

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860846

研究課題名(和文) 未熟児貧血における脳循環に基づく輸血基準の作成を目指して

研究課題名(英文) New transfusion criteria for anemia of prematurity infants that based on their cerebral blood circulation.

研究代表者

小谷野 耕佑 (Koyano, Kosuke)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20437685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：未熟児貧血における輸血療法時の脳血液量の変化を、近赤外光時間分解分光法装置(TRS)を用いて測定し、輸血により脳血液量の絶対量が減少することを報告した。輸血による臨床症状改善効果が輸血前の脳血液量が多い症例において顕著であった。脳血液量は、新たな輸血適応判断基準になりえる。輸血時脳血液量減少は、背景に貧血の進行に対する代償性の脳血液量増加があることを示している。しかし、この脳血液量の増加がどのように生じるかは未解明であった。我々は豚新生仔貧血モデルを用いて、貧血の進行に伴う脳血液量の増加は脳動脈血液量の増加により生じており、脳静脈血液量は貧血が進行してもほぼ変化しないことが明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We measured a change of the brain blood volume at the transfusion therapy in the anemia of prematurity using TRS and reported that an absolutely needed quantity of the cerebral blood volume decreased by transfusion. Clinical manifestations improvement effect with the transfusion was remarkable in a case with much cerebral blood volume before the transfusion. The cerebral blood volume can become the new transfusion adaptation criterion. The cerebral hypovolemia shows that there is vicarious brain increased blood volume for the progression of anemia in the background at transfusion. However, it was unexplained how increase of this cerebral blood volume occurred. We produced the increase of the cerebral blood volume with the progression of anemia by increase of the cerebral arterial blood volume using a piglet anemia model, and it determined the cerebral venous blood apothecaries measure not to almost change even if anemia progressed.

研究分野：新生児学

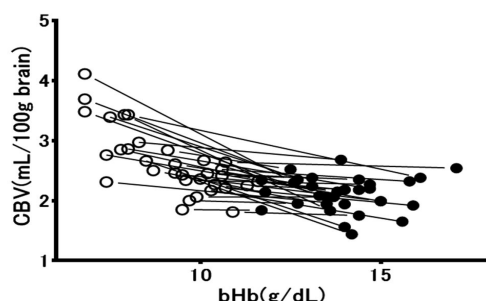
キーワード：新生児 未熟児貧血 NIRS TRS

## 1. 研究開始当初の背景

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、現在頻用される血中ヘモグロビン(Hb)濃度に基づいた輸血基準にエビデンスはない(Br J Haematol. 2004)。

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。脳の酸素代謝状態をモニタリングすることができれば、脳の酸素要求を過不足なく満たすことを目的とした新たな輸血基準を作成しえる。

我々は早産児における輸血療法時の脳血液量の変化を、近赤外光時間分解分光装置(Time Resolved Spectroscopy: TRS)を用いて測定し、輸血により脳血液量の絶対量が減少することを初めて報告した(図 1. Koyano K, et al. Transfusion. 2013; 53: 1459-67 平成 23-25 年度 科研若手 B 代表研究者: 小谷野 耕佑)。その中で、輸血による臨床症状改善効果が輸血前の脳血液量が多い症例において顕著であったことを報告している。脳血液量は、新たな輸血適応判断基準になりえる。



## 図 1. 輸血による脳血液量の変化

- ・早産児貧血症例 32 例で測定
- ・縦軸:脳血液量、横軸:血液ヘモグロビン濃度
- ・白丸が輸血前、黒丸が輸血後
- ・輸血により脳血液量が減少している

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、未熟児貧血の進行及び輸血療法による脳循環、酸素代謝状態の変化を解明し、

脳保護を目的とした脳循環状態に基づいた輸血治療基準を作成することである。

## 3. 研究の方法

臨床においては出生体重 1500g 未満の極低出生体重児を主対象とする。生後に定期的な血液 Hb 濃度、血液ガス分析を行う日と同日に TRS による脳血液量の測定を行った。

動物実験として、豚新生仔貧血モデルを用いて貧血時脳血液量調整機構の解明を行った。

生後 24 時間以内の新生仔豚を用い、気管内挿管しフェンタネスト、臭化パンクロニウムを用いて人工呼吸管理を行い、臍動脈にカテーテルを挿入し、血圧・心拍の連続測定及び動脈血液の採取に用いた。また臍静脈にラインを確保し、臍静脈より輸液を行う。加えて頭蓋骨を一部開放し、矢状静脈洞にカテーテルを留置し、脳静脈血の採取を行った。

血液-アルブミン溶液部分交換は臍帯動脈より瀉血し、同時に臍帯静脈より 5% プタアルブミン溶液を血圧が変動しない速度で注入することで行った。1 回の交換は 20ml/kg で 20 分間隔で 5 回行い、合計 100ml/kg の血液を交換した。

頭部矢状縫合に平行に 3cm 間隔で近赤外光時間分解測定装置の投光受光プローブを設置し、脳血液量(CBV)、脳内酸素飽和度(ScO<sub>2</sub>)を測定した。また、部分交換輸血の間に動脈血、脳静脈血の酸素飽和度を測定した。それにより、脳内動脈血液量(CBaV)、

脳内静脈血液量 (CBvV) を算出した。

CBV、ScO<sub>2</sub>、CBaV、CBvV は、TRS によって測定される脳内酸素化ヘモグロビン濃度、脳内脱酸素化ヘモグロビン濃度、及び採血にて測定される血液ヘモグロビン濃度、動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>)、脳静脈血酸素飽和度により算出した。

