

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 9 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21120

研究課題名(和文) ショ糖内服による新生児足底穿刺時の疼痛軽減効果評価のための無作為比較試験

研究課題名(英文) Randomized controlled trials for pain relief effect evaluation of neonatal plantar puncture by oral sucrose administration

研究代表者

岩永 甲午郎 (Iwanaga, Kougoro)

京都大学・医学研究科・医員

研究者番号：90750547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：対象者は、研究代表者所属施設出生で新生児室管理となった在胎37週から41週出生の新生児40例でデータ収集を行った。最終年度では当初の計画とは異なり、同一人において連続した2日間での両方(ショ糖内服、蒸留水内服)の試行を行った。これにより同一の生後日数における両群比較を横断的解析が可能となった一方で、連続した二日間での縦断的解析(=個人内比較)が可能となった。結果はストレス関連パラメータを使用してショ糖による影響を解析し、唾液コルチゾールの上昇と大脳皮質組織活動性および交感神経は有意な亢進を認める一方で疼痛評価スケールは低減していた。

研究成果の概要(英文)：Research representative Facility belonging to the institution Data collection was performed in 40 newborn babies born from 37 to 41 weeks gestational age who were birth controlled by the birth. A cross-sectional analysis of comparison between both groups at the same post-natal days became possible. It became possible to analyze longitudinally in two consecutive days. The results were analyzed for effects by sucrose using stress related parameters and the elevation of salivary cortisol and cerebral cortex tissue activity and sympathetic nerve were found to be significantly elevated while the pain assessment scale was reduced

研究分野：新生児学

キーワード：新生児 疼痛 ストレス NIRS コルチゾール

1. 研究開始当初の背景

国際的な疼痛ガイドラインでは新生児の処置に伴う疼痛緩和のためのシヨ糖経口投与が推奨されており、本邦においても 2015 年に新生児処置時の疼痛緩和ガイドラインが発行された。これらの推奨の根拠はいくつかの RCT を基にしているが、新生児を対象とした研究の多くで疼痛の評価尺度の問題が指摘されている。これまでに報告された多くの研究では在胎週数、表情変化、酸素飽和度・心拍数変化をスコア化したものを疼痛評価スケールとして用いているが、これらが新生児の疼痛の尺度として必ずしも適切ではないとされている。

国際疼痛学会では『疼痛は組織損傷が起こった際に表現されるような不快な感覚体験および情動体験』と定義しているが、このような脳で知覚する感覚と不快な感情を主観的に評価する方法は新生児領域では実現不可能であるため、観察者による疼痛評価を利用せざるを得ない状態にある。ただしこのような評価ツールを用いると臨床的な効果があることに関するシステマティック・レビューは見当たらない¹⁾。しかし、オーストリアの 2 つの NICU で実施された前後比較研究²⁾は、統一した痛みの緩和のためのプロトコルに加え、事前に痛みの測定ツールに関する教育を実施し N-PASS を用いると、用いない場合に比べ、薬物の蓄積投与量が有意に高かった。これは、薬理的介入の必要性が適切に判断された結果と考察されていた。

なお、2010 年の Slater らによる報告では皮膚に侵襲的刺激が与えられた児は表情変化を示さ無くとも、脳波検査では皮膚組織損傷に反応した大脳皮質の活動性が証明されている³⁾ことなどからも、今後は児の疼痛軽減を目指したケアの実践には既存の疼痛評価スケールの妥当性の見直しとともに、その他の生体反応データでも客観的に評価する必要性が指摘されている。

- 1) National Association of Neonatal Nurses. Newborn Pain Assessment and Management guideline for practice. 2012.
- 2) Deindl P, et al, Olischar M. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e211-8.
- 3) Slater R, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Oct 9; 376 (9748):1225- 32.

2. 研究の目的

本研究の目的は健常新生児を対象に処置時の疼痛ストレスとストレス反応について調査し、シヨ糖内服が疼痛緩和にもたらす影響について解析するものである。

3. 研究の方法

健常満期出生新生児 40 名を対象に、日齢 4 のマス・スクリーニング検査のための足底穿刺による血液採取の前後でストレス反応(以下 a,b,c,d)を解析した。なお、このストレス反応に与えるシヨ糖の影響について調査するため、シヨ糖投与群と対照群(蒸留水)の 2 群に無作為に割り当て比較検討した。しかしながら RCT 継続困難につき、翌年度より 40 名の児を対象に日齢 4 を含む連続した二日間での同一個人でのシヨ糖の有無によるストレス反応を解析した。ストレス反応評価は次の 4 方法とした。

