

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：82729

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08247

研究課題名(和文) 新生児低酸素性虚血性脳症の発達予後予測マーカーの確立

研究課題名(英文) Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy

研究代表者

柴崎 淳 (SHIBASAKI, Jun)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター(臨床研究所)・臨床研究所・医長

研究者番号：30540471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は新生児の低酸素性虚血性脳症(HIE)でMRI・MRSを用いて測定されるバイオマーカーの経時的変化を測定し、その予後予測性を検討した。2009-2018年に当院NICUに入院したHIEを対象として、生後18ヶ月、6歳時に発達評価を行い、ADC値と脳内代謝物濃度を解析した。生後2週間を通じて、視床・基底核のNAA濃度は最も正確な予測因子だった。ADC値、乳酸、および乳酸/NAA比も生後24-96時間では有用だったが、生後1-2週ではNAAのみが高い予測価値を保っており、他のバイオマーカーの予後予測性は低くなっていた。就学時の神経学的予後として約90例データを得た。今後、解析予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児低酸素性虚血性脳症は神経学的後遺症の主要な原因の一つである。MRIやMRSを用いた定量的で正確な予後予測マーカーとして広く利用可能になると、臨床と研究の両面で重要な利点がある。臨床的には、治療やリハビリテーションの目標設定を家族と共有し、子どもと家族の将来の生活に関する客観的な情報を提供することが出来る。研究的には、神経保護治療の開発に貢献し、新生児HIEの神経学的発達予後の改善に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to measure the time course changes in biomarkers measured by MRI and MRS in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and to evaluate their prognostic value. Neonates with HIE admitted to our NICU between 2009 and 2018 were included in the study. Neurodevelopmental assessments were conducted at 18-22 months and 6 years of age, and the ADC values and brain metabolite concentrations were analyzed. Throughout the first two weeks, the concentration of NAA in the thalamus and basal ganglia was the most accurate predictor of prognosis. ADC values, lactate, and the lactate/NAA ratio were also useful predictors within 24-96 hours after birth, but during the first two weeks, only NAA retained a high predictive value, while the prognostic value of other biomarkers decreased. Data on the neurological prognosis at school age have been obtained from approximately 90 cases. Further analysis and reporting of these data are planned.

研究分野：周産期医学

キーワード：低酸素性虚血性脳症 新生児脳症 新生児仮死 MRスペクトロスコピー MRI 見かけの拡散係数 発達予後

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児の低酸素性虚血性脳症 (HIE) は、分娩前後の胎盤や臍帯のトラブルなどにより、新生児の脳への酸素供給や血流が滞ることによって引き起こされる脳障害である。低酸素性虚血性脳症 (HIE) は軽症・中等症・重症の重症度に分類されるが、軽症まで含めると先進国において 1000 出生あたり 1.6 例の HIE が発生するとされている。^①日本では周産期専門医教育施設に登録された限りでも 1000 出生あたり 0.34 例の中等症以上の HIE の発生があったと報告されている。^②中等症以上の HIE に対する低体温療法が死亡と神経学的後遺症の発生割合を低下させることがメタ解析で示されている (リスク比 0.75 [95%信頼区間 0.68-0.83]) が、低体温療法を実施した場合でも中等症以上の新生児 HIE の 40~50% に死亡または重篤な神経学的後遺症が残る。^③出生時に発症する脳疾患の中では、運動発達障害、知的障害、発達障害、てんかんなどの神経学的後遺症の原因として最も頻度が高い疾患の一つである。

将来の発達予後を生後早期に評価できる客観的かつ実用的な新生児 HIE の予後予測マーカーの確立は日常臨床と新しい脳保護療法の研究のために重要な課題である。正確な予後予測は診療だけでなく、児と家族の生活の目標設定に必須である。また、低体温療法を実施しても予後不良な症例が多いため、新生児 HIE の発達予後を改善する神経保護療法の開発に注目が集まっている。しかし、新規治療の臨床試験における効果評価には、治療効果について十分な検出力を持つ臨床試験のサンプルサイズが大きいこと、転帰に対する適切な評価には長期の追跡調査が必要であることなどの困難がある。脳受傷の重症度を正確に示す MR バイオマーカーは、このような困難を克服する可能性を持っている。多施設で使用できる客観的な予後予測マーカーを確立できれば、上記の臨床的および研究的な課題に対して重要な寄与ができる。

