

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462554

研究課題名(和文) 近赤外線分光法による母体脳および胎盤の酸素動態モニタリングの臨床応用に向けた検討

研究課題名(英文) Measurement of maternal cerebral tissue hemoglobin on near-infrared time-resolved spectroscopy

研究代表者

鈴木 一有 (SUZUKI, KAZUNAO)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50456571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外線分光法による母体脳の酸素動態モニタリングの臨床応用に向けた臨床研究を行った。

近赤外線時間分解分光法(TRS法)を使用した妊婦脳の総ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンならびに脳組織酸素飽和度の絶対値の測定技術は、我々がその技術を確立した方法であり学術雑誌に掲載された。

分娩時の測定においては、陣痛発来後、妊婦が子宮収縮とともに怒責をかけると同時に、妊婦の脳ヘモグロビン量が一時的に増加し、怒責の終了と同時に元の状態に戻る減少を捉えることに成功し、成果が学術雑誌に掲載された。

研究成果の概要(英文)：To measure cerebral tissue hemoglobin in uncomplicated and complicated pregnant women during the peripartum period. Time-resolved spectroscopy (TRS-20) can measure absolute concentration of oxygenated, deoxygenated, and total tissue hemoglobin based on the transit time of individual photons. Therefore, we used TRS-20 to measure tissue hemoglobin in the hemi-prefrontal lobes of normotensive pregnant women. Cyclic labor concomitant with intra-abdominal pressure caused synergistic elevation in cerebral tissue hemoglobin. In contrast, epidural anesthesia reduced the amplitude of the cyclic increase of cerebral tissue hemoglobin in normotensive pregnant women. Hypertension in labor due to pre-eclampsia increased the amplitude of synergistic elevation of cerebral tissue hemoglobin caused by cyclic labor and intra-abdominal pressure. TRS-20 can detect specific changes in maternal cerebral tissue hemoglobin level in response to physiological and pathophysiological changes in delivery.

研究分野：周産期医学

キーワード：母体脳酸素飽和度 近赤外線分光法 妊娠高血圧症候群

1. 研究開始当初の背景

我が国の妊産婦死亡率は 1950 年代に出生 10 万あたり 170 程度となった後、1960 年からは急速に減少し 1990 年には 1 桁となった。しかしその後低下傾向は鈍化しており、近年は 4.1~4.8 前後を推移しており、毎年 40 人前後の妊産婦死亡が認められている。妊産婦死亡の原因として、妊娠高血圧症候群および分娩などに関連する脳出血・脳梗塞が注目されている。平成 26 年 8 月に発表された妊産婦死亡症例検討評価委員会によるデータでは、妊産婦死亡の原因疾患として脳出血・脳梗塞は、146 症例中 26 例 (18%) を占めている。このため、妊娠高血圧症候群および分娩時の脳血管障害の予防・管理は極めて重要な周産期医療の課題である。これまでに妊娠高血圧症候群および分娩時の脳循環に関する検討は、超音波ドプラー法や MRI による検討が報告されているが、これらの方法は煩雑で持続的に計測すること難しい欠点がある。近赤外線分光法 (NIRS) は、生体内のヘモグロビン (Hb) がその酸素化状態により近赤外線に対する吸収特性が異なることを利用した測定法であり、1977 年にアメリカ Duke 大学 Jobsis の発表以後、研究が世界各国で進んでいる。この方法により、生体組織の Hb の酸素化動態を把握することができるため、脳などの酸素状態の把握には非常に適している。また、非侵襲的かつ持続的に測定することが可能なため周産期領域においては非常に有用な技術である。

2. 研究の目的

妊産婦死亡の大きな原因のひとつである妊娠高血圧症候群および分娩などに関する脳血管障害の病態を解明することを目的に、近赤外線時間分解分光システム (TRS 法) を用いて、分娩時 (特に陣痛間歇時および怒責時) の妊婦脳血液量モニタリングを行いその変化を検討した。

3. 研究の方法

TRS-20 (浜松ホトニクス社製) では 3 個の半導体レーザをパルス駆動することにより 3 波長 (760nm, 800nm, 830nm) 近赤外線を繰返して発生させている。入射用光ファイバにて光パルスを照射し、脳組織を拡散反射してきた光パルスを、受光用ファイバにて検出する。入射用光ファイバと受光用ファイバの間隔を 4 cm に設定し、妊婦右前額部に装着し、母体脳組織の総 Hb 測定を施行した。

対象は当院にて分娩となりインフォームドコンセントの得られた正常血圧妊婦 (正常群 N=65)、妊娠高血圧症候群合併妊婦 (PIH 群 N=12) ただし、子癇症例などは含まれていない)、無痛分娩症例 (無痛群 N=22) である。陣痛間歇時ならびに怒責時に妊婦右前額部における測定を持続的に行った。図 1~4

図1 TRS法による
脳内酸素モニタリング

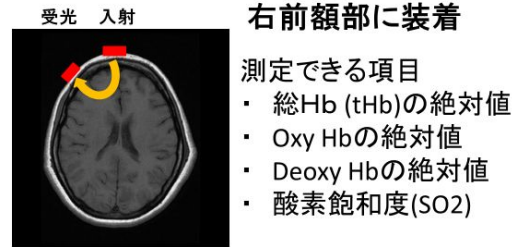


図2 TRS法による脳内酸素
モニタリングの実際



図3 TRS法による脳血液量測定

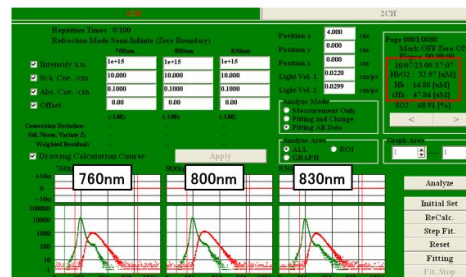
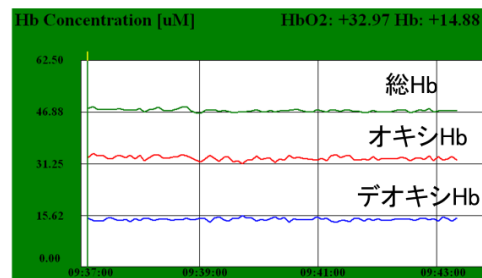


図4 TRS法による脳血液量測定 (非陣痛)

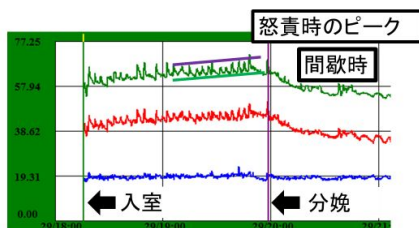


4. 研究成果

図 5 に正常血圧群の 1 例を示す。図左端の 18 時頃の分娩室の入室時より測定を開始した。19 時頃より本格的に怒責を開始したが、その前後より陣痛 (怒責) 時に脳組織総 Hb が一時的に上昇し、陣痛間歇時には低下する現象が認められた。間歇時の値を 100 としてその上昇率を算出すると、正常群では $8.4 \pm 2.8\%$ の上昇が認められた。PIH 群では怒責時には $14.3 \pm 4.3\%$ の上昇が認められ、その上昇率は正常群と比較して有意に高値であった。また、無痛群においては、 $4.5 \pm 1.6\%$ の

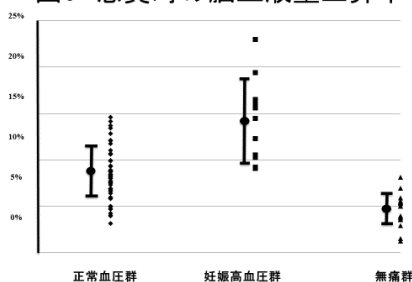
上昇を認めたと、正常群と比較して有意に低値であった(図6)。

図5 分娩時症例の解析



間歇時を 1.0 として比率

図6 怒責時の脳血液量上昇率



【考察】TRS 法を使用することにより、分娩時妊婦脳血液量のモニタリングが可能であった。TRS 法は非侵襲的・持続的に測定が可能で、脳組織の血液量を直接評価できる新しい方法である。妊婦の怒責時には脳血液量が一時的に増加する現象が観察された。分娩時このようにダイナミックに脳血液量に変化していることが観察されたことは、臨床的に興味深い。

