

## 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 24 年 4 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791047

研究課題名（和文） 早期積極的静脈栄養は早期産児の発達を改善するか？  
“子宮外発育遅延”撲滅に向けて

研究課題名（英文） Does aggressive intravenous nutrition improve development of preterm infants? -Eliminating extrauterine growth restriction.

研究代表者

岩田 幸子（IWATA SACHIKO）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：40465711

研究成果の概要（和文）：極低出生体重児 76 名のホト研究において、従来式 MRI 評価と 9 歳発達予後を比較し、白質傷害と遠隔期の認知・言語・運動発達との間に強い相関が認められた。2007 年 6 月 - 2010 年 8 月に出生した極低出生体重児 82 名において、退院前の脳 MRI 定量マーカーを検討したところ、児の髄鞘形成は、出生後の日齢に応じて成熟していること、体重増加不良の児は、髄鞘形成が遅延することが示唆された。さらに、修正 18 か月、36 か月時に対面式発達評価を行っており、周生期の栄養、画像所見との関連性を現在解析中である。

研究成果の概要（英文）：In a study which investigated the relationship between conventional brain MRI at term and the cognitive outcome at 9 years old in very preterm-born infants, significant correlations were observed between the white matter injury and cognitive, language and motor impairment. In another study using diffusion tensor imaging at term in 82 preterm infants, fractional anisotropy of the white matter was linearly correlated with the post-conception age of the infant. Participants were also assessed for the neurodevelopmental outcome at 18 and 36 months of post-natal corrected age; detailed relationships between background clinical variables during the neonatal period including nutrition and quantitative MRI markers and neurodevelopmental outcomes are currently under analysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

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：方向性拡散強調画像，栄養，早期産児，Fractional Anisotropy，発達障害，白質障害，磁気共鳴診断，予後

## 1. 研究開始当初の背景

超早期産児をはじめとするハイリスク新生児の生存率は飛躍的に向上しているが、最近のフォローアップ研究で、これらの児に学齢期以降、高次

脳機能障害が高率に認められることが明らかにされた。早期産児に高率に認められる広範性の白質傷害との関連が指摘されると共に、出生後にこれらの児の多くが経験する

“栄養確立の遅延”が脳の発育不全の温床になっている可能性が示唆されている。

## 2. 研究の目的

高度 MR マーカーを活用し、生後の栄養状態が脳の発育・発達に及ぼす影響を短期間で明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

(1) フェーズ 1: 極低出生体重児を対象に、単一栄養プロトコルにおいて結果的に生じた栄養状態のバリエーションを MR マーカーと比較。

(2) フェーズ 2: 周産期の栄養状態、身体発育、MR マーカーと、短期・中期神経学的発達を比較する。

## 4. 研究成果

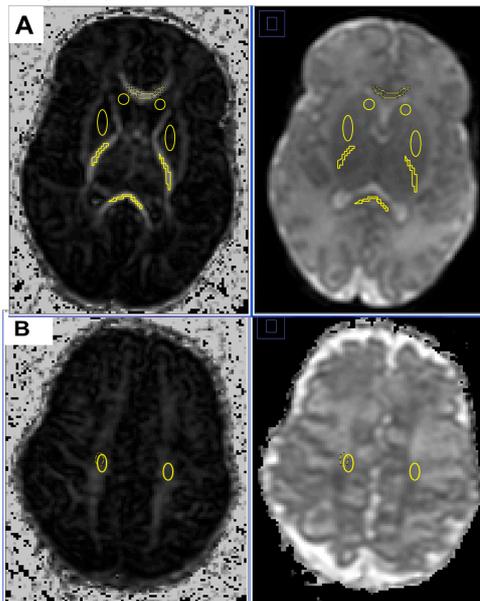
(1) 極低出生体重児 76 名のコホート研究で、従来式 MRI 評価 (T1 および T2 強調画像) と 6 歳、9 歳時の発達予後に関して、白質傷害と遠隔期の認知・言語・運動発達との間に強い相関が認められ、国際誌に投稿、受理された (下記雑誌論文①, ⑤)。

(2) 2007 年 6 月から 2010 年 8 月までに久留米大学周産母子センターで入院加療された極低出生体重児 82 名に関して、従来式 MRI の主観的評価と、高度 MRI マーカー (apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA)) の脳内各部位での定量を行った。

下図: 方向性拡散強調画像 ROI (region of interest) を設定

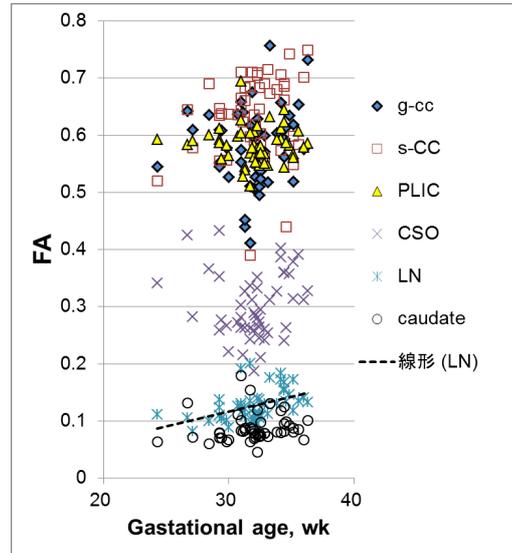
A: 尾状核 (caudate)・レンズ核 (LN)・内包後脚 (PLIC)・脳梁膝部 (g-CC) および膨大部 (s-CC)

B: 頭頂葉 (CSO)

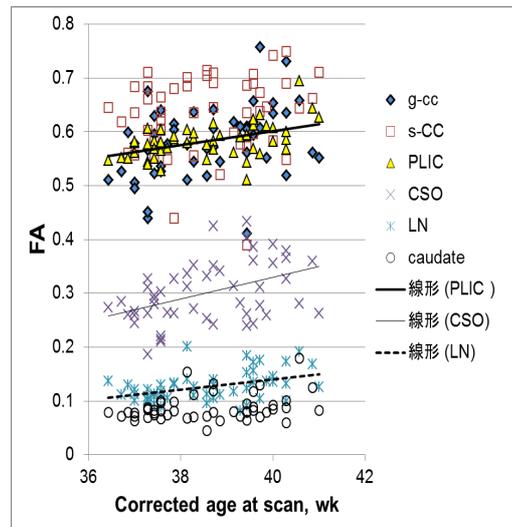


左 FA, 右 ADC 値を計測

(3) 出生時在胎週数と FA 値の比較では、レンズ核 (LN) でのみ相関を認めた。



(4) 撮影時の修正在胎週数と FA 値の比較では、レンズ核以外にも、脳梁膝部 (g-CC), 内包後脚 (PLIC), 頭頂葉 (CSO) で、正相関を認めた。

