

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 6 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791004

研究課題名（和文） SGA 児の高次脳機能発達の特徴と somatoropin 投与による影響の検討

研究課題名（英文） Evaluation the effects of somatoropin to cognitive function in SGA infant

研究代表者

田中 恭子（TANAKA KYOUKO）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20407282

研究成果の概要（和文）：

SGA 児の認知機能は AGA と比較し視空間認知、視覚的短期記憶、情緒面でのスコアで有意に低値であった。ソマトロピン治療を 2 年間弱施行後、その特性は変わらなかったが、聴覚的短期記憶、習得度での変化がみられた。ソマトロピン治療による直性的効果であるのか更に検討が必要と思われた。

研究成果の概要（英文）：

The SGA infants had weak cognitive function of visuospatial, visual short memory, attention, compered to AGA infants. Otherwise their function had not been changed, however the achievement score and acoustic short memory had been influenced by somatoropin therapy. Further evaluation needed to analyze the effect of somatoropin to neurocognitive function in SGA infants.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
平成 23 年度	500,000	150,000	650,000
平成 24 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：小児科

科研費の分科・細目：周産期

キーワード：未熟児、SGA、IGF-1、高次脳機能、成長ホルモン治療

1. 研究開始当初の背景

新生児・未熟児医療の向上により低出生体重児の生命学的予後は 10 数年で各段に改善した。しかし一方で、脳性麻痺や明らかな感覚障害(聴覚・視覚障害)以外の長期合併症として、特に SGA 児では、境界域知能（知能または発達指数 70-85 程度）、学習障害（LD）、注意欠陥多動性障害

（ADHD）などの発達障害のリスクが成熟児より高いことが報告されている（Botting N et al.,1997）。一方 2008 年度よ

り、わが国においても SGA 性低身長に対し、成長ホルモン治療が導入された。IGF-I は、神経発達促進作用を有する neurotransmitter の一つであり、動物実験において、大脳辺縁系の海馬における機能亢進、神経細胞の軸索延長促進効果が示されている。更に欧米においては、SGA 性低身長に成長ホルモン導入開始後に、知能指数の向上がみられたという報告も存在するが（van Pareren, Y.K. et al., 2004）、一方では変化なしとする報告もあり、見解は一

致していない。またわが国ではSGA児に対しての成長ホルモン治療が導入されて期間が短く、また発達検査の種類が豊富でないことから、成長ホルモンの認知機能への影響に関する詳細な報告はない。そこで、今回は、未熟児のNICU退院後の発育と発達との関連性、及びSGA性低身長児における成長ホルモン治療が、認知・情緒・身体発育に及ぼす影響を検討する目的で本研究を立案した。

2. 研究の目的

高次脳機能を測定する各種検査や、コミュニケーション能力を評価するバッテリーを用いることで、SGA児の発達を多角的に評価する。更にSGA性低身長を抽出し、成長ホルモン治療の導入を幼児期早期に開始することで、治療前後における認知機能、情動面、身体発育の変化の有無をanalysis of varianceを用いて比較検討しその効果を検討する。

3. 研究の方法

現在当院で行っている未熟児フォローアップ外来にて定期的に通院する約100症例を対象にする。Key ageといわれる3歳から経時的に1年毎に、小学校3年生(8~9歳)までの期間、各種の特異的高次機能検査と全般的発達検査を組み合わせ、発達状況を経時的かつ多角的に評価する。暦3歳でのフォローアップ健診でSGA性低身長と診断された児に成長ホルモン治療を導入し、その治療前後における身体発育及び各種発達検査結果を比較検討する。

①精神運動発達評価

Bayley乳幼児発達スケールを用いて以下の指数を算出する。精神発達指数(MDI) 運動発達指数(PDI)、行動情緒発達指数(BRS)

②認知機能検査

- (KABC心理教育アセスメントバッテリー)
- ・同時処理指数(視覚的認知力)
 - ・継次処理指数(聴覚的認知力)
 - ・認知処理指数(流動性知能)
 - ・習得度指数(結晶性知能)

