

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791240

研究課題名(和文)脳代謝の律動から迫る新生児脳の発達評価：脳波とNIRSを用いた新生児睡眠解析

研究課題名(英文)Basic research for the oscillations of the brain metabolism in neonates: analysis of the relationship between NIRS and EEG.

研究代表者

大矢 崇志 (Ohya, Takashi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：70333234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：Low frequency oscillations (LFOs)という0.01-0.1Hzの律動がある。新生児で脳波とNIRSの同時記録により、静睡眠期の神経活動(TA-b)とNIRS-LFOsの間の相関が報告されている。動睡眠でも測定を行い、NIRS-LFOsの臨床的意義を解明することを目的とした。新生児13人を対象とした。結果、TA-bとNIRS-LFOsの間の時間的な関連性を再確認した。動睡眠と静睡眠ともにNIRS-LFOsが有意差なく観察された。TA-bが無くてもNIRS-LFOsが発生しており、NIRS-LFOsとTA-bとを同調させる機序の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Low frequency oscillations (LFOs), which are defined as frequencies between 0.01-0.1 Hz, have increasingly recognized using monitoring cerebral blood flow, metabolism and function. Previous report, which investigated NIRS and EEG in preterm infants, found pronouncing coherence between LFOs and burst activities during the trace alternant EEG phase. They concluded that NIRS-LFOs might be the consequence of BOLD phenomenon induced by oxygen consumption during burst activities. The aim of this study was to investigate the relationship between electro-cortical activities and NIRS-LFOs during every sleep stages in healthy neonates. We measured 13 records. The results were as below, we confirmed the correlation between electro-cortical activities and NIRS-LFOs, the power of NIRS-LFOs was observed every sleep stages. Because NIRS-LFOs occurred without electro-cortical activities, it suggested the existence of the origin of electro-cortical activities and LFOs in oxygen availability.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：胎児・新生児医学

キーワード：NIRS LFOs trace alternant

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトは、 $\gamma$ 波（脳波）のような数百Hzの速いものから月単位（月経周期）のような遅いものまで、多様な生体リズムを刻みながらホメオスタシスを保っている。これらのリズムのうち、Low frequency oscillations (LFOs) と呼ばれる0.01-0.1Hzの帯域のリズムが注目を浴びようになってきた。LFOsは主に脳の血流や代謝を測定する検査機器で測定される。例えば、NIRS、機能的MRI (fMRI)、ドップラー超音波などである。近年はこれらの検査機器を組み合わせることで同時測定をすることにより、新たな知見が得られている。新生児では、Roche-Labarbeらが脳波とNIRSの同時記録を行い、ノンレム睡眠に相当する静睡眠期の交代性脳波 (TA) のburst成分と酸化Hbの変動の間に時間的な相関があることを見だし、酸化HbのLFOsが神経活動によって発生すると報告した。しかし、動睡眠期にまで評価を広げた研究は無い。動睡眠はREM睡眠にあたり、覚醒に近い状態と考えられる。この状態のLFOsを評価することは、睡眠時間が長い新生児の精神状態を評価することになり、ひいては神経学的予後予測への応用が可能になると考えて、研究を開始した。

## 2. 研究の目的

全睡眠相のNIRS-LFOsを脳波と同時に測定、解析することで、NIRS-LFOsの臨床的な意義を解明する。

## 3. 研究の方法

測定について

[NIRSの測定方法]

NIRSのプローブ（ポケットNIRS；ダイナセンス社製）を左側頭部に貼って測定をする。NIRSではoxyHb, deoxyHb, total Hbを測定する。

[脳波EEGの測定方法]

脳波は電極を①前頭部、②側頭部、③中心部、④後頭部に貼って双極誘導で測定する。哺乳後の自然睡眠に測定。full-bandで記録を行う。新生児の睡眠は動睡眠から始まるため、全症例でTAが現れる静睡眠まで記録を行う（約1時間の測定）。

データの解析について

[睡眠の解析法]

脳波を参考にして、睡眠を動睡眠 (LVI, M)、静睡眠 (HVS, TA)、不定睡眠に分類する。TAはTA-burst（以下TA-b）とTA-suppressionに分ける。TA-bは、5秒以上のTA-suppressionに挟まれるものと定義する。当科で新生児医療、小児神経医療に携わる医師複数名で脳波所見から睡眠相を同定した後、体動やその他のアーチファクトを厳正に除去し、最も代表的な脳波所見を持つ区間を複数抽出する。

[NIRSの解析法]

LFOsを0.05Hz~0.1Hzと定義し、この帯域のバンドパスフィルタを用いてLFOs帯域を抽出する (NIRS)。

[NIRS-LFOsとTA-bの関係について]

静睡眠の交代性脳波のTA-bを基点として、角度解析をNIRSを対象として行い、TA-bとそれぞれのLFOsの関連性を調べる。TA-bの最大振幅位置をゼロ点とし、前後30秒間のNIRSのLFOsを複数回抽出し、解析を行う。TA-b周辺の位相を求めるために、TA-burstの最大振幅位置以降で最初に $\theta = 0$ である点を位相の初期値として $0^\circ$ とする。解析の結果については、位相の分散 $\sigma^2$ の平方根をとり、位相の標準偏差に変換する。

[睡眠期全般におけるLFOs (NIRS) のパワー解析]

各睡眠期のNIRS-LFOsのパワーの出現量を比較・検討するためにパワー解析を行う。特にLFOsに着目したパワー値の比較のために、計測したNIRSに対して、0.05~0.1Hzのバンドパスフィルタを用いてLFOsに対応する帯域を抽出し、パワー値を算出する。

## 4. 研究成果

[NIRS-LFOsとTA-bの関係について]

NICUで、全身状態の安定した自然睡眠中の新生児13人（測定時在胎週数35~39週）を対象に脳波とNIRSを同時測定し、TA-b時のNIRS\_LFOsの動態を調べた。図1は、上段から脳波 (TA-b前後60秒間) NIRS、NIRS\_LFOsを加算平均した波形である。TA-bにあわせて、NIRS\_LFOs (酸化Hb、総Hb) が下降していた。

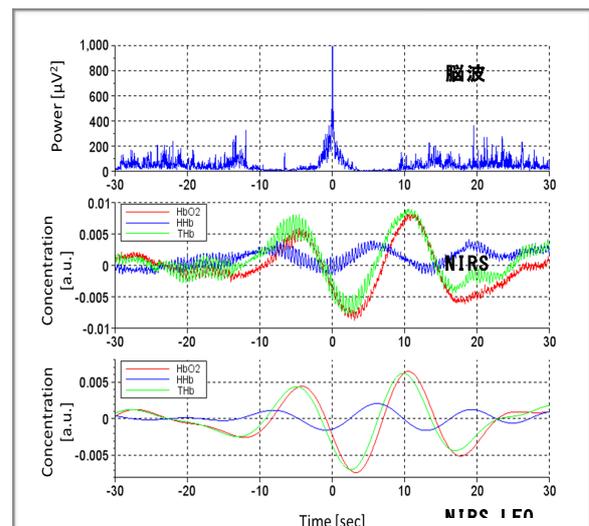


図1 TA-burst中の各波形の加算平均。(上段)脳波、(中段)NIRS [酸化型、還元型、総Hb] (下段)NIRS\_LFOs [0.05-0.1Hz]。TA-burst (ゼロ点)前後でNIRS\_LFOsが下降している。[Ohya manuscript under submission]

神経活動に伴う酸素消費により、NIRSが変化した様に見えるが、全症例に当てはまる訳ではなかった。しかし、加算平均したものが波形を成すということは、同一個体ではTA-b毎のNIRS-LF0sが一定の傾向を持つということである。

波形の動きを位相で表すと、下降は位相が90°~270°、上昇が0°~90°、270°~360°で示せる(図2)。図3の下段は、NIRS-LF0sの位相のばらつき

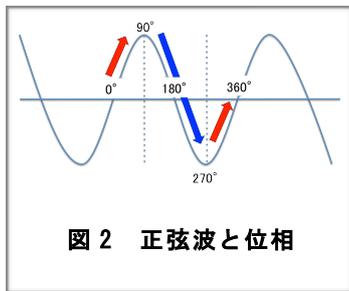


図2 正弦波と位相

のばらつきの推移を標準偏差の推移として表したものである。ゼロ点に向かって位相が緩やかに下降し、その後上昇していた。これは、同一個体内ではTA-b前後

でNIRS-LF0sが同じような位相の変化をしていることを示している。同様の解析を13人で行い、まとめたものが図4である。ゼロ点とそれ以外の時間軸上の点(前後10秒以上)の間に有意差があり、NIRS-LF0sの波形がTA-bで集束していることが示され、両者の関連性を再確認した。

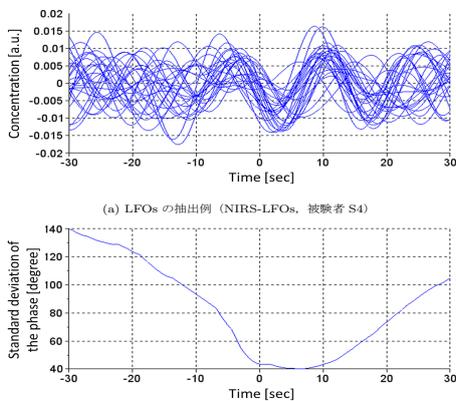


図3 (上段) TA-burst中のNIRS\_LF0sを重ねたもの。(下段)位相の標準偏差の推移。TA-burstに向かってNIRS\_LF0sの位相の標準偏差が低下している(=波形が集束している)。  
[Ohya manuscript under submission]

[睡眠期全般におけるLF0s (NIRS) のパワー解析の結果]

動睡眠期でNIRS\_LF0sを抽出し、静睡眠期とのパワーの比較を行った。図5で示す様に、動睡眠(LVI, M)、静睡眠(HVS, TA)におけるNIRS\_LF0sのパワーに有意差はなく、睡眠全体にNIRS\_LF0sが出現することが分かった。

同一個体内では静睡眠の脳波活動(TA-b) NIRS-LF0sの間に時間的な相関を再確認した。しかし、TA-bのない動睡眠でも静睡眠と有意差の無い程度にNIRS-LF0sが観察された。動睡眠のLF0sを評価し、静睡眠との比較を行うことで、睡眠時間が長い新生児の精神状態を評価することが可能になると考えて研究を開始したが、上手くいかなかった。しかし、全ての睡眠相でTA-bに関係なくNIRS-LF0sが観察されるということは、TA-b以外の要因でNIRS-LF0sが発生することを示しており、NIRS-LF0sとTA-bとを同調させて発生させる機序(起源)の存在が示唆される成果を得ることができた。

## 5. 主な発表論文等

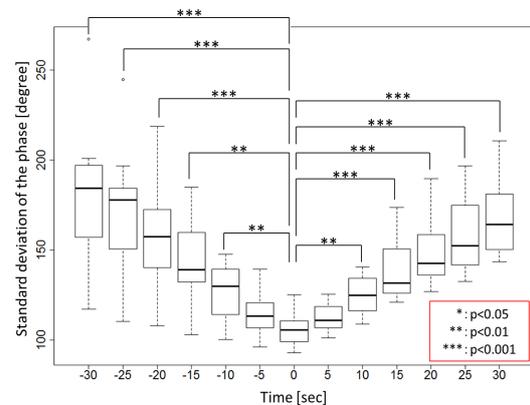


図4 TA-burst前後の全症例のNIRS\_LF0sの位相の標準偏差の推移。ゼロ点と他の時間軸上の点(前後10秒以上)との間に有意差を認める(=NIRS\_LF0s波形が集束する)。  
[Ohya manuscript under submission]

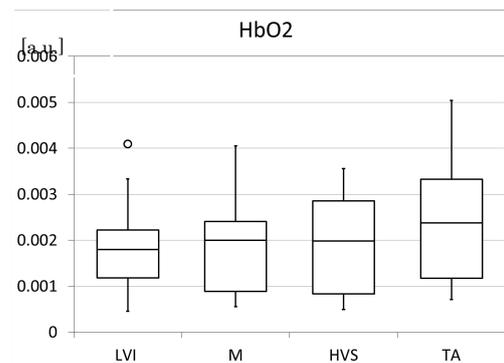


図5 各睡眠期におけるNIRS\_LF0sのパワーの比較。各睡眠期でパワーに有意差がない。  
[LVI:Low voltage irregular, M:Mixed, HVS:High voltage slow, TA:Trace alternant]  
[Ohya manuscript under submission]

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

〔学会発表〕（計 2 件）

①大矢崇志、岩田欧介、山下裕史朗、生野貴洋、伊良皆啓治、松石豊次郎  
「睡眠中の脳の神経活動がNIRSの変動に及ぼす影響の臨床的意義の検討」  
第55回日本小児神経学会総会  
2013. 5. 30

②松永淳、大矢崇志、岩田欧介、片山喜規、伊良皆啓治、  
「新生児睡眠時脳波とNIRSの同時計測解析」  
平成23年度 生体医工学会九州支部大会  
2011. 1. 8

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大矢崇志 (Ohya Takashi)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号：70333234

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：