

令和 5 年 6 月 2 0 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16930

研究課題名（和文）脳室内出血予防のための、NIRS-内大脳静脈の揺らぎ関連の解明

研究課題名（英文）Elucidation of NIRS-Internal Cerebral Vein Fluctuation Association for Prevention of Intraventricular Hemorrhage

研究代表者

房川 眞太郎（Fusagawa, Shintaro）

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：20866131

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000 円

研究成果の概要（和文）：脳室内出血（IVH）は新生児の重大な合併症であるが、IVHの予防のためのモニタリング手法は未確立である。本研究では内大脳静脈（ICV）の血流波形と脳の局所酸素飽和度（rScO<sub>2</sub>）の関連性を調査した。体重1000g未満、在胎24週以上30週未満の10例を対象に、NICU入院後から生後72時間までrScO<sub>2</sub>をモニタリングした。ICV揺らぎのlow grade群（7例）とhigh grade群（3例）とを比較したが、患者背景に有意差は見られなかった。rScO<sub>2</sub>は概ね24-48時間でピークに達し、両群間に有意差はなかった。本研究ではICVの揺らぎとrScO<sub>2</sub>の関連性は明らかにできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本調査では、内大脳静脈の揺らぎと脳の局所酸素飽和度との関連性を明らかにすることはできなかった。新型コロナウイルスの影響等により、患者数や病床数の制限を受けたことで、予定通りの解析ができなかったことが原因の一つと考えられる。内大脳静脈の揺らぎや、脳の局所的酸素飽和度といった分野には、未解明の要素が依然として数多く存在している。これを探求して理解を深めれば、適切な循環管理で脳室内出血の発症リスクを下げることが可能になると考えられ、社会的にも大きな意義があると言える。本研究がこの分野における新たな知見の契機となり、更なる研究が推進されることに期待したい。

研究成果の概要（英文）：Intraventricular hemorrhage (IVH) is a serious complication in neonates; however, monitoring methods for the prevention of IVH have not yet been established. In this study, we investigated the association between blood flow waveforms of the internal cerebral vein (ICV) and regional cerebral oxygen saturation (rScO<sub>2</sub>). The rScO<sub>2</sub> was monitored from NICU admission to 72 h after birth in 10 patients weighing less than 1000 g at gestation from 24 to 30 weeks. rScO<sub>2</sub> was compared between the low-grade group (seven patients) and the high-grade group (three patients) of ICV fluctuation, but no significant difference in the background was found. rScO<sub>2</sub> peaked at approximately 24-48 hours, with no significant difference between the two groups. This study did not reveal any relationship between ICV fluctuations and rScO<sub>2</sub>.

研究分野：新生児 脳循環

キーワード：NIRS INVOS rScO<sub>2</sub> 内大脳静脈 揺らぎ 脳室内出血 IVH 超低出生体重児

## 1. 研究開始当初の背景

近年の周産期医療の質の向上により、超早産児の救命率は上昇してきている一方で、依然として発達予後の不良な症例が多いのも事実である。後遺症なき生存は我々新生児医療従事者の目標であり、そのためには神経学的予後に影響を与える合併症に急性期から注意を払う必要がある。脳室内出血 (Intraventricular hemorrhage:IVH) は早産児の急性期に発症しやすく、死亡や脳性麻痺、精神発達遅滞をもたらす危険が大きく、年間 2500 人の超低出生体重児のうち約 4 分の 1 に発症し、そのうち半分は重症になるといわれている。また、我が国の新生児臨床研究ネットワークのデータベースによると、極低出生体重児の 14%にみられており、経時的にも大きな改善は見られていないため、後遺症なき生存率の改善のためには避けて通れない課題であるといえる。

早産児には尾状核頭部から体部にかけて血管の多い未熟な組織である上衣下胚層が存在し、脆弱な組織であるため血圧の変動などにより容易に血管が破綻し出血を起こし、脳室内出血へと進展する。IVH の重症度は超音波検査に基づいて分類され、重症 IVH と神経学的予後との相関は高い。IVH の発症後は循環動態の安定、止血凝固機能の強化、貧血の是正、けいれんの予防などといった対症療法が基本となるため、出血の予防が重要とされている。

