

令和元年6月17日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19661

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像を用いた極低出生体重児の治療評価と神経学的予後の検討

研究課題名(英文) Assessment of neurodevelopmental outcomes in preterm infants using by diffusion tensor imaging.

研究代表者

長谷川 龍志 (Hasegawa, Tatsuji)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80438217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：拡散テンソル画像は通常のMRIでは検出が難しい微細な所見を得られることができる手法である。

今回の研究では、早産児において修正満期時に撮像した拡散テンソル画像を用いることにより、上小脳脚の障害が脳性麻痺のリスク因子となることを明らかにした。また、中小脳脚を含めた小脳の障害が強いほど脳性麻痺の程度が強くなることが示唆された。

修正満期時点での拡散テンソル画像評価は、脳性麻痺のリスクを早期に見つけ、介入できることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早産児は脳性麻痺などの運動機能障害のリスクが高いが通常の頭部MRIでは脳性麻痺のリスクを十分に評価することができない。

今回の研究では、修正満期(修正37-41週)という脳性麻痺発症前に撮像した拡散テンソル画像を用いることにより、上小脳脚、感覚路の障害を認めた児は脳性麻痺を発症するリスクがあり、さらに中小脳脚が障害されていると脳性麻痺の重症度が上がる、ことが示された。

拡散テンソル画像を用いることにより、早期に脳性麻痺の発症リスクをスクリーニングでき、早期に理学療法などの介入が可能となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Diffusion tensor imaging (DTI) is a useful tool for investigating the subtle lesions which cannot be detected with conventional MRI.

Quantitative DTI at term-equivalent age demonstrated that the infants with cerebral palsy (CP) had abnormalities of DTI parameters in the cerebellar peduncles and the sensory tract. Hence, our results suggest that injury to ascending tracts such as the superior cerebellar peduncles and sensory tract may indicate CP risk, and that additional middle cerebellar peduncles injury may indicate severe CP risk.

Quantitative DTI assessment at term-equivalent age may be useful for screening preterm infants at a risk of future motor impairments. Early screening of the infants with high CP risk may facilitate early intervention in order to achieve better motor function outcomes.

研究分野：新生児学 小児神経学

キーワード：低出生体重児 拡散テンソル画像 トラクトグラフィー 脳性麻痺 小脳

## 1. 研究開始当初の背景

近年の新生児医学の管理技術、治療方法の向上によって、早産児の死亡率は低下傾向にある一方、脳性麻痺や認知障害などの神経学的異常を後遺症として残す早産児は増加傾向にある(Platt et al. Lancet 2007)。また、神経学的予後に影響する因子として、中枢神経の異常以外に、SGA、栄養、母乳、ステロイド、慢性肺疾患なども挙げられる。頭部 MRI は、日常臨床において有用な情報をもたらす検査の一つであり、脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia; PVL) や脳の形成異常などの診断に役立っている。PVL は脳性麻痺のリスクファクターであり(Woodward et al. N Engl J Med 2006)、現在多くの施設で NICU 退院前 (修正 40 週前後) に MRI が撮影され、PVL の有無などがチェックされている。しかし、この時期の頭部 MRI では、PVL の所見が明らかでないこともあり、また、認知障害や学習障害などの脳性麻痺以外の神経学的後遺症についての予後予測は困難である。近年、MRI の技術進歩により傾斜磁場の方向によって組織内水分子の拡散の速さが異なるという異方性も考慮した DTI という撮像法が開発された。この技術は、水分子の拡散異方性 (fractional anisotropy; FA) や拡散の大きさ (apparent diffusion coefficient; ADC) といったパラメーターを用いて、従来の MRI では検出できない白質の微小な変化、障害を定量的に検出することができる手法である。Murakami らは乳児期の PVL 児の運動路を DTI から応用されたトラクトグラフィー法を用いて描出しその FA を計測することにより脳性麻痺の重症度の診断が可能であると報告し (左下図; 脳性麻痺群 CP では運動路の FA が 0.5 以下を示した。)、トラクトグラフィー法が早産児の運動機能予後診断に有用であること(Murakami A, et al. Pediatrics 2008)を示した。また、申請者は、出生週数が早いほど脳梁膨大部や峡部の FA が有意に低下し、出生週数と同部位の FA が相関すること(右下図; Hasegawa T, et al. Pediatr Res 2011)を示した。世界的にも早産児における修正 40 週前後という早い段階の DTI データを用いて神経学的予後との関係を示した研究は極めて少なく、今回の研究では、DTI により修正 40 週前後の早産児の白質路 (運動路、感覚路、脳梁線維など) の FA、ADC などの拡散パラメーターを測定し、その詳細な評価をすることにより、早産児の神経学的予後に関連する有用な情報が得られ、治療評価や予後予測ができる可能性を着想するに至った。

