

学位論文題名

近赤外分光法による脳虚血のモニタリング

学位論文内容の要旨

【目的】近赤外光が良好な生体透過性とhemoglobin (Hb), cytochrome oxidase (Cyt. ox.)に対する特有の吸収曲線を有することから、近赤外分光法は非侵襲的に脳内の酸素化状態を測定できる方法として注目されている。特にCyt. ox.はミトコンドリア内に存在する電子伝達系の末端に存在する酵素であり、生体内に取り込まれた酸素の約90%を消費し、酸化リン酸化にきわめて重要な役割を演じている。その酸素親和性はきわめて高く、細胞内のcritical hypoxiaの出現をきわめて鋭敏に示す生体内指標として考えられている。しかしながら、過去の検討の多くは低酸素状態における検討が主体であり、脳神経外科領域においては、より多くの機会に遭遇する脳虚血時の近赤外分光法の挙動に関する報告はきわめて少なく、脳波やエネルギー代謝両者と比較した報告は皆無である。したがって、今回、われわれは、まず第一に脳虚血モデルを用いて虚血時、および、再灌流におけるCyt. ox.の酸化-還元レベルと自発脳波、細胞エネルギー状態の変化を測定して、これらを比較することにより、脳虚血における本法の有用性について検討した。さらに、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy, CEA)中に応用して、頸動脈遮断時の近赤外分光モニタリングおよび体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential, SEP)を測定し、その臨床的有用性も併せて検討した。

【方法】(1) 砂ネズミ脳虚血モデル(両側頸動脈閉塞)において、700, 730, 750, 805 nmの4波長の近赤外光を頭蓋冠に固定したファイバを通して大腦に照射し、その反射光を別のファイバから取り込み、近赤外分光光度計に導いた。各波長の吸光度の変化から連立方程式により酸化型、脱酸素型、総Hbの濃度変化([oxy-Hb], [deoxy-Hb], [total Hb])とCyt. ox.の酸化還元状態の変化を計算して求めた。同時に、脳波、大腦皮質ATP, ADP, AMPの変化を測定した。脳波は両側頭頂部から導出し、高エネルギーリン酸の測定はmicrowaveにて大腦を固定、摘出したのち、冷凍保存、凍結乾燥を経てHPLC (high performance liquid chromatography)を用いて測定した。

(2) 8例のCEA術中に手術側の前額部に測定用のファイバを固定し、頸動脈遮断時の近赤

外分光の変化を連続的に測定した。(1)と同様のアルゴリズムを用いて[oxy-Hb], [deoxy-Hb], [total Hb]の変化とCyt. ox.の酸化還元状態の変化を測定した。これと同時にSEPを測定した。

【結果】(1)脳虚血により[oxy-Hb], [total Hb]の減少、[deoxy-Hb]の増加が急激に認められた。また、Cyt. ox.も急速に還元され、その変化は脳波の平坦化(平均 約15秒後)と平行していた。しかし、大脳皮質ATPの減少はこれらの変化よりも遅れて虚血30秒後から出現した。虚血中もCyt. ox.は徐々に還元が進行し、5分後の虚血終了時には約90%が還元されていた。以上より、本法は脳虚血出現時には、脳波とともに脳代謝の異常をエネルギー障害の出現よりも迅速に検出することが可能であると考えられた。5分間虚血後の再灌流では、脳波の回復はきわめて遅延し、15分後によりやくslow waveの出現がみられた。これに対して、[oxy-Hb], [deoxy-Hb], [total Hb]の回復とともに、Cyt. ox.の酸化-還元レベルは、ただちに回復し始め約3分後には安静時の状態に回復した。これは大脳皮質ATPの回復とよく相関していた。以上より、本法は虚血後の再灌流においては脳波よりも的確に酸化的リン酸化能の回復を検出することが可能であると考えられた。

(2)頸動脈遮断にともなってSEPのN20 amplitudeの低下をきたした4例では、頸動脈遮断とともに[oxy-Hb], [total Hb]の減少、[deoxy-Hb]の増加がみられ、遮断中にわたって持続した。血流再開により回復した。また、Cyt. ox.も急速に還元され、血流再開とともにただちに安静時の状態に回復した。これに対して、頸動脈遮断によるSEPの変化をほとんど認めなかった4例では、頸動脈遮断にともなって[oxy-Hb], [total Hb]の減少、[deoxy-Hb]の増加がみられたが、遮断中に徐々に安静時の状態に回復し、良好な側副血行路の存在を示唆した。Cyt. ox.の酸化還元状態の変化はみられなかった。このように、Cyt. ox.の還元は迅速に脳酸素代謝の障害を示す指標として有用であると考えられた。

【結語】近赤外分光法は非侵襲的に脳内のHbの酸素化状態やCyt. ox.の酸化還元状態を測定することが可能であり、脳虚血にも応用できることが判明した。特にCyt. ox.の酸化還元状態を監視することにより、細胞エネルギー状態の悪化よりも先行して脳内の低酸素状態を検出することが可能であり、今後、数多くの臨床応用が期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 長 嶋 和 郎

