

大泉門圧，血圧，脳灌流圧の変動と脳室出血および フェノバルビタールによる脳室出血予防

聖マリアンナ医科大学小児科

堀内 勁，宝樹 真理
山本 仁，浜野 いずみ
遠藤 章，依田 卓

研究目的

未熟児の脳室出血の発生には、生後早期の血圧低下と、引き続いて起きる血圧の大きな変動が関与することが報告されているが、脳室出血の診断は頭部CTあるいは剖検によるものであり、ベッドサイドでの超音波断層法による診断との対比は無い。我々は昨年度の本研究により、超音波断層法像上Ⅰ～Ⅱ度の脳室出血では脳灌流圧が低値であること、Ⅲ度では逆に脳灌流圧が高値をとることを報告した。そこで本年は生後の大泉門圧，血圧，脳灌流圧の変動と脳室出血の関係について検討した。またその結果からフェノバルビタールをもちいて脳室出血が予防できるかについても検討した。

研究対象と方法

1) 大泉門圧測定はラド社製頭蓋内圧測定装置M1000と我々が開発したセンサー固定装置を用いた。血圧測定は橈骨動脈にカニューレションをおこない、YHP社製新生児モニターを用いて観血的に測定した。この2つの測定値を12ビットA/Dコンバーターによりデジタル化し16ビットマイクロコンピュータに取り込み脳灌流圧を計算させた。データの取り込みは6秒に1回とし、30分間測定した。

対象は聖マリアンナ医科大学病院NCUに入院した1500g未満の極小未熟児のうち頭部超音波断層法を入院直後、生後1日、3日、6日に行い、頭蓋内出血が無いと診断した10名を正常コントロールとし、頭蓋内出血と診断された児についてはShankaranの分類により、3段階に分類した。血圧，大泉門圧，脳灌流圧の変動を知るため、それぞれの値の変動係数を計算し、その生後の推移に

ついて検討した。

2) フェノバルビタールの投与は1500g未満の未熟児に対し入院順に投与群と非投与群に交互に割り当てた。ただし、1週間以上経過してから気胸，DICを合併した脳室出血例(いずれもコントロール群)2例は対象からはずした。その結果フェノバルビタール投与群は18例，コントロール群は15例であった。フェノバルビタールはWeyth社製Barbital Sodium injection 20 mg/kgを生後12時間以内に1回静注した。その効果の判定には頭部超音波断層法をもちい、入院直後、生後24時間，生後48時間以後は週1回，場合により週2～3回行った。

結果

1) 頭蓋内出血のない極小未熟児10例の血圧，大泉門圧，脳灌流圧の変動係数の推移を表1に示した。血圧，脳灌流圧の変動に比較して大泉門圧の変動は大きいことがわかるが、血圧，脳灌流圧は生後6時間以内の変動が大きく、以後はやや小さくなる傾向がみられた。大泉門圧は生後12時間まではその変動は比較的少なく以後変動が大きくなる傾向が見られた。脳室出血と血圧の変動については図1にしめした。Ⅰ～Ⅱ度の脳室出血では生後6時間では血圧のコントロールに比較して危険率0.05で有意に少ないが、生後12時間では逆に危険率0.05で有意に大きくなっている。Ⅲ度の出血でもやはり生後6時間の血圧の変動は危険率0.01以下で有意に少なかった。生後24時間以後はコントロール群と脳室出血群との間には有意な変動係数の差は見られなかった。脳室出血と大泉門圧の変動係数については図2にしめすようにⅠ～Ⅱ度の脳室出血では生後6時間と生後1日が危

検率 0.05 以下で有意に低値であったが、Ⅲ度の脳室出血では逆に生後 6 時間と 12 時間では 0.05 以下の危険率で有意に高値をとり、24 時間では 0.01 以下の危険率で有意に変動が少なくなっていた。生後 2 日以後はコントロール群と脳室出血群の間に有意差は見られなかった。脳灌流圧の変動については図 3 にしめたように 1～Ⅱ度の脳室出血例では生後 12 時間で危険率 0.05 以下で有意に高値をとったが以後は有意差はみとめなかった。Ⅲ度の脳室出血では逆に生後 6 時間での変動係数が危険率 0.05 以下で有意に低値を示した。以上の変化から脳室出血の発生要因として生後早期の自発的な血圧の変動の関与は少なく、Ⅰ～Ⅱ度の場合は生後早期の大泉門圧の変動が少ないこと、Ⅲ度の脳室出血では逆に大泉門圧の変動が大であることが関与していると思われた。