日本産婦人科医会の登録症例からのデータ(7)によると、死亡につながった脳出血の発症時期は、50%が分娩前、21%が分娩中(満期の経腔分娩)、29%が分娩後の発症とされている。分娩中の発症は21%と一見少ないように思えるが、分娩というおおむね12時間前後という短い期間に多くの脳出血が発症しているとも考えられる。このため分娩時に妊婦脳循環をモニタリングすることは、脳出血の発症原因の解明に重要であり、今後の予防および予防につながる可能性がある。

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)

[雑誌論文](計13件)

1) Measurement of maternal cerebral tissue hemoglobin on near-infrared time-resolved spectroscopy in the peripartum period. Suzuki K, Itoh H, Mukai M, Yamazaki K, Uchida T, Maeda H, Oda M, Yamaki E, Suzuki H, Kanayama N.

J Obstet Gynaecol Res. 2015

Jun;41(6):876-83.

2) Transient ligation of umbilical vessels

elevates placental tissue oxygen index (TOI) values measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in clawn miniature pig animal model. Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Yamazaki K, Nagahashi K, Furuta N, Tamura N, Uchida T, Sugihara K, Sumimoto K, Kanayama N.

Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(3):293-8.

3) Chorangiomas and placental oxygenation. Suzuki K, Itoh H, Kimura S, Sugihara K, Yaguchi C, Kobayashi Y, Hirai K, Takeuchi K, Sugimura M, Kanayama N.

Congenit Anom (Kyoto). 2009

Jun;49(2):71-6.

4) Undernourishment in utero Primes Hepatic Steatosis in Adult Mice Offspring on an Obesogenic Diet; Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress.

Muramatsu-Kato K, Itoh H,

Kohmura-Kobayashi Y, Ferdous UJ, Tamura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Hashimoto K, Suganami T, Ogawa Y, Kanayama N.

Sci Rep. 2015 Nov 19;5:16867.

5) Morphologic characteristics of the placental basal plate in in vitro fertilization pregnancies: a possible association with the amount of bleeding in delivery.

Nakamura Y, Yaguchi C, Itoh H, Sakamoto R, Kimura T, Furuta N, Uchida T, Tamura N, Suzuki K, Sumimoto K, Matsuda Y, Matsuura T, Nishimura M, Kanayama N.

Hum Pathol. 2015 Aug;46(8):1171-9.

6) Histological characteristics of the myometrium in the postpartum hemorrhage of unknown etiology: a possible involvement of local immune reactions.

Farhana M, Tamura N, Mukai M, Ikuma K, Koumura Y, Furuta N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Kanayama N.

J Reprod Immunol. 2015 Aug;110:74-80

7) C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism.

Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N.

Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1392-6

8) Comparison between placental gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age.

Muramatsu-Kato K, Itoh H,

Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team.

J Obstet Gynaecol Res. 2014

Feb;40(2):465-72

9) Cerebral oxygen saturation evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy

(TRS) in pregnant women during caesarean section - a promising new method of maternal monitoring.

Yamazaki K, Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Nagahashi K, Tamura N, Uchida T, Sugihara K, Maeda H, Kanayama N.

Clin Physiol Funct Imaging. 2013 Mar;33(2):109-16.

10) Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese adult mice with undernourishment in utero.

Kohmura YK, Kanayama N, Muramatsu K, Tamura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Aoe S, Sasaki T, Suganami T, Ogawa Y, Itoh H.

Reprod Sci. 2013 Jul;20(7):813-27.

11) 【分娩管理の新機軸】近赤外線時間分解分光法を用いた分娩時妊婦脳循環モニタリング(解説/特集)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 産科婦人科), 伊東 宏晃, 金山 尚裕, 矢巻 悦子, 鈴木 裕昭, 山下 豊

Source: 産科と婦人科 (0386-9792)82 巻 12 号 Page1412-1416(2015.12)

12) 近赤外線時間分解分光法を用いた妊婦脳循環モニタリング(原著論文)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 産科婦人科), 内田 季之, 伊東 宏晃, 金山 尚裕, 矢巻 悦子

Source: 日本妊娠高血圧学会雑誌 (1880-3172)20 巻 Page79-81(2013.03)