a) PIPP (premature infant pain profile): 現在国際的に最も広く臨床応用されている新生児疼痛尺度で、多角的な指標で構成され信頼性・妥当性が検証されたツールとされる。生理学的指標(睡眠覚醒状態、心拍数、酸素飽和度)と行動指標(顔表情)と修正週数の項目を合算し 0~21 のスコアによって評価した。評価者は以下に記載した。

b) 唾液コルチゾール: 血中遊離コルチゾール値と相関しており、新生児には非侵襲的に検体採取可能な点で利用価値が高い。成人では身体的ストレスよりも心理的情動的なストレスとの関連が証明されており、また慢性ストレスよりも急性ストレスを反映するツールとして利用されている。本研究では足底穿刺による生体侵襲に伴う疼痛ストレスとして、穿刺前後で継時的評価した。

c) 近赤外線分光法 (NIRS: Near Infrared Spectroscopy) を用いた無侵襲混合血酸素飽和度監視システムにより大脳皮質体性感覚野の酸素飽和度 (rSO₂: Regional Oxygen Saturation) 変化と血流量 (BVI: Blood Volume Index) 変化の観察: 体表面上から非侵襲的にモニタリングし、処置前後での皮膚 rSO₂ と BVI を経時的に観察する。これにより PIPP では判断不可能な生体侵襲に伴う大脳皮質体性感覚野の活動性を解析した。rSO₂ は微小血管(細動脈・細静脈・毛細血管)の酸素飽和度であり、「局所混合血酸素飽和度」もしくは「組織酸素飽和度」とも呼ばれるもので、本パラメータをモニタリングすることにより、局所(センサー直下)の灌流状態や代謝といった“酸素の需給バランス”の変化をとらえることができる。

本研究で使用した NIRS 機器は Medtronic 社 INVOS とした。本機器は rSO₂ を非侵襲的、連続的かつリアルタイムにモニタリングするシステムで、INVOS はセンサー直下 2~3cm の組織の局所ヘモグロビン酸素飽和度の補助的なトレ

ンドモニタとして使用可能な device である。センサーは図 1 に示す 2 種類 (INVOS™ 新生児用ソマセンサー™ 頭用、INVOS™ 新生児用ソマセンサー™ 体用) を使用し無侵襲でのモニタリングを行った。

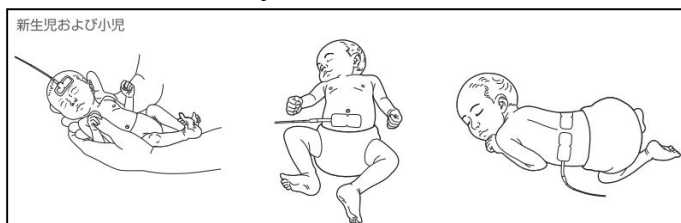


図 1. 引用 : INVOS® Medtronic

- d) 心拍変動解析(Heart Rate Variability) : 連続的に R-R 間隔を抽出し周波数解析により交感神経系亢進を定量化する方法である。心拍は 1 拍ごとに数 msec から数 10msec の変化があることはよく知られており、このゆらぎが自律神経系の活動性に由来する。本解析は心電図から得られる 1 拍ごとの RR 間隔の二次処理パラメータを計算する方法で、これにより交感神経活動を連続的に評価できるため、新生児の侵襲刺激反応およびシヨ糖による薬理的鎮静効果を反映するものとして評価した。

データサンプリング方法

日齢 4 の新生児マス・スクリーニング検査用採血時に血液採取用ディスポーザブルランセット (BD 社) による定量化された生体侵襲を加え、データを収集した。

血液採取は午前 9-11 時の間で実施した。

研究開始前には口腔内を滅菌綿棒で拭い、コルチゾール測定に影響を与え得る口腔内残渣などを除去した。そして唾液採取を 5 分間隔で 2 回実施した後に薬剤 (シヨ糖・蒸留水) 内服した。薬剤内服は 1ml の注射用シリンジを用い、およそ 1 分間をかけて 0.5mL を口腔内に緩徐に滴下した。薬剤内服後 2 分経過後に血液採取用ディスポーザブルランセット (BD 社) を用いて足底穿刺を実施した。穿刺刺激後 30 秒間は足底を絞ることなく血液採取した。穿刺から終了までの各児に対する研究期間は 30 分とし、この全期間を通じて申請者は児に付き添い、何らかの有害事象の発生についても対処できるよう観察し安全に研究を遂行した。