2) フェノバルビタール投与の予防効果については表 2 に対照群と投与群との臨床データの比較についてしめた。出生体重、在胎週数、Apgar score については両群に有意な差はなかった。また分娩様式、出生場所についても有意差は認められなかった。生存率については対照群では 73.3%、フェノバルビタール投与群では 88.9%であった。表 3 には脳室出血の発生数とその重症度の分類をしめた。対照群では 15 例中 11 例に、フェノバルビタール投与群では 18 例中 8 例に脳室出血が発見され、0.05 以下の危険率で有意にフェノバルビタール投与群に脳室出血が少なかった。またその重症度を比較すると、対照群ではⅠ度 3 例、Ⅱ度 4 例、Ⅲ度 4 例であり、フェノバルビタール投与群ではⅠ度 2 例、Ⅱ度 5 例、Ⅲ度 1 例と 0.05 の危険率で有意にⅢ度の脳室出血はフェノバルビタール投与群で少なかった。Ⅲ度の脳室出血例についてみると対照群の 4 例中 3 例が死亡し、フェノバルビタール投与群の 1 例は水頭症となり、脳室腹腔短絡術をおこなっている。

考 察

極小未熟児の脳室出血の成因を知る意味で我々は大泉門圧に影響する因子について注目してきた。その結果緊張性気胸、交換輸血、腹膜灌流、人工換気などの血圧や静脈圧に影響を与える病態が大泉門圧の変化をもたらし、しかも脳室出血を発生

させることを初年度に報告した。次年度は大泉門圧と脳灌流圧について検討し、Ⅰ～Ⅱ度の脳室出血では大泉門圧の高値と脳灌流圧の低値が生後早期にあること、Ⅲ度では大泉門圧の上昇と脳灌流圧の高値が存在することがわかった。また血圧と大泉門圧の相関係数を計算することにより、Ⅲ度の脳室出血では大泉門圧が血圧に依存することを報告した。今回は脳室出血の病因の一つとして生後早期の血圧低下と続いておきる血圧の変動があげられているので、各パラメーターの変動係数について検討した。血圧の変動はⅠ～Ⅲ度の脳室出血において非出血群に比較して有意に少なかった。しかし大泉門圧についてはⅠ～Ⅱ度の比較的軽症例では変動係数が低く、Ⅲ度では逆に高い値をしめていた。これは脳室出血の成因として単に血圧の変動のみでなく生後早期の静脈系のうっ血、あるいは脳浮腫などの頭蓋内の多くの因子がダイナミックに関与していることをものがたっている。そこで我々は脳圧を低下させ、またその変動もおさえるといわれているバルビタールのうちフェノバルビタールを選び、生後早期に静脈内に投与することにより、脳室出血の予防を試みた。その結果は脳室出血の発生を減少させるとともにその重症化も防ぐことができた。このフェノバルビタールの脳室出血予防効果は血圧の安定化、脳血流量の低下、神経細胞の酸素消費量の低下による脳保護作用、頭蓋内圧の低下、脳浮腫の軽減、フリーラジカルの除去による血管内皮の保護、抗痙攣作用による微細発作の抑制などがあげられているが、今後基礎的検討が必要であると考えられた。

結 語

脳室出血の成因、臨床経過を把握し、治療方針を決定するうえで大泉門圧を測定することは極めて有用な情報を提供してくれるが、さらに血圧を同時に測定しこの二つのパラメーターから脳灌流圧を算出することにより頭蓋内環境のダイナミックな変動を推定しうる。また血圧と大泉門圧の相関係数から脳循環の自動調節能の評価も可能である。その他として血圧、大泉門圧、脳灌流圧の変動係数を加えて脳室出血の発生にクリティカルな時期はおおくの場合生後 24 時間以内であると考えられた。

