

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861245

研究課題名(和文) 妊娠高血圧時脳ネットワーク異常と麻酔：安静時機能的磁気共鳴画像法による新研究

研究課題名(英文) Abnormal functional connectivity in pre-eclampsia patients

## 研究代表者

直川 里香 (Nougawa, Rika)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30647558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：機能的MRIの解析を、妊娠高血圧症候群患者、正常妊婦を対象に行った。機能的MRIの解析には、前処理と機能的脳指標の計算が含まれた。これらは、専用のソフトウェア(MATLAB、SPM12)を用いて計算された。まず、妊娠高血圧症候群患者と正常妊婦との比較を行うことを目的に、2群間の比較を行った。しかし、多重比較補正を行う過程で、有意差を見出すことができなかった。次に、妊娠高血圧症候群患者を対象に、重症度と脳機能指標との間にどのような関係性があるか、相関性を計算した。血圧と脳機能指標との間に、有意な相関性を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：A clustering structure of nodes showing positive correlation between DC and systolic blood pressure in pre-eclamptic patients was observed in the left occipital lobe via thresholding whole-brain maps. Among these nodes one voxel on Brodmann area 19 survived family wise error correction and showed less paired nodes with significant connectivity in the bilateral parietal lobe of patients than healthy participants. In the longitudinal comparison, two of four patients with notably higher blood pressure during pregnancy represented significant decrease of DC in the interest voxels when their blood pressure normalized. The present study provides the first evidence of brain network centralities associated with pre-eclamptic hypertension. These central hubs are highly influential in topological interconnection between occipital and parietal cortex.

研究分野：機能的脳活動

キーワード：妊娠高血圧症候群 脳機能

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠中の脳出血は母体死亡原因の 30~40%にも及び、妊娠を契機に発症する高血圧は母体および胎児の生命予後を左右する重大な合併症である。とりわけ、蛋白尿を伴い妊娠中の高血圧が重症化した子癇前症 (pre-eclampsia) および全身性の痙攣発作を併発した子癇 (eclampsia) では、脳血管の自己調節能 (autoregulation) を超えた母体血圧の上昇が脳血管を物理的あるいは機能的に破綻させ、その結果脳出血や血管性脳浮腫 (vasogenic edema) を引き起こすと考えられている。このような妊娠高血圧症患者での脳内病態の発症機序を裏付ける根拠として、CT や MRI による画像所見が挙げられている。すなわち、後頭葉の皮質下白質および灰白質に可逆性の脳浮腫が出現することが指摘されており、RPLS (reversible posterior leucoencephalopathy syndrome) と呼ばれる。

この RPLS は子癇症例に高率にみられるが、その一方で剖検を行った重症例では出血を伴う脳梗塞像を認める症例も報告されており、臨床的な重症度と脳浮腫に代表される脳内の異常所見とは必ずしも相関関係を有しているわけではない。また、痙攣発作を呈した子癇患者が常に重篤な高血圧を伴うわけではなく子癇症例の約 20% は軽症の高血圧症例であることから、血圧の重症度と中枢神経症状との関係においても、お互いの因果関係を十分に説明できるほど妊娠高血圧症候群の病態について理解が進んでいるとは言い難い。さらには、眼華閃発、視力減退および複視などの眼症状、頭痛、不穏状態および腱反射亢進などの脳神経症状は、妊娠高血圧症例にみられ子癇の前駆症状として重要であるが、これら中枢神経症状の発症機序についても未だ不明な点が多い。

本研究では、妊娠高血圧症候群患者における子癇発作を含む中枢神経症状は、上記の脳血管性浮腫がその発症機序の中心ではなく、妊娠時の高血圧環境下において脳内の神経ネットワークに大域的な変化が起こることが、正常の脳神経機能に障害を及ぼしその結果妊娠高血圧症候群患者に特異的な中枢神経症状を引き起こされる要因であると仮定し、これについて検証したい。

### 2. 研究の目的

機能的核磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging; fMRI) から得られる BOLD (blood oxygenation level dependent) 信号は、脳局所の神経活動に直接的に呼応していると考えられており、BOLD 信号の時間的空間的变化をとらえれば様々な脳機能の局在を知ることができる。この場合、fMRI は多くは課題遂行型の実験において用いられ、脳の機能局在を明らかにする方法論として認知神経科学の飛躍的発展に貢献してきた。

本研究で行う安静時機能的 MRI は、課題な

どは一切行わずに閉眼安静状態での脳活動のみを記録する方法であり、近年盛んに行われるようになった脳機能解析法である。安静時の BOLD 信号のゆらぎに着目し、その低周波成分を解析することで脳領域間の活動の相関関係を機能的結合として示すことができる。安静時機能的 MRI による脳機能的結合の解析の結果、大域的脳ネットワークを同定することが可能になり、これまで統合失調症患者において特異的な機能的結合が報告されるなど臨床医学領域に新たな知見をもたらしている。本研究では、妊娠高血圧症候群患者を対象に安静時機能的 MRI を行い、妊娠高血圧および子癇に特異的な脳機能的結合を見出すことを目的とする新しい試みである。

### 3. 研究の方法

まずは対照群の fMRI の撮影に重点を置く。本年度は、主に健常女性ボランティア、合併症のない妊婦のボランティアを募集し、fMRI 撮影及びデータ解析を行う。fMRI 撮影は、和歌山南放射線科クリニックで行った。

合併症のない妊婦のボランティアは、和歌山県立医科大学付属病院に通院する健常妊婦を対象とする。外来通院時に担当医師の協力を得て、書面による同意を得る。

本研究は子癇と中枢神経との関係を調査することを目的としている。そのため、対照群とする健常妊婦の fMRI 撮影の時期は、一般的に子癇発作が出現する可能性のある妊娠 20 週以降を予定している。また、妊娠時特有の脳内ネットワークの変化について、子癇患者と健常妊婦との相違点を調査するために、子癇発作が正常に復するとされる出産後およそ 12 週間以降あとの fMRI 撮影も予定した。非健常妊婦の fMRI 撮影、そのデータ解析を行うことで、前年度に作成した対照群のデータとの比較が可能となる。和歌山県立医科大学付属病院にて治療中の妊娠高血圧症候群患者に対し、fMRI 撮影についての書面による同意を得た。当院には総合周産期母子医療センターが設置されており、合併症を有する妊婦が多く治療を受けている。

妊娠高血圧症候群の中で、まずは軽度の安静薬物療法のみで管理できている軽症症例を対象とする予定である。これら症例の担当医への協力を求める。妊娠 20 週程度で妊娠高血圧症候群と診断を受けている時期と、妊娠終了後 12 週以降に fMRI を撮影し、データ解析を行った。

症例数を健常女性ボランティア、健常妊婦ボランティアと同程度まで積み重ねる。大脳皮質の機能的結合部位を、妊娠高血圧症候群患者と対照群で比較し、病態時にいかなる脳内ネットワークが生じているかを検討した。

### 4. 研究成果

機能的 MRI の解析を行った結果、妊娠高血圧症候群患者 21 人、正常妊婦 13 人を対象とした研究となった。機能的 MRI は、前処理を経て本番の解析を行うこととなった。

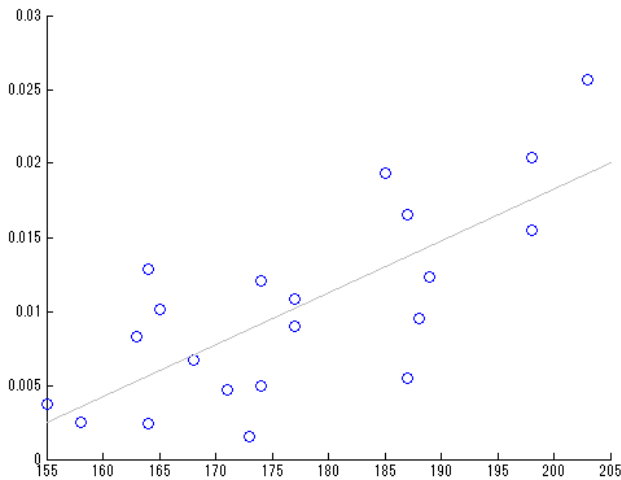


図1 血圧と脳指標の相関性

脳機能の指標としては、中心性を用いた。患者背景のデータとしては、臨床的な血圧測定と、妊娠高血圧症候群患者で特異的に上昇することが知られている、s-FIt1 と PLGF を採用した。