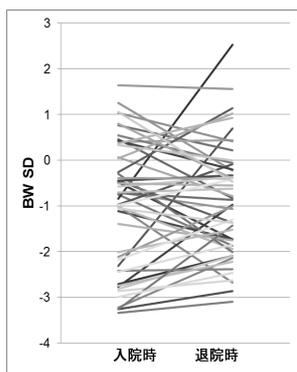


これらの結果は、児の髄鞘形成は、胎内成熟時点で停滞するのではなく、出生後の日齢に応じて進化していることを示唆するものである。

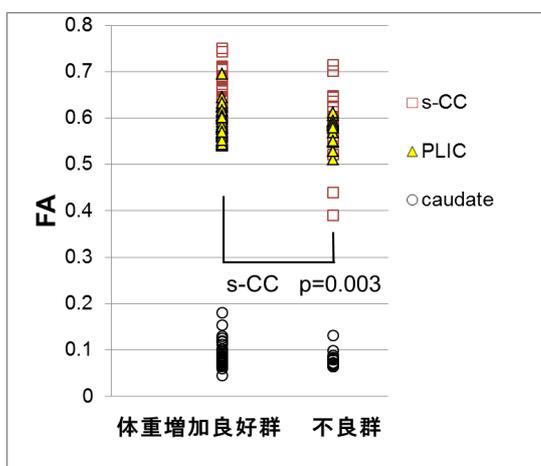
(5) それぞれ出生時と退院時体重を該当週数の標準値と比して SD を算出。

この 2 点間で

SD 値が不変か増加した群を体重増加良好群, SD 値が減少した群を不良群に分類。



体重増加良好群に比べ、不良群では FA 値が低い傾向を示し、髄鞘形成の遅れが示唆された。特に、脳梁膨大部(s-CC)では、有意差を認めた。



(6) これらの退院児の修正 18 か月・36 か月時の標準発達検査である、Bayley 式乳幼児発達スケール第 3 版を用いた評価体制が確立され、対象児を順次施行した。

現在、栄養・MRI・神経学的発達の比較を解析中である。

#### 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)

- ① Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years old following very-preterm birth.  
Iwata S (1st), Iwata O (last), et al.(7)  
Pediatrics.査読有 129(5):e1138-1147. 2012.
- ② Hypothermia for neonatal encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010.  
Iwata O (1st), Iwata S (5th), et al.(6).  
Acta Paediatr.査読有 101(5):e197-e202.

2012.

- ③ Past, present and future of hypothermic neuroprotection for neonatal encephalopathy in Japan: Time to say good-by to the old remedies.

Iwata O, Takenouchi T. Brain Dev. 査読有 34(2):163-4. 2012

- ④ Filling the evidence gap: how can we improve the outcome of neonatal encephalopathy in the next 10 years? (Review.)

Iwata O (1st), Iwata S (2nd).

Brain Dev. 査読有 33(3):221-8. 2011.

- ⑤ Subtle white matter injury is common in term-born infants with a wide range of risks.

Iwata S (1st), Iwata O (last), et al.(7)

Int J Dev Neurosci. 査読有 28(7):573-80. 2010.

[学会発表] (計 4 件)

- ① 大矢崇志, 岩田幸子, 才津宏樹, 海野光昭, 岡田純一郎, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介, 松石豊次郎 方向性拡散強調画像を用いた新生児脳の発達評価 FA、ADC を用いた定量的検討  
日本小児科学会学術集会 2011. 8. 12. (東京)
- ② 木下正啓, 田中祥一郎, 海野光昭, 才津宏樹, 岡田純一郎, 岩田幸子, 神田 洋, 松石豊治郎, 前野泰樹, 岩田欧介 ハイリスク児の成長と脳の微細構造  
日本周産期・新生児医学会学術集会 2011. 7. 10. (札幌)
- ③ 大矢崇志, 岩田幸子, 永光信一郎, 山下裕史朗, 岩田欧介, 松石豊次郎 ベッドサイドにおける新生児の脳成熟度評価の試み  
日本小児神経学会総会 2011. 5. 26. (横浜)
- ④ 岩田幸子, 岩田欧介, 大矢崇志, 松石豊次郎 新生児の脳温決定因子の検討  
日本小児神経学会総会 2010. 5. 22. (福岡)

[図書] (計 2 件)

- ① 田村正徳, 岩田欧介, 岩田幸子, 鍋谷まこと, 武内俊樹: Consensus 2010 に基づく新生児低体温療法実践マニュアル.  
東京医学社 2011.
- ② 茨 聡, 岩田欧介, 徳久琢也他 新生児・小児のための脳低温療法 - 日本脳低温療法学会公認テキスト 2011 年 メディカ出版

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩田 幸子 (IWATA SACHIKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：40465711

### (2) 研究分担者

岩田 欧介 (IWATA OSUKE)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30465710