

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860856

研究課題名(和文) 一見“正常範囲”の経過から発生する周生期由来の脳機能異常を解明する

研究課題名(英文) The relationship between postnatal adaptation and neurodevelopment in high risk infants.

研究代表者

津田 兼之介 (Tsuda, Kennnosuke)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・臨床研究医

研究者番号：20727507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：早産児の認知機能や高次脳機能障害の原因として広汎性白質障害が注目されているが、その受傷機転は解明されていない。本研究では新生児の子宮外環境への適応過程に注目し、脳微細構造の発育変化を、光散乱係数を用いて観察した。新生児集中治療病棟入院児60例において出生早期の光散乱係数は内的因子のほか、周生期ストレスを含めた外的因子にも影響をうけている可能性が考えられた。高次脳機能障害に関連する病態を早期に認識し介入する方法を確立すべく、脳循環、脳酸素代謝も含めた解析をすすめている。

研究成果の概要(英文)：It is largely unclear the timing and mechanism of diffuse white matter injury, which are linked with later cognitive impairments following preterm birth. We focused on adaptation process to extrauterine environment and continuously observed changes in micro-structural complexity with brain scattering coefficient of near-infrared light ( $\mu s'$ ). To identify clinical variables associated with brain  $\mu s'$ , 60 preterm and full-term infants were studied within 7 days of birth. Brain  $\mu s'$  depended on variables associated with physiological maturation and pathological conditions of the brain. Further longitudinal studies need to clear the adaptation to the fetal environment including the cerebral circulation, aiming to elucidate the pathology related to cognitive impairment.

研究分野：新生児

キーワード：新生児 脳機能 近赤外線スペクトロスコピー

1. 研究開始当初の背景

【軽度脳障害の受傷機転】

ハイリスク新生児の生存率向上は目覚ましく、重度の脳出血や嚢胞性病変による重度の合併症も減少している。一方で、高次脳機能障害を中心とした発達障害は、早産児ばかりか、比較的軽症の Late Preterm 児や、生直後に短時間呼吸補助を受けただけの成熟児でも広く認識されるようになってきている。このような中～低リスク児において、認知機能や高次脳機能の発達が阻害される筆頭原因として、広汎性白質傷害が挙げられている。しかし白質傷害の診断法である MRI は通常退院時に1回施行されるのみであり、出生前後のどのような強度、種類のイベントが微細な脳障害につながり、遠隔期の高次脳機能異常の原因になっているかについては不明の点が多い。イベント毎に超音波検査や近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) などの非侵襲的なベッドサイドツールを用いて繰り返し評価ができれば、遠隔期予後への影響の強さを重みづけできる可能性がある。

【NIRS: 光散乱係数】

NIRS のなかでも時間分解式近赤外分光法 (TR-NIRS) から得られる光散乱係数は組織の微細構造、例えば神経細胞数、髄鞘化、浮腫などの状態により変化すると考えられている。修正在胎週数が大きくなるほど光散乱係数が大きくなることが示されているが、その生理的意義はわかっていない。

2. 研究の目的

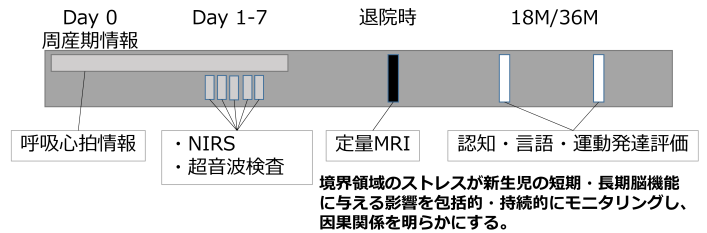
本研究では、発達障害リスクを有する新生児集中治療病棟 (NICU) 入院児において、臨床現場でルーティンに使用しているものを中心に長時間観察項目と間欠的観察項目を組み合わせることで、児の脳微細構造の発育変化をリアルタイムで観察し、最終的には脳の微細損傷をベッドサイドで評価する手法を確立することを最大の目的としている。

3. 研究の方法

新生児脳の散乱係数の経時変動およびその変動の原因因子を検証するため、ハイリスク児の散乱係数を生直後から連続的に計測し、臨床背景や経過と比較した。今回、60人の早産児および正常産児に対し、生後7日以内に初回、以後退院するまで週一回の頻度で散乱係数を測定、および退院時には頭部MRIを撮影し、予後予測のためのバイオマーカーとして利用した。本研究では生涯で最もドラマチックに生体に変化する「周生期の適応過程」に注目した。

モニタリング項目:

- 出生前後のストレス評価
- 臨床背景 分娩様式・Apgar score・在胎週数・性別・出生体重・臍帯血血液ガスなど
- 生後情報 生直後の血液ガス・血清乳酸値・逸脱酵素・Thompson score など
- 長期持続モニタリング項目: 呼吸心拍情報
- 間欠的モニタリング項目: 超音波検査・近赤外線スペクトロスコピー
- フォローアップ項目: 退院時 MRI 定量画像評価 生後 18 か月, 36 か月時における発達予後



