

44001653

近赤外光を用いた先天性心疾患児の 脳血行動態の研究

(課題番号：07670831)

平成7年度～平成8年度科学研究費補助金 (基盤研究C(2))

研究成果報告書



平成9年3月

研究代表者

岡 隆治
(旭川医科大学医学部講師)

は し が き

脳に関係した非観血的なモニタリング装置としては、脳波計、超音波ドプラー診断装置などがあるが、いずれも長時間のモニタリングを行うことは困難である。近年、近赤外光を利用して非観血的に脳内の局所酸素飽和度を測定する装置が開発され臨床的に応用することが可能になった。

本研究では先天性心疾患児の心臓カテーテル検査時、体外循環下での開心術時を中心に、またペースメーカー治療を必要とする患者での脈拍と脳内酸素飽和度の関係、チアノーゼ型心奇形の患者で多血症が脳の血行動態に及ぼす影響などについての研究を進めた。

本研究において得られた知見から、非観血的脳内局所酸素飽和度の測定は様々な状況下での脳の血行動態の変化を迅速に捉えることが可能であり、今後有用な脳モニタリング装置として応用できると考えられた。

研 究 組 織

研究代表者：岡 隆治 (旭川医科大学医学部講師)
研究分担者：梶野浩樹 (同 医員)
 : 梶野真弓 (同 医員)
 : 津田尚也 (同 医員)

研究経費

平成7年度 900 千円

平成8年度 600 千円

計 1,500 千円

研 究 発 表

ア. 学会誌等出版物

岡 隆治、境野環樹、梶野浩樹、藤保洋明、津田尚也、
梶野真弓、
近赤外線を使用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置の先天性心
疾患児に対する臨床的応用と有用性について
日本小児科学会雑誌投稿中

イ. 口頭発表

岡 隆治、境野環樹、梶野浩樹、藤保洋明、津田尚也
近赤外線を使用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置の臨床的
応用と有用性について
第30回日本小児循環器学会総会（横浜）
平成6年7月

岡 隆治、梶野浩樹、梶野真弓、津田尚也、藤保洋明
小児期のペースメーカー治療例の臨床的検討
第27回北海道小児循環器研究会（札幌）
平成8年11月

研 究 成 果

近赤外線を使用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置の先天性心疾患児に対する臨床的応用と有用性について

旭川医科大学小児科学教室

岡 隆治、境野環樹、梶野浩樹、藤保洋明、津田尚也、梶野真弓

要旨

近赤外線を利用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置を用いて心臓カテーテル造影検査時や体外循環時のモニタリングを施行しその有用性について検討した。

脳内酸素飽和度はチアノーゼ型心疾患では明らかに低値を示した。その値は内頸静脈血の酸素飽和度(SjO₂)と相関を示したが、上大静脈血の酸素飽和度(SsvcO₂)および年齢とは相関を示さなかった。体外循環時では、電気メス使用時は測定値が大きく変動したが、人工心肺開始や大動脈遮断に伴う血行動態の変化を即座に反映して変動した。

近赤外線を利用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置は、使用操作が簡単で、即座に使用することが可能である。血行動態の変化に迅速に反応し局所の脳内酸素飽和度を表示するため、今後脳に関係したモニタリング装置としての利用価値が高いと考えられた。

緒言

脳に関係した非観血的なモニタリング装置としては脳波計や、超音波ドプラー診断装置などがあるが、いずれも長時間のモニタリングを行うには困難である。しかし近年、近赤外線を利用して非観血的に頭蓋内の局所脳酸素飽和度を測定する装置が開発され臨床的に応用され始めている。心臓カテーテル造影検査時や開心術に伴う体外循環時に近赤外線を使用した局所脳内酸素飽和度測定装置を用いてモニタリングを施行しその有用性について検討した。

対象と方法

患者計32例を次の3群に分けて検討した。I群：旭川医科大学小児科で経過観察中の非チアノーゼ型心疾患、川崎病、心電図異常などの症例18例（男：女=5：13）、中央値6歳11か月（6か月～18歳3か月）、平均体重23.8kgで18例中14例は心カテ時、4例は外来受診時に測定した。

