特集 脳死と Neurosonology

脳血流・脳機能低下とドプラ血流速波形変化に関する実験的検討

—— 頭蓋内圧亢進モデルと脳死 ——

永井秀政 森竹浩三

島根医科大学脳神経外科

Experimental Study of Changes in Doppler Flow Patterns, Cerebral Circulation and Function under Increased Intracranial Pressure

Hidemasa NAGAI, Kouzo MORITAKE

Department of Neurosurgery, Shimane Medical University

Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) provides useful information on cerebral ischemia associated with increased intracranial pressure (ICP). This paper summarizes our previous paper, which described an in vivo model that approximates cerebral pulsatile flow and illustrates the application of this model to the study of changes that occur in Doppler spectral waveforms in intracranial hypertension.

Key words: brain death, cats, cerebral blood flow, intracranial pressure, transcranial Doppler

目 的

1999年2月、わが国で初めて臓器移植法に基づく脳死判定と臓器移植が施行された⁹⁾。その脳死に至る過程は頭蓋内圧亢進から脳血流停止を経るものであった。脳死のさいには脳血流の停止を伴うことが多く、脳血流停止を脳死判定の基準としている国もあるが、わが国では脳血流停止の証明は補助診断の一つにすぎない。脳血流の停止を証明する手段としては、脳血管撮影、造影CT、ラジオアイソトープ法などが用いられてきたが、やはり経頭蓋超音波ドプラ法 transcranial Doppler ultrasonography (TCD) は実時間性、機動性、簡便性、経済性、安全性などに優れ、繰り返し連続してベッドサイドで実施できることから、臨床における脳血流停止の評価に極めて有用と考えられる。しかしTCDによる脳循環動態評価法は、血管径や血流を正確に計測できるものではないことなどの理由から定量性に関しては難点を有していた。

すでに、我々は頭蓋内圧 intracranial pressure (ICP) および局所脳血流 regional cerebral blood flow (rCBF) とドプラ血流速波形変化との相関性を急性頭蓋内圧亢進モ

デルを用いて検討し、切迫脳死段階における低灌流状態を超音波ドプラ法で定量的に評価できる可能性を報告した¹⁰⁾。今回、その概略を述べると共に、脳死に至るさいの特有なドプラ波形のメカニズムについて考察したので報告する。

方 法

実験には体重3.0 kgから5.5 kgの成猫5匹を用いた。pentobarbital (20 mg/kg) で麻酔し、気管切開後に pancuronium bromide (0.1 mg/kg) で筋弛緩を得て人工呼吸下で大腿動脈より全身血圧を測定した。右頭頂部に穿頭し、硬膜外腔に挿入した latex balloon に蒸留水を0.047 ml/min の速度で注入し頭蓋内圧を上昇させた。頭蓋内圧の測定には、左頭頂部に穿頭し、fiberoptic microtransducer (Camino Laboratories, USA) を硬膜外腔に挿入し測定した。rCBF は皮質の微小循環を laser Doppler flowmeter を用いて硬膜外から測定した。rCBF は測定のさいのアーチファクトによる影響を除外するため percent CBF に変換した。すなわち、percent CBF は、加圧前の脳血流である baseline CBF に対する測定時の局所脳血流値の割合を%表示したもので、いずれも心停止後

Reprint request

永井秀政：〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1 島根医科大学脳神経外科

Hidemasa NAGAI : Department of Neurosurgery, Shimane Medical University, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, Japan

Fig. 1 Schematic drawing of experimental setup.

Intracranial pressure was measured with a fiberoptic microtransducer inserted into the epidural space. Regional cerebral blood flow was measured by laser Doppler flowmetry through a burr hole placed over the left ectosylvian gyrus. Electroencephalography of the left ectosylvian gyrus of cats was recorded from an epidural electrode placed near the laser-Doppler flowmetry probe. The epidural balloon was inflated using a microinfuser. The Doppler sonogram was measured transorbitally by 20-MHz pulsed-wave microvascular Doppler ultrasonography. The MCA was identified through the dura by a transorbital approach.

