



Evaluation index for asymmetric ventricular size on brain magnetic resonance images in very low birth weight infants

Ikuta, Toshihiko

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2020-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7712号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007712>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Evaluation index for asymmetric ventricular size on brain magnetic resonance images in very low birth weight infants

極低出生体重児の頭部 MRI における不均等な脳室拡大を評価するための新規手法

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教員：飯島一誠 教授)

生田 寿彦

背景

血管やグリアの形成が未熟な早産児の脳は、虚血や炎症などの影響を受け易く、容易に白質障害をきたし、その結果側脳室の拡大が生じる^{1,2}。ヒトの脳は生後3年の間に劇的な成長を遂げ、数兆ものシナプス結合が行われるため³、神経発達障害のリスクのある児を早期に同定し、早期にリハビリテーションを開始することが重要とされている^{4,5}。本研究の目的は、極低出生体重児の正期産相当時頭部 MRI を用いて、白質障害による側脳室拡大の特徴を評価すること、さらに脳室拡大を評価するための新しい指標を確立することである。

方法

研究デザインは診療録による後方視的観察研究。対象は2009年8月から2011年12月に兵庫県立こども病院で出生した極低出生体重児（出生体重1500g未満の児）179例、及び2011年に他5施設（神戸大学医学部附属病院、公立豊岡病院組合立豊岡病院、済生会兵庫県病院、高槻病院、姫路赤十字病院）で出生した極低出生体重児167例の合計346例のうち、染色体異常を認めた10例、先天性脳奇形を認めた3例、修正37週未満で死亡した6例、ビリルビン脳症であることが明らかになった1例、またMRIの撮影時期または画像が不適切だった20例、予後不詳の12例を除外した294例。診療録より、在胎週数、出生体重、性別、人工換気療法期間、治療を行った未熟児網膜症の有無、Papile分類3度以上の脳室内出血の有無（定期的な頭部エコーによる評価）、嚢胞性脳室周囲白質軟化症（cystic periventricular leukomalacia, cPVL）の有無（正期産相当時頭部MRIによる評価）、また修正18か月での歩行確立の有無に関する情報を抽出した。正期産相当時の頭部MRIは修正36週0日から43週6日に撮影した。T2強調画像水平断のモンロー孔が最も明瞭に映る断面を用いて、側脳室の右前角幅（a）、左前角幅（b）、右後角幅（c）、左後角幅（d）、大脳の前後径（e）、左右径（f）を測定した。脳の大きさによる側脳室幅の補正を行った。水平断における大脳を楕円に近似し、楕円の円周の近似値が $2\pi \times (\text{長半径} + \text{短半径})$ であることから、各側脳室幅を（大脳の前後径と左右径の和）で除したものを100倍した値を補正值とした。本研究は神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得て行われた。

結果

極低出生体重児の正期産相当時頭部 MRI における脳室拡大の特徴とその評価法

2011年に兵庫県立こども病院で出生した極低出生体重児58例の正期産相当時頭部MRIについて、2人の新生児科医が上述の方法で脳室幅、大脳径を測定した結果、ICC (Intraclass Correlation Coefficients) は左前角幅で0.95、右前角幅で0.98、左後角幅で0.99、右後角幅で0.98、前後径で0.99、左右径で0.99であった。大脳径で補正した側脳室幅の中央値は右前角が1.2、左前角が1.3、右後角が3.8、左後角が4.6であり、前角幅、後角幅ともに左側が有意に大きく、左側、右側

ともに前角幅より後角幅が有意に大きかった。また、90%tile 以上の脳室幅を脳室拡大としたとき、各脳室間の脳室拡大の一致率、及びκ係数は、左前角と右前角で 74.8%、0.205、左後角と右後角で 78.9%、0.435、左前角と左後角で 71.4%、0.083、右前角と右後角で 76.9%、0.386 であり、脳室拡大の程度は各脳室間で不均等であった。

このような不均等な脳室拡大を評価するための新たな指標として Lateral Ventricular Index (LVI) = $\{3 \times (a+b) + c+d\} \times 100 / (e+f)$ を作成した。各側脳室幅の和を用いた計算式だが、今回の検討で後角幅が前角幅の約 3 倍であったことから、前角の拡大を過小評価しないように、前角幅を 3 倍した。また、前述した脳室幅の評価と同様に、脳の大きさによる補正のため、大脳の前後径と左右径の和で除し、さらに 100 倍した。

修正 18 ヶ月での歩行確立の有無と LVI との関連

本研究における修正 18 か月での歩行確立は 255 例、未確立は 39 例であった。在胎週数、出生体重の中央値は、歩行確立群が、29.1 週、1062g、歩行未確立群が 28.4 週、979g であった。歩行未確立群で 3 度以上の脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症が有意に多かった(各々、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$)。頭部 MRI 撮影週数の中央値は修正 38.3 週であった。LVI の中央値は、歩行確立群と比べて、歩行未確立群で有意に高かった(各々 15.8、18.2、 $p = 0.020$)。

ROC 曲線解析を用いて修正 18 か月での歩行未確立を検出するための LVI のカットオフ値を算出し、正確度が 80%より大きく、かつ Youden index が最大となる値である 21.5 を LVI のカットオフ値とした。修正 1 歳 6 か月時点での歩行未確立を従属変数とし、LVI > 21.5、在胎週数、出生体重を独立変数として多変量解析を行い、歩行未確立群と確立群との間で LVI > 21.5 に有意差を認めた(オッズ比 2.56、95%信頼区間 1.02-6.41、 $p = 0.008$)。3 度以上の脳室内出血、cPVL は脳室拡大との関連性があるため、多変量解析には加えなかった。

Conclusion

今回の研究で、我々は極低出生体重児の正期産相当時頭部 MRI で認められる側脳室拡大が不均等であることを示し、側脳室拡大の指標として LVI を提案した。また、LVI > 21.5 が修正 18 か月での歩行未確立と独立して関連することを示した。

1. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of

prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; **93**(2): F153-61.

2. Fox LM, Choo P, Rogerson SR, et al. The relationship between ventricular size at 1 month and outcome at 2 years in infants less than 30 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; **99**(3): F209-14.

3. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 1973; **48**(10): 757-67.

4. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; **15**(2): 94-101.

5. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): Cd005495.

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2929 号	氏 名	生田 寿彦
論 文 題 目 Title of Dissertation	Evaluation index for asymmetric ventricular size on brain magnetic resonance images in very low birth weight infants 極低出生体重児の頭部 MRI における不均等な脳室拡大を評価する ための新規手法		
審 査 委 員 Examiner	主 査 村上卓道 Chief Examiner 副 査 松本理器 Vice-examiner 副 査 根本喬樹 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景】

血管やグリアの形成が未熟な早産児の脳は、虚血や炎症などの影響を受け易く、容易に白質障害をきたし、その結果側脳室の拡大が生じる12。ヒトの脳は生後3年の間に劇的な成長を遂げ、数兆ものシナプス結合が行われるため3、神経発達障害のリスクのある児を早期に同定し、早期にリハビリテーションを開始することが重要とされている45。本研究の目的は、極低出生体重児の正期産相当時頭部MRIを用いて、白質障害による側脳室拡大の特徴を評価すること、さらに脳室拡大を評価するための新しい指標を確立することである。

【方法】

研究デザインは診療録による後方視的観察研究。対象は2009年8月から2011年12月に兵庫県立こども病院で出生した極低出生体重児（出生体重1500g未満の児）179例、及び2011年に他5施設（神戸大学医学部附属病院、公立豊岡病院組合立豊岡病院、済生会兵庫県病院、高槻病院、姫路赤十字病院）で出生した極低出生体重児167例の合計346例のうち、染色体異常を認めた10例、先天性脳奇形を認めた3例、修正37週未満で死亡した6例、ビリルビン脳症であることが明らかな1例、またMRIの撮影時期または画像が不適切だった20例、予後不詳の12例を除外した294例。診療録より、在胎週数、出生体重、性別、人工換気療法期間、治療を行った未熟児網膜症の有無、Papile分類3度以上の脳室内出血の有無（定期的な頭部エコーによる評価）、嚢胞性脳室周囲白質軟化症（cystic periventricular leukomalacia, cPVL）の有無（正期産相当時頭部MRIによる評価）、また修正18か月での歩行確立の有無に関する情報を抽出した。正期産相当時の頭部MRIは修正36週0日から43週6日に撮影した。T2強調画像水平断のモンロー孔が最も明瞭に映る断面を用いて、側脳室の右前角幅（a）、左前角幅（b）、右後角幅（c）、左後角幅（d）、大脳の前後径（e）、左右径（f）を測定した。脳の大きさによる側脳室幅の補正を行った。水平断における大脳を楕円に近似し、楕円の円周の近似値が $2\pi \times (\text{長半径} + \text{短半径})$ であることから、各側脳室幅を（大脳の前後径と左右径の和）で除したものを100倍した値を補正値とした。本研究は神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得て行われた。

【結果】

極低出生体重児の正期産相当時頭部MRIにおける脳室拡大の特徴とその評価法
2011年に兵庫県立こども病院で出生した極低出生体重児58例の正期産相当時頭部MRIについて、2人の新生児科医が上述の方法で脳室幅、大脳径を測定した結果、ICC（Intraclass Correlation Coefficients）は左前角幅で0.95、右前角幅で0.98、左後角幅で0.99、右後角幅で0.98、前後径で0.99、左右径で0.99であった。大脳径で補正した側脳室幅の中央値は右前角が1.2、左前角が1.3、右後角が3.8、左後角が4.6であり、前角幅、後角幅ともに左側が有意に大きく、左側、右側ともに前角幅より後角幅が有意に大きかった。また、90%tile以上の脳室幅を脳室拡大としたとき、各脳室間の脳室拡大の一致率、

及びκ係数は、左前角と右前角で74.8%、0.205、左後角と右後角で78.9%、0.435、左前角と左後角で71.4%、0.083、右前角と右後角で76.9%、0.386であり、脳室拡大の程度は各脳室間で不均等であった。

このような不均等な脳室拡大を評価するための新たな指標として **Lateral Ventricular Index (LVI) = {3×(a+b)+c+d} ×100/ (e+f)** を作成した。各側脳室幅の和を用いた計算式だが、今回の検討で後角幅が前角幅の約3倍であったことから、前角の拡大を過小評価しないように、前角幅を3倍した。また、前述した脳室幅の評価と同様に、脳の大きさによる補正のため、脳の前後径と左右径の和で除し、さらに100倍した。

修正18ヶ月での歩行確立の有無とLVIとの関連

本研究における修正18か月での歩行確立は255例、未確立は39例であった。在胎週数、出生体重の中央値は、歩行確立群が、29.1週、1062g、歩行未確立群が28.4週、979gであった。歩行未確立群で3度以上の脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症が有意に多かった（各々、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ）。頭部MRI撮影週数の中央値は修正38.3週であった。LVIの中央値は、歩行確立群と比べて、歩行未確立群で有意に高かった（各々15.8、18.2、 $p=0.020$ ）。

ROC曲線解析を用いて修正18か月での歩行未確立を検出するためのLVIのカットオフ値を算出し、正確度が80%より大きく、かつ Youden index が最大となる値である21.5をLVIのカットオフ値とした。修正1歳6か月時点での歩行未確立を従属変数とし、LVI>21.5、在胎週数、出生体重を独立変数として多変量解析を行い、歩行未確立群と確立群との間でLVI>21.5に有意差を認めた（オッズ比2.56、95%信頼区間1.02-6.41、 $p=0.008$ ）。3度以上の脳室内出血、cPVLは脳室拡大との関連性があるため、多変量解析には加えなかった。

Conclusion

今回の研究で、我々は極低出生体重児の正期産相当時頭部MRIで認められる側脳室拡大が不均等であることを示し、側脳室拡大の指標としてLVIを提案した。また、LVI>21.5が修正18か月での歩行未確立と独立して関連することを示した。

本研究は、側脳室拡大の新しい指標として提案したLVIが歩行未確立と関連するという重要な知見を得たものとして価値ある集積であることを認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。