II群：チアノーゼ型心疾患を有する症例8例（男：女=6：2）、中央値1歳5か月（11か月～2歳0か月、平均体重8.3kg。平均Hb値は16.5g/dl(15.7～17.2g/dl) 8例の動脈血酸素飽和度は平均74.4%（62.5～84.5%）であり、8例中7例は心カテ時に検査した。

I,II群の心臓カテーテル検査時の鎮静及び麻酔は、3歳未満の14例はSecobarbital sodium, Hydroxyzine による前投薬使用下で1% Lidocaine-hydrochloride-E 0.75mg/kgを用いて仙骨硬膜外麻酔下で施行した。

3歳以上の8例にはHydroxyzine, Chlorpromazine, Pethidine-hydrochlorideのカクテル麻酔とし、1% Lidocaine hydro-chlorideの局所麻酔で施行した。

III群：体外循環施行例6例（心房中隔欠損2例、心室中隔欠損2例、不完全型房室中隔欠

損兼僧帽弁閉鎖不全1例、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全1例)である。

脳内局所酸素飽和度(以下 rSO_2 と略す)の測定は、Somanetics INVOS 3100型・脳内酸素飽和度測定装置を使用した。右前額部にセンサーを固定し連続的に測定した。

結果

(1) rSO_2 と年齢との関係

図1に示すごとく非チアノーゼ型心疾患患者18人について検討すると、 rSO_2 と年齢との間には有意の相関を認めなかった。チアノーゼ型心疾患患者は、対象が乳児期および1歳代が多いことと心奇形の形態が様々であるため検討しなかった。

(2) rSO_2 と左右の関係(図2)

左右差が無いかどうかを検討するため、プローブを左右の前額部に装着して rSO_2 を測定した。同時測定ではなく右前額部にて測定を開始し、 rSO_2 の値がほぼ定常状態になったところで左前額部にプローブを装着し直した測定値である。左右の値に良好な相関を認めた。

(3) チアノーゼ型心疾患と非チアノーゼ型心疾患での測定結果を図3に示す。血行動態が安定しているときの値である。チアノーゼ型心疾患患者では低酸素血症に応じて rSO_2 値も 52.8 ± 7.34 (44~65%、中央値50%)と低値を示した。一方非チアノーゼ型心疾患では、 $61.0 \pm 10.7\%$ (53~80%、中央値67%)と有意に高値であった。非チアノーゼ群の中で rSO_2 が65%未満と低値を示す患者が8例あり、このうち2例(25%)では心臓カテーテル検査終了後に頭痛や悪心、嘔吐を訴えた。チアノーゼ型心疾患群では検査後にこのような症状を呈した患者はいなかった。前投薬の違いによる影響などが考えられた。

(4) rSO_2 と上大静脈酸素飽和度($S_{svc}O_2$)および内頸静脈酸素飽和度(S_{jO_2})との関係

図4と5に示す様に rSO_2 と $S_{svc}O_2$ の間には有意の相関がなかったが、 S_{jO_2} の間には相関を認めた。

(5) 先天性心奇形の心内修復術のために人工心肺下で手術を施行された6例について手術中に rSO_2 のモニタリングを施行した。

表1に体外循環施行例の rSO_2 の変化を示す。多くの患者では人工心肺開始とともに rSO_2 は上昇し、大動脈遮断にて緩徐に低下する傾向を示した。大動脈遮断解除後は再び上昇傾向を認めた。図6、7にその中の2例についての経時的変化を示した。

図8に10歳女児のEisenmenger症候群の症例における心臓カテーテル検査時の rSO_2 の推移を示す。パルスオキシメーターでの酸素飽和度の推移と同様の変化を示し、酸素負荷にて速やかに反応し脳内酸素飽和度も上昇していることがわかる。酸素吸入によって肺血管抵抗の低下が生じ、心室間での左右短絡が増えたことで PaO_2 の上昇が生じたことを反映していると考えられた。血圧の緩徐な低下も左右短絡の増加の反映と考えられ、心拍数の低下は低酸素血症の改善に伴うと考えられた。こうした血行動態の変化に対応して rSO_2 値は迅速に反応していると考えられた。

