

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591513

研究課題名(和文) 7T超高解像度MRSを用いた早産児における微細大脳皮質障害の無侵襲評価法の確立

研究課題名(英文) Neuronal metabolic changes in preterm infants assessed using multi-voxel proton magnetic resonance spectroscopy

研究代表者

赤坂 真奈美 (AKASAKA, MANAMI)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：00405797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：磁気共鳴分光法を、早産・低出生体重児に生後1年まで3か月ごとに行い、正常発達群と発達遅滞群の脳内生化学的変化の差異を明らかにすることを目的とした。17例の内訳は在胎平均週数 $29 \pm 2$ 週、出生体重 $1,108 \pm 389$ gであった。前頭葉(FL: frontal lobe)と基底核+視床(BG+Th: basal ganglia+thalamus)で、n-acetylaspartate(NAA)/Creatine(Cr)、choline/Cr、myoinositol/Crについて評価した。発達指数<70の児は、BG+Thにおいて生後6か月以降のNAA/Crが有意に低値であり予後予測に有用である。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to reveal the difference of brain metabolic change using MRS with in the first year of life between normal development and psychomotor retardation in preterm and low birth weight infants. We enrolled 17 infants who were born at 29 weeks gestation weighing 1,108g. They underwent MRS at 39-46 postconceptional weeks(PCW), 47-60PCW, 75-89PCW, and 90-104PCW. MRS was performed through the frontal lobe(FL) and the basal ganglia and thalamus(BG+Th). N-acetylaspartate(NAA)/creatine(Cr), choline/Cr and myoinositol(Ins)/Cr were determined. Thirteen infants had normal DQ and MRI were formed the control group. Four infants had abnormality on MRI were classified as test subjects. The NAA/Cr in the BG+Th of two test subjects who were developmental delay was below -2SD of the mean of the controls from 61-74PCW and Ins/Cr was above +2SD at 90-104PCW.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学小児科学

キーワード：超高磁場装置 磁気共鳴分光法 早産児 GABA 発達障害

1. 研究開始当初の背景

早産・低出生体重児の割合は年々増加傾向にあり、生存率は向上している。しかし、脳性麻痺の主原因である上衣下出血 (SEH:subependymal hemorrhage)や脳室周囲白質軟化症 (PVL:periventricular leukomalasia) などの合併症が起こりやすく、神経学的後遺症を残しやすいことが知られている。その初期診断は、脳エコーが第一選択である。ベツトサイドで繰り返し行える利点がある一方で、エコー検査からその後の発達予後や重症度を予測することには限界がある。近年小児においても拡散テンソル画像や磁気共鳴分光法 (MRS:magnetic resonance spectroscopy) などの脳画像の進歩は著しく、発達予後予測に有用な情報が得られる可能性があるが、早産児における有用性はまだ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究は、早産・低出生体重児を、3か月ごとに1歳まで、前方視的かつ経時的に<sup>1</sup>H-MRSを施行し、正常発達群と発達遅滞群の脳内生化学的变化の差異を比較検討することで、発達予後予測に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った。2011年5~10月に岩手医大で出生し、当院新生児集中治療室 (NICU:neonatal intensive care unit)に入院した早産・低出生体重児 (在胎34週未満かつ出生体重2,000g未満)は29例であった。当院NICUでは、早産・低出生体重児は退院時 (予定日相当)に全例頭部MRIを施行するが、その際に<sup>1</sup>H-MRSを追加することの同意を得られたのは21例 (72%)であった。4例は

児の大奇形、母体重症腎疾患などのため除外し、17例がエントリーされた。17例の在胎平均週数は29±2週、出生体重は1,108±389gであった。<sup>1</sup>H-MRS検査および神経学的評価は受胎後週数 (PCW:post conceptional weeks)の、39-46 PCW、47-60 PCW、61-74 PCW、75-89 PCW、90-104 PCWに行った。頭部エコーおよびMRIに異常がなく、すべての評価時期の遠城寺式乳幼児発達検査で発達指数 (DQ:developmental quotient)が70以上で、神経学的にも異常のない13例を正常コントロール群とした。MRIに異常のあった4例を対象群とした。MRI異常の内訳は、PVLが2例、SEHが1例、両方の合併が1例であった。在胎週数、出生体重、APGARスコア (1分値、5分値)、90-104 PCW時のDQについて、コントロール群と対象群で比較したところ、対象群のDQのみが有意に低値であったが、その他の項目は両群間で有意差はなかった (表1)。対象4例の詳細を表2に示す。

	コントロール群 (n=13)	対象群 (n=4)	p-value
性別 (男, 女)	9, 4	0, 4	
在胎週数 (weeks)	29 ± 2	28 ± 1	0.38
出生体重 (g)	1,200 ± 382	807 ± 255	0.08
Apgar 1分値	5.2 ± 2.0	4.8 ± 1.3	0.67
Apgar 5分値	7.5 ± 2.0	8.0 ± 0.8	0.65
DQ	96 ± 7	70 ± 12	<0.01
MRI	正常	PVL2, SEH1, PVL+SEH1	

表1. 症例要約

	出生 体重 (g)	在胎 週数 (w)	DQ	MRI	予後
Case 1	1,174	27	60	PVL+ SEH	痙性 四肢麻痺
Case 2	628	27	62	PVL	痙性 四肢麻痺
Case 3	638	29	75	PVL	軽度痙性 対麻痺
Case 4	788	28	85	SEH	正常

表 2. 対象の詳細

(2)装置は日立メディコ社 Echolon Vega 1.5 Tを用いた。全撮像時間は4分3秒、マルチボクセルMRS法を用い、前頭葉(FL:frontal lobe)と基底核+視床(BG+Th:basal ganglia+thalamus)の軸位断で評価した(図1)。得られたデータのうちFL、BG+Thの左右平均値を、n-acetylaspartate(NAA)/Creatine(Cr)、choline(Cho)/Cr、myoinositol(Ins)/Crについて経時的に変化を求めた(図2)。

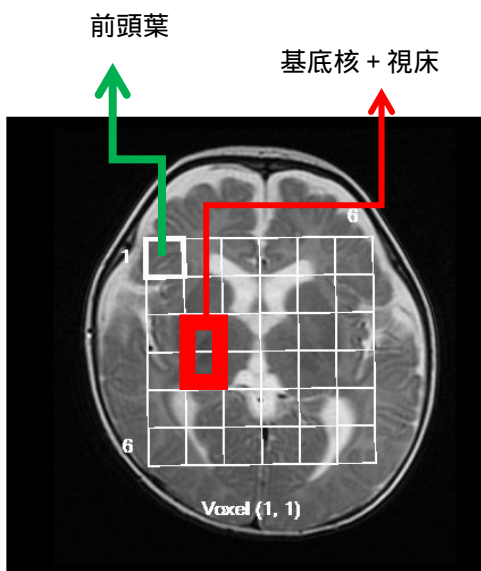


図 1 関心領域

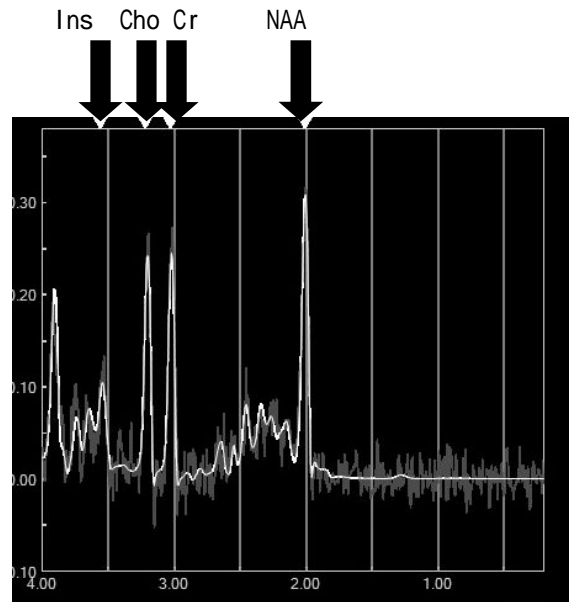


図 2 Chemical shift imaging

#### 4. 研究成果

(1)統計解析はSPSSを用いた。対象群のNAA/Cr、Cho/Cr、Ins/Crについては、正常コントロール群の平均値から $\pm 2SD$ を超えたものを、2群間については $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(2)正常コントロール群の、FLとBG+Thの脳内代謝物質の左右平均値の経時的变化を示す。FLのNAA/Crは、 $1.01 \pm 0.18$  (39-46 PCW)、 $1.19 \pm 0.07$  (47-60 PCW)、 $1.30 \pm 0.12$  (61-74 PCW)、 $1.39 \pm 0.12$  (75-89 PCW)、 $1.37 \pm 0.13$  (90-104 PCW)であった。BG+ThのNAA/Crは $0.99 \pm 0.11$  (39-46 PCW)、 $1.23 \pm 0.08$  (47-60 PCW)、 $1.35 \pm 0.08$  (61-74 PCW)、 $1.39 \pm 0.08$  (75-89 PCW)、 $1.43 \pm 0.07$  (90-104 PCW)であった。FLとBG+Thの両領域で39-46 PCW以降有意に上昇することが分かった( $p < 0.05$ )。FLのCho/Crは、 $0.52 \pm 0.09$  (39-46 PCW)、 $0.41 \pm 0.04$  (47-60 PCW)、 $0.39 \pm 0.05$  (61-74 PCW)、 $0.37 \pm 0.03$  (75-89 PCW)、 $0.35 \pm 0.04$  (90-104 PCW)であった。BG+ThのCho/Crは、 $0.43 \pm 0.05$  (39-46 PCW)、 $0.36 \pm 0.05$  (47-60 PCW)、 $0.34$

