

近赤外線分光法による術中の脳酸素化状態モニタリング — チトクロムオキシダーゼ測定はなぜ必要なのか? —

垣花 泰之¹ 安田 智嗣¹ 今林 徹¹ 中原真由美¹ 村山 裕美¹ 黒木 千晴¹
押領司友和¹ 国吉 保² 岡山奈穂子² 松永 明² 上村 裕一² 田村 守³

要 旨: われわれは、独自に開発したcyt. ox.測定用のアルゴリズムを用い、動物実験や臨床研究からその有用性を検討した。重篤な脳障害に関しては、脳内Hbの酸素化状態だけでは不十分であり、細胞内の情報を直接示すcyt. ox.の還元状態が有用であった。NIRSによる脳内Hbやcyt. ox.の変化は異なった脳内の情報であり、それぞれの特徴を十分に理解し解析することで脳内の変化を正確かつreal-timeに検出できるものと思われた。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 147-152)

Key words: infrared spectroscopy, cytochrome oxidase, hemoglobin oxygenation, cardiopulmonary bypass, hemodilution

はじめに

Roachら¹⁾は、体外循環(CPB: cardiopulmonary bypass)を用いた冠動脈-大動脈バイパス術(CABG: coronary artery bypass surgery)症例に対する前向き検討から、重症(麻痺, 昏睡, 一過性脳虚血発作)および軽症(痙攣, 高次脳機能障害)を含めた脳障害の発生頻度は24施設の2,108例中129例(6.1%)であり、脳障害を併発した症例では、病院滞在日数や院内死亡率が有意に高くなることを示した。一方、Newmanら²⁾はCABG 261症例の検討から、CPB後の高次脳機能障害が約半数(53%)にみられ、5年後の長期的検討においても対象患者の42%に高次脳機能障害が持続していたと報告している。このような体外循環に関連した脳障害の発生機序としては、①大塞栓症、②微小塞栓症、③脳血流量の減少、④脳酸素需給バランスの異常、などが考えられているが、これらの病態は、脳全体あるいは脳局所の血流低下、脳組織酸素需給のアンバランスによる脳低酸素状態が大きく関与し

ている。つまり、心臓血管外科術中の中枢神経障害を防止するには、まず脳組織内の酸素化状態の変化を連続的にモニタリングし、その異常を早期に検出することが重要である。このような考えから、簡便かつ無侵襲的な次世代の脳モニタリング法として登場してきたのが近赤外線分光法(NIRS: near-infrared spectroscopy)である。NIRSの特徴は、脳内ヘモグロビン(Hb)の酸素化状態やミトコンドリア内チトクロムオキシダーゼ(cyt. ox.)の酸化-還元状態を非侵襲的かつ連続的に測定できることである。脳内ヘモグロビン(Hb)の酸素化状態の有用性に関しては、これまで多くの報告があるが、cyt. ox.に関しては未だ一定の見解が得られていない。そこで本稿では、臨床現場でのNIRSによる脳内Hbの酸素化状態とcyt. ox.の酸化-還元状態の変化を示しながら、その有用性と問題点に関して検討する。

脳内cyt. ox.測定アルゴリズムの意義

cyt. ox.はミトコンドリア内膜の電子伝達系の末端に位置し、直接酸素に電子を伝達する役割を担っている。したがってcyt. ox.の酸化-還元状態は、細胞内の酸素化状態の情報を直接的に示すものであり、臨床の場におい

¹鹿児島大学病院集中治療部

²鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生体機能制御学講座侵襲制御学分野

³北海道大学大学院先端生命科学研究院

2008年9月24日受理

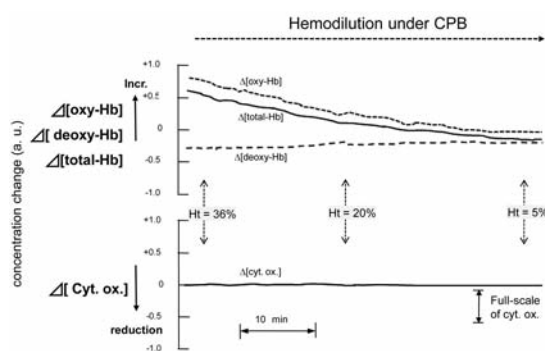


Figure 1 Relative changes in cerebral hemoglobin oxygenation and the redox state of cytochrome oxidase (cyt. ox.) in dog brain measured by NIRS during hemodilution under cardiopulmonary bypass (CPB). The relative concentrations of [oxy-Hb] and [total-Hb] decreased significantly during hemodilution, while cyt. ox. recorded no change. The full-scale value of the redox state of cyt. ox. was determined by aerobic (100% O₂)-to-anaerobic (100% N₂) transition using a membrane oxygenator.