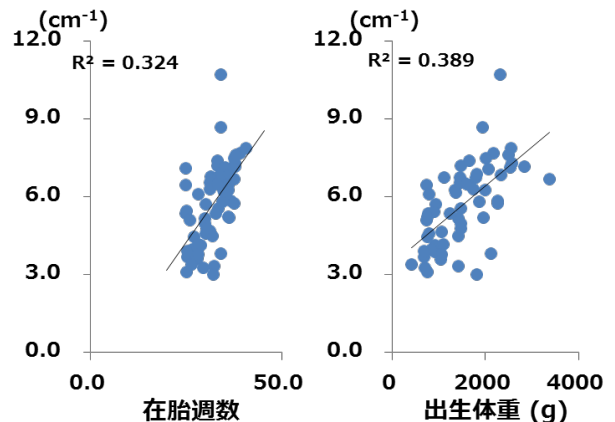
検討内容:

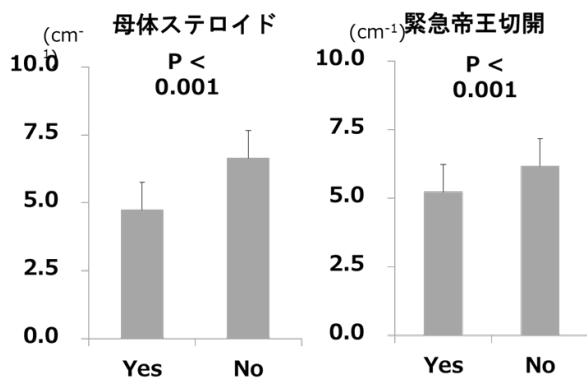
- 出生前後に受けたストレスとモニタリング項目との相互相関の検討
- の結果が最終的にどのような予後につながるかの検討

4. 研究成果

光散乱係数の内的・外的操作因子の同定

先行研究と同様、生直後の新生児脳において、在胎週数と散乱係数が有意な線形正相関を示し、脳内の構造複雑化を反映し近赤外光の散乱が大きくなると考えられた。さらに、未熟性のみならず、緊急帝王切開、人工呼吸器管理といった出生時にストレスに晒された場合、散乱係数が低くなることを見出した。このことから生後早期の光散乱係数は内的成熟度だけでなく、外的因子にも関連した変動をみせることがわかった。これは国際誌に投稿、受理された。

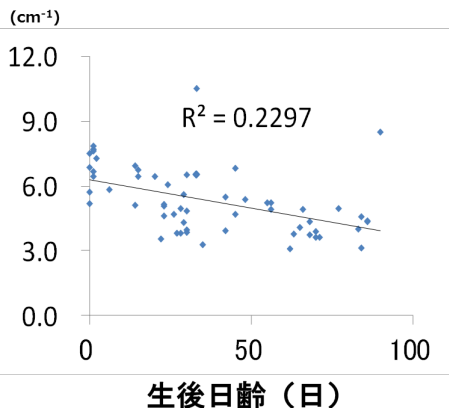




### 【今後の展望】

#### 経時変化の解明

生後7日以内と同様，経過中の修正在胎週数に応じた微細脳構造の複雑化を反映しているか，影響因子の同定が期待できる．現在予定日前後の光散乱係数に影響を与える因子の検討を行っているが，予想に反して修正週数との相関はみられなかった．生後日齢とは負の相関を示しており，出生後の侵襲，治療によって修飾をうけている可能性が考えられる．現在投稿準備を進めている．



#### 他のパラメータとの相関

近赤外線スペクトロスコピーの他にも，頭部超音波検査（器質的異常や発育評価）を継続的に定点測定し，予定日周辺には頭部 MRI を行っている．これらについてもより幅広く多数の症例をリクルートし相互相関の評価、影響因子の検討を行い，遠隔期の発達予後との関連を検討していく．

#### 予後予測バイオマーカーの開拓

現在研究責任者らは新生児低酸素性虚血性脳症の標準治療である低体温療法のレジストリー事業にも関わっており，低体温療法中の心拍変動と，その操作因子・予後との関連が明らかになりつつある．本研究においても呼吸心拍情報を長期連続データとして取得・解析中であり，今後脳循環，脳酸素代謝への影響を含めて検討を行い，病態の解明，遠隔期予後との関連に関する研究を進めていきたい．

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

(1) Insufficient Humidification of Respiratory Gases in Patients Who Are Undergoing Therapeutic Hypothermia at a Paediatric and Adult Intensive Care Unit. 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. Can Respir J. 査読あり 2017;2017:8349874. doi: 10.1155/2017/8349874. Epub 2017 Apr 20.

(2) Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan.

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. Sci Rep. 査読あり 2017 Jan 4;7:39508. doi: 10.1038/srep39508.

(3) Physiological and pathological clinical conditions and light scattering in brain.

Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N, Oda M, Ohmae E, Araki Y, Sugioka T, Takashima S, Iwata O. Sci Rep. 査読あり 2016 Aug 11;6:31354. doi: 10.1038/srep31354.

(4) Use of Normothermic Default Humidifier Settings Causes Excessive Humidification of Respiratory Gases During Therapeutic Hypothermia.

Tanaka S, Iwata S, Kinoshita M, Tsuda K, Sakai S, Saikusa M, Shindo R, Harada E, Okada J, Hisano T, Kanda H, Maeno Y, Araki Y, Ushijima K, Sakamoto T, Yamashita Y, Iwata O. Ther Hypothermia Temp Manag. 査読あり 2016 Dec;6(4):180-188. Epub 2016 May 11.

(5) The baby cooling project of Japan to implement evidence-based neonatal cooling.

Iwata O, Takenouchi T, Iwata S, Nabetani M, Mukai T, Shibasaki J, Tsuda K, Tokuhisa T, Sobajima H, Tamura M. Ther Hypothermia Temp Manag. 査読あり 2014 Dec;4(4):173-9. doi: 10.1089/ther.2014.0015.

〔学会発表〕(計9件)

(1) 津田兼之介, 倉田毅, 岩田幸子, 加藤晋, 伊藤孝一, 戸川貴夫, 加藤文典, 長崎理香, 岩田欧介  
退院時の近赤外光スペクトロスコピー散乱係数の決定因子  
第26回東海新生児研究会. 2017.11.25 (名古屋)

(2) 津田兼之介  
HIE 新生児への低体温療法と新生児蘇生法低体温登録事業から世界に還元する全く新しいバイオマーカー  
第62回日本新生児成育医学会.  
2017.10.12-14 (大宮)

(3) 津田兼之介, 岩田欧介, 向井文雄, 柴崎淳, 五百蔵智明, 竹内章人, 高橋章仁, 佐野博之, 豊奈々絵, 徳久琢也, 岩田幸子, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳, BabyCoolingJapan 新生児低体温療法登録事業プロジェクトチーム  
Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業からの定期報告 Annual Update from the Baby Cooling Registry  
第53回日本周産期・新生児医学会. 2017.7.16-18 (横浜)

(4) 倉田毅, 津田兼之介, 木下正啓, 七種護, 進藤亮太, 岩田幸子, 小田元樹, 岩田欧介  
時間分解近赤外線スペクトロスコピーによる脳内微細構造評価の試み  
第5回発達神経科学学会. 2016.11.26-27 (東京)

(5) 津田兼之介, 柴崎淳, 向井文雄, 五百蔵智明, 高橋章仁, 竹内章人, 佐野博之, 徳久琢也, 武内俊樹, 岩田幸子, 岩田欧介, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳, 日本周産期・新生児医学会 低体温療法ワーキンググループ Baby Cooling Japan  
Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業からの定期報告~4年間の蓄積データが示唆する今後の道のり  
第52回周産期・新生児医学会学術集会.  
2016.7.16-18 (富山)

(6) 津田兼之介, 柴崎淳, 向井文雄, 佐野博之, 徳久琢也, 岩田欧介, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳, Baby Cooling Japan 新生児低体温療法登録事業プロジェクトチーム  
Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業からの定期報告~登録開始3年間を経て  
第60回日本新生児成育医学会.  
2015.10.23-25 (盛岡)

(7) 津田兼之介, 七種護, 原直子, 海

野光昭, 木下正啓, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 廣瀬彰子, 神田洋, 前野泰樹, 岩田欧介  
低体温療法中の異常加湿の検討2: 異常加湿加湿の原因に迫る  
第51回周産期・新生児医学会学術集会.  
2015.7.10-12 (福岡)

(8) 津田兼之介, 柴崎淳, 向井文雄, 武内俊樹, 徳久琢也, 岩田幸子, 岩田欧介, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳  
Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業からの定期報告 -登録状況と今後の展望-  
第59回日本未熟児新生児学会・学術集会.  
2014.11.10-12 (松山)

(9) 七種護, 原直子, 津田兼之介, 木下正啓, 海野光昭, 廣瀬彰子, 神田洋, 久野正, 岩田幸子, 前野泰樹, 岩田欧介  
Bayley を用いた早産児の白質障害と神経学的予後の検討  
第59回日本未熟児新生児学会・学術集会.  
2014.11.10-12 (松山)

〔図書〕(計1件)  
田村正徳, 岩田欧介, 岩田幸子, 津田兼之介, 武内俊樹, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春  
2015 CoSTR に基づいた新生児低体温療法実践マニュアル  
東京医学社 2016 231 ページ

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)  
該当するものなし

取得状況(計0件)  
該当するものなし

〔その他〕  
ホームページ等  
該当するものなし

6. 研究組織  
研究代表者  
津田兼之介 (Tsuda Kennosuke)  
名古屋市立大学 大学院医学研究科  
臨床研究医  
研究者番号: 20727507