IVH の原因は多岐にわたり、血管内外の因子が複雑に絡み合っている。本来脳血管では自動調節能が働くことで脳血流量は一定に調整されるはずだが、超早産児ではこの調節能が未熟なため体血圧の変動により容易に脳血流量が変動する。敗血症やアシドーシスなどでは調節能が障害されやすく、特に低血圧後の高血圧や虚血後再還流などは最も出血を起こしやすいとされている。出血予防のためにはきめ細やかな循環管理が必須となるが、観血的動脈圧モニタリングを中心としたバイタルサインの変動をみつつ、超音波検査を繰り返し行うしかないのが現状となっている。超低出生体重児の神経学的予後の改善を目指す上で、IVH を予防するための循環管理の指標となりうる、非侵襲的で持続的なモニタリング手法が確立していないことが、重要な問題として存在しており、本研究課題の核心をなす学術的「問い」でもある。

そこでこの問題を解決するため既存の 2 点の検査・モニタリング手法に着目した。一つ目は近年本邦から報告された研究で、通常は変動のない定常流である内大脳静脈の血流波形に揺らぎを認めることがあり、強い揺らぎ波形を認めた児において脳室内出血の合併率が高かったという内容である。脳静脈に焦点を当てた検査法の報告は少なく、大泉門からプローベを当てて矢状断面像を出し、内大脳静脈の血流をパルスドプラ法で測定する簡便な検査法であるため、心臓超音波検査で問題となる検者間のばらつきも少なさも長所の一つとしてあげられている。一方でベッドサイドにて簡便・迅速に検査できる手法であるとはいえ、数時間毎の検査を行う必要があり、持続モニタリングができるわけではないので、IVH を発症した時点から検査までの初動に時間差が生じることがある点、などが今後の課題とされている。

2 つめは、生体に安全な近赤外光 (700~1000nm) を用いて、局所組織の酸素循環代謝を評価できる近赤外分光法 (Near infrared spectroscopy:NIRS) についてである。INVOST<sup>TM</sup> は NIRS を用いたモニタリング機器の一つであり、児の額にセンサーを装着するだけで、非侵襲的かつ連続的に局所脳酸素飽和度 (regional cerebral oxygen saturation:rScO<sub>2</sub>) をモニタリングでき、超音波検査のように特定の技術を要することもないのが特徴である。2 波長の近赤外光の吸光比率から rScO<sub>2</sub> を算出でき、発光部位から受光部位の距離が長いほど光線は深層組織を通過するため、光源からの距離が異なる 2 つの受光部によってシグナルを検出し、深部のシグナルから浅部のシグナルを減算している。これにより頭皮や頭蓋骨からのノイズを除外した比較的鮮明な飽和度信号を受け取ることができるようになる。NIRS は近年、さまざまな分野において研究・応用が発展してきており、成人の心臓手術患者において体外循環中の脳酸素化変動の探知ができ、脳梗塞の発生率が半減し、長期人工呼吸患者や在院機関が減少したという報告や、脳梗塞やその他の臓器障害の発生率が約 6 分の 1 に減少したとする報告など、有用性が認められてきている。また、新生児では成人と比較し頭蓋骨や皮膚が薄く、脳そのものをひとつの組織として考えることが可能であり、脳全体の循環代謝の評価が可能とされている。IVH と rScO<sub>2</sub> との関連についての報告も散見され、その有用性を示唆されているが、いまだ研究途上でありさらなる解明が必要とされている。

このように、共に有用性を示唆されている検査・モニタリングツールであるが、内大脳静脈の揺らぎ波形と、NIRS による脳局所酸素飽和度 (regional cerebral oxygen saturation:rScO<sub>2</sub>) モニタリングとの関連についての報告でまとまったものはなく、これを解明することで、非侵襲的かつ持続的に IVH のリスク状態を反映するモニタリング手法を確立させる一助となりうると思った。

## 2. 研究の目的

本研究では、超音波検査による内大脳静脈の血流波形の揺らぎと、NIRS による rScO<sub>2</sub> との関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