学 位 論 文 題 名

近赤外分光法による脳虚血のモニタリング

【目的】 近赤外光が良好な生体透過性とhemoglobin (Hb), cytochrome oxidase (Cyt. ox.)に対する特有の吸収曲線を有することから、近赤外分光法は非侵襲的に脳内の酸素化状態を測定できる方法として注目されている。特にCyt. ox.はミトコンドリア内に存在する電子伝達系の末端に存在する酵素であり、生体内に取り込まれた酸素の約90%を消費し、酸化のリン酸化にきわめて重要な役割を演じている。その酸素親和性はきわめて高く、細胞内のcritical hypoxiaの出現をきわめて鋭敏に示す生体内指標として考えられている。しかしながら、過去の検討の多くは低酸素状態における検討が主体であり、脳神経外科領域においては、より多くの機会に遭遇する脳虚血時の近赤外分光モニタリングの挙動に関する報告はきわめて少なく、脳波やエネルギー代謝両者と比較した報告は皆無である。したがって、今回、まず第一に脳虚血モデルを用いて虚血時、および、再灌流におけるCyt. ox.の酸化-還元レベルと自発脳波、細胞エネルギー状態の変化を測定して、これらを比較することにより、脳虚血における本法の有用性について検討した。さらに、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy, CEA)中に応用して、頸動脈遮断時の近赤外分光モニタリングおよび体性感覚誘発電位(SEP)を測定し、その臨床的有用性も併せて検討した。

【方法】 (1) 砂ネズミ脳虚血モデル(両側頸動脈閉塞)において、700, 730, 750, 805 nmの4波長の近赤外光を頭蓋冠に固定したファイバを通して大腦に照射し、その反射光を別のファイバから取り込み、近赤外分光光度計に導いた。各波長の吸光度の変化から連立方程式により酸化型、脱酸素型、総Hbの濃度変化([oxy-Hb], [deoxy-Hb], [total Hb])とCyt. ox.の酸化還元状態の変化を計算して求めた。同時に、脳波、大腦皮質ATP, ADP, AMPの変化を測定した。脳波は両側頭頂部から導出し、高エネルギーリン酸の測定はmicrowaveにて大腦を固定、摘出したのち、HPLCを用いて測定した。

(2) 8例のCEA術中に手術側の前額部に測定用のファイバを固定し、頸動脈遮断時の近赤

外分光の変化を連続的に測定した。(1)と同様に[oxy-Hb], [deoxy-Hb], [total Hb]の変化とCyt. ox.の酸化還元状態の変化を測定した。これと同時にSEPを測定した。

【結果】(1) 脳虚血により[oxy-Hb], [total Hb]の減少、[deoxy-Hb]の増加が急激に認められた。また、Cyt. ox.も急速に還元され、その変化は脳波の平坦化(平均 約15秒)と平行していた。しかし、大脳皮質ATPの減少はこれらの変化よりも遅れて虚血30秒後から出現した。虚血中もCyt. ox.は徐々に還元が進行し、5分後の虚血終了時には約90%が還元されていた。以上より、本法は脳虚血出現時には、脳波とともに脳代謝の異常をエネルギー障害の出現よりも迅速に検出することが可能であった。5分間虚血後の再灌流では、脳波の回復はきわめて遅延し、15分後によりやくslow waveの出現がみられた。これに対して、[oxy-Hb], [deoxy-Hb], [total Hb]の回復とともに、Cyt. ox.の酸化-還元レベルは、ただちに回復し始め約3分後には安静時の状態に回復した。これは大脳皮質ATPの回復とよく関連していた。以上より、本法は虚血後の再灌流においては脳波よりも的確に酸化的リン酸化能の回復を検出することが可能であった。

(2) 頸動脈遮断にともなってSEPの悪化をきたした4例では、頸動脈遮断とともに[oxy-Hb], [total Hb]の減少、[deoxy-Hb]の増加がみられ、遮断中にわたって持続した。血流再開により回復した。また、Cyt. ox.も急速に還元され、血流再開とともにただちに安静時の状態に回復した。これに対して、頸動脈遮断によるSEPの変化をほとんど認めなかった4例では、頸動脈遮断にともなって[oxy-Hb], [total Hb]の減少、[deoxy-Hb]の増加がみられたが、遮断中に徐々に安静時の状態に回復し、良好な側副血行路の存在を示唆した。Cyt. ox.の酸化還元状態の変化はみられなかった。

【結語】近赤外分光法は非侵襲的に脳内のHbの酸素化状態やCyt. ox.の酸化還元状態を測定することが可能であり、脳虚血にも応用できることが判明した。特にCyt. ox.の酸化還元状態を監視することにより、細胞エネルギー状態の悪化よりも先行して脳内の低酸素状態を検出することが可能で、今後、数多くの臨床応用が期待される。