にも表示される background CBF を差し引いて算出した。以上の各種プローベを挿入したのち、穿頭孔を骨セメントでバックし頭蓋内を半閉鎖腔に保った (Fig. 1)。

動物では眼球摘出により硬膜を通して中大脳動脈を容易に同定でき、様々な目的で経眼窩的に実験が行われている⁴⁾。本研究では、頭蓋内圧亢進のさいの頭蓋内血管の血流変化をドプラ信号でとらえるため、硬膜損傷や髄液瘻を来さないように中大脳動脈を経眼窩的に露出し、硬膜上から中大脳動脈血流を測定した。猫中大脳動脈の血管径は 0.5mm であり、この血管血流を microvascular Doppler (MF-20[®], ドイツ EME 社) で計測し、先端径 2.0 mm のプローベを用い、周波数 20MHz の pulsed Doppler で、 $0.3 \times 0.5 \times 0.5$ mm の sample volume で計測を行った。MF-20 を TC2-64[®] (ドイツ EME 社製) に接続し、ドプラ波形として表示した。ドプラ波形の定量的分析のため各種のパラメータとして、収縮期血流速 peak systolic flow velocity (Vs), 拡張期血流速 peak end-diastolic flow velocity (Ved), 平均血流速である time-averaged maximum flow velocity (TAMF) の値を求めた。また、血流速波形パターン、すなわち拍動性を定量的に評価するパラメータとして拍動係数 pulsatility index (PI)²⁾を用いた。

ドプラ波形と ICP, 平均脳灌流圧 mean cerebral perfusion pressure (CPP), および rCBF の測定を連続して行い、加圧前の値 (基礎値) と加圧後 5 分ごとの値を測定した。モデル実験の計測値は 5 分ごとのため脳血流停止に至るまで各個体の sample point 数は異なる。しかし 5 匹の結果でドプラ波形の差異は観察されなかったため、このデータを一括処理して合計 $n=110$ で評価した。正規性が不明のため、推計学的処理には non-parametric method による Spearman's rank correlation test を用いた。

結 果

1. ドプラ血流速波形変化による定性的評価

临床上、頭蓋内圧亢進下での脳循環評価については、超音波ドプラ法での血流速波形変化で定性的に評価されている。そこで、血流波形変化による定性的評価を Fig. 2 に示す。上から順にドプラの波形変化、脳波所見、および rCBF 値の経時的変化を示す。波形パターンは、加圧に伴い、normal, sharp wave, systolic flow, systolic spike, no flow の順に変化した。rCBF 値は加圧に伴い減少した。脳波所見は、従来から報告¹⁰⁾されてきたのと同様に、波形パターンと平行して徐波化し、ついには平坦となった。波形変化と ICP, CPP, rCBF, percent CBF との相関を示す (Table 1)。これらはいずれも有意の相関性を認めた。すなわち波形パターンの変化に伴い頭蓋内圧は亢進し、CPP は低下して no flow で負の値を示した。rCBF や percent CBF も低下し、no flow でほぼゼロを示した。

2. TCD parameters による定量的評価

ドプラ波形の定量的分析の代表的 TCD parameters として、pulsatility index (PI) と resistance index (RI) がある^{2,14)}。RI は、拍動性が高くなる systolic flow の段階になると、Ved が消失するため、計算上すべて 1.0 となり、脳血流の臨界状態では RI は役に立たないので我々は PI のみを用いて検討している¹⁰⁾。ICP と PI との相関係数を見ると、相関係数 $r=0.83$ であり強い相関を認めた。CPP と PI との相関係数は、 $r=0.77$ であった。しかし CBF と PI との相関係数を見ると、相関係数 $r=0.65$ であった。そこで片対数グラフ上で CBF と PI との関係をみた。Log (CBF) と PI との相関係数は、 $r=0.90$ である。さらに回帰曲線を算出し、この数式との適合度を計算した。すなわち Log (CBF) と PI との決定係数は、 $R^2=0.81$ で、高い適合度を示した¹⁰⁾。すなわち末期脳圧迫状態での低灌流の評価に PI は有用であると判断した。

Fig. 2 Correlation between Doppler flow patterns and rCBF

Table 1 Flow patterns and mean values of some variables

Variables	Flow patterns, mean $\pm$ SD				
	normal	sharp wave	systolic flow	systolic spike	no flow
Vs (cm/s)	75.8 $\pm$ 15.1	57.0 $\pm$ 9.6	41.7 $\pm$ 13.8	16.5 $\pm$ 6.0	0
Ved (cm/s)	41.5 $\pm$ 13.5	24.1 $\pm$ 7.3	0	0	0
TAMF (cm/s)	52.4 $\pm$ 14.8	34.0 $\pm$ 7.1	16.5 $\pm$ 7.6	4.8 $\pm$ 1.8	0
RI	0.5 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1	1	1	1
PI	0.7 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.4	5.3 $\pm$ 1.7	9.7 $\pm$ 0.9
ICP (mmHg)	3.0 $\pm$ 2.9	17.7 $\pm$ 9.5	44.1 $\pm$ 9.7	64.7 $\pm$ 14.8	82.6 $\pm$ 7.9
CPP (mmHg)	82.4 $\pm$ 14.3	59.9 $\pm$ 19.4	29.2 $\pm$ 18.8	3.2 $\pm$ 21.3	-21.3 $\pm$ 14.8
rCBF (ml/100g/min)	15.5 $\pm$ 7.7	9.3 $\pm$ 3.9	4.7 $\pm$ 1.6	1.2 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.2
Percent CBF (%)	92.6 $\pm$ 8.4	61.7 $\pm$ 15.9	29.0 $\pm$ 13.0	4.4 $\pm$ 4.0	0.2 $\pm$ 0.3

Serial changes in Vs, Ved, TAMF, RI, PI, ICP, CPP, CBF, and percentage CBF at every stage of the Doppler flow pattern. Mean $\pm$ SD values were significantly different by Spearman's rank correlation test. With increases in ICP, the RI and PI increased, whereas Vs, Ved, TAMF, CPP and CBF decreased.

Vs: peak systolic flow velocity, Ved: peak end-diastolic flow velocity, TAMF: time-averaged maximum flow velocity, ICP: intracranial pressure, CPP: cerebral perfusion pressure, CBF: cerebral blood flow

考 察

1. 頭蓋内圧亢進における脳循環

脳循環は、心臓からの拍動流が頸動脈や椎骨動脈を経て、半閉鎖腔である頭蓋内主幹動脈に流入し、圧力調整部である小動脈を通り、血液量調整の容量血管である毛細血管・静脈、さらに架橋静脈、硬膜静脈洞に至り、頭蓋外へ駆出される。この過程で脳内血流は自動調節機構により収縮期のみならず拡張期にもある一定量の血流量が確保される。

頭蓋内圧亢進状態における脳血流の変化は、Langfittら⁷⁾のバルーン加圧実験から、空隙代償期、脳圧波期、虚血性脳血管麻痺期、非代償期の四期に区分される。空隙代償期では、頭蓋内圧亢進に伴い髄液の吸収亢進、髄液腔減少、血管腔減少、血管床の変化などの圧緩衝機構が働き、頭蓋内圧の上昇が見られず脳血流は保たれる。脳圧波期では、圧緩衝機構が限界に達し、まず静脈系の血流抵抗が増して静脈血流が停滞し、頭蓋内圧の急速な変動がみられるようになる。脳灌流圧は 40 mmHg 以下となって自己調節機構の働く範囲からはずれるため脳血流が減少し始める。

虚血性脳血管麻痺期では、血管運動神経が麻痺し脳血管の自己調節機構が機能を失う。動脈系は最大限に拡張し、全身血圧に依存して脳血流が減少する。非代償期では、全身血圧と頭蓋内圧が等しくなり脳灌流圧はゼロとなる。生体では、拍動流や動脈の血管壁構造、代償機転などから、必ずしも全く赤血球の動きがなくなるわけではないが、さらに頭蓋内圧が亢進すると、脳血管の末梢から順に赤血球が追い出され血流が途絶え、さらなる容積増大で、脳血流の完全停止となる。この頭蓋内圧亢進が高度となり脳が末期虚血状態に陥る過程で、TCD で検出される頭蓋内血管の血流波形にいくつか特有なパターンが現われることはすでに多くの研究者により報告されている^{3, 11, 15)}。

2. 実験結果について

脳血流と脳機能については、Astrup ら¹⁾により脳血流停止と脳機能の不可逆性に関連した虚血実験がなされている。彼らによると、CBF が 18-20 ml/100 gm/min になると脳波は平坦になり、12-16 ml/100 gm/min ではイオンポンプが作動しなくなるため誘発電位が消失し、10 ml/100 gm/min 以下になると細胞膜障害が発生するという。