新生児 HIE の発達予後を予測するバイオマーカーとして脳 MRI での画像評価が有用である。しかし、新生児の脳 MRI 読影には経験と技能が必要であり、評価も主観的になりやすく標準化が難しい。一方、拡散強調画像で得られる見かけの拡散係数 (ADC 値) やプロトン MR スペクトロスコピー (MRS) で得られる脳内代謝物濃度は定量的であるため、脳 MRI 画像の読影よりも標準化された予後予測マーカーとなりえる。^{④⑤}

ただし、ADC 値や脳内代謝物濃度では、以下の点が明らかになっていない。

- (1) ADC 値と脳内代謝物濃度が脳受傷後にどのように経時的に変化し、その変化がどのように発達予後予測に影響するか？
- (2) 乳児期・幼児期早期だけでなく、就学前後の予後予測にも有用か？

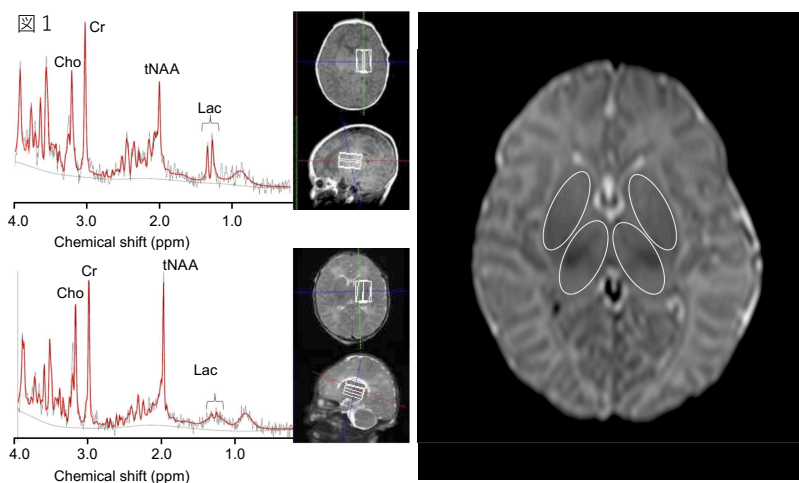
2. 研究の目的

- (1) 新生児 HIE で ADC 値と脳内代謝物濃度の変化を経時的に測定し、受傷後のこれらのマーカーの経時的な変化による予後予測性への影響を検討することで、適切な検査時期を明らかにする。
- (2) ADC 値と脳内代謝物濃度が、乳児～幼児期早期だけでなく、就学時の神経学的予後の予測マーカーとしても有用かどうかを検討する。

3. 研究の方法

対象：妊娠 36 週以上で出生、2009 年 11 月～2018 年 6 月に神奈川県立こども医療センターの NICU に入院した HIE のうち、生後 2 週間以内に脳 MRI/MRS 検査を実施した新生児 HIE を対象とする。

神経発達の評価：生存した児に対して当院の臨床心理士が生後 18~22 ヶ月および 3 歳時に新版 K 式発達検査、6 歳時に WISC-IV と Vineland-II により発達評価を行う。申請者が 18~22 か月、3 歳、6 歳で運動機能、失明、てんかん、難聴を評価する。18 ヶ月の神経発達障害は、脳性麻痺、発達指数スコア 70 未満、盲、難聴、またはてんかんと定義する。6 歳の神経発達障害は脳性麻痺、WISC-IV による知能指数 85 未満、Vineland-II による不適応行動、盲、難聴、またはてんかんと定義する。有害転帰は死亡または神経発達障害を伴う生存として定義する。



MRI/MRS (図1) :
 3T、拡散強調画像は
 TR/TE=5900-
 8500/118-135ms, b 値
 =0, 1500, 2500s/mm² で
 測定。MRS はシングル
 ボクセル法で TR/TE、
 5000/30ms で測定す
 る。Region-of-
 interests を深部灰白
 質に配置し記録す
 る。MRS データはNア
 セチルアスパラギン
 酸 (tNAA)、コリ
 ン、クレアチン、乳
 酸の絶対値濃度を

LCModel ソフトウェアにより測定する。

統計：生後 18 ヶ月、6 歳の神経学的予後を予測する ADC 値と各代謝物濃度のカットオフ値と検出力を、生後 24-96 時間と生後 1-2 週間のそれぞれで、ロジスティック回帰を使用して分析する。データの経時的変化についても分析する。

4. 研究成果

(1) 新生児 HIE における ADC 値と脳内代謝物濃度の経時的な変化とそれぞれの因子の発達予後予測性の変化

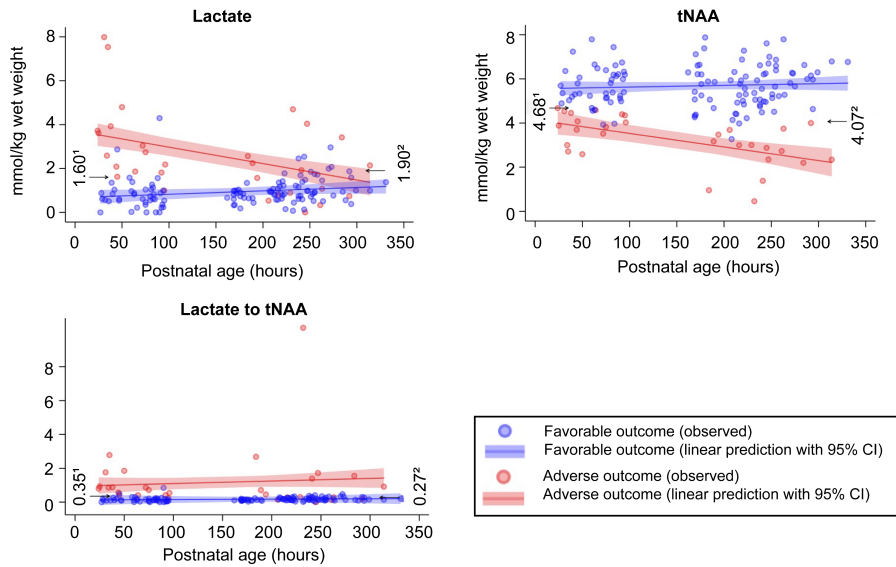
方法：低体温療法を受けた新生児脳症の 98 人の新生児 (妊娠 36-41 週) が対象となった。出生後 24-96 時間 (n = 56) および 7-14 日 (n = 92) に拡散強調画像 (DWI) および MRS を行い、視床・基底核の ADC 値、tNAA、乳酸、コリン、乳酸/tNAA 比を測定した。生後 2 週間を通じて、視床・基底核の tNAA 濃度は最も正確な予測因子だった。ADC 値、乳酸、および乳酸/tNAA 比も生後 24-96 時間では有用だった。しかし、生後 1-2 週では、tNAA のみが高い予測価値を保持しており、他のバイオマーカーの予後予測性は低くなっていた (表 1。図 2)。

表 1 測定期間ごとに層別化された見かけの拡散係数 (ADC) 値および脳内代謝物濃度、それらによる予後予測の感度、特異度、およびカットオフ値

	予後良好 /不良	AUC (95% CI)	Bonferroni p 値	Optimal cut-off	感度	特異度
生後 24-96 時間	n					
ADC in the thalamus	41 / 14	0.90 (0.64, 0.98)	1.00	0.92	0.93	0.83
tNAA	41 / 15	0.97 (0.89, 1.00)	reference	4.68	1.00	0.90
Lac	41 / 15	0.95 (0.86, 0.99)	1.00	1.60	0.93	0.95
Lac/tNAA	41 / 15	0.97 (0.90, 0.99)	1.00	0.35	0.93	0.95

生後 1-2 週						
ADC in the thalamus	69 / 14	0.61 (0.35, 0.82)	0.01	1.12	0.50	0.97
tNAA	76 / 15	1.00 (0.97, 1.00)	reference	4.07	1.00	0.97
Lac	76 / 15	0.67 (0.44, 0.84)	0.01	1.90	0.47	0.93
Lac/tNAA	76 / 15	0.80 (0.56, 0.93)	0.22	0.27	0.73	0.83

図 2



上記につき [Shibasaki J, et al: J Pediatr. 239:101-9 e4, 2021] ⑥として報告した。

(2) 就学時の神経学的予後の予測マーカーとしての検討
 現在までに妊娠 36~41 週で出生した約 90 例の新生児脳症について MRI/MRS データと 6 歳時の発達予後データを得た。今後、上記の方法に従って解析し、報告する予定である。

引用文献

- ① L'Abée C, de Vries LS, van der Grond J, Groenendaal F. Early diffusion-weighted MRI and 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy in asphyxiated full-term neonates. Biol Neonate. 2005;88(4):306-12.
- ② Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. Pediatr Int. 2014;56(2):215-21.

- ③ Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD003311.
- ④ Alderliesten T, de Vries LS, Staats L, van Haastert IC, Weeke L, Benders MJ, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(2):F147-F52.
- ⑤ Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):35-45.
- ⑥ Shibasaki J, Niwa T, Piedvache A, Tomiyasu M, Morisaki N, Fujii Y, et al. Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2021;239:101-9 e4.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsuda K, Shibasaki J, Takeuchi A, Mukai T, Sugiyama Y, Isayama T, Ioroi T, Takahashi A, Yutaka N, Iwata O; Baby Cooling Registry of Japan.	4. 巻 112(4)
2. 論文標題 Prolonged requirements for mechanical ventilation and tube feeding support predicted 18-month outcomes for neonatal encephalopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Paediatr .	6. 最初と最後の頁 734-741
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/apa.16687.	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 -
1. 著者名 Aoki H, Shibasaki J, Tsuda K, Yamamoto K, Takeuchi A, Sugiyama Y, Isayama T, Mukai T, Ioroi T, Yutaka N, Takahashi A, Tokuhisa T, Nabetani M, Iwata O; Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team.	4. 巻 93(4)
2. 論文標題 Predictive value of the Thompson score for short-term adverse outcomes in neonatal encephalopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatr Res .	6. 最初と最後の頁 1057-1063
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41390-022-02212-7.	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 -
1. 著者名 Tsuda K, Shibasaki J, Isayama T, Takeuchi A, Mukai T, Sugiyama Y, Ioroi T, Takahashi A, Yutaka N, Iwata S, Nabetani M, Iwata O.	4. 巻 13;12(1)
2. 論文標題 Three-year outcome following neonatal encephalopathy in a high-survival cohort.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7945
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-12091-x.	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 -
1. 著者名 Tsuda Kennosuke, the Baby Cooling Registry of Japan, Shibasaki Jun, Isayama Tetsuya, Takeuchi Akihito, Mukai Takeo, Ioroi Tomoaki, Takahashi Akihito, Sano Hiroyuki, Yutaka Nanae, Iwata Sachiko, Nabetani Makoto, Sobajima Hisanori, Hosono Shigeharu, Tamura Masanori, Iwata Osuke	4. 巻 91
2. 論文標題 Body temperature, heart rate and long-term outcome of cooled infants: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 921-928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41390-021-01502-w	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 -

1. 著者名 Shibasaki Jun, Niwa Tetsu, Piedvache Aurelie, Tomiyasu Moyoko, Morisaki Naho, Fujii Yuta, Toyoshima Katsuaki, Aida Noriko	4. 巻 239
2. 論文標題 Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 101 ~ 109.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2021.08.011	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 -

1. 著者名 Tomiyasu Moyoko, Shibasaki Jun, Kawaguchi Hiroshi, Enokizono Mikako, Toyoshima Katsuaki, Obata Takayuki, Aida Noriko	4. 巻 91
2. 論文標題 Altered brain metabolite concentration and delayed neurodevelopment in preterm neonates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 197 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01398-6	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4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shibasaki J, Aoki H, Tsuda K, Yamamoto K, Takeuchi A, Sugiyama Y, Isayama T, Mukai T, Irooi T, Yutaka N, Takahashi A, Tokuhisa T, Nabetani M, Iwata O; Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team
2. 発表標題 Predictive value of the Thompson score for short-term adverse outcomes in neonatal encephalopathy
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting (PAS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴崎 淳
2. 発表標題 新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法
3. 学会等名 日本脳低温療法・体温管理学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴崎 淳
2. 発表標題 新生児低酸素性虚血性脳症の最前線-長期発達予後
3. 学会等名 小児神経学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jun Shibasaki
2. 発表標題 Changes in Apparent Diffusion Coefficient Values and Brain Metabolite Levels after Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies (PAS) Meeting 2020（国際学会）
4. 発表年 2020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
研究分担者	富安 もよこ (TOMIYASU Moyoko) (10443079)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・主幹研究員 (82502)	
研究分担者	相田 典子 (AIDA Noriko) (20586292)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター（臨床研究所）・臨床研究所・部長 (82729)	
研究分担者	丹羽 徹 (NIWA Tetsu) (60315801)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	森崎 菜穂 (MORISAKI Naho) (90721796)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・社会医学研究部・部長 (82612)	
研究分担者	オーレリー ピエバーシュ (PIEDVACHE Aurelie) (50837606)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・社会医学研究部・(非)研究員 (82612)	

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