③行動情緒評価: Strength and difficulties questionnaire(集中力・注意力・多動性・衝動性・情動面に関する行動評価)・・・健診時に養育者に記入して

④身体測定

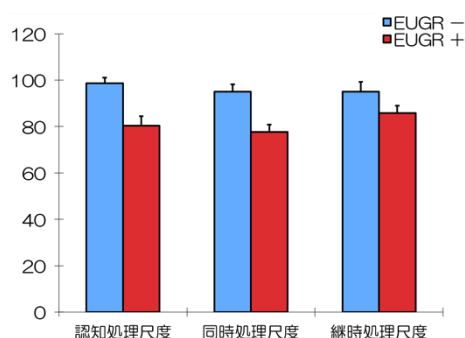
発達検査と同時期に発育も評価する(身長、体重、頭囲)。

4. 研究成果

(1)SGA児の認知機能の特徴

①SGA児の全般的認知機能

SGA児は認知発達の偏りを認め、同時処理能力(視覚的構成力・類推力)が有意に低値であった。EUGR児はより認知発達が低値であり、Non-IUGR児でもEUGRを呈した症例の認知発達は低値であった。胎内及び胎外発育度が低値であるほど認知発達が低値であった。3歳までに発育がキャッチアップしない症例は、就学時にもキャッチアップしない傾向を認め、更に認知指数低値である傾向を認めた。



②SGA児の各下位検査別にみた認知機能の特徴

以下に結果を示す。絵の統合、位置

KABC検査結果(下位検査)

	SGA	AGA
手の動作	9.8	8.8
絵の統合	6.5*	9.1
数唱	10	9
模様構成	7.3	7.4
語の配列	8.5	8.5
視覚類推	8.8	8.5
位置さがし	6.8*	8.2
算数	87.7	86.2
なぞなぞ	88.5	88.2
言葉の読み	96	93.1
文章理解	88	87.8

探して、SGA群が有意に低値を示した。

③行動情緒機能の検討

以下に結果を示す。情緒、多動のスコアでSGA群が有意に高値を示した。

SDQによる行動情緒評価

	SGA	AGA
情緒	5.6±1.2*	3.0±0.5
行為	1.1±0.5	0.7±0.7
多動	5.7±0.5*	2.1±0.5
仲間関係	4.7±1.0	3.7±1.0
向社会性	3.7±1.2	3.5±1.0

④小括

SGAはAGAに比較し、認知機能の偏り特に視空間認知・視覚的短期記憶の未熟性及び、また情緒面の問題、特に多動性Attention機能の問題を認めた。以上の所見は出生体重、胎内発育度、経静脈栄養期間などと相関を認め、より低体重であり、更に生後IVH管理を長期に要する症例では認知機能の障害に加え、Behaviorの問題も生じるものと思われた。

(2) SGA 認知機能と GH 療法による影響の検討

①研究概要：

課題①の対象児の中で、発達フォローアップ健診の際SGA性低身長と診断された児に対し除外診断（染色体検査など）及び負荷テストを行う。方法：SGA性低身長に対する成長ホルモン治療ガイドラインに従い、成長ホルモン治療を開始する（一週間に体重kgあたりソマトロピンとして0.23mgを6～7回に分けて皮下注射する。）治療開始の際には児に対してインフォームドアセントおよびプレパレーションを行い治療への理解を促す。外来フォローアップは内分泌専門医が行い、治療前後で認知、行動、情緒機能の検査を発達専門医が行う。発達スコアは、治療開始前後の数値を用いてANOVAにてt検定を行い統計学的有意差の検討を行う。

