

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22591202

研究課題名（和文） 近赤外分光測定法による早産児の嗅覚、味覚の発達評価について

研究課題名（英文） Evaluation of olfactory and taste development of premature infants by near-infrared spectroscopy

研究代表者 西田 智子 (NISHIDA TOMOKO)

香川大学・教育学部・教授

研究者番号：00243759

研究成果の概要（和文）：早産児は生後保育器という特殊な環境で長期間養育される。正期産児とは著明に異なる生後環境はその後の脳機能の発達に多大な影響を与えると考えられる。本研究の目的は近赤外分光法（NIRS）を用いて、早産児、正期産児における嗅覚の大脳皮質レベルの機能的発達変化を比較検討し、その発達の特徴を明らかにすることである。正期産児とほぼ満期に達した早産児を対象とし、NIRS を用いて母乳、他人の母乳、粉ミルクの臭い刺激による脳血流の変化を測定した。正期産児においては他人の母乳刺激で生後日齢と反応潜時の間に負の相関を認めた。これに対し、自分の母親の母乳刺激では生後日齢と反応潜時の間に正の相関を認めた。この関係は早産児には認められず、ミルクの刺激において生後日齢と反応潜時の間に負の相関を認めた。正期産児と早産児で、修正週数をそろえた反応潜時の比較では、いずれの刺激においても有意差を認めなかった。

研究成果の概要（英文）：

Abstract: Preterm infants are raised in the unique environment of an incubator for a long period. This environment is considerably different from that of term infants, and this difference could have a great impact on their neurological development. We aimed to compare brain developmental function in the olfactory cortex between preterm and term infants by using near-infrared spectroscopy (NIRS). We also aimed to elucidate the characteristics of development in the olfactory cortex. We chose term and preterm infants with corresponding postconceptional ages and used NIRS to determine the change of cerebral blood volume upon stimulation with the breast-milk odor of their own mothers, that of other mothers and formula odor. In term infants, upon odor stimulation by other mothers, there was a negative correlation between birth date and the latency of [oxyHb] in response to odor stimulation (latency). In contrast, upon odor stimulation by their own mothers, there was a positive correlation between birth date and latency. In preterm infants, upon odor stimulation by formula, there was a negative correlation between birth date and latency. Comparing the latency between preterm and term infants adjusted for birth week, there were no significant differences with any type of stimulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,900,000	570,000	2,470,000
23年度	700,000	210,000	910,000
24年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：新生児学

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：NIRS、早産児、嗅覚、味覚、光トポグラフィー

1. 研究開始当初の背景

母乳栄養は栄養、免疫においても、母子相互作用の面でもその重要性が報告されている。未熟児は生後早期より母親と離され、搾乳で得られた母乳をN-Gチューブより投与されるという期間が長期にわたることが多い。近年は1000g未満で出生する超低出生体重児も増加し、2～3カ月間NICUのクベース内での生活、母親との接触が限られた状態である。反対にクベース内での消毒の臭い、ビタミン剤、抗生剤、鉄剤などの薬品の臭いに曝される機会が多い。以前より正期産児では自分の母親の母乳に対する反応は生後早期ほど速いと言われている。これは生存のために必要な機能と考えられる。早産児、未熟な状態で出生した児における嗅覚機能はどのように発達するのかを調べることはその後の発達との関連を見る上で重要であり、NICU内などの生後養育環境を考える上でも重要と考える。

我々のこれまでのNIRSを用いた研究では脳の発達、とりわけ神経-血管・代謝カップリング機構の状態を反映していると考えられるピーク潜時において、修正40週頃の早産児と正期産新生児の反応を比較したところ、早産児の方の反応が速く、出生を契機にその反応のタイムスケジュールが始まる可能性を示

唆するものであった (Nishida T, et al. Neuroscience Letters, 2008)。この結果からすると、神経機能の発達も早産児の方がより進んでいるはずであるが、実際には言語や運動に遅れを認める。このことは神経系の発達そのものが正期産児のものとは異なる発達をしている可能性を示唆するものであった。

また、無刺激状態における脳活動を示す fluctuation の研究では、修正週数が同じものでは早産児の方が高い周波数を示し、脳の発達が進んでいることを示すものであり、前述の仮説を支持するものであった (Kato I, et. al. Brain Dev, 2012)。今回、嗅覚においても同様に早産児と正期産児では発達が異なる可能性が考えられた。

近赤外分光法 (NIRS) による臭いに対する前頭部の血流変化の測定は、侵襲がなく、手軽にベットサイドで行うことができるため、これまでもいくつかの研究報告がある。しかし、NIRSを用いて、生後の臭い刺激に対する反応を早産児と正期産児との比較、生後の経時的変化を測定している研究はこれまでに報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の課題は早産児、正期産児の嗅覚、味覚の脳皮質レベルの発達の機能変化を検討することである。ベットサイドで多チャ

ンネル近赤外光イメージング(日立製作所社製)を利用した未熟児・新生児期から乳児期に使用可能な簡便な嗅覚刺激方法の確立のため、母乳や他の匂いの種類を変えて計測を行い、生後の臭い刺激に対する反応時間(反応潜時)を早産児と正期産児との比較することを目的とした。

