

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860824

研究課題名(和文)視線計測を用いた極早産児における社会的認知機能の発達的变化に関する検討

研究課題名(英文)The development of social cognition in very preterm children

研究代表者

細澤 麻里子(HOSOZAWA, Mariko)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：70646207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：極早産児は社会性の問題を抱えやすい。今回、視線計測を用いた社会的相互反応を含む動画を視聴した際の注視傾向の評価及び心の理論課題を用いて極早産児の社会的認知機能を評価し、定型発達児及び自閉スペクトラム症を有する児との比較を行った。視線計測の結果から極早産児は、定型発達群に近い視方を呈する群と自閉スペクトラム症群に近い視方を呈するハイリスク群とに分類された。ハイリスク群においても、注意保持の問題が注視傾向に影響した可能性が示唆された。心の理論課題を用いた検討では、極早産児群は定型発達群と比較して心の理論の獲得に遅れを認めたが、自閉スペクトラム症群と比べて経年齢に伴う獲得が大きい可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Very preterm children are at risk for social competence difficulties. We evaluated social cognition of very preterm children by measuring viewing patterns while watching social stimuli via eye-tracker and by measuring the theory of mind(ToM). Very preterm children were classified into two groups by their viewing patterns: one group was close to typically developing peers and the other was close to children with Autism spectrum disorder (ASD: the high risk group). In the high risk group, their ability to maintain attention on the most important information may have influenced their viewing behavior. In the ToM analysis, very preterm children showed significantly lower ToM compared to their typically-developing peers. However, the result suggested that they may show more age improvement in ToM than the children with ASD.

研究分野：小児科学

キーワード：極早産児 社会的認知機能 自閉スペクトラム症 視線計測 心の理論

1. 研究開始当初の背景

(1) 極早産児における発達障害

近年、極早産児における自閉症スペクトラム障害の発生率が一般人口の数倍から数十倍であると報告されている(Elgen, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; Moster, N Engl J Med 2008; Pinto-Martin, Pediatrics 2011; Johnson, Pediatr Res 2011; Treyvaud K, J Child Psychol Psychiatry 2013; Ritchie, Dev Med Child Neurol 2015)。しかし、極早産児における社会性の問題の機序やハイリスク群の同定方法は確立されていない。成熟児の自閉症スペクトラム障害では、社会的認知機能の障害は中核症状とされ、乳児期早期より認める。一方、疫学研究からは早産児の自閉症スペクトラム障害は成熟児とは行動特性が異なり、病態が異なる可能性が示唆されている(Happé, 2006. Nature Neurosci, Johnson, 2010. J Pediatrics)。しかし早産児における社会的認知機能に関する検討は少なく、社会的認知機能の障害の有無についても明らかではない。

(2) 視線計測と社会的認知機能について

視線計測は視線の動きを通じて被験者の視覚的認知過程を評価する方法である。近年視線計測を用いた、自閉スペクトラム症の非典型的な注視傾向(生物学的な動きや人の顔への無関心)と社会的認知機能との関連が報告されている(Jones W, Arch Gen Psychiatry 2008; Nakano, Proc Biol Sci 2010; Elison, Am J Psychiatry 2013; Chawarska, Biol Psychiatry 2013; Shic, Brain Res 2011)。共同研究者である中野らは視線計測を用いて、社会的相互反応を含む動画を視聴時の視線パターンを解析することで、自閉症スペクトラムを有する成人および小児と定型発達群との相違を定量評価することに成功した(Nakano, Proc Biol Sci 2010)。また、研究代表者(細澤)は、この手法を特異的言語障

害を有する児に応用し、定型発達児と自閉症スペクトラム障害を有する児との比較を行い、本手法が小児の社会的認知機能の非言語的な定量評価に有用である可能性を報告してきた(Hosozawa, Pediatrics 2012)。

