

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 24 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591605

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像を用いた早産児の発達予後の評価

研究課題名(英文) The assessment of the developmental prognosis of preterm infants by using diffusion tensor imaging

研究代表者

森本 昌史 (MORIMOTO, Masafumi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10285265

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)：脳室内出血(IVH)がある早産児の白質の評価を拡散強調画像(DTI)によって評価した。在胎30週未満の早産児の修正満期のDTIからトラクトグラフィーによる白質路の描出を行った。それぞれの白質路について見かけの拡散係数(ADC)、拡散異方性(FA)を算出した。上小脳脚において軽微なIVHのある例では、ない例に比較して有意に低いFAを示した。特に在胎週数がより早期な群(在胎26週未満)においては、軽微なIVHのある例では、ない例に比較してより影響が強いことがわかった。以上のことから、軽微なIVHは、特により在胎週数の若い早産児において影響を与えると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the cerebellar and cerebral white matter (WM) of preterm infants with low-grade intraventricular hemorrhage (IVH) by diffusion tensor imaging (DTI). Using DTI tractography performed at term-equivalent age, we analyzed 42 infants who were born less than 30 weeks gestational age (GA) at birth (22 with low-grade IVH, 20 without). These infants were divided into two birth groups depending on GA, and we then compared the presence and absence of IVH in each group. Fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) at the superior cerebellar peduncle (SCP), middle cerebellar peduncle (MCP), motor tract, and sensory tract were measured. In the SCP, preterm born infants with IVH had lower FA values compared with infants without IVH. In particular, younger preterm birth with IVH had lower FA values in the SCP and motor tract, and higher ADC values in the MCP.

研究分野：小児神経学

キーワード：頭部MRI 拡散強調画像 新生児

1. 研究開始当初の背景

近年の新生児医学の進歩によって、早産児の死亡率は低下傾向にある^{1,2}。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^{3,4}。頭部MRIは日常臨床において有用な情報をもたらす検査で新生児領域では、脳室周囲白質軟化症(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、現在多くの施設で新生児集中治療室(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がある。ましてや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拡散強調画像(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)や見かけの拡散係数、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細な変化、障害を定量的に評価することができる手法である。今回の研究ではDTIとそれにより白質路を描出させるトラクトグラフィ法を用いて各白質路を描出し、それぞれの白質路の成熟度や障害の程度を定量的に評価することが可能である拡散パラメーターを測定する。DTIによるこれらの拡散パラメーターは、従来のMRI画像では所見として明らかとならない程度の障害や髄鞘化の程度などをより詳細に評価できると考えられている。これまでDTIで運動路(内包後脚など)、感覚路の拡散パラメーターを評価し、脳性麻痺との関連性を示した研究が散見される⁵。しかし、修正40週前後といった早期にトラクトグラフィ法で運動路、小脳脚といった白質路を描出し、その白質路の拡散パラメーターを測定し、その計測値を評価した研究は少ない。

2. 研究の目的

脳出内出血(IVH)は早産児に最もよくみられる脳障害の一つであり⁶、脳性麻痺、認知障害やその他の運動障害等、神経発達における種々の障害への影響する因子として知られている^{7,8}。また、早産であることは未熟な小脳にも影響があり、小脳の体積が減少すること⁹、更には、IVHが画像検査において小脳の体積を減少させることが報告されている¹⁰。また小脳の体積減少は早産児の神経学的予後に影響するとの報告がある^{11,12}。

小脳の発達は、在胎20週から40週にかけて非常に加速され、特に小脳皮質においてより顕著である^{13,14}。この間に起きたIVHは小脳表面にヘモジデリンの沈着をもたらし、これによって小脳皮質の形成が障害されると考えられている¹³。

重度のIVHは神経学的予後の悪化との関係が報告されているが^{15,16}、軽微なIVHについては、神経学的予後との関係については一定の見解は得られていない¹⁷。また、画像検査においても重度のIVHが中小脳脚の微細構造に影響するとの報告はあるが¹⁸、微細なIVHについての報告はこれまでなかった。

今回の研究では、早産児において微細なIVHが大脳や小脳の微細な構造にどのように影響するのかDTIのデータからトラクトグラフィ法を用いて検討した。

3. 研究の方法

本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得た。また、それぞれの患者の保護者から検査の同意を得た。

