

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26590143

研究課題名（和文）早産児の精神発達と脳形態の関連

研究課題名（英文）Relationship between mental development and brain morphology in preterm infants

研究代表者

松井 三枝（Matsui, Mie）

金沢大学・国際基幹教育院・教授

研究者番号：70209485

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：出生後、周産母子センターに入院となった早産児の脳画像および精神発達について検討した。48例の極低出生体重児の3D-MRIを、満期相当時に撮像し、脳の頭蓋内容積、全脳体積を測定し、頭囲は脳体積と強い正の相関があることがわかった。1歳半時点と3歳時点で国際的に広く使用されているベイリー乳幼児発達検査を実施した。結果、各機能で発達経過が異なり、1歳半から3歳の間は特に言語領域と運動領域の粗大運動の発達が特徴であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：After birth, brain image and mental development of premature infants who were admitted to the maternity maternal center were examined. We measured 3D-MRI of 48 extremely low birth weight infants at the time of maturity and measured intracranial volume and total cerebral volume of the brain, and it was found that head circumference has a strong positive correlation with cerebral volume. The Bayley infant development test which is internationally widely used was carried out at the age of 1 year and 3 years old. As a result, it was suggested that developmental stages differed in each function, and development of coarse exercise, especially in the language domain and the motor domain, was characteristic during the period of 1 year and a half to 3 years.

研究分野：神経心理学

キーワード：早産児 低体重 精神発達 ベイリー発達検査 MRI 脳形態 認知発達 脳体積

1. 研究開始当初の背景

我が国においては、出生数が年々減少しているが、妊娠出産の高齢化や生殖技術の向上などにより早産児・低出生体重児の出生数はむしろ増大しており、これらの児の発達評価や発達予後を検討してゆくことがますます重要と考えられるようになってきている。全国に周産母子医療センターが増設され専門的治療が施されるようになった結果、救命される早産児数も増加してきている。したがって、臨床的には早産児・低出生体重児の精神・神経発達の評価の重要性はここ数年の間で増大してきている。また、このような早産児の精神運動発達の評価として脳画像検査は必須になってきている。しかしながら、こうした臨床で実施されている脳画像の定量的検討を行ない、それと精神発達評価の関連を総合的にみる検討はまだ十分になされていない。

2. 研究の目的

本研究では、出生後、周産母子センターに入院となった早産児の脳画像および精神発達について、詳細な評価を行なう。このことによって、脳の発達の途上で出生してることが精神発達にいかに関与を及ぼす可能性があるのかについて明らかにする。

これまで神経学的発達の指標として頭囲が測定されてきたが、MRIにより脳体積の定量的評価と頭囲との関連についての検討は限られている。極低出生体重児は長頭で頭囲が過大評価されている可能性を予測した。そこで極低出生体重児を対象に、満期相当における頭部MRIによる脳の頭蓋内体積(ICV)、全脳体積(TBV)を測定し、頭囲との関連を検討した。

また、Bayley乳幼児発達検査(Bayley Scale of infant Development: Bayley-III)により、認知、言語、運動および社会・情動発達を詳細に評価し、これらと脳画像の関連性を検討する。このBayley-IIIは乳幼児の発達検査として欧米やアジア諸国にて広く使用されており、我が国でも2014年4月から診療報酬が認可された発達検査である。これは、0歳から3歳半までを対象とした総合的な発達診断法で、母親に対する問診ではなく、直接乳児を被検者として実施する。Bayley-IIIは、認知尺度、言語尺度、運動尺度3つの領域に分けられる。さらに、第3版は新たに養育者評定による2尺度、すなわち社会-情動尺度と、適応-行動尺度が加えられている。全体として、各尺度の得点から発達水準を詳細に調べることが可能である。

3. 研究の方法

【研究デザイン】

早産児(出生週数37週未満)について40週に達した時点で撮像した頭部MRIデータから、脳の各部位の体積の解析と脳溝・脳回ベースの脳形態の詳細な解析、および白質繊維

の解析を行ない、解剖学的脳形態の特徴を明らかにする。さらに、1歳半時点と3歳時点で国際的に広く使用されてきており診療報酬にも認可されているベイリー乳幼児発達検査を実施する。この精神発達の測定結果と脳形態学的特徴との関連を調べる。