まず、妊娠高血圧症候群患者と正常妊婦との比較を行うことを目的に、2 群間の比較を行った。しかし、多重比較補正を行う過程で、有意差を見出すことができなかった。次に、妊娠高血圧症候群患者を対象に、重症度と脳機能指標との間にどのような関係性があるか、相関性を計算した。血圧と脳機能指標との間に、有意な相関性を見出すことができた。有意な相関性が得られた(図1)領域を関心領域と決定した。

関心領域を起点とした機能的結合について、妊娠高血圧症候群患者と正常妊娠群で群間

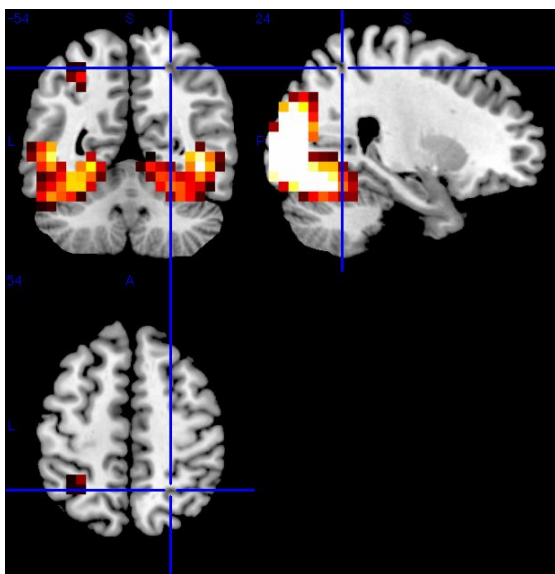


図2 疾患群の機能的結合

比較を行った。その検討では、多重比較補正

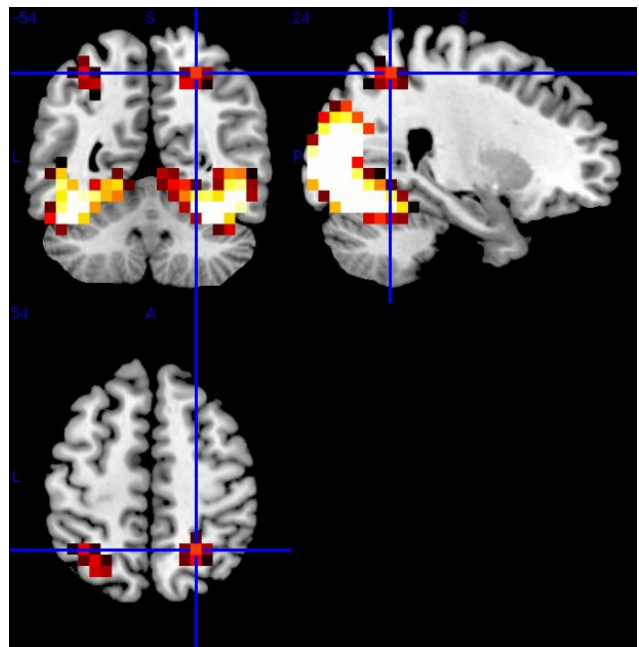


図3 健常群の機能的結合

では有意な差を認めなかった。ただし、当該関心領域から、側頭葉に向けての機能的結合に一定の傾向を見出すことができた(図2、図3)。

すなわち、現時点では、統計的に有意なネットワークの同定をすることができていない。

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)  
該当なし

〔学会発表〕(計 0 件)  
該当なし

〔図書〕(計 0 件)  
該当なし

〔産業財産権〕  
該当なし

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  
該当なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

直川 里香 (NOUGAWA, Rika )  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：30647558

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )