

令和 2 年 5 月 23 日現在

機関番号：32409
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2015～2019
 課題番号：15K09722
 研究課題名(和文)複合的組織循環同時モニタリングシステム構築及び同システムによる脳循環管理法確立

 研究課題名(英文) Establishment of management strategy of cerebral perfusion using combined monitoring of tissue perfusion

 研究代表者
 石黒 秋生 (Ishiguro, Akio)

 埼玉医科大学・医学部・准教授

 研究者番号：20372906

 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)：本研究課題の主たる課題はランダム化比較試験「極低出生体重児の脳室内出血に対する血圧指標型循環管理と血流量指標型循環管理の有効性と安全性に関する非盲検ランダム化並行群間比較試験」の完遂であった。症例登録に遅れがあり、現時点で目標症例数440例のうち402例(91%)が登録されている。本年中に登録終了の予定であり、直ちに解析、論文投稿を行う予定である。
 また、脳組織循環モニタリング、心エコー計測も行い、「組織モニタリングによる低心拍出量の検出」「出生前母体ステロイド投与の早産児脳循環に与える効果」、「ドブタミンの組織循環に与える効果」をアメリカ小児科学会にて成果を公表した。今後論文投稿を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児循環不全は新生児、特に極低出生体重児の神経学的予後不良に深く関連し、児のみならず、家族や社会に大きな影響を与えうる。これまでの循環管理における主たる目標は昇圧であったが、昇圧治療は予後を改善させないことが明らかになりつつあり、その転換は急務である。近年、客観的評価可能な新しい組織循環評価法が開発され、新生児領域においてもその臨床応用に向けた研究が盛んに行われている。
 本研究は昇圧治療中心の従来の循環管理から組織循環管理への転換を目指すための研究である。主たる課題は世界的にもほとんど行われていない大規模ランダム化比較試験であり、今後の世界的な研究にも大きな影響を与えうると考える。

研究成果の概要(英文)：The main agenda of this study was an accomplishment of Randomized control trial "Blood pressure-oriented versus blood flow-oriented circulatory management for preventing intraventricular hemorrhage in VLBW infants during first 7 days: a randomized trial". 402 (91%) participants (target sample size 440) was registered, and the RCT may finished within 2020. Systemic blood flow as well as cerebral and peripheral perfusion was also evaluated, and the principal investigator presented the following titles:1. Can low systemic blood flow be detected in real time in very-low-birth weight infants? 2. How can we determine the therapeutic effects of dobutamine in preterm infants? 3. Effect of antenatal steroid on postnatal hemodynamics in extremely low birth weight infants.

研究分野：新生児循環

キーワード：組織循環 末梢循環 脳循環 循環不全 脳室内出血

1. 研究開始当初の背景

新生児循環不全は、死亡、中枢神経系合併症発症との関連が明らかにされている主要な病態の一つである。特に早産児では、中枢神経系合併症の発症頻度が高く、ひとたび発症すれば脳性麻痺や神経発達障害などの長期予後不良へとつながる可能性が高い。そのため、新生児集中治療室における循環管理は急性期集中管理の中心の一つとして位置づけられ、常によりよい循環管理が模索され続けてきた。

早産児の循環管理の歴史は比較的新しい。1980年代から早産児における血圧測定の方法論が議論され、早産児に少なからず低血圧症例が存在することが明らかにされた。1990年代には低血圧が生命予後や脳性麻痺、神経発達障害など神経学的予後不良に関連するとする研究成果が次々と報告された。以来、血圧は予後と関連する数少ない循環指標として認識され、「血圧管理」が循環管理の主流となった。しかし、2000年代にかけて昇圧治療の予後改善効果を検証する数々の無作為比較試験が行われた結果、昇圧中心の循環管理は予後改善に寄与しないことが示された。さらに、2010年代には昇圧治療がむしろ単独の予後増悪因子であるとする成果も複数報告され、画一的昇圧治療の有害性すら示唆されるに至っている。このような事実から、従来の昇圧治療中心の循環管理は見直しが迫られていることは明白であるが、それではどのような指標を用いて循環不全を診断し、昇圧治療以外のどのような介入をどの程度まですればよいか、国際的にみてもその指針は確立されていない。

2009年、組織循環に着目し、組織循環が良好であれば低血圧は許容しうるとする **permissive hypotension** という概念が提唱され、徐々に注目されるようになり、2014年に行われた国際調査では、新生児科医の約 **80%**がこの概念を新生児循環管理に取り入れるべきであると答えた、と報告されている。しかし同時に、数々の研究を通して、従来の組織循環指標である毛細血管再充填時間、アシドーシスの有無、尿量、血中乳酸値などは臨床的信頼性が低いと結論づけられていることから、同概念を臨床に取り入れるためには新しい組織循環評価法を確立しなければならない、ともされている。

我々は、これまでの **10**年間、近年開発された新しい組織循環評価法を導入し、これらの新生児領域における臨床応用の可能性について成果を公表してきた。末梢循環、脳循環、そしてそれらの総和たる体循環は互い異なる動態を取ることは教科書的事項であるが、我々は新しい評価法を用いることで、初めてこの事実を臨床的に可視化し客観的に評価可能であることを見出した。さらに、末梢循環評価は循環不全の早期発見や循環作動薬の効果の判定、体循環の評価は病態診断および介入法の選択、脳循環の評価は脳に対する介入の効果判定、など各々に異なる役割を果たしうる。これまでの研究を通して、各組織循環評価法で得られたそれぞれの指標が、上記役割を果たす臨床指標として使用可能であることを実感した。例えば、組織循環の同時評価を行った敗血症ショック例では、低血圧にかかわらず末梢血流異常増加、心拍出量減少、脳組織循環不良のパターンをとり、血管拡張性循環不全と診断して血管収縮剤を投与することで、末梢血流減少、その後のポリウム負荷により末梢血流と心拍出量増加、脳組織循環指標値改善、といった経過がリアルタイムに可視化された。このように組織循環を一体として評価する複合的組織循環モニタリング法を開発することにより、血圧主体の循環管理から組織循環管理への転換に繋がるものと考えた。

2. 研究の目的

【目的】 脳-末梢-体循環の複合的組織循環モニタリングシステムを開発し、昇圧管理から組織循環管理への転換をすすめるための新しい管理法を提唱する。

上記課題を解決するための課題として以下を設定した。

課題1. 組織循環指標を用いた循環管理法の従来循環管理法に対する優位性を示すためのランダム化比較試験を行う。

課題2. 脳組織循環、末梢循環などの組織循環、およびそれらの総和たる心拍出量の関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

【課題1】ランダム化比較試験

臨床試験の名称：極低出生体重児の脳室内出血に対する血圧指標型循環管理と血流量指標型循環管理の有効性と安全性に関する非盲検ランダム化並行群間比較試験

対象：

適格例：

以下の全ての基準を満たし、

当院（埼玉医大総合医療センター）で出生された新生児
NICU に入院された出生体重 1500g 未満の早産児
両親より別紙同意書に同意のサインが得られた者
かつ以下の除外基準に適合しないもの
染色体異常、奇形症候群、先天性心疾患を有する者
重症新生児仮死

脱落症例：

同意撤回

退院後のフォローアップに来院せず（両親判断、転居などによる）

中止症例：

担当医師が継続困難と判断

死亡

比較する治療法：

血圧指標群：平均血圧を指標に循環作動薬を投与する。

血流指標群：皮膚血流量を指標に循環作動薬を投与する

それぞれの治療群では、それぞれの目標値

A. 血圧指標群は平均血圧値を在胎週数相当以上に維持する、

B. 血流指標群は cut-off 値以上に維持する、

を設定し、その目標を達成するように治療介入し、その成績を比較するものである。

治療法のランダム割り付け：

被験者の各治療群への割り付けは、最小化法(minimization method)を利用し、UMIN センター（大学病院医療情報ネットワーク研究センター）が作成したコンピュータプログラムをネットワーク上で遠隔使用して、入院処置担当者が割り付ける。最小化法の割り付け因子（層化因子）は出生体重（1000g 未満、1000g 以上）と性別（男、女）の二つとする。

