

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462561

研究課題名(和文) 4次元超音波を用いた胎児中枢神経系の発達評価法の確立

研究課題名(英文) 4D ultrasound evaluation of fetal neurobehavioral development

研究代表者

秦 利之(Hata, Toshiyuki)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20156334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠後半期の胎児表情の特徴を明らかにした。また、胎児脳・中枢神経系の唯一の機能評価法であるKANETテストを用い、胎児表情を評価する際には人種・民族の違いを考慮すべきであることを初めて明らかにした。さらに、妊婦の情緒・気分が胎動、とくに胎児の瞬きの頻度に影響を及ぼす可能性を示した。胎児の神経行動学的機能・発達および胎児の脳・中枢神経系の成熟過程は男児と女児で同じであった。研究期間を通じて、妊娠後半期の胎児表情の特徴を明らかにし、また胎児脳・中枢神経系の機能評価法であるKANETテストの有用性について日本で初めて報告することができた。

研究成果の概要(英文)：We found that a fetus may prepare for feeding after birth in the second half of pregnancy. Moreover, frequencies of complicated facial expressions such as smiling and scowling may increase with advancing gestation due to the development of the fetal brain and central nervous system. First study using KANET suggests that ethnicity should be considered when evaluating fetal behavior, especially during assessment of fetal facial expressions. Second study suggests that the level of relaxation of pregnant women may affect fetal behavior, particularly the rate of eye blinking. Third study suggests that 4D ultrasound study examining fetal behavior does not need to consider the factor of fetal sex.

During this study period, we disclosed the characteristics of fetal facial expressions in the second half of pregnancy. Moreover, we are the first to document the usefulness of KANET test for evaluating fetal brain and central nervous system in Japan.

研究分野：医歯薬学

キーワード：4次元超音波 胎児行動学 胎児表情 胎児中枢神経系の発達評価法 KANETテスト Fetal consciousness

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳性麻痺は小児期に認められる最も一般的な慢性の運動神経障害であり、その頻度は出生 1000 に対し 2-2.5 と言われており、半世紀前から変化していない。さらに、神経発達障害の 60-70% は出生前に子宮内で発症するとされている。つまり、子宮内の胎児の脳そして中枢神経の発達を分娩前に評価することが出来るならば、脳性麻痺の診断を出生前に行うことができることになる。

(2) 2001 年に我々は、妊娠 14 週から 18 週の胎児を対象として 4 次元超音波を用い、その行動パターンを明らかにした¹。2006 年には妊娠 28 週から 34 週の胎児の顔の表情の特徴を明らかにし、さらに 2010 年、妊娠初期(妊娠 10 週から 13 週)の胎児行動の新しい分類の報告を行っている²。また、妊娠初期の双胎妊娠の接触について 4 次元超音波を用い、世界で初めて観察した³。さらに、胎児行動研究に関する 2 つの総説も発表している^{4, 5}。

(3) 現在、臨床的にも最も興味のある胎児の神経学的予後の予測に関する 4 次元超音波法を用いた論文が一つだけ報告されている⁶。それが Kurjak Antenatal Neurological Test(KANET)である。彼らの報告では、120 例のハイリスク妊娠において、正常新生児であった児はすべて KANET が 14~20 点であり、軽度から中程度の異常が認められた新生児はすべて 0~5 点であった。この結果はまさに理想的な検査法を我々は手にしたように思われるが、KANET の一番の問題点は、その再現性にある。最近、KANET を追試した論文が 2 つ報告されたが、出生後の新生児の神経発達評価法との微妙なずれが判明し、今後臨床的に広く利用するためにはさらなる検討が必要である^{7, 8}。

2. 研究の目的

(1) 妊娠後半期の胎児表情の特徴を明らかにすること。

(2) 新しい 3D/4D 超音波表示法である HDLive の有用性について検討すること。

(3) 子宮内での胎児中枢神経の新しい機能評価法である KANET テストの有用性について検討すること。

3. 研究の方法

(1) 4D 超音波を用い、妊娠第 2 三半期後期(妊娠 20 週以降)での胎児の顔の表情の観察、評価、および分析を行う。計測時間は 15 分で、胎動のあるときにビデオテープに記録して評価する。評価する表情は、mouthing、yawning、smiling、tongue expulsion、scowling、sucking、blinking で、時間内の出現頻度をカウントする。