【対象】

富山大学附属病院周産母子センターに入院した新生児であった。選択基準は、①出生数が22週以降、37週未満の早産児、②自然分娩および帝王切開にて院内で出生した児とした。除外基準は、①明らかな先天奇形・染色体異常を有する児や先天的感染症の児、②保護者が研究に同意されない児とした。

【研究実施プロセスモデル】

出生時～入院中：背景情報および臨床検査
体重、身長、出生週数などの生後の背景情報
生後早期の合併症などの臨床検査情報
母体の臨床情報

患児退院前(修正出生週数36週前後)：患児の保護者への研究の説明をし、同意を得る
患児退院時(40週)：頭部MRIを撮像

生後1歳半 Bayley-IIIを実施

生後3歳：Bayley-IIIを再検

【方法】

(1) Bayley-IIIを用いた検討

本検討では、直接乳児に対して行う認知、言語、運動の3領域の検討を中心に行った。これらの検査については実施トレーニングを積んだ臨床心理士が実施した。このBayley-IIIを用いて、本研究では早産児の中でも、極低出生体重児に関して、①出生時データ(在胎日数、出生体重、出生時頭囲)とBayley-III得点との関連、さらに②Bayley-IIIの1歳半と3歳時の縦断的な比較検討を行った。

①極低出生体重児における Bayley-IIIによる発達機能と出生時データとの関連

BayleyIIIを受検した1歳半の極低出生体重児20名(平均594.9±39.7日齢、平均在胎日数206±25.5日、平均出生体重1258.9±471.8g、頭囲47.0±1.5cm)と3歳の極低出生体重児16名(平均1093.0±28.7日齢、平均在胎日数208.5±18.6日、平均出生体重1248.2±359.4g、頭囲48.3±1.6cm)を対象にBayleyIIIから得られる認知・言語・運動の各得点と出生時データ(在胎日数・出生体重・頭囲)の相関を調べた。

②極低出生体重児における修正18か月と36か月での縦断的発達指数の検討

これまで富山大学附属病院NICUに入院したVLBWIのうち、1歳半、3歳のBayley-3を受けた症例について後方視的な検討を行った。Bayley-IIIの認知・言語・運動の各合成得点と各領域の尺度得点を縦断的に比較した。対象は43名で、出生体重は平均1123.0±283.4g、在胎週数は平均29週0日±18.2日であった。Bayley-IIIは修正1歳半(修正17.7ヶ月)、3歳(37.4ヶ月)で実施した。

(2) 脳画像検査を用いた検討

磁気共鳴画像(MRI)撮像は Siemens MR unit を用いて行う。三次元 FLASH (fast low-angle shot)法を用い全脳の T1 強調画像を撮像するとともに、T2 強調画像、拡散テンソル画像の撮像を行う。この方法は、撮像時間は約 15 分である。得られた画像から、画像解析用ソフトを用いて、前頭葉、内側側頭葉構造(海馬、扁桃体など)などの体積計測および拡散テンソル画像から拡散異方性の解析を行う。極低出生体重児を対象に、満期相当における頭部 MRI による脳の頭蓋内体積(ICV)、全脳体積(TBV)を測定し、頭囲との関連を分析した。

4. 研究成果

(1) Bayley-IIIを用いた検討

①極低出生体重児における Bayley-IIIによる発達機能と出生時データとの関連

各合成得点について出生データ(在胎日数・出生体重・頭囲)との相関を調べたところ、合成得点では、1歳半児において在胎日数と運動合成得点でのみ有意な相関が見られた($r=0.41, p=.07$: 図1)。3歳児では有意な相関が見られる領域はなかった。

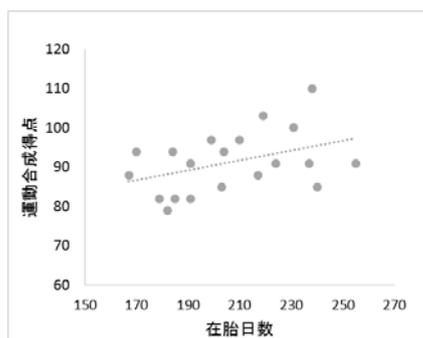


図 1. 1歳半児における在胎日数と運動合成得点の関係

尺度得点では、1歳半児において粗大運動で在胎日数との有意な相関が見られた($r=0.57, p=.01$: 図2)。また頭囲と粗大運動でも有意な相関が見られた($r=-0.42, p=.06$: 図3)。3歳児では全ての領域で相関が見られなかった。

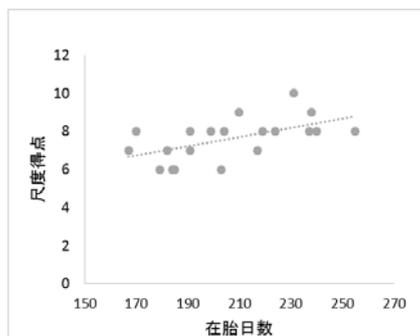


図 2. 1歳半児における在胎日数と粗大運動尺度得点の関係

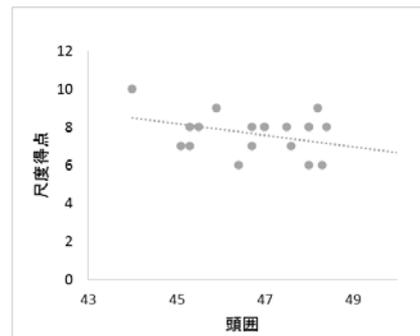


図 3. 1歳半児における頭囲と粗大運動尺度得点の関係

BayleyIIIでは、1歳半から2歳児時点で極低出生体重児と健常児では発達機能に差があることが示された。また、極低出生体重児は健常児よりも、出生体重や在胎週数ではその後の発達機能を予測しにくい可能性が示唆された。1歳半で見られた相関が3歳になると見られなくなるについて、1歳半の時点では在胎日数によって Bayley-IIIで評価しうる運動得点は予測できる可能性があるが、3歳児になるとこれらの出生データから認知、言語、運動得点を予測することは困難であることを示唆した。

発達を予測できるかを検討するには、縦断的に発達を見ること、また個人差を考慮する必要があると考えられる。さらには、健常児との比較をすることで、極低出生体重児の発達の特徴を検討することも重要であると考えられる。

②極低出生体重児における修正 18 か月と 36 か月での縦断的発達指数の検討

各合成得点について年齢間で比較したところ、1歳半 vs 3歳で表すと、認知: 95.6 ± 16.8 vs 96.2 ± 6.8 ($p=.279$), 言語: 84.4 ± 13.8 vs 91.8 ± 11.9 ($p=.007$), 運動: 92.2 ± 15.9 vs 96.3 ± 11.8 ($p=.250$) であり、言語合成得点で有意差をもって得点の上昇が見られた(図4)。

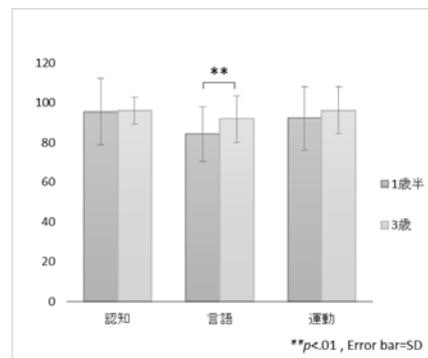


図 4. 年齢間での合成得点の比較

下位項目尺度得点では認知：9.1±3.4 vs 9.2±1.4 (p=.279), 受容言語：7.9±3.5 vs 9.2±2.3 (p=.006), 表出言語：6.9±2.4 vs 7.9±2.1 (p=.004), 微細運動：10.2±2.2 vs 10.3±2.7 (p=.982), 粗大運動：7.9±1.3 vs 8.6±1.8 (p=.014)であり, 表出・受容言語と粗大運動において有意差が見られた(図 5).

