

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10401

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群患者における妊娠転帰の予測に関するMRI有用性の検討

研究課題名(英文) Placental functional assessment to predict adverse pregnancy outcome by MRI

研究代表者

木戸 晶 (Kido, Aki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80595710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：胎盤MRIから得られる定量値と妊娠転帰の相関を検討した。当初対象とした妊娠高血圧症候群患者の数が限定的で検討に十分な症例数を得られなかったため、対象を限定せずに評価。68例の単体妊娠につき、intravoxel incoherent motion (IVIM) から導かれる定量値f値・D*値・D値、及びT2値、胎盤厚、と妊娠転帰不良(低出生体重、緊急帝王切開、早期産)を超音波検査の脈拍係数(PI)を基準として比較検討。結果、T2値(Z-score)とIVIM(f値)は、低出生体重や妊娠転帰不良との強い相関が認められた。T2値・f値は、胎盤機能障害を予測するバイオマーカーとなりうると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的かつ客観的検査であるMRI検査において、非造影で得られる定量値が妊娠転帰と相関することが明らかとなり、出産前に胎児の状態を定量的に知ることができ、出産時に生じうる問題への対処が可能となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The study aimed to evaluate the prognostic value of placental intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters and T2-relaxation time, and their correlation with fetal growth and adverse outcomes, comparing umbilical artery (UmA) pulsatility index (PI). In 68 cases, UmA-PI and IVIM parameters (Dfast, Dslow, and f) were calculated. First, the associations of gestational age with placental IVIM parameters, T2-relaxation time, and placental thickness were evaluated. Secondly, all the parameters were compared between (1) those delivering small for gestational age and appropriate for gestational age neonates, (2) emergency caesarean section (ECS) and non-ECS, and (3) preterm birth and full term birth. In conclusion, T2 value (Z-score) and f showed significant associations with low birth weight and adverse outcomes of pregnancy. T2 value (Z-score) had better correlation with birth weight than UmA-PI. Therefore, placental IVIM and T2 Z-score are efficient biomarkers of placental dysfunction.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 胎盤

1. 研究開始当初の背景

胎盤は、胎児の生命維持の為に重要な器官であり、その機能の低下は生命の存続にも関わる。胎盤の画像による形態・機能診断は、胎児の生育状態と併せて、主に産科で行われる超音波でなされてきた。1983年にSmithらによりMRIによる胎児・胎盤の撮影が報告されて後、飛躍的な装置の進歩により、胎児が動いていても胎児・胎盤ともに診断に耐えうる画質が得られるようになった。それにより、MRIの適応も安全性を確認しつつ、また飛躍的に拡大している。

胎盤MRIでは、形態の評価の面では、胎児発育遅延の原因精査、胎盤梗塞や出血、胎盤腫瘍の精査に用いられてきた。一方、MRIでは胎盤の機能を定量的に評価する手法も発展しており、T2値、拡散強調像から得られるADC値(みかけの拡散係数)、非造影の灌流画像であるIVIM(intravoxel incoherent motion)等を用いた定量的評価で対照群とpreeclampsia・胎児発育不全群に差が見られたとの報告がある。MRIにより出生前に、定性的・定量的に胎盤機能を評価することにより、妊娠の転帰がより良好な群と、胎児死亡を含めより不良な群とを発症早期に分ける客観的指標になりうる可能性が考えられた。

このような背景から、本研究では、当初、妊娠高血圧症候群患者と診断された妊婦に対して、胎盤MRIを撮像し、得られた各種画像データから妊娠の転帰良好と予想される群、不良と予想される群とに層別化することにより、臨床的に各々の群に適した対応を発症早期からとることが可能となることを目的としていた。しかしながら、対象となる患者群の数が限られており十分な検討を行うだけの症例数を得られなかったため、その前段階として、対象を妊娠高血圧症候群患者に限定せず、妊娠転帰により症例を分類し、各々のMRIから得られる要素との関連性について評価を行った。妊娠高血圧症候群患者のデータ集積は継続中である。

2. 研究の目的

胎児予後・出産転帰と胎盤MRIから得られる定量値(T2値、灌流画像であるIVIMから得られる複数の要素)との関連を経腔超音波から得られる臍帯動脈の血管抵抗Pulsatility Index(UmA-PI)を指標として検討した

3. 研究の方法

2015年から2018年の期間に、24週から40週の単胎妊娠症例でMRIを撮像された89例を対象とした。このうち、胎児奇形等を除いた68例を検討の対象とした。患者情報としては、カルテより、超音波・MRI検査施行日、出産日、出生週数、児性別、出生体重、出産方法(経腔分娩、緊急帝王切開の有無)、胎盤病理所見を記録した。早期産は、37週以前、低出生体重児の定義は、SD -1.5とした。緊急帝王切開は産科医の判断で施行され、緊急ではないが予定外の帝王切開もこれに含めた。