13) 【胎児、新生児の脳機能評価】胎児脳モニタリング 近赤外線時間分解分光法を用いた妊婦脳循環モニタリング 帝王切開症例の術中計測による検討(原著論文/特集)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 産科婦人科), 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 周産期医学 (0386-9881)44 巻 6 号 Page765-768(2014.06)

〔学会発表〕(計 10 件)

1)近赤外線を用いた新しい分娩時の母体出血モニタリング(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 周産母子センター), 向 麻利, 村松 慧子, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)69 巻 2 号 Page772(2017.02)

2)妊娠高血圧症候群症例の母体脳組織酸素飽和度 妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症の相違・特徴(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 産婦人科), 内田 季之, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本妊娠高血圧学会雑誌 (1880-3172)23 巻 Page70(2016.09)

3) 近赤外線を用いた新しい分娩時の母体出血モニタリング(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 産婦人科),

向 亜紀, 川合 健太, 小田 智昭, 向 麻利, 加藤 慧子, 幸村 友季子, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本周産期・新生児医学会雑誌 (1348-964X)52 巻 2 号 Page666(2016.06)

4)分娩管理 母体脳の酸素飽和度を直接評価する新しい分娩時母体出血モニタリング法(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学), 向 亜紀, 深田 せり乃, 有澤 奈良, 向 麻利, 山崎 香織, 幸村 友季子, 古田 直美, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)68 巻 2 号 Page606(2016.02)

5) 妊娠高血圧症候群症例の母体脳組織酸素飽和度 妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症の相違・特徴(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学 周産母子センター), 向 麻利, 古田 直美, 内田 季之, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本妊娠高血圧学会雑誌 (1880-3172)22 巻 Page85(2015.08)

6) 近赤外線時間分解分光法による分娩時の母体脳酸素飽和度測定 特に母体炭酸ガス濃度との関連について(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学周産母子センター), 向 麻利, 山崎 香織, 幸村 友季子, 田村 直顕, 谷口 千津子, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本周産期・新生児医学会雑誌 (1348-964X)51 巻 2 号 Page708(2015.06)

7) 近赤外線分光法による母体脳酸素飽和度測定 特に母体呼気二酸化炭素濃度との関連(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学), 東堂 祐介, 鈴木 崇公, 上田 めぐみ, 向 麻利, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕

Source: 日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)67 巻 2 号 Page591(2015.02)

8) 近赤外線時間分解分光法による分娩時の脳血液量測定 特に陣痛間歇時と怒責時の脳血液量変化について(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学周産母子センター), 向 麻利, 山崎 香織, 長橋 ことみ, 田村 直顕, 谷口 千津子, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 杉村 基, 住本 和博, 金山 尚裕

Source: 日本周産期・新生児医学会雑誌 (1348-964X)50 巻 2 号 Page663(2014.06)

9) 近赤外線時間分解分光法を用いた妊婦脳循環モニタリング 帝王切開症例の術中計測による検討(会議録)

Author: 鈴木 一有(浜松医科大学), 柏木 唯衣, 仲谷 傳生, 向 麻利, 山崎 香織, 古田 直美, 内田 季之, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 杉村 基, 住本 和博, 金山 尚裕

Source: 日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)66 巻 2 号 Page525(2014.02)

10) 近赤外線時間分解分光法による分娩時

の脳血流測定 特に陣痛間歇時と怒責時の
脳血流量変化について(会議録)

Author : 鈴木 一有(浜松医科大学 周産母子
センター), 山崎 香織, 下山 華, 村松 慧
子, 長橋 ことみ, 幸村 友季子, 田村 直顕,
内田 季之, 伊東 宏晃, 金山 尚裕, 杉村
基, 住本 和博

Source : 日本周産期・新生児医学会雑誌
(1348-964X)49 巻 2 号 Page734(2013.06)

〔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(1)研究代表者

鈴木一有 (Suzuki Kazunao)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 50456571

(2)研究分担者

金山尚裕 (Kanayama Naohiro)

浜松医科大学・医学部・理事・副学長

研究者番号 : 70204550

(3) 研究分担者

伊東宏晃 (Itoh Hiroaki)

浜松医科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号 : 70263085