(1) 対象となる患者

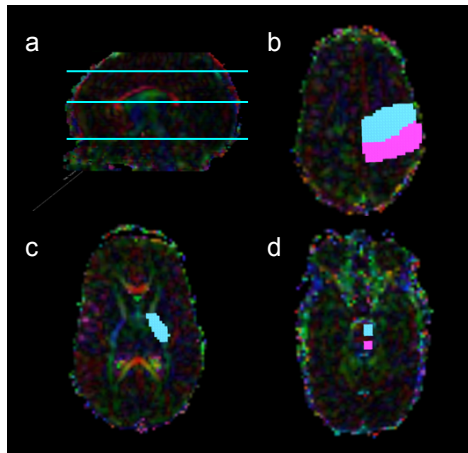
NICUに入院した早産児のうち、退院前の診断目的にルーチンで修正満期に相当する時期に頭部MRI検査を行った患者のうち、在胎30週以上の児、PVLなどの構造的な異常所見がある児、重度のIVH(Papileらの分類¹⁹のグレードIIIまたはIV)がある児、奇形症候群や脳奇形の診断がついた児、静止困難等で十分な画像所見が得られなかった児を除き、修正37から43週数齢で検査ができた42症例を対象とした。内訳は24症例が男、18症例が女であった。まず、微細なIVHがあるかどうかによりIVH群(IVH group)と非IVH群(no IVH group)に分けた。IVHの有無は生後10日以内に実施した頭部超音波検査により行い、グレードIとIIの区別はMRIでのT2*の画像で判定した。更に在胎週数から在胎26週未満群(group<26、男8、女10)と在胎26週以上群(group≥26、男15、女9)に分けた。臨床的な項目として気管内挿管の有無、挿管していた期間、動脈管開存症の有無、ステロイドの使用の有無も調べた。

(2) 画像解析

画像データはPhilips Medical Systems社の1.5-T Gyroscan Interaを使用して得た。DTIデータはオフラインのコンピューターに転送し、Philips Medical Systems社のソフトウェアPRIDEを使用し、定量的トラクトグラフィ法による解析を行った。運動路(motor)、知覚路(sensory)、上小脳脚(SCP)、中小脳脚(MCP)の4つの白質路についてトラクトグラフィ法による描出を行った。FAカラーマップ(図1、2)でそれぞれの白質路の解剖学的な目印に関心領域(ROI)を設定し、FA=0.12を閾値として白質路を描いた。それぞれの白質路についてADC、FAを算出し、左右の平均をその症例の測定値とした。

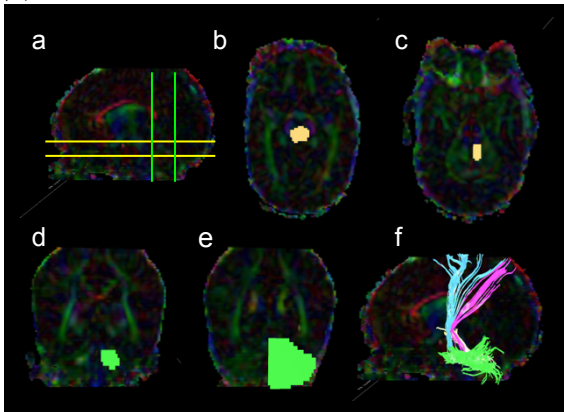
運動路は矢状断(図1a)のそれぞれ青い線での横断面(上からb, c, dに相当)の中心前回、内包後脚、橋(皮質脊髓路)にROIを設定した(図1b, c, dの青)。知覚路は中心後回、橋の内側毛帯にROIを設定した(図1b, dの赤)。

図 1



上小脳脚は上小脳脚交叉、歯状核に ROI を設定し(図 2b, c の黄)、中小脳脚は中小脳脚と同側の小脳半球に ROI を設定した(図 2d, e の緑)。

図 2



(3) 統計

IVH 群と非 IVH 群との ADC、FA について Welch' s t test を用いて比較した。p 値が 0.05 未満の場合、有意差があると判断した。

