

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15722

研究課題名（和文）Late preterm児の周生期ストレスに対する脳循環制御の解明

研究課題名（英文）Cerebral circulatory control in response to perinatal stress in late preterm infants

研究代表者

津田 兼之介（Tsuda, Kennosuke）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：20727507

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は胎外環境への適応過程でのホメオスタシスの調節機構がその後の脳損傷にどうつながるのかを解明することにある。本研究では脳構造の評価マーカーとして光散乱係数を用いて満期相当年齢の脳内の散乱特性が、出生推移やその後の栄養状態に関連していることを明らかにした。また出生後のトランジション不良を生後1週間以内の酸塩基平衡の調節因子を調べた。またLate preterm児における点状白質病変の頻度（10.8%）とそのリスク因子（大きな出生体重と出生時のアシドーシス）を発表した。今後はこれらの研究結果を組み合わせ、散乱係数とMRIとの関連、そしてそれらが長期予後にどう関わるかを明らかにしたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

出生後のトランジション不良と傷害カスケードとの関連性を明らかにすることは、それに続く神経発達障害の早期スクリーニング、診断、治療のための新しい戦略の開発に貢献する可能性がある。散乱係数は繰り返しの評価が可能なことから、早産児の脳損傷の隠れた独立変数を特定するための非侵襲的バイオマーカーとして利用できる潜在性が示された。また今回の結果はLate preterm児だけでなくハイリスク新生児に対しても応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate how the regulatory mechanisms of homeostasis during adaptation to the postnatal environment lead to subsequent brain damage. Using brain scattering coefficient of near-infrared light ( $\mu s'$ ) as a marker for assessing brain micro-structural complexity, this study demonstrated that  $\mu s'$  obtained from the head at term-equivalent age is associated with birth transition and nutritional status thereafter. Moreover, blood pH drift from the physiological equilibrium at birth might trigger a system, which reverts and over-corrects blood pH within the first week of life. We also showed the frequency of punctate white matter injury on MRI (10.8%) and the risk factors (large birth weight and acidosis at birth) in late preterm infants. In the future, we would like to clarify the relationship between scatter coefficients and MRI and how these lead to long-term outcomes.

研究分野：新生児

キーワード：早産児

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Late preterm 児は胎内で明らかな低酸素・低栄養状態にさらされることは稀であり、出生後も保温や経管栄養などの保存的治療のみで胎外生活への適応が可能なことから“ローリスク新生児”と考えられている。しかし学童期においては、発達障害のリスクが正期産児に比較して1.6倍高く特別支援教育を必要とする割合が高いことが報告されている。

超早産児などのハイリスク新生児において、認知機能や高次脳機能が阻害される筆頭原因として、広汎性白質障害があげられている。広汎性白質障害は、低酸素や低血圧、低栄養、炎症など周生期の因子がオリゴデンドロサイト前駆細胞の成熟不全を引き起こすことにより起きると考えられている。Late preterm児の場合には強い周生期ストレスにさらされることは稀であり、相乗効果やストレス閾値が低いことなどが考えられるが、白質障害を起こす原因はもとより、その頻度も明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

子宮外環境における様々なストレスの積み重なりが脳循環制御の破綻へと導き、高次脳機能障害につながるという仮説に基づき、経験的に正常範囲内と認識している胎外環境への適応過程のなかで、脳循環をはじめとしたホメオスタシスがどのように調節されているのか、そして逸脱するのか、そして短期エンドポイントであるMRI評価および長期エンドポイントである認知機能・高次脳機能にどうつながるのかを明らかにすることを目的としている。

### 3. 研究の方法

【対象症例】 Late preterm 児 (在胎 34 週以降, 37 週未満)

【観察期間】 急性期 (出生から日齢 7 まで) および遠隔期 (予定日前後)

【モニタリング項目】

周産期情報

臨床背景 分娩様式・Apgar score・在胎週数・性別・出生体重・臍帯血血液ガスなど

生後情報 血液ガス所見, 呼吸循環変量, 人工呼吸管理日数, 栄養確立日数

間欠的モニタリング項目\*:

超音波検査・近赤外線スペクトロスコピー

フォローアップ項目:

退院時 MRI 画像

\*当初の予定では超音波検査を用いた脳血流量の評価, 近赤外線分光法 (NIRS) を用いた脳酸素代謝率を中心に脳循環の調節機構を明らかにする予定だったが, 超音波検査による脳血流量の測定に検者内/検者間誤差とも大きく, 評価に値するデータの取得が難しかった。脳酸素代謝率も脳血流量をベースに算出されることから影響を受けた。本研究では脳内の状態をリアルタイムに繰り返し評価することが重要な前提であったことから, 時間分光法 (TR-NIRS) より得られる光散乱係数を用いた研究をまずは進めることとした。