$\pm 0.03$ (61-74 PCW)、 $0.31 \pm 0.02$ (75-89 PCW)、 $0.31 \pm 0.03$ (90-104 PCW)であった。FL と BG+Th の両領域で Cho/Cr は 39-46 PCW 以降有意に減少することが分かった ( $p < 0.05$ )。FL の Ins/Cr は、 $1.65 \pm 0.34$ (39-46 PCW)、 $1.01 \pm 0.31$ (47-60 PCW)、 $0.91 \pm 0.20$ (61-74 PCW)、 $1.04 \pm 0.14$ (75-89 PCW)、 $0.89 \pm 0.16$ (90-104 PCW)であった。BG+Th の Ins/Cr は  $0.97 \pm 0.11$ (39-46 PCW)、 $0.71 \pm 0.20$ (47-60 PCW)、 $0.64 \pm 0.16$ (61-74 PCW)、 $0.57 \pm 0.12$ (75-89 PCW)、 $0.52 \pm 0.08$ (90-104 PCW)であった。FL と BG+Th の両領域で Ins/Cr は 39-46 PCW 以降有意に減少することが分かった ( $p < 0.05$ )。これを早産低出生体重児の基準値とし、対象群と比較検討した。

(3) 対象 4 例のうち、2 例(case1, 2) は DQ 70 未満の発達遅滞、残る 2 例 (case3, 4) は MRI 異常があるが DQ 70 以上の発達であった。FL においては対象群の NAA/Cr はすべての評価時期において、基準値  $\pm 2.0$  SD 以内であった。しかし BG+Th の NAA/Cr は、DQ70 未満の発達遅滞群 2 例では、予定日相当の時期には基準値と差がなかったが、61-74 PCW 以降には 2 例ともに基準値の  $-2.0$  SD 未満の値を示した。Cho/Cr は、case2 の FL において 47-60 PCW で  $2.0$  SD であったが、その他は、BG+Th も含めてすべて基準値  $\pm 2.0$  SD 内であった。FL の Ins/Cr はすべて基準値  $\pm 2.0$  SD 内であった。しかし BG+Th において、MRI 異常のある case1 の 39-46 PCW で基準値  $+2.0$  SD 以上、case2 と 4 の 90-104 PCW で  $+2.0$  SD 以上と高値であった。

(4) 結論：NAA は、小児においては髄鞘化に関連して上昇する神経細胞の活動性のマ-

ーカーとされる。早産児における MRS の報告は散見されるが、新生児期の NAA/Cr はその後の発達予後を予測できないと報告されている。我々の検討でも両群で 39-46 PCW の NAA/Cr に差はなかった。しかし 61-74 PCW 以降に施行した MRS では、対象群の中でも発達遅滞の 2 例のみが、基準値の  $-2$ SD 未満であったのに対し、MRI 異常があるにもかかわらず DQ が 70 以上であった 2 症例では、正常コントロール群と同程度の上昇を示した。この結果、61-74 PCW 以降の継時的な MRS による NAA/Cr は発達予後予測に役立つ可能性が示唆された。またこのような差異は FL では認められず、BG+Th で明らかであった。新生児の脳の成熟は FL より BG+Th で早いことが知られており、このことが関係している可能性がある。また MRI 異常のある児の Ins/Cr は高値が継続していた。Ins は、グリオーシスを反映するためと考えられた。早産低出生体重児の発達予後を予測するためには、MRS の検査施行時期を修正 6 か月以降に行い、撮像部位を基底核 + 視床に設定することが重要な因子であった。MRS は頭部の被ばくもなく、短時間に全例で安全に検査を施行することが可能であった。

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 0 件 )

[ 学会発表 ] ( 計 5 件 )

曾我菜海、赤坂真奈美、亀井淳他 : 1.5Tesla MRS による早産・低出生体重児の脳代謝 : 基準値の設定、第 57 回未熟児新生児学会、2012 年 11 月 25 ~ 27 日、熊本

赤坂真奈美、亀井淳他 : 1.5Tesla MRS によ

る早産・低出生体重児の脳代謝：MRI で形態異常のある4例、第57回未熟児新生児学会、2012年11月25～27日、熊本

Nami Soga, Manami Akasaka, Kamei Atsushi et al: The metabolic change of 1H-MR spectroscopy in preterm low birth weight infants: reference range of normal control: 9<sup>th</sup> Asian society for pediatric research: 8-13/May/2013: Borneo conventional center in Sawarak

Manami Akasaka, Kamei Atsushi, et al: The metabolic change of 1H-MR spectroscopy in preterm low birth weight infants: Five cases with brain injury: 9<sup>th</sup> Asian society for pediatric research: 8-13/May/2013: Borneo conventional center in Sawarak

Manami Akasaka, Atsushi Kamei, et al: Neuronal metabolic change in preterm infants associated multi-voxel proton magnetic resonance spectroscopy: Pediatric academic society and Asian society for pediatric research: 3-6/May/2014: Vancouver in Canada  
〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤坂 真奈美 (AKASAKA, Manami)  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号：00405797

(2) 研究分担者

亀井 淳 (KAMEI, atsushi)  
岩手医科大学・医学部・講師  
研究者番号：70275551

佐々木 真理 (SASAKI, makoto)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：80205864

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：