

## 弓部大動脈再建時の脳保護に関する実験的研究

— 選択的脳灌流法における適正脳灌流量と電気生理学的脳機能評価法 —

田 中 久 史

札幌医科大学外科学第2講座 (主任 小松作蔵 教授)

### Experimental Studies on Cerebral Protection during Aortic Arch Reconstruction

— Optimal Cerebral Perfusion Flow and Electrophysiological Evaluation of  
Brain Function during Selective Cerebral Perfusion —

Hisashi TANAKA

*Department of Surgery (Section 2), Sapporo Medical College*

*(Chief : Prof. S. KOMATSU)*

**ABSTRACT** . Recently selective cerebral perfusion (SCP) has been established as a very useful method for cerebral protection during aortic arch reconstruction, but many details such as perfusion flow and pressure remain to be defined in order for this technique to be considered safe. It will also be necessary to define the cerebral functions which will serve best as diagnostic criteria for safety during such surgery. This study investigated for the optimal cerebral perfusion flow and evaluated the usefulness of motor evoked potentials (MEP) as a criterion for cerebral function.

Somatosensory evoked potentials (SEP) and MEP were monitored to evaluate cerebral function in 44 adult mongrel dogs. The dogs were subjected to extracorporeal circulation (ECC). SCP was started when the brain temperature had cooled to 25°C using ECC. After a 90-minute period of SCP, the dogs were rewarmed gradually to normal temperature. 34 out of the 44 dogs had been divided into four groups and subjected to the following cerebral perfusion flow rates. Group I (n=9): 100% flow rate, i. e. the imposed perfusion was equal to the physiological flow as determined experimentally; Group II (n=10): 50% flow rate; Group III (n=8): 25% flow rate; Group IV (n=7): 0% flow rate (cerebrocirculatory arrest). In the remaining group (n=10), cerebral tissue blood flow before ECC and during SCP was measured by non-radioactive color-labelled microspheres.

There was no significant difference between the observed changes in SEP and MEP. Cerebral function showed no abnormal findings as assessed by the final SEP and MEP after rewarming in both Groups I and II; these potentials recovered almost completely to the pre-ECC values in all dogs. In Group III, SEP and MEP disappeared in 5 dogs (62.5%). In Group IV, SEP and MEP disappeared in all dogs. The observed cerebral tissue blood flow showed a clear correlation with the cerebral perfusion flow rate.

It was concluded that (1) MEP is a useful monitor for cerebral function during ECC, (2) the safe range of cerebral perfusion flow of SCP under moderate hypothermia is 50-100% of the physiological flow rate, and (3) cerebral tissue blood flow depends on the cerebral perfusion flow.

(Received December 28, 1992 and accepted January 20, 1993)

**Key words :** Aortic arch aneurysm, Cerebral protection, Selective cerebral perfusion, Somatosensory evoked potential, Motor evoked potential.

## 1 緒 言

弓部大動脈瘤に対する手術は、手術侵襲が大きく、手術操作も複雑なことから、いまだに手術手技、補助手段などの点で問題を残している<sup>1,2)</sup>。とくに術中の脳虚血により生ずる脳損傷は最大の合併症として重要視されている。

この予防対策として超低体温下循環停止法(hypothermic circulatory arrest: HCA)<sup>3-6)</sup>、選択的脳灌流法(selective cerebral perfusion: SCP)<sup>1,2,7-10)</sup>、逆行性脳灌流法(retrograde cerebral perfusion: RCP)<sup>11,12)</sup>など補助手段の工夫がなされているが、その安全性に関してはいまだ一定の見解はない。とくにSCPにおいては、時間的制約が少なく、安全性の高い方法であるが、その適切な頭部領域への灌流量(以下脳灌流量とする)についての基礎的データは乏しく、検討の余地を残している。

一方、脳保護の点から、術中脳機能の監視は不可欠である。現在では、脳機能の指標となる電気生理学的方法として、脳波(electroencephalogram: EEG)<sup>13,14)</sup>、体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)<sup>15-18)</sup>、聴性脳幹反応(auditory brainstem response: ABR)<sup>15,17)</sup>などが臨床応用されている。他に電気生理学的方法として、Patton and Amassian<sup>19)</sup>が大脳皮質運動野を刺激し脊髄から電位を導出して以来、脳・脊髄機能の指標として運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)が利用されているが、これに関しては、心臓血管外科領域ではいまだに臨床応用されるに至っていない。

今回著者は、SCPの適正脳灌流量について検討を行い、SCPの安全性を確立することと、脳機能の指標としてのMEPの有用性を検討することを目的に実験を行った。

## 2 実験方法

### 2.1 対象および方法

実験動物として、雑種成犬を予備実験に5頭(体重7.5~15.0 kg, 平均11.2±2.9 kg)、本実験に44頭(体重9.5~18.0 kg, 平均12.5±1.9 kg)の計49頭を使用した。

塩酸ケタミン 15 mg/kg 筋注後、右前肢皮静脈より乳酸カリウム液にて末梢ルートを確認した。臭化パンクロニウム 2 mg を静注後、気管内挿管し、Harvard Respirator (Model 607, Harvard 社)に接続し調節呼吸とした。調節呼吸後、SEP, MEP 測定時の筋電図

混入を防ぐため、臭化パンクロニウム 1 mg を1時間ごとに静注し、また、麻酔深度を一定に保つためフェンタニール 30  $\mu$ g/kg を静注したのち、3  $\mu$ g/kg/時を点滴静注した。なお、予備実験にて、上記の方法で麻酔深度が一定に保たれることを、脳波、心電図、血圧のモニタリングにて確認した。

大腿動脈に 8 Fr. クールナンドカテーテルを挿入し、先端が腹部大動脈に位置するように固定し、四肢には心電図用針電極を刺入し、多用途監視装置(フクダ電子 Co, CS800)に接続して、連続的に動脈圧および心電図をモニターした。動脈圧に関しては、後述する冷却時(36~25°C)、SCP(25°C)、復温時(25~36°C)の平均値を算出し平均血圧とした。

### 2.2 SEP および MEP の導出法 (Fig. 1)

腹臥位にて第2, 第3頸椎を露出し、その間隙より脊髄硬膜外腔に MEP 導出用双極カテーテル型電極(直径 1 mm のテフロン製カテーテルの先端に 1 cm の間隔で、1 mm 幅にプラチナ線を巻きつけたもの、ユニークメディカル社製)を尾側へ向けて約 5 cm 挿入、固定した。ついで、左側頭蓋骨の一部を切除し、予備実験の段階で最も閾値の低い部分を確認し同定した大脳皮質運動野および感覚野を露出し、MEP 刺激用の双極ボール型銀電極を運動野上の硬膜に接触固定した(電極間距離約 2 cm)。また SEP 導出用のボール型銀電極を感覚野上の硬膜に接触固定した。不関電極を左側耳根部に固定し、刺激電極として電極間距離が 2~3 cm の双極針電極を用いて中枢側が(-)となるように右前肢正中神経領域に刺入、固定した。

SEP および MEP の導出記録には、刺激装置、増幅

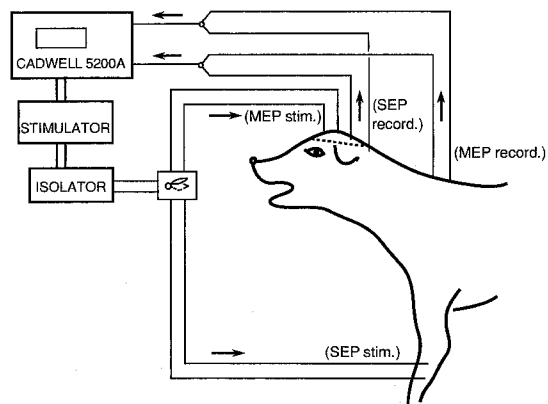


Fig. 1 Experimental set-up for SEP and MEP recording in each dog.