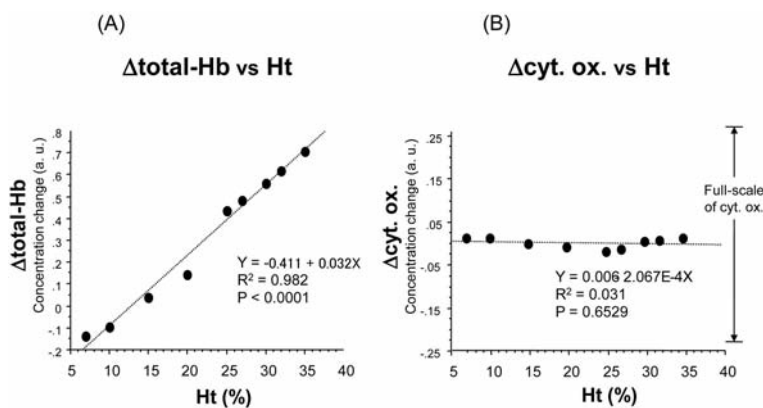


Figure 2 Relationship between blood hematocrit (Ht) values and relative changes in concentrations of [total-Hb] (A) and cyt. ox. (B) in dog brain (as measured by NIRS) during hemodilution.

The relative concentration of [total-Hb] showed a strong positive correlation with blood (Ht) values; however, there was no correlation between the cyt. ox. signal and Ht values. Full-scale value of the redox state of cyt. ox. was determined by aerobic (100% O₂)-to-anaerobic (100% N₂) transition using a membrane oxygenator.

で最も有用なパラメーターとなり得る。しかし、実際に生体で cyt. ox. の酸化-還元状態を求めるには、幾つかの問題点がある。生体内に多量に存在する Hb の吸収に比べて cyt. ox. の吸収シグナルが極めて微弱であることや、他の物質による吸収や散乱の影響を除くため、複数の波長の光の透過光量の変化より種々の演算を行わなければならないことなどである。したがって、本法から得られる情報の信頼性は、それぞれの装置の演算方式(解析アルゴリズム)に依存しているといえる。Sakamoto らは³⁾、近赤外線分光装置 NIRO 300 (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Japan) を用いて血液希釈時の Ht と cyt. ox. のシグナルを比較し、シアン投与後も Ht の変化により cyt. ox. のシグナルが大きく変化することを見いだした。ミトコンドリアの酸素代謝(呼吸)をシアンにより完全に抑制した場合、cyt. ox. の酸化-還元状態は、投与した酸素や Hb の濃度に全く依存しなくなる。つまり、シアン投与後も Ht の変化により cyt. ox. のシグナルが大き

く変化したことは、cyt. ox. のシグナル自体が正確に測定されていなかったことを意味している。その結果から、彼らは cyt. ox. のシグナルは Hb の吸収変化によるアーチファクトであると結論した。われわれは彼らが導き出した結論に対し、彼らを用いた解析アルゴリズムに問題があると考え実験を行った⁴⁾。まず彼らと同じ体外循環モデルをイヌを用いて作成し血液希釈時の cyt. ox. 測定を NIRO 300 で解析したところ、彼らと全く同じ結果が得られた(結果は示さない)。次に同じ実験モデルを用いてわれわれの開発した cyt. ox. 測定アルゴリズムで解析したところ、Ht (36~5%) の変化に対して cyt. ox. のシグナルは全く変化を示さなかった(**Fig. 1, 2**)。これは、cyt. ox. 由来のシグナルと Hb の吸収変化を完全に独立して測定できることを示すものである。以上の結果から、NIRS を用いた cyt. ox. の測定に関しては、装置の演算方法(解析アルゴリズム)が重要であり、Hb の濃度が大きく変化する体外循環中でも十分に対応できることが示された。