評価項目：

（1）主要評価項目

脳室内出血の発症

（2）副次的評価項目（退院までの評価）

1．早期新生児期死亡（生後 7 日以内の死亡）

2．一歳時死亡（一歳以内までの死亡）

3．脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症

4．壊死性腸炎の発症

5．未熟児網膜症の発症

6．要治療の有無

7．治療目標非達成の有無

（3）追跡調査での評価項目（退院後の評価）

1．修正 37-40 週における頭部 MRI 異常の発生

2．脳性麻痺

3．修正 1 歳 6 ヶ月における発達遅延

4．修正 3 歳における発達遅延

観察および検査項目：

- 1) 血圧等のバイタルサイン
通常の診療上の必要性に従って測定、電子カルテ上に記録されたものを抽出する。
- 2) 皮膚血流量測定
レーザードップラー血流量計（LDF-2000、ネクシス、福岡）を足背に装着して3日間の連続測定。
- 3) 心エコー検査による諸計測
左室ポンプ機能(EF、FS、mVcfc)、末期左室壁応力(ESWS)、左室心拍出量(LVCO)、上大静脈血流量を計測。生後6、24、48、72時間に測定

統計解析：

主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：脳室内出血の発症
- 2) 評価方法：脳室内出血の発症割合を次式で定義する。

脳室内出血の発症割合 =

出生後、生後7日の時点で出血が確認された症例数 / 各群の症例数

各治療群の発症割合と血流量指標群の血圧指標群に対する粗発症リスク比と粗発症オッズ比を推定するとともに、割付因子を共変量としたロジスティック回帰分析を適用し、血流量指標群の血圧指標群に対する調整発症オッズ比を推定する（点推定と95%信頼区間）。有意水準は両側5%とする。

目標症例数：

血圧指標群 220 例、血流指標群 220 例、計 440 例

* 設定根拠

従来の血圧指標群での脳室内出血の発症率を全国平均値から13%と推定し、本試験で検討する新しい皮膚血流量を指標とした血流指標群での脳室内出血発症率を6%と期待した場合、有意水準5%、両側検定で検出力80%を保持するのに必要な標本の大きさは各群220例、合計440例必要となる。

研究期間：

倫理委員会承認後～2021年3月31日

症例登録期間：倫理委員会承認後～2022年3月31日

研究の実施場所：

埼玉医大総合医療センター 総合周産期母子医療センター新生児集中治療室 (NICU)および後方病床 (GCU)

【課題2】脳、末梢、体循環の関連性の解明

- ・上記ランダム化比較試験の参加者を対象とする。
 - ・近赤外線分後法を用いた脳組織循環評価、心エコー法を用いた心拍出量評価も同時に行う。
 - ・心エコー法を用いて、生後24時間内の循環不全好発時における心ポンプ機能を評価する。心ポンプ不全なし、心収縮能低下（高後負荷正常） 高後負荷（心収縮能低下なし） 後負荷不整合の4群に分類し、その他の経過を合わせて循環不全の病態（循環血液量減少性、血管拡張性、心原性など）を推定する。
- 各病態における末梢、脳循環における血流分布パターンを明らかにする。

4. 研究成果

【課題1】

ランダム化比較試験「極低出生体重児の脳室内出血に対する血圧指標型循環管理と血流量指標型循環管理の有効性と安全性に関する非盲検ランダム化並行群間比較試験」

(UMIN 試験 ID:UMIN000013296)

研究期間内に症例数が目標まで到達せず、現在も研究継続中である。

2020年5月22日時点で、登録数402症例/目標440症例であり、2020年内に終了が見込まれる。2020年内に論文投稿を予定している。

本研究遂行中に派生的に得られた以下の知見について、学会、招待公演などで報告した。

1. 末梢循環指標である皮膚血流量を測定することにより、低心拍出量状態を推測することができることを明らかにした。
Can low systemic blood flow be detected in real time in very-low-birth weight infants? (PAS meeting 2017)
2. 新生児循環管理に頻用されるカテコラミンの中で第一選択とされるドブタミンについて、その効果判定に皮膚血流持続測定が有用であることを示した。
How can we determine the therapeutic effects of dobutamine in preterm infants? (PAS meeting 2017)

【課題2】

1. 心エコー法を用いて、生後24時間内の循環不全好発時における心ポンプ機能を評価し、心ポンプ不全なし、心収縮能低下(後負荷正常) 高後負荷(心収縮能低下なし)、後負荷不整合の4群に分類して各群の脳組織循環指標、末梢循環指標について比較したところ、高後負荷不整合状態において最も脳循環、末梢循環が不良であることを明らかにした。同内容については、2016年第12回福島県NICU情報交換会(招待講演)、2018年第42回神奈川新生児研究会(招待講演)をはじめとした学会などで公表した。
2. 出生前母体ステロイド投与は、早産児脳室内出血を減少させ予後改善に寄与するが、そのメカニズムは明らかではなかった。出生前母体ステロイドの新生児循環に対する効果を脳組織循環、末梢循環同時測定により検討したところ、末梢血管抵抗上昇により脳組織循環が安定するメカニズム示唆された。
Effect of antenatal steroid on postnatal hemodynamics in extremely low birth weight infants (PAS meeting 2019)

【今後の成果公表、発展の予定】

上記については全て国際医学雑誌上で成果公表の予定であるが、統計学者との相談の上、本試験終了後に行うこととした。

また、これらの研究結果を踏まえて今後多施設共同試験へ発展できるよう、日本周産期・新生児医学会が主催した臨床研究企画ワークショップに応募し採択された。本ワークショップにて多施設共同試験に関する議論を深めることができた。引き続き研究計画を進める予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishiguro Akio	4. 巻 59
2. 論文標題 Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 759 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石黒 秋生	4. 巻 31
2. 論文標題 組織循環モニタリング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本新生児成育医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 312-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 石黒 秋生
2. 発表標題 モニタリングで捉える新生児循環
3. 学会等名 日本新生児成育医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akio Ishiguro
2. 発表標題 Effect of antenatal steroid on postnatal hemodynamics in extremely low birth weight infants
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies 2019 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒 秋生
2. 発表標題 ～その血圧、大丈夫？～ 組織循環指標による循環評価と管理
3. 学会等名 第42回神奈川新生児研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石黒 秋生
2. 発表標題 Tailor-made circulatory management using perfusion parameters for neonates. Would it make a difference?
3. 学会等名 第62回日本新生児成育医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akio Ishiguro
2. 発表標題 Can low systemic blood flow be detected in real time in very-low-birth weight infants?
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Annual Meeting (PAS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akio Ishiguro
2. 発表標題 How can we determine the therapeutic effects of dobutamine in preterm infants?
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Annual Meeting (PAS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石黒 秋生、加部一彦、側島 久典、田村 正徳
2. 発表標題 「脳室内出血の病態、予防の方法を考える」血流指標型循環管理による脳室内出血予防
3. 学会等名 第14回周産期循環管理研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石黒 秋生
2. 発表標題 組織循環指標を用いた循環管理
3. 学会等名 第12回福島県NICU情報交換会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石黒 秋生
2. 発表標題 第心収縮力低下を伴う循環不全に対するドブタミンの効果
3. 学会等名 第60回日本新生児成育医学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 石黒 秋生
2. 発表標題 血流指標型循環管理による脳室内出血予防
3. 学会等名 第14回周産期循環管理研究会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 石黒 秋生	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 新生児の循環管理 ビジュアル大図解	

1. 著者名 石黒 秋生	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 with NEO 【初期対応が予後を左右する正期産児・早産児の疾患スタンダード】早産児編 脳室内出血 (IVH)	

1. 著者名 石黒 秋生	4. 発行年 2016年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 2
3. 書名 周産期医学	

〔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