

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860875

研究課題名(和文) 間接熱量測定による小児脳低温療法施行中の代謝動態の解明

研究課題名(英文) Assessment of energy expenditure in pediatric cases treated with hypothermia

研究代表者

渡辺 好宏 (Watanabe, Yoshihiro)

横浜市立大学・大学病院・助教

研究者番号：30621544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：小児における様々な原因による脳障害に対して脳体温療法が施行されているが、その間の栄養管理については多くは経験則に基づいており、客観的な評価方法の確立が必要である。当院で脳低温療法を施行した3症例において、間接熱量計を用いて脳低温療法中の投与必要エネルギー量の測定を行った。間接熱量計はミナト医科製エアロモニタ A E - 3 1 0 S を使用し、脳低温療法導入時から冷却期、復温期、復温終了後の各時相で間接熱量計を用いて、酸素消費量と二酸化炭素産生量を計測し、その値から Weir の変式を用いエネルギー消費量(REE)を算出したところ、復温終了後と比べ、冷却期には46.1～82.2%のREE低下がみられた。

研究成果の概要(英文)：Hypothermia therapy has been thought to be effective for various cerebral injuries in children. Much of the nutritional management under hypothermia therapy is based on empirical rules. It is needed that the method of objective evaluation establishes. In three cases which treated by hypothermia therapy, we measured the prescription necessary energy amount using an indirect calorimeter. The volume of oxygen consumption and carbon dioxide production were measured by each tenses (cooling period, during rewarming period, and after rewarming). We calculated resting energy expenditure (REE) using method of Weir. As a result, REE in cooling period was decreased 46.1-82.2% than that in after rewarming.

研究分野：小児神経

キーワード：脳低温療法 栄養 間接熱量測定

1. 研究開始当初の背景

脳低温療法は、様々な原因による脳障害に対して、酸化ストレスの抑制、炎症機転による二次的神経細胞障害の抑制、興奮性神経伝達物質の抑制、アポトーシスの抑制、血液脳関門の維持を行うことにより、神経細胞壊死、脳浮腫、遅発性神経細胞死を軽減し、脳組織を保護し神経学的機能を維持することが知られている。

また、近年では、新生児脳症や成人の心停止後の脳症において、脳低温療法の脳保護効果がクラスの高い臨床エビデンスによって支持されるようになってきている。小児においても、溺水や心停止、頭部外傷、ウイルス感染などに起因する脳症などは、死亡や神経学的後遺障害の主たる原因であり、脳低温療法の適用が期待されている。このような病態における脳低温療法の有効性を支持するクラスの高い臨床エビデンスはほとんどないものの、脳低温療法導入のメリットがデメリットを上回る可能性が高いと考えられ、施行している施設が多いのが現状である。

脳低温療法においては、頭部疾患とその後に続く低体温との2つの過大な侵襲が生体に加わり、複雑なエネルギー代謝となる。したがって、その病態把握と適切な栄養管理が重要となる。

過去には成人において脳低温療法中の栄養管理について様々な報告がある。一般的には、体温が1℃低下すると生体の酸素消費量(VO_2)は約6-9%下がると言われている。脳低温療法では、脳障害患者の代謝動態を理解したうえで、冷却期、復温期、復温終了後の各時相ごとに侵襲度と管理温度を考慮して方策を策定する必要がある。過去の報告では、エネルギー消費量(REE)が冷却期に抑制された状態から復温期にかけて著明に増大すると考えられ、また脳低温療法の復温期において、消費エネルギー比率(REE/BEE)が導入前の1.01から1.16まで上昇したとの報告もある。

冷却期は糖代謝が抑制され内因性脂肪代謝が優位となるが、復温とともに糖代謝優位に変化する。早期栄養管理は重症脳障害患者の生命予後を改善させるが、予後不良の症例の中には高血糖に伴う神経毒性が関与している可能性があり、冷却中の過剰な糖負荷は避けるべきと言われている。また、復温期は感染症などの合併症が関与することで、代謝亢進とともに異化亢進を呈し、低蛋白血症や低アルブミン血症を招きやすい。

また、成人の脳低温療法施行症例において、間接熱量測定によりREE、呼吸商(RQ)、および尿中尿素窒素(U-Un)を測定し、REE/BEE、RQおよびU-Unと鼓膜温には相関が認められたが、低体温維持期においても基礎代謝相当のエネルギー消費がみられ、基礎的な生理作用が保持されている可能性が示唆されている。

