

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461543

研究課題名(和文) 極低出生体重児に認める発達障害に対する包括的脳画像解析

研究課題名(英文) Elucidation of structural and functional alterations of the preterm brain using advanced MR imaging

研究代表者

城所 博之 (KIDOKORO, Hiroyuki)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20647466

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)：早産児に高率に認める知的障害や発達障害の病態生理を明らかにするため、修正40週で拡散テンソルMR画像とMRスペクトロスコピーを施行し、正期産児と比較した。通常のMRIでは異常を認めない早産児は正期産児と比較し脳成熟の遅延が明らかになった。また、この成熟遅延は修正18か月の発達予後と関連した。さらに、これらの先進的MRIに認める脳成熟遅延は、新生児脳波の脳成熟遅延と関連した。以上から、子宮外環境に晒される早産児は、修正40週で既に正期産児と構造的にも機能的にも異なる成熟パターンを示し、そのことが少なくとも修正18か月の児の発達に影響を与えることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study was to elucidate the pathophysiological mechanisms causing the intellectual disabilities and behavioral abnormalities commonly noted in preterm infants. We performed diffusion tensor magnetic resonance (MR) imaging and MR spectroscopy on children at term-equivalent ages and compared the data to those of normal-term infants. We found that the preterm brain exhibited delayed maturation compared with the term brain. Additionally, delayed maturation detected by advanced MR imaging was associated with developmental outcomes at 18 months of age. Furthermore, delayed maturation was associated with an immature electroencephalographic pattern at term age. Thus, the brain maturation of preterm infants differed both structurally and functionally from that of term infants, in turn delaying developmental outcomes to at least 18 months of age.

研究分野：小児神経学および新生児神経学

キーワード：早産児 MRI 拡散テンソルMR画像 MRスペクトロスコピー 発達障害

1. 研究開始当初の背景

(1) 本邦では毎年 7~8 千人の極低出生体重児 (出生体重 1500g 未満児) が出生し、この数値は全出生数の 0.7~0.8%に相当する。新生児医療が飛躍的に向上した今日においてもなお、後障害は高率であり、5~15%は脳性麻痺を、40~50%は知的障害や発達障害 (自閉スペクトラム症や注意欠陥・多動症など) を抱える。これらの中樞神経障害が生じるメカニズムは十分解明されていない。発達障害の早期発見、早期支援体制の構築は医療現場のみならず家庭、教育、保健、福祉の観点から重要課題である。

(2) 申請者らはこれまで、極低出生体重児に認める様々なタイプの脳障害について、その病態生理を明らかにし、早期バイオマーカーを発見する研究を積み重ねてきた。なかでも、脳波を用いた脳性麻痺発症病態に関する研究は国際的にも高く評価されている (Kidokoro H. *Pediatrics* 2009)。さらに、発達障害の病態研究に関して、以下のことを報告してきた。

新生児期 MRI を用いた新しいスコアリング法の開発 (Kidokoro H. *AJNR* 2013)

そのスコアリング法が 7 歳時の発達障害の発症リスクを予見すること (Treyvaud K & Kidokoro H. *J Child Psychol Psychiatry* 2013)

新生児期 MRI で測定された前頭葉・側頭葉・海馬の容量減少と微細構造異常が 5 歳時に診断した発達障害と関連すること (Rogers CE & Kidokoro H. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012)。

2. 研究の目的

このような背景を踏まえ、本研究では、申請者らがこれまでに取り組んできた脳波や MRI 解析法など、最新の MRI 技術を駆使し、極低出生体重児に認める知的障害や発達障害の病態解明を図ることを目的とした。

3. 研究の方法

当院 NICU を生存退院した、極低出生体重児 (出生体重 1500g 未満児) を対象とした。新生児期、1 歳半、6 歳時点で、従来の T1 強調、T2 強調 MR 画像に加え、拡散テンソル画像、3 次元構築用 MRI 画像ならびに MR スペクトロスコピーを撮像した。得られた画像は、画像解析プログラムとソフトウェアを用いて解析した。また、1 歳半と 3 歳、6 歳で神経学的評価と知能検査・発達障害の有無を評価した。また、NICU 入院中は反復して脳波検査を施行し主に脳波の慢性期異常について評価した。

