



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	特殊な麻酔管理を要する手術の脳内環境についての研究
Author(s)	田中, 暢洋
Description	配架番号 : 1700
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7087号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r7087
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78327
Type	doctoral thesis
File Information	Nobuhiro_Tanaka.pdf



学 位 論 文

特殊な麻酔管理を要する手術の
脳内環境についての研究

(Studies on intracerebral environment during surgeries
which require special anesthetic management)

2 0 2 0 年 3 月

北 海 道 大 学

田 中 暢 洋

目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
略語表・用語解説	3
緒言	4
近赤外線分光法を用いた脳酸素モニター	6
第一章 NIRO®-200NX を用いた分離肺換気中の脳酸素飽和度とその変化の成因	10
1. 緒言	10
2. 方法	11
3. 結果	14
4. 考察	17
第二章 tNIRS®-1 を用いたロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術中の脳血液量と脳酸素飽和度変化	20
1. 緒言	20
2. 方法	22
3. 結果	26
4. 考察	30
総括	33
謝辞	34
利益相反.....	35
文献	36

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Tanaka N, Yamamoto M, Abe T, Osawa T, Matsumoto R, Shinohara N, Saito H, Uchida Y, Morimoto Y.
Changes of Cerebral Blood Volume During Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Observational Prospective Study Using Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy.
J Endourol. 2019 Jun 25. PMID: 31111734
2. Tanaka N, Katoh RI, Yamamoto M, Hoshino K, Morimoto Y, Ito YM, Kato T.
Changes in cerebral oxygen saturation during one-lung ventilation determined using spatially resolved spectroscopy and contributing factors.
J Clin Anesth. 2020;59:99-100. PMID: 31288185

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 田中暢洋、山本真崇、藤井知昭、加藤亮子、森本裕二
胸腔鏡下肺切除術における脳酸素飽和度低下とその原因について
日本麻酔科学会 第 63 回学術集会（2016 年 5 月、福岡）
2. Tanaka N, Yamamoto M, Fujii T, Katoh R, Morimoto Y.
Measurement of Cerebral Oxygen Saturation During One-lung Ventilation Using Spatial Resolved Spectroscopy and Investigation of the Factors that Correlate With Changes of Cerebral Oxygen Saturation
ANESTHESIOLOGY 2016 annual meeting （2016 年 10 月、Chicago）
3. 山本真崇、田中暢洋、森本裕二
ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術中の頭低位での脳血流量と脳酸素飽和度変化

日本麻酔科学会 第 65 回学術集会（2018 年 5 月、横浜）

略語表・用語解説

本文中及び図表で使用した略語は以下の通りである。

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status, 米国麻酔学会による全身状態分類

BIS: bispectral index, BIS 値（鎮静の指標）

CBV: cerebral blood flow, 脳血液量

ETCO₂: end-tidal CO₂, 呼気終末二酸化炭素分圧

HHb: cerebral deoxygenated hemoglobin concentration, 脳内脱酸素化ヘモグロビン濃度

ICP: intracranial pressure, 頭蓋内圧

MAP: mean arterial pressure, 平均動脈圧

MBL: modified Beer-Lambert

MRI: magnetic resonance image, 核磁気共鳴画像法

NIRS: near-infrared spectroscopy, 近赤外線分光法

OLV: one-lung ventilation, 分離肺換気

O₂Hb: cerebral oxygenated hemoglobin concentration, 脳内酸素化ヘモグロビン濃度

PET: positron emission tomography, 陽電子放射断層撮影

POCD: postoperative cognitive dysfunction, 術後高次脳機能障害

RARP: robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術

rSO₂: regional cerebral oxygen saturation, 局所脳酸素飽和度

SpO₂: saturation of percutaneous oxygen, 経皮的酸素飽和度

tHb: total cerebral hemoglobin concentration, 脳内総ヘモグロビン濃度

TOI: tissue oxygen index, 組織酸素化指標（%）（NIRO[®]-200NX における局所酸素飽和度の値）

緒言

手術手技の向上、医療機器の進歩に伴い、これまで外科的介入が避けられてきた高齢者や、重度の合併症を罹患している患者への手術・麻酔を行う機会が増加している。これらの手術医療の質的向上を達成するために麻酔科医が関与する部分として、術前管理、手術中の麻酔管理、疼痛などの術後管理が挙げられる。

手術や麻酔後の患者の予後を脅かす重篤な合併症の一つに周術期脳障害が挙げられ、主なものとして脳梗塞、せん妄を含む脳症、術後高次脳機能障害（postoperative cognitive dysfunction：POCD）に大別される。軽度の局所神経症状、記憶障害から低酸素脳症による重篤なものまで、その病態は多種多様とされる。周術期脳障害を発症すると入院期間、死亡率、機能的予後に影響を及ぼし、日常生活の質を低下させ、社会的、経済的損失をもたらすため、これらに対する適正な評価および医療の介入が重要であることが示唆されている。そのため、発生機序、危険因子、予防方法など、脳内環境に着目した周術期における麻酔管理が近年盛んに研究されている。そのひとつに、近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy：NIRS）を用いた脳酸素飽和度モニターによる局所脳酸素飽和度（regional cerebral oxygen saturation：rSO₂）に関する研究が挙げられる。脳の重量は体重の2%であるが、脳酸素消費量は全酸素消費量の20%とその重量に比して非常に高い割合を占めることや、脳酸素飽和度モニターが連続的かつ非侵襲的に脳内の酸素需給バランスを予測することが可能であるため、心臓手術や脳神経外科手術のみならず色々な手術における研究が報告されている。

これらのNIRSを用いた脳酸素飽和度モニターは、近赤外光の高い組織透過性を利用している。組織内へ透過した近赤外光は酸化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンに吸収されるが、二種類のヘモグロビンの近赤外光に対する吸光スペクトルは異なり、その差を利用して組織の酸素飽和度を測定している。

しかしながら、NIRSを用いた脳酸素飽和度モニターは測定機種によって採用されている測定原理が異なる。具体的には、modified Beer Lambert(MBL)法、空間分解分光法、時間分解分光法、位相分解分光法といった測定原理が挙げられる。

これまで発表されてきた研究の多くは、機種ごとに用いるアルゴリズムの相違こそあるが MBL 法を主に用いた機器によるものであった。MBL 法を用いて測定された rSO_2 は、空間分解分光法を用いて測定された rSO_2 と比べると、貧血、頭蓋骨の厚み、脳髄液層などの因子に影響されやすいとされているが (Yoshitani et al., 2007a)、空間分解分光法、時間分解分光法を用いた機種による rSO_2 測定の研究が特殊な手術において少なく、新規性が高いことに我々は着目した。

以上のことを踏まえ、本研究では以下の検討を行った。

第一章では、空間分解分光法を測定原理に用いた脳酸素飽和度モニターによる胸腔鏡下肺切除術の分離肺換気中の rSO_2 とその変化の成因について検討した。また、第二章では時間分解分光法を測定原理に用いた脳酸素飽和度モニターによるロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術術中の脳血流量と rSO_2 について調査した。

近赤外線分光法を用いた脳酸素モニター

1) 測定原理

NIRS を用いた脳酸素飽和度モニターの測定原理は、近赤外光の特徴である高い組織透過性を利用している。近赤外光は波長が約 700–1000nm の光で、可視光（約 350–700nm）より生体透過性が高い。組織内へ入射した近赤外光は酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンに吸収されるが、二種類のヘモグロビンの近赤外光に対する吸光特性は異なり、その違いを利用して組織の酸素飽和度を測定している。