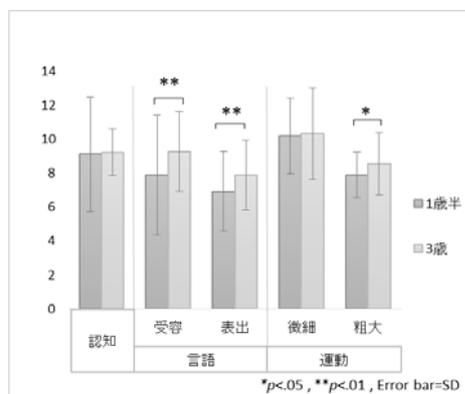


図 5. 年齢間での尺度得点の比較

極低出生体重児の Bayley - III の得点について年齢間で比較したところ, 言語領域において1歳半から3歳にかけて得点が増加することが示され, さらに運動領域では粗大運動において上昇が見られた. このことから各機能で発達経過が異なり, 1歳半から3歳の間は特に言語領域と運動領域の粗大運動の発達が特徴であることが示唆された.

(2) 脳画像検査を用いた検討

今回の検討により, 極低出生体重児においても満期での頭囲は TBV, ICV と有意な正の相関を持ち(図 6), 脳体積の簡便で有用な評価ツールであることが確認された.

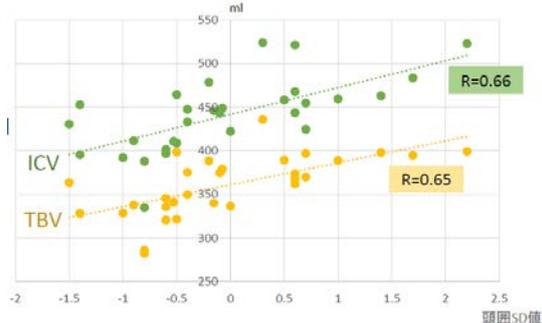


図 6. MRI 検査時の頭囲 SD と ICV, TBV の相関

SGA 児においても頭囲は有効な評価ツールであることが示唆された.

今後はさらなる検討のため, 症例数を増やし 1歳半, 3歳での発達予後へ影響を検討する必要があると考えられる.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Matsui M, Tanaka C, Niu L, Noguchi K, Bilker WB, Wierzbicki M, Gur RC: Age-related volumetric changes of prefrontal

gray and white matter from healthy infancy to adulthood, International Journal of Clinical and Experimental Neurology, 4 (1), 1-8, 2016. doi: 10.12691/ijcen-4-1-1

- ② Uda S, Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Miura K, Kawana I, Noguchi K: Normal development of human brain white matter from infancy to early adulthood: a diffusion tensor imaging study. Developmental Neuroscience, 37, 182-194, 2015. DOI:10.1159/000373885
- ③ Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Uda S, Miura K, Sakai T, Noguchi K: Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: A structural magnetic resonance imaging study. PLoS One, 10(3):e0118760, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0118760.
- ④ Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G: Referential framework for transcranial anatomical correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. Neuroscience Research, 80, 55-68, 2014.
- ⑤ 作田亮一, 金沢創, 小西行郎, 松井三枝: 神経とこころの発達: 基礎講座、脳と発達、46(2), 140-143, 2014
- ⑥ 片桐正敏, 松井三枝: 小児心身医学に必要な心理検査・発達検査、子どもの心とからだ、22(4), 278-286, 2014

[学会発表] (計 18 件)

- ① 稲田祐奈, 川崎裕香子, 吉田丈俊, 松井三枝: 極低出生体重児における修正 18 か月と 36 か月での縦断的発達指数の検討, 第 59 回日本小児神経学会学術集会、2017, 6, 15-17, 大阪
- ② 川崎裕香子, 小野洋輔, 田村賢太郎, 松井三枝, 吉田丈俊: 出生後のステロイド投与が修正 18 か月時の神経学的予後に与える影響, 第 59 回日本小児神経学会学術集会、2017, 6, 15-17, 大阪
- ③ Takahashi M, Nakashima M, Matsui M: developmental change of Broca's area from infancy to early adulthood in healthy individuals, Poster session, The 31st International Congress of Psychology, 2016, 7, 24-29, Yokohama
- ④ 松井三枝: Developmental changes of brain morphometry from healthy infancy to adulthood -Brain imaging study. 招待講演、オーガナイズドセッション「マルチモーダル脳情報研究の最前線～基礎から応用まで～」, 第 55 回日本生体医学工学会大会、2016, 4, 28, 富山
- ⑤ Takahashi M, Matsui M: The structural development of Broca's area. International Symposium "How Humans evolved supsize brains - The grows of the brain"

- 2016, 3, 28, Toyama.
- ⑥ Kawasaki Y, Matsui M, Yoshida T : Early assessment of brain by MR imaging segmentation in small-for-gestational-age infants. International Symposium "How Humans evolved supsize brains – The grows of the brain" 2016, 3, 28, Toyama.
- ⑦ Hiraiwa A, Ibuki K, Watanabe K, Matsui M, Ichida F: Neurodevelopmental outcome in children with congenital heart disease. International Symposium "How Humans evolved supsize brains – The grows of the brain" 2016, 3, 28, Toyama.
- ⑧ Takahashi M, Nakashima M, Matsui M: Normal development change of Broca's area volume from infancy to early adulthood, International Symposium Adolescent brain & mind and Self-regulation, 2015, 11, 1, Tokyo.
- ⑨ 松井三枝,宇多聡、田仲千秋、三浦佳代子、野口京：拡散テンソル画像による脳白質構造の発達変化-乳児から青年までの検討、第 37 回日本生物学的精神医学会、2015, 9, 25, 東京
- ⑩ 松井三枝,宇多聡、田仲千秋、三浦佳代子、野口京：乳児期から成人早期における脳白質構造の発達変化：拡散テンソル画像による検討、第 39 回日本神経心理学会、2015, 9, 11, 札幌
- ⑪ 松井三枝：乳児から成人にわたる脳形態発達変化：脳画像研究から、講演、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所、2015, 9, 3, 東京
- ⑫ 中島允丈、高橋芳雄、松井三枝：大脳皮質前頭葉折り畳み構造の健常発達—Gyrification Index を用いて—, 第 20 回認知神経科学大会、2015, 8, 8-9, 東京
- ⑬ 續木大介・多賀徹太郎・保前 文高・中島允丈・渡辺はま・檀一平太・松井三枝：小児脳の MRI 構造画像における脳溝・脳回の形態分析、第 20 回認知神経科学大会、2015, 8, 8-9, 東京
- ⑭ 松井三枝,宇多聡、田仲千秋、三浦佳代子、川名泉、植松明子、片桐正敏、野口京：乳児から成人早期にわたる脳白質の発達変化-DTI 研究、第 38 回日本神経科学大会、2015, 7, 30, 神戸
- ⑮ Matsui M, Uda S, Tanaka C, Miura K, Kawana I: Development trajectories of human brain white matter from infancy to early adulthood: a diffusion tensor imaging study.2015 International Neuropsychological Society Mid-Year Meeting, 2015, 7, 1-4, Sydney, Australia
- ⑯ 加藤奏、松井三枝、大屋尚子、吉田丈俊：Bayley 乳幼児発達検査に見られる早産児の発達特徴の検討、第 11 回日本周産期メンタルヘルス研究会学術集会、2014, 11, 13-14, 埼玉
- ⑰ 続木大介、松井三枝、保前文高、渡辺は

ま、檀一平太、多賀徹太郎：乳児頭部 MRI を対象としたマニュアルトレーシングによる脳表マクロアナトミーの解析および代表的な経頭蓋ランドマークと脳溝・脳回との空間マップの作成、第 19 回認知神経学会学術集会、2014, 7, 26, 東京

- ⑱ 中澤潤、松井三枝、久保瑠子、小川翔大：Bayley-III 発達検査の検討、日本心理学会第 78 回大会、2014, 9, 10-12, 京都

[図書] (計 1 件)

- ① Matsui M, Yamashita A, Oishi K (eds) : How humans evolved supsize brains : The growth of the brain. Ichiryushobou, Tokyo, 2017, ISBN978-4-86431-567-8, 総ページ数 75

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松井 三枝 (MATSUI, Mie)
金沢大学・国際基幹教育院・教授
研究者番号：70209485

(2) 連携研究者

吉田 丈俊 (YOSHIDA Taketoshi)
富山大学・大学病院・准教授
研究者番号：90361948

野口 京 (NOGUCHI Kyo)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授
研究者番号：10242497

(4) 研究協力者

稲田 祐奈 (INADA Yuna)

川崎 裕香子 (KAWASAKI Yukako)