

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791228

研究課題名(和文) 未熟児・新生児貧血に対する脳循環酸素代謝状態に基づく輸血基準の作成を目指して

研究課題名(英文) The new criteria for transfusion to infant with anemia of prematurity based on the cerebral hemodynamics.

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) 1,800,000円、(間接経費) 540,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、未熟児貧血の児における、輸血時の脳血液量、脳内酸素飽和度の変化を示すことができた。特に脳血液量の絶対値の変化を示したのは、本報告が初めてである。脳血液量、脳内酸素飽和度は近赤外光時間分解測定装置を使用することで、ベッドサイドにおいて簡便に測定でき、新生児医療における脳モニターとして有用である。

今後早期産児について、非貧血時から貧血の進行による変化も測定し、更に週数などの臨床背景による適正値を明らかにすることができれば、特に輸血療法の要否の判断が難しい血液ヘモグロビン濃度が10g/dL前後の児について、脳血液量、脳内酸素飽和度は輸血基準となりうる。

研究成果の概要(英文)：This study shows that transfusion decreases cerebral blood volume and increases cerebral oxygen saturation in infants with anemia of prematurity. In particular, changes in cerebral blood volume are greater when the hemoglobin level is low before transfusion. The use of time-resolved spectroscopy provides a non-invasive approach. Our results suggest that the cerebral blood volume and cerebral oxygen saturation may be useful criteria for determining the need for transfusion in preterm infants.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 胎児・新生児医学

キーワード：未熟児貧血 近赤外光 脳血液量 脳内酸素飽和度 輸血

1. 研究開始当初の背景

新生児の貧血に対する輸血療法は、Erythropoietin 製剤が広く一般的に使用されるようになった現在においても、依然として重要な治療法である。しかし、現在頻用されている血中ヘモグロビン濃度に基づいた新生児貧血の治療基準には、明確なエビデンスは存在しない。そのため、必要のない輸血が行われている可能性があり、それにより新生児を本来回避できるリスク（感染等の一般的な輸血によるリスクだけでなく、輸血による慢性肺障害及び未熟児網膜症の増悪などの未熟児特有のリスク）にさらしている可能性がある。一方で、輸血療法を忌避して低い血中ヘモグロビン濃度を許容すると、脳神経障害による神経学的な後遺症を生じることが知られており、脳神経保護の観点に基づいた、輸血療法適応基準の作成が求められている。

これまでに、動物実験において、急性貧血時に酸素運搬能を維持するため、脳血液量は代償的に増加することが報告されている。また、ヒト新生児において、輸血により脳血液量が相対的に減少することが報告されている。我々もブタ新生仔急性貧血モデルを用いた研究により、貧血により、脳血液量はまず緩やかに増加し、あるレベルより急速に増加するが、その代償に限界があることを過去に報告してきた。また、未熟児貧血に対する輸血療法時の脳血液量の変化についても試験的に測定し、輸血により脳血液量は減少し、血中ヘモグロビン濃度が低いほど、輸血療法時の脳血液量の変化率が大きいことを報告している。

2. 研究の目的

上記の研究において、我々は脳血液量の絶対量をベッドサイドにおいて非侵襲的かつ簡便に測定できる、Near-infrared time-resolved spectroscopy system (TRS) を使用した。それにより過去に報告された 1 個体ごとの相対的变化のみの測定とは異な

り、個体間での比較が可能となった。

(基礎研究)

ブタ新生仔急性貧血モデルを用いて、これまでに明らかにしてきた貧血の進行による脳血液量の変化だけでなく、脳酸素代謝の変化を解明する。また、TRS を用いて同モデルにおいてこれまでに測定してきた脳血液量、脳内酸素飽和度等のパラメーターの妥当性を、脳血流量、脳内酸素消費量を同時に測定することで検討し、ベッドサイドにおいて、脳循環動態、脳酸素代謝状態の同時測定が可能となるようにする。

(臨床研究)

TRS の利点を踏まえ、複数の児において慢性貧血である未熟児貧血の進行および輸血療法時における脳血液量の変化を絶対量として測定し、その結果を検討することによって以下を明らかにする。

1. 過去に報告のない、未熟児慢性貧血による脳循環、脳酸素代謝の変化を解明する。
2. 輸血療法による脳循環、脳酸素代謝の変化を解明する。
3. 在胎週数、修正週数ごとの特性を明らかにすることで、脳循環、脳酸素代謝の発達的变化を解明する。

以上の結果を検討することにより脳循環動態に基づいた輸血適応基準作成を目指すとともに、現行の輸血療法基準の妥当性を検討する。

現在使用されている血中ヘモグロビン濃度による輸血治療基準は、多施設の経験則に基づく施設基準を統合して作成されており、実際の組織循環状態、特に重要となる脳循環、脳酸素代謝状態を考慮して作成したものではなく、明確なエビデンスが存在しない。

本研究では、新生児医療における主要な治療対象疾患である未熟児貧血及び輸血療法の脳循環、脳酸素代謝への影響を明らかにすることで、脳障害を予防する観点から輸血治療基準を検討することを目的とする。

このように、実際の脳循環状態を輸血療法の適応指標とする試みは、過去に報告がないものであり、独創的である。

本研究により、新たな治療基準作成の可能性を探るだけでなく、現行の治療基準に明確なエビデンスを付与しうると考えられる。

また、未熟児貧血のような新生児の慢性貧血の進行による脳循環への影響については過去に報告がなく、本研究により解明できれば初めての報告となる。

これまでの試験的な測定により、輸血開始前の血中ヘモグロビン濃度が低いほど、輸血療法時の脳血液量の変化率が大きく、修正週数が早いほど、脳血液量が少ない傾向が認められている。また、貧血の進行による脳血液量の増加率は、血中ヘモグロビン濃度が低くなるほど高くなる傾向があり、あるレベルから急速に増加する可能性が示されている。測定症例数を十分な数に増やすことで、これらの傾向が確かなものかを明らかにする。