SEP: somatosensory evoked potential  
MEP: motor evoked potential

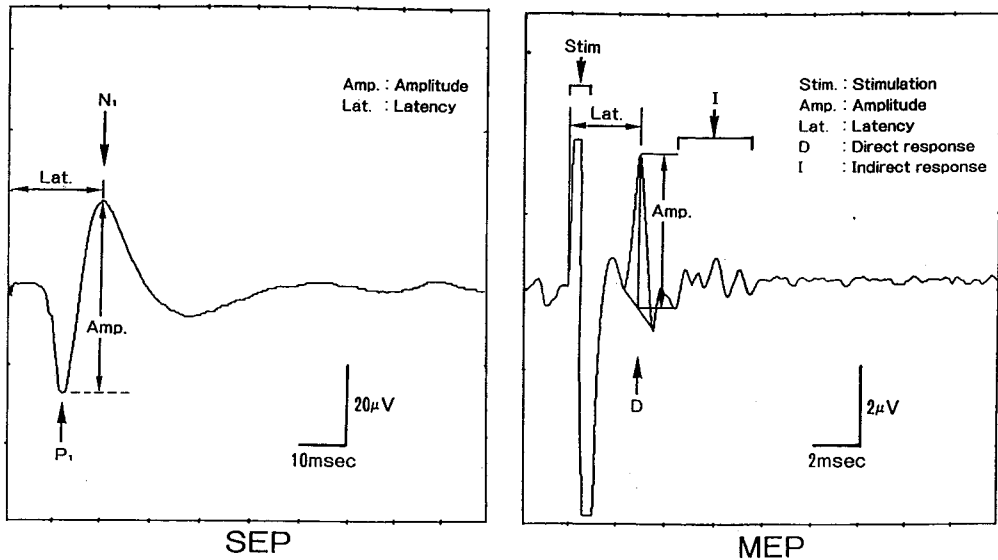


Fig. 2 Illustration of typical SEP and MEP wave form in a normal, anesthetised mongrel dog.  
 SEP: somatosensory evoked potential  
 MEP: motor evoked potential

装置, 平均加算装置, ディスプレーおよびレコーダーが一体となった CA5200A system (Cadwell 社) を使用した. 刺激には, 上記刺激装置に定電流アダプター (3F-46, 日本電気三栄) とアイソレーター (5384, 日本電気三栄) を接続して定電流刺激とし, 刺激モニタリングとして Storage Oscilloscope (VC-6020, 日立) を用いた.

刺激は, SEP, MEP ともに以下の予備実験で確認した Fig. 2 のような波形となるような方法で施行した.

### 2・3 予備実験

SEP および MEP の刺激条件を設定するために, 上述の雑種成犬 5 頭を用いて予備実験を行った.

SEP は, パルス幅 0.2 msec の矩形波電流を毎秒 2 回の頻度で正中神経を刺激し, 50~100 回加算平均することで Fig. 2 のような波形が得られることを確認した. また, 刺激の強さは, 筋弛緩剤の作用が消失したときに上肢の筋収縮が見られる強さとし, 約 5~7 mA であった.

MEP については, 大脳皮質運動野双極刺激 (アンマ針使用, 深さ約 2 mm, 電極間距離約 2 cm) と硬膜外からの双極刺激 (銀ボール型電極使用, 電極間距離約 2 cm) とで同じ波形が得られることを確認した. このときの波形は, 神経線維の直接刺激による反応を表わす第 1 陰性電位 (direct response: D-wave) と, それに続く大脳皮質内でシナプスを介した反応を表わす多

相性の電位 (indirect response: I-wave) からなった (Fig. 2). 刺激は, パルス幅 0.3 msec の矩形波電流を用い, 毎秒 1 回の頻度の単発刺激とし 30~50 回加算平均した. この刺激方法での閾値は, 大脳皮質刺激 (深さ約 2 mm) のときは 0.5~1 mA, 硬膜外刺激のときは 2~3 mA であった. また, 実際の刺激強度を決めるため, 硬膜外刺激を徐々に強くし, D-wave の振幅が一定となる最大上刺激の値を求めたところ, 約 5~7 mA

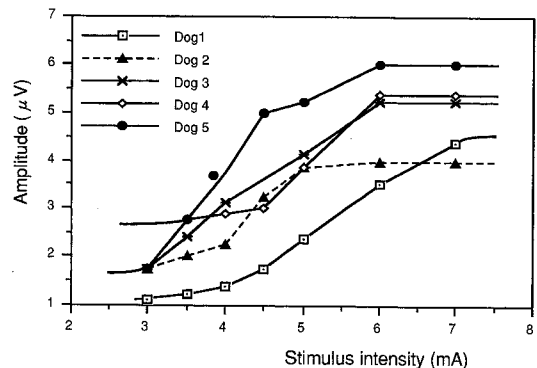


Fig. 3 Relations between the amplitude of direct response and stimulus intensities. The thresholds were 2-3mA respectively. When the stimulus intensity was increased, response amplitude was increased. The amplitude reached the maximum at stimulus intensities of 5-7mA respectively.

であった (Fig. 3). この硬膜外からの最大上刺激方法で Fig. 2 のような波形が得られることを確認した. さらに, D-wave, I-wave を確認するために, 100 Hz で 3~4 秒間刺激し, シナプスを介さない D-wave は変化がないのに対し, シナプスを介する I-wave は振幅が減衰ないしは消失することを観察した<sup>20)</sup>.

