

学内グラント 報告書

平成24年度 学内グラント終了時報告書

新生児領域における臓器血流量分布に着目した
次世代循環モニタリングシステムの開発

研究代表者 石黒 秋生（総合医療センター 新生児科）

はじめに

本研究成果については他誌に掲載済みであるため、著作権の問題から図表は省略させていただくことをお断りさせていただきます。

緒言

極低出生体重児の救命率は年々上昇し、新生児医療の対象はより未熟かつ病的な児に広がりつつある。しかしこのような重症児への対象の広がりとともに、脳室内出血などの中枢神経系合併症の発症により重篤な神経学的後遺症を残す児が増加し、小児期における脳性麻痺、発達遅延の主要な部分を占めるようになってきている事も事実である。

早産、極低出生体重児においては、脳室内出血を中心とした中枢神経系合併症発症と生後早期の循環不全との関連性が指摘されている。それゆえ新生児集中治療室においてはその発症を防ぐべく厳重な循環管理が行われ、出生体重1000g未満の超低出生体重児では、16-98%が循環サポートを受けると報告されている。これまでの主要な循環管理目標は昇圧及び血圧の維持であることは新生児領域に限らないが、近年、血圧のみを指標とした循環管理は必ずしも予後改善に寄与しないことが明らかになってきている。

循環不全とは全身的な血流分布不全と定義される。従って、臓器への血流および酸素供給を維持し、臓器間の血流分布を正常化する事が究極的な循環管理目標となるが、この目標は血圧をある一定以上に保つだけでは必ずしも達成されない。例えば血圧が保たれていても後負荷（体血管抵抗）が異常に増加している場合には、“循環血流量＝血圧／血管抵抗”の式から導かれるように、臓器血流は十分に保たれない。これが昇圧のみを目的とした治療が予後改善につながらない原因であると考えられる。

近年、新生児領域においても、臓器血流が

保たれていると判断された場合は、低血圧を許容する“permissive hypotension”が提唱され、血圧管理のみによらない新たな循環管理法確立に発展しうる概念として注目されている。今後このような概念を発展させていくためには、客観的な臓器血流指標が必須であり、現在、ベッドサイドで評価可能な様々な臓器血流測定機器が開発され、新生児循環に関する研究のフォーカスは臓器血流評価に向けられつつある（Cayabyab J. Perinatol 2009）が、臨床的に確立されたものはない。

我々は、従来の循環指標に“血流量”を加えた新たな循環管理システムの構築を目指し、とくに末梢循環に着目した研究をすすめている。末梢臓器循環は循環不全発症早期に変動するため、循環動態の異常を早期に発見し治療介入を行う点で重要である。しかし、従来の末梢循環指標である尿量、皮膚色、毛細血管最充填期間などは非連続的、主観的、半定量的パラメータであり、その臨床的意義は限定的であった。我々はレーザードップラー血流量計を用いて末梢循環の客観的な評価法確立のための研究を進めている。

今回はその成果の一つとして、病的新生児を対象に、新たに開発されたレーザードップラー血流量測定装置を用いて末梢循環パラメータの一つである皮膚血流量を連続測定し、その変化と脳室内出血（IVH, intraventricular hemorrhage）との関連について検討したので報告する。

材料と方法

本研究は当院の倫理委員会の承認を受けて行われた。

2008年から2012年12月までに埼玉医大総合医療センター新生児集中治療室に入院された極低出生体重児のうち、両親に同意が得られ、生後6時間以内にレーザードップラー血流量計を装着し、皮膚血流量測定を開始しえた83名を対象とした。両親の同意が

得られなかった症例、循環動態に影響を与えうる先天性心疾患の合併例、染色体異常例、重度新生児仮死により出生時に胸骨圧迫やアドレナリン投与を受けた症例は研究から除外した。

皮膚血流量測定

レーザードップラー血流量計(LDF-2000, ネクスス, 福岡)のプロブを前額部, 足背にテープ固定し, 各部位における前額部皮膚血流量(FBF), 足背皮膚血流量(LBF)を測定した。レーザードップラー計により, プロブ装着部の半球上の範囲における毛細血管, 細動脈, 細静脈の血流が測定される。データはコンピューター上に記録, 表示され, 測定終了後, 10秒単位でデータを抽出した。生後6-48時間までの6時間間隔の時点において, 前後30分計1時間のデータを平均しその時点の測定値とした。

血圧測定

血圧は, 観血的測定では1時間ごと, 非観血的測定では3時間ごとに看護スタッフにより記録された。上記時点における血圧データを抽出し, 統計学的解析を行った。

頭部超音波検査

IVH発症の有無を頭部エコー検査により確認した。頭部エコー検査は生後0, 12, 24, 48時間および生後7日に行った。また, この間, 全身状態の変化や検査値の変化によりIVHが疑われた場合には, 主治医の判断により追加の超音波検査が行われた。パピイル分類II度以上のものをIVH例とした。