NIRS を用いた脳酸素飽和度モニターによって測定された組織の酸素飽和度は組織の動脈血と静脈血を併せて測定して計算していることに注意が必要である。

2) 測定原理と方法

i) modified Beer Lambert 法

波長 λ の吸光度 OD と入射光量 (I_0) と透過光量 (I) の関係は、 ξ をモル吸光係数、 c を吸光物質の濃度、 d を光路長とすると

$$OD(\lambda) = \log I_0/I = (\xi \lambda) \cdot c \cdot d$$

となり、 d が分かれば c のヘモグロビン濃度を測定できる。しかし、生体組織では光は散乱するため modified Beer Lambert (MBL) 法を用いる。

$$OD(\lambda) = \log I_0/I = (\xi \lambda) \cdot c \cdot d \cdot B + OD(\lambda)R$$

B は散乱による光路長の延長を示す係数で、 $OD(\lambda)R$ は光散乱のため失われる光量を示す。通常は $d \cdot B$ の値は平均光路長として一定値で処理される。

ii) 空間分解分光法

ある点からの入射光に対して、距離の異なる複数の点で散乱反射光を測定する方法である。この光の減衰率を測定することにより、光路長の因子を考慮ことなく、酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンの濃度を測定することができる。

iii) 時間分解分光法

生体に短パルス（数百億分の1秒）の光を発射し、受光器での光の時間応答から測定対象の光路長が明確に算出できる。この方法は測定部位の形状やプローブの装着状態に影響されにくく、光路長が明確であるため、組織の酸素飽和度は絶対値に近い。定量性、再現性に優れていると考えられている。

3) 使用における注意点

NIRSによる脳酸素飽和度モニターによる rSO_2 測定では、基本的にMBL法を用いて吸光度の差から濃度を推定する方法を用いる。しかし、機種によって用いるアルゴリズムも異なっており、その解釈には注意を要する。

このアルゴリズムの中には、MBL法の場合、平均光路長が含まれている。平均光路長は、近赤外線発火器から受光器までの光の進む距離を指し、これが測定値に影響を与える。平均光路長に影響を与える因子として、貧血、頭蓋骨の厚み、脳髄液層がしばしば挙げられる(Yoshitani et al., 2007a)。近赤外線を吸収するヘモグロビンが低下すれば、光量として吸収されずに遠くまで届く光の量が増え、1.3倍延長したとする研究も報告されており(Yoshitani et al., 2007b)、過大評価されることに留意する。また、頭蓋骨は厚みが増すと、光路長は延長し、髄液層はこの容積が大きいと脳実質に達する光量が少なくなり、過小評価されることとなる(Yoshitani et al., 2007a)。

4) 各機種の特徴

i) INVOS™

Covidienによる製造で、5100Cが最新バージョンである。5100Cでの rSO_2 算出は730 nmと810 nmの2波長の近赤外光を用い、MBL法と空間分解分光法を組み合わせたアルゴリズムによる（実際のアルゴリズムは非公表）と推定されている。（図1左上）

ii) FORE-SIGHT

CAS Medical Systemによる製造で、ELITE®が最新バージョンで、MBL法で測定している。5波長（690 nm、730 nm、770 nm、810 nm、870 nm）の近赤外光を用いて5つの計算式を用いることにより光路長を相殺し、精度を

上げることが可能としている。(図1 右上)

iii) NIRO[®]-200NX

浜松ホトニクス社による製造である。組織酸素化指標 (tissue oxygen index : TOI) は INVOS の rSO_2 に相当するが、純粹に空間分解分光法を用いて算出している。同時に MBL 法を用いて、酸素化ヘモグロビン変化量、脱酸素化ヘモグロビン変化量、総ヘモグロビン変化量を算出している。波長は3種類 (735 nm、810 nm、850 nm) を用いている。(図1 左下)

iv) tNIRS[®]-1

浜松ホトニクス社による製造で、時間分解分光法を採用している。組織酸素飽和度、 O_2Hb 、 HHb 、 tHb を測定することが可能で、定量性、再現性に優れているとされる。(図1 右下)



図1：近赤外線分光法を用いた脳酸素飽和度モニター。左上：INVOS[™] 5100C、右上：FORE-SIGHT ELITE[®]、左下：NIRO[®]-200NX、右下：

tNIRS[®]-1

第一章 NIRO®-200NX を用いた分離肺換気中の脳酸素飽和度とその変化の成因

1. 緒言

胸腔鏡下肺切除術における周術期管理では、麻酔科医は手術中に健側肺で換気を行い、患側肺を換気しない分離肺換気(one-lung ventilation : OLV)を用いて外科医が執刀しやすい術野を提供する(図2)。

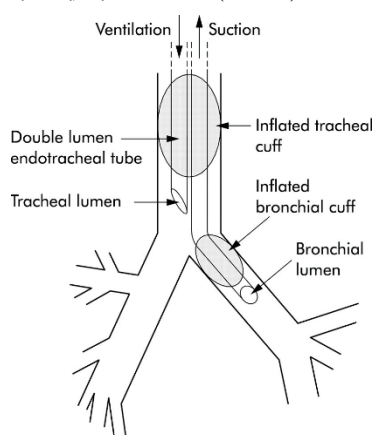


図2 : OLVを行うため double-lumen tube を留置した模式図

OLV という特殊な環境で rSO_2 を評価した研究は実はすでになんども存在する (Brinkman et al., 2013; Hemmerling et al., 2008; Kazan et al., 2009; Tang et al., 2012)。これらの研究では、有意に rSO_2 が低下したとされ、 rSO_2 の低下と POCD との関連性を示唆した報告もある (Kazan et al., 2009; Tang et al., 2012)。ただし、これらの研究では MBL 法を用いた装置 FORE-SIGHT (CAS Medical System, Branford, CT, USA) での測定であった。前述のごとく、MBL 法は空間分解分光法と比べると様々な因子による影響を受けやすいこと、FORE-SIGHT や INVOS™-5100 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) が脳内ヘモグロビン濃度の変化を過大評価している可能性が指摘されていること (Kato et al., 2017)、肺切除術中における空間分解分光法を単独で採用した脳酸素飽和度モニターでの研究がなかったことから、OLV 中の rSO_2 を空間分解分光法を用いた装置で測定することとした。

2. 方法

本研究は北海道大学自主臨床研究センターの承認（自 014-0297）を得て、それぞれの患者へ本研究に関して十分な説明の後、書面にて研究への参加の同意を得た。

(1) 対象患者

2015 年 5 月–9 月の間に北海道大学病院で 1 時間以上の OLV を要する胸腔鏡下肺切除術が予定された患者で以下の除外基準のいずれも満たさない患者を対象とした。

(2) 除外基準

- ① 18 歳未満の患者
- ② 米国麻酔学会術前状態（American Society of Anesthesiologists physical status, ASA-PS）分類で 3 以上の患者
- ③ 不整脈を有する患者
- ④ 脳血管障害を有する患者
- ⑤ 精神疾患を有する患者
- ⑥ 血液検査上、凝固障害を有する患者
- ⑦ 呼吸機能検査で閉塞性換気障害（1 秒率 60% 以下）を有する患者
- ⑧ 手術中、開胸手術へ移行した場合

(3) 麻酔方法

全身麻酔に先立ち、患者を左側臥位とし、第 5–6 胸椎間、もしくは第 6–7 胸椎間に硬膜外カテーテルを留置した。フェンタニル（2–4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、プロポフォール（2 mg/kg ）、ロクロニウム（0.6–0.9 mg/kg ）を投与して麻酔導入した。気道確保として左主気管支型分離肺換気用チューブ（ポーテックス、スミスメディカルジャパン、東京）を気管挿管し、気管支ファイバーを用いて位置を決定した。麻酔は鎮静度の指標である BIS モニターを用い、BIS 値 40–60 の範囲となるよう調整しながらセボフルラン（1.0–1.5%）、レミフェンタニル（0.1–0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）で維持した。適宜、ロクロニウム、フェンタニルを静脈投与した。硬膜外麻酔として、