#### 2・4 体外循環法 (Fig. 4)

SEP, MEP 測定の準備終了後, 大脳硬膜上にサーミスタープローベ (YSI402J, 泉工医科工業) を挿入, 固定した. その後, 仰臥位とし, 直腸, 食道内にも同様のサーミスタープローベを固定した. 胸骨正中切開後, ヘパリン 2 mg/kg を静注し, 送血カニューレ (10~12 Fr.) を右大腿動脈に挿入し, 脱血カニューレ (28~36 Fr.) を右房に挿入した. 体外循環中の左室および右室を減圧するため, それぞれにベントチューブを挿入した. ついで完全体外循環を約 100 ml/kg/min の流量で開始し, 中心冷却にて脳温が 25°C になった時点で脳灌流用カニューレを弓部大動脈に挿入し, 弓部大動脈の中極側と末梢側を, また, 左右の鎖骨下動脈をも遮断し, 90 分間の SCP を行った. SCP 開始後は, 脳灌流圧測定のため, 総頸動脈にベニューラ針 V-3 を挿入し, 頸動脈圧をモニターした. SCP 中は, 体血圧を 50 mmHg 前後に保つため, 体灌流量を 30~40 ml/kg/min に調節した. SPC 終了後, 完全体外循環にて

脳温 36°C まで復温した. 冷却, 加温は直腸温と脳温の差が 10°C 以上に開かないようにした. 実験中は, 血液ガス, 電解質を経時的に測定し, PaO<sub>2</sub> を 200 mmHg 以上, PaCO<sub>2</sub> を 35~45 mmHg, pH を 7.35~7.45, 血清カリウム値を 3.5~4.5 mEq/l になるように適宜補正した.

人工心には, ローラー型ポンプ (Sarns 社) を, 人工肺には, 膜型人工肺 Capiiox II-20 (テルモ社) を使用した. 人工心肺充填液は, あらかじめ採取したヘパリン加同種新鮮血液, 乳酸加リンゲル液, 20% マンニトール液 7 ml/kg, および 7% 重曹水 40 ml からなり, ヘマトクリット値 25~30% の希釈体外循環とした.

#### 2・5 実験群の分類およびプロトコル (Fig. 5)

脳灌流量により雑種成犬 34 頭を 4 群に分類した. 初めに, 脳灌流量を決定するために, フェンタニール麻酔下, 体外循環開始前に左右の鎖骨下動脈遮断下での腕頭動脈と左鎖骨下動脈起始部の血流量を電磁流量計 (MVF-3200, 日本光電) にて測定した. これら両者の和を脳灌流量の基準流量 (実験的生理的流量: 100% 流量) とし, 脳灌流量により実験群を, I 群: 100% 流量 (n=9), II 群: 50% 流量 (n=10), III 群: 25% 流量 (n=8), IV 群: 0% 流量 (脳循環停止) (n=7) の 4 群に分類した.

SEP および MEP は体外循環開始前よりモニターし, 体外循環開始後, 中心冷却にて脳温が 25°C になった時

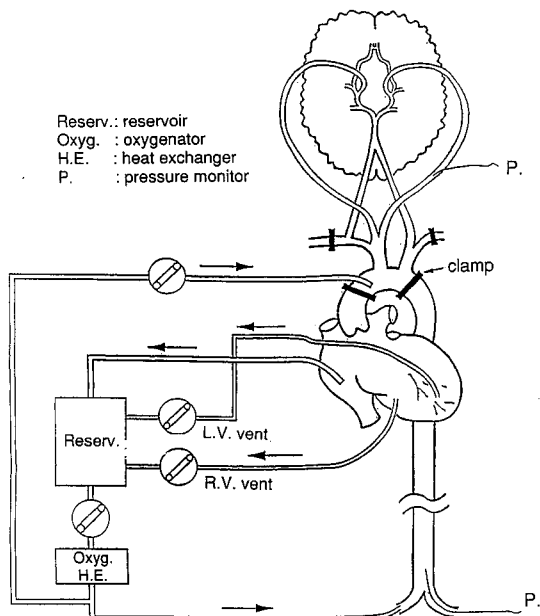
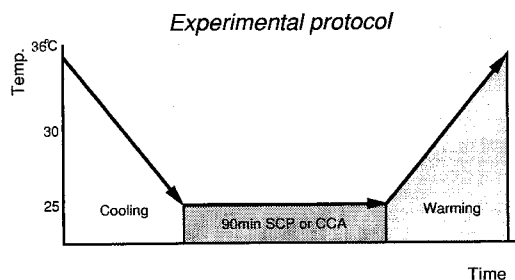


Fig. 4 Schema of the system of cardiopulmonary bypass.



#### Group classification

Group	I (n=9)	II (n=10)	III (n=8)	IV (n=7)
SCP flow	100%	50%	25%	0%(CCA)
Time	90 min			
Brain temp.	25°C			

Fig. 5 Experimental protocol and group classification.

SCP: selective cerebral perfusion  
CCA: cerebrocirculatory arrest

点で SCP を開始した。各群ごとに、各々の流量で 90 分間の SCP を施行した後、完全体外循環にて 36°C まで復温し、SEP、MEP の変化を記録した。各電位は、冷却時は、32.5、30、27.5 および 25°C で、SCP 中は 5~10 分ごとに、復温時は 25、27.5、30、32.5°C および 36°C で測定、解析した。このようにして測定した SEP と MEP の変化を比較検討することにより MEP の脳機能モニターとしての有用性について、また、SEP と MEP により脳機能を評価することで、適正脳灌流量の検討も行った。

## 2.6 脳組織血流量の測定

脳組織血流量の測定には、別の雑種成犬 10 頭を使用し、非放射性の 3 色の colored microsphere (E-Z TRAC 社製) を用いて測定した。測定は、体外循環開始前 (n=7)、SCP 100% 流量時 (n=7)、SCP 50% 流量時 (n=7)、SCP 25% 流量時 (n=7) の 4 群に分けて、1 頭において 2 つあるいは 3 つの群を任意に選択して行った。測定方法は、送血ルートより (体外循環開始前は左房より) 200~300 万個の microsphere (直径 12~15  $\mu\text{m}$ ) を 1 分間で注入し、直ちに頸動脈より輸血ポンプ CYY-BP101, テルモ社) を用いて一定の回収率 Qr (20 ml/min) で基準血液 20 ml を採血した。ついでこの血液中に存在する microsphere の濃度を、採血した血液 (20 ml) を処理し、この中に含まれる microsphere の数を血球計数盤を用いて顕微鏡下にカウントすることにより求め、Cr (個/ml) とした。実験終了後、摘出した脳から計測対象分 (大脳皮質: 前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉) をメスを用いて 3~4 g 切り出し、切片中の濃度を計測し Cm (個/100 g) とした。Cm は摘出した脳を融解し、この中に含まれる microsphere の数を血球計数盤を用いて顕微鏡下にカウントすることにより求めた。そして局所脳血流量 Qm (ml/min/100 g 脳) を以下の公式より算出した<sup>21-24</sup>。

$$Qm = (Cm \times Qr) / Cr$$

## 2.7 波形の解析

SEP は第 1 陰性電位 (N1) の潜時と振幅について、MEP は D-wave の潜時と振幅、および I-wave の有無について解析した。潜時は、刺激から計測すべき電位の頂点までの頂点潜時とした。振幅は、SEP では P1 の頂点から N1 の頂点までとし、MEP では計測すべき D-wave の立ち上がり点と次の陽性電位の頂点とを結んだ線と、D-wave の頂点から垂直に下ろした線との交点までとした (Fig. 2)。各潜時、振幅とも、体外循環開始前の値を対照値 (100%) として百分率で表わした。

## 2.8 統計処理

測定値は、平均値±標準偏差で表わした。経時的変化における有意差の検定には、Wilcoxon Signed-Rank test を用い、同時期の各群間の測定値および脳組織血流量の比較には、Mann-Whitney U test を用いて検定し、危険率 5% 以下を有意差ありとした。

## 3 成績

### 3.1 平均血圧の変化

冷却時 (36~25°C) の平均血圧は、I 群: 82.3±8.5, II 群: 85.4±8.1, III 群: 83.4±5.6, VI 群: 79.2±8.3 mmHg であった。SCP 中 (25°C) は、I 群: 51.7±5.6, II 群: 51.4±6.1, III 群: 53.3±6.4, IV 群: 50.3±3.5 mmHg であった。復温時 (25~36°C) は、I 群: 85.4±6.8, II 群: 86.5±9.8, III 群: 82.0±4.6, IV 群: 83.1±6.4 mmHg であった。冷却、SCP、復温時で各群間に有意差は認められなかった。

### 3.2 直腸温、食道温の変化

直腸温は体外循環法が大動脈派血であったため、冷却、復温時に変化が速く、脳温との差も大きかったが、10°C 以上開くことはなかった。食道温は、脳温とはほぼ並行して変動し、脳温との差も ±3°C 以内であった。

### 3.3 SEP 潜時の変化 (Fig. 6)

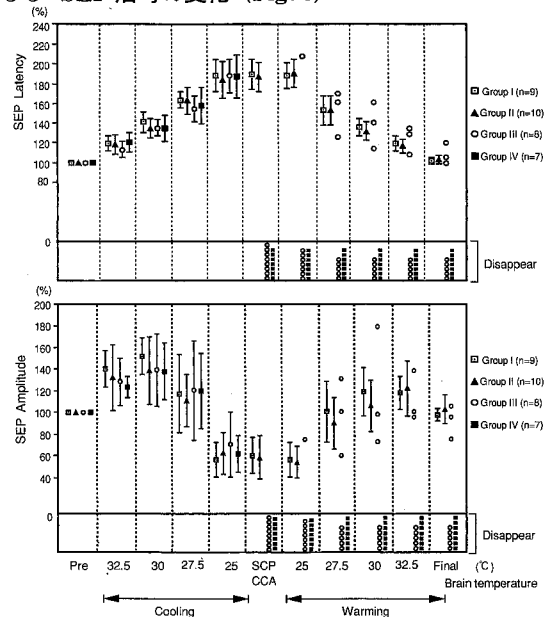


Fig. 6 Changes in SEP latency and amplitude.

There were no differences among the 4 groups during the cooling period. At the final measurement, no abnormal levels of SEP latency of amplitude were found in Groups I and II, but 5 dogs in Group III and all dogs in Group IV showed disappearance of SEP.

Pre: 36°C, Final: 36°C

対照値は、I群：20.2±3.4，II群：21.4±2.6，III群：21.8±2.3，IV群：21.7±2.6 msecであった。冷却時は、各群間で有意差は認められなかった。冷却とともに徐々に延長したが、I，II群ではSCP中も電位が消失することなく測定でき、I群では189.7±15.5%，II群で187.0±15.1%まで延長した。SCP終了後は復温とともに回復し、最終的にI群で101.8±3.5%，II群で102.5±4.2%まで回復した。復温過程でI，II群間に有意差はなく、I，II群とも体外循環開始前の対照値と最終値の間には有意差はなかった。一方、III群は全例、SCP開始後10～30分で電位が消失し、復温時、3頭は電位が回復したが、残る5頭は消失したままであった。IV群においては、SCP開始後5～15分で電位が消失し、全例、復温時も測定不能であった。

### 3.4 SEP 振幅の変化 (Fig. 6)

対照値は、I群：28.8±10.6，II群：36.8±20.7，III群：37.1±15.8，IV群：33.3±10.2  $\mu$ Vであった。潜時よりばらつきが大きかったが、冷却時は各群間で有意差はなかった。冷却とともに30℃前後まで増大したが、その後は徐々に低下した。SCP中は、I群で60.5±16.3%，II群で58.6±20.0%まで低下していたが、復温により冷却時と逆の形で徐々に回復し、最終値は、I群で97.9±6.0%，II群で102.8±16.9%であった。復温過程でI，II群間に有意差はなく、I，II群とも対照値と最終値の間に有意差はなかった。しかし、III群では5頭で、IV群では全例で、SCP中に電位が消失し、復温時も回復せず測定不能であった。

### 3.5 MEP D-wave 潜時の変化 (Fig. 7)

対照値は、I群：2.9±0.4，II群3.0±0.2，III群2.9±0.2，IV群2.9±0.3 msecであった。冷却過程では、各群間で有意差はなかった。各群とも冷却とともに延長し、I，II群では脳温25℃で各々169.9±14.4%，166.2±8.7%であった。SCP中はほとんど変化なく、SCP終了後、復温とともに回復し、最終的にI群で100.1±2.3%，II群で100.6±3.5%まで回復した。復温過程でI，II群間に有意差はなく、I，II群とも対照値と最終値との間に有意差は認められなかった。III群では、25℃で161.5±8.3%まで延長し、SCP中、8頭中3頭はほとんど変化はみられず、復温後、最終的に各々100%近くまで回復した。しかし、残る5頭は、SCP開始後20～40分で電位が消失し、復温後も電位は消失したままであった。IV群では、25℃で161.8±8.4%まで延長し、全例において、SCP開始後10～30分で電位が消失し、復温時も、回復することはなかった。

### 3.6 MEP D-wave 振幅の変化 (Fig. 7)

対照値は、I群：4.7±1.2，II群：4.0±1.5，III群：4.2±1.4，IV群：4.4±1.2  $\mu$ Vであった。潜時よりもばらつきは大きかったが、冷却過程では各群間に有意差は認められなかった。各群とも冷却とともに徐々に増大し、I，II群では脳温25℃で各々128.7±13.3%，136.3±17.7%であった。SCP中はほとんど変化することなく、SCP終了後、復温とともに徐々に回復し、最終的にI群で100.8±3.9%，II群で102.1±5.2%まで回復した。復温過程でI，II群間に有意差はなく、I，II群とも対照値と最終値の間に有意差はなかった。一方、III群では25℃で129.7±11.4%まで増大し、SCP中、8頭中3頭はほとんど変化がなかったが、残る5頭は電位が消失し、復温時も回復せず測定不能であった。IV群では、25℃で134.1±11.0%まで増大したが、SCP中に全例電位が消失し、復温時も回復しなかった。

