

論文内容の要旨

Temporal brain metabolite changes in preterm infants with normal development

(正常発達の早産児における脳内代謝物質の経時的変化)

(谷藤幸子, 赤坂真奈美, 亀井 淳, 荒谷菜海, 浅見麻耶, 松本 敦, 外館玄一郎,
小西雄, 白澤聡子, 鳥谷由貴子, 草野修司, 千田勝一, 佐々木真理, 松田豪)

(Brain and Development 39 巻, 3 号, 平成 29 年 3 月掲載)

I. 研究目的

早産児は種々の神経学的障害のリスクが高い。早産児の脳性麻痺の原因となる脳出血や脳室周囲白質軟化症の診断には、脳エコーや MRI が有用であるが、これらの検査で神経発達予後を評価することは難しく、その評価法が課題となっている。著者らは proton MR spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) に着目し、1.5 Tesla (T) MRS で正常早産児の脳内代謝物質を経時的に測定し報告した。一方、3T MRS は 1.5T よりも分解能が高く、gamma-aminobutyric acid (GABA) の定量評価が可能である。GABA の異常は周産期の脳障害やてんかん、自閉症スペクトラムで報告されている。本研究では正常早産児を対象に、GABA を含む脳内代謝物質を 3T $^1\text{H-MRS}$ で経時的に測定することを目的とした。

II. 研究対象ならび方法

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

1. 対象

2014 年 4 月から 2015 年 3 月までに当院新生児集中治療室に入院した 34 週以下の早産児を対象選択基準の一つとした。

2. 方法

MRI と 3T $^1\text{H-MRS}$ を修正 37–46 週 (period A) と修正 64–73 週 (period B) に検査する計画とした。脳内代謝物質は GABA, N-acetyl aspartate (NAA), glutamate-glutamine complex (Glx), creatine (Cr), choline (Cho), myo-inositol (Ins) について、MEGAPRESS シークエンスで測定し、LCModel ソフトで定量した。2 回の検査を行い、2 回目に MRI に異常がなく、かつ発達が正常な児を対象とした。発達は遠城寺式乳幼児発達検査、またはデンバー発達スクリーニング検査で評価した。

3. 統計解析

計量値の比較は Wilcoxon signed-rank test で行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

III. 研究結果

対象期間に 34 週以下の早産児は 79 人が入院した。このうち、検査前の死亡や転院、先天異常、動脈管クリップ術、検査に不同意、MRS の技術的問題 (shimming 調整の問題)、発達遅滞などにより 59 人を除外し、20 人を対象とした。対象は在胎 30 (24–34) 週、出生体重 1281 (486–2030) g であった [中央値 (範囲)]。

脳内代謝物質の比では、GABA/Cr が period B に有意に低下した ($p = 0.03$) が、GABA/Cho は両時期で有意差を認めなかった ($p = 0.58$)。period B の有意な上昇が NAA/Cr, Glx/Cr, NAA/Cho, Glx/Cho でみられ ($p < 0.01$)、有意な低下が Ins/Cr, Cho/Cr, Ins/Cho でみられた ($p < 0.01$)。脳内代謝物質の濃度については、GABA と Cho は両時期で有意差がなかった ($p = 0.22$ と $p = 0.52$)。period B に NAA, Glx, Cr が有意に増加し ($p < 0.01$)、Ins が有意に減少した ($p < 0.01$)。

IV. 結 語

1. 本研究は早産児の脳内 GABA について $3T$ 1H -MRS で継時的に測定した初めての報告である。
2. GABA は成人脳では抑制性の神経伝達物質であるが、未熟脳では興奮性に働き、神経の増生や移動、シナプス編成の主要因子と考えられている。本研究では比として求めた Cr が period B に有意に上昇し、GABA/Cho, GABA, Cho に有意な変化がなかったことから、GABA は修正 64–73 週まで変化しないと考えられた。
3. NAA, Cr, Cho の変化は著者らの既報と同様であり、Glx の変化は他の報告と同様であった。
4. 今後は脳内代謝物質の測定が、早産児の種々の障害の評価に有用か否かを検討する予定である。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 大塚 耕太郎 (災害・地域精神医学講座)

副査 教授 佐々木 真理 (超高磁場 MRI 診断・病態研究部門)

副査 准教授 遠藤 幹也 (小児科学講座)

早産児は正常産児と比較して脳性麻痺や知的障害, 感覚器障害, てんかん, 自閉症などのリスクが高い。一方, 周産期脳障害やてんかん, 自閉症では gamma-aminobutyric acid (GABA) の異常が報告されている。本研究では正常早産児を対象に, GABA を含む脳内代謝物質を 3 Tesla (3T) proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) で経時的に測定した。対象は発達が正常で, かつ頭部 MRI 検査で異常のない在胎 34 週以下の早産児 20 例で, 脳内代謝物質は GABA, N-acetyl aspartate, glutamate-glutamine complex, creatine, choline, myo-inositol について, 修正 37-46 週と修正 64-73 週に測定した。この結果, 両期間において, GABA と choline は有意な変化がなかったが, N-acetyl aspartate と glutamate-glutamine complex, creatine は有意に増加し, myo-inositol は有意に減少した。本研究は早産児の脳内 GABA を 3T $^1\text{H-MRS}$ で経時的に測定した初めての報告である。

本論文は, $^1\text{H-MRS}$ による脳内代謝物質の測定により, 早産児の種々の障害の評価を可能にする基準値を提供した点で意義がある。学位に値する論文である。

試験・試問結果の要旨

脳内代謝物質の種類と作用, 早産児の神経学的予後と評価法, 統計学的解析法などについて試問を行い, 適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) Hypofibrinogenemia caused by adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A case report.
(点頭てんかんに対する副腎皮質刺激ホルモン治療による低フィブリノーゲン血症: 症例報告) (亀井淳, 他 6 名と共著)
Brain and Development, 37 巻, 1 号 (2015) : p 137-139.
- 2) 小児がん化学療法におけるアプレピタントの制吐効果. (二瓶哲, 他 6 名と共著)
医療薬学, 39 巻 7 号 (2013) : p 437-443.