考察

近赤外光を応用した脳内酸素供給と血行動態のモニタリングは近年注目を集めている。近赤外分光法は1977年Jobsis¹⁾によって初めて紹介されて以来、新しい非観血的脳内酸素飽和度の計測法として注目され開発が進められた。これまで基礎的、臨床的には田村ら²⁾、星ら³⁾、戸荻ら⁴⁾の報告があるが、これまで脳内酸素飽和度を定量的に表示する装置が開発されていなかった。今回われわれが用いたINVOS-3100は脳内酸素飽和度を定量的に表示し、その反応も速やかであり、臨床的に有用なモニタリング装置であると考えられた。

この装置の原理についてはMcCormicら⁵⁾の論文に詳しく記載されている。

この装置での rSO_2 は頭皮から2.5cmの深さの脳組織の酸素飽和度を測定し、脳の深部血管床を観察していると考えられている。この部位では動脈と静脈の混在下で測定していることになるが、脳深部血管床では静脈系が70-80%を占めるとされており⁶⁾主に静脈系の rSO_2 を測定していることになる。今回図1に示すように年齢と rSO_2 の相関はなかったが、低年齢群ではやや低い傾向を認めた。これは低年齢群でより深部の静脈系の rSO_2 を測定している可能性が考えられた。 rSO_2 と SjO_2 が相関していたことは、このことを支持する結果であった。

米山ら⁷⁾によれば、 rSO_2 は加齢とともに減少するとされているが今回の検討では少なくとも小児期においては加齢に伴う rSO_2 の減少傾向は認めなかった。

非チアノーゼ型心疾患患者で心カテーテル検査中 rSO_2 が65%以下の値を示した患者の25%に検査後、悪心・嘔吐を示す患者を認めた。その原因としては、Pethidine-HClなどの麻酔剤による影響で血圧がやや低めになり、脳内酸素飽和度が低値となっていたことが考えられた。

脳では体血圧がある程度変動しても一定の血流が保たれるようなAutoregulationがなされ、正常では平均動脈圧が60-150mmHgの範囲で脳血流はほぼ一定に保たれるとされる⁸⁾。一方開心術では通常25-30℃の低体温下で手術が施行され、様々な非生理的状況が生じる。これまで人工心肺下での脳血流についての測定は困難であり、低温下での酸塩基平衡や血圧のコントロールが人工心肺中の脳血流にどのように影響するかについての一定の見解はなかった。Revesらは⁹⁾温度、麻酔深度、脳酸素消費量、 $PaCO_2$ は人工心肺中の脳血流に影響するが灌流量や灌流圧はそれぞれ1.6l/min/m²および30mmHg以上であれば影響がないと報告している。Kernらは¹⁰⁾ 133Xeを用いたXenon clearanceを用いて26-29℃の中程度低体温下での人工心肺では従来のpump flow rateの減少が35-40%であれば脳血流と脳酸素消費量は変化しないことを示した。一方Greeleyらは¹¹⁾、22℃以下の超低体温体外循環下での乳児、小児の開心術では脳血流は灌流量と灌流圧に規定されると報告している。

近赤外光を用いた人工心肺下での脳内 rSO_2 の変化は連続的記録が可能であり、体外循環中の灌流量、灌流圧、温度、pH、 $PaCO_2$ 、麻酔深度などがどのように rSO_2 に影響を与えるかを知ることにより、脳細胞に対する影響を知ることが可能にした¹²⁾。今回の検討では体外循環開始後に rSO_2 は上昇し、これは脳血流量の増加に基づくものと考えられた。大動脈遮断後は rSO_2 は緩徐に低下したがこれは灌流量の減少と、体温の下降に伴う影響などが考えられた。低体温体外循環中の酸塩基平衡のコントロール法には低温の血液サンプルをその温度に補正して測定するpH-stat法と低温サンプルを温度補正せずに37℃で測定するalpha-stat法がある。前者は血中 CO_2 で脳血管を拡張し脳血流を十分に維持しようとする考えであり、後者は脳血流のautoregulationを温存し不必要な脳血流を削減し、さらに微小血栓を減らそうとするものである。我々の施設では低体温体外循環中のpH調節についてはpH-stat法にて施行しているが、術中の rSO_2 の大きな変動はなかった。

今後更に人工心肺管理下での適切な脳灌流量の指標などに近赤外光を利用したモニタリングが応用できると考えられる。また今後プローブが小型化すれば新生時期の呼吸、循環管理上も有用なモニタリング装置として利用できると考えられた。

(本研究の一部は文部省科学研究費一般研究(C)近赤外光を用いた先天性心疾患児の脳血

行動態の研究によるものである)。

稿を終えるにあたり御校閲頂きました奥野晃正教授に深謝致します。

本論分の要旨は第30回日本小児循環器学会総会(平成6年7月、横浜市)にて発表した。

文献

- 1) Jobsis FF. Non invasive, infrared monitoring cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198 : 1264-1267.
- 2) 田村 守 他. 無侵襲的手法による代謝研究—近赤外分光法による生体計測. *代謝* 1986; 23: 81-89.
- 3) 星 詳子、田村 守. 近赤外分光法—小児科領域における有用性と問題点について. *日児誌* 1991; 95:2160-2166.
- 4) 戸苅 創 他. 未熟児の非侵襲的脳血流モニタリング. *医学のあゆみ*. 1986; 137: 447-448.
- 5) McCormick PW, Stewart M, Goetting MG et al. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 1991; 19: 89-97
- 6) Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF et al. Arterial and cerebral venous blood. Arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942; 144: 325-332
- 7) 米山公啓、高津竜太郎、明石のぞみ、他
近赤外線を使用した非観血的局所脳酸素飽和濃度測定装置の基礎的検討
医器学 1993; 63:417-420
- 8) Murkin JM, Farran JK, Tweed WA et al. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass. The influence of PaCO₂. *Anesth Analg* 1987; 66: 825-832.
- 9) Reves JG, Greeley WJ. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass, Some new answers to old questions. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 752-754.
- 10) Kern FH, Ungerleider RM, Reves JG et al. Effect of altering pump flow rate on cerebral flow and metabolism in infants and children. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1366-1372.

- 11) Greeley WJ, Ungerleider RM, Smith LR et al.
The effects of deep hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children.
J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:737-745.
- 12) Fallon P, Robert I, Kirkham FJ et al.
Cerebral hemodynamics during cardiopulmonary bypass in children using near-infrared spectroscopy.
Ann Thorac Surg 1993;56:1473-1477.