ドップラー経腔超音波によるUma-PI測定は、産科医により診察時に行われた。

【MRIプロトコール】全例1.5T装置を用いて撮像された。左斜位で撮像。

撮像プロトコールは、multi-plane Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin

(HASTE) images, T1 強調像、拡散強調像、T2 値計測のための Dual echo 法 T2 強調像を含めた。また、IVIM 計測のための拡散強調像において、 b 値は 11 個 ($b = 0, 30, 50, 80, 100, 150, 200, 300, 500, 800, \text{ and } 1000 \text{ s/mm}^2$) 使用。装置の制限により、Multi-echo SE T2 強調像と IVIM は、胎盤の最大断面を含む連続した 3 スライスを選択の上、撮像した。

【画像解析】MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) を用いて、IVIM パラメータ ($D_{\text{slow}}, D_{\text{fast}}, f$) と T2 値を計測した。IVIM の計測には Bayesian model fitting を用いた。IVIM 計測と T2 値計測の region of interest (ROI) は、重ね合わせにより、同一の領域を 1 名の放射線科医が囲んだ。胎盤の厚さ (Maximum placental thickness (PT)) を胎盤の最も肥厚した部分で測定した。

【統計】統計解析には R 3.5.1. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。対象症例を低出生体重児群と正常体重児群、緊急帝王切開群とそれ以外の群、正常産群と早期産群に分類。

正常産群について、妊娠週数と MRI のパラメータ ($D_{\text{slow}}, D_{\text{fast}}, f, \text{ T2 値 (Z-scores), 胎盤厚さ}$) を Spearman 検定にて検討。有意な相関があれば、Z-score を用いた。

出生体重 (Z-scores) と MRI のパラメータ ($D_{\text{slow}}, D_{\text{fast}}, f, \text{ T2 値, 胎盤厚さ}$) の関係を検討。

MRI のパラメータ ($D_{\text{slow}}, D_{\text{fast}}, f, \text{ T2 値, 胎盤厚さ}$) と UmA-PI (Z-scores) について、低出生体重児群と正常体重児群、緊急帝王切開群とそれ以外の群、正常産群と早期産群の比較を Mann-Whitney U test を用いて検定した。

4 . 研究成果

【結果】89 症例のうち、染色体異常、胎児奇形であった 21 例を除き、68 例を検討の対象とした。検討項目別の症例数は、正常産群 45 例、早期産群は 23 例、緊急帝王切開群 25 例、低出生体重児群 16 例、正常体重児群 52 例であった。52 例の正常体重児群について、T2 値と妊娠週数の間に強い相関 (Spearman rho = -0.631 ($P < .0001$)) が認められた。胎盤の厚さと胎児週数の間には弱い相関 (Spearman rho = 0.296 ($P = .0031$)) が認められた。IVIM のパラメータ ($D_{\text{fast}}, D_{\text{slow}}, f$) と胎児週数の間には有意な相関は認められなかった。全 68 例において、胎児体重 (Z-scores) と T2 値 (Z-scores) の間に有意な相関が認められた (Spearman rho = .397, $P < .0001$)。胎児体重 (Z-scores) と UmA-PI (Z-scores) にも有意な相関が認められた (Spearman rho = -0.439, $P < .0001$)。胎児体重 (Z-scores) と IVIM の f との間には弱い相関が認められた (Spearman rho = .289, $P = .017$) が、 $D_{\text{fast}}, D_{\text{slow}}, \text{ 胎盤厚さ (Z-score)}$ との間には有意な相関を認めなかった。低出生体重児群は、低い T2 値 (Z-scores)、 f 、高い UmA-PI (Z-scores) と有意な相関が認められた (各々 $P < .0001, P = .008, P < .0001$)。緊急帝王切開群は、低い T2 値 (Z-scores)、 f, D_{fast} と有意な相関を認めた (各々 $P < .0001, P = .050, P = .001$)。早期産群は、正常産群に比べて T2 値 (Z-scores) と IVIM parameters ($D_{\text{fast}}, D_{\text{slow}}, \text{ and } f$) の値が有意に低値であった。

Table MRI および超音波検査による定量値と妊娠転機の関係

(a) 低出生体重児群と正常体重児群の比較

	低出生体重児(n=16)	正常体重児 (n=52)	P Value
T2map Z-score	-0.1990	0.0020	< .0001*
Dfast	0.3958	0.4098	.6384
Dslow	0.1801	0.1823	.1070
fmap	0.2352	0.2701	.0080*
UmA-PI Z-score	1.8667	-0.6250	< .0001*
PT Z-score	1.4171	0.6795	.3320

(b) 緊急帝王切開の有無の比較

	緊急帝王切開(n=25)	非緊急帝王切開 (n=43)	P Value
T2map Z-score	-0.0628	0.0144	< .0001*
Dfast	0.3860	0.4141	0.0497*
Dslow	0.1752	0.1863	0.0630
fmap	0.2349	0.2728	0.0013*
UmA-PI Z-score	0.7333	-0.5333	0.0980
PT Z-score	0.9632	0.8821	0.6109

(c) 早期産児と正期産児の比較

	Full term (n=45)	Preterm (n=23)	P Value
T2map Z-score	-0.1092	0.0039	< .0001*
Dfast	0.4141	0.3819	0.0241*
Dslow	0.1743	0.1863	0.0317*
fmap	0.2728	0.2349	0.0022*
UmA-PI Z-score	-0.0938	-0.1333	0.3604
PT Z-score	0.7349	1.5652	0.9690

【考察】

本研究の結果から、MRI から得られる定量値である T2 値(Z-scores)は、IVIM パラメータ(*Dfast*, *Dslow*, and *f*)、や超音波から得られる UmA-PI (Z-scores)に比べて低出生体重児や緊急帝王切開、低出生体重、早期産といった臨床的対応の必要な状態となる状態とを予測する値であることが分かった。また、T2 値は、妊娠週数と強い相関があることが明らかとなったため、T2 値(Z-scores)を用いることとした。Derwig らは、T2 値が胎盤の形態・微笑構造を含む生理的状态や胎盤機能を反映する定量値となりうることを示しており、彼らの結果に合致するものである (1)。

本研究において、IVIM のパラメータの中では、perfusion fraction(*f*)が緊急帝王切開、低出生体重、早期産において有意に低値を示しており、出産・胎児出生の状態を反映する

指標となる可能性が示唆された。これまでも IVIM の f 値については、複数の報告があり、Sohlberg らは、正常出産に比べて妊娠高血圧症患者において胎盤の perfusion fraction(f)が低い傾向にあることが示している (2)。Shi らも、 f 値がドップラー超音波で計測された PI と強い相関を有し、遅発性の胎児発育不全児では f 値が低いことを示しており、いずれも我々の結果と一致する (3)。IVIM の perfusion fraction は、灌流している血流量を反映していると言われていたことにも合致し、 f 値が非造影で胎盤血流を推定する重要な定量値であるといえる。

我々の研究で興味深い結果として、低出生体重群において、妊娠 2 期と第 3 期初期の T2 値は、正出生体重群グループよりも低い値を示した。一方、第 3 期晩期においては、低出生体重群と正出生体重群の T2 値はほぼ同様の値を示した。UmA-PI も、T2 値と同様に第 2 期と第 3 期初期に同様の数値の動きを示しました。これらの結果は、T2 値と UmA-PI が妊娠の初期段階で低出生体重群を検出できる可能性を示唆している。早期の胎盤機能障害と後期の胎盤機能障害で発生機序が異なるとも報告されており、この機序との関係も示唆される。

本研究の限界は以下である。前述のように、この研究の症例数は比較的少なく、特に第 2 期の早期症例が少なかった。第 2 に、最も重症でリスクの高い FGR 患者の一部の症例は、患者状態の不良により MRI 検査を受けられなかった可能性があり、症例の選択バイアスを含む可能性がある。第 3 に、低出生体重児と正常体重児の両方で、胎盤に高い f 値を示した症例があるが、これらの IVIM 所見と一致する特定の病理学的変化を見つけることができませんでした。次の段階として、異常な値を示す個々の症例において病理所見を含めた検討が必要と考える。

結論として、胎盤の T2 値 (Z-score) は、低出生体重と臨床的有害転帰の強力な予測因子であった。胎盤 IVIM の f 値も、妊娠の臨床的有害転帰との有意な関連を示した。よって、胎盤 IVIM および T2 値 (Z-score) は、胎盤機能を反映するバイオマーカーとなりうると思われる。

- (1) Derwig I, Barker GJ, Poon L, Zelaya F, Gowland P, Lythgoe DJ, et al. Association of placental T2 relaxation times and uterine artery Doppler ultrasound measures of placental blood flow. *Placenta*. Elsevier Ltd; 2013 Jun 1;34(6):474–9.
- (2) Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. *Placenta*. Elsevier Ltd; 2014 Mar 1;35(3):202–6.
- (3) Shi H, Quan X, Liang W, Li X, Ai B, Liu H. Evaluation of Placental Perfusion Based on Intravoxel Incoherent Motion Diffusion Weighted Imaging (IVIM-DWI) and Its Predictive Value for Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 Apr;79(4):396-401. doi: 10.1055/a-0717-5275.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kameyama KN, Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 What is the most suitable MR signal index for quantitative evaluation of placental function using Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo compared with T2-relaxation time?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Radiologica	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0284185117727786	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木戸 晶
2. 発表標題 シンポジウム7 産婦人科 胎盤の疾患を知ろう！ 3) 画像編
3. 学会等名 第37回日本画像医学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----