

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了時報告書

未熟児新生児領域における非侵襲的臓器血流指標を用いた
新たな循環管理法の開発

研究代表者 石黒 秋生（総合医療センター 新生児科）

本研究は、研究期間として4年間を予定しており、本報告書では、ランダム化比較試験開始に至る経緯について報告する。

緒言

早産児の子宮外環境移行期における循環不全は、脳室内出血などの中枢神経系合併症発症や、新生児期、乳児期死亡と関連することが知られている。それゆえ新生児集中治療室においては嚴重な循環管理が行われているが、過去の報告では1500 g未満の極低出生体重児では39%が循環サポートの対象となつたとされている。

これまでの新生児領域における主要な循環管理目標は昇圧及び血圧の安定化、維持であった。しかし、低血圧が予後不良のリスク因子であることが示される一方、それらに対する昇圧治療については、数々のランダム化比較試験が試みられたにもかかわらず、その有効性を肯定する報告がほとんど存在しないことが近年認識されるようになった。現在、血圧にかわる、あるいは血圧に加えた新たな循環指標が必須であることはすでに国際的コンセンサスとなっている。

循環不全は、2006年の国際コンセンサス会議において、全身的な血流分布不全と定義された¹⁾。従って、末梢臓器を含めた臓器血流を維持し、その分布を正常化する事が究極的な治療目標となる。さらに、循環不全の診断には、低血圧の存在は必須ではなく、末梢循環不全の存在が不可欠であることが指摘され、その臨床的評価の重要性が強調された。末梢臓器循環は循環不全発症早期から変動する。特に早産児においては、循環不全の病期の進行、すなわち代償期、非代償期から、治療への反応が乏しい不可逆期へ至るまでの経過が早いとされ、循環動態の異常を早期に発見し治療介入を行う点で、末梢循環評価が重要な意味を持つ。

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、それらの臨床的有用性を検討した報告では、循環管理における意義はおおむね限定的であると結論されてきた。1990年代にこれらの従来のパラメータにかわる、連続的、定量的評価手法の一つであるレーザードップラー法による非侵襲的血流量測定法が開発されたが、近年装置の安定性が向上し、臨床応用に耐えうる手法へと発展した。我々は、この装置を用いて、早産児を対象に、循環管理における有用性を検討してきた。

先行研究では、極低出生体重児を対象とし、脳室内出血発症群と非発症群における生後48時間までの皮膚血流量を比較した。結果として、出血群における皮膚血流量は生後18, 24時間で非出血群と比較して有意に低く、その後生後48時間までに急速に回復した。脳室内出血はその血流回復期に発症しており、虚血再灌流障害による脳室内出血発症メカニズム仮説に矛盾しない結果であった。さらに多重ロジスティック回帰分析では生後24時間の皮膚血流量が唯一の脳室内出血予測因子であること、ROC解析では脳室内出血に対して高い感度(88%)、特異度(93%)、陰性的中率(99%)があること、を明らかにした²⁾。

今回我々は、上記結果をもとにして、脳室内出血前の皮膚低灌流を改善させる循環管理を行うことにより、従来の循環管理を行った場合よりも脳室内出血の頻度を減少させうる、と仮説をたて、その検証のためのランダム化比較試験を企画した。

材料と方法

本研究を開始するに当たり、以下の準備を行った。

1. 研究計画書の作成
2. 埼玉医科大学総合医療センター研究倫理委員会への申請

3. 大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMINセンター) への試験登録
4. データの症例登録システム構築
5. 必要機器の設置
6. 研究協力者に対する研究内容周知

1. 研究計画書の作成

本研究は、脳室内出血の発症をアウトカムとし、従来の血圧を指標とした循環管理法に対する血流量を指標とした循環管理の優位性を示すことを目標とした研究であり、上記2群におけるランダム化比較試験が必要である。

ランダム化比較試験を計画するに当たり、統計学専門家による統計学的助言が必須である。我々は医学統計学研究センターに依頼し、助言をえて研究計画書の作成を行った。

2. 埼玉医科大学総合医療センター研究倫理委員会への申請

上記研究計画書に加えて、同意書、同意撤回書を作成し、倫理委員会への申請を行った。

3. 大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMINセンター) への試験登録

近年、特に介入を伴う臨床試験を開始する際には、その試験が、ある条件を満たした登録機関にあらかじめ登録されていることを必要条件とされるようになってきている。本邦においてはUMINセンターがその条件を満たした機関であり、我々は同機関で臨床試験登録を行った。

4. データの症例登録システム構築

今回対象の症例登録・無作為化は中央登録方式を採用した。症例登録システムの構築はUMINセンターのインターネット医学研究データセンター (INDICE) に依頼した。

5. 必要機器の設置

機器の不足による研究遂行困難を回避するため、複数の機器を設置した。

6. 研究協力者に対する研究内容の周知

研究に関する資料を作成し、研究協力者を対象に複数回のカンファレンスを行い、研究内容を周知した。

結 果

埼玉医大総合医療センター倫理委員会に申請し、2013年8月2日に承認を得た。

UMINセンターで臨床試験登録を行った (試験ID: UMIN000013296)。

UMINセンター INDICEにて4/28より臨床試験登録システムの運用を開始した。

以下に研究計画の概要を示す。なお、詳細な研究計画書はUMINセンター臨床試験登録システム内の

ホームページで公開予定としている。

臨床試験の名称: 極低出生体重児の脳室内出血に対する血圧指標型循環管理と血流量指標型循環管理の有効性と安全性に関する非盲検ランダム化並行群間比較試験。

1. 試験の目的

出生時から循環不全を発症した極低出生体重児に対して、血流量を指標とした循環管理が、従来の血圧を指標とした管理と比較して、脳室内出血を始めとする中枢神経系合併症、脳性麻痺、精神運動発達遅滞などの発症を減少させるかを検討する。

2. 対象患者

以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない新生児。

1) 選択基準

以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。

- ①当院 (埼玉医大総合医療センター) で出生された新生児
- ②NICUに入院された出生体重1500 g未満の早産児
- ③両親より別紙同意書に同意のサインが得られた者

2) 除外基準

- ①染色体異常、奇形症候群、先天性心疾患を有する者
- ②重症新生児仮死
- ③在胎23週未満

3. 試験の方法

1) 試験の種類

非盲検ランダム化並行群間比較試験

2) 比較する治療法

血圧指標群: 平均血圧を指標に循環作動薬を投与する

血流指標群: 皮膚血流量を指標に循環作動薬を投与する

それぞれの治療群では、それぞれの目標値

A. 血圧指標群は平均血圧値を在胎週数相当以上に維持する

B. 血流指標群はcut-off値以上に維持する

を設定し、その目標を達成するように治療介入し、その成績を比較する。

3) 治療法のランダム割り付け

被験者の各治療群への割付は、最小化法 (minimization method) を利用し、UMINセンター (大学病院医療情報ネットワーク研究センター) が作成したコンピュータプログラムをネットワーク上で遠隔使用して、入院処置担当者が割付ける。最小化法の割付因子 (層化因子) は出生体重 (1000 g 未満, 1000 g 以上) と性別 (男, 女) の二つとする。

4. 評価項目

- 1) 主要評価項目
脳室内出血の発症
- 2) 副次的評価項目(退院までの評価)
 - 2-1. 早期新生児期死亡(生後7日以内の死亡)
 - 2-2. 一歳時死亡(一歳以内までの死亡)
 - 2-3. 脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症
 - 2-4. 壊死性腸炎の発症
 - 2-5. 未熟児網膜症の発症
 - 2-6. 要治療の有無
 - 2-7. 治療目標非達成の有無
- 3) 追跡調査での評価項目(退院後の評価)
 - 3-1. 修正37-40週における頭部MRI異常の発生
頭蓋内出血, 脳室周囲白質軟化症などを含む, 後天的因子により発症したと考えられる異常, 退院時のMRIから当院放射線科による判定.
 - 3-2. 脳性麻痺
1歳6か月時に発達外来担当医が判定.
 - 3-3. 修正1歳6ヶ月における発達遅延
出生予定日から1歳6ヶ月時点における新版K式発達検査による運動, 認知適応, 言語・社会性項目, および総合判定におけるDQ値, 臨床心理士による判定.
 - 3-4. 修正3歳における発達遅延
出生予定日から3歳時点における新版K式発達検査による運動, 認知適応, 言語・社会性項目, および総合判定におけるDQ値, 臨床心理士による判定.

5. 観察および検査項目

- 1) 血圧等のバイタルサイン
通常の診療上の必要性に従って測定, 電子カルテ上に記録されたものを抽出する.
- 2) 皮膚血流量測定
レーザードップラー血流量計(LDF-2000, ネクシス, 福岡)を足背に装着して7日間の連続測定.
- 3) インピーダンス法による心拍出量測定
心拍出量モニター(エスクロンミニ, 平和物産, 東京)の電極を装着し, 生後2, 6, 12, 24, 48時間に1時間ずつ連続測定.
- 4) 心エコー検査による諸計測
左室ポンプ機能(EF, FS, mVcfc), 末期左室壁応力(ESWS), 左室心拍出量(LVCO), 上大静脈血流量を計測. 生後6, 24, 48, 72時間に測定.
- 5) 脳循環評価
近赤外線分光装置(オメガモニター BOM-L1W, オメガウェーブ, 東京)のプロープを前額に装着し, 生後2, 6, 12, 24, 48時間に1時間ずつ連続測定.

*上記装置は, 皮膚上にプロープを装着するのみで非侵襲的に測定を行うことが出来る.

6. 統計解析

- 4.1) 症例の内訳
歳代の解析集団, 試験実施計画書に適合した対象集団, 中止症例数を群の識別とともに表示する.
- 4.2) データの要約
連続値として得られる全ての検査項目については, 治療群, 観測時点ごとに基礎統計量(最小値, 最大値, 25%点, 中央値, 75%点, 平均値, 標準偏差)を算出する.
- 4.3) 背景因子の解析
基礎統計量を算出する(検定はしない).
- 4.4) 主要評価項目の解析
 1. 評価項目: 脳室内出血の発症
 2. 評価方法: 脳室内出血の発症割合を次式で定義する.

脳室内出血の発症割合＝

出生後, 生後7日の時点で出血が確認された症例数／各群の症例数

各治療群の発症割合と血流量指標群の血圧指標群に対する粗発症リスク比と粗発症オッズ比を推定するとともに, 割付因子を共変量としたロジスティック回帰分析を適用し, 血流量指標群の血圧指標群に対する調整発症オッズ比を推定する(点推定と95%信頼区間).

7. 目標症例数

- 1) 目標症例数
血圧指標群220例, 血流量指標群220例, 計440例
- 2) 設定根拠
従来の血圧指標群での脳室内出血の発症率を全国平均値から13%と推定し, 本試験で検討する新しい皮膚血流量を指標とした血流量指標群での脳室内出血発症率を6%と期待した場合, 有意水準5%, 両側検定で検出力80%を保持するのに必要な標本の大きさは各群220例, 合計440例必要となる¹⁾.

8. 研究期間

倫理委員会承認後～平成29年12月31日
症例登録期間: 平成26年4月28日～平成29年8月31日

9. 研究の実施場所

埼玉医大総合医療センター 総合周産期母子医療センター新生児集中治療室(NICU)および後方病床(GCU).

図1に試験のアウトラインを提示する.

考察および研究成果リスト

約8か月の準備期間を経て, 2014年5月より

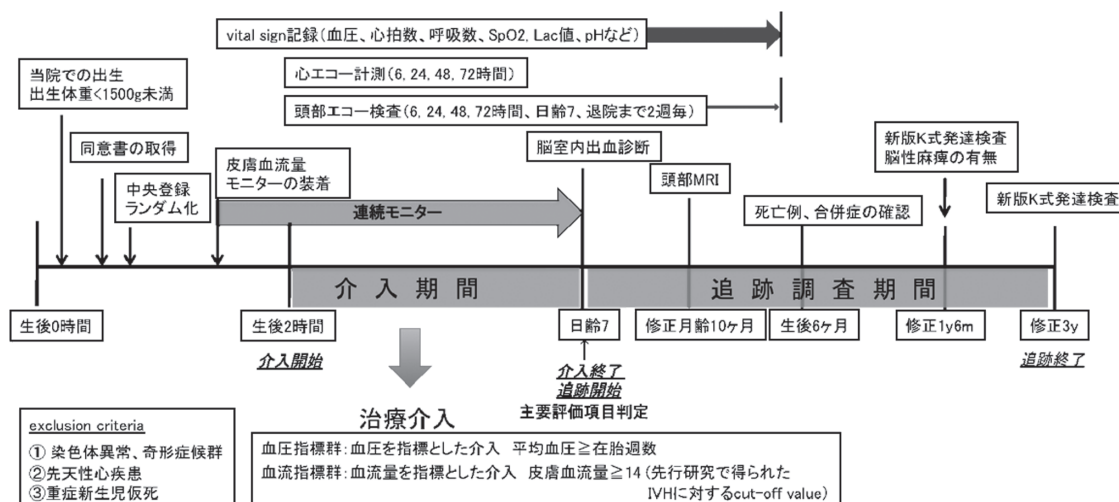


図 1. 試験のアウトライン.

ランダム化比較試験を開始した。準備に際しては、研究者、研究協力者、統計担当者、登録システム開発者との長期にわたる綿密な協議により研究の質を十分に高められたと考える。

近年、特に介入を要する臨床試験は、国際的な基準を満たした機関への事前の試験登録が必須とされるようになってきている。本邦では、UMINセンターの他に、財団法人日本医薬情報センター（主に製薬企業の実施する臨床試験を対象）、日本医師会（主に医師主導型治験を対象）が臨床試験登録サイトを立ち上げている。

さらに、これらの試験登録や症例登録システム構築に当たって、統計担当者の任命が必要とされた。大学内では該当する担当者は存在せず、外部の統計学者との契約が必要となった。今後、大学内での臨床試験をつつがなく遂行するためにも、統計担当者の大学内常駐が望まれる。

参考文献

- 1) Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. Intensive Care Med 2007;33:575-90.
- 2) 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. Pediatr Res 2014;75:322-7.

研究成果リスト

- 1) Ishiguro A, Sakazaki S, Itakura R, Fujinuma S, Oka S, Motojima Y, Sobajima H and Tamura M. Peripheral blood flow monitoring in an infant with septic shock. Pediatr Int 2014 (in press).