4. 研究成果

(1) 対象とした患者の特性

解析対象とした 42 症例のうち、IVH 群は 20 例、非 IVH 群は 22 例であった。これらの 2 群間で、性別、在胎週数、出生体重、出生時の頭囲、身長、アプガースコア、MRI 撮像時の修正週数に有意な差は認めなかった。しかしながら MRI 撮像時の頭囲は、IVH 群の方が、非 IVH 群に比較して有意に小さかった ($p=0.01$)。また、在胎 26 週未満群の中では、IVH 群と非 IVH 群との間で MRI 撮像時の体重、頭囲で有意な差がみられた ($p<0.05$) が、性別、在胎週数、出生体重、出生時の頭囲、身長、アプガースコア、MRI 撮像時の修正週数に有意な差は認めなかった。在胎 26 週以上群では、IVH 群と非 IVH 群との間でこれらのパラメーターに有意な差は認めなかった。しかしながら在胎 26 週以上群では、IVH 群と非 IVH 群との間で気管内挿管をしていた期間に有

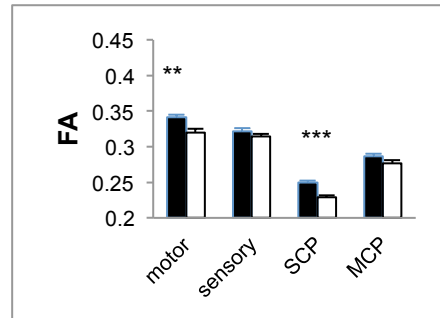
意差を認めた ($p<0.05$)。在胎 26 週未満群の中では、IVH 群と非 IVH 群との間でステロイドの中のヒドロコルチゾンの使用量において有意差がみられた ($p<0.05$)。

(2) 拡散パラメーターの解析結果

① 拡散異方性 (FA)

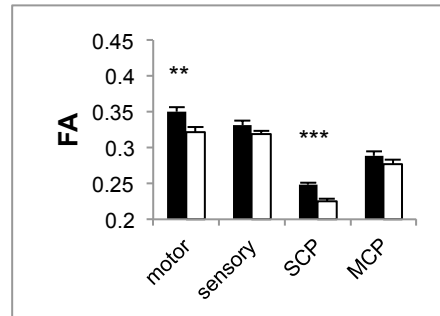
すべての対象患者において IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚 (SCP)、運動路 (motor) の FA が有意に低かった ($***p=0.00001$, $**p=0.002$)。中小脳脚 (MCP)、知覚路 (sensory) の FA には有意差はなかった(図 3)。

図 3



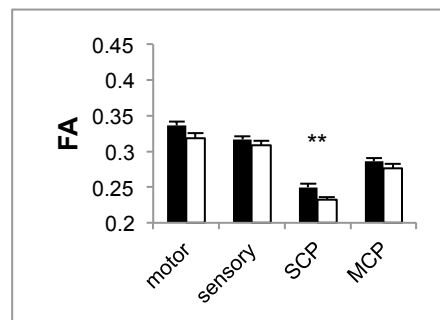
在胎 26 週未満群の中では、IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚 (SCP)、運動路 (motor) の FA が有意に低かった ($***p=0.00003$, $**p=0.005$)。中小脳脚 (MCP)、知覚路 (sensory) の FA には有意差はなかった(図 4)。

図 4



在胎 26 週以上群の中では、IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚 (SCP) の FA が有意に低かった ($**p=0.01$)。中小脳脚 (MCP)、運動路 (motor)、知覚路 (sensory) の FA には有意差はなかった (図 5)。

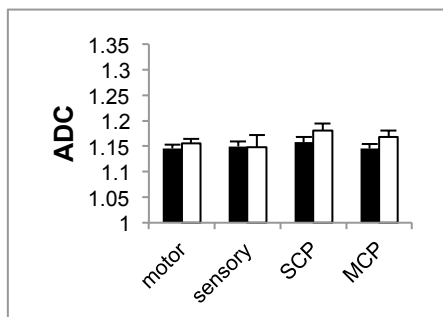
図 5



②みかけの拡散係数 (ADC)