すなわち細胞膜障害発生レベルは正常血流の約 20 % に相当する。さらに Kawase ら⁶⁾ は、CBF 低下が 18 ml/100 gm/min 程度であればこれが数時間続いても虚血による不可逆的脳損傷は起こらないが、10 ml/100 gm/min 以下になると数分で生じると報告しており、この不可逆性に時間因子が大きくかかわっていることを強調している。

Table 1 で定性的評価を行っているが、ドプラ血流速度波形が systolic spike や no flow の段階では、percent CBF 値は 10 % 以下で、かつ、脳波は平坦であった。Astrup らの説より、脳血流が正常の約 20%以下になると細胞膜障害に至ることから systolic spike や no flow などの血流パターンは、不可逆的脳血流障害の指標になりうると考えられ、臨床所見とよい対応を示した。

RI と PI は、いずれもドプラ波形の定量的パラメーターであるが、ICP が高い状態では PI と CBF 値とが片対数的に逆相関の関係にあった。我々はこの結果から PI 値が 1.8 以下ならば percent CBF は 45 % 以上であり、この時期は神経症状のない時期と予想した。それに対して、PI 値が 4.0 をこえると CBF は 20 % 以下となり、脳は不可逆状態に陥ったと見なすことができると考えた。本論では、脳死の形態的不可逆性を重視し PI 値 4.0 以上を示した¹⁰⁾。このことは、実際の臨床の場合において TCD で計測される PI 値が有効 CBF 停止の簡便な指標になり、臨床的に切迫脳死の臨界状態を超音波ドプラで検出する可能性があると考えられ、ひいては脳の不可逆性を示す定量的パラメーターとして応用できると考えられた。

3. 波形解析

我々の実験系で頭蓋内圧上昇に伴い波形は、normal flow, sharp wave, systolic flow, systolic spike, no flow へと変化した。灌流圧の低下にともなう流速の低下の割合をみると Ved の方が Vs より大きい傾向を示し、末梢抵抗増大で包絡線は急峻化し拡張期の流れが減少するため、sharp wave になると考えられた。末梢抵抗がさらに増大し動脈壁の弾性と平行状態に達すると収縮期の流れのみで拡張期の流れのない systolic flow となり、さらに末梢抵抗が増大すると収縮期にわずかに spike 様の流れが認められるだけの systolic spike となり、最終的に流れの検出されない no flow の状態になった。Hassler ら³⁾ は、このようなドプラ波形変化と脳灌流圧との関係を検討し両者間に相関性のあることを示している。

高度の頭蓋内圧亢進状態では拡張期には末梢の圧が中枢の圧を超えるため血流が収縮期には順方向に、拡張期には逆方向に流れる。この現象を to-and-fro という。このメカニズムはまだ十分に解明された訳ではない。Takaya ら¹⁷⁾ は、シリコンチューブによる人工血管モデルで各波形段階毎に灌流圧を測定し、systolic flow, to-and-fro, そして no flow の各脈波形の段階はそれぞれ拡張期灌流圧、平均灌流圧、そして収縮期灌流圧が負の値に転ずる時期にほぼ一致していたと報告している。つまり頭蓋内圧が上昇

し脳動脈圧と部分的に等しくなると、収縮期灌流圧が正で拡張期灌流圧が負となり、血流に振動 (oscillation) が生じると考えられる。この現象は Windkessel 効果^{8,13)} から説明される。Windkessel 効果とは、動脈壁の弾性の働きがポンプにおける空気槽の働きをして定常流を作りだすため、心拍動による駆出流と合わせり拍動流が得られるという理論である。この動脈弾性の考えを微小循環における拍動流にも応用し、収縮期に主幹脳動脈に流入した血液が、圧力調整部である小動脈を押し広げてそこに貯溜し、拡張期には動脈自らの弾性的退縮により逆流を生じるとの考えである。次に collapsible tube にみられる自励振動現象の考え¹²⁾ がある。すなわち静脈系のようなつぶれやすい血管で、血管外圧がある値に達したときに振動が発生する。これは血管外圧が血管内圧よりも高くなる場合に、血管がつぶれ血管壁がたわむため、血液の圧力が変化し、血管内圧が急速に減少する。その圧力変化によってさらに血管壁が変形し、さらに圧力が変動する。壁の変形と血液圧力の変化が相互に干渉することによって自発的、継続的な振動が発生する。頭蓋内圧亢進ではまず静脈系から閉塞していくことから自励振動がおり oscillation が生じる可能性がある。