そこで今回は、視線計測を用いて極早産児における社会的認知機能を定量評価し、定型発達児及び自閉スペクトラム症を有する児との比較においてその特徴を把握すること、また周産期因子や全般的認知機能など社会的認知機能の発達に影響しうる要因について検討し、効果的な支援方法の検討、さらには極早産児における社会性障害の発達モデルを検討することを目的に本研究を立案した。

2. 研究の目的

極早産児の社会的認知機能の特徴を、定型発達児及び自閉スペクトラム症を有する児との比較において明らかにする。極早産児群における中止傾向と認知発達、行動情緒スコアとの関連を検討する。極早産児群における注視傾向と周産期因子との関連について解析しリスク要因を明らかにする。

3. 研究の方法

当施設(順天堂大学医学部附属順天堂医院)では当院出生の出生体重 1500 g 以下の極早産・極低出生体重児は、全例 9 - 10 歳までフォローアップ外来を定期受診し、認知および行動情緒発達を査定している。このうち後述の参加基準を満たし、当研究期間に定期受診をした児のうち、研究への参加に任意で同意いただいた児を対象とした。また、本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院倫理委員会の承認を受け、参加児の養育者から書面にて参加同意を得た上で行った。

(1) 研究 1 : 視線計測を用いた極早産児の社会的認知機能の評価

<対象> 極早産児群は以下の参加基準に基づきリクルートした。

- ・ 在胎 32 週以下かつ出生体重 1500 g 以下

- ・ 修正 1 歳から暦 10 歳
- ・ 知的障害を有さない(全般的認知発達指数 > 70)
- ・ 既知の先天異常を有する児、聴力障害を有する児、裸眼での視聴が困難な児は除く。

対照群として、先行研究で得られた自閉スペクトラム症群及び定型発達群の計測結果を用いた(Nakano, Proc Biol Sci 2010)。また、マッチングには、極早産児群及び自閉スペクトラム症群は発達年齢を、定型発達群は暦年齢を用いてマッチングした。

<方法> 以下の方法を用いた。

視線計測

刺激は、先行研究(Nakano, Proc Biol Sci 2010)で用いられたものを用いた。被験者にパソコンの画面の前に座りながら刺激(社会的相互反応を含む動画、約1分半)を視聴してもらい、画面の下におかれた視線計測装置(Tobii X120 remote eye-tracker, 120Hz Tobii Technology; Danderyd, Sweden)からの赤外線被験者の瞳孔の位置を測定した。実験開始前にアニメーションを利用した5点キャリブレーションを行った。単独での視聴が難しい場合には、養育者の膝の上に座り視聴した。

解析方法

先行研究(Nakano, Proc Biol Sci 2010)の手法に基づき、多次元尺度(Multidimensional scaling: MDS)を用いて、全編を通じた注視点の他の被験者との相違を二次元座標上にプロットした。さらに、極早産児群をMDS距離(二次元座標上で定型発達群の中央値からの距離)によってクラスター解析を行い、2群に分類した。さらに、全編を通じた登場人物の顔への注視率の比較と中心登場人物の顔への注視率の時系列解析を行った。以上の解析はMATLABのStatistics and Machine Learning Toolbox(Mathworks; Natick, Massachusetts)を

用いて行った。全般的認知発達は、42か月以下の児には第3版Bayley乳幼児発達検査を、42か月以上の児にはK-ABC心理教育アセスメントバッテリーを用いて評価した。また、行動情緒評価として、養育者による日本語版Strength and Difficulties Questionnaire(SDQ)を行った。周産期因子については、カルテ記録より後方視的に収集した。統計学的検定は、群間比較はone-way ANOVA及びpost-hoc testを、MDS距離と背景因子の相関はSpearman's順位相関係数を使い、SPSSver21(IBM; Armonk, N.Y.)を用いて行った。

(2) 研究2: 極早産児における心の理論の評価と認知機能との関連

視線計測による社会的認知機能の評価に加えて、社会的認知機能の代表的指標である「心の理論」を用いて極早産児の社会的認知機能を評価し、ウェクスラー児童用知能検査第四版(WISC-)との関連を検討した。