実験環境は他児のいない個室において室内条件を室温 22-26 ・平均騒音レベル <60dB とした。

唾液検体は速やかに遠心分離し、アッセイ実施時まで冷凍保存 (-30) とした。

【データ収集と解析】

1. PIPP 評価

研究期間を通して 2 台のカメラで動画記録した。PIPP 評価時期は足底穿刺前、穿刺直後、5、10、20、30 分後の計 6 回で各時期 30 秒間の観察でスコア算定する。PIPP スコア算定は、評価に習熟した医師 2 名 (申請者含む) と看護師 1 名で各自個別に動画を視聴して行った。PIPP 評価者には、30 秒に切り出した動画をランダムな順に視聴させスコア算定した。各回のスコアは 3 者の平均値を用いる。心拍数と SpO₂ のモニタリング結果もデジタルデータとして保存し各回の相対的な変化量を算出した。

2. 唾液コルチゾール

計 6 回 (穿刺 5 分前、穿刺直前、穿刺後 5 分、10 分、20 分、30 分) 各回 3 分間で計 3 本の Sorbette sponge を使用し、採取直後に唾液を遠心分離し-30 で保存後、定量検査を行った。測定は Salimetrics 社 SALIVARY CORTISOL を使用し、添付書に示された方法で濃度測定を行った。

データ解析は 各回の比較と 反応面積 (AUC) で総分泌量を比較した。

3. 大脳皮質体性感覚野の酸素飽和度 (rSO₂) 変化と血流量 (BVI) 変化の観察

COVIDIEN 社 INVOS® を使用しデータ記録した。センサー貼付は頭部 2 か所 (頭頂部、前頭部装着) 肝前面 (右肋骨弓下装着) の計 3 チャンネルで、これにより連続データを記録し、以下の 5 種の解析を行った。

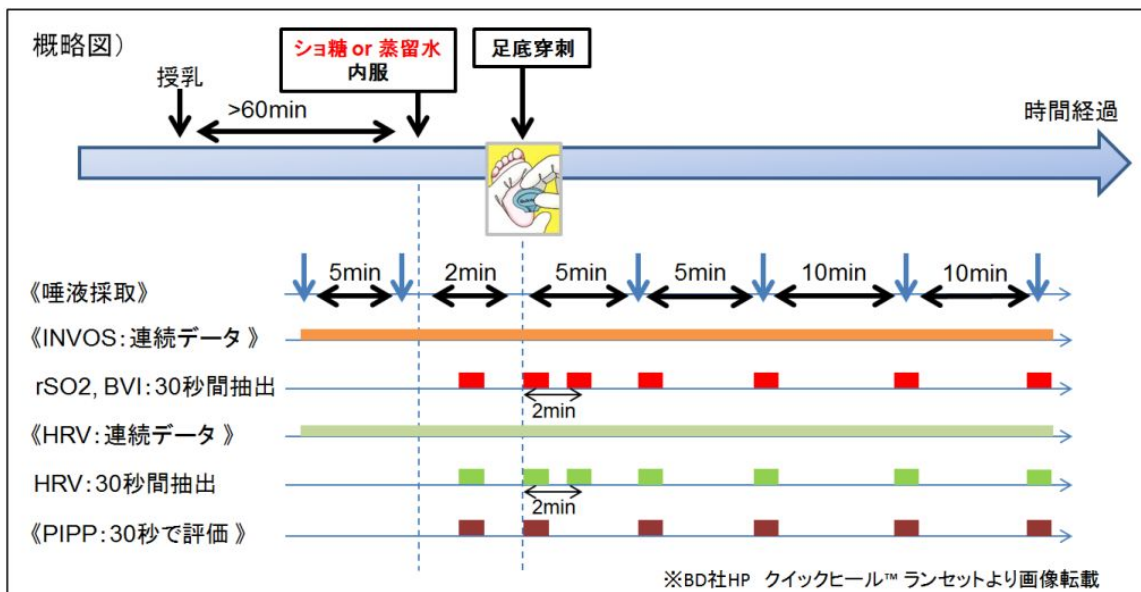
頭頂部の皮質体性感覚野 rSO₂ および BVI 変化を 30 分間記録し基線への回復時間を測定し両群比較した。

