

令和 2 年 4 月 15 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09005

研究課題名(和文) 痛覚関連電位と脳代謝モニタリングで赤ちゃんの痛みとストレスを感じ取る

研究課題名(英文) Quantification of neonatal pain using a cot-side polygraph

研究代表者

岩田 欧介 (Iwata, Osuke)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授

研究者番号：30465710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：NICU入院管理を要した新生児の安定期に、脳波・近赤外線スペクトロスコピー・呼吸波形・心電図の同時記録を行い、経時変動について、周波数帯域ごとの経時変動と、痛みスコアの経時変化を比較した。心電図および近赤外線スペクトロスコピー定量値(酸素化ヘモグロビン)の変動における特定周波数成分の痛み刺激による減少が確認され、その減少率と時間積分値が、確立された痛みスコアであるN-PASS (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale) と強く相関することが確認された。予定症例数におけるデータ収集完了後にも、同様の傾向が統計モデルにおいて確認されるかを検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児集中治療室において管理を要するハイリスク新生児では、痛みを伴う採血や処置を数多く経験するが、近年、その発達への影響を示すエビデンスが蓄積されてきている。本研究で用いたN-PASSに代表される、主観評価スコアによる痛みの定量が行われているが、その客観性や個体間比較には大きな問題があり、科学的ツールによる定量評価の確立が急がれている。本研究により、痛みの短期～中期的影響を、心電図波形の特定成分から客観評価できるようになれば、痛みを軽減するケアや、痛みからの回復を促す環境についての研究が可能になり、ハイリスク児の発達改善に大きく貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：Preterm and term newborn infants hospitalised at a tertiary neonatal intensive care unit were studied using a polygraph, which comprised electroencephalogram, electrocardiogram, near-infrared spectroscopy and body plethysmography, before, during and after scheduled venepuncture. Spectral analysis of the time-domain data revealed that the power of a certain frequency domain of electrocardiogram and near-infrared spectroscopy (oxy-haemoglobin) was attenuated shortly after venepuncture, which gradually recovered over approximately 10 minutes. The power reduction of the specific frequency domain positively correlated with the Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale. Although we are still recruiting patients to secure sufficient study power, our preliminary findings suggest the possible utility of electrocardiogram and near-infrared spectroscopy to objectively quantify the amount of pain in newborn infants.

研究分野：新生児学

キーワード：新生児 痛み 定量評価 脳波 心電図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

注意欠如・多動性障害や自閉症スペクトラム障害に代表される高次脳機能障害の発症は早産児で増加するが、原因はわかっていない。これらの児のMRIで高率に観察される微細異常との関連が指摘されている上に、急性期の痛み刺激がMRI異常に寄与することが報告されている。新生児のストレス刺激に対する反応については、主観に頼らない評価法が確立されていない。現在最も一般的に利用されているスケールは、痛み刺激に対する啼泣・表情や心拍数の変化をスコア化したもので、その組み合わせや重みづけによって、NIPS・PIPP・N-PASSに代表される多くの方法が提案されている(右図)。一方でこれらの指標は、痛み以外の刺激でも変動しうる変量を使用するため、痛みにトリガーされた二次的な覚醒状態や呼吸循環変動に強く規定される。また、表情や啼泣、呼吸様式の評価には、主観の介入が不可避であり、より客観性と再現性の高い評価法の開発が求められる。ベッドサイドで新生児のコンフォート・ディスコンフォートを定量できれば、環境やケアの質向上だけでなく、高次脳機能障害の原因究明と予防に飛躍的進化をもたらすと考える。

現在汎用される新生児痛みスケール

	呼吸	心拍	SpO2	表情	啼泣	意識	週数	その他
NIPS	○			○	○	○		
PIPP		○	○	○		○	○	
PIPP-R		○	○	○		○	○	
FSPAPI				○				顔色・筋緊張
NIAPAS	○	○	○	○	○	○	○	手の動き

これらの汎用スケールは痛みに対する全身的・情動的反応を総合的に評価する点で共通しているが、主観的要素が強いこと、痛みに起因するすべての二次的変化が加算されること(真のストレスの大きさを反映していない可能性)に改善の余地がある。

スケール略称: NIPS, Neonatal Infant Pain Scale. PIPP, Premature Infant Pain Profile. PIPP-R, premature infant pain profile-revised. FSPAPI, face scales for pain assessment of preterm infants. NIAPAS, neonatal infant acute pain assessment scale.