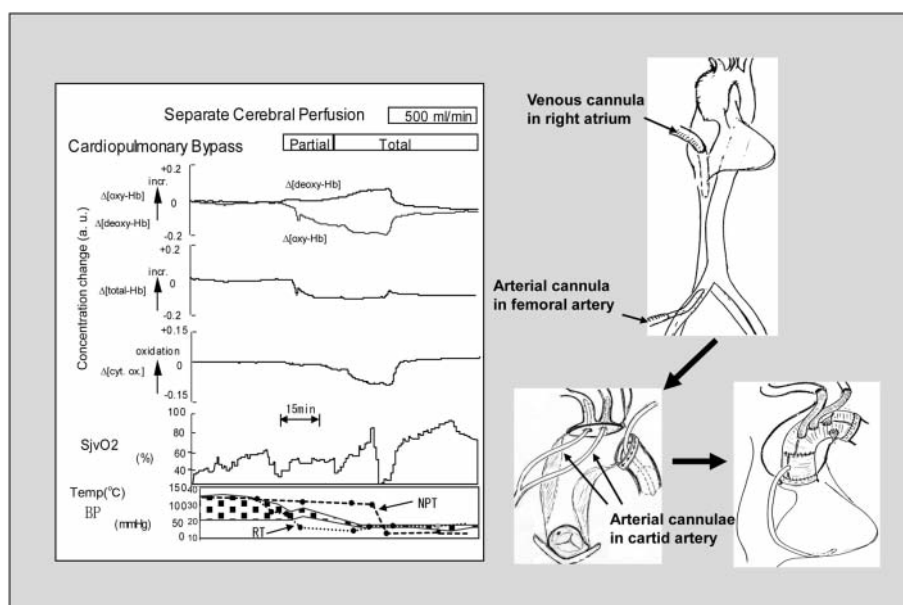


Figure 3 Changes in intracerebral oxygenation during extracorporeal circulation with separate cerebral perfusion in a patient with dissecting aortic aneurysm. SjvO₂: jugular venous oxygen saturation, BP: blood pressure, Temp: temperature, NPT: nasopharyngeal temperature, RT: rectal temperature

臨床における脳内Hbとcyt. ox.測定の実際

Fig. 3 は、解離性大動脈瘤に対して弓部大動脈置換術が予定された症例の脳内酸素化状態の変化である。NIRS装置は、島津製作所製近赤外分光装置OM110を用い、4波長(700, 730, 750, 805nm)解析法で酸素化-脱酸素化型ヘモグロビン(Hb)、酸化-還元型チトクロームオキシダーゼ(cyt. ox.)の変化を測定した⁵⁾。組織内の光路長は不明なため、測定開始時をコントロールとし、測定中のHbやcyt. ox.の相対的濃度変化を表示した。体外循環の脱血は右心房、送血は大動脈から行われた。体外循環を開始すると、血液希釈に伴いtotal-Hb、oxy-Hbの低下が認められたが、cyt. ox.の還元状態に変化は認めなかった。自己心拍を残した状態で体外循環を継続し(部分体外循環)、直腸温18℃まで低下した時点で大動脈遮断を行ったところ(完全体外循環)、突然にcyt. ox.の還元が認められた。脳血流が低下し脳細胞が危機的な状態に陥ったと判断し、直ちに頸動脈に送血チューブを挿入し脳分離循環を開始した。脳分離循環開始に伴いcyt. ox.は速やかに前値へ回復し、瞳孔の散大も消失し

た。術中所見より、右の腕頭動脈の基部にフラップがあり、大腿動脈からの送血では右総頸動脈が完全に閉塞してしまうことが判明した。通常、脳内Hbの酸素化状態だけでは脳細胞の危機的な状態を判断することは困難であるが、cyt. ox.の還元状態をモニタリングしていたため早期に判断し、迅速に対応できた症例である。

