

令和元年6月28日現在

機関番号：94407

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K04588

研究課題名(和文) 脳性麻痺児の読み書き・計算における強みと弱み及びその神経基盤の解明

研究課題名(英文) Reading and writing skills in children and their neural substrates

研究代表者

小倉 加恵子(Ogura, Kaeko)

社会医療法人大道会(神経リハビリテーション研究部)・神経リハビリテーション研究部・副部長

研究者番号：60332780

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)：脳室周囲白質軟化症がある脳性麻痺児(PVL-CP)の読み書きに関連する認知機能特性を評価し、その背景となる大脳皮質・白質構造との関連性を検討した。PVL-CPは健常児と比較して視知覚認知能力の弱さと読字速度が優位に遅いことが明らかになった。さらに、PVL-CPの大脳構造の特徴として、右頭頂葉皮質での皮質厚低下、広範な白質拡散異方性低下が示された。以上のことから、PVL-CPの読み書き困難は頭頂葉機能を中心とする大脳の構造的変化に関連しており、特性に応じた学習支援が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国は世界的に早産低出生体重児の出生割合が多い。また、近年では学習障害を含む発達障害による学校不適応が大きな社会問題となってきた。早産低出生体重児の脳障害として割合の高い脳室周囲白質軟化症と学習困難さの関係を明らかにし、神経心理学および認知神経学的技術を用いて解明することで、エビデンスに基づいた学習支援法のモデルを提案することが可能となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the specific characteristic of cognitive dysfunction and cerebral structure in children with bilateral spastic cerebral palsy caused by periventricular leukomalacia (PVL-CP). Multiple results were obtained, including supportive evidence for specific developmental cognitive dysfunction of children with PVL-CP, as well as neural correlates of reading and writing skills. It would be important to evaluate individual cognitive characteristics in detail and consider the results for special support education.

研究分野：小児神経学、神経心理学、高次脳機能障害学

キーワード：脳性麻痺 認知機能評価 特異的発達障害

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

### 1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで知的障害や運動障害がある様々な小児神経疾患を対象として、認知神経学的アプローチによって疾患特有の認知特性を明らかにし、神経イメージングを組み合わせることで脳の構造変化との関係性を示してきた (Ogura et al., Hum Brain Mapp, 2011; Ogura et al., Brain Develop, 2013; Ogura et al., Am J Med Genet Part B, 2014)。これらの結果は、臨床現場で認知特性に応じたリハビリテーションや教育を科学的に行うための根拠の一つとなっている。小児神経疾患の中でも脳性麻痺は、1980年代後半から早産児の生存率向上とともに発症率が増加し、現在は千出生中約2.5人に達している。その中核となる脳室周囲白質軟化症による痙直型麻痺は、多くが成人期以降も比較的健康に過ごせ、杖や歩行器などの補助具を用いることで移動が可能である。しかし、認知機能にも障害があるため社会的自立や就労が困難となっている。認知機能の中でも「読み書き」や「算数」は学習に直結する能力であり、社会的自立や就労には欠かせない要素でもある。脳性麻痺患者のほとんどは小児期から学習に困難をきたしているが、脳性麻痺児における読み書き・算数能力に関わる認知処理過程の特性は明らかにされておらず、脳の構造変化との関係性も未解明である。現在まで、脳性麻痺に対する神経イメージングを用いた研究は少なくないが、認知神経学的な評価と組み合わせたものはほとんどない。というのも、脳性麻痺児は運動(アウトプット)と知覚(インプット)に障害があり、認知処理過程を適切に評価することが困難なためである。申請者の属する施設では、過去16年間で2,389人の脳性麻痺児の診療経験があり、部門間で協力し対象者別に最適な検査環境を整えることで、発達・知能検査を1,879人実施し、臨床所見と組み合わせたデータを蓄積している。また、小児患者の神経イメージングを円滑に撮像できる環境も整備している。本研究では上記の背景を踏まえ、脳性麻痺児の読み書き能力の特性について強みと弱みの両面を認知神経学的アプローチで評価し、神経イメージングを用いてその神経基盤を明らかにする。これにより、脳性麻痺児への成人期に向けた適切かつ科学的な介入と支援を展開するための基盤を確立することを目標とする。

### 2. 研究の目的

(1) 読み書き及び算数能力について、強みと弱みを認知神経学的アプローチで明らかにする。脳性麻痺児の運動障害および視知覚認知障害を考慮し、読み書き・算数能力に関係するモダリティ別の認知神経学的な評価を実施する。さらに、結果を情報処理モデルにあてはめ、獲得している機能(強み)と障害レベル(弱み)を明確化する。

(2) 脳性麻痺児における脳局所領域及び神経ネットワークの特徴について検証する。神経イメージング検査を用いて、高解像度T1強調画像(T1WI)および拡散テンソル画像(DTI)により各種パラメータを計測し、脳局所容量並びに白質線維の微細構造について全脳の統計学的解析を行うことで、脳性麻痺児に特有の脳構造変容を特定する。

(3) 脳性麻痺児における読み書き能力および算数能力の神経基盤を解明する。

研究(1)及び(2)の成果を統計学的に解析し、脳性麻痺児における読み書き・計算の認知特性の強みと弱みについて、各々に関連する脳局所構造と神経ネットワークを明らかにする。

### 3. 研究の方法

1) モデルケースによる読み書き能力および算数能力の認知神経学的評価尺度の選定

(a) 文献調査

諸外国の研究報告や特異的学習障害の研究報告を収集し、文献レビューを行った。

(c) 評価尺度の選定

(a)の成果をもとに、定量的評価を実施するために、以下の標準化された尺度を選定し、妥当性を検討した。

・機能評価：粗大運動能力分類システム(GMFCS)、粗大運動能力尺度(GMFM)、手指操作能力分類システム(MACS)、コミュニケーション能力分類システム(CFCS)

・運動および日常生活機能評価：PEDI(リハビリテーションのための子どもの能力低下機能評価法)、Wee-FIM(子どものための機能的自立度評価法)

・発達特性評価：SDQ(子どもの強さと困難さアンケート)

・モダリティ別の認知機能評価：全般的知能検査としてWISC-、視知覚認知検査としてDTVP-3(Developmental Test of Visual Perception-3<sup>rd</sup> ed.)、線分・円描画課題

・読み書き・算数能力の評価：単音連続読み検査、単語速読検査(有意味語、無意味語)、数字呼称検査、計算問題(以上、特異的発達障害 診断・治療のための実践ガイドライン)

2) 脳性麻痺児群の対象者選定と登録

8歳~14歳の脳性麻痺児および健常児のうち、保護者及び本人が本研究計画に同意された者を研究対象とした。登録の際、認知面に影響を与えうる投薬がなされている者、臨床診断で用いられる画像検査で脳形態の変形が著しいもしくは脳室周囲白質以外に病変があった者は除外した。対象者は、粗大運動能力分類システム(GMFCS)により運動機能を評価し、機能毎に層別化した。

3) 認知機能評価

登録された対象者に対して、選定した評価尺度を用いて神経心理学的な評価を実施した。

4) 脳性麻痺群と健常対照群の神経イメージングの撮像

対象とした PVL を伴う脳性麻痺群 (PVL-CP) および健常対照群 (NC) に対して頭部 MRI 検査 (シーメンス社) を実施し、高解像度 T1 強調画像および拡散テンソル画像の撮像を行った。

5) 統計学的手法を用いた読み書き能力とその神経基盤の解明

(a) PVL-CP における脳局所領域及び神経ネットワークの変容の検証

脳局所容量並びに白質線維の微細構造に関する全脳解析を行った。脳局所容量の定量には Voxel-Based-Morphometry 手法を用いた。拡散テンソル画像で計測した拡散パラメーターについては脳白質構造の新しい標準化法に基づく解析 (Tract-Based Spatial Statistics: Smith et al., 2006) により大脳皮質間の解剖連関を評価した。脳性麻痺児の脳は損傷・変形を伴い、健常児とは異なる脳形態パターンを呈することから Laterality analysis (Takao, Hayashi, and Ohtomo, 2011) を用いた検証を加えた。

(b) 読み書き及び算数の能力に関連する神経構造の特定

得られた神経構造データの特定領域を関心領域 (ROI) として、PVL-CP 群の認知機能特性との関係を統計学的に分析した。これにより、脳性麻痺児における読み書き及び計算の障害と関連する脳局所領域と脳内ネットワークを特定した。

#### 4. 研究成果

1) 対象の属性

PVL-CP 群 26 名、NC 群 18 名で、年齢、性別ともに両群に有意差はなかった。

2) PVL-CP 群における神経心理学的特徴

WISC-IV による評価では、PVL-CP 群と NC 群の比較において優位に FSIQ (full scale intelligence quotient) が低かった。PVL-CP 群内の下位項目の検討では、VCI (Verbal Comprehension Index) と WMI (Working Memory Index) がそれぞれ PRI (Perceptual Reasoning Index) および PSI (Processing Speed Index) と比較して優位に高い結果であった。さらに、PVL-CP 群は NC 群と比較して、DTVP-3 の各種項目 (Visual-Motor Integration (VMI)、Motor-reduced Visual Perception (MRVP)、General Visual Perception (GVP))、音読検査時間、計算問題でも優位差が見られた。以上から、PVL-CP 群における視知覚認知能力ならびに読み・算数能力の困難さが明らかになった。

3) MRI 画像解析

PVL-CP 群の特徴として、PVL 病変による大脳容量解析の歪みが大きいことが判明し、皮質厚解析 (cortical thickness) を追加して行った。

PVL-CP 群と NC 群の比較において、cortical thickness は PVL-CP 群で右頭頂葉皮質の皮質厚低下、DTI は PVL-CP 群で広範に白質 FA 低下を認めた。

PVL-CP 群における認知機能との相関分析において、WISC-IV の FSIQ、VCI、PRI、WMI は cortical thickness、DTI と相関領域を認めなかった。PRI については全体ならびに下位項目の全てにおいて解析を実施したが相関領域は認めなかった。PSI については、cortical thickness と後頭葉内側の皮質で正の相関を認めた。単語速読 (有意味語) では cortical thickness、DTI と有意な相関は認めず、単語速読 (無意味語) においては、DTI と広範に白質 FA で負の相関を認めた。DTVP-3 では VMI、GVP は cortical thickness、DTI と有意な相関領域は認めなかったが、MRVI は DTI において脳梁白質 FA で正の相関を認めた。SDQ、GMFM、PEDI については cortical thickness、DTI と相関領域を認めなかった。

以上のことから、PVL-CP の読み書き困難は頭頂葉機能を中心とする大脳の構造的変化に関連しており、特性に応じた学習支援が必要と考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

小倉加恵子、発達障害のリハビリテーション、The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine、53 巻、2016 年、365-369、査読無

Kitai Y, Haginoya K, Hirai S, Ohmura K, Ogura K, Inui T, Endo W, Okubo Y, Anzai M, Takezawa Y, Arai H. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology. Brain and Development, 38, 2016, 267-273, 査読有、DOI: 10.1016/j.braindev.2015.09.007.

市川宏伸、小倉加恵子、なぜメンタルヘルスなのか?、小児内科、49 巻、2017 年、639-644、査読無

村田祐二、永光信一郎、海老澤元宏、廣瀬伸一、三牧正和、安炳文、井上信明、加治正行、齋藤 伸治、星野崇啓、田中恭子、小倉加恵子、作田亮一、小川厚、種部恭子、広瀬 宏之、秋山 千枝子、児童養護施設・乳児院等嘱託医への実態調査報告、日本小児科学会雑誌、121 巻、2017 年、1289-1291、査読有

小倉加恵子、運動発達・精神発達の促し方、小児内科、50 巻、2018 年、981-985、査読無

[学会発表] (計 18 件)

小倉加恵子、脳性麻痺児の認知機能～PVLの認知機能特性への影響～、第1回ボバース小児勉強会（招待講演）2016年1月23日、大阪

小倉加恵子、脳性麻痺児の認知機能特性～PVLの認知機能特性への影響～、見えと聴こえの研究会（招待講演）2016年4月9日、和歌山

小倉加恵子、こどもからおとなへ、変わることで変わらないこと～小児科医療が理学療法士に求めること～、第51回日本理学療法学会大会（招待講演）2016年5月27日、札幌

小倉加恵子、北井征宏、大村馨代、平井聡里、荒井洋、脳室周囲白質軟化症を伴う痙性両麻痺型脳性麻痺児の認知機能特性、第58回小児神経学会学術集会、2016年06月03日、東京

北井征宏、小倉加恵子、大村馨代、平井聡里、荒井洋、基底核視床病変による脳性麻痺の摂食障害に関する後方視的検討、第58回小児神経学会学術集会、2016年06月03日、東京

北井征宏、小倉加恵子、大村馨代、平井聡里、荒井洋、早産小脳病変による失調型脳性麻痺児の運動発達について、第4回脳性麻痺神経学の会、2016年09月03日、東京

小倉加恵子、川上康彦、鈴木由香、宮島祐、小児神経2035、第59回日本小児神経学会学術集会、2017年

小倉加恵子、市川宏伸、小児神経科からみた福祉関連施設における医療の役割、第59回日本小児神経学会学術集会、2017年

北井征宏、小倉加恵子、大村馨代、平井聡里、荒井洋、多嚢胞性脳軟化症による脳性麻痺四肢麻痺児の合併症に関する後方視的検討、第59回日本小児神経学会学術集会、2017年

Kitai Y, Arai H, Hirai S, Ohmura K, Ogura K. Brainstem and peri-rolandic injury affects the practical way of feeding among the children with cerebral palsy due to basal ganglia and thalamic injury. 第71回アメリカ脳性麻痺・発達医学学会（国際学会）、2017年

小倉加恵子、育てにくさを感じる親に寄り添う支援について～早期発見・早期支援のために～、東播地区市町保健師協議会研究会（招待講演）2017年

Kaeko Ogura, Yukihiro Kitai, Satori Hirai, Hiroshi Arai, Cognitive profile in children with bilateral spastic cerebral palsy due to periventricular leukomalacia, International Child Neurology Congress Mumbai 2018（国際学会）2018年

小倉加恵子、ハイリスク児の発達に影響を与える社会的要因、第60回日本小児神経学会学術集会（シンポジウム）2018年

小倉加恵子、市川宏伸、小児医療と福祉との連携：福祉関連施設における医療の課題整理、第65回日本小児保健協会学術集会、2018年

小倉加恵子、荒井洋、柴田徹、青年・成人期 脳性麻痺者の 実態調査を通じた 幼児期からの自立に向けた課題整理、日本リハビリテーション医学会第55回学術集会、2018年

小倉加恵子、発達障害とこどもの眠り、大阪保健研究会（招待講演）2018年

北井征宏、平井聡里、小倉加恵子、大村馨代、荒井洋、アトトーゼ型脳性麻痺における病態別コミュニケーション・嚥下機能に関する検討、第60回日本小児神経学会学術集会、2018年

平井聡里、北井征宏、小倉加恵子、大村馨代、荒井洋、著明な基底核萎縮を主体とする超早期産児の新たな脳性麻痺の一群、第60回日本小児神経学会学術集会、2018年

#### 〔図書〕（計5件）

小倉加恵子、丸善出版、発達障害事典、2016年、2ページ

小倉加恵子、医学書院、難病ケアスターティングガイド、2016年、4ページ

小倉加恵子、診断と治療社、診療実践 小児神経科（第3版）2016年、2ページ

小倉加恵子、診断と治療社、育てにくさの理解と支援（親子をとりまく環境の要因）2017年、4ページ

小倉加恵子、金剛出版、知的・発達障害における福祉と医療の連携、2019年、10ページ

#### 〔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  
森之宮病院小児神経科  
[https://www.omichikai.or.jp/morinomiya\\_h/news/201509151](https://www.omichikai.or.jp/morinomiya_h/news/201509151)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

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。