

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790726  
 研究課題名（和文）  
 光時間分解分光法による新生児脳の光学的特性と脳内酸素飽和度、血液量の発達的变化  
 研究課題名（英文）  
 Developmental changes of cerebral optical properties, oxygen saturation and blood volume in neonates determined by near-infrared time-resolved spectroscopy  
 研究代表者  
 伊地知 園子（IJICHI SONOKO）  
 香川大学・医学部・助教  
 研究者番号：70437680

研究成果の概要：在胎週数 30 週以下の早産児と低酸素性虚血性脳症の正期産児を対象に、近赤外光時間分解測定装置を用い脳内のヘモグロビン酸素飽和度と脳血液量および光散乱係数を測定した。在胎 30 週以上の児とは異なり、今回の研究では在胎 30 週以下の児で脳血液量と修正在胎週数に有意な負の相関が認められた。低酸素性虚血性脳症の予後判定の早期診断に脳内のヘモグロビン酸素飽和度と脳血液量の測定が有用であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	0	900,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,500,000	180,000	1,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：脳内ヘモグロビン酸素飽和度、脳血液量、低酸素性虚血性脳症、早産児、新生児、光散乱係数、近赤外光、時間分解測定装置

## 1. 研究開始当初の背景

脳内の酸素代謝や脳循環の評価には、PET, SPECT, MRI,  $^{133}\text{Xe}$  などが用いられてき

た。これらの検査には検査室への移動が必要であり、重篤な新生児・未熟児においては施行するのが困難である。近赤外分光法

(NIRS)は非侵襲的でかつ簡便であり、ベットのサイドにおいて施行できる。脳内血液量、脳内酸素化状態、脳血液量、脳血流、脳機能評価を目的に臨床応用が進められているが、NICU の場で脳機能モニターとして実用には至っていない。

近年、近赤外光の3波長を用いた小型の時間分解測定装置(TRS) (TRS-10、浜松ホトニクス社)が開発され、脳組織内の酸素化ヘモグロビン(Hb)と脱酸素化Hbの濃度の絶対値測定と、脳組織の光学的構造特性を表す光学的パラメータ(光路長や散乱係数)を評価することができるようになった。我々はTRSを未熟児・新生児の脳機能モニターとして臨床応用する前に、この測定法の信頼性を検討するための基礎的研究として、ファントム実験と新生仔豚低酸素モデル実験を行い、脳内のHb濃度と酸素飽和度の定量的測定が可能であることおよび脳の光散乱係数( $\mu's$ )は低酸素負荷によって変化せず一定であることを証明した(J Biomed Opt 10: 024026, 2005、Phys Med Biol 45: 3143,2000)。

## 2. 研究の目的

新生児・未熟児の低酸素性虚血性脳症、頭蓋内出血、脳室周囲白室軟化症などの中枢神経系後障害を来す疾患などにおける脳内酸素化状態や血流分布障害などの病態の解明とその予防、治療法の確立のため、非侵襲的で簡便な脳機能や脳循環測定法の開発が必要である。我々はこれまでTRSを用いて新生児・未熟児の脳内ヘモグロビン酸素飽和度(ScO<sub>2</sub>)、脳血液量(CBV)を測定し、在胎30週以上の児の生後早期の発達的变化を報告した(Pediatr Res 58: 568, 2005)。今回は、(1)在胎30週以下の児におけるScO<sub>2</sub>、CBVおよび $\mu's$ の発達的变化、(2)

低酸素性虚血性脳症において出生後のScO<sub>2</sub>、CBVを経時的に測定し、予後不良群の早期診断の可能について検討した。

## 3. 研究の方法

(1)対象は、(1)生後20±12(平均±SD)時間の在胎30週以下の児11人(測定時の修正在胎週数27.5±1.8週)。(2)正期産で出生し、5分後のアプガールスコアが4点以下の重症仮死4症例と対照例として正期産正常児5例。重症仮死症例のうち2例が予後良好で2例が予後不良であった。尚、測定に際し両親からの書面による承諾を得た。

### (2) 近赤外線時間分解分光装置

3波長(761、795、835nm)のTRS(TRS-10、浜松ホトニクス社)を用いて前額部で測定を行い、Pattersonらの半無限反射モードに対する光拡散方程式より吸光係数と $\mu's$ を算出した。3波長の光吸収係数より、脳内の酸素化Hb、脱酸素化Hb、総Hb濃度を計測し、安定した5分以上の平均値を算出した。ScO<sub>2</sub>とCBVは、以下の式で算出した。

$$\text{ScO}_2(\%) = [\text{酸素化Hb}] / [\text{総Hb}] \times 100$$

$$\text{CBV (ml/100g)} = [\text{脳総Hb}] \times \text{MW}_{\text{Hb}} \times 10^{-6} / (\text{tHb} \times 10^{-2} \times \text{Dt} \times 10)$$

但し、[ ]はHb濃度( $\mu\text{M}$ )、 $\text{MW}_{\text{Hb}}$ はHbの分子量(64,500)、tHbは静脈血Hb濃度(g/dL)、Dtは脳組織密度(1.05g/mL)。

## 4. 研究成果

(1)在胎30週以下の児におけるScO<sub>2</sub>、CBVおよび $\mu's$ の発達的变化についてCBV(平均±SD)は2.46±0.43 mL/100g、ScO<sub>2</sub>は72.9±6.5%、 $\mu's$ (760、800、860nm)はそれぞれ5.17±1.09、4.83±1.14、4.98±0.92/cmであった。修正在胎週数とCBVとの関係を図1に示すが、両者間には有意な負の相関( $r = -0.770$ ,  $p = 0.006$ )

が認められた。修正在胎週数とScO<sub>2</sub>、 $\mu's$ との間には相関を認めなかった。

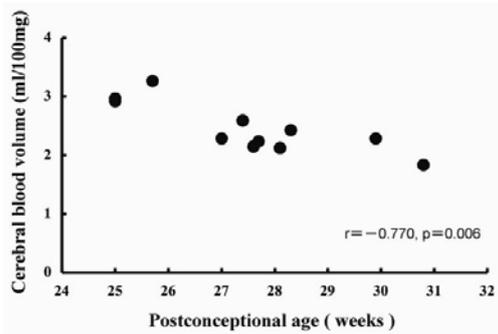


図1 修正在胎週数と脳血液量の関係

我々は以前に在胎30週以上の児においてCBVと修正在胎週数は正の相関を示すことを報告した。これに対し、今回の研究では、在胎30週以下の児で有意な負の相関が認められた。CBVが高値を示した在胎25週の3例は、いずれもTRS検査前の頭部超音波検査でPVEⅢ度の高輝度が認められたため、脳血流の増加や鬱血の影響も考えられた。CBVの値は血中Hb濃度の影響を受ける他、仮死後の再還流の影響、脳血管や神経細胞層の発達の影響を受けると考えられるが、今回の結果は脳の発達的变化を捉えている可能性もある。今後症例数を増やし検討する必要がある。

(2)低酸素性虚血性脳症の予後不良群の早期診断について

- ①ScO<sub>2</sub>は予後不良症例では生後24～48時間で上昇し、48時間以降高値を示した。
- ②CBVは予後不良症例では生後24～36時間で上昇し、36時間以降高値を示した。
- ③生後47～62時間のScO<sub>2</sub>,CBV値により予後不良例と良好例にわけられた。予後

良好例と対照例のScO<sub>2</sub>,CBVは、各々75%以下、3.0ml/100g以下を示したが、予後不良例のそれらは、各々80%以上、3.5ml/100g以上を示した(図2)。

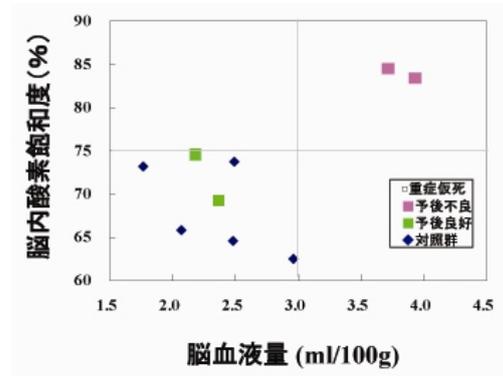


図2 脳血液量と脳内ヘモグロビン酸素飽和度との関係と予後

これらの結果は脳組織の自動調節能の喪失と活動低下を反映していると考えられた。今後症例数を増やして検討する必要があるが、CBVとScO<sub>2</sub>を指標として新生児脳機能障害例の早期診断が可能になることが示唆された。積算脳波(aEEG)が生後早期の予後判定に有用であるとの報告がなされているので、TRSとaEEGを組み合わせることによってより正確な早期診断が可能になると期待される。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 4件)

- ① 伊地知園子、早産児における脳内酸素化状態の発達的变化について、第50回日本小児神経学会、2008年5月30日、東京
- ② 中村信嗣、低酸素性虚血性脳症における

脳循環・代謝状態の経時的変動(第3報)、  
第52回日本未熟児新生児学会、2007年  
11月24日、高松市

③ 伊地知園子、症候性てんかんの1男児例  
の経過、第1回香川小児てんかん懇話会、  
2007年11月9日、高松市

④西田智子、新生児仮死蘇生後の脳内酸素化  
状態と予後との関係、第110回日本小児科  
学会、2007年4月21日、京都市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊地知 園子 (IJICHI SONOKO)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：70437680