<対象> 極早産児群は以下の参加基準に基づきリクルートした。

- ・ 在胎 34 週未満かつ出生体重 1500 g 以下
- ・ 暦 5 歳から暦 10 歳
- ・ 知的障害を有さない(全般的認知発達指数 > 70)
- ・ 既知の先天異常を有する児、聴力障害を有する児は除く。

また、対照群として正期産出生の自閉スペクトラム症を有する児(自閉スペクトラム症群)30名、正期産出生の定型発達児(定型発達群)18名をリクルートした。

<方法> アニメーション版心の理論課題

ver2(DIK教育出版)を視聴し、正答数を比較した。アニメーション版心の理論課題ver2は、5種類の心の理論に関する課題をアニメーションで提示した後に、内容理解に関する質問への回答を選択肢から選んで回答する。今回は、先行研究(藤野, 東京学芸大学紀要2013)に基づき、各課題の設問を全て正解し

た場合に「正答」とし0 - 5点で得点化した。

4. 研究成果

(1) 研究1：視線計測を用いた社会的認知機能の評価

<結果>

極早産児群の背景

当該研究期間に前述の対象者基準に該当した極早産児は126名であった。このうち54名は研究期間前にフォロー終了となっており、また20名は時間的制約などから研究への参加を希望しなかった。研究に参加した52名のうち、5名は視聴率が低く(45%以下)除外となり、最終的に47名を解析対象とした。極早産児群は、平均月齢 49 ± 25 か月、平均在胎週数 28 ± 2 週、平均出生体重 948 ± 302 g。全般的認知発達指数は 99 ± 11 で、極早産児群のうちの3名は自閉スペクトラム症の診断を受けていた。

MDS解析の結果

MDS座標上では、定型発達群が中心に群を形成し、自閉スペクトラム群が周辺に散布したことに對して、極早産児群は両群にまたがるように分布し、極早産児群を一群としてとらえることが困難であった(図1)。

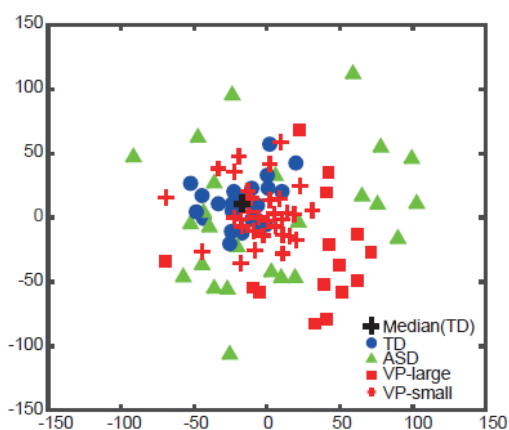


図1. MDS平面上の分布

(Sekigawa-Hosozawa, 2017より転載)

MDS距離を用いたクラスター解析により、極早産児群はMDS距離が小さいVP-small群とMDS距離が大きいVP-large群の二群に分類された。さらに、MDS距離の群間比較では、定型発達群・VP-small群と自閉スペクトラム

症群・VP-large群との間に有意差を認めた($p < 0.001$ 、図2)。またMDS距離と周産期因子やSDQの各スコアとの有意な相関は見られなかった。

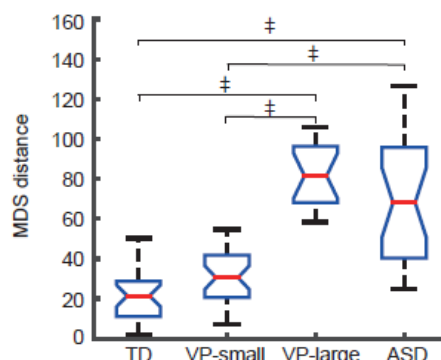


図2. MDS距離の群間比較

(Sekigawa-Hosozawa, 2017より転載)

