことにより、以上の影響を解析に反映していくことが重要と考える。

しかし、部分体外循環時の S_{VO_2} と TRS-10 による SO_2 の相関が低い点に関しては、内頸静脈血と TRS-10 を計測した左前額部の計測部位では、部分体外循環時以外と比較して血液循環状況が異なっている可能性がある。

まとめ

TRS-10 システムによる成人頭部の測定では S_{VO_2} 、動脈血ヘマトクリット値との相関が認められ術中脳循環モニターとしての可能性が示された。

文 献

- 1) Chance B, Leigh JS, Miyake H et al: Comparison of time-resolved and -unresolved measurement of deoxy hemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85**: 4971–4975.
- 2) Delpy DT, Cope M, van der Zee P et al: Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol*, 1988, **33**: 1433–1442.
- 3) Nomura Y, Tamura M: Quantitative analysis of hemoglobin oxygenation state of rat brain *in vivo* by picosecond time-resolved spectrophotometry. *J Biochem*, 1991, **109**: 455–461.
- 4) Ferrari M, Wei Q, Carraresi L et al: Time-resolved spectroscopy of the human forearm. *J Photochem Photobiol B*, 1992, **16**: 141–153.
- 5) Oda M, Yamashita Y, Nishimura G et al: Determination of absolute concentration of oxy- and deoxyhemoglobin in rat head. *SPIE*, 1995, **2389**: 770–778.
- 6) Oda M, Yamashita Y, Nishimura G et al: A simple and novel algorithm for time-resolved multiwavelength oximetry. *Phys Med Biol*, 1996, **41**: 551–562.
- 7) Oda M, Yamashita Y, Kan H et al: Advanced devices for near-infrared time-resolved spectroscopy and optical computed tomography: High sensitive/fast PMT, high power PLP, miniaturized CFD/TAC module and high speed multi-channel signal acquisition unit. *Proc SPIE*, 1997, **2979**: 765–773.
- 8) Oda M, Yamashita Y, Nakano T et al: Nearinfrared time-resolved spectroscopy system for tissue oxygenation monitor. *Proc SPIE*, 1999, **3597**: 611–616.
- 9) Oda M, Yamashita Y, Nakano T et al: Nearinfrared time-resolved spectroscopy system for tissue oxygenation monitor. *Proc SPIE*, 2000, **4160**: 204–210.
- 10) Patterson MS, Chance B, Wilson BC: Time resolved reflectance and transmittance for noninvasive measurement of tissue optical properties. *Appl Opt*, 1989, **28**: 2331–2336.
- 11) Fush CH, Scharrer B, Hungerland E et al: Body water, lean body and fat mass of healthy children as measured by deuterium oxide dilution. *Isotopenpraxis environ. Health Stud*, 1993, **29**: 125–131.
- 12) Wray S, Cope M, Delpy DT et al: Characterization of the near-infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and hemoglobin for a non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta*, 1988, **933**: 184–192.
- 13) Hoshi Y, Hazeki O, Kakihana Y et al: Redox behavior of cytochrome oxidase in the rat brain measured by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*, 1997, **83**: 1842–1848.

Monitoring Brain Oxygenation Using Near-infrared Time-resolved Spectroscopy during Cardiopulmonary Bypass with an Artificial Heart-lung Machine

Motoki Oda,¹ Yasuyuki Kakihana,² Yutaka Yamashita,¹ Etsuko Ohmae,¹ Toshihiko Suzuki,¹
Akira Matsunaga,³ Yuichi Kanmura,³ and Mamoru Tamura⁴

¹Central Research Laboratory, HAMAMATSU PHOTONICS K.K., Hamamatsu, Japan

²Division of Intensive Care Unit, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima, Japan

³Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima, Japan

⁴Biophysics Group, Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Key words: near-infrared spectroscopy, time-resolved spectroscopy, tissue oxygenation, hemodynamics

A near-infrared time-resolved spectroscopy system (TRS-10) has been developed , which enables us to quantify tissue hemodynamics. We applied this system to non-invasive brain oxygenation monitoring during cardiopulmonary bypass surgery with an artificial heart-lung machine. The simultaneous measurements were performed: the hematocrit values of the arterial blood and the oxygen saturation values of jugular vein ($S_{jv}O_2$). The results of oxygen saturation measured by TRS-10 closely correlated with these parameters. (J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 75–80)