

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16542

研究課題名(和文) 精神疾患を合併する母から出生した児における乳児期早期の脳機能評価

研究課題名(英文) Monitoring for brain of infant whose mother has mental disease.

研究代表者

加藤 育子 (Kato, Ikuko)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00613720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患を合併した母から出生した児において何らかの発達の問題がみられることが多い。それはその後の親による虐待や児の非行など社会的な問題にもつながるとされている。今回は精神疾患を合併する母から出生した児において、乳児期早期から客観的に評価できる近赤外線組織酸素モニタ(NIRS)、視線追跡装置を組み合わせて測定することにより、非侵襲的に児の脳機能の発達状態を評価した。今回の研究期間内での計測評価では、精神疾患の母から出生した対象児においてコントロール群と比べて明らかな脳循環のゆらぎの発達についての相違はなく、視線追跡装置による評価でも明らかな選好性の違いはみられなかった。

研究成果の概要(英文)：It has been recognized that children born to mothers with psychiatric disorders have some developmental problems. This might partly be due to the abuse and neglect of the children by such mothers which could be socially problematic. In early infancy of such infants, brain function development was evaluated by combination of non-invasive measurements such as NIRS and eye tracking analysis. From this research, there was no correlation between changes in cerebral circulation and the infants born to mothers with psychiatric disorders. Also, there was no differences in object preferences by eye tracking analysis among two groups.

研究分野：小児科

キーワード：精神疾患合併妊娠 脳機能 新生児

### 1. 研究開始当初の背景

母親が妊娠期もしくは産後早期にうつ病など精神疾患を合併している場合、児に何らかの発達の問題がみられることが多い。その原因として考えられているのは、遺伝的要因や精神疾患に対する内服薬やストレスによるコルチゾール濃度上昇などの子宮内の要因、出生後の母子愛着形成や両親の育児能力などの養育環境要因などであるが、単一のものではなく複合して形成されると考えられている (Vivette Glover, 2014)。近年では、妊娠初期にうつ状態であった母より出生した新生児の扁桃体の微細構造に変化があること (Anne Rifkin-Graboi, 2013) や、妊娠中にストレスがあった母から出生した児では新生児の運動スケール (Neonatal Behavioral Assessment Scale) での評価が低いこと (Diego MA, 2004) など、胎児期の影響から出生時に既に器質的な変化があるということや、行動観察による運動機能評価において定型発達児と違いがみられるという報告があり、妊娠中から積極的な支援や治療が必要だということが言われ始めている (Vivette Glover, 2014)。また、年長児において情動的行動の問題や注意欠陥多動症が多い傾向があるとの報告があるが、胎児期の母の精神状態が児に及ぼす脳の機能的な影響のみならず、出生後の養育環境も大きな影響を与えていると考えられる。

さらに、母体精神疾患を治療することに関しては様々な議論があるが、現在では積極的に抗うつ剤や抗不安薬を使用されることや、精神疾患自体が重度で必然的に妊娠中でも内服を継続している場合が多い。しかし、出産後は母乳からの薬物移行や母への負担を考慮して母乳育児の中止を指示されるケースも多く、産後の内分泌バランスの変化も精神状態に影響を及ぼし、母親が育児放棄し早期の保育園入所や乳児院での養育となるケースをよく経験する。研究者は、リスクがある精神疾患合併の妊婦に対して、産前だけでなく産後の関わり方を客観的データに基いた育児支援プログラムを構築することにより、児の発達予後を改善させていくことが必要だと考えている。そこで今回は精神疾患をもった母親から出生した児の脳に及ぼす影響を、乳児期早期に経験的・行動的観察で評価するだけでなく、客観的に非侵襲的に認知・情動などの脳機能の発達状態を評価することを目的とした。近赤外線組織酸素モニタ (NIRS) 唾液中オキシトシン濃度測定、視線追跡装置を組み合わせ、その後の母子の関わり方でどのように変化していくかを解析する基礎データの構築につなげたいと考えた。

近赤外線組織酸素モニタによる脳血流の測定は、非侵襲的に脳の活動や成熟度の評価が可能であり、研究者を含め、香川大学小児科学講座では様々な研究発表 (Kato I, Brain Dev. 2012, Tanimoto K, Pediatr Res. 2011,

Kusaka T, Pediatr Res. 2011, Nishida T, Neurosci Lett. 2008) を行いその安全性は確認されており、早産児では脳の循環制御や血管反応性の成熟度が亢進している可能性を報告した。しかし、早産児の発達障害の頻度が高い理由として、神経細胞の増加に対するアンバランスな成熟が一要因であると考えた (Kato I, Brain Dev. 2012)。近年開発された携帯型近赤外線組織酸素モニタ装置 (PocketNIRS, ポケットニルス) を使用することにより新生児でも短時間で簡便に装着することが可能であり、時間的負担も少なく測定が可能である。精神疾患を合併した母から出生した児においては、脳循環のゆらぎ (主に 0.1Hz 付近) に変化がみられる可能性があり、今回はその可能性について検討した。視線追跡装置は、被験者の顔への器具の直接装着を必要とせず、新生児および乳児の眼球運動を高い精度で追跡することが可能となり、新たな視覚認知機能測定法として臨床応用されつつある。香川大学小児科学講座ではこの装置を用いて正期産児と比較し早産児の視覚認知機能について研究を行っており、早産児では視覚認知機能の遅延があることを報告した (Konishi Y, Brain Dev. 2012)。今回精神疾患を合併した母から出生した児において、視覚認知機能の遅延がみられるかどうかを検討した。