本研究において、未熟児貧血の進行による脳循環、脳酸素代謝への影響を明らかにし、輸血療法による脳循環動態の変化を解明し、さらに在胎週数、修正週数ごとの特性を明らかにすることで輸血療法の適応を脳保護の観点から検討し、脳代謝循環動態を指標とした輸血治療基準を作成する。

3. 研究の方法

以下の4段階により、ヒト新生児の貧血と、それに対する輸血療法時の脳血液量、酸素代謝の変化を明らかにし、脳代謝循環動態を指標とした輸血治療基準を作成することを目指す。

(1) ブタ新生仔貧血モデルを用いて貧血の進行による脳血液量の代償的増加及び酸素消費量の低下、電気的活動性 (integrated EEG を用いて測定) の低下の進行が相互にどのような関係にあるのかを明らかにする。

(2) それとともに、脳神経障害を回避するこ

とを目的とした輸血適応基準を作成する上で、血中ヘモグロビン濃度、脳内ヘモグロビン濃度、脳血液量、脳血流量、脳内ヘモグロビン酸素飽和度、脳内酸素消費量のいずれのパラメーターを用いることが妥当であるかを検討する。

(3) NICU のベッドサイドにおいて貧血の進行による脳循環、酸素代謝の変化を測定し、(1) で得られた結果を基に、現在の輸血適応基準の妥当性を検討する。

また、(2) で選定したパラメーターの変化を、ヒト新生児で得られた結果と比較し、新たな輸血適応基準の作成を行い、現行の輸血適応基準との差異を検討する。

4. 研究成果 (基礎研究)

(結果)

血中 Hb 濃度と CBV の関係を検討した結果、血中 Hb 濃度の低下に伴い、CBV は上昇していた。血中 Hb 濃度が 10.5g/dL 以上では、CBV の増加は緩やかであり、血中 Hb 濃度が 10.5g/dL から 4.0g/dL の間では、CBV は急速に増加した。しかし、血中 Hb 濃度が 4.0g/dL 以下となると CBV は減少した。

(考察)

貧血の進行に伴い CBV 上昇は緩やかに生じ、血中 Hb 濃度が 10.5g/dL 以下で CBV が急激に上昇したのは、脳循環の代償機構により、CBV を増加させ酸素運搬を維持しており、その臨界点が 10.5g/dL であるからと考えられた。この事実より、貧血児の輸血療法の適応を考える上で、CBV の変動を考慮することが重要と考えられた。また血中 Hb 濃度が 4.0g/dL 以下となると CBV が減少したのは、CBV の上昇には限界があり、Hb 濃度が 4.0g/dL を下回ると、代償機構が破綻し血圧に依存して低下すると考えられた。よって急激な重症貧血による脳障害を予防、治療するためには、代償性の CBV 増加が維持される以上の Hb 値を保つことが重要であることが示唆された。

(臨床研究)

(結果)

当院 NICU 入院中の未熟児貧血児 19 名に対して施行された、計 24 回の輸血療法において、その前後に前額正中部位にて TRS 測定を行った。症例の在胎週数は中央値 27w0d、出生時体重は中央値 749g、輸血実施時の修正週数は中央値 30w5d であった。

輸血前血中 Hb 濃度は (平均 ± 標準偏差) $9.5 \pm 1.4 \text{g/dL}$ 、輸血後血中 Hb 濃度は $13.1 \pm 0.9 \text{g/dL}$ であった。脳血液量は輸血前が $2.55 \pm 0.60 \text{mL/100g brain}$ 、輸血後が $2.11 \pm 0.29 \text{mL/100g brain}$ と輸血により有意に低下した。脳内酸素飽和度は輸血前が $71.9 \pm 4.9\%$ 、輸血後が $74.2 \pm 4.5\%$ と輸血により有意に増加した。脳血液量変化率 (血中 Hb 濃度が 1g/dL 上昇する毎の脳血液量の低下量) は、輸血前血中 Hb 濃度が低いほど有意に脳血液量変化率が大きかった ($r=0.71$ $p < 0.01$)。また、輸血前脳血液量が多いほど、輸血による脳血液量の変化率が大きかった ($r=0.80$ $p < 0.01$)。

(考察)

輸血による脳血液量低下の背景として、貧血の進行に伴い脳血液量が増大する代償機構の存在が推測される。これによる脳血液量の増大は、血中 Hb 濃度が一定の基準を下回ると生じていると考えられる。輸血による脳内酸素飽和度の上昇は、血中酸素消費率の低下による静脈血酸素飽和度の上昇により生じていると考えられる。これらのパラメーターを測定することは、輸血の要否を検討する上で参考となりうると考えられた。

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)

Koyano K, Kusaka T, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Miki T, Ueno M, Yasuda S, Okada H, Nishida T, Isobe K, Itoh S.

「The effect of blood transfusion on cerebral hemodynamics in preterm

infants.」 Transfusion. 2013 Jul;53(7):1459-67

[学会発表](計 4 件)

全て Kosuke Koyano が筆頭演者として発表
Brain 2011

「The impact of blood transfusion on cerebral hemodynamics and oxygenation in anemic preterm infants.」

「Cerebral Blood Volume in Anemic Piglets using Near-infrared Time-resolved Spectroscopy.」

ASPR 2012

「The impact of blood transfusion on cerebral hemodynamics and oxygenation in anemic preterm infants.」

医用近赤研究会 2013

「新生児頭部における光学特性 (吸光係数及び散乱係数) の血中ヘモグロビン濃度変化による影響について」

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

()

研究者番号:

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: