

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16314

研究課題名（和文）高精度超音波検査による脳微細損傷の診断確率

研究課題名（英文）Diagnosis probability of brain microinjury by high-precision ultrasonography

研究代表者

七種 護（Saikusa, Mamoru）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60750833

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ハイリスク新生児の生存率向上とは対照的に遠隔期には高率に高次脳機能障害を発症することが知られている。これには周産期及び新生児期の様々な因子が関係していることが予想される。頭部超音波検査で生理的・病的発育を経時的に観察することができれば、遠隔期の高次脳機能障害に直結する受傷起点や治療環境を同定できると考えた。胎児脳において34週前後で消退する一過性の構造であるサブプレートゾーンなどの微細構造の経時的変化を頭部超音波検査で記録。頭部超音波検査画像と退院前の頭部MRI検査画像、臨床上的様々な因子などを比較検討することで受傷起点や神経学的予後に直結する微細構造変化を同定する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経学的発達予後を予測するために頭部MRI検査を行うが、検査室への移動や20分から30分の安静が必要であり頻回に行うことはできない。頭部超音波検査はベッドサイドで繰り返し行うことができ、継時的に頭部超音波検査を行うことで微細脳病変の発症時期や発症と関連した管理・臨床イベント・環境が特定できれば、高次脳機能障害につながる可能性のある脳微細損傷を予防することが可能となり、様々な治療介入の効果を短期間で評価し実用化することができる。

研究成果の概要（英文）：Higher brain dysfunction develops at a high rate in the remote period as opposed to improving the survival rate of high-risk newborns. It is expected that various factors in the perinatal and neonatal period are involved in that. If the physiological and pathological growth can be observed over time by head ultrasonography, it is possible to identify the injury origin and treatment environment that are directly linked to higher brain dysfunction in the remote period. Head ultrasonography recorded changes over time in microstructures such as the subplate zone, which is a transient structure that disappears in the fetal brain around 34 weeks. By comparing and examining head ultrasound images to head MRI images before discharge, and various clinical factors, microstructural changes that are directly linked to the injury origin and neurological prognosis are identified.

研究分野：医師薬学

キーワード：頭部超音波検査 頭部MRI検査 脳微細構造

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年のフォローアップ研究ではハイリスク新生児の生存率向上とは対照的に、正常発達指数を示す児が注意欠損・多動性障害などの高次脳機能障害を高率に発症することがわかってきている。同様の病態は早産児だけでなく、成熟児でも認められ、周産期および新生児期の様々な因子が関係していると思われる。これまでハイリスク新生児の脳微細構造と認知機能の関連は頭部 MRI 検査によって確立されてきた。分娩予定日周辺での頭部 MRI 画像では脳実質全体の構造的評価を行うことができ、スコアリングすることで神経学的予後を推定することができる。しかし MRI 検査は撮影に安静が必要不可欠であり、移動の問題も含め急性期に繰り返し撮影することは不可能である。ベッドサイドで繰り返し撮影することが可能な超音波検査を用いれば成長・発育過程での経時的変化が明らかにできる。胎生 28 週間以前の未熟な胎児の脳は滑らかで単純な層状構造で構成されており、34 週間以降には層構造が消失し、明確な白質と灰白質に置き換わることにより成熟した複雑な脳構造が完成するといわれている。28~34 週間の期間は、未成熟な脳とより成熟した脳との移行期間ととらえることができ、その主要な構造物としてサブプレートゾーンがみられる。胎児期の白質の前駆体であるサブプレートニューロンは、視床-皮質間や皮質-皮質間の神経回路網形成に必須でありニューロンの移動における重要な構造物であるが酸素性虚血性損傷に対して脆弱であることが知られている。また自閉症発症にも起因している可能性が指摘されている。しかし MRI 撮影が可能となる予定日周辺にはほとんど観察されなくなるため、その重要性に比して研究が困難であった。