我々の硬膜外バルーンモデルの実験系では to-and-fro 現象が見られなかった。その原因として動物種特異性の問題があげられる。すなわち、まず猫と人間の中大脳動脈の血管径が異なること、つぎに、脳や硬膜の形態の違いがあること、そして、猫は外頸動脈系の血管網 (external carotid rete)⁵⁾ が発達しており、この豊富な側副血行路から頭蓋内に灌流されることなどが関与した可能性が考えられた。また我々の実験では硬膜外バルーンによる局所の圧迫モデルであるため、頭蓋内圧に不均衡を生じた可能性も考えられた。以上より、拡張期にみられる逆流が、側副血行路のみから抜けていくことを防ぐため、中大脳動脈と側副血行路を同時に均等に圧迫することが必要である。頭蓋内圧を均等に上昇させるように両半球の硬膜下腔に生理食塩水を注入したところ systolic spike と同じ時期に oscillation が認められた¹⁰⁾。もちろん時期的な問題、脳死に至る病態の過程、頭蓋内圧亢進の速さにより oscillation の出現に違いがみられると予想されるが、この追加実験で中大脳動脈での to-and-fro と systolic spike とは同じ意味を持つと考えられた。

結 語

猫急性頭蓋内圧亢進モデルを用いて中大脳動脈血流を超音波ドプラ法で経眼窩的に計測し、ICP ならびに rCBF との関係を検討してきた。すでにその結果は報告したが、今回はその概略を述べると共に脳死判定法としての TCD の有用性について解説を加えた。

文 献

- 1) Astrup J: Energy-requiring cell functions in the ischemic brain: their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg* 56: 482-497, 1982
- 2) Gosling RG, King DH: Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 67: 447-449, 1974
- 3) Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J: Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 71: 195-201, 1989
- 4) Hudgins WR, Garcia JH: Transorbital approach to the middle cerebral artery of the squirrel monkey: a technique for experimental cerebral infarction applicable to ultrastructural studies. *Stroke* 1: 107-111, 1970
- 5) Kamijyo Y, Garcia J: Carotid arterial supply of the feline brain. *Stroke* 6: 361-369, 1975
- 6) Kawase T, Mizukami M, Tazawa T, Araki G, Nagata K: Dynamic pathophysiology of cerebral infarction and revascularization. I. Ischemic cerebral edema. *Brain Nerve* 34: 1077-1083, 1982
- 7) Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF, Simeone FA: Transmission of increased intracranial pressure. Part 1. *J Neurosurg* 21: 989-997, 1964
- 8) Lindegaard KF, Grip A, Nornes H: Precerebral haemodynamics in brain tamponade. Part 1: Clinical studies on blood flow velocity. *Neurochirurgia (Stuttg)* 23: 133-142, 1980
- 9) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, Nishimura M, Matsumiya G, Shirakura R: First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 47: 499-505, 1999
- 10) Nagai H, Moritake K, Takaya M: Correlation between transcranial Doppler ultrasonography and regional cerebral blood flow in experimental intracranial hypertension. *Stroke* 28: 603-607, 1997
- 11) Newell DW, Grady MS, Sirotta P, Winn HR: Evaluation of brain death using transcranial Doppler. *Neurosurgery* 24: 509-513, 1989
- 12) 日本機械学会 (編): バイオメカニクス概説, 東京: オーム社, 1993, pp34-39
- 13) 岡 小天: レオロジー-生物レオロジー, 東京: 裳華房, 1974, pp372-385
- 14) Pourcelot L: Diagnostic ultrasound for cerebral vascular disease, in Donald I, Levis S(eds): *Present and Future of Diagnostic Ultrasound*, Rotterdam: Kooyker, 1976, pp141-147
- 15) Ringelstein EB: Transcranial Doppler monitoring, in Aaslid R (ed): *Transcranial Doppler sonography*, Wien: Springer-Verlag, 1986, pp156-158
- 16) Shiogai T, Sato E, Tokitsu M, Hara M, Takeuchi K: Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial haemodynamics, brain dysfunction and outcome. *Neurol Res* 12: 205-213, 1990
- 17) Takaya M, Moritake K, Fukuma A, Kagawa T, Nagai H: An experimental study on the transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure, in Oka M, von Reutern GM, Furuhashi H, Kodaira K(eds): *Recent Advances in Neuosonology*, Hiroshima: Elsevier Science Publishers BV, 1992, pp 233-237