穿刺後は同 rSO₂ が基線からの低下を示すため、基線から 10% 以上の相対的低下を閾値と設定し閾値以下で経過した時間と深さを AUC (単位 : minute・%) で計上し疼痛刺激重症度として両群比較する。BVI は基線からの変動を AUC で計上し脳血流量の変動 (=増加) 量を両群で比較した。

足底穿刺前後の各部位の rSO₂ と BVI 変化量について穿刺前、穿刺直後、2、5、10、20、30 分後の計 6 点 (各 30 秒間) 毎の各平均値を両群で比較した。

体性感覚野 rSO₂ と他部位 rSO₂ の差の経時的変化を解析し体性感覚野局所の還流を相対的評価し両群で比較した。

FTOE (relative fractional tissue oxygen extraction: (SpO₂ - rSO₂) ÷ SpO₂) は局所の酸素供給量と消費



量のバランスを示したものであり、足底穿刺前、穿刺直後、2、5、10、20、30 分後の計 6 点各 30 秒間で FTOE の継時的変化の平均値を両群で比較した。

4. ECG モニタリング機器より心拍変動 (HRV) モニタリング

心拍変動 (HRV) 解析は周波数スペクトラム解析を利用した交感神経系評価法として確立しており、本研究では PHILIPS 社 Intellivue MP5 (以下:MP5) モニタリング機器から ECG データおよび SpO₂ データをデジタル記録として外部の記録媒体にリアルタイムに記録した。全心拍および SpO₂ データを連続的に記録し、データ収集後に以下の 2 つを解析した。

各個人内での穿刺直後、2、5、10、20、30 分後において各時点における HRV の相対変化量 (基準は穿刺前) を両群比較した。

大脳皮質体性感覚野 rSO₂ の低下領域を以下の 3 群 (低下が a:10%未満、b:10-20%、c:20%以上) に分け、各時期の HRV を 3 群で比較し rSO₂ 変化との相関を調査した。

なお研究終了時点の 2018 年 4 月現在でも生後 1 週以内での生体侵襲時におけるコルチゾール分泌や大脳皮質組織代謝と血流変化および交感神経活動とシヨ糖の薬理的鎮痛効の関連に関する研究報告は、申請者の調査した限りでは存在しない。本研究はこれらを同時に調査しシヨ糖の疼痛緩和効果を非侵襲的な方法で検証するものである。

さらに本研究ではシヨ糖による疼痛緩和効果について、これらのストレス反応を既存の疼痛評価スケールとともに解析する試みであり、既存の疼痛評価スケールの妥当性もサブ解析として検討した。

本研究開始時の予想された結果と仮説は以下の通りである。

仮説)

a) PIPP

シヨ糖による PIPP スコアの低減と脳活動や交感神経などの生体ストレス反応が相関することである。しかし、以下のような可能性も予想した。

i) 対照群と比較してシヨ糖による PIPP スコア低減があった場合でも、他のストレス反応の抑制がなされていないことなど、PIPP と生体反応の乖離が生じている可能性

ii) 生体侵襲からの時間経過により PIPP スコアが軽減した後も、その他の生体ストレス反応が遷延している可能性

このような結果が判明した場合には、疼痛軽減への取り組みに関して更なる知見の積み重ねが必要であることの提言の一つとなる。

b) 唾液コルチゾール

シヨ糖内服による疼痛スコア低下とコルチゾール分泌抑制が相関することを予想した。さらに唾液コルチゾールの分泌量と大脳皮質活動性や交感神経活動性は相関するものと予想した。

c) 大脳皮質 rSO₂ や BVI の変動

これらのパラメータ変動は生体侵襲により惹起されるが、シヨ糖内服により各パラメータの変化量減少と生体侵襲前レベルまでの回復時間短縮を予想した (先行研究でその傾向は確認済)。

d) 心拍変動解析をもとにした交感神経活動性評価

シヨ糖群での交感神経活動時間の短縮を予想した。

4. 研究成果

- ・被験者に有害事象なく、研究遂行は可能であった。
- ・無作為割り付けが同意取得困難であったが、同意取得者には連続した2日間のデータサンプリングを行えたため、当初の計画の横断的解析ではなく、個人内比較を可能とした。
- ・INVOS データはセンサー貼付によるデータ採取が不十分であったものはなかった。
- ・唾液採取は約3%に検体量不足が認められたため、解析から除外とした。
- ・心拍データは機器不調によりデータ採取できなかったものが2名いたため解析除外とした。心拍変動解析はデータ採取者からの解析は全て問題なく実施可能であった。すなわち新生児期特有の心拍数高値(RR間隔低値)の場合においても解析可能であった。

主要な結果の概要)

研究者の所属する京都大学医学部附属病院出生で新生児室管理となった在胎37週から41週出生の新生児40例でデータ収集を行った。最終年度では当初の計画とは異なり、同一の児において連続した2日間での両方(シヨ糖内服、蒸留水内服)の試行を行った。これにより同一の生後日数における両群比較を横断的解析が可能となった一方で、連続した二日間での縦断的解析(=個人内比較)が可能となった。

結果はシヨ糖投与時も蒸留水投与時も各種ストレス関連パラメータは有意な上昇を示した。シヨ糖投与時には投与後10、20、30分で疼痛評価スケールは有意に低減していた。その他のパラメータ(唾液コルチゾール濃度、rSO₂, BVI, HRVなど)によって示される大脳皮質組織活動性および交感神経は、各群内で疼痛前後に有意な上昇を認める一方で、シヨ糖投与時と蒸留水投与時で有意な差は認めなかった。

このように当初の予想の通り、大脳皮質活性化や交感神経亢進が疼痛評価スケール値と相関しない結果はシヨ糖の薬理学的効果あるいは疼痛軽減効果の指標として疼痛評価スケールツールとしては適さない可能性が示唆された。

制限事項)

疼痛尺度評価のための画像撮影は問題なく行えたが、初年度の結果と同様に表情の変化は比較的安定していないため、その他の心拍やSpO₂などの生体パラメータと比較すると、過大評価あるいは過少評価の可能性が懸念された。

なお、強い啼泣の際には各データサンプリングが困難であることが事前の調査から判明していたため非栄養学的吸啜による安静処置は適宜行ったが、これに影響の定量化は困難であった。この介入による結果への影響

は評価困難であった。なお本邦の疼痛ガイドラインでは疼痛に対する非薬理的疼痛緩和法として環境調整、Swaddling(スワドルリング、包み込み)やFacilitated Tucking(ファシリテイトッド・タッキング)直接母乳授乳や搾母乳の投与、Non-nutritive-sucking(NNS、栄養に関係のない吸啜)が提案されている。実施に際しては、それぞれ親の同意を得ることが必要であり、今回は同意を得てのみを行った。

また、唾液コルチゾールの値は、一連の経過で乱高下する児が少なく、その有用性は再度検証の必要性が考えられた。

検査データの解釈としてrSO₂解析は新生児の体格の問題があり、連続した2日の比較は完全に一致した部位(=局所)の測定は事実上不可能であるため、頭部や腹部の比を用いた場合でもその解釈には注意を要する。さらに新生児の頭頂部は毛髪増生により、センサー貼付トラブルが生じやすく、30分間(解析前後を合わせると実質45-50分)の連続データ採取は可能であっても、若干のデータ欠損が生じる場合があった。

採血は血液採取用ディスプレイブルランセット(BD社)を用いて足底穿刺を実施することで『疼痛刺激の定量化』には成功したが、一部の被験者で血液採取量が不十分であった。すなわち疼痛刺激に対する血液採取量に差があり(血液量は未測定)、疼痛刺激の定量化性が担保されていない可能性がある。

考察)

予定していた各種ストレス関連パラメータを使用してシヨ糖による影響を解析し、唾液コルチゾールの上昇と大脳皮質組織活動性および交感神経は有意な亢進を認める一方で疼痛評価スケールは低減していた。

大脳皮質活性化や交感神経亢進が疼痛評価スケール値と相関しない結果はシヨ糖の薬理学的効果あるいは疼痛軽減効果の指標として疼痛評価スケールツールとしては適さない可能性が示唆された。

今後の発展的研究として、大脳皮質の活動性を反映する体動評価と交感神経亢進を反映する末梢組織血流を非侵襲的レーザー血流計などを用いて、シヨ糖内服による新生児へのストレス反応に関してさらに詳細な検討を行うことで上記課題も克服できる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)ありませぬ

6. 研究組織

(1)研究代表者

岩永甲午郎(Iwanaga, Kougoro)

京都大学・医学研究科・医員
研究者番号：90750547

(2)研究分担者
ありません

研究者番号：

(3)連携研究者
ありません()

研究者番号：

(4)研究協力者
ありません()