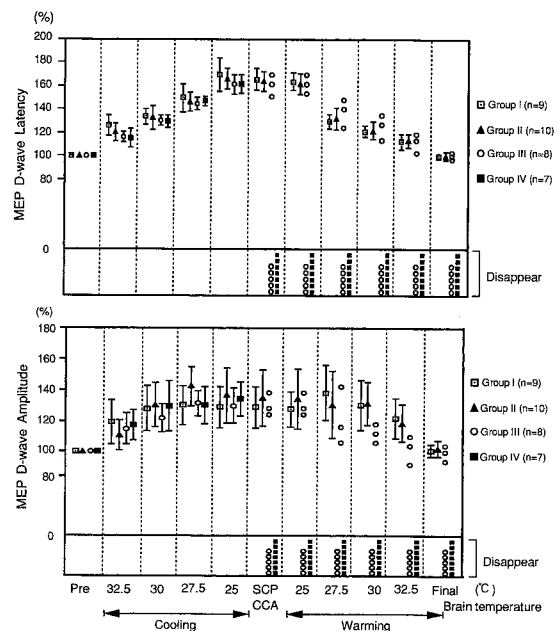


Fig. 7 Changes in MEP D-wave latency and amplitude.

There were no differences among the 4 groups during the cooling period. At the final measurement, no abnormal levels of MEP D-wave latency and amplitude were found in Groups I and II, but 5 dogs in Group III and all dogs in Group IV showed disappearance of MEP D-wave.

Pre: 36°C, Final: 36°C

**3・7 MEP I-wave の変化 (Fig. 8)**

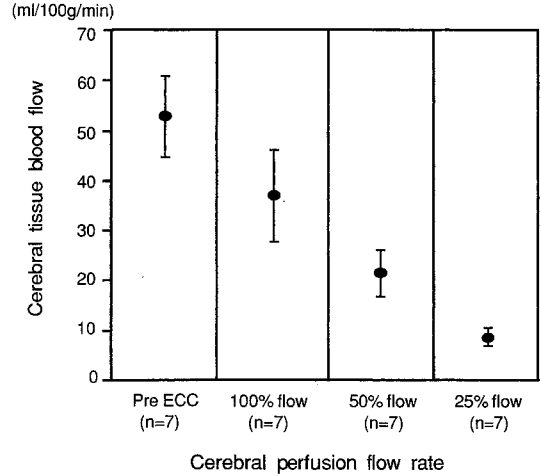
I-wave は多相性であり、潜時、振幅ともに各個体間、各温度でばらつきが大きく、また低体温時には波形の変動が大きく測定が困難となったこともあり、定量化はできなかった。したがって今回は、I-wave の有無についての確認した。各群とも冷却過程では消失することなく、冷却とともに潜時は延長し、振幅は増大する傾向にあった。SCP 中は、I、II 群では消失することはなかったが、III、IV 群では5~10 分で徐々に振幅が低下し、SCP 開始 20 分後には全例 I-wave は消失した。復温後の波形は、I、II 群では冷却前とほぼ同じであったが、III、IV 群では消失したままであった。また、III、IV 群では、I-wave は、D-wave に比べ消失しやすい傾向にあった。

**3・8 大脳皮質組織血流量の変化 (Fig. 9)**

体外循環開始前の脳組織血流量は  $52.9 \pm 8.0$ 、SCP 100% 流量時は  $37.0 \pm 9.2$ 、50% 流量時は  $21.4 \pm 4.6$ 、25% 流量時は  $8.6 \pm 1.8$  ml/100 g 脳/min であった。SCP 100% 流量時は体外循環開始前に比べると有意に血流量は減少しており、また、SCP 中の血流量も、各群ごとに脳灌流量の減少とともに有意に低下した。

**3・9 SCP 中の脳灌流圧の変化**

各群における SCP 中の平均頸動脈圧は、I 群： $63.0 \pm 5.8$ 、II 群： $39.7 \pm 6.1$ 、III 群： $25.0 \pm 5.8$ 、IV 群： $11.6 \pm 3.4$  mmHg であった。脳灌流量の減少ととも

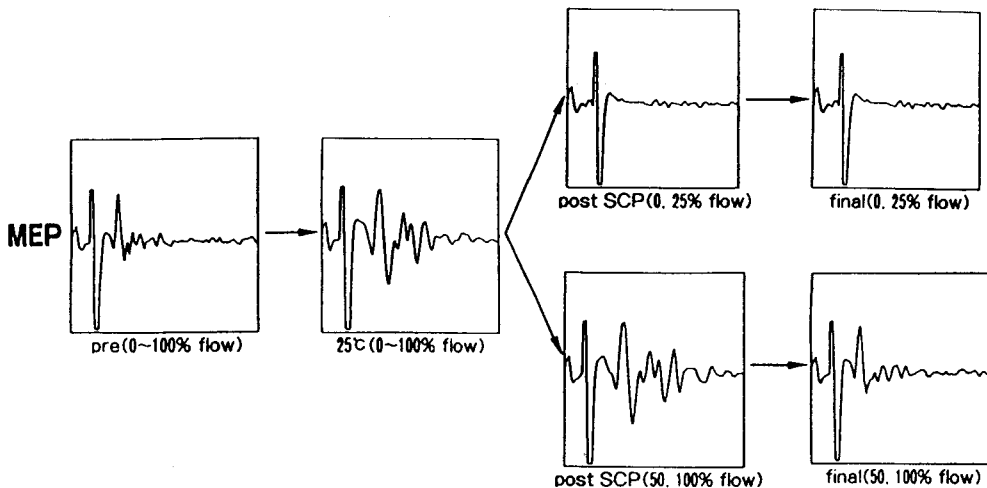


**Fig. 9** Cerebral tissue blood flow in each group. Cerebral tissue blood flow was clearly lower at low levels of cerebral perfusion flow rate.

もに頸動脈圧は有意に減少した。

**4 考 察**

現在、弓部大動脈瘤手術時の重篤な合併症として脳損傷が挙げられ、本症の手術成績向上の点からもこれを予防する脳保護手段の選択は重要である。脳保護手段として、現在では主に HCA, SCP, RCP の3つが用いられているが<sup>1-12)</sup>、その選択基準に関しては一定の



**Fig. 8** Changes in MEP wave form.

During a 90-minute SCP, the I-wave was detected easily in both Groups I and II, but in Groups III and IV, the I-wave disappeared earlier than the D-wave. The MEP wave form at the final measurement was almost the same as the pre-ECC wave form in both Groups I and II, but in Groups III and IV, MEP was never detected.