脳室出血の予防と進行防止にはフェノバルビタールの生後早期の投与が有用であった。

表 1

極小未熟児の大泉門圧、血圧、脳灌流圧の変動係数

生後時間	血圧		大泉門圧		脳灌流圧	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
6 時間	0.127	0.013	0.232	0.043	0.144	0.016
12 時間	0.070	0.019	0.221	0.029	0.096	0.026
24 時間	0.090	0.030	0.347	0.127	0.108	0.040
1 日	0.110	0.025	0.380	0.195	0.125	0.030
2 日	0.085	0.016	0.290	0.110	0.097	0.027
3 日	0.094	0.030	0.291	0.159	0.117	0.039
4 日	0.090	0.030	0.281	0.112	0.105	0.032
5 日	0.088	0.015	0.340	0.087	0.110	0.028
6 日	0.089	0.027	0.272	0.075	0.116	0.032
7 日	0.075	0.016	0.259	0.151	0.092	0.029

脳室出血と血圧の変動係数の推移

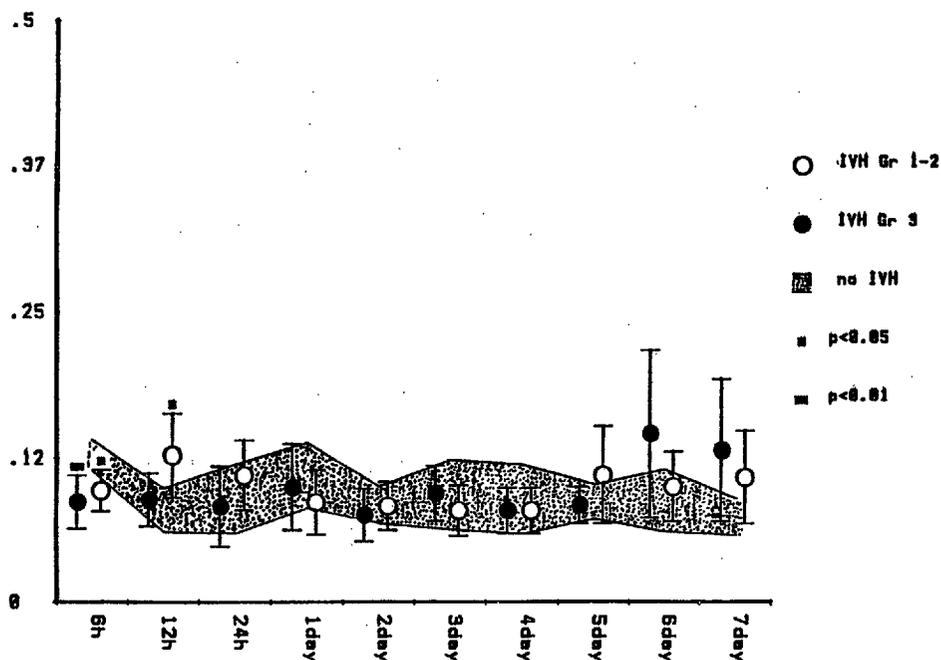


図 1.

脳室出血と大泉門圧の変動係数の推移

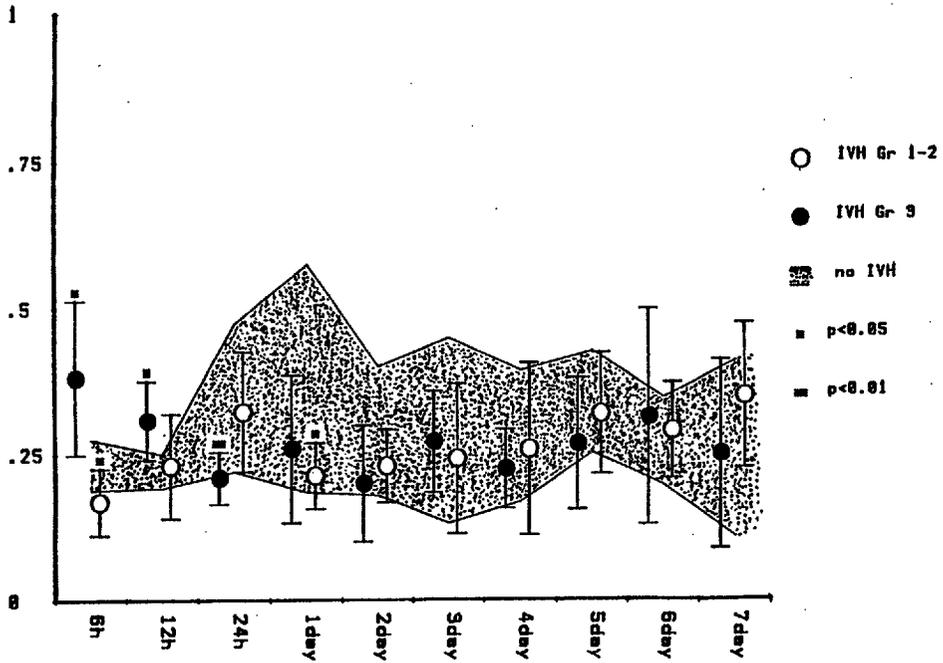


図 2.

脳室出血と脳灌流圧の変動係数の推移

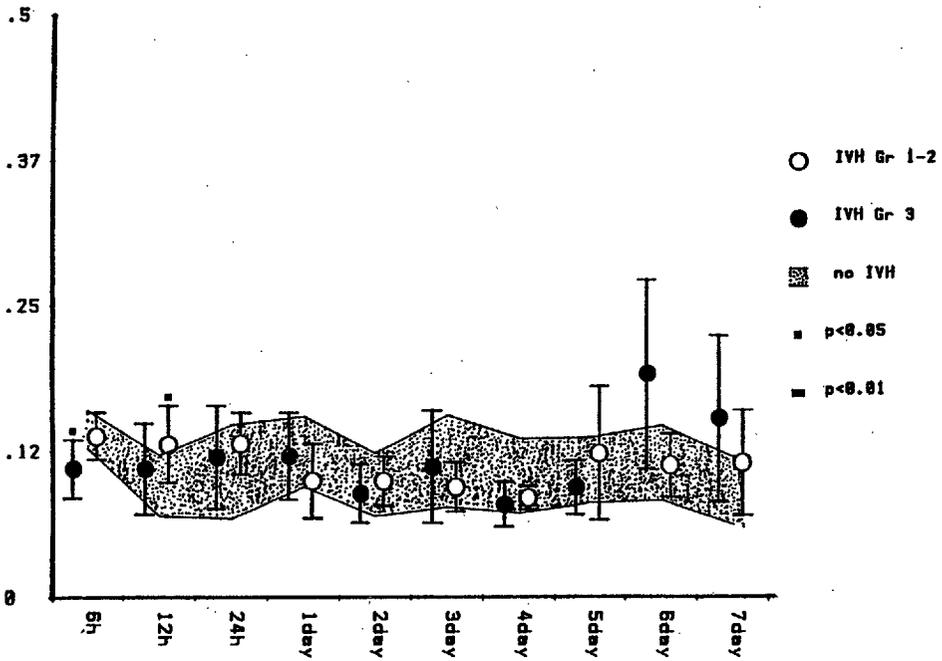


図 3.

表2

Infant Characteristics

	Control	Treated
No. of Infants	15	18
Birth weight (g)*	1051.3±254.2	1075.5±298.9
Gestational age (wk)*	28.6±2.5	27.5±2.9
Apgar score*	5.4±2.9	5.2±2.7
Cesarean section	2	6
Breech presentation	4	4
In born	6	11
Out born	9	7
Survived	11	16

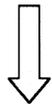
* mean±SD

表3

Incidence and Severity of Hemorrhage

	Control Infants	Treated Infants
No. of Infants	15	18
SEH / IVH*	11	8*
Age at diagnosis (d)	1.2	2.2
Severity		
Mild	3	2
Moderate	4	5
Severe	4	1*

* subependymal / intraventricular hemorrhage
* P<0.05



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

未熟児の脳室出血の発生には、生後早期の血圧低下と、引き続いて起きる血圧の大きな変動が関与することが報告されているが、脳室出血の診断は頭部CTあるいは剖検によるものであり、ベッドサイドでの超音波断層法による診断との対比は無い。我々は昨年度の本研究により、超音波断層法像上 ~ 度の脳室出血では脳灌流圧が低値であること、度では逆に脳灌流圧が高値をとることを報告した。そこで本年は生後の大泉門圧、血圧、脳灌流圧の変動と脳室出血の関係について検討した。またその結果からフェノバルビタールをもちいて脳室出血が予防できるかについても検討した。