

令和元年6月10日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09943

研究課題名(和文) 新生児の複合脳画像診断法の確立：DTI/DKI、VBM、MRS

研究課題名(英文) Investigation of prognostic values of neonatal MR quantitative parameters: DTI/DKI, VBM, and MRS

研究代表者

富安 もよこ (Tomiyasu, Moyoko)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・主幹
研究員(任非)

研究者番号：10443079

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)：早産児(89名、出生1500g以下)の新生児期での脳に関するパラメータ(脳MRパラメータ：脳容積、脳DKI推定値、脳内代謝物濃度)が予後予測の指標となり得るかを検討した。新生児期にMR画像やスペクトル(T2W、DTI/DKI、MRS)を撮像、定量解析により脳MRパラメータを得て、修正年齢1歳半・3歳時での発達検査値と比較し関連性を調査した。結果は、新生児期の成長に伴う脳の発達が複数の脳MRパラメータで反映されていることが示された。発達検査値で分けた2群間(DQ>85、85)の脳MRパラメータには有意差がみられず、これらの値から1歳半・3歳時の発達を予測することは難しいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、1歳半および3歳時での発達検査値(DQ>85、DQ 85)で分けた2群間の脳MRパラメータ(脳容積・脳DKI推定値、脳内代謝物濃度)には有意差がみられず、新生児期の脳MRパラメータで1歳半および3歳時の発達の予後予測を行うことが難しいことが示唆された。

また、本研究では、対象者のフォローアップや発達評価は新生児科医、小児専門放射線科医、臨床心理士が行い、データ収集パラメータや解析は医学臨床を専門とする研究者が行っており、脳MRパラメータのデータの質は担保されている。そのため、これらの値は新生児期の発達を評価する際の有用な指標となり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In 89 preterm infants with 23-35 weeks' gestational age and under 1500 g birthweight, the correlations of MR quantitative parameters (6 brain volumes, 6 volume to bodyweight at MR exam, 16 DKI estimates, and 10 metabolite concentrations) in neonatal period (postconceptional age (PCA), of 34-42 weeks) with the developmental quotient (DQ) on Kyoto Scale of Psychologic Development at age 1.5 years, and 3 years were investigated. Some MR quantitative parameters showed positive significant correlations with PCA, such as intracranial volume, fractional anisotropy in the frontal white matter, and creatine concentration in the deep gray matter. In the comparisons of MR quantitative parameters between two subject groups (DQ>85, n=49, and DQ 85, n=40; ANCOVA with covariate of PCA), there were no significant differences ($P<0.001$) both at age 1.5 years and 3 years.

研究分野：磁気共鳴医学(特にMRS)

キーワード：MRスペクトロスコピー 新生児 代謝物濃度 脳容積 DTI/DKI 発達評価 診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児において、早産低出生体重児や先天性合併症のある児は、予後において脳性麻痺や視覚・知的障害などの神経学的障害、身体発育や呼吸機能などの身体的問題のリスクが高いことが、全国調査などから報告されている(藤村ら・厚労省科研報告書 2008)。一般に予後予測の早期指標として、神経学的症状、また脳波などの電気生理学的検査などが用いられているが、新生児の病態は仮死などに代表されるように、幼児以降と大きく異なり、予後の予測は非常に困難であることがしばしば経験される。

疾患の解明/予後予測のために、MRI 装置を用いた様々な撮像法が試みられている: 新生児仮死の高次機能を含む神経予後予測においては、拡散テンソル画像(DTI)による拡散異方性(FA)の有用性が示唆されており(Brissaud, et al. Am J Neuroradiol 2010;31:282-7.)。最近では非ガウス分布理論に基づく拡散尖度(kurtosis)も試みられている。VBM(Voxel Based Morphometry)による脳容積の測定による Meta-analysis では、超早産/超低体重出生児における脳容積の減少と知能や言語、記憶力の低さとの相関が報告されている(de Kieviet, et al. Dev Med Child Neurol 2012;54:313-23.)。MR スペクトロスコピー(MRS)では、脳内代謝物の、新生児脳症の予後予測に関する Meta-analysis ではその有用性が報告され(Thayyil et al. Pediatrics 2010;125:e382-95.)。また特殊 MRS (MEGA-PRESS) は神経伝達物質 GABA の定量法として期待されている。しかしながら、単独の撮像法では特定の疾患に対する特異度は低く、詳細な疾患の解明や予後予測までには至っていない。

2. 研究の目的

新生児を対象とした複数の脳 MR 画像・スペクトル(DTI/DKI、T1W for VBM、1H-MRS、MEGA-PRESS)の定量解析を行い、脳 MR パラメータ(脳形態/容積、神経線維路、脳内代謝物濃度)を得る。さらに経過観察を行い、対象児全てに対して修正1歳6ヶ月で発達検査を行う。脳 MR パラメータ値を、新生児期の病態、および予後の情報と合わせて検討することにより、様々な疾患の病態生理の解明と治療方針に役立てること、同時に、発達の予後予測の早期指標とすることを目的とする。

3. 研究の方法

こども医療センターで臨床脳 MR 検査を受ける新生児のうち、同意を得た患児(120名以上)を対象とする。臨床用 3T MR 装置により、脳 MR 検査時に MR 画像・スペクトルを撮像、定量解析を行い脳 MR パラメータ(脳形態/容積、神経線維路、複数の脳内代謝物濃度)を得る。対象児全員の修正1歳6ヶ月の発達検査も行う。新生児神経学および小児画像診断学の専門家と共に、総合的に臨床症状、重症度、臨床データと、本研究で得られた複合脳画像情報との関連性を検討し、新生児期における病態機序の解明、および発達予後予測の早期指標としての検討を行う。

4. 研究成果

対象は最終的に早産児 89 名(在胎 23-35 週、生下時体重 1500g 以下)となった。早産児の新生児期(受胎後週数 34-42 週)に MR 画像や MR スペクトル(T2W、DTI/DKI、MRS)を撮像、定量解析により脳 MR パラメータ(脳容積、脳 DKI 推定値、脳内代謝物濃度)を得て、修正年齢 1 歳半時に加えさらに 3 歳時での新版 k 式検査による発達検査値(DQ)との比較を受胎後週数を共変量とした共分散分析で行い、関連性を調査した($p < 0.001$)。

結果は、複数の脳 MR パラメータで新生児期の受胎後週数と有意な相関があり、成長に伴う脳の発達が反映されていることが示唆された。発達検査結果で分けた 2 群間(DQ > 85, n=49; DQ ≤ 85, n=40)の脳 MR パラメータには有意差がみられず、新生児期の脳 MR パラメータによる 1 歳半・3 歳時の発達を予測することは難しいことが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

1. Ichikawa K, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Tomiyasu M, Aida N, et al. Serial magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy in GABA transaminase deficiency: a case report. *JIMD Rep* 2019;43:7-12. 査読有
2. Shibasaki J, Aida N, Morisaki N, Tomiyasu M, et al. Changes in brain metabolite concentrations after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Radiology* 2018;288:840-848. 査読有
3. Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Obata T, et al. In vivo estimation of gamma aminobutyric acid levels in the neonatal brain. *NMR Biomed.* 2017;30:e3666. 査読有
4. Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Obata T, et al. Normal lactate concentration range in the neonatal brain. *Magn Reson Imag.* 2016;34:1269-73. 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 富安もよこ, 相田典子, 柴崎淳, 小畠隆行ら . 早産児の新生児期における脳内代謝物濃度 / 脳容積 / DKI 解析値の発達の後予測性の検討 .第 46 回日本磁気共鳴医学会大会 .金澤 . 2018.9.8.
2. Aida N, Tomiyasu, M. “Using MRI/S to Study Metabolic Signatures of Early Brain Development & Disease.” International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 26th annual meeting & exhibition. Paris 2018.6.19.
3. 富安もよこ .ヒト脳の糖の観測 : 1H MRS の臨床への可能性 .第 30 回臨床 MR 脳機能研究会 . 東京 . 2018.4.7.
4. Tomiyasu M . *In vivo* GABA signal quantification in the neonatal brain using MR spectroscopy . 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 . 宇都宮 . 2017.9.15.
5. 富安もよこ, 相田典子, 立花泰彦, 柴崎淳, 小畠隆行ら . 早産児の脳内代謝物濃度と DKI 解析値との関連性 . 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 . 宇都宮 . 2017.9.14.
6. 富安もよこ, 相田典子, 柴崎淳, 小畠隆行ら . Edited MRS 法を用いた *in vivo* 新生児脳の GABA 信号の定量化 . 第 29 回臨床 MR 脳機能研究会 . 東京 . 2017.4.8.
7. 富安もよこ, 相田典子, 柴崎淳, 小畠隆行ら . “Relationship between brain metabolite concentrations /volumes during neonatal period and developmental prognosis in premature birth babies. 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会 . 大宮 . 2016.9.9-11.
8. Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Obata T, et al. “Estimation of *in vivo* -aminobutyric acid (GABA) levels in the neonatal brain.” International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 24th annual meeting & exhibition. Singapore 2016.5.11.
9. Aida N, Shibasaki J, Tomiyasu M, Obata T, et al. “Absolute metabolite concentration of creatine in the deep gray mater measured using short echo 1H-MRS predict long-term prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy as excellent as NAA concentration.” International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 24th annual meeting & exhibition. Singapore 2016.5.11.
10. 富安もよこ, 相田典子, 柴崎淳, 小畠隆行ら . *In vivo* 1H MRS による新生児脳内 GABA レベルの測定 . 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 , 東京 . 2015.9.10.

〔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 :
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 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.nirs.qst.go.jp/rd/structure/rccpt/amr-diag/index.php>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：相田 典子

ローマ字氏名：Aida Noriko

所属研究機関名：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

部局名：臨床研究所

職名：部長

研究者番号（8桁）：20586292

研究分担者氏名：柴崎 淳

ローマ字氏名：Shibasaki Jun

所属研究機関名：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

部局名：臨床研究所

職名：医長

研究者番号（8桁）：30540471

研究分担者氏名：小畠 隆行

ローマ字氏名：Obata Takayuki

所属研究機関名：国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

部局名：放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部

職名：次長

研究者番号（8桁）：00285107

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：榎園 美香子

ローマ字氏名：Enokizono Mikako

研究協力者氏名：佐藤 公彦

ローマ字氏名：Sato Masahiko

研究協力者氏名：草切 孝貴

ローマ字氏名：Kusagiri Kohki

研究協力者氏名：村本 安武

ローマ字氏名：Muramoto Yasutake

研究協力者氏名：鈴木 悠一

ローマ字氏名：Suzuki Yuichi

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、研究者個人に帰属されます。