#### 4. 研究成果

早産児において観察された輸血時脳血液量減少は、背景に貧血の進行に対する代償性の脳血液量増加があることを示している。しかし、この脳血液量の増加がどのように生じるかは未解明であった。我々は豚新生仔貧血モデルを用いて、脳血液量を脳動脈血液量、脳静脈血液量の二つに分けて測定する方法を考案し、計測を行った(図2.)。

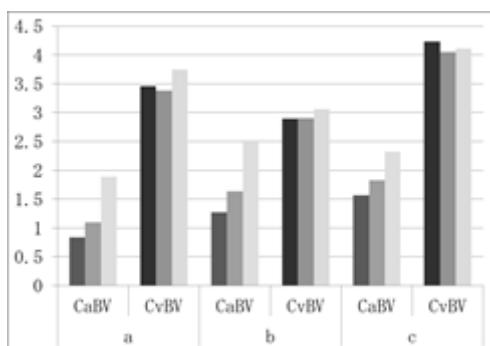


図2. [豚新生児貧血モデルにおける脳動脈相血液量、脳静脈相血液量の変化]

・ a/b/c 3 頭のデータ。各カラム左が脳動脈相血液量 (CaBV)、右が脳静脈相血液量 (CvBV) を示す 薄化(右方向)が貧血の進行を意味

・ 貧血の進行により脳動脈相血液量は増加するが、脳静脈相血液量はほぼ変化しない

これにより、貧血の進行に伴う脳血液量の増加は脳動脈相血液量の増加により生じており、脳静脈相血液量は貧血が進行してもほぼ変化しないことが明らかとなった。

脳動脈相血液量の代償性増加が脳の酸素要求を満たせないレベルとなる前に輸血を開始する必要がある。脳の酸素要求を見る指標としては、脳内 Hb 酸素飽和度の測定が

有用であるとの報告がなされ、脳内 Hb 酸素飽和度が一定レベルより下回った際に輸血を行うことが推奨されている (Sorensen 2013)。

しかし我々の行った研究では輸血による脳内 Hb 酸素飽和度の上昇は、全体では有意に認められたものの、測定した 32 例中 7 例では認められず、逆に低下していることが観察された。(図3) また、7 例はいずれも輸血前脳血液量が異常高値となっている症例であった。

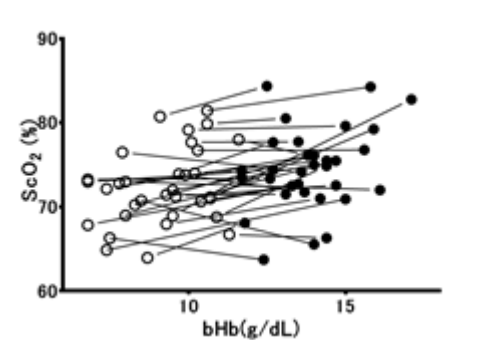


図3. [輸血による脳内 Hb 酸素飽和度の変化]

- ・ 早産児貧血症例 32 例で測定
- ・ 縦軸は脳内 Hb 酸素飽和度、横軸は血液ヘモグロビン濃度
- ・ 白丸が輸血前、黒丸が輸血後
- ・ 輸血により 25 例で脳内 Hb 酸素飽和度が上昇、7 例が低下している

貧血の進行により、脳内 Hb 酸素飽和度は低下していると予測に反する結果が、脳血液量の増加が著明な例で認められた原因として、動脈血液量の増加 (動脈血割合の増加を生じる) による脳内 Hb 酸素飽和度の引き上げ効果が、脳組織酸素消費率の増加による脳静脈血液内 Hb 酸素飽和度の低下に伴う脳内 Hb 酸素飽和度の引き下げ効果を上回っていることが考えられる。前述のように、脳血液量の増加が著明な症例で、輸血による短期的な貧血症状の改善が得られや

ずいことが観察されており、このような症例で逆に上昇する脳内 Hb 酸素飽和度は、輸血基準としては不適當かもしれない。脳血液量は、輸血基準として脳内 Hb 酸素飽和度の問題点を補う可能性がある。

#### 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 1 件 )

Cerebral blood volume measurement using near-infrared time-resolved spectroscopy and histopathological evaluation after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets.

Nakamura M, Jinnai W, Hamano S, Nakamura S, Koyano K, Chiba Y, Kanenishi K, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Hata T, Kusaka T. International Journal of Developmental Neuroscience, 42:1-9, 2015.

[ 学会発表 ] ( 計 2 件 )

Relationship between prolonged neural suppression and cerebral hemodynamic dysfunction during hypothermia in asphyxiated piglets.

Shinji Nakamura, Wataru Jinnai, Satoshi Yamamoto, Yinmon Htun, Yasuhiro Nakao, Tsutomu Mitsuie, Takayuki Wakabayashi, Makoto Nakamura, Masashiro Sugino, Kosuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Sonoko Kondo, Takashi Kusaka. 44th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society, 2017.09. Japan.

Monitoring cerebral blood volume during hypoxic ischemic insult to develop the asphyxiated piglet model. ~ How should we estimate brain injury by

monitoring CBV before birth ?~

Shinji Nakamura, Satoshi Yamamoto, Yinmon Htun, Yasuhiro Nakao, Tsutomu Mitsuie, Takayuki Wakabayashi, Wataru Jinnai, Makoto Nakamura, Aya Hashimoto, Kosuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Sonoko Kondo, Takashi Kusaka. 44th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society,

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

小谷野 耕佑 ( Koyano Kosuke )

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 20437685

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :

##### (4) 研究協力者

( )