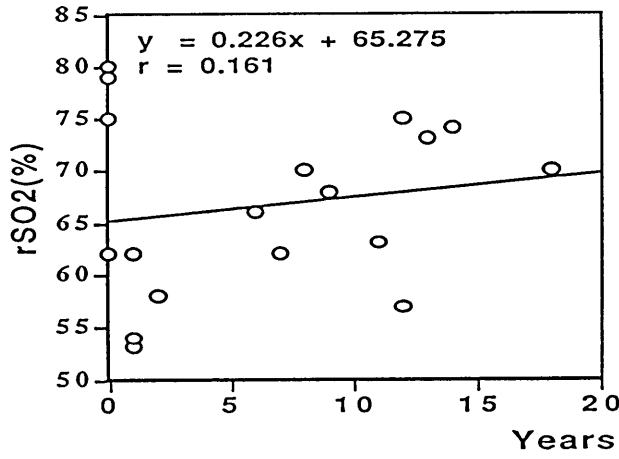


図 1 : rSO₂と年齢の関係

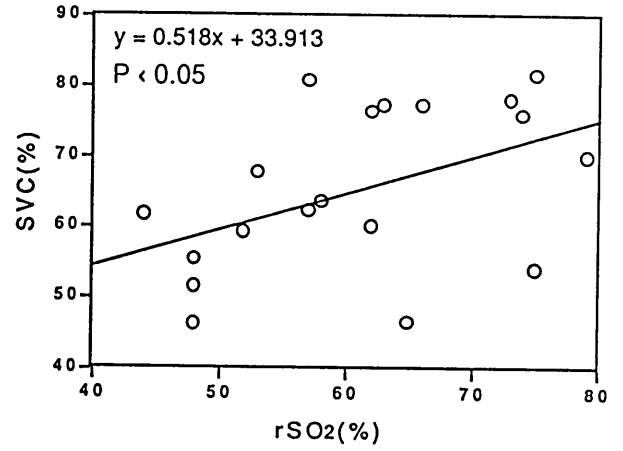


図 4 : rSO₂とSsvcO₂の関係

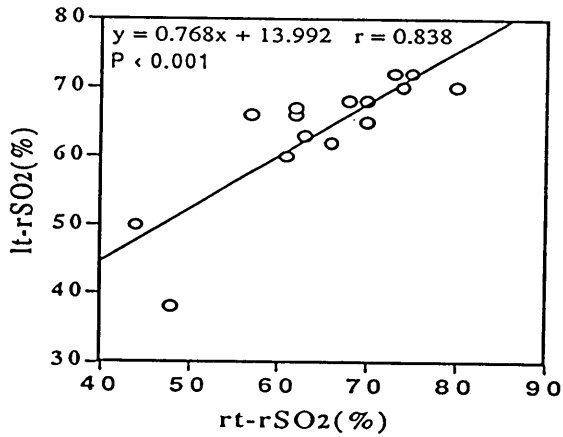


図 2 : rSO₂と左右の相関

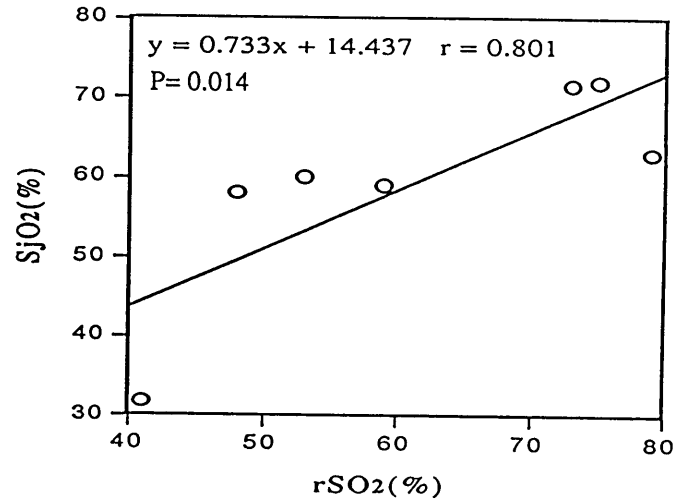


図 5 : rSO₂とSjSO₂の関係

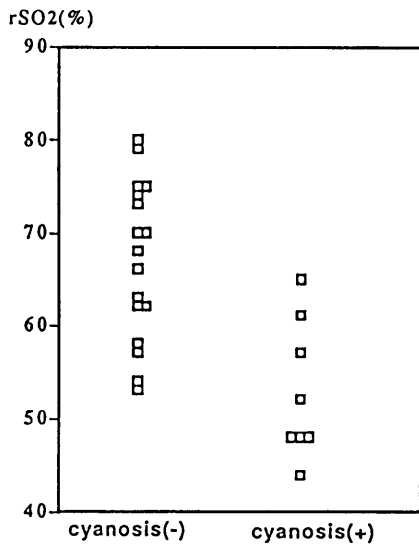


図 3 : チアノーゼの有無とrSO₂

表 1 : 体外循環施行例のrSO₂の変化

年齢	性別	診断名	心肺開始前のrSO ₂	心肺開始後	大動脈遮断後	大動脈遮断解除後	人工心肺停止後
1 6y	男	ASD	55-60 %	54-63 %	49-52 %	46-57 %	57-58 %
2 2y3m	女	ASD	64-66	69-80	72-83	64-74	66-72
3 1y	男	VSD	58-69	41-52	55-78	65-76	70-74
4 9m	女	VSD+ASD	64-75	68-84	57-89	61-74	
5 3y	女	PAVC+MR	46-58	51-59	55-58	50-55	58-62
6 18y	男	ASR	70-83	67-85	67-77	71-78	63-80

ASD : 心房中隔欠損、VSD : 心室中隔欠損、PAVC : 一次口欠損、MR : 僧帽弁閉鎖不全、ASR : 大動脈弁狭窄兼閉鎖不全

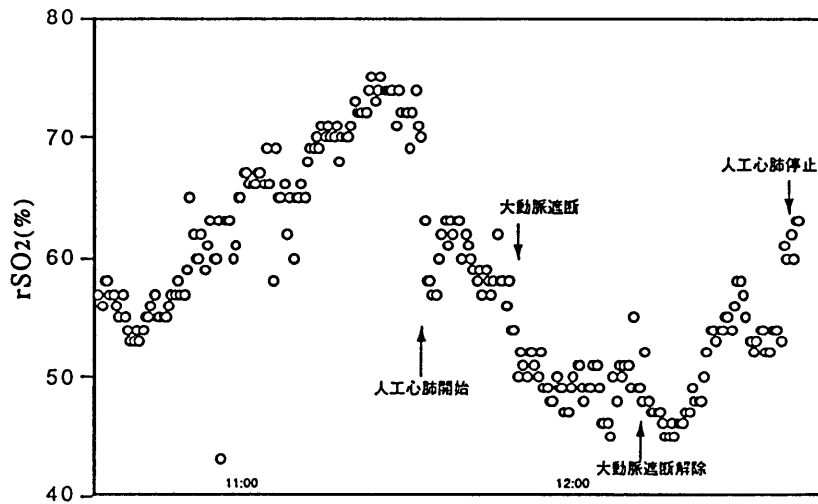


図6：6歳男児、心房中隔欠損症例の手術中のrSO₂の変化

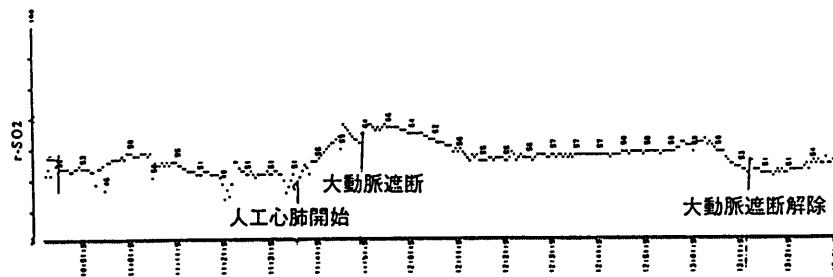


図7：3歳女児、不完全型房室中隔欠損兼僧帽弁閉鎖不全

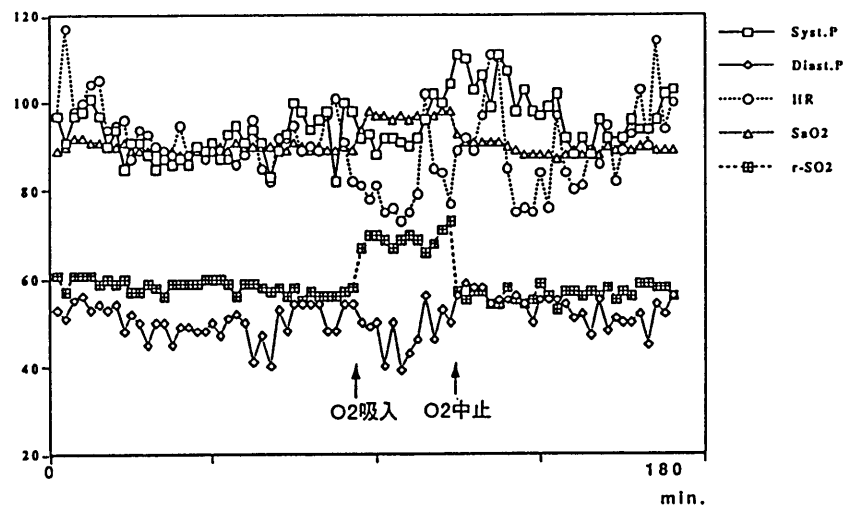


図8：14歳女児 (VSD + PH) 心臓カテーテル検査時の各パラメーターの推移

近赤外線を利用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置を用いて心臓カテーテル検査時や体外循環時のモニタリングを施行し先天性心疾患児の脳内血行動態について更に追加検討した。またペースメーカー挿入患者でのペーシング時と非ペーシング時の rSO_2 、多血症患者での瀉血前後での rSO_2 の変化、運動負荷中の rSO_2 の変動についてもそれぞれ検討した。対象と方法：患者計44例を次の3群に分けて検討した。

I群：非チアノーゼ型心疾患、川崎病、心電図異常などの症例28例、平均年齢5歳10か月、平均体重22.1kg。II群：チアノーゼ型心疾患を有する症例7例、平均年齢1歳4か月、平均体重8.7kg。III群：体外循環施行例9例。