### 3. 研究の方法

対象は脳障害を認めない生後3日目～生後2か月の主に母乳栄養の正期産新生児と満期前後に達した早産児とし、保護者に同意を得て行った。

早産児、正期産新生児の前額部にプローベを置いて多チャンネル近赤外光イメージングにて測定した。プローベは投光受光部間距離1 cmのものを使用し、弾力性の布で固定した。刺激方法は、母乳と温めたミルクを綿棒の先に付けて対象児の鼻の穴の1 cmのところまで手で持って固定して行った。30秒の安静期あと匂いの刺激30秒、回復期60秒でミルク、他人の母乳、自分の母親の母乳を試し、蒸留水をコントロールとして行った。

統計処理は、脳障害を認めない生後4日～2か月の正期産新生児8例、満期前後に達した早産児25例に施行し、データとして取れたもの正期産児7例(GA 37.6-40.7 weeks, BW 2234-3896 g, birth date 3-66 days)、早産児11例(GA 23.7-34.9 weeks, BW 680-2441 g, birth date 11-107 days)においてその反応時間を比較検討した。統計はMann-Whitney's U test 及び Spearman's correlation coefficient by rank を用いて行った。

### 4. 研究成果

経時的に測定した正期産児7例におけるミルク、他人の母乳、母乳の刺激に対する反応潜時を図1に示す。母乳は出生後早期には反応潜時が短く、日齢が経つと遅くなった。

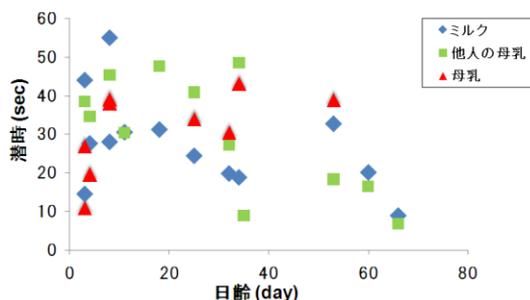


図1 正期産児7例における反応潜時の生後の経時的変化

早産児ではミルクの刺激において生後日齢と反応潜時の間に負の相関 ( $r=-0.738$ ,  $p<0.05$ ) を認めた(図2)。

正期産児症例においては他人の母乳刺激では生後日齢と反応潜時の間に負の相関 ( $r=-0.615$ ,  $p<0.05$ ) を認め、日齢が経つにつれて反応潜時が短くなった(図3)。これに対し、自分の母親の母乳刺激では生後日齢と反応潜時の間に正の相関 ( $r=0.723$ ,  $p<0.05$ ) を認めた(図4)。この関係は早産児には認められないものであり興味深いものであると考える。

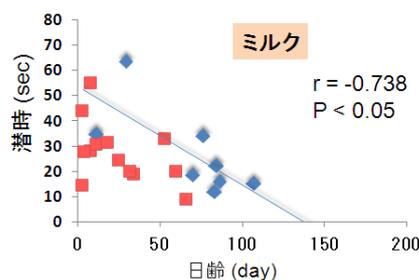


図2 正期産児と早産児におけるミルク刺激に対する反応潜時

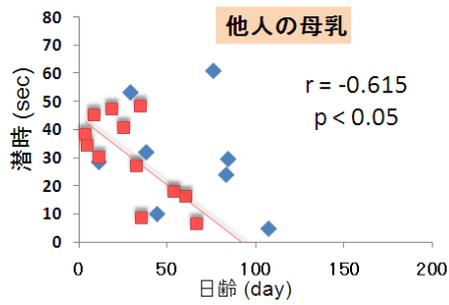


図3 正期産児と早産児における他人の母乳刺激に対する反応潜時

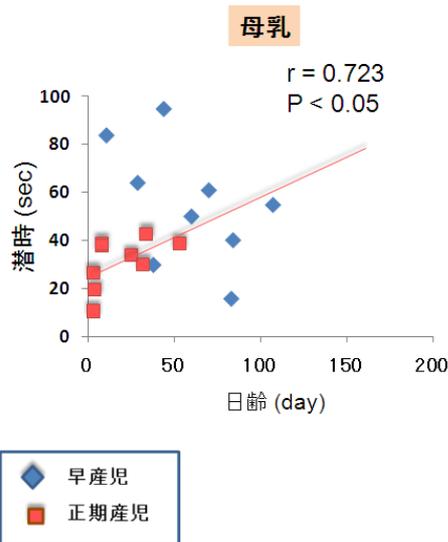


図4 正期産児と早産児における母乳刺激に対する反応潜時

また、正期産児と満期にほぼ達した早産児で、修正週数をそろえた反応潜時の比較では、母乳、他人の母乳、ミルクすべてにおいて有意差を認めなかった。

考察：我々はNIRSを用いて、生後の臭い刺激に対する反応を早産児と正期産児との比較、生後の経時的変化を測定し、その反応潜時を検討することにより興味深い結果を得られた。

正期産児では母乳栄養の場合、母乳に対しては、出生早期に最も反応が速く、生後日齢と共に慣れを生じて遅くなると考えられる。今回対象とした正期産児は、ほぼ完全母乳栄

養児であり、常に母親と接触し授乳している児であったため、母乳の臭いに対して慣れが生じたと考えられる。他人の母乳など奇異な臭いに対しては生後の神経・血管系の発達が影響し、生後日齢が経つほど速くなったと考えられる。

早産児では生後早期の測定が困難であるため、母乳に対する早期の反応はわからないが、早産児では母乳栄養児でも母親と隔離されているため、慣れを生じないと考えられる。

早産児と正期産児で修正週数を揃えた比較では、ミルク、他人の母乳、母乳のいずれにおいても反応潜時に有意差を認めなかったことから、早産児においても正期産児と同様に、嗅覚の発達が進んでいると考えられた。これは、これまでの聴覚や無刺激状態における脳活動を示すfluctuationの我々の研究とは異なるが、症例数が少ないため明らかではない。

今後症例を増やし検討する必要があるが、嗅覚の発達は他の知覚発達とは異なっている可能性が考えられる。また、臭いの種類によってもその反応的発達は異なっている可能性も考えられる。今後薬剤の臭いに対する反応などについても検討する必要があると考える。味覚の研究については、今後研究方法をさらに検討する必要がある。

## 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 5 件)

①Koyano K, Kusaka T, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Miki T, Ueno M, Yasuda S, Okada H, Nishida T, Isobe K, Itoh S. The effect of blood transfusion on cerebral hemodynamics in preterm infants.

Transfusion. 査読有 2012, in press

②Kato I, Kusaka T, Nishida T, Koyano K,

Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y,  
Kunikata J, Jinnai W, Yasuda S, Okada H,  
Itoh S, Isobe K. Extrauterine environment  
influences spontaneous low-frequency  
oscillations in the preterm brain. Brain  
Dev. 査読有 2013 Jan;35(1):17-25

③Konishi Y, Okubo K, Kato I, Ijichi S,  
Nishida T, Kusaka T, Isobe K, Itoh S, Kato  
M, Konishi Y. A developmental change of  
the visual behavior of the face  
recognition in the early infancy. Brain  
Dev. 査読有 2012 Oct;34(9):719-22.

④Tanimoto K, Kusaka T, Nishida T, Ogawa  
K, Kato I, Ijichi S, Mikami J, Sobue I,  
Isobe K, Itoh S. Hemodynamic changes in  
the breast and frontal cortex of mothers  
during breastfeeding. Pediatr Res. 査読  
有 2011 Oct;70(4):400-5.

⑤Kusaka T, Isobe K, Miki T, Ueno M, Koyano  
K, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Kuboi  
T, Kato I, Okubo K, Yasuda S, Nishida T,  
Itoh S. Functional lateralization of  
sensorimotor cortex in infants measured  
using multichannel near-infrared  
spectroscopy. Pediatr Res. 査読有 2011  
May;69(5 Pt 1):430-5.

[学会発表] (計 7件)

- ① 西田智子, 小西行彦他. 早産児・正期産  
児における嗅覚反応の比較 H25. 5. 29  
第 55 回日本小児神経学会 大分
- ② 小西行彦, 西田智子, 日下隆他. 早産児の  
乳児期における顔認知の発達的变化につ  
いて H24. 5. 17-19 第 54 回日本小児神経学  
会総会 札幌
- ③ 加藤育子, 小西行彦, 西田智子他. 完全  
母乳栄養が顔認知に与える影響の検討  
H23. 8. 14 第 114 回日本小児科学会 品

川

④ 小西行彦, 西田智子, 日下隆他. 視線  
追跡装置を用いた乳児の顔認知における  
視覚的行動の発達的变化について  
H23. 5. 27 第 53 回日本小児神経学会  
横浜

⑤Tanimoto K, Kusaka T, Nishida T, et al.  
Defferences in Hemodynamic Responses in  
Breastfeeding Mothers between Days  
Postpartum H24. 5. 1 The 8th Congress of  
Asian Society for Pediatric Research  
Korea, Seoul

⑥Tanimoto K, Kusaka T, Nishida T, et al.  
Hemodynamic Changes in the Breast and  
Frontal Cortex of Mothers during  
Breastfeeding H23. 5. 11 The 7th  
Congress of Asian Society for Pediatric  
Research Denver, Colorado, UAS

⑦Kusaka T, Nishida T, et al. Functional  
Lateralization of Sensorimotor Cortex in  
Infants Measured Using Multi-Channel  
Near-Infrared Spectroscopy H23. 5. 11  
The 7th Congress of Asian Society for  
Pediatric Research Denver, Colorado, UAS

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西田 智子 (NISHIDA TOMOKO)  
香川大学・教育学部・教授  
研究者番号：00243759

### (2) 研究分担者

日下 隆 (KUSAKA TAKASHI)  
香川大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50274288

### 研究分担者

安田 真之 (YASUDA SANHEYUKI)  
香川大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：00380155

### 研究分担者

小西 行彦 (KONISHI YUKIHIKO)

香川大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60528157

研究分担者  
伊地知 園子 (IZICHI SONOKO)  
香川大学・医学部・助教  
研究者番号：70437680