一方で、小児における脳低温療法時の栄養

に関する報告は少なく、現状では、経験則に従い栄養管理を行っているのが現状であり、脳低温療法中の代謝動態の解明が待たれている。

2. 研究の目的

小児における様々な原因による脳障害に対する脳低温療法を施行している症例において、間接熱量測定を行い、REEを測定することにより、脳低温療法中の小児における適切なエネルギー量を検討することが目的である。

また、小児脳低温療法施行症例におけるREEを同定することにより、逆算的に重症侵襲症例におけるストレス係数を算出することができる。それにより、今後は間接熱量計のない施設においても、Harris-Benedict式で求めた基礎エネルギー消費量(BEE)とストレス係数、活動係数を乗じることにより、小児脳低温療法中の各時相ごとの投与必要エネルギーを計算することができるようにすると考えられる。

3. 研究の方法

対象は当院で脳低温療法を施行した0-15歳までの小児とし、新生児脳症は対象外とした。脳低温療法導入の原因疾患としては、溺水・心停止・頭部外傷・ウイルス感染などに起因する脳症とする。

脳低温療法はIMI社製のArctic Sunを使用し全身を冷却し、鼻腔温や食道温、直腸温、膀胱温をモニターしながら34.0℃の低温維持期として3日間(最大5日間)を設定する。その後、1日に0.5℃のペースで復温を行う。脳低温療法中は低体温状態、鎮静薬投与、筋弛緩薬投与により腸蠕動は低下しているため、経腸栄養は使用せず中心静脈路を確保した経静脈栄養を行う。35.0℃まで復温した後は筋弛緩薬を投与中止し、胃チューブまたは十二指腸チューブを用いた経腸栄養を開始する。

間接熱量計は O_2 濃度計と CO_2 濃度計を装着した機器として、ミナト医科製エアロモニタAE-310Sを使用した。脳低温療法中は人工呼吸器管理を行っていることが想定され、極小タイプの換気量センサーにサンプリングチューブを接続し、呼吸ごとに測定できる設定にする。

脳低温療法導入時から冷却期、復温期、復温終了後の各時相ごとに間接熱量計を用いて、 VO_2 と二酸化炭素産生量(VCO_2)を計測し、Weirの変式を用いてREEを算出した。

Weirの変式： $REE(kcal/日)=[(3.94 \times VO_2)+(1.11 \times VCO_2)] \times 1.44$

REEから投与必要エネルギーを求める場合には、Harris-Benedict式で求めた基礎エネルギー消費量(BEE)から算出するのと同様に、REEに活動係数を乗じる。BEE×ストレス係数がREEに相当すると考えられる。小児脳低温療法症例におけるREEを同定す

ることにより、逆算的に脳低温療法中の重症侵襲症例におけるストレス係数を算出する。このことにより、間接熱量計のない施設においても、小児脳低温療法中の投与必要エネルギー量を計算することができることになる。本研究については、横浜市立大学附属市民総合医療センター研究倫理委員会にて承認され、対象症例の保護者におけるインフォームド・コンセントを得た。

4. 研究成果

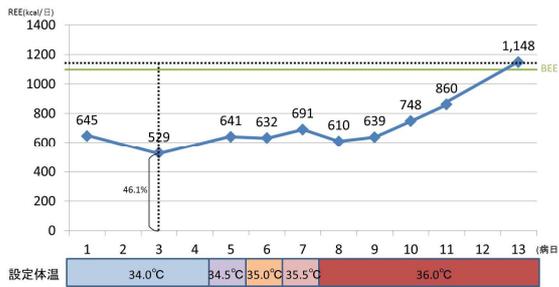
(1) 症例

期間中の対象症例は以下の3例であった。

	症例1	症例2	症例3
年齢	9歳0カ月	4カ月	1歳2カ月
性別	女	女	男
疾患	急性脳炎・脳症 (辺縁系脳炎疑い)	急性壊死性脳症	けいれん重積型急性脳症
病原体	ムンプスウイルス	ヒトヘルペスウイルス6型	ヒトヘルペスウイルス6型
冷却期間	4日間	5日間	5日間