(2) 新しい 3D/4D 超音波表示法である HDLive が、従来の 3D/4D 超音波と比較して胎児の描出能に優れているか否かについて検討する。

(3) 子宮内での胎児脳・中枢神経系の新しい機能評価法である KANET テストを用い、妊娠 28 週~38 週胎児の脳・中枢神経系の機能評価を行う。KANET テストは 8 項目の胎動について評価を行い、計測時間は 15~20 分である。それぞれの項目について 0~2 点をつけ、10~16 点が正常、6~9 点がボーダーライン、5 点以下が異常と判定する⁹。

4. 研究成果

(1) 妊娠 25~27 週の正常胎児 24 例の表情について検討したところ、Mouthing と Yawning の頻度が有意に多いことが明らかとなった(図 1)¹⁰。

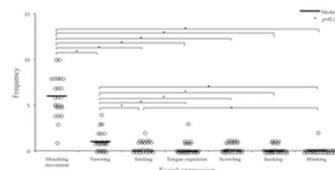


図 1 妊娠 25~27 週の正常胎児の表情の頻度¹⁰

次に妊娠20～34週の57例について検討したところ、MouthingとSuckingに変化は認められなかったが、他の5つの表情の頻度は妊娠週数が進むにつれて有意に増加することが明らかとなった¹¹。以上より、胎児は妊娠後半期には、生後新生児にとって生きていくために最も重要となる哺乳行動の準備をしている可能性が示唆された。また、scowling、smilingなどの複雑な表情の頻度が妊娠週数とともに増加していくのは、胎児の脳の発達および成熟を意味していることが示唆された。

(2) 新しい3D/4D超音波描写法であるHDliveを用い、胎児および表情の観察¹²⁻¹⁴、双胎妊娠の観察^{15、16}、あるいは顔の小さな異常を従来の3D/4D超音波よりも鮮明に描出できることを明らかにした^{17、18}。

3) 胎児脳・中枢神経系の唯一の機能評価法であるKANETテストを用い、胎児行動、とくに表情を評価する際には人種・民族の違いを考慮すべきであることを初めて明らかにした(表1)¹⁹。

Subject	Examination weeks	Isolated hand movements	Craniocervical and hand movements	Isolated eye blinking	Facial grimaces or Mouth opening	Isolated leg movements	Isolated hand movement or Hand to face movements	Finger movements	Grasp perception of general movements	Total score
Male	39	12(4.0)	2(1.2)	2(1.2)	1(0.5)	2(0.2)	2(0.2)	2(0.2)	2(1.2)	14(100.0)
Female	33	12(3.6)	2(1.2)	2(1.2)	1(0.3)	2(0.2)	2(0.2)	2(0.2)	2(1.2)	14(100.0)
Significance	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

表1 日本人とクロアチア人のKANETスコアの比較¹⁹

さらに、初産婦と経産婦で胎児の瞬きの頻度の違いがあることを明らかにし、妊婦の情緒・気分が胎動、とくに胎児の瞬きの頻度に影響を及ぼす可能性を示した(表2)²⁰。

Subject	Examination weeks	Isolated hand movements	Craniocervical and hand movements	Isolated eye blinking	Facial grimaces or Mouth opening	Isolated leg movements	Isolated hand movement or Hand to face movements	Finger movements	Grasp perception of general movements	Total score
Primipara	36	12(3.3)	2(1.1)	2(1.1)	1(0.3)	2(0.2)	2(0.2)	2(0.2)	2(1.1)	14(100.0)
Paripara	32	12(3.8)	2(1.0)	2(1.0)	1(0.3)	2(0.2)	2(0.2)	2(0.2)	2(1.0)	14(100.0)
Significance	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

表2 初産婦と経産婦のKANETスコアの比較²⁰

また、胎児の神経行動学的機能・発達および胎児の脳・中枢神経系の成熟過程は男児と女児で同じであることを明らかにした²¹。

Subject	Examination weeks	Isolated hand movements	Craniocervical and hand movements	Isolated eye blinking	Facial grimaces or Mouth opening	Isolated leg movements	Isolated hand movement or Hand to face movements	Finger movements	Grasp perception of general movements	Total score
Male	39	12(4.0)	2(1.2)	2(1.2)	1(0.5)	2(0.2)	2(0.2)	2(0.2)	2(1.2)	14(100.0)
Female	33	12(3.6)	2(1.2)	2(1.2)	1(0.3)	2(0.2)	2(0.2)	2(0.2)	2(1.2)	14(100.0)
Significance	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