2. 研究の目的

本研究は、NICUのベッドサイドで、痛み関連電位および脳酸素代謝をモニタリングすることで、新生児の痛み・ストレスを科学的に定量し、関連が指摘されている集中治療環境・ストレス・MRI上の微細脳損傷・高次脳機能障害の因果関係を検証することを目的として行われた。

3. 研究の方法

本研究は、痛み関連電位の観察により、新生児の痛みへの反応を定量する測定系を確立する試みである。プロトコルは研究実施施設倫理委員会の承認を受け、保護者への説明と同意を経て新生児集中治療室入院中の児をリクルートした。NICU入院管理を要した新生児の安定期に、定期採血検査に合わせて、脳波・近赤外線スペクトロスコピー・呼吸波形・心電図の同時記録を行い、経時変動について、周波数帯域ごとの経時変動と、痛みスコアの経時変化を比較した。

特殊ポリグラフのサンプリング風景



臨床上の理由で予定された採血に合わせて、唾液採取とポリグラフ記録を行う。右は唾液採取の実際(写真は保護者の許可を得て掲載)。

4. 研究成果

久留米大学病院 NICU で 2016 年度まで 6 例のパイロットデータを収集し、ポリグラフの装着法や時間などのプロトコルの修正と最終決定を行った。2017 年度はじめに研究代表者が名古屋市立大学へ施設異動となったことから、久留米大学でのデータ収集と並行して、名古屋市立大学病院 NICU での研究体制確立に努めた。研究計画に若干の遅れが生じたが、2018 年度以降、データ収集を再開し、2020 年 9 月までに予定症例数のリクルートメントを完了可能な見通しである。

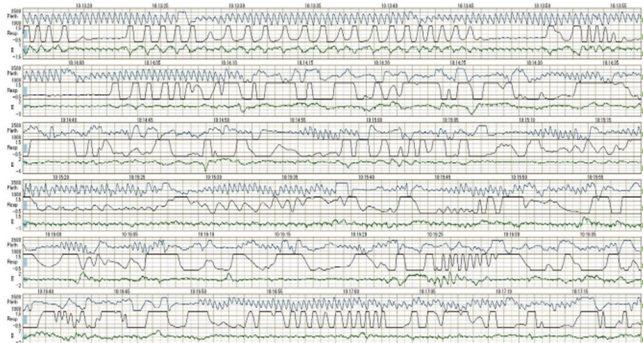
すでに計測が完了したデータの解析結果からは、静脈穿刺刺激と関連して心電図および近赤外線スペクトロスコピー定量値（酸化ヘモグロビン）の変動における特定周波数成分の痛み刺激による減少が確認され、その減少率と時間積分値が、確立された痛みスコアである N-PASS (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale) と強く相関することが確認された。予定症例数におけるデータ収集完了後にも、同様の傾向が統計モデルにおいて確認されるか、心電図と同時記録した皮質電位情報および脳組織酸素飽和度の変動周期との関連を比較し、どの変数が最も痛みを反映しているのか、あるいは、これらの情報を組み合わせることでより客観的でノイズに強い評価ができないか、解明を進めている。

新生児集中治療室において管理を要するハイリスク新生児では、痛みを伴う採血や処置を数多く経験するが、近年、その発達への影響を示すエビデンスが蓄積されてきている。本研究で用いた N-PASS に代表される、主観評価スコアによる痛みの定量が行われているが、その客観性や個体間比較には大きな問題があり、科学的ツールによる定量評価の確立が急がれている。

本研究により、痛みの短期～中期的影響を、心電図波形の特定成分から客観評価できるようになれば、痛みを軽減するケアや、痛みからの回復を促す環境についての研究が可能になり、ハイリスク児の発達改善に大きく貢献すると考える。

主要評価項目の解析完了は 2020 年度末を予定しているが、これに先駆けて、痛みと生体周期に関する英論文 (Kinoshita et al. Sci Rep. 2016; Iwata S et al. Sci Rep. 2017; Kinoshita 3t al. JCEM 2018), 乳児のストレスと生体リズムに関する英論文 (Iwata S et al. Sci Rep. 2019), 痛みやストレスに対する適応に関する英論文 (Iwata S et al. PeerJ 2019) が掲載されている。