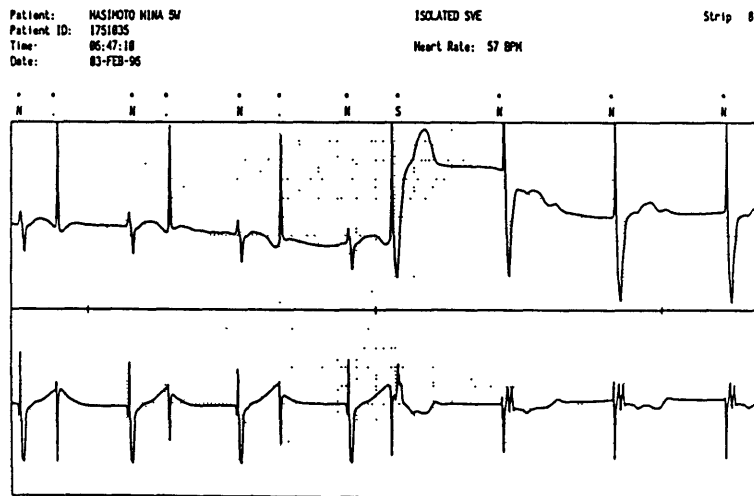
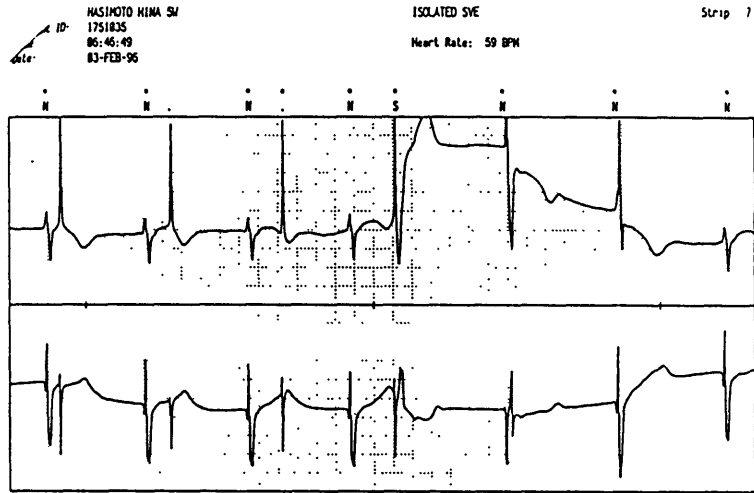
脳内局所酸素飽和度（以下 rSO_2 と略す）の測定はSomanetics INVOS 3100型・脳内酸素飽和度測定装置を使用した。右前額部にセンサーを固定し連続的に測定した。

結果：

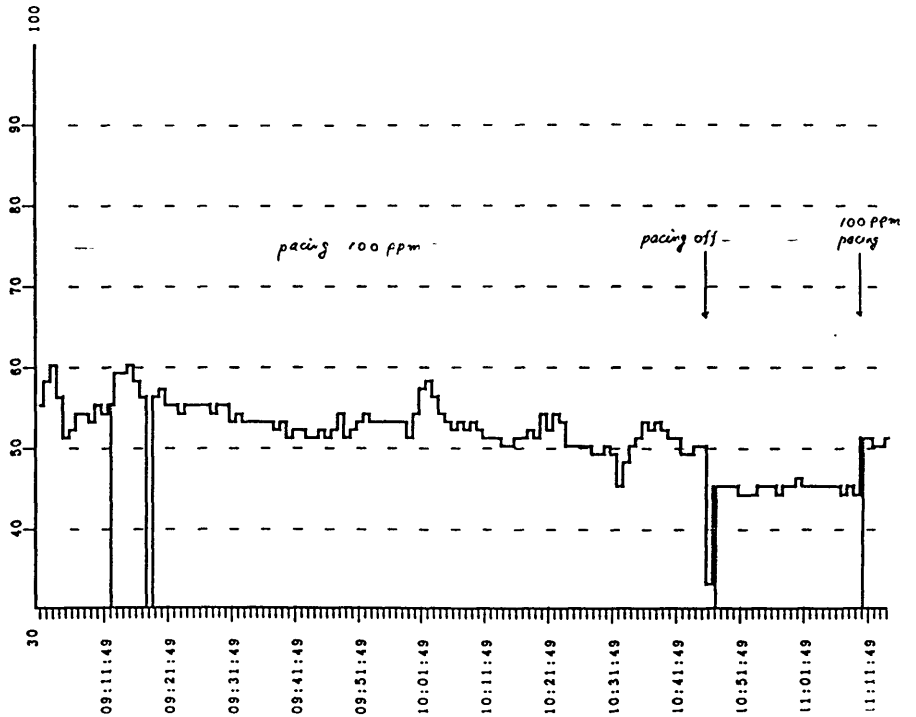
- (1) rSO_2 と年齢との関係：非チアノーゼ型心疾患患者28人について検討すると、 rSO_2 と年齢との間には有意の相関を認めなかった。
- (2) rSO_2 と左右の関係：左右の値に良好な相関を認めた。
- (3) rSO_2 の値は非チアノーゼ型心疾患では $65.7 \pm 6.85\%$ 、チアノーゼ型心疾患では $51.7 \pm 7.13\%$ と非チアノーゼ型心疾患で有意に高値を示した。
- (4) rSO_2 と上大静脈酸素飽和度($S_{svc}O_2$)および内頸静脈酸素飽和度($S_{j}O_2$)との関係では、 rSO_2 と $S_{svc}O_2$ の間には有意の相関がなかったが、 $S_{j}O_2$ との間には相関を認めた。
- (5) 先天性心奇形の心内修復術のために人工心肺下で手術を施行された9例について手術中に rSO_2 のモニタリングを施行した。多くの患者では人工心肺開始とともに rSO_2 は上昇し、大動脈遮断にて緩徐に低下する傾向を示した。大動脈遮断解除後は再び上昇傾向を認めた。しかし個人間でのばらつきも認められた。
- (6) 3歳7か月女児の完全型房室中隔欠損術後の洞不全症候群でペースメーカー植え込み例のカテーテル検査中、ペーシング停止時 rSO_2 45-46%から100PPMでのペーシングで rSO_2 は55%まで上昇した。
- (7) 17歳6か月の無脾症候群で完全型房室中隔欠損、肺動脈閉鎖、高度の房室弁逆流、右室型単心室、心不全のため心内修復術が施行できない症例である。多血症の進行のため、多発性の微小脳梗塞を認め、反復性の頭痛を呈していた。この症例ではヘマトクリット値70.3%のため410ml瀉血し500mlのプラズマプロテインフラクション液を輸液しヘマトクリット値64.4%まで減少した。この治療により脳内 rSO_2 値は15-16%から33-34%まで上昇した。脳内酸素飽和度の測定は脳内血行動態の評価の上で有用なモニタリングであった。
- (8) トレッドミル多段階運動負荷中の rSO_2 値は、変動が大きくその評価には症例の積み重ねが必要と考えられた。

近赤外線を利用した非観血的脳内酸素飽和度測定装置は、使用操作が簡単で、即座に使用することが可能である。血行動態の変化に迅速に反応し局所の脳内酸素飽和度を表示するため、今後脳の血行動態を評価するモニタリング装置としての利用価値が高いと考えられた。

3歳7か月女児(AVSD,SSS,AVB)



09/18/96 - 11:54:32
 LOWER ALARM = 35
 SENSOR ID = 256024761
 UPPER ALARM = 90
 START TIME = 09:01:49
 STORAGE RATE = 1 PER MINUTE



新生児期の呼吸障害や心奇形に伴う低酸素血症が脳の血行動態に及ぼす影響については現在、超音波ドップラー法での血流の評価が中心である。今後脳内局所酸素飽和度測定による脳内血行動態の評価を組み合わせることができれば、循環動態の管理の上で極めて有用であると考えられる。しかし現在の装置ではプローブセンサーが大きく新生児・未熟児への応用には限界がある。今後、より小さなセンサーの開発が望まれる。

おわりに

先天性心疾患児の脳内局所酸素飽和度を種々の状況下で測定し、脳内血行動態について検討を加えた。脳組織の酸素化状態を非侵襲的に測定できることは中枢神経系の障害を予防する上で極めて重要であり、脳内局所酸素飽和度のモニタリング法は極めて有用と考えられる。今後は新生児・未熟児領域でも使用できるようなプローブの開発や、チトクロームオキシダーゼも同時に測定できるような装置が広く臨床の場で利用できるように検討が必要と考えられる。今回の研究が、この様な将来の研究に対して幾分なりとも貢献できることを期待したい。