データ解析及び統計

対象を脳室内出血群(IVH群)と非出血群(非IVH群)に分類した。各群における皮膚血流量及び血圧の変化を二因子分散分析法により統計学的に検討した。また, 各時点における群間の違いについてはt-testにより検定した後, ボンフェローニ補正を行い統計学的相違について検討した。IVHの危険因子を検討するため, 在胎週数, 出生体重, Apgar Score(1分値, 5分値), 出生前ステロイド投与の有無, 皮膚血流量, 平均血圧について単変量ロジスティック回帰分析を行い, さらに有意確率<0.15の項目および皮膚血流量, 平均血圧について多変量ロジスティック回帰分析を行った。

また, ROC曲線から, 平均血圧, 足背, 前額血流量の感度, 特異度, 陰性, 陽性的中率を求めた。

結果

対象83例のうち, 9症例がIVHを発症した。1例は生後24時間以内に, 4例は24-48時間以内に, 4例は生後48時間から生後7日までの間に発症した。

IVH群, 非IVH群間における血圧, 皮膚血流量の違い

LBFは生後18および24時間においてIVH群で有意に低下していた(18h: $p = 0.0004$; 24h: $p = 0.0005$;

Bonferroni correction p -value criteria < $0.05/8 = 0.006$)。一方, FBFはいずれの時点でも両群間に有意な差は認められなかった。

血圧は18, 24, 30時間でIVH群において有意に低下していた(18h: $p < 0.001$; 24h: $p = 0.004$; 30h: $p < 0.001$; Bonferroni correction p -value criteria < $0.05/8 = 0.006$)。

血圧, 皮膚血流量の経時変化

LBFはIVH群では生後18時間までは減少し, その後48時間まで増加傾向となり, 非IVH群と同レベルまで増加した。一方, 非IVH群では12時間から30時間まで増加し, 以降一定となった。

FBFはIVH群においては有意な経時変化を示さなかった。一方, 非IVH群では生後12時間から30時間にかけて増加した。

脳室内出血のリスク因子

単変量ロジスティック回帰分析では, 低在胎週数, 出生前ステロイド投与の非投与, ドパミン最大投与量, 低平均血圧, 低LBFがリスク因子となった。

生後18時間における多変量ロジスティック回帰ではLBFのみがIVHのリスク因子($p = 0.04$)となった。

ROC曲線から生後18時間におけるLBFのカットオフ値を13.6 mL/100 g/分とした場合, 脳室内出血発症に対する感度88%, 特異度93%, 陰性的中率99%であった。

考察

生後6時間から日齢7までにIVHを発症した極低出生体重児では, 生後24時間までの足背皮膚血流量が有意に低下していることが明らかとなった。24時間以降, 脳室内出血症例の足背血流量は徐々に増加し, 48時間には非出血例と同レベルとなったが, 脳室内出血例9例のうち8例では出血はこの血流増加の時期の発症であった。これは, 新生児脳室内出血発症における虚血再灌流障害の概念に矛盾しない結果であると考えられる。

足背血流量と脳室内出血との直接的な関連は不明である。我々のこれまでの研究成果では, 新生児領域において脳血流量とある程度相関すると考えられている上大静脈血流量と足背血流量との間に正の相関を認めており, 足背血流量の変化はある程度脳血流量の変化を反映する可能性もある。しかしながら, さらに脳室内出血の発症メカニズムを解明するには今後脳血流量, 体循環血流量(心拍出量), 末梢(皮膚)血流量を同時に測定しその関連性を検討する必要があるだろう。

単変量ロジスティック回帰分析では様々な因子が脳室内出血の危険因子となったが, 多変量ロジスティック回帰分析にてこれらの因子を補正すると足背血流量のみが脳室内出血の危険因子となった。これは, これまで血圧を循環管理目標としてきた従来の循環管

理から、皮膚血流量を指標に加えた新たな循環管理法を検討する根拠となりうる。

また、ROC 曲線からえられた足背血流量の感度、特異度から足背血流量は脳室内出血のよい予測因子となることが明らかとなった。さらに、足背血流量のみならず、前額部血流量、平均血圧の陰性的中率は高く、これらのパラメータから脳室内出血のハイリスク児を絞り込むことが可能であると思われる。

結 論

本研究では、極低出生体重児において、足背血流量の低下とそれに引き続く血流増加により脳室内出血の発症を予測しうることを明らかにした。これらの

成果は、脳室内出血発症に関する虚血再灌流理論に合致するものと思われる。今後、皮膚血流のみならず、近赤外線分光法を用いた脳循環評価、心エコー法等を用いた体循環評価を組み合わせ、より大規模な研究を行う必要があると考えられる。

研究成果リスト

- 1) Ishiguro A, Suzuki K, Sekine T, Sudo Y, Kawasaki H, Itoh K, Kanai M, Kato I, Sobajima S, and Tamura M. Skin blood flow as a predictor of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Pediatric Research* (in press).