次に、術中の脳内Hbの酸素化状態あるいはcyt. ox.の還元状態から、重篤な脳障害発生を予測できるのかを、胸部大動脈瘤66症例において検討した⁶⁾。まず、体外循環導入前を基準とし、手術終了時点での脳内Hbの酸素化状態およびcyt. ox.の還元状態と術後脳障害発生の有無とを比較検討したところ、cyt. ox.の還元パターンと脳障害発生との間に優位な相関関係が認められ、術中のcyt. ox.の還元状態から術後の重篤な脳障害が予測できることが示された。一方、脳内Hbの酸素化状態と脳障害発生の間には有意な相関関係は認めなかった(**Fig. 4, Table 1**)。重篤な脳障害が発生するとSjvO₂値は低下するのではなく、逆に高値を示すことが知られている⁷⁾。これは、脳浮腫が発生するような重篤な脳障害では、頭蓋内圧が亢進するため脳内血管は強く圧迫され、総頸動脈

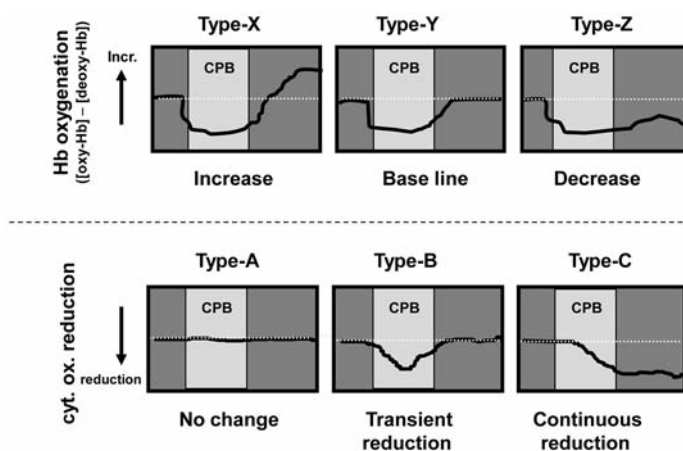


Figure 4 Diagrammatic representation of the three different patterns of change in the cerebral oxygen index ([oxy-Hb] minus [deoxy-Hb]), and in cyt. ox. observed during surgery. Each panel represents the period from before surgery to the end of anesthesia.

Table 1 Relationship between occurrence of postoperative brain injury and type of cerebral index ([oxy-Hb] minus [deoxy-Hb]), and cyt. ox. behavior observed during surgery

Oxygenation of Hb ([oxy-Hb] - [deoxy-Hb])				
Brain injury	X-type	Y-type	Z-type	
Yes	3	1	5	9
No	22	12	23	57
	25	13	28	66

P = 0.647
chi-square test for independence

Redox behavior of cyt. ox.				
Brain injury	A-type	B-type	C-type	
Yes	1	5	3	9
No	33	24	0	57
	34	29	3	66

P < 0.0001
chi-square test for independence

からの血液は内頸動脈支配領域よりも抵抗の低い外頸動脈支配領域(酸素消費量の少ない皮膚, 筋肉など)へシフトする⁸⁾ためと考えられている。つまり, 重篤な脳障害を検出するには血管内の情報(脳内HbやSjvO₂)だけでは不十分であり, 脳細胞内の情報を直接示すcyt. ox.の還元状態が有用と思われた。そのことを示す典型的な症例を次に提示する(Fig. 5)。症例は31歳男性, 慢性腎不全で透析管理中であったが, 高K血症による心停止, その後蘇生に成功しICUへ入室となった。入室3日目に一過性の循環変動が認められ, SjvO₂は一過性の低下後急激に上昇し, その後は95%以上の高値を示した。NIRSで測定した脳内Hbの酸素化状態は一過性に悪化を示し, その後徐々に回復が認められたが, 脳内cyt. ox.の還元状態は, 明らかに持続的な悪化を示し, 脳細胞が危機的状況にあることを示していた。その後, 入室5日目に本症例は脳死と診断された。

次に, 脳内cyt. ox.の還元状態のモニタリングの有用性

に関して貴重な症例を経験したので紹介する(Fig. 6)。症例は18歳の男性で, バイク事故で大動脈解離を起こし切迫破裂のため緊急手術が行われた。術中に大量出血, 致命的な不整脈, 心停止となり瞳孔散大, cyt. ox.の有意な還元を認めた。直ちに開胸心臓マッサージを行い, 30分後に心拍再開し, cyt. ox.の再酸化が認められた。しかし, 一時間後に再び還元化を示した。そこで, cyt. ox.の還元化を指標に体温32℃に維持する軽度脳低温療法, マニトール等の脳保護療法を積極的に続けたところ, cyt. ox.の完全酸化に成功し, 症例は脳障害を起こすことなく意識を回復した。以上のことから, 重篤な脳障害(脳全体の虚血・低酸素や脳浮腫)の場合には, 前額部から測定したcyt. ox.の酸化-還元変化を指標に脳保護療法を積極的に行えば脳蘇生に成功する症例があることも分かってきた。これは, NIRSが単に脳障害発生を検出するだけのモニタリングではなく, 脳治療を進めていくうえで治療効果判定の一指標として利用できるこ

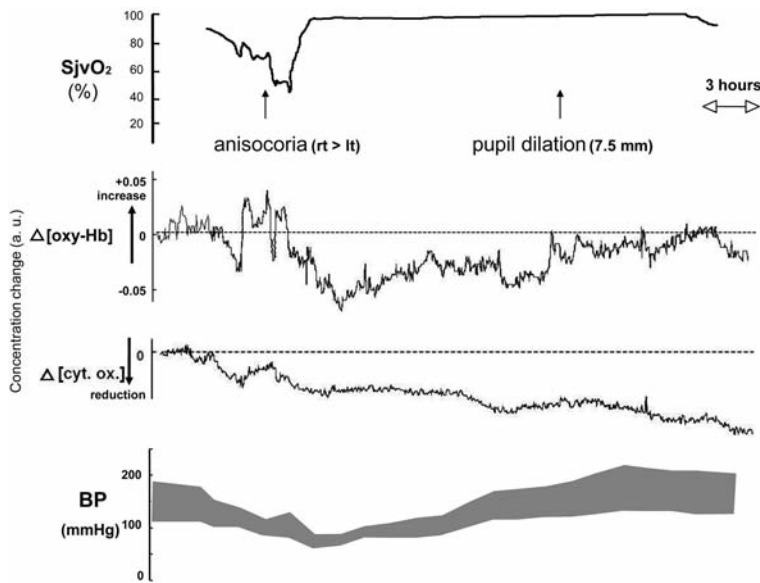


Figure 5 Changes in cyt. ox., oxy-Hb, SjvO₂, and blood pressure in a 43-year-old male who underwent cardiopulmonary resuscitation three days prior, and was diagnosed as brain dead two days later. SjvO₂: jugular venous oxygen saturation, BP: blood pressure

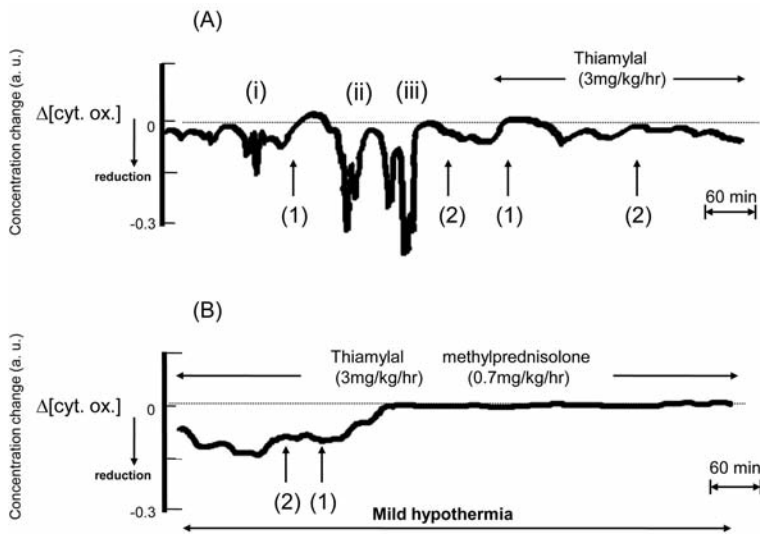


Figure 6 Changes in the redox state of cyt. ox. during (A) and after surgery (B) without cardiopulmonary bypass to repair the descending aorta of an 18-year-old male patient. (i): massive hemorrhage, (ii): ventricular tachycardia and fibrillation, (iii): cardiac arrest, (1): infusion of D-Mannitol (60 g), (2): infusion of glyceol (200 ml), mild hypothermia: body temperature was kept at 32°C.

とを示したものである。

まとめ

NIRSを用いたcyt. ox.の測定に関しては、装置の演算方法(解析アルゴリズム)が重要であり、Hbの濃度が大きく変化する体外循環中でも十分に対応できることが動物実験より示された。胸部大動脈置換術症例を対象に検討したところ、術中の脳内Hbの酸素化状態と術後脳障

害発生との間に相関関係は認められなかったが、術中のcyt. ox.酸化-還元状態の変化と脳障害発生との間には有意な関係が認められた。さらに、NIRSによるcyt. ox.の酸化-還元状態の変化は術中の脳障害発生を検出するだけでなく、脳障害の治療法を評価する指標としても応用できることが示された。今回の検討から、脳全体の虚血・低酸素や脳浮腫に伴う脳内酸素化状態の変化に関しては、cyt. ox.の酸化-還元状態を測定することが有用で

あったが、NIRSによる脳内Hbの酸素化状態とcyt. ox.の酸化-還元状態の変化は異なった脳内の情報であり、それぞれの特徴を十分に理解し解析することで脳内の酸素化状態の変化を正確かつreal-timeに検出できるものと思われた。

文 献

- 1) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM et al: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 1857–1863.
- 2) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001, **344**: 395–402.
- 3) Sakamoto T, Jonas RA, Stock UA et al: Utility and limitations of near-infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass in a piglet model. *Pediatr Res*, 2001, **49**: 770–776.
- 4) Kakihana Y, Kuniyoshi T, Isowaki S et al: Re-evaluation of the reliability of cytochrome oxidase-signal study of cardiopulmonary bypass. *Adv Exp Med Biol*, 2003, **540**: 71–75.
- 5) 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.
- 6) Kakihana Y, Matsunaga A, Tobo K et al: Redox behavior of cytochrome oxidase and neurological prognosis in 66 patients who underwent thoracic aortic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, **21**: 434–439.
- 7) Minami T, Ogawa M, Sugimoto T et al: Hyperoxia of internal jugular venous blood in brain death. *J Neurosurg*, 1973, **39**: 442–447.
- 8) Kytta J, Ohman J, Tanskanen P et al: Extracranial contribution to cerebral oximetry in brain dead patients: a report of six cases. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1999, **11**: 252–254.

Perioperative Cerebral Oxygenation Monitoring by Near-infrared Spectroscopy: Utility of Cerebral Monitoring on the Redox State of Cytochrome Oxidase

Yasuyuki Kakihana,¹ Tomotsugu Yasuda,¹ Toru Imabayashi,¹ Mayumi Nakahara,¹ Hiromi Murayama,¹ Chiharu Kuroki,¹ Tomokazu Orhoyji,¹ Tamotsu Kuniyoshi,² Naoko Okayama,² Akira Matsunaga,² Yuichi Kannmura,² and Mamoru Tamura³

¹Division of Intensive Care Medicine, Kagoshima University Hospital, Kagoshima, Japan

²Department of Anesthesiology & Critical Care Medicine, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima, Japan

³Division of Biophysics, Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University, Hokkaido, Japan

Key words: infrared spectroscopy, cytochrome oxidase, hemoglobin oxygenation, cardiopulmonary bypass, hemodilution

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a cerebral monitoring method that noninvasively and continuously measures cerebral hemoglobin oxygenation and the redox state of cytochrome oxidase (cyt. ox.) using highly tissue-permeable near-infrared light. This technique now has wide clinical application, and its usefulness in the measurement of cerebral hemoglobin oxygenation has been confirmed under global cerebral injury and/or hypoxemic hypoxia. However, the specificity and accuracy of the measurement of the redox state of cyt. ox. remains controversial. We applied NIRS to both animal and clinical investigations. Based on these results, we discuss the significance of the measurement of cerebral hemoglobin oxygenation and cyt. ox. *in vivo* and in clinical medicine. Using our algorithm, cyt. ox. signals are unaffected by hemoglobin signals even when hematocrit values change from 36% to 5% under cardiopulmonary bypass in a dog model; in the clinical study, cyt. ox. during surgery is likely to be a good (though not perfect) predictor of postoperative cerebral outcome. NIRS appears to be a promising technology, but additional investigations are required to establish its clinical efficacy and justify its routine use during the operative and perioperative periods. (J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 147–152)

Online publication July 24, 2009

脈管学 Vol. 49, 2009