

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790768
 研究課題名（和文）
 新生児、早産児の皮質、皮質下機能を含む視覚能測定と臨床応用
 研究課題名（英文）
 Measurement of visual function in preterm infant and its clinical use
 研究代表者
 大久保 賢介（OKUBO KENSUKE）
 香川大学・医学部・助教・
 研究者番号：80335851

研究成果の概要（和文）：

極低出生体重児の6歳時における学習障害や広汎性発達障害の頻度は一般集団に比べ3-5倍と高率である。こうした障害の背景には皮質下視覚経路や視覚野の障害の存在があることが知られている。そこで今回我々は生後3か月の正期産児と修正3か月の早産児における視覚認知機能を、視線追跡装置で測定した。本装置は角膜反射法を用いて児の眼球運動を追跡でき、顔に対する注視時間の測定等が可能であった。早産児は正期産児に比べ全体的に注視時間が短い傾向にあったが、顔の上部や目を注視する点は正期産児と同様に強く認められた。

研究成果の概要（英文）：

Learning Disorder and Pervasive Developmental Disorders in very low birth infants are higher than the patients in term infants. It was known that the backgrounds of these disorders have the dysfunction of visual cortex. In this study, we investigate the visual function of infants aged three months used Tobii eye-tracker system. This system is capable of tracking eyeball movements of infants and we can easily measure looking times for facial stimuli. Looking times for facial stimuli in preterm infants are slightly short than the times in term infants, but the looking time for the upper part of faces was significantly longer than that for the lower part both in term infants and preterm infants.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：新生児

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児新生児医学

キーワード：極低出生体重児、早産児、視線追跡装置、視覚機能、学習障害、広汎性発達障害、顔認知、視運動性眼振

1. 研究開始当初の背景

周生期医療の進歩により、多くの早産児、低出生体重児の救命が可能となったが、出生体重 1000 グラム未満の超低出生体重児の 6 歳時の全国調査においては正常出生体重児群と比べ、脳性麻痺、精神運動発達遅滞、視力障害、聴力障害が著しく多いことが判明している。さらに広汎性発達障害、注意欠陥多動障害 (ADHD)、学習障害、視覚空間認知障害などの発達障害も多いことが報告 (中村肇ら 1999) されており、こうした障害の早期発見、早期介入は新生児医療における必須の課題と思われる。

現在、新生児集中治療室 (NICU) ならびに新生児フォローアップ外来においては、こうした脳障害の評価、予測を、児の神経学的所見に加え、CPK、NSE 等の血液生化学的検査、超音波、頭部 MRI、CT を用いた画像検査、そして脳波、聴性脳幹反応などの電気生理学的検査等にもとづいて行われている。しかし、臨床においては画像上あきらかな異常所見が認められないにもかかわらず、運動発達、言語発達、知能発達にあきらかな遅れを生じる児が存在しており、上記のような評価に加え視聴覚機能などの脳機能発達の客観的な評価が重要と思われる。実際、欧米での最新の知見では広汎性発達障害や ADHD などの児は、形態視の機能より運動視の機能の発達の障害がみられており、新生児、乳児期からの脳機能の評価が大切であるとの報告

(Pellicano et al, 2005, Behrman et al, 2006) がある。

新生児領域における脳機能評価としては、機能的核磁気共鳴画像 (function MRI) や近赤外光を利用した光トポグラフィーなどの装置にて光刺激を加えた際の視覚野の活性化を脳血液量の変化や酸素代謝の変化などで計測が行われてきた (Yamada H, et al 1997, Kusaka T, et al 2004)。これらの測定法は新生児の体動の制限や頭部への機械装着が必要となるが、近年開発された角膜反射法を用いた視線追跡装置 (アイトラッカー Tobii 1750 (Tobii Technologies, Sweden)) は、顔への直接装着も必要とせず、新生児、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、新たな視覚能測定法として臨床応用されつつある (Johnson, et al 2003)。

2. 研究の目的

本研究課題の最終的な目的は、近年新しく開発された視線追跡装置を用いて、新生児、早産児の皮質、皮質下機能を含む視覚機能測

定を行い、脳機能ならびに視機能発達を継続的にフォローすることで、脳機能障害の早期発見ならびに早期介入を行うことである。

本研究で使用する視線追跡装置は検出力が非常に優れているため、すぐに体動がおり鎮静が困難な新生児、早産児においても効率的に測定が行え、症例数に限りがある際でも 1 被検者から取れる試行数が多いため、さまざまな分析が可能という利点がある。さらに、本装置では視覚の空間分解能、運動知覚の測定もできることから、さまざまな視覚能等の脳機能評価を行える利点がある。

そこで本研究ではこの装置を利用して、新生児、早産児の皮質、皮質下機能を含む視覚能の評価の指標となる視運動性眼振

(optokinetic nystagmus : OKN) の測定や顔に対する選好や注視能の評価を客観的に行い、新生児早産児の視覚認知機能の新しい知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 視運動性眼振の測定

対象は当院新生児集中治療室に入院された早産児 4 名 (在胎 25~30 週) と正常産児 4 名 (在胎 37~41 週) の計 8 名の児。

測定は生後 3 ヶ月頃、すなわち早産児は修正 40 週間後の退院前時期に、正常産児は退院後外来でのフォローアップ時期にそれぞれ行った。

視線追跡装置を用いて、0.32 cyc./deg の白黒縞模様の画像を、1 秒あたりゆっくり移動するもの (3.8 deg/sec) と速く移動するもの (15.0 deg/sec) の両者を左右両方向提示し、児の眼球運動を追跡した。

(2) 顔に対する選好、注視機能の評価

対象は当院に入院された早産児 (超低出生体重児 3 名、極低出生体重児 4 名) 7 名 (在胎 24 週~33 週、出生体重 662~1396g)、病的新生児 4 名 (脳室周囲白室軟化症 (PVL)、脳室内出血、新生児痙攣、重症仮死児 1 名ずつ) の計 11 名を対象として、当院出生の正常産児、正常出生体重児計 17 名と比較検討した。早産児は修正 3 ヶ月に、正常産児は生後 3 ヶ月時に測定を行った。

顔刺激として、同一人物の正常顔と混合顔 (顔の内部構造 (目・鼻・口) の配置をずらしたもの) とを左右同時に一画面に提示した。5 人の顔の左右を入れ替えたもの計 10 種類をそれぞれ 5 秒ずつ合計 50 秒提示し、注視部位と注視時間を検討した。

なおいずれの研究においても、研究に参加された児は小児科専門医が診察を行い、研究への参加については保護者に説明を行い、同意を得た上で行った。

また、視線追跡装置内の眼球認識に用いられている赤外線はEN-60825-1 ヨーロッパにおけるレーザー安全基準を満たすとともに、日本でのJIS 6802 に適合しており、モニター画面は通常家庭で使用されているコンピューター画面と同等の機械である。

4. 研究成果

(1) 視運動性眼振の測定

本装置はベッドサイドでも外来でも簡便に児のOKN反応を測定できた。

OKN反応は、眼前に次々に現れる視標（縞模様）を眼で追う際の眼球の動きを調べるもので平衡機能検査の一つとして成人領域で広く用いられている。また、OKN反応の欠如はすなわち対側大脳半球の追跡性眼球運動経路の病変を判断できるといわれており、この皮質、皮質下機能を含む視覚能の評価をより早期から行い、視覚刺激、視運動刺激などさまざまな刺激をより早くから加えていくことで児の発育促進に繋がるのが期待できるだけでなく、早期療育効果の客観的な判定指標にもなると思われる。

OKN反応に関する乳児から高齢者までの詳細な知見 (Groenendaal F, et al 1990) は、すでに認められており、正常新生児でもあきらかに縞模様を追視し saccade 反応が起きることも知られている。また生後1ヶ月頃では認められる左右眼球でのOKNの非対称性が2～3ヶ月頃には消失することやOKN反応がおこる速度幅は生後3ヶ月にむけて大幅に広がることも報告されている (Banton & Bertenthal, 1996, Banton, et al 1999, Mason, et al 2003)。しかし、早産児、病的新生児（新生児仮死児、低酸素性虚血性脳症の児など）に関する報告はほとんどみられていない。また、早産児における早期からの発達的变化に関しても現在までに国内外で報告されていない。