ECC: extracorporeal circulation

見解はない。教室では主に SCP を用いており、その有用性に関して報告してきているが<sup>1,2)</sup>、灌流量、灌流圧、灌流温などの灌流条件については各施設により独自の方法がとられている<sup>3)</sup>。とくに、適切な灌流量・灌流圧については、その評価法の困難さもあり、いまだ議論の多いところである。

このように灌流条件が確立されていないことから、脳保護の点からみた術中モニターは不可欠である。各施設では術中に脳機能、脳代謝、中大脳動脈の血流速度あるいは脳灌流圧などをモニターしており、その有用性について種々報告している。Rebeyka *et al.*<sup>25)</sup> は、脳血流量は部位により違うため測定、評価が難しく、また脳の必要血流量について論じることは困難で、脳機能を評価することが最も重要であるとしている。脳機能をモニターするには、脳波、誘発電位などの電気生理学的方法による評価が必要となる。

以上の点を考慮し、本研究では脳機能モニターに、誘発電位として SEP と MEP を用い、体外循環中の SEP と MEP の比較を行い、MEP の有用性について検討を行うとともに、脳機能からみた SCP の適正脳灌流量についても検討した。また、虚血に弱いとされている大脳皮質の組織血流量が、SCP 施行時にどのように変化しているかについても検討を加えた。

#### 4・1 MEP モニタリングの有用性(SEP との比較からの検討)

SEP は、末梢感覚神経を刺激し興奮させることにより、脊髄、脳幹、視床、大脳皮質感覚野などに生じる電位変動である。感覚野の頭皮上でこれらの誘発電位を集積測定した場合それぞれほぼ一定の潜時を有する波形として記録される。その起源、虚血の程度と電位、温度と電位の関係などについては多くの研究がなされ<sup>26-33)</sup>、SEP は有効な脳機能モニターとして確立されている。心臓血管外科領域においても、開心術中の中枢神経系のモニターとして検討され、広く臨床応用されている<sup>15-18)</sup>。今回著者は、導出電極を刺激と反対側の大脳皮質感覚野に置き皮質性 SEP<sup>29,32,33)</sup> を記録した。データ処理に関しては、復温終了後の最終電位を最初の対照値と比較したが、脳の酸素需要に見合うだけの灌流量があると思われる I、II 群では最終的にはほぼ 100% 回復したが、虚血の程度が大きかった III、IV 群においては電位の消失がみられた。これらの結果は、SEP は脳虚血に鋭敏に反応するという報告<sup>28-31)</sup> と同様であった。また、25°C においても振幅の減少は 50~60% 程度で電位の同定は可能であったが、これは Markand *et al.*<sup>15)</sup> の報告と矛盾しないと思われた。したがって、

25°C の中等度低体温下での虚血の程度に関しても SEP によりある程度予測できると考えられた。

一方、MEP は、古くは 1954 年に Patton and Amassian<sup>19)</sup> が運動野を刺激し、脊髄から錐体路の活動電位を記録した報告があるが、その詳細については最近研究が始まったばかりである<sup>34)</sup>。Patton and Amassian の記録した脊髄内誘発電位は、伝導速度約 60 m/sec の早い陰性波とそれに続く数個の陰性波より構成されていた。最初の陰性波は、大脳皮質運動野から脊髄まで下行する皮質脊髄路 (corticospinal tract: CT) の neuron の活動をとらえたものであり、シナプスを介さない反応であることから direct response (D-wave) とした。この D-wave に続く数個の陰性波は、大脳皮質内の 1~数個のシナプスを介して CT neuron が興奮するもので、間接的なものと考え、indirect response (I-wave) とした。この MEP の研究は、主に脊髄運動機能の評価法として行われてきているが、Oro and Levy<sup>35)</sup> は虚血時の脳機能の指標としての MEP について報告している。また、坪川・片山<sup>36)</sup> は、CT neuron が通過する大脳皮質下や内包の機能を評価するのに D-wave が有用であると報告し、MEP が脳機能の指標となることを示唆している。Hossmann<sup>20)</sup> は、脳波、SEP、MEP を用いて虚血後の脳機能の回復を評価しており、これら 3 つの電気生理学的な脳機能の指標を比較している。すなわち、MEP の D-wave が脳波、SEP、MEP の I-wave に比べ最も早く回復したこと、しかも、D-wave の回復にひき続き脳波、SEP、I-wave も回復したことから、D-wave がより早期の回復の判定に適しているとしている。

本研究での SEP、MEP の変化を SCP 中と復温時について詳細に観察すると、SCP 中は、I-wave と SEP はほぼ同様の変化を示したが、I-wave の方がやや虚血 (III、IV 群) に敏感に反応し、消失しやすい傾向にあった。D-wave はそれらに比べ虚血時にも消失しにくい傾向にあった。復温過程では、I、II 群において、I-wave は冷却時に比べやや潜時が延長し、振幅が低下傾向にあり、SEP は振幅の回復が悪い傾向が認められた。一方、D-wave では潜時、振幅とも速やかに対照値の方向に向かって回復していった。以上より、シナプスを介さない運動下行路の伝導電位である D-wave は、SEP や I-wave に比べ虚血に対する反応は鈍いが、電位が安定しており評価しやすいことが示唆された。また、本実験のように虚血の程度が大きく、脳が広範に損傷を受ける可能性のあるときには、脳機能の指標として有効であることも示唆された。しかし、軽度の虚



血時には鋭敏さを欠くため、虚血に敏感なI-waveの変化も観察しながら慎重に評価する必要があると考えられた。

#### 4・2 SCPの適正脳灌流量の検討

SCPの脳灌流量について、Crawford *et al.*<sup>8)</sup>は常温下700 ml/minの灌流量ではoverperfusionとなり、65~100 ml/minの流量で十分な脳保護が得られたと報告している。相馬ら<sup>37)</sup>は22~25℃の中等度低体温下で750 ml/minの流量で満足すべき結果を得たと報告している。最近では、高灌流による脳損傷の発生を避けるため、低灌流法が主流であるとの報告もある<sup>38)</sup>。その他、脳灌流量に関する報告は多数あるが、これら報告の多くは経験に基づくものであり、流量が適正であるという明確な根拠を示している報告は少ない。わずかに正常成人の脳血流量<sup>7,39,40)</sup>、脳代謝<sup>41)</sup>、あるいはcerebral autoregulationの維持という点から<sup>42)</sup>適正灌流量の根拠を示している報告もあるが、脳機能を評価して適正灌流量の実験的データを示した報告はみられていない。

本研究では、25℃の中等度低体温下においては、I、II群ではSEP、MEPに異常を認めず、その流量が安全範囲内にあることが認められた。III、IV群ではSEP、MEPに異常を認めたが、これは脳が虚血に陥り、損傷を受けたことを示唆している。低温下では、神経細胞は活動性が低下し代謝が抑制され、酸素需要は少なくなる。しかし、脳温25℃においてSEP、MEPともに電位が消失していなかったことは、たとえ低温下においても25℃程度では脳細胞は完全な静止状態でなく、酸素をある程度必要としていることを意味しており、これが25%流量では明らかに不足していた結果と考えられる。Mizrahi *et al.*<sup>14)</sup>は、長時間の循環停止時における適切な脳保護のためには脳活動の停止をみることが必要であるとしており、25℃ではある程度の血流が必要であることを示唆している。Wilson *et al.*<sup>16)</sup>も、低灌流量人工心肺バイパス施行時に、臨床的に適切な低体温下においてもSEPが消えない程度の最低限の血流が必要であるとしている。よって、本研究の結果からは、25℃の中等度低体温下での脳灌流量の最低限界は生理的流量の25~50%の間にあり、50%~100%の流量が安全範囲内にあると考えられた。しかし、今回は急性期の脳機能評価のみであるため、今後は遅発性神経細胞壊死<sup>43,44)</sup>、広範に起こりうる脳浮腫<sup>24)</sup>なども考慮に入れ、慢性実験による評価をも行う必要があると考えられた。