1.5%リドカイン（3–5 ml のボラス投与）、0.375%ロピバカイン（3–5 ml のボラス投与または 4–5 ml/時の持続投与）を必要に応じて投与した。また、血圧低下時は麻酔担当医の判断でエフェドリン（4–8 mg）、フェニレフリン（50–100 μ g）を選択し、投与した。呼吸は、従圧式換気で気道内圧 18–30 cmH₂O、酸素濃度 60–100%の範囲で経皮的酸素飽和度 90%以上を保つように調節し、呼気中二酸化炭素濃度（end-tidal CO₂: ETCO₂）35–45 mmHg を維持するように呼吸回数を適宜設定した。血圧を観察する目的で橈骨動脈より観血的動脈圧ラインを留置し、フロートラックシステム（Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA）へ接続することにより心係数も併せて測定した。

(4) NIRO[®]-200NX による測定方法および他の測定項目

センサーは製品添付文書に従い、左右の前額部に貼付した。側臥位としたところで、空間分解分光法を用いた脳酸素飽和度（NIRO[®]-200NX では TOI で表示）の測定を開始し、これらのデータは 5 秒毎に蓄積された。側臥位に体位変更して 10 分後を T0 とし、NIRO[®]-200NX での計測値のベースラインと設定した。その後、分離肺換気開始 15 分、30 分、60 分後を T1、T2、T3 とし、分離肺換気終了し、両肺換気を再開した時点を T4 とした。各時点の値は左右 1 分間の平均値とした。各時点での血液ガス分析も行い、動脈血酸素飽和度（SaO₂）、動脈血酸素分圧（pO₂）、動脈血二酸化炭素分圧（pCO₂）、ヘモグロビン濃度（Hb）を測定した。膀胱温（BT）、心係数（CI）、心拍数（HR）、平均動脈圧（MAP）も同時に記録した。

(5) 観察項目

① 主要評価項目

OLV 中の TOI の観察

② 副次評価項目

TOI の変化と関連する因子の検討

(6) 統計方法

過去の OLV 中の脳内酸素飽和度を測定した研究によると、標準偏差は

5 %であった(Brinkman et al., 2013)。標準偏差を 5%と仮定し、両側 95%の信頼区間で最大 2.4%の半値幅を得るために 17 のサンプルサイズが必要であった。

① 主要評価項目

Shapiro-Wilk 試験で検定し、TOI 値が正規分布を示すことを確認したのち、One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) で検定を行い、post-hoc 比較を Tukey の honestly significant difference (HSD) 検定で行った。

② 副次評価項目

線形混合モデルを用いた。固定効果に時点、ランダム効果に症例を設定し、 Δ TOI と T0 と比較した各時点のパラメータ (Δ BT、 Δ CI、 Δ HR、 Δ MAP、 Δ SaO₂、 Δ pCO₂) 間で検定した。

これらの検定は JMP®Pro 12(SAS Institute Japan、東京)で行った。p 値 <0.05 をもって有意差とした。

3. 結果

(1) 対象患者

19名の患者が登録されたが、2名の患者が分析より除外された。除外理由として、1名が開胸手術に移行し、1名が手術中にプローブが剥落し、計測不能となったためであった。したがって、17名の患者のデータから分析を行った。

(2) 患者背景

年齢、性別、ASA-PS分類、手術時間、麻酔時間、OLV時間、血液ガス分析におけるpH、晶質液と膠質液の総輸液量、総出血量、尿量、術式を表1に示す。手術時間は 222 ± 61 分、OLV時間は 205 ± 61 分であった。いずれの症例でも輸血療法は行われなかった。

表1 患者背景

	全患者 (n=17)
年齢 (歳)	73 (64, 76; 39–79)
性別 (男性/女性)	11/6
ASA-PS (1/2)	3/14
手術時間 (分)	222 ± 61
麻酔時間 (分)	316 ± 61
OLV時間 (分)	205 ± 61
pH(最小–最大)	7.34 ± 0.04 – 7.39 ± 0.03
出血量 (mL)	95 ± 92
尿量 (mL)	454 ± 323
晶質液 (mL)	1486 ± 539
膠質液 (mL)	291 ± 395
術式	
肺部分切除術	1
肺葉切除術	14
肺区域切除術	2

表中のデータは、性別、ASA 分類、術式別は数（人）、年齢は中央値（4 分位範囲）、その他は平均値±標準偏差で示した。

(3) OLV 中の TOI 変化

TOI の変化を表 2 に示す。one-way repeated-measures ANOVA で有意差を認めた ($F=22.4$; $p<0.0001$)。T1、T2、T3、T4 の TOI 値(%)は T0 時点と比較して有意に減少した(いずれも Tukey's HSD 検定で $p<0.05$)。しかしながら、TOI 値はどの時点でも 70%を超えており、OLV 中の TOI 最低値は 69.8 ± 4.0 であった。酸素化低下の程度は基点から比較して 6% 程度であった。

表 2

	T0	T1	T2	T3	T4
TOI(%)	75.4 ± 4.8	$71.3\pm4.4^*$	$72.1\pm4.0^*$	$70.4\pm4.1^*$	$70.4\pm4.5^*$

数値は平均値±標準偏差で示した。

* : T0 と比較して Tukey's HSD 検定で有意差を認めた。

(4) TOI 値以外の測定項目

TOI 値以外の各測定項目の結果を表 3 に示す。循環と関係する CI、HR、MAP は術中安定していた。SaO₂ と P/F 比は OLV 中、有意に低下した。

表 3

	T0	T1	T2	T3	T4
CI(L/min/m ²)	2.3 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.6 ± 0.5
HR(bpm)	61 ± 13	65 ± 12	66 ± 10	65 ± 11	68 ± 14
MAP(mmHg)	63 ± 8	55 ± 9	57 ± 5	60 ± 6	59 ± 8
SaO ₂ (%)	99 ± 1	96 ± 3*	96 ± 4*	97 ± 3*	98 ± 1
P/F 比	430 ± 81	136 ± 55*	145 ± 60*	164 ± 84*	371 ± 99*
pCO ₂ (mmHg)	43 ± 3	44 ± 4	45 ± 4	45 ± 5	41 ± 3
Hb (g/dL)	12.0 ± 1.5	11.7 ± 1.3	11.6 ± 1.3	11.6 ± 1.7	11.1 ± 1.6
BT(°C)	36.8 ± 0.3	36.8 ± 0.3	36.7 ± 0.3	36.7 ± 0.3	37.1 ± 0.5

数値は平均値±標準偏差で示した。

bpm : beats per minute

P/F 比 : 動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度

* : T0 と比較して Tukey's HSD 検定で有意差を認めた。

(5) TOI の変化と関連する因子の検討

あらかじめ選んだ 7 つの因子 ($\Delta BT \cdot \Delta CI \cdot \Delta HR \cdot \Delta MAP$ 、 ΔHb 、 ΔSaO_2 、 ΔpCO_2) からさらにステップワイズ法で ΔTOI と関連する因子を選択した。時点を固定効果とし、 $p=0.25$ でカットオフとすると ΔHb 、 ΔSaO_2 、 ΔpCO_2 が選択された。ただし、 ΔHb は $p=0.13$ のためさらに除外した。時点を固定効果、症例番号をランダム効果とすると、 ΔTOI は下記の予測式を用いて予測することができた。

$$\Delta TOI = -3.86 + 0.31 * \Delta SaO_2 + 0.20 * \Delta pCO_2, \quad R^2=0.75661$$