## 2. 研究の目的

早産児、特に極低出生体重児では、脳性麻痺をはじめ、認知障害や学習障害などの神経学的障害を残すリスクが高いとされる。しかし、このリスクを高い感度で予測する手法はまだない。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) は比較的新しい MRI の技術で、通常の MRI では検出できないような微小な脳障害、特に白質の障害を検出する有用な手法である。早産児に対してこの手法を用いることにより、白質障害の程度を評価し、さらに対象の神経学的予後を追跡し、NICU での治療内容を含めた神経学的予後へ影響する因子の検討 (small for gestational age (SGA) 児、栄養状況など)、神経学的な予後予測への臨床応用を目指す。

## 3. 研究の方法

拡散テンソル画像を用いた早産児の神経学的予後の検討を行う。京都府立医科大学附属病院新生児集中治療室(NICU)に入院し、修正 37-41 週 (正期産相当) に頭部 MRI が撮影された在胎 37 週未満の早産児を対象とする。DTI のデータからトラクトグラフィー法を用いて運動路、感覚路、脳梁線維 (膝部、体部、峡部、膨大部)、小脳脚 (上、中小脳脚) を描出し、各白質路の拡散パラメーター (FA、ADC) を算出する。その計測値と在胎週数や出生体重、出生後の栄養状況、脳室周囲白質軟化症 (PVL) の有無などとの関係を比較検討する。また、神経学的予後については、修正 2 歳以降に脳性麻痺の有無の確認や、修正 3 歳時に発達検査 (新版 K 式発達検査 2001) を実施し、姿勢運動、認知適応、社会言語など下位項目の発達指数を調べる。各白質路の計測値と発達指数や脳性麻痺の有無との関係について検討を行う。

## 4. 研究成果

早産児、特に 33 週未満では脳性麻痺といった運動

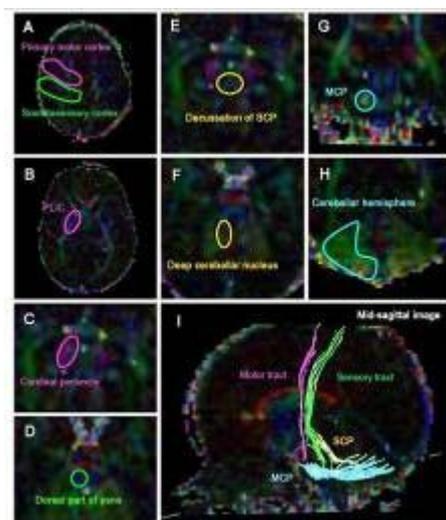


図 1: トラクトグラフィー

機能障害のリスクが高く、極低出生体重児の 4-9%で運動機能障害を認めるとされる。しかし、NICU 退院時の conventional MRI で PVL などの脳性麻痺の原因となり得る明らかな異常所見を認めなくても、将来に脳性麻痺を発症することもしばしばある。早産出生した脳性麻痺児の中枢神経評価を DTI とトラクトグラフィーを用いて評価した。

(1) 方法

33 週未満で出生した早産児 64 名を Normal 群 (PVL を認めず脳性麻痺なし) 48 名、Non-CP 群 (PVL を認めるが脳性麻痺なし) 8 名、CP 群 (PVL を認め脳性麻痺を発症) 8 名の 3 群に分け評価を行った。NICU 退院時 (修正 37-41 週) に撮像したトラクトグラフィーで、運動路、感覚路、上小脳脚、中小脳脚の 4 つの白質路を描出し (図 1)、DTI パラメーターである FA、ADC を算出し定量的に比較検討した。

(2) 脳性麻痺群では上小脳脚と感覚路が障害されていた

表 1 に示すように、CP 群では、上小脳脚 (SCP) と感覚路 (sensory tract) の FA 値が Non-CP 群、Normal 群と比較して、有意に低下していた (上小脳脚  $p<0.001$ ; 感覚路  $p=0.003$ )。つまり、脳性麻痺児では、発症前の NICU 退院時から上小脳脚と感覚路が障害されていることが示された。

	CP		Non-CP		Normal		P
<i>FA</i>							
Motor tract	0.311	(0.045)	0.320	(0.029)	0.330	(0.027)	0.06
Sensory tract	0.290	(0.040)**	0.314	(0.027)	0.322	(0.024)	0.003
SCP	0.214	(0.026)**†	0.246	(0.021)	0.243	(0.020)	<0.001
MCP	0.270	(0.059)	0.305	(0.021)	0.298	(0.024)	0.07
<i>ADC</i>							
Motor tract	1.160	(0.063)	1.192	(0.064)	1.176	(0.062)	0.28
Sensory tract	1.186	(0.088)	1.190	(0.079)	1.160	(0.054)	0.29
SCP	1.251	(0.084)	1.204	(0.064)	1.206	(0.071)	0.047
MCP	1.272	(0.132)**†	1.165	(0.073)	1.180	(0.073)	0.005

表 1 : 3 群間の FA 値、ADC 値の比較

(3) 上小脳脚と感覚路の障害は出生週数 (未熟性) との関連はない

脳性麻痺の合併症は、未熟性が強いほどリスクが高まるとされる。各白質路の FA 値と出生週数との関連を検討したが、各白質路すべてで出生週数 (未熟性) との有意な関連性は認められなかった (運動路  $p=0.56$ ,  $r=-0.06$ ; 感覚路  $p=0.19$ ,  $r=0.14$ ; 上小脳脚  $p=0.56$ ,  $r=-0.06$ ; 中小脳脚  $p=0.19$ ,  $r=0.14$ )。

(4) 中小脳脚の障害が強いほど運動機能障害の程度が重症となる

脳性麻痺を発症した児において、運動機能障害の程度 (Gross Motor Functional Classification Scale; GMFCS) と DTI パラメーターである FA 値との比較を行った。図 2D に示すように、中小脳脚の FA 値が低値になるほど、運動機能障害の重症度が上がり、有意な関連性が示された ( $p=0.04$ ,  $r=-0.54$ )。その他の白質路は運動機能障害との有意な関連性は認めなかった (運動路 (A)  $p=0.20$ ,  $r=-0.33$ ; 感覚路 (B)  $p=0.28$ ,  $r=-0.28$ ; 上小脳脚 (C)  $p=0.70$ ,  $r=0.10$ )。

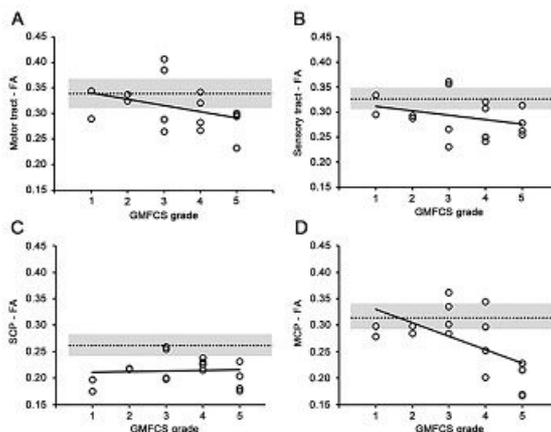


図 2 : 各白質路の FA 値と運動機能との関連性

(5) 上小脳脚と感覚路の障害が運動路へ与える影響

運動機能が障害される場合、運動路の FA 値が低下する報告が多いが、今回の結果では、脳性麻痺群で運動路の FA に有意な低下は認めなかった。修正 37-41 週という発症前の評価であったことが影響していると考え、今回の結果で有意な差を認めた上小脳脚と感覚路の FA 値が運動路の FA 値とそれぞれ関連性があるかを検討した。表 3 に示すように、感覚路と上小脳脚ともに運動路の FA 値と有意な相関関係を示した (感覚路 (A)  $p<0.001$ ,  $r=0.39$ ; 上小脳脚 (B)  $p<0.001$ ,  $r=0.38$ )。

NICU 退院時という発症前では運動路の障害は明らかではないが、運動の調節に関わる感覚路、上小脳脚の障害が運動路、運動機能の障害に影響を与えられた。

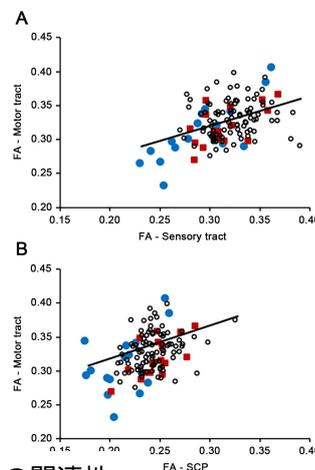


図 3 : 上小脳脚・感覚路と運動路との関連性

## (6) 結論

以上の結果から、今回の研究では、NICU退院時(修正37-41週)という脳性麻痺発症前の段階で、上小脳脚、感覚路の障害を認めた児は脳性麻痺を発症するリスクがあり、さらに中小脳脚が障害されていると脳性麻痺の重症度が上がる、ことが示された。DTI、トラクトグラフィーを用いることにより、脳性麻痺の発症リスクをスクリーニングでき、早期介入が可能となると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hasegawa T, Yamada K, Tozawa T, Chiyonobu T, Tokuda S, Nishimura A, Hosoi H, Morimoto M. Cerebellar peduncle injury predicts motor impairments in preterm infants: A quantitative tractography study at term-equivalent age. *Brain Dev.* 40(9): 743-752, 2018.

〔学会発表〕(計 1 件)

阪上智俊、長谷川龍志、一瀬栄佑、高井あかり、全有耳、吉田路子、戸澤雄紀、千代延友裕、森本昌史。早産児における軽症脳室内出血が小脳と3歳時の発達予後に与える影響：拡散テンソル画像を用いた定量的な評価。第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019年5月31日。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。