#### 4・3 選択的脳灌流法における灌流条件と脳血流量

体外循環中の脳血流に関しては種々の研究がなされ

ているが、脳血流は脳の局所ごとに流量が異なり、また脳全体の平均血流量と各々の局所血流量とも同一でないため、その評価は容易ではない<sup>18,25)</sup>。また、血圧変動に対して、脳血流量を一定に保とうとするautoregulationの存在も、体外循環下においては賛否両論があり<sup>42,45,46)</sup>明らかにされていない。20℃の低体温下SCP施行時にもautoregulationは働いているというTanaka *et al.*<sup>42)</sup>の報告もあるが、もしそうならば、脳灌流量を変化させても、実際の脳血流量は変化しない可能性がある。したがって、今回著者は、colored microsphere法<sup>23,24)</sup>により虚血に弱いとされている大脳皮質の組織血流量を測定し、脳灌流量によりどのように変化するかを検討した。Colored microsphere法は基本的にはradioactive microsphere法と変わりなく<sup>26)</sup>、また測定値もほぼ同様の値になると報告されている<sup>23)</sup>。Radioactive microsphere法による各臓器・組織の血流量の変動は概ね±10%以内と報告されていることから<sup>47)</sup>、信頼できる測定法と考え、また安全性をも考慮して本法を使用した。

SCP施行時の脳血流に関しては、廣谷<sup>40)</sup>、Tanaka *et al.*<sup>42)</sup>の報告があるのみで不明な点が多い。廣谷は不活性ガス(アルゴン)飽和法によって全脳血流量を、また同時に電磁流量計により腕頭動脈血流量を測定し、脳血流量は腕頭動脈血流量にほぼ比例するという結果を得ている。Tanaka *et al.*は、イヌを用いて上矢状静脈洞の流量から全脳血流量を測定し、cerebral autoregulationとの関係より脳血流量は灌流圧が40 mmHg以上の時はほぼ一定であるが、40 mmHg以下になると有意に減少したとし、灌流圧を40 mmHg以上に保つべきであるとしている。本研究で脳灌流量を100%、50%、25%と減少させ、大脳皮質の組織血流量を測定した結果、各々37.0、21.4、8.6 ml/100 g脳/minと灌流量の減少とともに有意に低下した。また、その時の灌流圧は、各々60、40、25 mmHgであった。これは灌流圧を40 mmHg以上に保っても脳組織血流量は一定とはならないことを示唆している。以上より大脳皮質の組織血流量は、廣谷の研究と同様にほぼ脳灌流量に依存して変化しており、SCP施行時は灌流圧よりも灌流量を規定することの方が重要であると考えられた。また、脳温25℃の中等度低体温下においては、実際の大脳皮質の組織血流量は、20 ml/100 g脳/min前後で生理的流量の半分以下の流量でも、電気生理学的には脳機能に異常を示さず十分であることが示唆された。

## 6 結 語

電気生理学的な脳機能の指標としてSEPとMEPを用い、脳温25℃における選択的脳灌流法の安全性について検討し、以下の結論を得た。

1. 25℃の中等度低体温下の選択的脳灌流法では、MEPもSEPと同様に虚血に反応して電位が変化し、脳機能を推察する指標として有用であった。
2. MEPのD-waveは安定しており評価しやすい電位ではあったが、脳虚血に対する反応としては鋭敏さに欠けていた。一方、I-waveは、脳虚血に敏感に反応した。
3. 脳灌流量は、25℃の中等度低体温下においては、生理的流量の50%以上であれば、電気生理学的には異常を認めず安全であると考えられた。
4. 大脳皮質の組織血流量は、脳灌流量に依存して変化した。
5. 今後は、遅発性神経細胞壊死という概念をも考慮し、慢性期の脳組織損傷の有無も検討する余地が残された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った恩師小松作蔵教授に深謝致します。また脳機能モニタリングの実験に際しご教示、ご協力をいただいた本学生理学第2講座、藤戸 裕講師に深謝致します。また、ご助言、ご協力いただいた外科学第2講座、数井暉久講師はじめ教職員各位感謝致します。

## 文 献

1. Kazui T, Inoue N, Komatsu S. Surgical treatment of aneurysms of the transverse aortic arch. *J Cardiovasc Surg* 1989, 30: 402-406.
2. Kazui T, Inoue N, Yamada O, Komatsu S. Selective cerebral perfusion during operation for aneurysms of the aortic arch: A reassessment. *Ann Thorac Surg* 1992, 53: 109-114.
3. Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, Buehler D. Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975, 70: 1051-1063.
4. Crawford ES, Snyder DM: Transverse aortic arch aneurysm Improved results of treatment employing new modifications of aortic reconstruction and hypothermic cerebral circulatory arrest. *Ann Surg* 1975, 194: 180-188.
5. Ergin MA, O'Connor J, Guinto R, Gripp, RB. Experience with profound hypothermia and circulatory arrest in the treatment of aneurysms of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982, 84: 649-655.
6. Livesay JJ, Cooley DA, Reul GJ, Walker WE, Frazier OH, Duncan JM, Ott DA. Resection of aortic arch aneurysms: A comparison of hypothermic techniques in 60 patients. *Ann Thorac Surg* 1983, 36: 19-28.
7. Bloodwell RD, Hallman GL, Gooley DA. Total replacement of the aortic arch and the "subclavian steal" phenomenon. *Ann Thorac Surg* 1968, 5: 236-245.
8. Crawford ES, Saleh SA, Schuessler JS. Treatment of aneurysm of transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979, 78: 383-393.
9. Cooley DA, Ott DA, Frazier OH, Walker WE. Surgical treatment of aneurysms of the transverse aortic arch: experience with 25 patients using hypothermic techniques. *Ann Thorac Surg* 1981, 32: 260-272.
10. First WH, Baldwin JC, Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Miller DC, Jamieson SW, Mitchell RS, Shumway NE. A reconsideration of cerebral perfusion in aortic arch replacement *Ann Thorac Surg* 1986, 42: 273-281.
11. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka K.: Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg* 1990, 31: 553-558.
12. Usui A, Hotta T, Hiroura M, Murase M, Maeda M, Koyama T, Tanaka M, Takeuchi E, Yasuura K, Watanabe T, Abe T. Retrograde cerebral perfusion through a superior vena caval cannula protects the brain. *Ann Thorac Surg* 1992, 53: 47-53.
13. Cohen ME, Olszowka JS, Subramanian S. Electroencephalographic and neurological correlates of deep hypothermia and circulatory arrest in infants. *Ann Thorac Surg* 1977, 23: 238-244.
14. Mizrahi EM, Patel VM, Crawford ES, Coselli JS, Hess KR. Hypothermic-induced electrocerebral silence, prolonged circulatory arrest, and cerebral protection during cardiovascular surgery. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989, 72: 81-85.
15. Markand ON, Warren CH, Moorthy SS, Stoelting RK, King RD. Monitoring of

- Multimodality evoked potentials during open heart surgery under hypothermia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984, 59: 432-440.
16. Coles JG, Taylor MJ, Pearce JR, Lowry NJ, Stewart DJ, Trusler GA, Williams WG. Cerebral monitoring of somatosensory evoked potentials during profoundly hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 1984, 70 (suppl D): I-96-I-102.
  17. 加納龍彦, 栗田正樹, 境 宏一, 芦村浩一. 視覚誘発脳幹電位, 体性知覚誘発電位に及ぼす心肺バイパス下血液冷却, 復温の影響. *麻酔* 1987, 36: 156-161.
  18. Wilson GJ, Rebeyka IM, Coles JG, Desrosiers AJ, Dasmahapatra HK, Adler S, Ikonomidis J, Gatley RAA, Taylor M. Loss of the somatosensory evoked response as an indicator of reversible cerebral ischemia during hypothermic, low-flow cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1988, 45: 206-209.
  19. Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954, 17: 345-363.
  20. Hossman K-A. Recovery of neuronal transmission after prolonged cerebral ischemia. *Gerontology* 1987, 33: 213-219.
  21. Rudy LW, Heymann MA, Edmunds LH. Distribution of systemic blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1973, 34: 194-200.
  22. Fan F-C, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Comparison between the <sup>133</sup>Xe clearance method and the microsphere technique in cerebral blood flow determinations in the dog. *Circ Res* 1979, 44: 653-659.
  23. Hale SL, Alker KJ, Kloner RA. Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. *Circulation* 1988, 78: 428-434.
  24. Kochs E, Schulte J. Somatosensory evoked responses during and after graded brain ischaemia in goats. *Eur J Anaesthesiol* 1991, 8: 257-265.
  25. Rebeyka M, Coles JG, Wilson GJ, Watanabe T, Taylor MJ, Adler SF, Mickle DAG, Romaschin AD, Ujc H, Burrows FA, Williams WG, Trusler GA, Kielmanowicz S. The effect of lowflow cardiopulmonary bypass on cerebral function: an experimental and clinical study. *Ann Thorac Surg* 1987, 43: 391-396.
  26. 加藤元博. 臨床神経学と大脳誘発電位(III). *臨床脳波* 1974, 16: 563-572.
  27. Hume AL, Cant, BR. Conduction time in central somatosensory pathways in man. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1987, 45: 361-375.
  28. Lesnick JE, Michele JJ, Simeone FA, Defeo S, Welsh FW. Alteration of somatosensory evoked potentials in response to global ischemia. *J Neurosurg* 1984, 60: 490-494.
  29. Braston NM, Ladds A, Symon L, Wang AD. Comparison of the effects of ischaemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984, 4: 68-81.
  30. Meyer KL, Dempsey RJ, Roy MW, Donaldson DL. Somatosensory evoked potentials as a measure of experimental cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1985, 62: 269-275.
  31. Stesberg GK, Gleb AW, Lam AM, Manninen PH, Peerless SJ, Neto AR, Floyd P. Correlation between somatosensory evoked potentials and neural ischemic changes following middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1986, 17: 1193-1197.
  32. Mcpherson RW, Zeger S, Traystman RJ. Relationship of somatosensory evoked potentials and cerebral oxygen consumption during hypoxic hypoxia in dogs. *Stroke* 1986, 17: 30-36.
  33. Coyer PE, Lesnick JE, Michele JJ, Simeone FA. Failure of the somatosensory evoked potential following middle cerebral artery occlusion and high-grade ischemia in the cat—effect of hemodilution. *Stroke* 1986, 17: 37-43.
  34. 佐藤浩樹. 超低温下循環停止法における脳循環停止許容時間に関する実験的研究—corticospinal direct responseよりの検討—. *札幌医学雑誌* 1991, 60: 269-281.
  35. Oro J, Levy WJ. Motor evoked potential as a monitor of middle cerebral artery ischemia and stroke. *Neurosurgery* 1987, 20: 192-193.
  36. 坪川孝志, 片山容一. ヒト大脳皮質運動領野刺激による下行性脊髄電位—corticospinal direct (D) responseの臨床応用とその意義—. *臨床脳波* 1987, 29: 510-516.
  37. 相馬康宏, 川田光三, 竹内成之, 高野信篤, 今村洋二, 小田桐重遠, 加藤木利行, 仁熊 浩, 梅津泰洋, 井上 正, 脳分離体外循環法による上行・弓部大動脈瘤の外科治療. *日胸外会誌* 1981, 29: 342-347.
  38. 毛利 平, 田林暁一. 動脈硬化性弓部大動脈瘤手術と脳・脊髄保護. *手術* 1992, 46: 35-45.
  39. 浅野猷一, 桜井淑史, 入沢敬夫, 青木英一郎, 天野景明. 胸部大動脈瘤手術と分離体外循環. *胸部外科* 1970, 23: 77-82.

40. 廣谷 隆. 体外循環中の脳血流量及び脳分離体外循環時の脳血流量に関する臨床的研究. 日胸外会誌 1989, 37: 591-599.
  41. 桑原正知, 山本文雄, 加瀬川均, 安藤太三, 安達盛次, 中島伸之, 奥村福一郎. 脳分離体外循環における脳代謝の検討—内頸静脈酸素飽和度連続モニタリングを用いて—. 日胸外会誌 1988, 36: 1319-1325.
  42. Tanaka J, Shiki K, Asou T, Yasui H, Tokunaga K. Cerebral autoregulation during deep hypothermic nonpulsatile cardiopulmonary bypass with selective cerebral perfusion in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988, 95: 124-132.
  43. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 1982, 239: 57-69.
  44. 小暮久也. 細胞膜障害に対する修復—chemical sea-ling の試み—脳代謝とその異常. 代謝 1989, 26: 315-323.
  45. Lundar T, Lindegaard KF, Froysaker T, Aaslid R, Grip A, Nornes H. Dissociation between cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1985, 40: 582-587.
  46. Henriksen L, Hjelms E. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in man. Effect of arterial filtration. *Thorax* 1986, 41: 386-395.
  47. 安斎徹男. Tracer microsphere 法による臓器血流量測定ことに長期測定実験の信頼性について. 呼吸と循環 1980, 28: 1405-1408.
- 
- 別刷請求先：  
(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目  
札幌医科大学外科学第2講座 田中久史