$$(\Delta SaO_2: t = 2.4, p = 0.02 \quad \Delta pCO_2: t = 2.3, p = 0.03)$$

4. 考察

本研究は我々が知る限り、空間分解分光法単独のアルゴリズムを用いた脳酸素飽和度モニターによる OLV 中の rSO_2 を観察した初めての研究である。本研究では、NIRO[®]-200NX において rSO_2 を表す TOI 値は OLV 中、有意に低下した。しかし、基点とした OLV 前から最大で 6% の酸素化低下であった。過去の FORE-SIGHT を用いた研究では、覚醒時に 80% であった rSO_2 が OLV 中 63% まで低下したと報告された (Hemmerling et al., 2008)。別の研究では、麻酔導入後 80% であった rSO_2 が OLV 中に 64% まで低下したとする報告や (Kazan et al., 2009)、麻酔導入後 85% から OLV 中 72% まで低下したとする報告も存在する (Brinkman et al., 2013)。これらの結果から、FORE-SIGHT を用いた過去の研究では 10% 以上の低下を来していたことになる。ただし、近年、FORE-SIGHT や INVOS[™]-5100S など MBL 法を主に採用した機器では脳内ヘモグロビン濃度の変化を過大評価する可能性が指摘されている (Kato et al., 2017)。これらの理由はまだ明らかにはなっていないが、これらの測定機器において皮膚血流などの頭蓋外成分の混入が 10% 以上あると示唆する別の研究もあり (Davie and Grocott, 2012; Greenberg et al., 2016)、無視することはできない。一方、空間分解分光法で測定した脳酸素飽和度は、ヘモグロビン濃度、頭蓋骨の厚さ、髄液層の厚さなどの因子に影響されづらいとされている (Yoshitani et al., 2007a)。従って、OLV 中の脳内酸素飽和度低下は過去の研究で報告されているほど重篤なものでない可能性がある。しかしながら、OLV 中の脳内環境の変化自体については否定することができない。

我々はさらに OLV 中の TOI 値減少と関係する因子を検討した。脳内血液の 25% が動脈血、75% が静脈血で構成されていると仮定すると、 rSO_2 は、以下のように計算できる (Yagi et al., 2017)。

$$0.25 * SaO_2 + 0.75 * SvO_2 = SaO_2 - 0.56 * CMRO_2 / (Hb * CBF)$$

(SvO_2 : 脳内静脈血酸素飽和度、 $CMRO_2$: 脳酸素代謝、 CBF : 脳血流量)

線形混合モデルの質を担保するために、1 因子/10 サンプルを目標にし、最大 7 つの因子までを選ぶこととした。上記の公式内にあるように脳内血流に関係する ΔSaO_2 と ΔHb 、Brinkman らの研究に倣い (Brinkman et al., 2013)、 ΔCI 、 ΔHR 、 ΔMAP といった循環動態因子、 CBF に影響しうる

ΔpCO_2 、 $CMRO_2$ に影響しうるパラメータとしての ΔBT を選んだ。その結果、線形混合モデルでは TOI 値の変化と SaO_2 、 pCO_2 が有意に関係していた。一方、循環動態の変化は TOI 値の変化と関係がなかった。これは Brinkman らが示した報告の結果と一致する。彼らは心拍数と rSO_2 に弱い逆相関があると指摘していたが (Brinkman et al., 2013)、今回の我々の研究では認められなかった。これは我々の研究において、CI は OLV 中上昇し、平均動脈圧と心拍数は手術中安定していたことによる可能性がある。

これらの結果から、今回我々は OLV 中の rSO_2 低下は主に SaO_2 の低下によるものであると考えた。また、 pCO_2 のわずかな上昇はこの rSO_2 低下を打ち消す可能性がある。両肺換気が再開した後に TOI 値は回復しなかったが、これは両肺換気による換気量増加により pCO_2 が減少し、CBV が減少したことによると思われた。脳内循環は非常に複雑で多数の因子が関係しているが、主に関係するものとして pCO_2 がよく知られている。 pCO_2 の変化は顕著な脳血管反応をもたらし、CBF もこれに伴って変化する。これらの結果から、OLV 中の rSO_2 低下を防ぐには、可能な限り SaO_2 の低下を避け、 pCO_2 をやや高めに保つことが有効な戦略となりうる。これは特に、脳血管病変を合併する患者に重要であるかもしれない。

本研究にはいくつかの限界がある。単一施設での研究であること、経頭蓋超音波ドップラーを用いて脳血流速度を測定していないことがまず挙げられる。次に、エフェドリンやフェニレフリンといった昇圧剤の使用を担当医の判断に委ねたが、フェニレフリンにおいては頭蓋外血流成分に与える影響が知られており (Meng et al., 2011)、観察研究のため昇圧剤の投与方法を統一できなかった。また、本研究では覚醒時の TOI 値を測定しなかった。これは、同じ側臥位の状態での OLV 前後の変化を観察したかったためである。過去の研究では、麻酔導入直後の rSO_2 は覚醒時と同じかやや高い程度で (Hemmerling et al., 2008; Kazan et al., 2009)、覚醒時と OLV 中の TOI 値の差は小さいとも考えたためである。OLV の脳酸素飽和度の研究で、低い rSO_2 値と POCD の関係性も指摘されている (Kazan et al., 2009; Suehiro and Okutai, 2011; Tang et al., 2012)。今回空間分解分光法を採用した機器での rSO_2 測定を主眼に置いたため、術後の詳細な高次機能については検討しなかった。しかし、術後 1 ヶ月以内に明らかな神経系合併症を来した患者はいなかった。

第一章の結語として、空間分解分光法を単独で用いた測定原理による脳酸素飽和度モニターで OLV 中の rSO_2 を測定したが、その低下は最大で 6% であった。これは過去の MBL 法を用いた測定原理による報告ほど重篤でない可能性がある。また、 rSO_2 の低下を防ぐには可能な限り SaO_2 の低下を避け、 pCO_2 をやや高めに保つことが有効な戦略となりうることが示唆された。

第二章 tNIRS®-1 を用いたロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術中の脳血液量と脳酸素飽和度変化

1. 緒言

昨今、時間分解分光法による測定原理を用いた近赤外線分光法装置 tNIRS®-1（浜松ホトニクス、浜松市）が開発、発売された。時間分解分光法は、現行の脳酸素飽和度測定装置で適用されている MBL 法や空間分解分光法を用いた測定よりも測定数値の正確性や反応性に優れているとされている (Fujisaka et al., 2016)。さらに、酸素飽和度測定において頭蓋外成分の混入の割合が MBL 法では 10% を超過している一方で、時間分解分光法を用いると、10% 未満であったとの報告があり、正確性においては時間分解分光法は MBL 法よりも優れていることが示唆されている (Kato et al., 2017)。

また、時間分解分光法では MBL 法や空間分解分光法と違い、酸素化ヘモグロビン濃度 (cerebral oxygenated hemoglobin concentration : O₂Hb)、脱酸素化ヘモグロビン濃度 (cerebral deoxygenated hemoglobin concentration : HHb) を絶対値として測定することが可能である。これらの総計として、頭蓋内総ヘモグロビン濃度 (total central hemoglobin concentration : tHb) も算出でき、tHb と変換式を用いて脳血液量 (cerebral blood volume : CBV) を導くことができる。時間分解分光法で算出された CBV は健常者ボランティアの陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography : PET) で得られた CBV と強い相関があるとされ (Ohmae et al., 2006)、臨床への応用も増えている (Fujioka et al., 2014; Nakamura et al., 2015)。

CBV の変化に関して議論が分かれる手術のひとつにロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術 (robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy : RARP) があげられる。RARP は出血量や術後の痛みの軽減、入院期間の短縮などの点で開腹下前立腺全摘術よりも多くの利点を有する (Berryhill et al., 2008)。しかし、その手術中は頭部を著しく低位とした体位が要求される。また、二酸化炭素を用いた気腹法により、CBV の増加やそれに伴う頭蓋内高血圧が起こる可能性がある。実際、頭蓋内圧 (intracranial pressure : ICP) を反映すると言われる視神経鞘径が頭部低位体位後、およそ 10% 増加したという報告がある (Kim et al., 2014)。別の研究によれば、RARP の終了時に視神経鞘は平均で 5.2 mm を超

え、ICP が 20 mmHg より高い可能性が示唆された(Whiteley et al., 2015)。しかしながら、一方で、視神経鞘は周術期を通じて変化しなかったという報告も存在する(Verdonck et al., 2014)。RARP 中の CBV や ICP が実際に増加するかどうかは依然議論が分かれるところであり、正確性や反応性に優れているとされる時間分解分光法を用いた脳酸素飽和度モニターによる頭蓋内環境の評価は新規性が高いと考えられた。

2. 方法

本研究は北海道大学自主臨床研究センターの承認（自 015-0526）を得て、それぞれの患者へ本研究に関して十分な説明の後、書面にて研究への参加の同意を得た。

(1) 対象患者

2016 年 8 月–2017 年 9 月の間に北海道大学病院で RARP が予定された男性患者で以下の除外基準のいずれも満たさない患者を対象とした。

(2) 除外基準

- ① 20 歳未満の患者
- ② 脳炎やくも膜下出血に対するクリッピング術後などの脳神経系疾患の既往歴を有する患者
- ③ 起立性低血圧を有する患者
- ④ ASA-PS 分類が 3 以上の患者
- ⑤ 手術中、開腹手術へ移行した場合

(3) 麻酔方法

麻酔導入はプロポフォール（2–3 mg/kg）とフェンタニル（1–2 μ g/kg）で行い、ロクロニウム（0.6–0.9 mg/kg）投与後に気管挿管を行った。麻酔維持は BIS モニターで BIS 値が 40–60 になるようにセボフルラン（1–2%）とレミフェンタニル（0.2–1 μ g/kg/min）を調整した。筋弛緩はロクロニウム（7 μ g/kg/min）の持続投与で行った。呼吸は麻酔器による人工呼吸管理で、従圧式換気（10–18cmH₂O）を用い、ETCO₂で 35–45 mmHg を維持するように呼吸回数を調節した。橈骨動脈に観血的動脈圧ラインを挿入し、動脈血圧ならびに動脈血ガス分析を行った。

(4) 手術進捗と体位、気腹圧の条件

RARP は da Vinci Si Robotic Surgical System（Intuitive Surgical Inc. Sunnyvale, LA, USA）により経腹膜アプローチで行われた。気腹法は腹腔内への二酸化炭素の送気により行われた。まず最初にポート設置を行

うまで気腹圧を 12 mmHg とし、その後 10 mmHg で維持した。深陰茎背静脈叢の処理を行う時のみ、15 mmHg へ気腹圧を一時的に上昇させた。患者は手術台上で角度計を用い、30 度頭部を低位とするような体位となった（図 3 右上）。手術の最後に止血を確認するため、気腹圧を 8 mmHg に減らした。尿道膀胱吻合部の近傍にドレーンを挿入した後に、患者の体位を水平位に戻し、気腹を終了した。その後カメラポート孔より検体を摘出し、創部を閉創した。



図 3：麻酔導入後の患者体位ならびに頭部低位体位（右上）

(5) tNIRS[®]-1 による測定方法および他の測定項目

tNIRS[®]-1 のセンサーを麻酔導入後、添付文書の案内に従い、左右前額部に貼付した。麻酔導入 5 分後を T1 とし、データ収集を開始した。データは 5 秒毎にストレージディスクに保存された。O₂Hb、HHb、その総計としての tHb のデータを取得し、rSO₂（組織酸素飽和度、tNIRS[®]-1 では StO₂ として表示）も記録した。それらは頭部低位体位となる直前 (T2) と直後 (T3)、15 分後 (T4)、30 分後 (T5)、60 分後 (T6)、120 分後 (T7) に測定した。また、水平位に戻す直前 (T8)、直後 (T9)、手術終了 5 分後 (T10) にも同様に測定、記録した。各時点の値は左右 3 分間の平均値とした。同時に、平均動脈圧 (MAP)、SpO₂、ETCO₂、呼気セボフルラン濃度 (end-tidal sevoflurane concentration : ETsevo)、BIS も記録した。通常の診療範囲内かつ血液サンプルの過剰採取にならないよう

に T1、T5、T7、T10 の4時点で動脈血血液ガス分析を行い、PaO₂、PaCO₂、血中ヘモグロビン濃度 (blood Hb) を測定した。CBV は tHb と血中 Hb の交換式を用いて算出した。式は以下を用いた。

$$\text{CBV (ml/100g)} = \text{tHb} \times \text{MW}_{\text{Hb}} \times (\text{blood Hb} \times \eta \times \rho \times 100000)^{-1}$$

(MW_{Hb} : ヘモグロビンの分子量 64500、 η : 毛細血管/大血管ヘマトクリット比 0.85、 ρ : 脳組織密度(g/ml)1.04 とした)

T1-4 の CBV は各時点の tHb 値と T1 時点での blood Hb を用いて算出した。同様に T5-6、T7-9、T10 の CBV は各時点の tHb 値と T5、T7、T10 時点での blood Hb を用いて算出した。

(6) 観察項目

① 主要評価項目

RARP 中の CBV の観察

② 副次評価項目

RARP 中の rSO₂ の変化の観察

(7) 統計方法

RARP 中の CBV 観察に際して、同じ時間分解分光法による脳酸素飽和度モニターのプロトタイプである TRS-10 (浜松ホトニクス社、浜松市) を用いて脳血流量を測定した過去の文献で CBV の標準偏差は 0.3 ml/100g 程度であった (Ohmae et al., 2006)。両側 95% の信頼区間で、半値幅として 0.13 ml/100g を得るためのサンプルサイズは 20 で十分な推定制度が得られると計算された。

① 主要評価項目

RARP 中の CBV の正規性を Shapiro-Wilk 検定を用いて確認した。

次に、one-way repeated-measures ANOVA を用いて検定し、各時点の比較には Bonferroni の多重比較試験を用いた。

② 副次評価項目

RARP 中の rSO₂ の正規性を Shapiro-Wilk 検定を用いて確認した。

次に、one-way repeated-measures ANOVA を用いて検定し、各時点の比較には Bonferroni の多重比較試験を用いた。

これらの検定は SPSS(ver. 25.0 SPSS Armonk, NY, USA)で行った。
p 値<0.05 をもって有意差とした。

3. 結果

(1) 対象患者

21 名の患者が登録された。

(2) 患者背景

年齢、ASA-PS 分類、術前の合併症別人数、身長、体重、手術時間、麻酔時間、気腹時間、頭部低位となっていた時間、出血量、輸液量を表 4 に示す。13 名の患者は計測できないほど出血が軽微であり、最も多くて 500ml であった。どの患者も輸血療法を受けずに手術は完遂された。

表 4

	全患者 (n=21)
年齢 (歳)	67.9±5.7
ASA-PS (1/2)	1/20
合併症 (人)	
高血圧	10
糖尿病	5
気管支喘息	4
脂質異常症	4
身長 (cm)	165±5.3
体重 (kg)	62.2±8.3
BMI (kg.(m ²) ⁻¹)	22.8±2.6
手術時間 (分)	253±57
麻酔時間 (分)	349±57
気腹時間 (分)	233±57
頭部低位時間 (分)	218±55
出血量 (mL)	0 (0-50)
輸液 (mL)	1662±546

表中のデータは、ASA 分類、合併症別は数 (人)、出血量は中央値 (4 分位範囲)、その他は平均値±標準偏差で示した。

(3) CBV の変化

CBV の変化を図 4 に示す。one-way repeated-measures ANOVA で有意差を認めた ($F=51.3$; $p=0.00$)。T 1 と比較して、T 3 で $3.05 \pm 0.44\text{ml}/100\text{g}$ まで増加し (T1 と比較、 $p=0.00$)、T 7 まで CBV は約 $3.1\text{ml}/100\text{g}$ となり、T1 よりも有意に増加していた ($p\leq 0.01$)。しかし、T 8 で CBV は $2.93 \pm 0.46\text{ml}/100\text{g}$ に減少し、T 1 と比較して有意差を認めなかった。T 9、T 10 で $2.72 \pm 0.43\text{ml}/100\text{g}$ 、 $2.69 \pm 0.42\text{ml}/100\text{g}$ まで減少し、T 1 と比較して有意に低下した ($p<0.01$)。

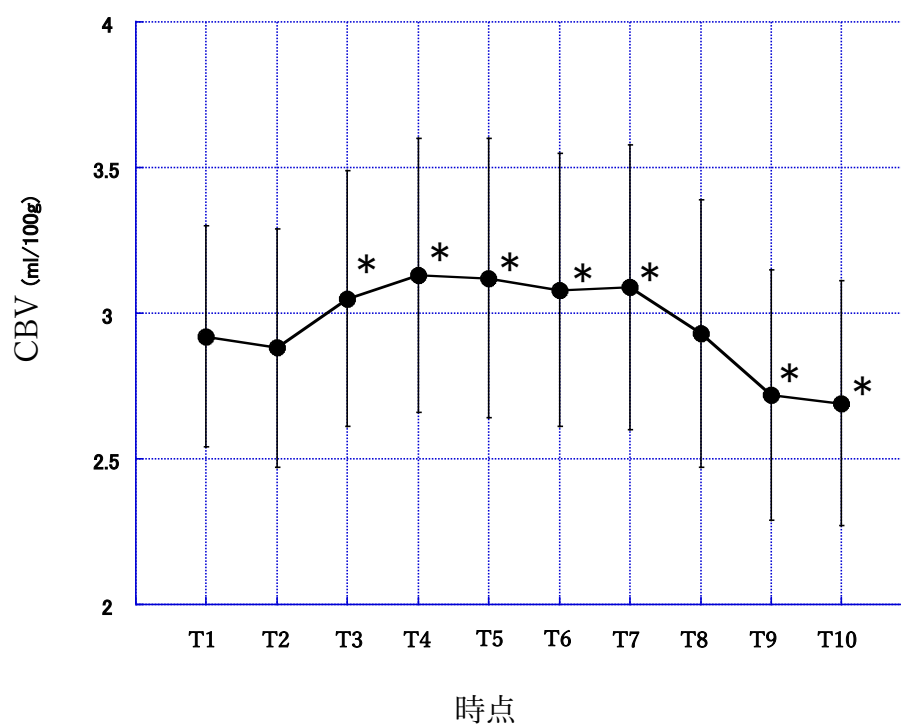


図 4 : RARP 術中の CBV 変化。

* : Bonferroni の多重比較試験で T1 と比較して $p\leq 0.01$

(4) RARP 中の $r\text{SO}_2$ の変化の観察

$r\text{SO}_2$ の変化を図 5 に示す。one-way repeated-measures ANOVA で有意差を認めた ($F=5.05$; $p=0.00$)。しかしながら、全体的に 3%の変動に留まった。T 1 の $r\text{SO}_2$ 値が $64.1 \pm 3.5\%$ でその後も 63-65%で推移した。いずれの時点においても T1 と比較して有意差を認めなかった (T4 で

p=0.68、それ以外 p=1.00)。

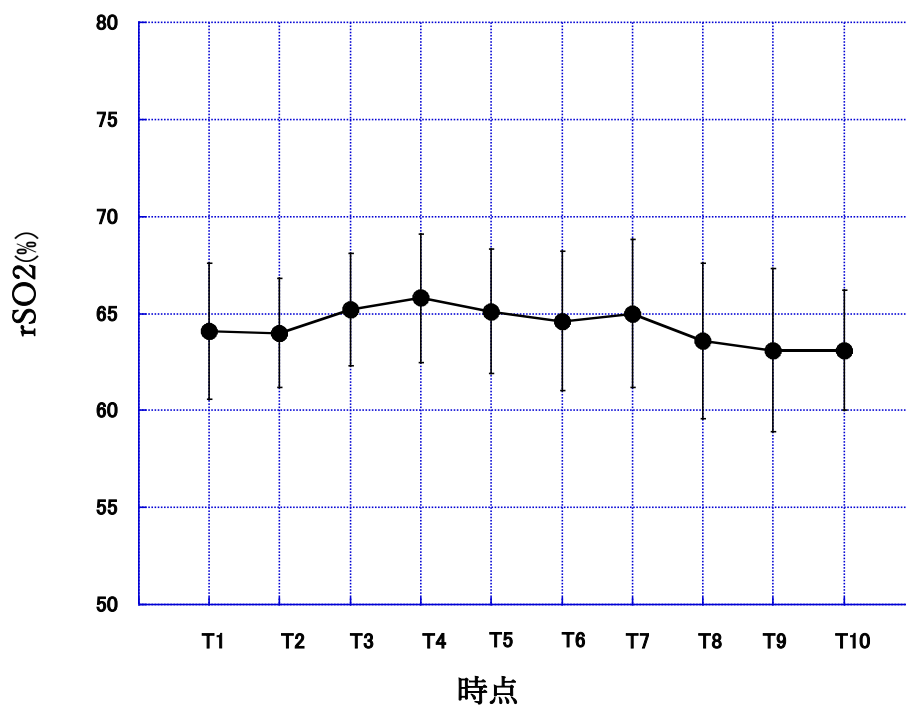


図5：RARP 術中の rSO₂ 変化

(5) その他の測定項目

その他の測定項目の結果を表5、表6に示す。RARP 中酸素化は良好に維持され、気腹中、ETCO₂が正常範囲に維持されているにも関わらず中等度の高二酸化炭素化血症が観察された。T7 から T9 にかけて有意に ETsevo が T1 と比べて有意に高かったが、中央値は全体を通じて 0.9-1.0%で、実際 BIS 値は 40-60 の範囲で維持されていた。血中 Hb 濃度は減少したが、1 g/dl 以下の減少であった。

表 5

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
MAP	68	83	91	78	74	68	69	73	59	75
(mmHg)	(67-74)	(75-83)	(85-94)	(74-91)	(64-78)	(64-78)	(64-76)	(63-77)	(52-65)	(66-83)
SpO ₂	98	98	98	98	98	98	98	99	99	100
(%)	(97-99)	(98-99)	(98-99)	(97-99)	(97-99)	(97-98)	(97-99)	(98-100)	(98-100)	(99-100)
ETCO ₂	37	38	39	40	38	38	39	37	34	36
(mmHg)	(35-38)	(36-40)	(38-41)	(38-42)	(37-41)	(35-40)	(36-41)	(36-41)	(31-36)	(35-37)
ETsevo	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0*	1.0 *	1.0 *	0.9
(%)	(0.8-1.0)	(0.9-1.0)	(0.9-1.0)	(0.9-1.0)	(1.0-1.0)	(1.0-1.0)	(1.0-1.1) *	(1.0-1.1) *	(1.0-1.1) *	(0.8-1.1)
BIS	46	44	44	44	42	45	44	48	47	53
	(42-56)	(41-49)	(40-50)	(41-49)	(40-49)	(41-51)	(40-51)	(43-51)	(43-52)	(45-59)

表中のデータは中央値（４分位範囲）で示した。

* : Bonferroni の多重比較試験で T1 と比較して $p \leq 0.01$

表 6

	T1	T5	T7	T10
PaO ₂				
(mmHg)	196 (163-225)	160 (154-215)	167 (147-212)	178 (163-245)
PaCO ₂				
(mmHg)	41 (39-44)	49 (45-50)*	49 (47-51)*	44 (41-46)
Blood Hb				
(g/dl)	12.6 (12.1-13.7)	12.4 (12.2-13.5)	12.2 (11.9-13.1)	11.9 (11.6-12.7)*

表中のデータは中央値（４分位範囲）で示した。

* : Bonferroni の多重比較試験で T1 と比較して $p \leq 0.01$

4. 考察

我々が知る限り、本研究は RARP 中の CBV の変化を観察した初めての研究である。CBV は頭部低位とした 120 分後までは約 8 %増加したが、その後、水平位に戻るまで、頭部低位直前のレベルまで減少した。この推移はもしかすると CBV を回復させる代償機転の存在によるかもしれない。水平位に戻った後、CBV はさらに減少した。