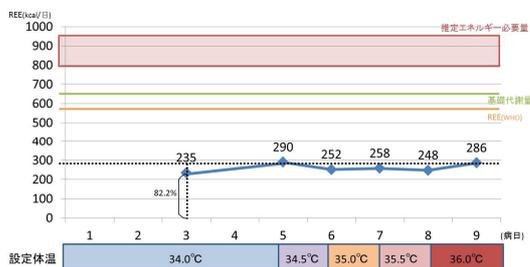
(2) 症例 1

9歳0カ月，女児
身長 139.4cm(+1.5SD)
体重 23.1kg(-1.0SD)
BEE(Harris-Benedict 式)：1,092kcal/日



(3) 症例 2

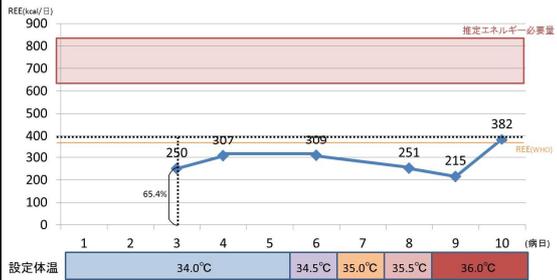
0歳4カ月，女児
身長：56.0cm(-3.0SD)
体重：6.98kg(+0.5SD)
REE(WHO 基準; (体重-0.4) × 57)：375kcal/日
推定エネルギー必要量(ASPEN ガイドライン; 体重 × 90-120)：628-838kcal/日



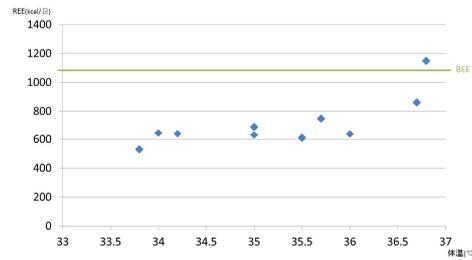
(4) 症例 3

1歳2カ月，男児

身長：75.0cm(-0.2SD)
体重：10.6kg(+1.5SD)
REE(WHO 基準; (体重 + 8.6) × 30.5)：586kcal/日
基礎代謝量(日本人の食事摂取基準 2010 年版; 体重 × 61.0)：647kcal/日
推定エネルギー必要量(ASPEN ガイドライン; 体重 × 75-90)：795-954kcal/日

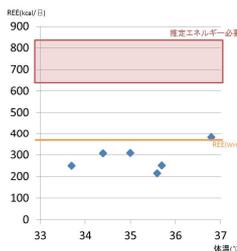


(5) 体温と REE の相関関係 症例 1

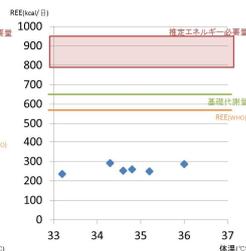


Kendall の順位相関係数は 0.494 であり、5%水準で有意な相関を認めた。

症例 2



症例 3



いずれも体温と REE の相関関係は認めなかった。

(6) 症例 1 でのストレス係数の推移

各時相ごとでの REE/BEE ストレス係数の推移を表にした。

冷却期	復温期	復温終了後
0.46~0.59	0.58~0.63	0.56~1.05

< 引用文献 >

- Iwata O, et al. *Ann Neurol* 2005;75.
- Bernard S. *Crit Care Med* 2009; e227.
- Robertson NJ, et al. *Early Hum Dev* 2007; 801.
- Kawano G, et al. *Arch Dis Child* 2011; 936.
- Tailor CA. *Pergamon Press* 1991; 363.
- 岩川ら. *栄養評価と治療* 2006; 23: 532.
- Bardutzky J, et al. *Intensive Care Med*

2004; 30: 151.

佐々木ら . 静脈経腸栄養 2009: 1021.

Weir JB. *J Physiol* 1949: 1.

Harris JA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*
1918: 370.

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

渡辺 好宏, 他 . 脳低温療法施行中に間接熱量測定を施行した 3 症例 . 第 57 回日本小児神経学会学術集会 . 2015 年 5 月 28 日 . 大阪 .

〔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 なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 好宏 (WATANABE, Yoshihiro)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号 : 3 0 6 2 1 5 4 4

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし