

令和 3 年 5 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10191

研究課題名（和文）次世代核磁気共鳴イメージング撮像法の周産期脳障害への応用研究

研究課題名（英文）Practical research of advanced magnetic resonance imaging for perinatal brain injury.

研究代表者

池野 充（Ikeno, Mitsuru）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：00567985

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：満期相当の早産児で、先進的なMR撮像法による大脳の画像を取得し、生後1年で取得した短期の発達成績との関連性を検討した。比較したパラメータは大脳の発達を鋭敏に反映したが、発達成績を予測できるパラメータにはならなかった。今後は複数回の撮像を行うことで、パラメータの変化率をもって、発達との関連性を検討する必要がある。

また、結節性硬化症に本撮像法による評価を導入し、従来のMR撮像法より鋭敏に病変を描出することができた。それらを学会発表し、他の神経疾患において同撮像法の応用方法検討するうえでの基礎となりえた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次々と生み出されている医療画像技術は、それぞれに特徴があり、どのような医療分野において有効活用するべきかを検討しなくてはならない。小児神経分野への応用を検討するうえでの基礎となりえた。

研究成果の概要（英文）：We examined for the relationship between the advanced diffusion MR image acquired in term equivalent age of preterm infants and their short-term developmental outcomes in the first year of life. The parameters compared sensitively reflected cerebral development, but were not predictive of developmental outcome. In the future, it is necessary to examine the relationship between the developmental outcome and the rate of change of the parameters from neonatal to infantile term.

In addition, we evaluated the brain lesion of tuberous sclerosis using this imaging method and were able to delineate lesions more sensitively than with conventional MR imaging methods. These results were presented at a conference and can serve as a basis for studying the application of this imaging method in other neurological diseases.

研究分野：医学

キーワード：拡散MR撮像法 早産児 神経発達 小児神経疾患

1. 研究開始当初の背景

【従来の解剖学的 MR 撮像法について】

核磁気共鳴イメージング撮像法(以下、MR 撮像法)が臨床や研究に応用されるようになり、解剖学的 MR 撮像法の病変検出力に限界が認識されるようになった。その後組織の水の拡散異方性を評価し画像化する拡散テンソル画像が利用可能となり、研究が行われた。

【次世代の拡散 MR 撮像法と将来性】

拡散異方性の評価に限界がみられる中、撮像に使われるハードや解析ソフトの改良と高性能化が進んだことにより、ガウス分布にとらわれない拡散の評価法が生み出された。それに伴い、角三尖度を画像化する拡散カトーンシス画像や、拡散信号を細胞外拡散、細胞内拡散、自由水の拡散に分離して定量評価する NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) が発表され、臨床での活用方法が模索されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、NODDI をはじめとした次世代 MR 撮像法を新生児の神経発達予後の推測に応用することである。具体的には、周産期脳障害例(早産児や仮死児など)と正常症例における MR データの収集を行い、収集方法の最適化と比較解析方法の検討を行う。最終的には得られた画像データと短期的予後(12 か月時点での発達)との比較検討を行い、次世代 MR 撮像法による、周産期脳障害の予後予測法の確立を目標とする。

3. 研究の方法

研究の方法を 7 段階に分け、段階的に遂行した。

1. 新生児における撮像に必要な条件の検討、至適化
2. 正常症例からのデータ取得と、正常構造モデルの確立
3. 周産期脳障害が疑われる症例における、試験的なデータ収集
4. 本撮像とデータ解析
5. 周産期経過の抽出と 12 か月での発達状態の追跡
6. 周産期脳障害における妥当性、有用性の検討
7. 他施設での同解析の検証

4. 研究成果

まず、新生児の次世代 MR 撮像法の至適化については、得られる画像の精度と必要となる撮像時間、Signal/Noise 比などの検討を行った。NODDI のための撮像は Philips 社製の 3.0 Tesla MR 装置を使用し拡散画像を撮像した。32 軸の傾斜磁場と 1000 と 2000 s/mm² の 2 つの b 値を用いて撮像を行った。1 症例につき、約 7 分 30 秒の撮像時間で、約 2500 ~ 2800 枚の拡散画像を取得した。費用を計上して新規に購入した Workstation を用いることで、画像構築に必要であった約 10 時間が 3 時間に短縮された。最終的に 2mm × 2mm × 2mm/voxel で構成された NODDI 画像(図 1.)を構築し、解析や検討に使用した。

正常コントロールのデータ取得は、呼吸障害や軽度の仮死症例の満期産児を対象に行い、14 症例で取得ができた。うち 2 例は体動により評価が困難であった。これらのデータで NODDI を構築し検討した結果、撮像週数による値のばらつきが、特に ICVF 画像(神経突起の密度により信号値が変化する)で顕著であった。具体的には 4 週程度の修正週数のずれが値に影響を与える印象があった。

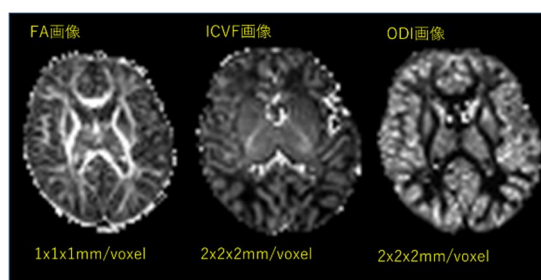


図 1. 構築された NODDI、正常新生児症例

データ収集の遅れがみられたが、2019 年までに早産児 20 例と成熟児 4 例による試験的データの収集を行った。FA 画像をもとに、フリーハンドで脳梁膝部、被殻、視床、内包後脚、脳梁膨大部に ROI を設定し、各種のパラメータを取得した。それぞれを周産期の臨床経過や、出生週数、出生体重とパラメータの関連を検討した。FA 値と ICVF 値は白質で出生週数や出生体重と弱く相関し、撮像時の修正週数とはもっとも強い相関関係を示した。成長過程にある微細神経構造の変化による影響が強いため、障害によるパラメータの変化を検知できない可能性が示唆された。

(図 2.)

2020 年中旬までに 22 例の早産児について、修正 12 か月 ± 2 か月の Bayley 発達検査を含めた短期神経学的予後を評価できた。主に運動発達において遅れていると判断される症例では、臨床経過において、人工呼吸器の使用時間、出生体重と関連する傾向がみられた。NODDI によるパラメータの変化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19(共通)

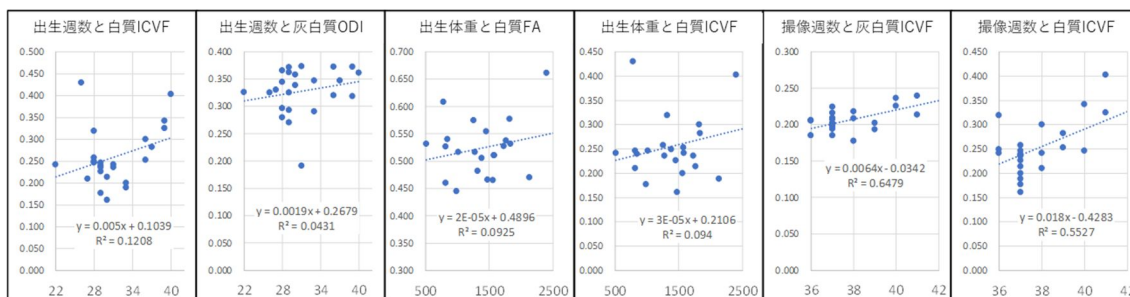


図 2. 新生児 24 例の NODDI から取得した各種パラメータと体重、週数、撮像時期の関係

を前述の ROI を用いて測定したところ、運動発達の遅れを認める症例においては、他の症例に比べて良好なパラメータの変化を認めた。重症で長期の入院管理を受けた症例程、NODDI の撮像時期の遅れが生じており、脳微細構造の成熟を反映したパラメータの変化が影響していると考えられた。この結果を、第 60 回日本小児神経学会総会で報告した。

以後、新生児の MR データを増やし、68 例の MR 画像を取得し、34 例の発達評価を行ったが、パラメータとの比較検討においても同様の結果が得られるのみであった。パラメータの比較方法を変更し、TBSS(得られた画像を標準脳に当てはまるように線型変換し、それぞれを統計的解析を行う評価法)を試みたが、発達予後と関連するパラメータの変化を見いだせなかった。今回の研究で用いた先進的 MR 拡散画像で得られたパラメータは、脳の成長過程で変化するため、絶対値としての比較評価が困難であることが判明した。別時期に撮像を繰り返し、その変化率を評価する必要があると判断した。

同様の MR 撮像法を他施設で行い、5 例の新生児例、1 例の小児てんかん症例の情報を共有できた。症例数が少ないために詳細な比較は行えなかったが、いずれも NODDI による画像化を行い、精度が少し劣るものの、評価に耐えうる解析が行えた。

新生児期早期の NODDI による解析は、単回の検査では発達予後を予測し得ないことが判ったため、代表的な小児神経疾患における NODDI の有用性を模索するために、研究期間の延長を行った。研究期間中に取得した NODDI 症例のうち、撮像時期の異なる結節性硬化症 7 例を用いて、画像所見と臨床経過や予後との関連を検討した。

ICVF 値と ODI 値をそれぞれ色別化し画像を作成したところ、年齢変化による脳組織の変化が増の色の変化で色別することが可能であった。また、従来の解剖学的 MRI では変化を認識できない部位でも NODDI での色調変化の差を見て取ることができた。(図 3)

この結果を第 62 回日本小児神経学会総会で報告した。

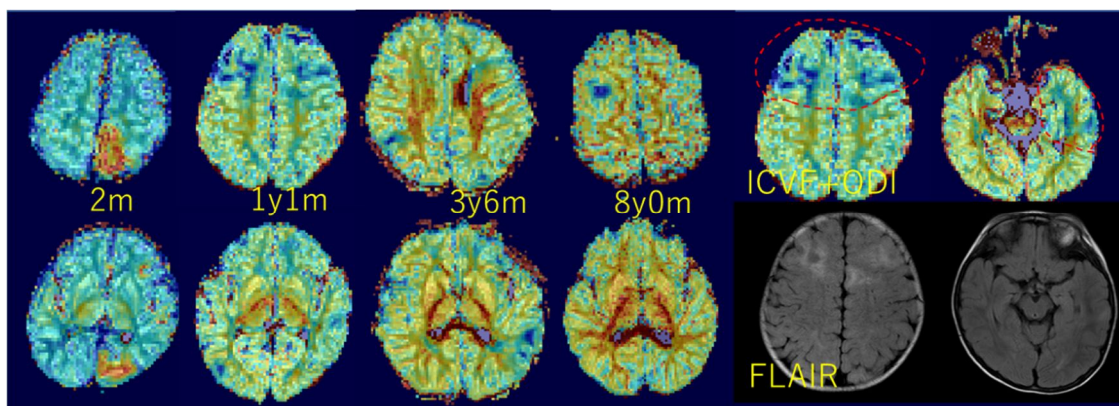


図 3. 左 4 列の画像: 年齢変化により、ICVF 値の変化がみられる。3 歳 6 か月あたりで信号変化がみられなくなる。右 2 列の画像: FLAIR で描出される皮質結節の病変の周囲でも、ICVF 値の低下を反映した青い信号が広範囲に認められる。

また、幾つかの小児神経疾患に対して本撮像法を施行し、その結果の一部を論文の考察に利用し、発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A.	4. 巻 16
2. 論文標題 Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis.	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13023-020-01646-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T	4. 巻 41
2. 論文標題 A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 263-270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2018.11.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池野 充、堀 正明、青木茂樹
2. 発表標題 胎児期に水頭症を合併したsuprasellar arachnoid cystの1例
3. 学会等名 第14回小児神経放射線研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池野 充、堀 正明、青木茂樹
2. 発表標題 早産児24例のマルチモダリティMRI解析
3. 学会等名 第60回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 乃木田正俊、池野充、菅野秀宣、安達木綿子、堀正明、青木茂樹
2. 発表標題 PIK3CA変異による片側巨脳症の経時的画像解析
3. 学会等名 第13回小児神経放射線研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池野 充、安部信平、乃木田正俊、堀 正明、青木茂樹、清水俊明
2. 発表標題 結節性硬化症7例のマルチモダリティMRI解析
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	堀 正明 (HROI Masaaki) (40334867)	順天堂大学・医学部・客員准教授 (32620)	
研究 分担者	奥村 彰久 (OKUMURA Akihisa) (60303624)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------