今回我々が得た CBV 値は 3 ml/100g 周辺であった。PET を用いた過去の研究では、呼気セボフルラン濃度が 1.5%の条件下で健常者の CBV は 2.5-4.5ml/100g であり、前頭葉においては 4ml/100g であった(Kaisti et al., 2003)。共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) を用いた研究では、灰白質と白質の CBV がそれぞれ 2.5ml/100g、1.7ml/100g であると報告されている (Carroll et al., 2008)。プロトタイプの TRS-10 を用いた研究では、センサー間隔が 4 cm (tNIRS-1 に同じ) で、CBV は約 3 ml/100g であった (Ohmae et al., 2006)。その研究でセンサーの下で得られた、PET による CBV は約 4ml/100g であった。このように CBV の値は測定方法によりわずかに異なるが、この研究で得られた値は許容範囲内と見なされ、TRS-10 による測定と同等とみなされた。

CBV は T4 で最大 8 %増加したが、これは二酸化炭素による気腹法と頭部低位による可能性が考えられた。以前の研究では、MBL 法を採用し、脳内ヘモグロビン濃度の相対的变化のみを測定できる、古い NIRS を用いた脳酸素飽和度モニターである NIRO500 (浜松ホトニクス、浜松市) を使用して、頭部低位中の経時的な脳内ヘモグロビン濃度の変化を評価した。この研究によれば、脳内ヘモグロビンは 18 度の頭部低位で 6%の増加と推定された (Lovell et al., 2000)。小児の腹腔鏡下噴門形成術において INVOS3100-A (Somanetics, Troy, MI, USA) を用いた CBV 変化についての研究が存在する。その研究では、PaCO₂ は約 9 mmHg 増加し、気腹下で CBV が 4.6%相対的に増加したとされた (de Waal et al., 2002)。別の研究では、空間分解分光法を採用した NIRO300 (浜松ホトニクス、浜松市) で健康な被験者の高二酸化炭素血症下での CBV の相対的な変化を測定した (Tisdall et al., 2009)。吸入気に 6%の二酸化炭素を加えたところ、ETCO₂ は 1.5 kPa (約 11.3 mmHg) 上昇した。その際の CBV の変化は 0.1 ml/100g 未満であった。したがって、CBV は頭部低位と高二酸化炭素血症によって増加するが、その程度は種々の条件に依存

する。

Monro-Kellie の法則によると、頭蓋内容積は 10%の脳血液、5%の脳脊髄液、85%の脳組織で構成されている(Wilson, 2016)。脳脊髄液と頭蓋内圧の関係を評価した研究は多く存在するが(Kasprowicz et al., 2016)、CBV と頭蓋内圧の関係を調べた研究はほとんど存在しない。犬を用いた過去の研究では、麻酔薬が CBV と頭蓋内圧に及ぼす影響が調べられた(Artru, 1983, 1984)。これらの研究ではハロタンとイソフルランにより CBV は 10%増加したが、頭蓋内圧の増加は 5 cmH₂O 未満であった。さらに別の研究により、頭蓋内血液の増加が RARP 術中における脳脊髄液の流出によって迅速に代償される可能性が示唆された(Verdonck et al., 2014)。脳脊髄液は脊柱管もしくは血管コンパートメントに拡散する可能性があり、これらの所見に加えて頭蓋内容積内の血液の割合が少ないことを考慮すると、頭蓋内圧に対する 10%未満の CBV の増加の影響は小さい可能性がある。

CBV は水平位に戻る前に頭部低位とする前のレベルまで減少した。これは代償機構として CBV 自体が減少したことを示唆している。二酸化炭素に関しては、このような軽度の高二酸化炭素血症に反応して数時間で生じる CBV の代償機転に関する報告は見当たらない。一方、一つの研究で、20 度の頭部低位とすると中大脳動脈の平均流速は変化しないものの、直静脈洞の平均流速が 8%増加したことが示唆された(Stolz et al., 2009)。MRI を用いた最近の研究では、内頸静脈の静脈流出が 12 度の頭部低位で増加することが明らかになった(Ishida et al., 2018)。これらの発見は CBV の静脈成分が頭部低位によって減少することを示唆した。しかし、静脈血のみが減少した場合、rSO₂ は増加するはずであり、結果と一致しなかった。したがって、他の何らかのメカニズムが関与している可能性があると考えられた。

本研究では、RARP 中の rSO₂ に関してはほとんど変化が見られなかった。INVOS-5100 を用いた過去の研究では、rSO₂ は気腹開始 30 分後より RARP 終了時まで有意に rSO₂ が上昇したと報告されている(Park et al., 2009)。しかしながら、rSO₂ は 67%から 70%への増加で、変化は 5%未満のため臨床的に有意とは言い難い結果であった。同じく MBL 法を採用した FORE-SIGHT でも、rSO₂ は 70%から 74%へ有意に増加した(Kalmar et al., 2010)。INVOS 5100B を使用して行われた研究では、rSO₂ は気腹開始 5 分後で一時的に増加したが、RARP 術中は約 70%でほぼ安定していた(Kumagai et al.,

2015)。これらの結果より RARP 術中の rSO_2 の変化は測定原理に関係なく小さいことが示唆されており、今回の結果も矛盾しないと考えられた。

第二章の結語として、RARP を受ける患者において、時間分解分光法を用いた脳酸素飽和度モニターを用いて CBV を評価したが、頭部低位と軽度の高二酸化炭素血症に関わらず、CBV の増加は 10%未満で、手術終了時には代償されていた。 rSO_2 はほとんど変化しなかった。

総括

1. 本研究は以下を明らかにした。

- (1) 肺切除術を受ける患者において、空間分解分光法を用いた脳酸素飽和度モニターを用いた測定によると、OLV 中の脳酸素飽和度の低下は認めたが最大 6%の低下であった。
- (2) OLV 中の rSO_2 の変化には SaO_2 と pCO_2 の変化が関与している可能性がある。
- (3) RARP を受ける患者において、時間分解分光法を用いた脳酸素飽和度モニターを用いて CBV を評価した。頭部低位と軽度の高二酸化炭素血症に関わらず、CBV の増加は 10%未満で、手術終了時には代償されていた。
- (4) RARP 中の rSO_2 はほとんど変化しなかった。

2. 新知見の意義は以下のように考える。

第一章で得られた知見は、これまで MBL 法を用いて測定されてきた OLV 中の rSO_2 の 10%以上の低下は、過大評価である可能性があり、OLV 中、動脈血酸素飽和度を高く、 pCO_2 は過換気にならず高めで許容した呼吸管理が有利に働く可能性を示唆した。第二章で得られた知見では著しい頭部低位の体位と気腹による高二酸化炭素血症を要する RARP 術中には重篤な病態をきたしうる頭蓋内変化を起こしていないことが判明した。

