

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08349

研究課題名(和文) 新生児における脳循環、酸素代謝状態に基づく輸血基準作成の為の基礎的検討

研究課題名(英文) Basic study for the development of transfusion criteria based on cerebral circulation and oxygen metabolism status in neonates.

研究代表者

小谷野 耕佑 (Koyano, Kosuke)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20437685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：未熟児貧血に適切な介入を行うことは、新生児医療において重要なテーマである。しかし、現在頻用されている血中ヘモグロビン濃度に基づいた輸血基準に明確なエビデンスはない。脳保護の観点に基づいた、新たな輸血基準の作成が求められている。本研究ではベッドサイドにおいて簡便に脳血液量、脳内ヘモグロビン酸素飽和度を測定できる近赤外光時間分解分光法測定装置を用い、早産児における貧血の進行時及び輸血実施時の脳循環、酸素代謝状態の変動を明らかにした。これにより脳の酸素要求に基づく早産児に対する輸血基準を脳血液量等のパラメーターを利用して作成するための基礎的データを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療技術の進歩により、出生時極めて未熟な状態である在胎28週未満の超早産児の生存退院が一般的となり、それらの児の神経学的予後を改善することの重要性が高まっている。超早産児において、貧血はほぼ全例で認められる、神経学的予後に影響する病態であり、治療として、輸血はごく一般的に行われている。にもかかわらず、現在頻用される血液ヘモグロビン濃度に基づいた輸血基準にエビデンスはない。早産児貧血の治療目的が、長期的な神経学的予後改善であるとするならば、脳の酸素要求を常に満たすようにすることが、輸血の目的であると言える。本研究の成果により、脳の酸素代謝状態に基づいた新たな輸血基準を作成しえる。

研究成果の概要(英文)：Appropriate intervention for anaemia of prematurity is an important topic in neonatal medicine. However, there is no clear evidence for transfusion criteria based on blood haemoglobin concentration, which is currently frequently used. There is a need for new transfusion criteria based on the perspective of brain protection.

In this study, we used a near-infrared time-resolved spectroscopy system, which can easily measure cerebral blood volume and cerebral haemoglobin oxygen saturation at the bedside, to clarify changes in cerebral circulation and oxygen metabolism during anaemia progression and transfusion in preterm infants. This provided basic data for developing transfusion criteria for preterm infants based on cerebral oxygen demand, using parameters such as cerebral blood volume.

研究分野：小児科学

キーワード：新生児 貧血 輸血 脳循環 脳血液量

### 1. 研究開始当初の背景

新生児医療において、未熟児貧血は一般的な疾患であり、無呼吸発作、体重増加不良などの短期的な症状に加え、長期的には成長障害、発達障害の原因となる。未熟児貧血に適切な介入を行うことは、新生児医療において重要なテーマである。

しかし、現在頻用されている血中ヘモグロビン濃度に基づいた輸血基準に明確なエビデンスはない。必要のない輸血により児が感染、慢性肺障害及び未熟児網膜症の増悪などのリスクにさらされている可能性がある。

これまで多くの新たな輸血基準作成の試みがなされてきたが、血中ヘモグロビン濃度等、これまで知られているパラメーターを用いて過剰輸血を回避しようとする、長期的神経学的予後の悪化を招くというジレンマがあった。

我々はこれまでの研究で脳血液量(CBV)は、輸血基準として利用できる可能性があることを見出している。

### 2. 研究の目的

これまでの我々の研究では、早産児における測定により、未熟児貧血において輸血前 CBV が高い症例で輸血による貧血症状が顕著であることを明らかにしている。しかし、早産児において貧血の進行時に CBV が増加するかは未だ観察しておらず、適切な CBV の範囲も不明である。また、CBV の増加要因と、それに伴う ScO<sub>2</sub> 等の脳循環、代謝、活動性指標の変化との関連は未解明である。本研究ではまず、動物モデルでの基礎的検討を行う。

### 3. 研究の方法

豚新生仔急性貧血モデルにおいて、脳静脈血ヘモグロビン酸素飽和度、脳内酸素消費率、脳静脈血血糖値、脳静脈血乳酸値、心拍出量測定、脳波測定等を行うことで、脳循環、酸素代謝、活動性指標の変化間の関係を明らかにする。

1. 新生仔豚を麻酔管理下に臍動脈より血圧・心拍測定及び動脈血液採取を行う。臍静脈より輸液を、矢状静脈洞より脳静脈血採取を行う。
2. 臍帯動脈より瀉血し、同時に臍帯静脈より 5%ブタアルブミン溶液を注入する。1回の交換は 10ml/kg で 20 分間隔 5 回行い、合計 50ml/kg の血液を交換する。
3. 近赤外光時間分解測定装置 (TRS-21、浜松ホトニクス社製) を使用し、CBV、ScO<sub>2</sub> を測定する。また、動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)、脳静脈血酸素飽和度(ScvO<sub>2</sub>)を測定することで、CaBV、CvBV を算出する。また、圧縮積算脳波(aEEG Nicolet One, Natus 社製)のモニターを行い、脳の電氣的活動を連続測定する。
4. 脳血流量(CBF)は TRS と pulse dye densitometry(AESCU LON mini (OSYPCA MEDICAL 社製) を組み合わせ Fick's principle を応用し算出する。
5. 脳酸素消費量(CMRO<sub>2</sub>)の測定には、SaO<sub>2</sub>、ScvO<sub>2</sub> と CBF の 3 種のパラメーターの測定し、 $CMRO_2 = K(SaO_2 - SvO_2) * CBF$  (K は定数) の関係式を用いて算出する。

#### 4. 研究成果

	ScO2	artery HbO2	vein HbO2	artery volumme %	vein volumme %	bHb	CBV	CaBV	CvBV	O2ER
0	66.0	97.4	55.3	0.24	0.76	10.5	4.38	1.06	3.32	0.43
1	66.4	97.7	52.3	0.30	0.70	9.6	4.70	1.41	3.29	0.47
2	57.0	97.6	27.8	0.41	0.59	7.8	5.81	2.40	3.41	0.71

- ・5頭の新生児豚により上記の結果を得た、数値はいずれも平均値である。
- ・脱血操作は3回目以降で心原性虚血を生じたため、最初の2回の処置による結果を示している。
- ・ScO2はTRSにより測定した脳組織ヘモグロビン酸素飽和度を、artery/vein HbO2は臍動脈、矢状静脈洞より採血した検体による動脈血、静脈血ヘモグロビン酸素飽和度を、bHbは臍動脈採血検体のHb濃度を、CBV、CaBV、CvBVはTRS及び採血検体から算出された脳血液量、脳動脈血液量、脳静脈血液量を、O2ERは以上の結果より算出される血中酸素消費率を示す。

貧血の進行によりCBVは増加していくが、それは動脈血コンパートメントの増加によりなされていることが明らかとなった。心原性虚血によるうっ血が生じるまでは、静脈血コンパートメントの増加は生じておらず、低酸素などの他の病態でも見られるように、おそらくは臍動脈の拡張による動脈血液の増加及び毛細血管網の拡張による毛細血管網内血液の動脈化が背景にあると推定された。

また、動脈血液量の増加による脳血液量の増加と共に、酸素消費率も増加しており、この二つにより脳内酸素消費量を満たすことができていると推定された。

1回目の脱血操作より2回目の脱血操作の方が、よりHbが低下しているが、動脈血液量の増加による脳血液量の増加、酸素消費率の増加は2回目の脱血操作により大きな変動が観られていた。このことは、代償機構が起動する何らかの閾値が存在する可能性を示していると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakao Yasuhiro, Nakamura Shinji, Htun Yinmon, Mitsue Tsutomu, Koyano Kosuke, Ohta Kenichi, Konishi Yukihiko, Miki Takanori, Ueno Masaki, Kusaka Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Cerebral hemodynamic response during the resuscitation period after hypoxic-ischemic insult predicts brain injury on day 5 after insult in newborn piglets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-16625-1	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	安田 真之 (Yasuda Saneyuki)  (00380155)	香川大学・医学部附属病院・准教授  (16201)	
研究分担者	若林 誉幸 (Wakabayashi Takayuki)  (20644735)	香川大学・医学部附属病院・助教  (16201)	
研究分担者	中村 信嗣 (Nakamura Shinji)  (30437686)	香川大学・医学部附属病院・助教  (16201)	
研究分担者	日下 隆 (Kusaka Takashi)  (50274288)	香川大学・医学部・教授  (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	森本 絢  (Morimoto Aya)  (80813881)	香川大学・医学部附属病院・医員    (16201)	

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