### 4. 研究成果

(1) 満期相当年齢での光散乱係数 ( $\mu s'$ ) と内的・外的操作因子の同定

NIRSは、従来脳組織の酸素代謝を観察するツールとして使われてきたが、TR-NIRSから得られる光散乱係数は構造情報の評価に使用できる可能性が示唆されている(Ijichi et al. *Pediatr Res.* 2005)。2016年には生直後の新生児脳において、先行研究ですでに知られていた在胎週数と散乱係数との有意な線形正相関に加えて、緊急帝王切開、人工呼吸器管理といった出生時にストレスに晒された場合、散乱係数が低くなることを見出した(Kurata et al. *Sci. Rep.* 2016)。このことから生後早期の光散乱係数は内的成熟度だけでなく、外的因子にも関連した変動をみせることがわかった。本研究では128例の早産児の満期相当年齢における散乱係数と関連する臨床背景や経過について調べた。

#### 【結果】

胎児の成長、出生推移、出生後の栄養状態(発達転帰の主要な独立変数)と関連するかどうかを検討した。その結果、 $\mu s'$ の値が高いほど、アプガースコアが高く( $p=0.003$ )、経腸栄養の確立が早い( $p<0.001$ )ことが示された。新生児脳内の近赤外光の散乱特性は、出生推移やその後の栄養状態に関連した変化を反映している可能性があり、早産児の脳損傷の隠れた独立変数を特定するための非侵襲的バイオマーカーとして利用できる潜在性が示された(Iwata et al. *Sci Rep.* 2021)。

#### 【今後の展望】

##### MRI、発達予後との関連

満期相当年齢では近赤外線分光法のほかに、頭部MRIも撮像している。MRI定量、定性評価との関連を検討していく。また遠隔期の発達予後との関連も症例を増やして検討をすすめたい。

##### 正期産児(正常新生児、低酸素性虚血性脳症の児)における散乱係数の測定

今回の検討ではLate preterm児を含む早産児を対象として満期相当年齢での散乱係数の測定、影響因子の検討を行った。今後は正期産児を対象とした研究を行い、同じ満期相当年齢で測定した場合にどのような散乱係数の違いがあるのかを検討したい。研究責任者らは本研究と並行して新生児低酸素性虚血性脳症の標準治療である低体温療法のレジストリー事業にも関わっており、生後早期の心拍変動と、その操作因子、予後との関連について明らかにしてきた(Tsuda et al. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2019, *Pediatr Res.* 2021)。ハイリスク新生児における脳循環、脳酸素代謝との関連を調べることで病態の解明を試みたい。

#### (2) 生後1週間以内のpHのホメオスタシスに関わる因子

ほぼすべての新生児は、自発呼吸が確立する前に胎盤からの酸素供給が途絶えることで、何らかの形で低酸素虚血とアシドーシスを経験する。しかし出生後のpH変化に対する胎児および新生児の知見は限られている。(1)の研究からも出生直後の状態が満期相当年齢の脳微細構造に影響を与えている可能性が示唆されたことから、出生時の生後1週間以内の酸塩基調節に関わる因子を検討した。

#### 【結果】

日齢5-7の静脈血pHの上昇は、臍帯血pHの低下( $-0.127$ 、 $-0.209 \sim -0.046$ 、回帰係数、95%信頼区間)、在胎週数( $0.004$ 、 $0.002 \sim 0.005$ )、二酸化炭素分圧の低下( $-0.005$ 、 $-0.006 \sim -0.004$ )、乳酸値の低下( $-0.060$ 、 $-0.119 \sim -0.001$ )によって説明された(性別と出生後の年齢で調整)。

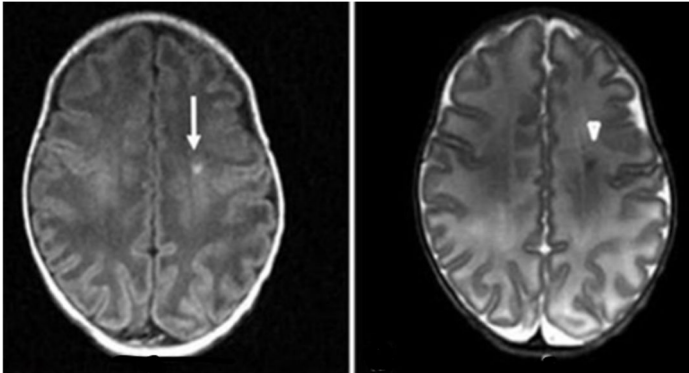
#### 【今後の展望】

pHホメオスタシスの調節機構と傷害カスケードとの関連性を明らかにすることは、出生時のトランジション障害とそれに続く神経発達障害の早期スクリーニング、診断、治療のための新しい

戦略の開発に貢献する可能性が考えられた (Mizutani Y et al. PeerJ 2021).

### (3) 点状白質病変の疫学と関連因子の検討

点状白質病変 (punctate white matter lesion ; PWML) は早産児を中心にみられる MRI 画像所見であり, 運動発達予後との関連が指摘されている. 近年 MRI 画像の解像度や撮像法の進歩により PWML が高率に検出されるようになってきた. (1) に続く研究と散乱係数と MRI 画像との関連を考えた際に, Late preterm 児の MRI 画像をレビューしたところ, PWML の所見がある症例が多くみられた. PWML は早産児のなかでも比較的成熟した週数でみられることが知られていたものの, Late preterm 児における頻度やリスク因子に関する報告は少ないことが分かった. そこで Late preterm 児における PWML の頻度と発症に関連する急性期因子を検討した.



#### 【結果】

MRI 撮像例のうち 10.8% (28 例/259 例) に PWML を認めた. PWML 発症のリスク因子として, 大きい出生体重(体重 100g あたりオッズ比 1.224), 出生体重 SD 値(0.1SD あたりオッズ比 1.064) と出生時アシドーシスの存在 (pH0.1 あたりオッズ比 0.427) が示唆された. 母体感染や児の人工呼吸管理日数との関連はみられなかった.

#### 【今後の展望】

分娩時の低酸素性虚血イベントが明らかではない児においても PWML を認めた. 成熟度も高く, 出生前後の経過が比較的安定していることの多い Late preterm 児は全例が NICU に入院するとは限らず, 入院したとしても MRI などの画像検査を行わずに退院することも多い. 一方で Late preterm 児においては正期産児に比較して発達遅滞が多い可能性が指摘されている. リスク因子を知ることで, ハイリスク群の割り出し, フォローアップの強化につながると考えられる. 今後はまずは実際の長期予後と PWML との関連を検討から進めていきたい.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tsuda Kennosuke, the Baby Cooling Registry of Japan, Shibasaki Jun, Isayama Tetsuya, Takeuchi Akihito, Mukai Takeo, Ioroi Tomoaki, Takahashi Akihito, Sano Hiroyuki, Yutaka Nanae, Iwata Sachiko, Nabetani Makoto, Sobajima Hisanori, Hosono Shigeharu, Tamura Masanori, Iwata Osuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Body temperature, heart rate and long-term outcome of cooled infants: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01502-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani Yuko, Kinoshita Masahiro, Lin Yung-Chieh, Fukaya Satoko, Kato Shin, Hisano Tadashi, Hida Hideki, Iwata Sachiko, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Temporal inversion of the acid-base equilibrium in newborns: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e11240 ~ e11240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.11240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda Kennosuke, Iwata Sachiko, Mukai Takeo, Shibasaki Jun, Takeuchi Akihito, Ioroi Tomoaki, Sano Hiroyuki, Yutaka Nanae, Takahashi Akihito, Takenouchi Toshiki, Osaga Satoshi, Tokuhisa Takuya, Takashima Sachio, Sobajima Hisanori, Tamura Masanori, Hosono Shigeharu, Nabetani Makoto, Iwata Osuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Body Temperature, Heart Rate, and Short-Term Outcome of Cooled Infants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Hypothermia and Temperature Management	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ther.2018.0019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Osuke, Iwata Sachiko, Kurata Tsuyoshi, Tsuda Kennosuke, Kawase Koya, Kinoshita Masahiro, Lin Yung-Chieh, Saikusa Mamoru, Araki Yuko, Takashima Sachio, Oda Motoki, Ohmae Etsuko, Saitoh Shiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Foetal growth, birth transition, enteral nutrition and brain light scattering	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00624-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 津田兼之介
2. 発表標題 Body temperature, heart rate and short-term outcome of cooled infants
3. 学会等名 IPOKRATES Japan 2019 conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田 兼之介
2. 発表標題 Baby Cooling Japanからの報告
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山元 里紗 , 上田 健太郎 , 興梠 まり , 野村 幸伸 , 津田 兼之介 , 山田 崇春 , 圓若 かおり , 廣岡 孝子 , 横山 岳彦 , 岩田 欧介 , 田中 太平
2. 発表標題 late preterm児における点状白質病変の頻度とリスク因子の検討
3. 学会等名 第65回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 津田兼之介ほか	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 340
3. 書名 周産期医学 【必携】専攻医と指導医のための新生児診療到達目標	

1. 著者名 with NEO編集委員会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 328
3. 書名 新生児医療 67の臨床手技とケア	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------