顔への注視率の比較

全編を通じた登場人物の顔への注視率の比較においても、定型発達群・VP-small群と自閉スペクトラム症群・VP-large群との間に有意差を認めた($p < 0.001$)。

中心人物の顔への時系列解析

中心人物が明確なクリップにおける、中心人物の顔への注視率の時系列解析を行ったところ、定型発達群とVP-small群がクリップを通して中心人物を見続けたのに対して、VP-large群は、前半は定型発達群と同等かそれ以上に中心人物を注視していたが、開始一秒後以降は自閉スペクトラム症群と同程度まで注視率が低下した。

<考察>

MDS解析からは、極早産児群の視方は一様ではなく、定型発達群に近い視方をするVP-small群と自閉スペクトラム症群に近い視方をするVP-large群に分類された。さらに、VP-large群は顔への注視率も自閉スペクトラム症群同様に低かった。以上より、VP-large群は自閉スペクトラム症群と同様に、非定型な社会的認知を有し、社会性の問題を抱えるハイリスク群である可能性が推察された。一方で中心人物への時系列解析からは、VP-large群は中心人物への注意を保持

することの苦手さが明らかとなり、VP-large 群の非定型な社会的認知には、最も大切な情報（今回は中心人物の顔）に注意を保持する困難さが影響している可能性も考えられた。さらに、視線計測を用いた本手法は、社会性の問題を抱えるハイリスクにある極早産児の早期発見に有用である可能性が示唆された。本研究の limitation としては、症例数が少なく参加者に偏りがあること、養育者記載式の SDQ だけでなく他の標準的な指標を用いて社会性の問題を評価し、視線計測の結果との関連を検討すべきであったことがあげられる。今後は、症例数を増やし経年齢変化を含めて極早産児の社会性の問題と社会的認知機能との関連について検討していく必要がある。

(2) 研究 2：心の理論を用いた社会的認知機能の評価

< 結果 >

対象児の背景

極早産児群は男児が 17 名（40%）、平均在胎週数は 28 ± 3 週、平均出生体重 1001 ± 308 g、平均検査時年齢は 95 ± 21 か月、平均全般的認知発達指数 97 ± 14 であった。自閉スペクトラム症群は、平均検査時年齢 106 ± 21 か月、平均全般的認知発達指数 98 ± 18 であった。定型発達群は平均検査時年齢 96 ± 22 か月で、3 群間で検査時年齢に有意差はなかった ($p=0.09$)。

3 群における正答数の比較

極早産児群の平均正答数は 2.5 ± 1.5 、自閉スペクトラム症群 2.3 ± 1.5 、定型発達群 3.4 ± 1.1 と、定型発達群と他群との間に有意差を認めた（いずれも $p=0.04$ 、図 3）。年齢を共変量とした Analysis of covariance (ANCOVA) では、年齢の影響を除いても 3 群間で有意差を認めた ($p<0.01$ 、図 4)。