さらに、オキシトシンは出産や授乳分泌に大きく関与するホルモンであるが、人間同士の愛情にかかわるホルモンとして注目され、認知機能や情動行動に影響すると報告されている。近年、オキシトシンを唾液から測定する方法についての論文報告が多くあり、唾液中のオキシトシン濃度が血液中の濃度と相関すると報告されている (Ruth Feldman, 2011)。血液を採取することは母児にとって苦痛を伴うものであるが、特にうつ状態の母では児の身体的負担が相当な母の精神的な負担となり、母子関係に大きな影響を及ぼすことが考えられることから、採取するのに痛みを伴わない唾液検体を使用することは重要なことである。

今回はこれら 3 つの方法を組み合わせ、多角的視点から、精神疾患合併妊娠における児の乳児期早期の情動や認知機能の変化を客観的に評価することを目的とした。

### 2. 研究の目的

今回は精神疾患を合併する母から出生した児において、乳児期早期から客観的に評価できる近赤外線組織酸素モニタ (NIRS) 視線追跡装置、唾液中のオキシトシン量を組み合わせ測定することにより、非侵襲的に児の認知・情動などの脳機能の発達状態を評価することを目的とした。

### 3. 研究の方法

今回の研究では携帯型近赤外線組織酸素モニタ装置 (PocketNIRS, ポケットニルス)

による脳血流変化の測定、唾液中オキシトシンの測定、視線追跡装置（アイトラッカー、Tobii1750）による児の視機能による発達の評価を組み合わせ、合併症のない母から出生した児と精神疾患を合併した母から出生した児の乳児期早期の脳機能評価を行う予定とした。

#### <被験者の募集>

在胎36週から41週に当院で出生した児において、産科入院中から1か月健診の間で、母親に測定理由と測定方法を文書と口頭で説明し、文書で同意が得られた方に対して測定を依頼した。母親の状態は同意を得て母のカルテ記載を参照し、直接母へのインタビューと総合して精神疾患の有無について確認する。また、エジンバラ産後うつ病質問診（EPDS）を記入していただき、うつ状態の有無について評価した。

#### <測定の方法>

以下の3種類の測定を行う予定とした。

#### 1. 近赤外線組織酸素モニタ装置による脳循環評価

当初、携帯型近赤外線組織酸素モニタ装置（PocketNIRS, ポケットニルス）による脳循環評価を予定していたが、プローブの不具合により正確な情報が得られず、調整に時間がかかったため、使用可能で使用方法を熟知している91チャンネルNIRS（ETG-7000, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan）を使用してプローブを頭部全体に配置し、自然睡眠下で10分間、oxy Hb, deoxy Hb量変化を測定した。そのHb量の周期的変動について周波数解析を行い、各周波数帯（0.001-0.02, 0.02-0.06, 0.06-0.10, and 0.1-1 Hz）に分割したPSD（power spectral density）の割合を比較検討した

#### 2. 唾液中オキシトシンの測定

当初、ELISAキットによる測定を予定していたが、唾液中からの測定では感度以下となることが多く、比較検討するには不適合であると判断し、当科にある高速液体クロマトグラフィーを使用した測定方法の確立を目指した。しかし、測定系の確立に時間を要し、今回の研究期間内では対象者の測定に至らなかった。

#### 3. 視線追跡装置（アイトラッカー、Tobii1750）

3～4か月時、9～10か月時に視線追跡装置前に保護者に抱かれた状態で児を座らせ、顔刺激を提示した。親近化相として画面上に同じ人物の顔写真（親近化刺激）を左右に2つならべた画像を10秒×5回提示した。その後異なる人物の顔写真（新奇刺激）と親近化刺激を左右に並べた刺激を5秒×2回提示し、顔の選好性について分析を行った。

#### 4. 研究成果

まず最初に当院での精神疾患を合併する妊娠についての調査を行った。2015年中の当院での分娩件数は約600件であったが、その中

で児がNICU入院とならずに母子分離が必要とされなかった児の母で、精神神経疾患を合併している母は28人であった。そのうち11人がパニック障害と診断され、内服を必要としない例も多く存在した。母乳栄養を医学的理由により中止している場合が3例あった。すべての例で1か月健診を当院で行ったが、その時点で神経学的異常をみとめたのは2例であった。いずれも、易刺激性があり、体重増加不良をみとめた。エジンバラ産後うつ評価では精神疾患を合併の母においては高い傾向を示す例の割合が高かった。このうち3例において同意が得られ、91チャンネルNIRSでの脳循環評価を行い、視線追跡装置（アイトラッカー、Tobii1750）による新奇選好性について調査した。

一方正期産児で特に周産期歴に異常のなく、研究の同意が得られたコントロール群においては、エジンバラ産後うつ評価で高得点の者はみられず、91チャンネルNIRSでの脳循環評価および視線追跡装置での評価を行った。

NIRSによる計測でのゆらぎの検討では、各周波数帯のPSDはコントロール群と比べて精神疾患合併妊娠の児で明らかに違いはみとめられなかった。

視線追跡装置による計測における検討についても、新奇選好性を注視時間、注視割合、初見時の注視方向等で検討をおこなったが違いは確認できなかった。

対象児のその後の発達予後については、新生児期に易刺激性をみとめた児以外の児では、研究期間内については発達の異常をみとめなかった。易刺激性をみとめた児においては、その後発達遅延や過敏性がみられた。

今回の研究期間内では、NIRSによる評価や視線追跡装置による検討では、発達予後予測に繋がる因子を見出すことはできなかったが、新生児期に易刺激性など何らかの異常所見を来す児においては、その後の発達の経過を注意深く観察する必要があるのに加え、その社会的背景からも、包括的な家族支援が必要であることが確認された。

#### 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0件）

〔学会発表〕（計13件）

1. Breastmilk volume curve in the first 48 hours after deliver.

Ikuko Kato, Kimiyo Horike, Tomoko Nishida, Takashi Kusaka.

Academy of Breastfeeding Medicine 22th Annual International Meeting, 2017.11. Atlanta.

2. Novelty Preference of Preterm Infant. Konishi Y, Kato I, Nishida T, Kusaka T. The

13th Congress Asian Society for Pediatric Research, 2017.10, Hong Kong College of pediatricans.

3. The Effectiveness of Hydrogen Gas Inhalation as an Adjuvant Therapy of Hypothermia in Neonatal Hypoxic-ischemic Piglet Model.

Yinmon Htun, Shinji Nakamura, Yasuhiro Nakao, Tsutomu Mitsuie, Takayuki Wakabayashi, Aya Hashimoto, Masashiro Sugino, Kosuke Koyano, Ikuko Kato, Saneyuki Yasuda, Takashi Kusaka. 44th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society, 2017.09. Japan.

4. The Effectiveness of Hydrogen Gas Inhalation as an Adjuvant Therapy of Hypothermia in Neonatal Hypoxic-ischemic Piglet Model.

Yinmon Htun, Shinji Nakamura, Yasuhiro Nakao, Tsutomu Mitsuie, Takayuki Wakabayashi, Aya Hashimoto, Masashiro Sugino, Kosuke Koyano, Ikuko Kato, Saneyuki Yasuda, Takashi Kusaka. 第21回酸素ダイナミクス研究会, 2017.09. 東京.

5. 安静状態における脳活動の発達変化.

淵野裕, 加藤育子, インモントウン, 小西行彦, 安田真之, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 日下隆, 小西行郎. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017.04. 東京.

6. 早産児の脳循環変動発達の变化.

加藤育子, 淵野裕, 小西行彦, Yinmon Htun, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 安田真之, 日下隆, 小西行郎. 第120回日本小児科学会学術集会. 2017.04. 東京.

7. Developmental change of visual cognitive function of infant.

Yukihiko KONISHI, Ikuko KATO. Asian International Medical Conference for Child Health in Kagawa 2015. 2015.08. Japan.

8. Developmental Change of Visual Cognitive Function of Infancy.

Yukihiko Konishi, Ikuko Kato, Rie Tomita, Hiromi Suzuki, Hitoshi Okada, Wataru Jinnai, Kosuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Tomoko Nishida, Yoshitaka Matsuda, Yukuo Konishi, Takashi Kusaka. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2015.05. Taiwan.

9. 全頭同時計測による脳血行動態の発達の变化: 酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンを指標として

淵野裕, 加藤育子, 小西行彦, 高野裕治, Yinmon Htun, 日下隆, 小西行郎; 発達神経科学学会第5回大会, 2016.11. 東京.

10. デジタル健診課題を用いた乳幼児期における顔認知機能の発達の变化についての検討

小西行彦, 加藤育子, 日下隆, 高野裕治, 小西行郎, 西田智子; 発達神経科学学

会第5回大会, 2016.11. 東京.

11. 当院で出産した極低出生体重児の発達予後

加藤育子, Yinmon Htun, 小西行彦, 小谷野薫, 小谷野耕佑, 安田真之, 伊藤康弘, 西田智子, 日下隆; 平成28年度香川県医学会, 2016.11. 高松.

12. 当院における極低出生体重児の発達予後

Yinmon Htun, 加藤育子, 小西行彦, 小谷野薫, 小谷野耕佑, 安田真之, 伊藤康弘, 日下隆; 第68回中国四国小児科学会, 2016.10. 高松.

13. 視線追跡装置を用いた視覚認知機能の発達の变化についての検討.

小西行彦, 加藤育子, 近藤健夫, 西庄佐恵, 岡田仁, 日下隆, 小谷野耕佑, 安田真之, 西田智子, 松田佳尚. 第118回日本小児科学会学術集会. 2015.04. 大阪.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 育子 ( KATO, Ikuko )

香川大学・医学部・助教

研究者番号: 00613720

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者