②対象例のプロフィール

以下に、対象のプロフィールを示す。

今回GH療法の適応となりその後の発達経過を1年以上フォローしている症例は以下の14例であった。平均治療開始年齢は5.8歳、平均治療期間は22ヶ月であった。

対象症例の概要

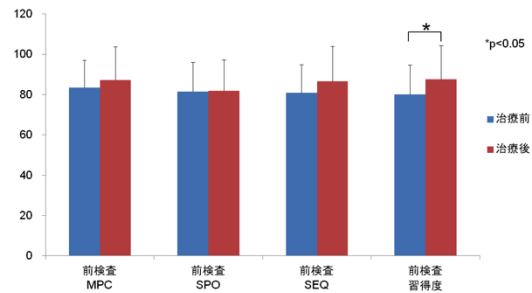
診断：SGA (+GHD) (n)	14 (4)
平均在胎週数(w)	32.9±5.1
性 M：F(n)	6:09
出生体重SDS	-2.7±1.2
出生時頭囲SDS	-1.3±0.3
SGA原因：PIH(n)	6
多胎児(n)	3
原因不明（SR症候群疑い）	7 (3)
治療開始年齢(y)	5.8±1.8
開始時期身長SDS	-3.1±0.5
治療期間(m)	22±6.1
現在の投与量	0.345±0.1
治療後身長の伸び	
発達検査時年齢（歳）	8.2±0.8

③結果：

1) 治療前後での全般的認知指数の変化

以下に、治療前後での全般的認知指数の変化を示す。認知処理指数では同時処理、継次処理ともに有意な差はみられなかったが、習得度では治療後に有意な高値を示した。

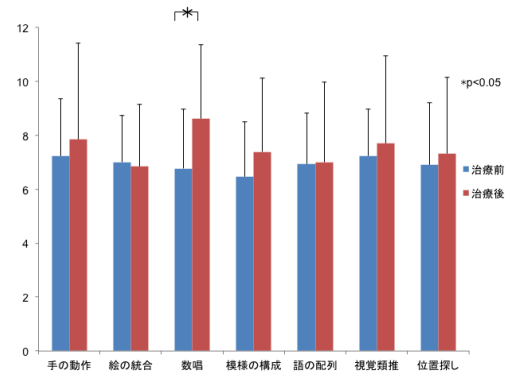
結果：全般的認知指数



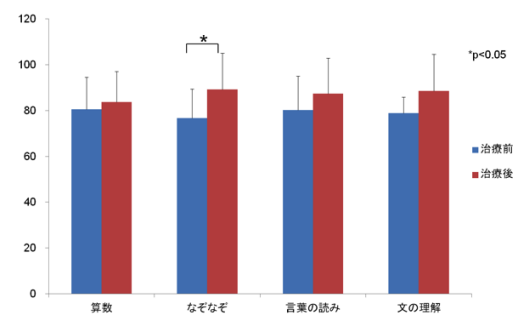
2) 治療前後における各下位検査結果の変化

認知処理過程における8つの下位検査項目のうち有意な変化はみられたのは、数唱のみであった。習得度下位検査においては、なぞなぞのスコアで治療後に有意な変化がみられた。

結果：認知機能下位検査

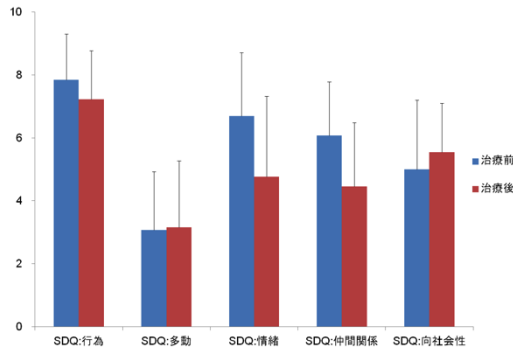


結果：習得度下位検査



3) SDQ では、情緒スコアのみ治療後に有意な変化がみられた。

結果：情動機能検査結果



4) 治療因子と認知機能の重回帰分析による結果

以下に結果を示す。
治療期間と、習得度、数唱スコアが有意な正の相関を示した。

重回帰分析結果

	MPC	SEQ	習得度	数唱	なぞなぞ	情緒	仲間関係
在胎週数	0.9	0.8	0.4	0.06	0.7	0.9	0.7
出生体重SDS	0.6	0.7	0.6	0.07	0.8	0.9	0.7
GH投与量	0.7	0.3	0.3	0.1	0.1	0.7	0.5
治療期間	0.2	0.4	0.05	0.02	0.2	0.1	0.9
身長のみ率	0.9	0.2	0.4	0.5	0.1	0.7	0.5

④考察

今回治療後にスコアに変化のみられた項目は以下の通りであった。数唱：聴覚・音韻的短期記憶、注意力にも関係し情動との関連性もある。習得度：結晶性知能と近似し知識や技能を表す。機会、環境、動機付けなどが変動変数となる。情緒機能：不安／抑うつなど一方、SGA の不得意機能である同時処理能力や、多動性などの情緒機能は変化がみられなかった。一部環境因（母の抑うつ状態）が原因と思われる認知および情緒機能低下がみられた症例があった。これらの変化は、脳の特定領域（皮質・海馬・扁桃体・視床下部・脈絡叢）の GH 受容体結合による直接的効果もしくは脳の成長促進因子である IGF-1 による間接的効果（とくに海馬・扁桃体への作用による、短期記憶・情緒 意欲の改善など）が考察された。今回はとくに、SGA 児のもつ特徴的な認知機能への影響は少なく、GH 療法により情緒的な変化（意欲の向上、落ち着き、集中して聞く事への影響など）がなぞなぞ

や、数唱などの、聴覚的短期記憶課題や、文章をじっくり聞く事への向上につながった可能性が考えられる。GH により直接的効果というよりむしろ治療を介した二次的効果による変化の可能性が強いのではないかと考えられた。

⑤今後の課題

今回の検討は症例数も少なく、対照群の設定もないという改善すべき課題がある。以下にその要点を示す。

- (1)対照群の設定：GH 投与が真に認知機能に影響するのか、RCT にて検討する必要がある。
- (2)SGA 群の原因別にみた認知機能と GH 投与による影響の検討（母体因子または児の因子：シルバー・ラッセル症候群など）。
- (3)脳画像評価による各脳領域における形態学的機能的評価の検討。
- (4)CBCL やワーキングメモリーなどを用いた多角的認知機能評価の施行。
- (5)交絡因子を踏まえた重回帰分析の必要性。
- (6)認知機能予後の更に長期的な検討。

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 14 件）

1. Tanaka K, Hosozawa M, Kudo N, Yoshikawa N, Hisata K, Shoji H, Shinohara K, Shimizu T. The pilot study: Sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. Brain Dev. in press
2. Hosozawa M, Tanaka K, Shimizu T, Nakano T, Kitazawa S. How children with specific language impairment view social situations: an eye tracking study. Pediatrics 129:e1453-60. 2012
3. 田中恭子. 周産期栄養と神経学的予後. 糖尿病と妊娠 12:72-78.2012
4. Tanaka K, Oikawa N, Terao R, Negishi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. Evaluations of psychological preparation for children undergoing endoscopy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 52:227-9.2011
5. Tanaka K, Yoshikawa N, Kudo N, Negishi Y, Shimizu T, Hayata N. A

- need for play specialists in Japanese children's wards. Paediatr Nurs 22:31-2.2010.
6. Nakano T, Tanaka K, Endo Y, Yamane Y, Yamamoto T, Nakano Y, Ohta H, Kato N, Kitazawa S. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behavior. Proc Biol Sci 7;277:2935-43.2010
 7. Kaneko N, Hisata K, Shoji H, Tanaka K, Nakazawa T, Shimizu T. Effects of early enteral feeding on fecal Elastase 1 and plasma secretin. Pediatr Int 52:607-10.2010
 8. Yoshikawa N, Tanaka K, Sekigawa M, Kudo N, Arai Y, Ohtsuka Y, Shimizu T. Neurodevelopment in the offspring of Japanese systemic lupus erythematosus patients. Brain Dev 32:390-5.2010
 9. Kon N, Tanaka K, Sekigawa M, Negishi Y, Yoshikawa N, Hisata K, Shoji H, Shimizu T. Association between iron status and neurodevelopmental outcomes among VLBW infants. Brain Dev 32:849-54.2010
 10. Sekigawa M, Okumura A, Niijima S, Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T. Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography. J Pediatr 156:158-60.2010
 11. 田中恭子. 栄養 栄養が知能に及ぼす影響. 小児内科 44:863-869.2012
 12. 田中恭子. ハイリスク児の養護と発達促進.今日の治療指針私はこう治している 2011.山口徹他(総編集).医学書院,東京.1149-50.2011
 13. 田中恭子.母乳哺育と精神運動発達.小児内科 10月号 2010
 14. 細澤麻里子,田中恭子.就学前の子どもの問題 就学前に発見が必要な発達障害.順天堂医学.2010;56 : 7-13.
- [学会発表] (計 16 件)
1. 田中恭子. Bayley 式発達評価法第 3 版のアドバンテージと課題・・・3 歳児の発達評価を中心に. 第 115 回日本小児科学会学術集会,福岡. 2012.4.20
 2. 細澤麻里子,田中恭子,及川奈央,根岸佳慧,工藤紀子,吉川尚美, 清水俊明,中野珠実,北澤茂. 言語発達遅延児の非言語的コミュニケーションスキルの検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会,東京.2011.8.13
 3. 細澤麻里子, 及川奈央,工藤紀子,吉川尚美,田中恭子,久田研,東海林宏道,清水俊明. 極低出生体重児の社会的認知発達の検討. 第 47 回日本周産期新生児医学会・学術集会, 札幌. 2011.7.12
 4. 吉川尚美,及川奈央,細澤麻里子,岩崎友弘,菅沼広樹,田中恭子,清水俊明. 極低出生体重児における就学前の発達と支援について. 第 27 回ハイリスク児フォローアップ研究会,福岡. 2011.6.5
 5. 田中恭子,及川奈央,細澤麻里子,工藤紀子,吉川尚美,久田研,東海林宏道,清水俊明. 胎内・胎外発育不全児の就学時認知発達の特徴と,その支援に関する検討. 第 46 回日本周産期・新生児学会,神戸. 2010.7.11-13
 6. 田中恭子. 発達と脂質. 日本脂質栄養学会第 21 回大会,相模原. 2012.9.8
 7. 田中恭子. Bayley 式発達評価を用いたフォローアップの重要性. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会,大宮. 2012.7.9
 8. 田中恭子. ハイリスクの子ども達を支える発達検査. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会,大宮. 2012.7.9
 9. 田中恭子. 周産期の脂質と栄養. 第 25 回小児脂質研究会,京都. 2011.11.25
 10. 田中恭子. ベイリー検査の実際. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会,東京. 2011.11.13
 11. 田中恭子. 周産期の栄養と発達. 第 27 回妊娠糖尿病学会,神戸. 2011.11.12
 12. 田中恭子. ハイリスク児における就学時の認知発達の特徴. 第 11 回新生児栄養フォーラム,大阪. 2011.6.25
 13. 田中恭子. 周産期における栄養と児の発達. 第 24 回成長研究会,東京. 2011.2.5
 14. 田中恭子. 小児の脂質と栄養～発達検査の実際～. 第 16 回小児脂質研究会,東京. 2010.12.27
 15. 田中恭子. 成長・発達と脂質 スフィンゴミエリン強化乳が未熟児の精神運動発達に及ぼす影響の検討. 第 19 回脂質栄養学会,犬山. 2010.9.4
 16. 田中恭子. 未熟児の栄養と発達～発達検査の実際～.第 10 回新生児栄養フォーラム,東京. 2010.5.22

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中恭子 (TANAKA KYOUKO)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：20407282

■ 研究協力者

細澤麻理子 (HOSOZAWA MARIKO)
順天堂大学・医学部・非常勤助教
研究者番号：70646207

吉川尚美 (YOSIKAWA NAOMI)
順天堂大学・医学部・非常勤助教
研究者番号：70568013