今回の我々の検討では、生後3ヶ月の早産児においては速度の遅い縞を左右両方向ともに正確に追跡することができたが、速度の速い縞については眼球運動にばらつきがでた。これに対し同年齢の正期産児は速度の速い縞も正確に追跡可能であった。

OKN反応がおこる速度幅は生後3ヶ月にむけて大幅に広がるのが報告されているが、生後3ヶ月の早産児においてはまだ速度の速い縞に対する眼球運動の反応は不十分であった。今後さらに発達的变化の検討や未熟児網膜症児や仮死児等の検討を加えていく必要がある。

(2) 顔に対する選好、注視機能の評価

早産児の正常顔上半分への注視時間

(8.8 ± 2.4 秒) は明らかに下半分 (3.1 ± 1.9 秒) より長く ($p=0.028$)、正期産児 ($11.47 \pm 4.0: 5.13 \pm 3.7$ 秒, $p=0.018$) とほぼ同様に顔の上部への選好性が見られた。注視部位では、正常顔、混合顔ともに目を見ている時間が最も多く、正期産児、病的新生児3名も同様の傾向を示したが、PVL児1名は注視時間が著しく短く注視部位も定まらなかった。

新生児の顔認知は上下の非対称性がある際、より多くの要素が上部に配置されたものを選好することが知られているが、今回早産児、病的新生児においてもそれが認められた。またPDDの児では目元より口元への注視が多くなる報告があるが、今回検討した症例ではPVL児以外、目元への注視が多くみられた。今後は、発達に伴う経時的変化の評価やさらなる病的新生児の検討を加えていく

従来までの新生児集中治療での視覚の評価は主に未熟児網膜症などの網膜血管の伸長程度の精査だけであり、あとは他覚的に光に対する反応や凝視、追視の程度を評価するにとどまっていた。しかし、この視線追跡装置では、視運動性眼振や顔への選好、注視機能の測定が簡便にかつ継続的に行えるので、視覚能や運動視の発達の評価をより具体的に客観的に行うことができる。

早産児、病的新生児（新生児仮死児、低酸素性虚血性脳症の児など）に関するより早期からの皮質、皮質下機能を含む視覚能の発達的变化に関しては現在までに国内外で報告がほとんどなく、本研究を継続することにより、十分に明らかにできると思われる。その結果、今後早産児、病的新生児に対してより早期での具体的な障害の発見ならびに早期療育開始の判断の一助となるのが期待でき、早産児の発達障害への介入、改善へ繋がるのが期待される。

また同時に聴覚刺激による脳機能の検討もあわせて進めており、視聴覚あわせた脳機能検討も今後進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計1件)

Nishida T, Okubo K, Itoh S et al. Extruterine environment affects the cortical responses to verbal stimulation in preterm infants. Neuroscience Letter; 443(1): 23-26, 2008 査読有

[学会発表] (計 3 件)

(1) 大久保 賢介: 視線追跡装置を用いた極低出生体重児、病的新生児の視覚認知機能の測定について、日本未熟児新生児学会 (第 54 回)、2009 年 11 月 29 日～12 月 1 日、パシフィコ横浜 (横浜)

(2) 小西 行彦、大久保 賢介: 乳児期早期における顔認知について、日本未熟児新生児学会 (第 54 回)、2009 年 11 月 29 日～12 月 1 日、パシフィコ横浜 (横浜)

(3) 大久保 賢介: 新生児、早産児の皮質、皮質下機能を含む視覚機能測定と臨床応用、日本未熟児新生児学会 (第 53 回)、2008 年 10 月 30 日～11 月 1 日、札幌コンベンションセンター (北海道)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 賢介 (OKUBO KENSUKE)

香川大学・医学部・助教・

研究者番号 : 80335851