4. 研究成果

(1) MR スペクトロスコピー (MRS) を用い、早産児では正期産児と比較して脳の成熟が遅れることを明らかにした。2009 年~2013 年までに当院 NICU に入院した在胎 36 週以下の早産児で、かつ出生体重が 1500g 未満のうち、MRS を施行した 33 例を 16 例の正期産児と比較した。修正 18 か月で発達予後が正常であった早産児 24 例の前頭葉白質の N-アセチルアスパレート (NAA)/コリン (Cho) 比と NAA/クレアチン (Cr) 比は、正期産児と比較し低値であった。

	NAA/Cho		NAA/Cr	
	早産児	正期産児	早産児	正期産児
右	0.53**	0.63	1.1*	1.2
前頭葉	(0.06-0.75)	(0.27-0.76)	(0.11-1.8)	(0.33-1.5)
左	0.41*	0.52	0.73	0.91
前頭葉	(0.04-0.68)	(0.24-0.70)	(0.06-1.6)	(0.28-1.5)

*p<0.05, **p<0.01

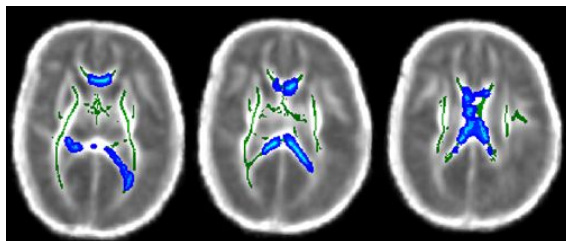
一方、修正 18 か月で軽度発達遅滞を認めた早産児 9 例は、発達予後正常の早産児 24 例と比較し、視床の NAA/Cho 比、前頭葉白質の NAA/Cr 比が低値であった。結論として、前頭葉白質や視床の NAA/Cho 比、NAA/Cr 比は早産

児で低値を示し、予後を予測するバイオマーカーになりうると考えた。

(2) 一方で、極低出生体重児には、脳波から推定される週数が実際の受胎後週数より遅れている脳波所見 dysmature pattern(DMP) を高率に認め、将来の知的障害を予測するマーカーであることが分かっている。そこで、DMP を示す極低出生体重児の脳構造を拡散テンソル画像と MRS を用いて解析した。対象は在胎 35 週未満で出生した早産児 56 例であり、染色体異常・奇形症候群・通常の MRI で明らかな脳病変を認める児は除外した。新生児脳波と MRI は分娩予定日前後に施行した。DTI では、Tract-based Spatial Statistics(TBSS)解析を用いて白質拡散異方性(FA)と脳波の成熟遅延の重症度との相関を調べた。MRS では、左右の前頭葉・側頭葉・後頭葉白質と視床・基底核における NAA/Cho 比、NAA/Cr 比を算出し、DMP 重症度と有意な相関を調べた。

対象 56 例の脳波の DMP 重症度は、遅延なしが 33 例、軽度(1 週の遅延)13 例、中等度(2 週の遅延)7 例、重度(3 週の遅延)3 例であった。TBSS 解析では広範な白質において FA 値と DMP 重症度とに有意な相関を認めた(図 1)。

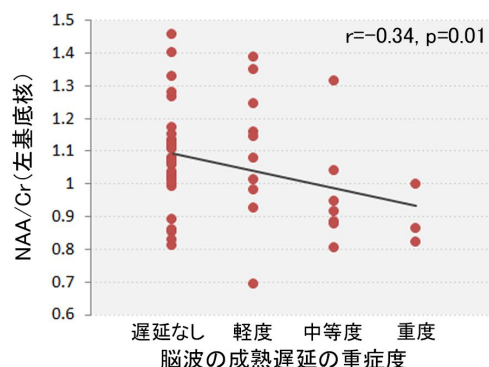
図 1 DMP と関連する白質成熟遅延領域(TBSS 解析)