表3 男児と女児のKANETスコアの比較²¹

引用文献

1. Yan F, Dai SY, Akther N, Kuno A, Yanagihara T, Hata T. Four-dimensional sonographic assessment of fetal facial expression early in the third trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:108-113.
2. Hata T, Kanenishi K, Sasaki M. Four-dimensional sonographic assessment of fetal movement in the late first trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2010;109:190-193.
3. Sasaki M, Yanagihara T, Naitoh N, Hata T. Four-dimensional sonographic assessment of inter-twin contact late in the first trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2010;108:104-107.
4. Hata T, Dai SY, Marumo G. Ultrasound for valuateon of fetal neurobehaviour development: from 2-D to 4-D ultrasound. *Inf Child Dev* 2010;19:99-118.
5. Hata T, Kanenishi K, Tanaka H, Marumo G, Sasaki M. Four-dimensional ultrasounds evaluation of fetal neurobehavioral development. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;4:233-248.
6. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, Vasilj O, Andonotopo W, Turudic T, Salihagic-Kadic A. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2008;36:73-81.

7. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M, Yigiter AB, Vasilj O, Lebit D, Shaddad N, Ahmed B, Kavak ZN, Miskovic B, Vladareanu R, Barisic S, Azemendi G, Younis M, Poo RK, Kadic AS. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior - multicentric study in high-risk pregnancies. *J Perinat Med* 2010;38:77-82.
 8. Miskovic B, Vasilj O, Stanojevic M, Ivanković D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high risk and normal pregnancies assessed by four dimensional ultrasound *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1461-1467.
 9. Stanojević M, Talic A, Miskovic B, Vasilj O, Shaddad AN, Ahmed B, Salihagić-Kadić A, Predojevic M, Vladareanu R, Lebit D, Abu-Yaqoub S, Al-Noobi M. An attempt to standardize Kurjak's Antenatal Neurodevelopmental Test: Osaka consensus statement. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;5:317-329.
 10. Kanenishi K, Hanaoka U, Noguchi J, Marumo G, Hata T. 4D ultrasound evaluation of fetal facial expressions during the latter stages of the second trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2013;121:257-260.
 11. Sato M, Kanenishi K, Hanaoka U, Noguchi J, Marumo G, Hata T. 4D ultrasound study of fetal facial expressions at 20-24 weeks of gestation. *Int J Gynecol Obstet* 2014;126:275-279.
 12. Hata T, Hanaoka U, Masato Mashima, Ishimura M, Marumo G, Kanenishi K. Four-dimensional HDlive rendering image of fetal facial expression: A pictorial assay. *J Med Ultrasonics* 2013;40:437-441.
 13. Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Uematsu R, Marumo G, Tanaka H. HDlive study of fetal development and behavior. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;8:250-265.
 14. Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Marumo G. HDlive and 4D ultrasound in the assessment of fetal facial expressions. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;9:44-50.
 15. Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Marumo G. HDlive and 4D ultrasound in the assessment of fetal facial expressions. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;9:44-50.
 16. Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Uematsu R, Marumo G. HDlive in the assessment of twin pregnancy. In, Reissland N, Kisilevsky BS (eds). *Fetal Development: Research on Brain and Behavior, Environmental Influences, and Emerging Technologies*. Springer International Publishing AG, New York, 2016;385-405.
 17. Hanaoka U, Tanaka H, Koyano K, Uematsu R, Kanenishi K, Hata T. HDlive imaging of the fetal face in fetuses with autosomal trisomies. *J Med Ultrasonics* 2014;41:339-342.
 18. Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Marumo G. HDlive and 4D ultrasound in the assessment of fetal facial expressions. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;8:344-352.
 19. Hanaoka U, Hata T, Kanenishi K, AboEllail MAM, Uematsu R, Konishi Y, Kusaka T, Noguchi J, Marumo G, Vasilj O, Kurjak A. Does ethnicity have an effect on fetal behavior? A comparison of Asian and Caucasian populations. *J Perinat Med* 2015. DOI 10.1515/jpm-2015-0036
 20. Hata T, Hanaoka U, AboEllail MAM, Uematsu R, Noguchi J, Kusaka T, Kurjak A. Does parity have an effect on fetal behavior? A comparison between primi- and multiparas. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;10(1):99-102.
 21. Hata T, Hanaoka U, AboEllail MAM, Uematsu R, Noguchi J, Kusaka T, Kurjak A. Is there a sex difference in fetal behavior? A comparison of KANET test between male and female fetuses. *J Perinat Med* 2016. DOI 10.1515/jpm-2015-0387
- 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 13 件)
- Hata T, Hanaoka U, AboEllail MAM, Uematsu R, Noguchi J, Kusaka T, Kurjak A, Is there a sex difference in fetal behavior? A comparison of KANET test between male and female fetuses, *J Perinat Med*, in press

DOI:10.1515/jpm-2015-0387

Hata T, Hanaoka U, AboEllail MAM, Uematsu R, Noguchi J, Kusaka T, Kurjak A, Dose parity have ana effect on fetal behavior? A compaision between primi- and multiparas, Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 2016、99-102

Reissland N, Austen JM, Hanaoka U, AboEllail MAM, Uematsu R, Hata T, The potential use of the fetal observable movement system in clinical practice, Donald School Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 9 巻, 2015, 426-433
DOI:10.5005/jp-journals-10009-1430

Hata T, Kanenishi K, AboEllail MAM, Marumo G, Kurijik A, Fetal consciousness: 4D ultrasound study, Donald School Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 9 巻, 2015, 471-474
DOI:10.5005/jp-journals-10009-1434

Hanaoka U, Hata T, Kanenishi K, AboEllail MAM, Uematsu R, Konishi Y, Kusaka T, Noguchi J, Marumo G, Vasilj O, Kurjak A, Dose ethnicity have an effect on fetal behavior? A comparison of Asian and Caucasian poplations, J Perinat Med, 査読有, in press, 2015
DOI:10.1515/jpm-2015-0036

Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Marumo G, HDlive and 4D ultrasound in the assessment of fetal facial expressions, Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 9 巻, 2015, 44-50
DOI:10.5005/jp-journals-10009-1388

Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, AboEllail MAM, Marumo G, HDlive and 4D ultrasound in the assessment of twin pregnancy, Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 9 巻, 2015, 51-60
DOI:10.5005/jp-journals-10009-1389

Hata T, Kanenishi K, Hanaoka U, Uematsu R, Marumo G, Tanaka H, HDlive study of fetal development and behavior, Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 8 巻, 2014, 250-265
DOI:10.5005/jp-journals-10009-1363

Hata T, Hanaoka U, Uematsu R,

Marumo G, Tanaka H, HDlive in the assessment of fetal facial abnormalities, Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol, 査読有, 8 巻, 2014, 344-352
DOI:10.5005/jp-journals-10009-1374

Sato M, Kanenishi K, Hanaoka U, Noguchi J, Marumo G, Hata T, 4D ultrasound study of fetal facial expressions at 20-24 weeks of gestation, Int J Gynecol Obstet, 査読有, 126 巻, 2014, 275-279
DOI:10.1016/j.ijgo.2014.03.036

Hanaoka U, Tanaka H, Koyano K, Uematsu R, Kanenishi K, Hata T, HDlive imaging of the fetal face in fetuses with autosomal trisomies, J Med Ultrasonics, 査読有, 41 巻, 2014, 339-342
DOI:10.1007/s10396-014-0523-2

Kanenishi K, Hanaoka U, Noguchi J, Marumo G, Hata T, 4D assessment of fetal facial expression during the latter stages of the second trimester, Int J Gynecol Obstet, 査読有, 121, 2013, 257-260
DOI:10.1016/j.ijgo.2013.01.018

Hata T, Hanaoka U, Mashima M, Ishimura M, Marumo G, Kanenishi K, Four-dimensional HDlive rendering image of fetal facial expression: A pictorial assay, J Med Ultrasonics, 査読有, 40 巻, 2013, 437-441
DOI:10.1007/s10396-013-0441-8

〔学会発表〕(計 2 件)

Hata T, Do fetuses have a consciousness?
13th Annual Convention of PSUCMI,
Manila, Philippines
Hata T, HDlive and 4D ultrasound in the assessment of fetal facailxperssions, The 4th International Fetal Neurology Conference,
Bucharest, Romania

〔図書〕(計 3 件)

Hata T 他, Springer Internationla Publishiing AG, Fetal Development, Research on Brain Behavior, Envirmental Influences, and Emerging Technologies, 2016, 492

Hata T 他, Bentham Science, Advanced Topics of Three-dimentional Ultrasound in Obstetrics and

Gynecology, 2016, 印刷中

AboEllail MAM, Hata T, Fetal Face
and Four-dimensional FA(eds),
Jaypee Brothers Medical Publishers,
Donald School Textbook of Ultrasound
in Obstetrics and Gynecology, 2016, 印
刷中

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

秦 利之 (HATA Toshiyuki)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20156334

(2)研究分担者

金西 賢治 (KANENISHI Kenji)

香川大学医学部附属病院・准教授

研究者番号：10263906

(3)研究分担者

田中 宏和 (TANAKA Hirokazu)

香川大学医学部・准教授

研究者番号：80207125