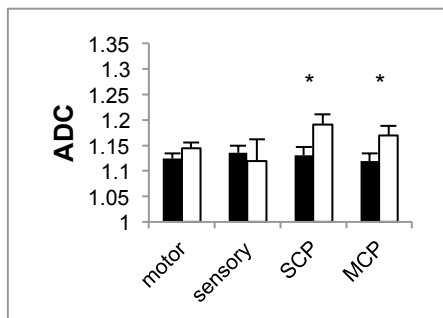
すべての対象患者において IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚(SCP)、中小脳脚(MCP)、運動路(motor)、知覚路(sensory)の ADC には有意差はなかった (図 6)。

図 6



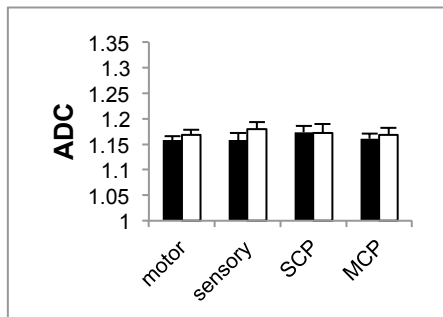
在胎 26 週未満群の中では、IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚(SCP)、中小脳脚(MCP)の ADC が有意に高かった (* $p=0.02$)。運動路(motor)、知覚路(sensory)の ADC には有意差はなかった (図 7)。

図 7



在胎 26 週以上群の中では、IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚(SCP)、中小脳脚(MCP)、運動路(motor)、知覚路(sensory)の ADC には有意差はなかった (図 8)。

図 8



今回の研究の主要な所見の一つは、軽微な IVH は早産児において小脳白質と運動路の微細構造を障害すること、特に上小脳脚は在胎 26 週未満群と在胎 26 週以上群の両方の群で IVH 群は非 IVH 群に比較して有意に低い FA を示したことから最も脆弱な白質路と考えられた。白質を障害する主たる因子として脳室

内に漏出したヘモジデリンが大きな役割を果たしており²⁰、上小脳脚は今回検討した白質路の中では最も脳室近傍を走る白質路であり、ヘモジデリンによる影響を受けやすいと考えられた。

二つ目の所見として、在胎 26 週未満群の中では、IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚、運動路の FA が有意に低く、ADC においても上小脳脚、中小脳脚で IVH 群は有意に高く、在胎 26 週以上群の中では、IVH 群は非 IVH 群に比較して上小脳脚の FA が有意に低いのみで、他の白質路の FA や ADC には有意差はなかったことから、早産児の中でもより週数の早い児の白質路の方が IVH に対してより脆弱性が認められることを明らかにした。

以前の研究の大部分は軽微な IVH は早産児の神経学的予後に影響しないとされてきたが^{8,17}、軽微な IVH が神経学的予後に影響するという報告もある^{18,19}。従来の方法に比較してより白質の評価に鋭敏とされるトラクトグラフィ法を用いた今回の研究で軽微な IVH がより週数の早い早産児の拡散パラメータに明らかな変化をもたらすことが示され、今後それらと神経学的予後の相関を調べることによってこれらのパラメータが神経学的予後の予測に応用できることが期待できる。

<引用文献>

- Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I (2007) Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *The Lancet* 369 (9555):43-50. doi:10.1016/s0140-6736(07)60030-0
- Saigal S, Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371 (9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005) Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *The New England journal of medicine* 352 (1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa041367
- Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, Hascoet JM, Arnaud C, Roze JC, Truffert P, Larroque B, Kaminski M, Ancel PY (2013) Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PloS one* 8 (5):e62683. doi:10.1371/journal.pone.0062683
- Murakami A, Morimoto M, Yamada K, Kizu O, Nishimura A, Nishimura T, Sugimoto T (2008) Fiber-tracking techniques can predict the degree of neurologic