水色領域: $p < 0.05$ で相関のあった領域を示す。緑色は skeletons を示す。

さらに、MRS では、NAA/Cho 比、NAA/Cr 比とも視床および基底核において、DMP 重症度と有意な相関を認めた。(図 2)。

図 2: DMP の重症度と左基底核 NAA/Cr 比との関係



最後に、DMP の重症度は、修正 18 か月時の発達予後と相関した。

したがって、脳波が示す電気生理学的脳成熟の遅延(DMP)は、分娩予定日前後に撮像する MRI・MRS が捉える脳微細構造・脳代謝の成熟遅延と密接に関連することが明らかになった。

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 3 件)

Brouwer MJ, Kidokoro H, Inder TE, Groenendaal F. Preterm brain injury on term-equivalent age MRI in relation to perinatal factors and neurodevelopmental outcome at two years. PLoS One. 2017 May 9;12(5):e0177128.

doi:10.1371/journal.pone.0177128.

eCollection 2017 (査読あり)

Kidokoro H, de Vries LS, Ogawa C, Ito Y, Ohno A, Groenendaal F, Saitoh S, Okumura A, Ito Y, Natsume J.

Predominant area of brain lesions in neonates with herpes simplex encephalitis. J Perinatol 2017. [Epub ahead of print](査読あり)

Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain

injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. Pediatrics. 2014 Aug;134(2):e444-53. doi: 10.1542/peds.2013-2336.(査読あり)

[学会発表](計8件)

城所博之. 早産児脳波の形態学的発達変化の神経基盤. 第27回小児脳機能研究会. 2016.10.27. ホテルハマツ(福島県郡山市)

KIDOKORO Hiroyuki, ITO Yuji, OGAWA Chikako, OHNO Atsuko, OKAI Yu, NAKATA Tomohiko, SAKAGUCHI Yoko, HAYAKAWA Masahiro, NATSUME Jun. Resting-state Networks in an infant with early onset epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern on EEG. International symposium on acute encephalopathy in infancy and its related disorders. 2016.7.1~3. 一橋講堂(東京都千代田区)

城所博之. 脳波のSBパターンに対応する resting-state networks-先天性 GPI 欠損症の1女児例からの経験. 第48回胎児新生児神経研究会. 2016.6.18. 順天堂大学(東京都文京区)

城所博之. 胎児期脳の正常発達とその損傷. 日本小児神経学会総会. 2016.6.5. 京王プラザホテル(東京都新宿区)

城所博之. 早産児型白質障害のMRI:PVLと感染症の境界線. 第10回小児神経放射線研究会. 2015.11.14. 順天堂大学(東京都文京区)

OGAWA Chikako, KIDOKORO Hiroyuki, ITO Yuji, NEGORO Tamiko, WATANABE Kazuyoshi, SUGIYAMA Yuichiro, ITO Miharu, SATO Yoshiaki, HAYAKAWA Masahiro, NATSUME Jun. EEG predicts delayed maturation on MRI at term in preterm infants. 9th

international conference, Brain monitoring and neuroprotection in the newborn. 2015.10.1~3.Cork (Ireland). 城所博之、奥村彰久、辻健史、久保田哲夫、安藤直樹、伊藤祐史、小川千香子、加藤徹、齋藤伸治、夏目淳. 新生児単純ヘルペス脳炎における脳病変の局在: 第2報. 第57回日本小児神経学会総会. 2015.5.28~30. 帝国ホテル(大阪府大阪市)

KIDOKORO Hiroyuki, DE VRIES Linda, OGAWA Chikako, ITO Yuji, SAITOH Shinji, OKUMURA Akihisa, NATSUME Jun. Distribution of brain lesions in neonatal herpes simplex encephalitis. Annual meeting of Pediatric Academic Society. 2015.4.25~28. San Diego (USA)

[その他]

UMIN 試験 ID: UMIN000016803

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000019502

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城所 博之 (KIDOKORO, Hiroyuki)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20647466

(2) 研究分担者

夏目 淳 (NATSUME, Jun)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄付
講座教授
研究者番号: 60422771

早川 昌弘 (HAYAKAWA, Masahiro)
名古屋大学・医学部附属病院・病院教授
研究者番号: 40343206

(3) 研究協力者

小川 千香子 (OGAWA, Chikako)
名古屋大学・医学部附属病院・研修登録医