特殊ポリグラフのデータ例



痛み刺激のオンセットの前後30分間のポリグラフ記録が約500Hzのサンプリングレートで書き出され、波形抽出・解析に利用される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kinoshita Masahiro, Iwata Sachiko, Okamura Hisayoshi, Tsuda Kennosuke, Saikusa Mamoru, Harada Eimei, Yamashita Yushiro, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 103
2. 論文標題 Feeding-Induced Cortisol Response in Newborn Infants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 4450 ~ 4455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2018-01052	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 Yoshizuka Teiko, Kinoshita Masahiro, Iwata Sachiko, Tsuda Kennosuke, Kato Takenori, Saikusa Mamoru, Shindou Ryota, Hara Naoko, Harada Eimei, Takashima Sachio, Takeshige Nobuyuki, Saitoh Shinji, Yamashita Yushiro, Iwata Osuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Estimation of elevated intracranial pressure in infants with hydroce-phalus by using transcranial Doppler velocimetry with fontanel compression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30274-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuda Kennosuke, Iwata Sachiko, Mukai Takeo, Shibasaki Jun, Takeuchi Akihito, Irooi Tomoaki, Sano Hiroyuki, Yutaka Nanae, Takahashi Akihito, Takenouchi Toshiki, Osaga Satoshi, Tokuhisa Takuya, Takashima Sachio, Sobajima Hisanori, Tamura Masanori, Hosono Shigeharu, Nabetani Makoto, Iwata Osuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Body Temperature, Heart Rate, and Short-Term Outcome of Cooled Infants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Hypothermia and Temperature Management	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ther.2018.0019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Harada Eimei, Kinoshita Masahiro, Iwata Sachiko, Saikusa Mamoru, Tsuda Kennosuke, Shindou Ryota, Sahashi Takeshi, Kato Shin, Yamada Yasumasa, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Visual Function Scale for Identification of Infants with Low Respiratory Compliance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2019.02.006	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 Iwata Sachiko, Kinoshita Masahiro, Okamura Hisayoshi, Tsuda Kennosuke, Saikusa Mamoru, Harada Eimei, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Intrauterine growth and the maturation process of adrenal function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e6368 ~ e6368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.6368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda K, Mukai T, Iwata S, Shibasaki J, Tokuhisa T, Ioroi T, Sano H, Yutaka N, Takahashi A, Takeuchi A, Takenouchi T, Araki Y, Sobajima H, Tamura M, Hosono S, Nabetani M, Iwata O	4. 巻 4;7:39508.
2. 論文標題 Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep39508.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata S, Fujita F, Kinoshita M, Unno M, Horinouchi T, Morokuma S, Iwata O.	4. 巻 17;7:44749
2. 論文標題 Dependence of nighttime sleep duration in one-month-old infants on alterations in natural and artificial photoperiod.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44749.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata O, Kawase A, Iwai M, Wada K.	4. 巻 112(1)
2. 論文標題 Evacuation of a Tertiary Neonatal Centre: Lessons from the 2016 Kumamoto Earthquakes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 92-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000466681.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Y, Iwata S, Kinoshita M, Tsuda K, Tanaka S, Hara N, Shindou R, Harada E, Kijima R, Yamaga O, Ohkuma H, Ushijima K, Sakamoto T, Yamashita Y, Iwata O.	4. 巻 2017:8349874
2. 論文標題 Insufficient Humidification of Respiratory Gases in Patients Who Are Undergoing Therapeutic Hypothermia at a Paediatric and Adult Intensive Care Unit.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Can Respir J.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/8349874.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata S, Fujita F, Kinoshita M, Unno M, Horinouchi T, Morokuma S, Iwata O.	4. 巻 Mar 17;7:44749.
2. 論文標題 Dependence of nighttime sleep duration in one-month-old infants on alterations in natural and artificial photoperiod.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep44749.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda K, Mukai T, Iwata S, Shibasaki J, Tokuhisa T, Ioroi T, Sano H, Yutaka N, Takahashi A, Takeuchi A, Takenouchi T, Araki Y, Sobajima H, Tamura M, Hosono S, Nabetani M, Iwata O; Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team..	4. 巻 Jan 4;7:39508.
2. 論文標題 Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep39508.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata O, Kawase A, Iwai M, Wada K.	4. 巻 Apr 25;112(1)
2. 論文標題 Evacuation of a Tertiary Neonatal Centre: Lessons from the 2016 Kumamoto Earthquakes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 92-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 000466681-	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita M, Iwata S, Okamura H, Saikusa M, Hara N, Urata C, Araki Y, Iwata O.	4. 巻 Oct 18;6:35553.
2. 論文標題 Paradoxical diurnal cortisol changes in neonates suggesting preservation of foetal adrenal rhythms.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) srep35553-	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata S, Katayama R, Kinoshita M, Saikusa M, Araki Y, Takashima S, Abe T, Iwata O.	4. 巻 Sep 23;6:33995.
2. 論文標題 Region-specific growth restriction of brain following preterm birth.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) srep33995-	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N, Oda M, Ohmae E, Araki Y, Sugioka T, Takashima S, Iwata O.	4. 巻 Aug 11;6:31354.
2. 論文標題 Physiological and pathological clinical conditions and light scattering in brain.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) srep31354-	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Y, Kanazawa H, Iwasaki S, Tsukahara Y, Iwata O, Yamada S, Kuniyoshi Y.	4. 巻 Jun 15;6:27893.
2. 論文標題 An Embodied Brain Model of the Human Foetus.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) srep27893-	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩田 欧介
2. 発表標題 胎児・新生児の環境と発達の多様性
3. 学会等名 日本小児神経学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田 欧介
2. 発表標題 周産期医療における光イメージングの未来 新生児の頭蓋と光の散乱
3. 学会等名 日本光イメージング学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田 欧介
2. 発表標題 新生児の脳損傷と発達のスペクトラム
3. 学会等名 日本小児科学会インテンシブコース（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田 欧介
2. 発表標題 子宮外環境への適応過程に見るあかちゃんの知られざる能力健やかな発達を支援するために
3. 学会等名 赤ちゃん学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田 欧介
2. 発表標題 臨床現場の観察が家族を幸せにする？～生体リズムから見た脳機能の獲得
3. 学会等名 日本小児科学会東海地方会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 一般社団法人 日本新生児成育医学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 864
3. 書名 新生児学テキスト	

〔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
---------------------------	-----------------------	----