3. 今後の展望と課題

近赤外線分光法による脳酸素飽和度モニターを用いて、特殊な周術期環境における脳内環境を調査することにより、周術期の脳神経学的合併症の発生機序の解明、予防に繋がる可能性がある。今回、脳酸素飽和度や脳血流量に焦点をあてて、研究を行なったが、POCD の発生には他に術前の患者要因（高齢、脳血管疾患などの合併症、低い教育歴、術前の認知機能低下）、環境因子（入院による環境の変化、長期入院、モニター音による睡眠不足）、術中因子（手術侵襲、麻酔方法）、術後因子（炎症反応、術後痛、ストレスによる睡眠障害、オピオイドの使用）などが関与すると推定されている。これらの因子と術中 rSO_2 の関係性やその影響を解明していく必要がある。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えてくださり、温かいご指導とご助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院 麻酔・周術期医学教室の森本 裕二 教授に深く御礼申し上げます。また、統計解析でご指導賜りました統計数理研究所 データ科学研究系 伊藤 陽一 教授、本研究にご協力いただいた北海道大学病院麻酔科の皆様、北海道大学病院呼吸器外科ならびに泌尿器科の皆様に心より御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- Artru, A.A. (1983). Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with halothane or enflurane in dogs. *Anesthesiology* 58, 533-539.
- Artru, A.A. (1984). Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with isoflurane or fentanyl in dogs. *Anesthesiology* 60, 575-579.
- Berryhill, R., Jr., Jhaveri, J., Yadav, R., Leung, R., Rao, S., El-Hakim, A., and Tewari, A. (2008). Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology* 72, 15-23.
- Brinkman, R., Amadeo, R.J., Funk, D.J., Girling, L.G., Grocott, H.P., and Mutch, W.A. (2013). Cerebral oxygen desaturation during one-lung ventilation: correlation with hemodynamic variables. *Can J Anaesth* 60, 660-666.
- Carroll, T.J., Horowitz, S., Shin, W., Mouannes, J., Sawlani, R., Ali, S., Raizer, J., and Futterer, S. (2008). Quantification of cerebral perfusion using the "bookend technique": an evaluation in CNS tumors. *Magn Reson Imaging* 26, 1352-1359.
- Davie, S.N., and Grocott, H.P. (2012). Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* 116, 834-840.
- de Waal, E.E., de Vries, J.W., Kruitwagen, C.L., and Kalkman, C.J. (2002). The effects of low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum on cerebral oxygenation and cerebral blood volume in children. *Anesth Analg* 94, 500-505; table of contents.
- Fujioka, T., Takami, T., Ishii, H., Kondo, A., Sunohara, D., and Kawashima, H. (2014). Difference in cerebral and peripheral hemodynamics among term and preterm infants during the first three days of life. *Neonatology* 106, 181-187.
- Fujisaka, S.I., Ozaki, T., Suzuki, T., Kamada, T., Kitazawa, K., Nishizawa, M., Takahashi, A., and Suzuki, S. (2016). A Clinical Tissue Oximeter Using NIR Time-Resolved Spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 876, 427-433.

Greenberg, S., Murphy, G., Shear, T., Patel, A., Simpson, A., Szokol, J., Avram, M.J., and Vender, J. (2016). Extracranial contamination in the INVOS 5100C versus the FORE-SIGHT ELITE cerebral oximeter: a prospective observational crossover study in volunteers. *Can J Anaesth* 63, 24-30.

Hemmerling, T.M., Bluteau, M.C., Kazan, R., and Bracco, D. (2008). Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. *Br J Anaesth* 101, 870-875.

Ishida, S., Miyati, T., Ohno, N., Hiratsuka, S., Alperin, N., Mase, M., and Gabata, T. (2018). MRI-based assessment of acute effect of head-down tilt position on intracranial hemodynamics and hydrodynamics. *J Magn Reson Imaging* 47, 565-571.

Kaisti, K.K., Langsjo, J.W., Aalto, S., Oikonen, V., Sipila, H., Teras, M., Hinkka, S., Metsahonkala, L., and Scheinin, H. (2003). Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 99, 603-613.

Kalmar, A.F., Foubert, L., Hendrickx, J.F., Mottrie, A., Absalom, A., Mortier, E.P., and Struys, M.M. (2010). Influence of steep Trendelenburg position and CO(2) pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth* 104, 433-439.

Kasprowicz, M., Lalou, D.A., Czosnyka, M., Garnett, M., and Czosnyka, Z. (2016). Intracranial pressure, its components and cerebrospinal fluid pressure-volume compensation. *Acta Neurol Scand* 134, 168-180.

Kato, S., Yoshitani, K., Kubota, Y., Inatomi, Y., and Ohnishi, Y. (2017). Effect of posture and extracranial contamination on results of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy. *J Anesth* 31, 103-110.

Kazan, R., Bracco, D., and Hemmerling, T.M. (2009). Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth* 103, 811-816.

Kim, M.S., Bai, S.J., Lee, J.R., Choi, Y.D., Kim, Y.J., and Choi, S.H. (2014). Increase in intracranial pressure during carbon dioxide pneumoperitoneum with steep trendelenburg positioning proven by ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter. *J Endourol* 28, 801-806.

Kumagai, M., Ogawa, S., Doe, A., and Suzuki, K. (2015). Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy and jugular vein oxygen saturation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy under total intravenous anaesthesia. *Int J Med Robot* *11*, 302-307.

Lovell, A.T., Marshall, A.C., Elwell, C.E., Smith, M., and Goldstone, J.C. (2000). Changes in cerebral blood volume with changes in position in awake and anesthetized subjects. *Anesth Analg* *90*, 372-376.

Meng, L., Cannesson, M., Alexander, B.S., Yu, Z., Kain, Z.N., Cerussi, A.E., Tromberg, B.J., and Mantulin, W.W. (2011). Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* *107*, 209-217.

Nakamura, S., Koyano, K., Jinnai, W., Hamano, S., Yasuda, S., Konishi, Y., Kuboi, T., Kanenishi, K., Nishida, T., and Kusaka, T. (2015). Simultaneous measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation and blood volume in asphyxiated neonates by near-infrared time-resolved spectroscopy. *Brain Dev* *37*, 925-932.

Ohmae, E., Ouchi, Y., Oda, M., Suzuki, T., Nobesawa, S., Kanno, T., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Ueda, Y., Okada, H., *et al.* (2006). Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* *29*, 697-705.

Park, E.Y., Koo, B.N., Min, K.T., and Nam, S.H. (2009). The effect of pneumoperitoneum in the steep Trendelenburg position on cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* *53*, 895-899.

Stolz, E., Fox, B.C., Hoffmann, O., Gerriets, T., Blaes, F., Kraus, J., and Kaps, M. (2009). Cranial venous outflow under lower body positive and negative pressure conditions and head-up and -down tilts. *J Neuroimaging* *19*, 31-36.

Suehiro, K., and Okutai, R. (2011). Duration of cerebral desaturation time during single-lung ventilation correlates with mini mental state examination score. *J Anesth* *25*, 345-349.

Tang, L., Kazan, R., Taddei, R., Zaouter, C., Cyr, S., and Hemmerling, T.M. (2012). Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* *108*, 623-629.

- Tisdall, M.M., Taylor, C., Tachtsidis, I., Leung, T.S., Elwell, C.E., and Smith, M. (2009). The effect on cerebral tissue oxygenation index of changes in the concentrations of inspired oxygen and end-tidal carbon dioxide in healthy adult volunteers. *Anesth Analg* *109*, 906-913.
- Verdonck, P., Kalmar, A.F., Suy, K., Geeraerts, T., Vercauteren, M., Mottrie, A., De Wolf, A.M., and Hendrickx, J.F. (2014). Optic nerve sheath diameter remains constant during robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *PLoS One* *9*, e111916.
- Whiteley, J.R., Taylor, J., Henry, M., Epperson, T.I., and Hand, W.R. (2015). Detection of elevated intracranial pressure in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy using ultrasonography of optic nerve sheath diameter. *J Neurosurg Anesthesiol* *27*, 155-159.
- Wilson, M.H. (2016). Monroe-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* *36*, 1338-1350.
- Yagi, Y., Yamamoto, M., Saito, H., Mori, T., Morimoto, Y., Oyasu, T., Tachibana, T., and Ito, Y.M. (2017). Changes of Cerebral Oxygenation in Sequential Glenn and Fontan Procedures in the Same Children. *Pediatr Cardiol* *38*, 1215-1219.
- Yoshitani, K., Kawaguchi, M., Miura, N., Okuno, T., Kanoda, T., Ohnishi, Y., and Kuro, M. (2007a). Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* *106*, 458-462.
- Yoshitani, K., Kawaguchi, M., Okuno, T., Kanoda, T., Ohnishi, Y., Kuro, M., and Nishizawa, M. (2007b). Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* *104*, 341-346.