体重 1000 g 未満、在胎 24 週以上 30 週未満で出生した児を対象とし、染色体異常、致死的な奇形症候群、先天性心疾患、出生時の状態が悪く早期死亡が見込まれる児については除外した。rScO<sub>2</sub> の測定には INVOS™ (COVIDIEN 社) を用い、新生児用ソマセンサー™ 頭用 (COVIDIEN 社) を前頭部に装着した。内大脳静脈揺らぎ波形測定のための超音波検査は VividE90 (GE Healthcare 社) を用いた。池田らの報告を参照にし、大泉門よりアプローチし、矢状断像で左右いずれかの内大脳静脈を描出し、パルスドプラ法にて揺らぎ波形を測定し、grade 0~3 に分類した。また同時に IVH の有無を確認し、Papille らの分類に則り重症度を記録した (出血なしは grade 0 と記録した)。NICU 入室後できるかぎり早期に初回の検査・測定を行い、以降は 8 時間毎を目安に検査・測定を繰り返し、生後 72 時間を越えたところで終了とした。

各測定時点における rScO<sub>2</sub> 値の中央値、範囲を要約した。測定期間中に示した内大脳静脈の揺らぎの grade の最大値が low grade 群 (grade 0, 1) と high grade 群 (grade 2, 3) に分け、rScO<sub>2</sub> 値や在胎週数、出生体重などの患者背景について比較した。連続変数、順序変数の中央値の差について Mann-Whitney U 検定を行った。統計解析ソフトは EZR を使用し、p value < 0.05 を有意差ありとした。

## 4. 研究成果

対象は 10 例で、出生体重は中央値 702g (範囲 554-944g)、在胎週数は 25.65 週 (23.9-29 週) であった。ICV の揺らぎ low grade 群は 7 例、high grade 群は 3 例であった。在胎週数や体重など患者背景に有意差は見られなかった。8 時間ごとの rScO<sub>2</sub> の中央値は概ね 24-48 時間でピークに達し、どの時点においても両群間に有意差はなかった。IVH に関しては、ICV low grade 群で IVH grade 1 が 1 例、ICV high grade 群で IVH grade 4 が 1 例で両群間に有意差はなかった。

	ICV fluctuation		P - value
	low grade (n = 7)	high grade (n = 3)	
rScO <sub>2</sub>			
at admission	78 [71, 92]	78 [65, 85]	0.648
at 8 hours after birth	79 [69, 87]	75 [62, 92]	0.909
at 16 hours after birth	76 [68, 88]	79 [65, 80]	0.568
at 24 hours after birth	81 [73, 95]	80 [77, 91]	0.819
at 32 hours after birth	83 [77, 95]	83 [74, 90]	0.648
at 40 hours after birth	83 [76, 95]	80 [73, 88]	0.646
at 48 hours after birth	82 [73, 87]	83 [66, 88]	0.819
at 56 hours after birth	77 [69, 87]	75 [69, 83]	0.565
at 64 hours after birth	84 [67, 92]	71 [70, 82]	0.134
at 72 hours after birth	74 [68, 89]	74 [72, 76]	0.819
IVH grade	0 [0, 1]	0 [0, 4]	0.515
grade 0	6 (85.7%)	2 (66.7%)	
grade 1	1 (14.3%)	0	
grade 2	0	0	
grade 3	0	0	
grade 4	0	1 (33.3%)	

median [range]  
number (%)

本研究では ICV の揺らぎと rScO<sub>2</sub> との関連性は明らかにできなかった。新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、患者数や病床数の制限を受けたことで、予定通りの解析ができなかったことが原因の一つとして挙げられる。新生児にとって致命的な合併症の一つである脳室内出血は、死亡率や神経学的予後不良と強く関連している一方、その予防のためのモニタリング手段はまだ

確立していない。内大脳静脈の揺らぎや、脳の局所的酸素飽和度といった分野には、未解明の要素が依然として数多く存在している。これらの理解が深まり、適切な循環管理ができることにより、脳室内出血のリスクを軽減することが期待でき、これは社会的にも重大な意義を持つと考えられる。本研究がこの分野における新たな知見の契機となり、その結果として注目度が増大し、更なる研究が推進されることに期待したい。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------