- impairment for periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 122 (3):500-506. doi:10.1542/peds.2007-2816
6. Volpe JJ (2008) *Neurology of the Newborn*, 5th edn. Elsevier Health Sciences, Philadelphia
7. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud JC, Andre M, Breart G, Kaminski M (2006) Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 117 (3):828-835. doi:10.1542/peds.2005-0091
8. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, Mayer DL, Feldman HA, Avery L, Benson CB, Stewart J, Ringer SA, Soul JS, Volpe JJ, du Plessis AJ (2007) Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 120 (4):785-792. doi:10.1542/peds.2007-0211
9. Limperopoulos C, Soul JS, Haidar H, Huppi PS, Bassan H, Warfield SK, Robertson RL, Moore M, Akins P, Volpe JJ, du Plessis AJ (2005) Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants. *Pediatrics* 116 (4):844-850. doi:10.1542/peds.2004-2282
10. Srinivasan L, Allsop J, Counsell SJ, Boardman JP, Edwards AD, Rutherford M (2006) Smaller cerebellar volumes in very preterm infants at term-equivalent age are associated with the presence of supratentorial lesions. *AJNR American journal of neuroradiology* 27 (3):573-579
11. Parker J, Mitchell A, Kalpakidou A, Walshe M, Jung HY, Nosarti C, Santosh P, Rifkin L, Wyatt J, Murray RM, Allin M (2008) Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents. *Brain : a journal of neurology* 131 (Pt 5):1344-1351. doi:10.1093/brain/awn062
12. Messerschmidt A, Fuiko R, Prayer D, Brugger PC, Boltshauser E, Zoder G, Sterniste W, Weber M, Birnbacher R (2008) Disrupted cerebellar development in preterm infants is associated with impaired neurodevelopmental outcome. *European journal of pediatrics* 167 (10):1141-1147. doi:10.1007/s00431-007-0647-0
13. Volpe JJ (2009) Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *Journal of child neurology* 24 (9):1085-1104. doi:10.1177/0883073809338067
14. Biran V, Verney C, Ferriero DM (2012) Perinatal cerebellar injury in human and animal models. *Neurology research international* 2012:858929. doi:10.1155/2012/858929
15. Neubauer AP, Voss W, Kattner E (2008) Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *European journal of pediatrics* 167 (1):87-95. doi:10.1007/s00431-007-0435-x
16. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert IL, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L (2008) Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. *The Journal of pediatrics* 152 (5):648-654. doi:10.1016/j.jpeds.2007.10.005
17. Merhar SL, Tabangin ME, Meinzen-Derr J, Schibler KR (2012) Grade and laterality of intraventricular haemorrhage to predict 18-22 month neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr* 101 (4):414-418. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02584.x
18. Tam EW, Miller SP, Studholme C, Chau V, Glidden D, Poskitt KJ, Ferriero DM, Barkovich AJ (2011) Differential effects of intraventricular hemorrhage and white matter injury on preterm cerebellar growth. *The Journal of pediatrics* 158 (3):366-371. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.005
19. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* 92 (4):529-534
20. Koeppen AH, Michael SC, Li D, Chen Z, Cusack MJ, Gibson WM, Petrocine SV, Qian J (2008) The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta neuropathologica* 116 (4):371-382. doi:10.1007/s00401-008-0421-z
21. Klebermass-Schrehof K, Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Rona Z, Pollak A, Weninger M (2012) Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 28 (12):2085-2092. doi:10.1007/s00381-012-1897-3
22. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M (2006) Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *The Journal of pediatrics* 149 (2):169-173. doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.002

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

①Morita T, Morimoto M, Yamada K, Hasegawa T, Morioka S, Kidowaki S, Moroto M, Yamashita S, Maeda H, Chiyonobu T, Tokuda S, Hosoi H. Low-grade intraventricular hemorrhage disrupts cerebellar white matter in preterm infants: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*. 57: 507-514. 2015

〔学会発表〕(計 3件)

①森田高史、木戸脇智志、長谷川龍志、森岡茂己、山下哲史、前田裕史、千代延友裕、徳田幸子、森本昌史、細井創. 脳室周囲白質軟化症における Tractography を用いた白質の評価 新生児期と1歳の比較. 第117回日本小児科学会学術集会. 2014年4月12日; 名古屋.

②森田高史、長谷川龍志、諸戸雅治、吉田路子、森岡茂己、千代延友裕、徳田幸子、西村陽、森本昌史. Tractography を用いた早産児の脳梁と発達予後との関係. 第55回日本小児神経学会学術集会. 2013年5月30日; 大分.

③森田高史、諸戸雅治、吉田路子、森岡茂己、長谷川龍志、千代延友裕、徳田幸子、西村陽、森本昌史、細井創. 脳室内出血を発症した早産児における拡散テンソル画像を用いた小脳の評価. 第116回日本小児科学会学術集会. 2013年4月19日; 広島.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本 昌史 (MORIMOTO, Masafumi)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 10285265