早産児の脳構造を超音波検査で繰り返し撮影し、本来胎児期にみられるサブプレートゾーンなどの構造物の経時的変化を記録することができれば、受傷オンセットの同定し出生後の有害事象や管理・治療による影響を推し量ることができ、予防法を確立することができると考えた。また、分娩予定日周辺の頭部 MRI 画像では神経学的予後予測を行うことが可能であり、超音波検査で脳構造の経時的変化を記録し頭部 MRI 画像と比較検討することで超音波検査から神経学的予後を予測できる可能性がある。

2. 研究の目的

胎児脳における一過性の構造物であるサブプレートゾーンに着目し、早産児における経時的変化とその消失時期から臨床因子との因果関係を明らかにすること。また、脳構造の経時的変化と退院前の MRI 画像で神経学的予後に直結する皮質、白質の構造変化を比較検討することで構造変化に直結する臨床因子を同定する。

3. 研究の方法

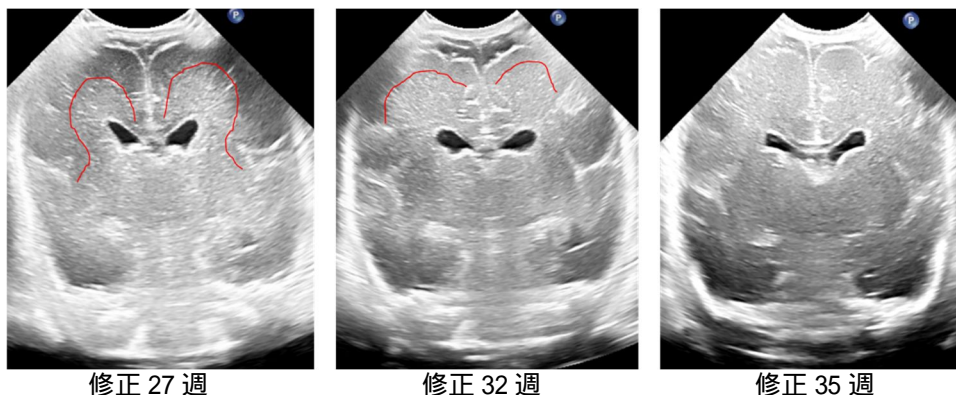
超音波検査で中間ゾーンはエコー輝度の高い比較的均一な構造物として描出され、サブプレートゾーンは中間ゾーンに隣接するエコー輝度の低い構造物として描出される。エコー輝度の相違から境界面は比較的容易に描出することができる。サブプレートゾーンは在胎 34 週付近で消失する一過性の構造物であることが知られており、経時的に頭部超音波検査を行い不鮮明化・消失時期を記録する。当施設では 32 週未満の早産児や低酸素性虚血性脳症などのハイリスク児については分娩予定日周辺でルーチンに頭部 MRI 検査を行っている。サブプレートゾーンの不鮮明化時期と分娩予定日周辺の頭部 MRI 画像での構造変化を比較検討することで脳細胞障害の度合いが推測でき構造変化に起因する臨床因子の推定ができると仮説を立てた。

久留米大学の倫理委員会の承認を得るとともに、研究対象者に対しては研究内容を学内倫理委員会ホームページ上に公開し、診療等に不利益が生じることなく研究参加を拒否できる機会を保障する。頭部超音波検査はフィリップス社製 8MHz または 15MHz の高周波プローブを用い、大泉門から冠状断、側頭部から水平断の撮影を行う。大脳皮質、皮質下白質、脳室周囲組織、皮質下層の層構造のコントラストから皮質層やサブプレートゾーンの分離を行う。出生後から分娩予定日周辺の頭部 MRI 画像撮影までの期間経時的変化を記録する。頭部 MRI 画像で障害の重症度を白質は 5 点から 15 点、皮質は 3 点から 9 点でスコアリングする。臨床因子として性別、在胎週数、出生体重、ステロイド投与の有無・投与期間、晩期循環不全の有無、血管作動薬使用の有無・投与期間、動脈管開存症の有無などを記録する。

4. 研究成果

今回の研究期間中に修正 30 週、修正 32 週、修正 34 週付近の頭部超音波検査、退院前の頭部 MRI 検査で欠損なく評価できたのは 22 名であった。

中間ゾーン(高輝度)とサブプレートゾーン(低輝度)の境界(赤線)は徐々に不鮮明となり修正 35 週以降には境界不明瞭となる経時的変化を確認した。(下図)



