

令和元年6月4日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09733

研究課題名(和文) 光散乱情報による早産児の脳損傷ベッドサイド評価による受傷機転解明と予防法確立

研究課題名(英文) Bed-side assessment of brain injury using time-resolved near-infrared spectroscopy

研究代表者

岩田 幸子 (Iwata, Sachiko)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・病院助教

研究者番号：40465711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：在胎24～40週のNICU入院児150例において時間分解近赤外線分光法(TR-NIRS)を用い、頭蓋各部位の近赤外光散乱係数を取得した。うち、生後1週間以内に測定を行った初期コホート60症例で生直後の散乱係数と関連した臨床因子を検討したところ、Apgarスコア・出生時のアシドーシス・在胎週数・人工呼吸の要否など、成熟度と生後のトランジションと関連した因子が独立変数として認識された。また、出生予定日前後に取得された散乱係数の決定因子を探索した研究では、散乱係数は出生時の在胎週数や体重など、成熟度と関連した因子との相関を維持しつつ、栄養投与量や成長の速度と関連した生後の因子との相関を見せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ハイリスク新生児の脳内微小病変は、MRIによる判定が一般的であるが、MRIは高額な検査であるだけでなく、新生児にとっては時に鎮静を要する信州の高い検査であるため、繰り返し撮影することは現状では不可能である。MRI上の微小病変を予測可能なベッドサイドツールが確立されれば、ローコストで安全に新生児の脳内微小病変を検出し、予後を予測することができるかもしれない。また、TR-NIRSによる微小病変の検出が、MRIに比べて大きく劣る場合にも、繰り返し多人数に施行することによって、これまでわかっていなかった微小病変のオンセットを突き止める強力なツールになり、ハイリスク児の予後向上に大きく寄与すると考える。

研究成果の概要(英文)：Newborn infants hospitalised at a neonatal intensive care unit (24-40 weeks gestation) were studied using time-resolved near-infrared spectroscopy (TR-NIRS). Of 150 infants studied, association between light scattering within 7 days of birth and clinical variables were assessed, where Apgar scores, cord blood pH, gestational age and requirement for mechanical ventilation showed robust relationships with light scattering. When light scattering was assessed in newborn infants, who underwent TR-NIRS measurement at term-equivalent period, light scattering still depended on variables associated with maturation at birth (e.g. gestational age and birth weight), whereas post-natal nutritional status, such as body weight gain and days before oral/tube feeding >100ml/kg/d was identified as additional independent variable of light scattering. Taken together, reduced light scattering coefficient might be determined by maturation status at birth and transitional, growth status after birth.

研究分野：新生児学

キーワード：新生児 脳 近赤外線 画像診断 発達障害

1. 研究開始当初の背景

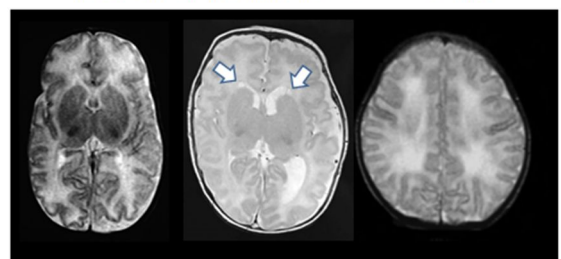
(1) 脳保護療法の確立と急性期診断へのニーズ

早産新生児の生存率向上は目覚ましいが、その長期予後は満足の行く水準にはない。これまでの治療のターゲットは脳室内出血・嚢胞性病変や低酸素性虚血性脳症による脳傷害であり、実際、この様な破壊性脳病変の発症は減少に転じている。近年は明らかな病巣や急性イベントを伴わない児の長期予後、とりわけ認知機能や高次脳機能が思わしくないことが明らかになってきている (Hack 2002 NEJM; Chyi 2008 J Pediatr; Odd 2009 Lancet; Noble 2012 Pediatrics)。なおかつ、微細脳病変による高次脳機能障害は、超早産児ばかりか Late Preterm・成熟児でも広く認識されるようになった。

(2) MRI 画像診断から推定される責任病変は？

これらの児の高次脳機能障害の筆頭原因として、広汎性白質傷害が挙げられる (Dyet 2006 Pediatrics)。この病態は明らかな低酸素虚血を経験しなかった超早産児のMRI所見として最初に認識され (右図)、組織内の自由水の増加、ミエリン化前変化の遅延、構造の単純化などを反映していると考えられている (Iwata 2007 Int J Dev Neurosci)。近年では成熟児でも認識され (Iwata 2010 Int J Dev Neurosci)、学齢期の認知機能に強い影響を及ぼすことが判明している (Iwata 2012 Pediatrics)。

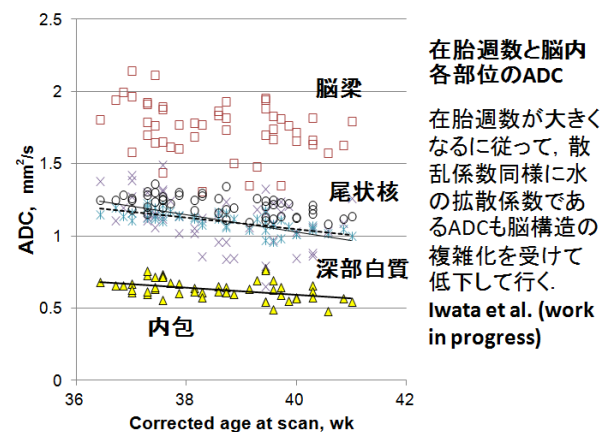
広汎性白質傷害のMRI画像



早産児の予定日広汎性白質傷害は、超重症児に限らず、幅広い病態の児の予定日周辺MRIにおいて観察される。左:超早産児のT2強調画像で認められる中等度の白質輝度上昇。脳回形成の単純化を伴う。中央:脳室周囲の嚢胞性病変(矢印)を伴う白質の輝度上昇。右:成熟児の白質に認められる広汎性の輝度上昇。(Iwata 2009 Int J Dev Neurosci; Iwata 2012 Pediatricsより)

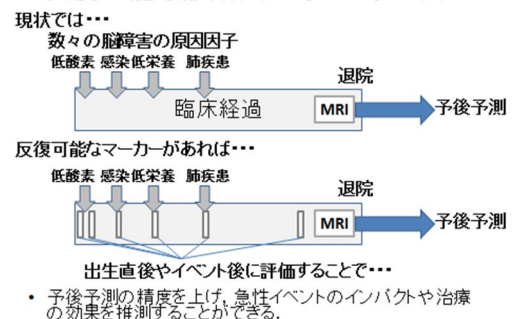
(3) MRI と方向性拡散強調画像による定量

予定日周辺時に撮影された頭部MRIは、現時点で最も信頼がおける予後予測ツールであるが、評価者や施設間の再現性に難がある。このため定量指標として、T2緩和時間、水の見かけの拡散係数(ADC)、白質繊維の走行に沿った拡散を定量する異方性拡散係数(FA)などのマップが使われている (Counsell 2010)。脳組織のADCは、受傷中・回復期・遅発性エネルギー障害期のATP濃度を反映し、大きく変化する (Thornton 1997; Iwata 2007)。MR定量値の有用性は急性期に限らず、自験例からも (右図) 組織ADCが児の成熟状態をリニアに反映しているがわかる。



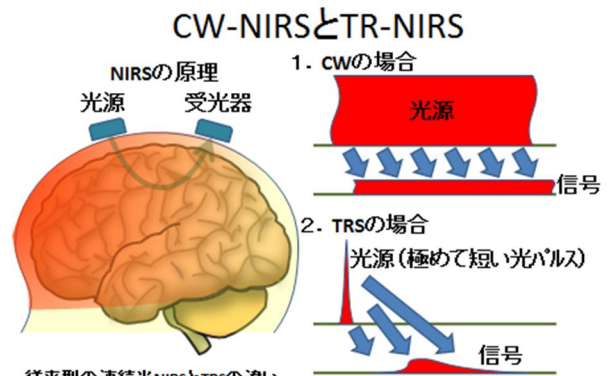
このようにDTI定量値や¹H-MRSは、最も有用な脳微細構造の指標であるが、コストや児の負担から、反復評価は難しい。現場で繰り返し取得できるマーカーからMR定量値を予測できれば、傷害原因の同定・治療成否の評価・介入試験における短期エンドポイントとして、治療法の進歩を大きく加速すると考える。

反復可能な診断法がもたらすメリット



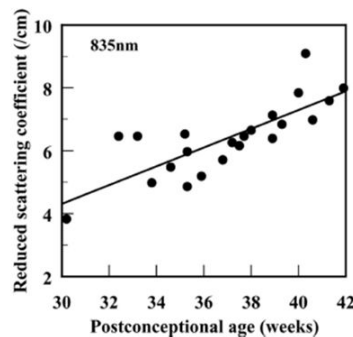
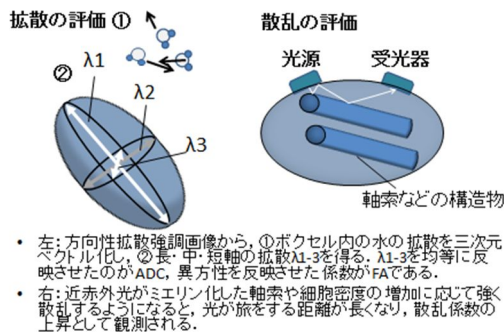
(4) 時間分解近赤外線分光法：TR-NIRS

近赤外線分光法（NIRS）は近赤外光の吸収係数から組織の酸素化・還元型ヘモグロビン比を観察するツールである。近年開発された時間分解式 TR-NIRS は、近赤外光照射から受光器到達の時間分布を算出することで、光の散乱係数が得られる（右図）。光の散乱は水の拡散（ADC）同様に、組織の水分含有量や構造の複雑さに影響を受け（下図左）、受傷直後の細胞傷害性浮腫や、亜急性期の血管性浮腫、その後の necrosis や apoptosis による組織破壊が散乱係数の変化として観察される可能性が高い。先行研究では生直後の新生児脳において散乱係数が在胎週数に相関することがわかっている（Ijichi 2005; 下図右）。我々のパイロット研究からも、生後の臨床経過で SC に大きな個体差が出現すること、散乱係数が同部位の ADC・FA 値と異なる相関を見せること（Iwata; under preparation）、低酸素虚血後の動物脳で散乱係数減少と病理組織学的傷害（動物モデル）が相関することが示唆され、脳微小構造評価ツールとして期待される。



従来型の連続光NIRSとTRSの違い
光源から常に光が出ているCW-NIRSに対し、TR-NIRSは非常に短い発光により、光が通過した距離を計測し、散乱係数を算出することができる。

水の拡散係数と近赤外光の散乱係数の類似性質



在胎週数と散乱係数
在胎週数が大きくなるにつれて、脳内の構造が複雑化し、近赤外光の散乱が大きくなる傾向が観察されている。
Ijichi et al. 2005
Pediatr Res.

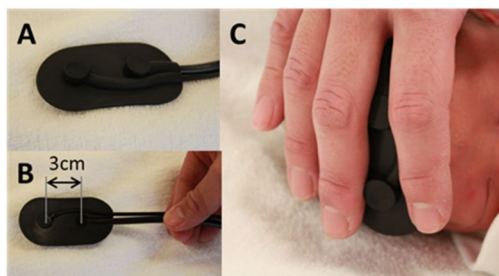
2. 研究の目的

本研究では、ハイリスク児の散乱係数を生直後から連続的に計測し、臨床背景や経過、および予定日周辺のMRI定量値と比較し、散乱係数・MR定量値の直接関係に加え、散乱係数やその経時変動の原因因子を明らかにする。

本研究の仮説：状態及び経過が良好な児の散乱係数は、微細脳構造の複雑化を反映して、修正在胎週数に比例して増大すると予測する。また、同時期に計測された同部位の散乱係数およびADC・FA値も共相関すると予想する。

右図

TR-NIRSのプロープとデータ取得風景



3. 本研究の方法

(1) 研究対象

研究代表者所属施設の周産期母子医療センターに入院する新生児で、保護者へのインフォームドコンセントにより研究への書面による同意が得られた児を対象とした。

(2) TR-NIRS と頭部超音波の経時評価

エントリーされた症例の呼吸循環動態が安定し次第（生後 6 時間以内）、測定開始。TR-NIRS は、左右側頭部、前頭部、後頭部（テント上）において、10 秒間（1Hz で 10 回サンプリング）の計測を各部位につき 5 回ずつ繰り返し、3 波長の吸光係数および散乱係数を算出した。測定間隔は、日齢 3・5、以後退院まで 1 週間毎、さらに、MRI 撮影日も追加測定し、画像所見と比較した。

(3) 頭部画像検査

産科正常児コホートを除き、3 テスラの MRI スキャナーを用いて、T1・T2 強調画像・方向性拡散強調画像（DTI）を取得。T1・T2 強調画像は、確立された方法により定性評価を行った（Woodward 2006 NEJM; Iwata 2012 Pediatrics）。DTI 情報からは ADC・FA マップを構築し、マニュアル（Image J）で TR-NIRS 取得部位に対応する大脳白質の ADC・FA 値を算出した。

(4) 臨床情報と退院後の詳細認知発達評価

エントリーされた児の臨床背景や経過情報は、個人情報に配慮しつつ、母体ステロイド投与・分娩様式・Apgar score・在胎週数・性別・出生体重とその後の体重増加・経腸栄養確立の日齢・臨床的合併症などを収集した。退院後、修正 18 か月および満 36 か月では、面接式発達評価（Bayley 式乳幼児発達評価法第 3 版）を行い、認知・言語・運動・社会性を詳細に評価した。

(5) 散乱係数の規定因子の解析

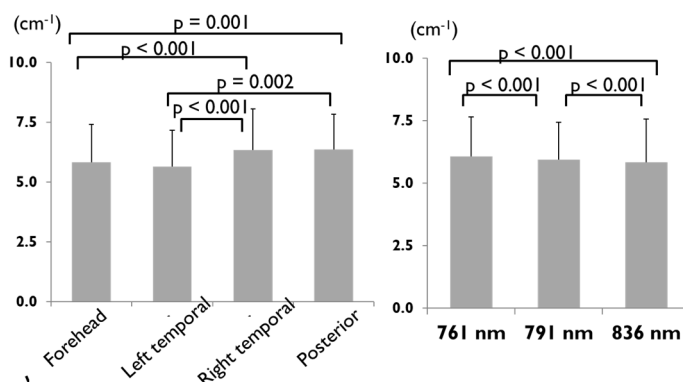
散乱係数の経時変化に寄与する臨床データ（出生体重や週数、Apgar score など）や脳微細構造異常（標準 MRI・ADC・FA）・解剖学的特徴を、固体内の繰り返しを加味した一般化推定方程式（線形モデル）にて検証し、散乱係数から脳構造異常を説明するモデルを確立した。同様に、生後各タイミングで取得した散乱係数・変化率とその後の発達評価の結果について、回帰分析を用いて検証した。

4. 研究成果

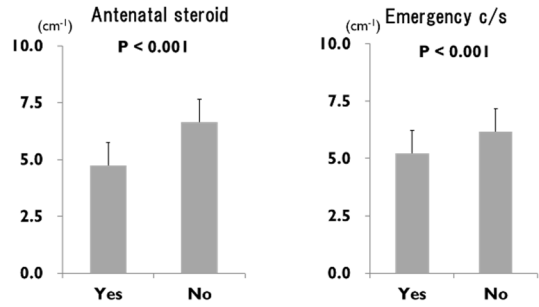
(1) 新生児の出生直後（日齢 7 未満）の頭部から得た散乱係数の検討

（Kurata et al. 2016 Sci Rep.）

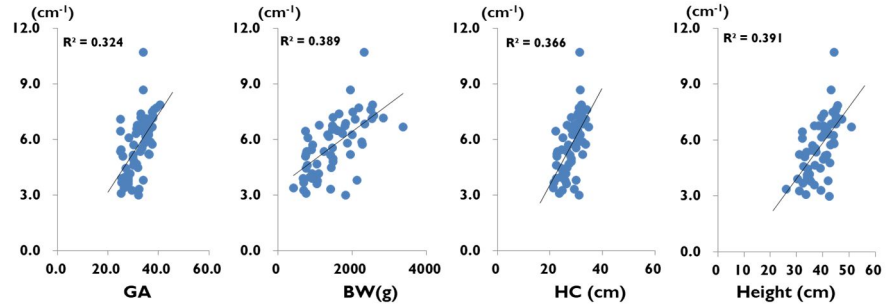
散乱係数は近赤外光の周波数と負の相関を示し、12%程度までの測定部位（前頭部・側頭部左右・後頭部）別の差が認められ、後頭部と右側で散乱が大きかった（右図）。



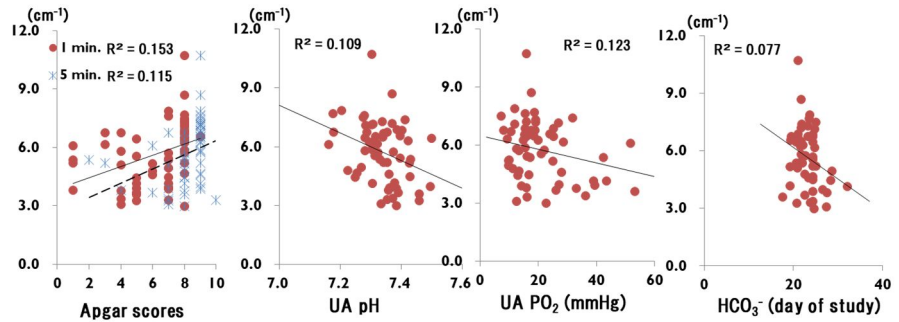
出生全ステロイド投与を要した症例，緊急帝王切開で出生した症例の散乱係数が Peer に比べて小さかった（右図）。



散乱係数は，出生時の在胎週数，出生体重，頭囲，身長と強い正の相関を見せた（下図）。

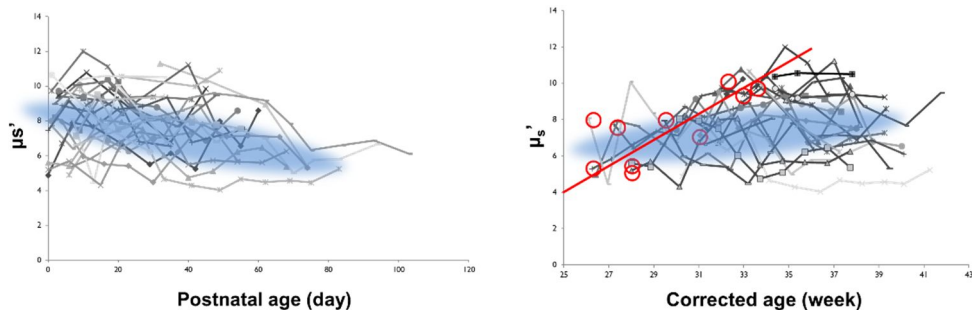


散乱係数は Apgar score，臍帯血 pH・P02・重炭酸イオンと相関を見せた（下図）。



(2) 散乱係数の生後変化

生後の散乱係数のトラジェクトリは，生直後の散乱係数と在胎週数の関係よりも傾きが緩やかであり，生後は散乱の増大が抑えられると考えられた（下左図）。横軸を散乱係数取得時の日齢にして散乱係数をプロットすると，日齢とともに一過性に上昇した後，多くの症例で横ばいになるか，緩やかに減少することがわかった（下右図）。



(3) 予定日前後の散乱係数の決定因子

予定日前後の散乱係数の決定因子（在胎週数・体重・生後の栄養指標など）に関して、現在論文投稿中である。また、予定日前後の散乱係数と ADC・FA との相関に関しては、論文投稿準備中である。

(4) 成果と臨床的重要性

近赤外光の散乱係数は、出生時の在胎週数と生後日齢と共に増加するのに加えて、周生期の低酸素ストレスと関係する臍帯血血液ガスや Apgar score と相関を見せたことから、生理的成熟による脳構造の複雑化と、受傷による単純化の両方を反映する可能性がある。予定日周辺に取得された散乱係数にもこの傾向が認められたほか、生後の栄養状態が良好な時において散乱係数が高いことがわかり、成熟・受傷に加えて、積極的栄養投与による微細構造の複雑化をも観察できる可能性がある。現時点で散乱係数により MRI からしか得られない情報を正確に予測することは困難であるが、散乱係数を繰り返し観察することにより、脳の成熟・受傷・発育をベッドサイドで評価可能となり、微細脳損傷の発生を予防する環境や介入を同定できるようになると考える。