サブプレートゾーンの不鮮明化時期に影響を与える臨床因子の同定のためロジスティック回帰分析を行った。単回帰分析では修正 34 週時点でサブプレートゾーンを描出できた症例においてはステロイド使用期間が短いこと、晩期循環不全を発症していないこと、抗菌薬投与期間が短いことがあげられた。修正 34 週での不鮮明化においては晩期循環不全、抗菌薬使用、ステロイド投与期間が長いことがあげられた。修正 32 週での不鮮明化については晩期循環不全、抗菌薬使用期間があげられた（下表）。修正 30 週での不鮮明化に与える臨床因子の同定はできなかった。多変量解析では有意な臨床因子の同定はできなかった。

34 週で残存

	係数	オッズ比	95%信頼区間	有意確率
ステロイド投与期間	-0.051	0.95	0.904-0.999	0.046
晩期循環不全	-2.256	0.077	0.901	0.041
抗菌薬使用日数	-0.172	0.842	0.725-0.978	0.025

34 週で不鮮明化

	係数	オッズ比	95%信頼区間	有意確率
ステロイド投与期間	0.051	1.052	1.001-1.106	0.046
晩期循環不全	2.565	13	1.109-152.351	0.041
抗菌薬使用日数	0.172	1.188	1.022-1.38	0.025

32 週で不鮮明化

	係数	オッズ比	95%信頼区間	有意確率
晩期循環不全	3.114	22.5	1.51-335.34	0.024
抗菌薬使用日数	0.168	1.183	1.001-1.397	0.048

サブプレート消失時期が修正 40 週における脳白質・皮質のスコアを予測するか検討するため、回帰分析を行った。MRI 画像における白質・皮質のスコアのそれぞれを従属変数にとり、独立変数をサブプレートゾーンの不鮮明化時期とした。サブプレート不鮮明化時期は修正 30・32・34 週での不鮮明化および 34 週時点で残存の 4 群からなり、30 週での不鮮明化を参照とした。白質・皮質のいずれにおいても、サブプレート不鮮明化時期が 30 週である場合と比べて、以降の週数で消失あるいは残存する場合は MRI の画像判定によるスコアが低下する傾向にあった（下表）。

サブプレート不鮮明化時期が MRI 白質スコアリングに与える影響

	係数	標準誤差	有意確率
(定数)	12.000	1.227	<0.01
修正 32 週に不鮮明化	-5.000	1.417	0.002
修正 34 週に不鮮明化	-5.250	1.372	0.001
修正 34 週に残存	-5.214	1.270	0.001

サブプレート不鮮明化時期が MRI 白質スコアリングに与える影響

	係数	標準誤差	有意確率
--	----	------	------

(定数)	8.000	1.061	<0.01
修正 32 週に不鮮明化	-2.667	1.225	0.043
修正 34 週に不鮮明化	-3.250	1.187	0.013
修正 34 週に残存	-3.714	1.099	0.003

本研究での Limitation として欠損値のため症例数が少ないことがあげられるが、サブプレートゾーンの消失・不鮮明化時期にはステロイド投与期間や晩期循環不全の有無、細菌感染のコントロール不良が関与する可能性があり、サブプレートゾーンの不鮮明化時期が神経学的予後に影響を与える可能性が示唆された。

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 1件）

1. 著者名 TeikoYoshizuka, Masahiro Knoshita, Sachiko Iwata, Kennosuke Tsuda, Takenori Kato, Mamoru Saikusa, Ryota Shindou, Naoko Hara, Eimei Harada, Sachio Takasima, Nobuyuki Takeshige, Shinji Saitoh, Yushiro Yamashita, Osuke Iwata	4. 巻 07 August
2. 論文標題 Estimation of elevated intracranial pressure in infants with hydrocephalus by using transcranial Doppler velocimetry with fontanel compression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SCIENTIFIC REPORTS	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-30274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------