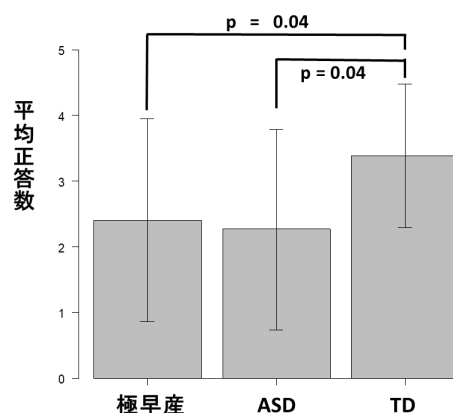


図 3. 心の理論の正答数の比較

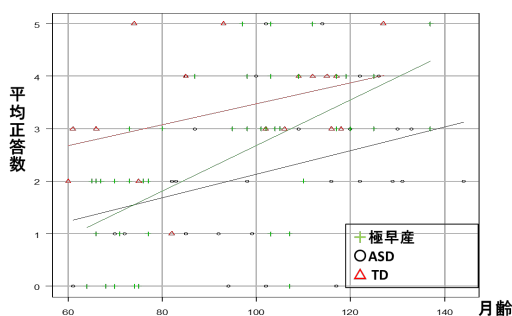


図 4. 心の理論の経年齢変化

周産期因子、認知発達との相関

極早産児群において、正答数と検査時年齢 ($r=0.58, p<0.01$)、在胎週数 ($r=0.33, p=0.03$) との間に正の相関を認めた。SDQ とはいずれの項目とも相関を認めなかった。また、WISC- との関連では、正答数と全般的認知発達指数 ($r=0.35, p=0.02$)、知覚推理尺度 ($r=0.43, p=0.02$)、下位検査では「類似」 ($r=0.39, p=0.04$) と「絵の概念」 ($r=0.49, p=0.01$) との間に正の相関を認めた。

< 考察 >

心の理論の欠如と社会性の問題との関連は、定型発達児においても、また自閉スペクトラム症を含む精神疾患においても多く報告されている。今回、極早産児において、自閉スペクトラム症群同様に定型発達群よりも心の理論の獲得に遅れを認め、極早産児における社会性の問題の認知的背景の一因となっている可能性が考えられた。しかし、極早産児群では自閉スペクトラム症群に比して正答数の経年齢増加が大きく、自閉スペク

トラム症群よりも、心の理論の経年齢獲得が大きい可能性が示唆された。周産期因子との関連では在胎週数との間に関連を認め、極早産児の未熟性が心の理論の発達に影響をしている可能性が示唆された。

WISC- との関連では、「全般的認知発達指数」と「知覚推理」、下位検査では「類似」と「絵の概念」との間に関連を認めた。

WISC- では、社会性の問題に関連しうる認知プロセスとして、1. 結晶性知能、2. 音声言語、3. 推理力、4. ワーキングメモリー及び実行機能を挙げている（上野, 日本文化科学社 2015）。また、「知覚推理」は、「流動性推理能力」や「新規場面における問題解決能力」と関連するとしている（上野, 日本文化科学社 2015）。今回の結果からは、極早産児群における心の理論の発達には全般的認知発達、中でも視覚的推理能力が影響している可能性が示唆された。

【まとめ】

視線計測と心の理論という二つの手法を用いて知的障害のない極早産児の社会的認知機能を評価することを試みた。いずれの手法においても、極早産児の社会的認知機能は、同世代の自閉スペクトラム症を有する児とも定型発達児とも異なることが明らかとなった。研究1では、極早産児を一群としてとらえるのではなく、ハイリスク群と低リスク群に分けたことにより、より詳細に社会的認知機能を把握することができた。研究2では、極早産児群を二群に分類するには参加者が少なく困難であったが、自閉スペクトラム症を有する児や定型発達児と比較した経年齢変化について検討することができた。極早産児における社会的認知機能と他の認知機能との関連では、視線計測の課題では注意保持能力と、心の理論課題では視覚的推理力との関連が示唆された。いずれの認知機能も社会性の問題に関連しうる能力であり、異なる結果となった背景としては、社会的認知機能の

評価方法によって特に必要となる認知機能が異なった可能性も考えられる。今回の結果が極早産児特有の結果なのかも含めて、今後検討を重ねていく必要がある。

社会性の問題は、極早産児の長期的な well-being に大きく影響をすることが報告されている。今回の結果を踏まえて、今後、極早産児の社会的認知機能の発達に影響する要因やその経年齢発達についてさらに検討を重ね、適切なタイミングでの介入について明らかにしていくことが望まれる。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計2件)

1. Sekigawa-Hosozawa M, Tanaka K, Shimizu T, Nakano T, Kitazawa S. A group of very preterm children characterized by atypical gaze patterns. *Brain Dev* 39:218-224. 2017.
2. Ikejiri K, Hosozawa M, Mitomo S, Tanaka K, Shimizu T. Reduced growth during early infancy in very low birth weight children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev* 98:23-7. 2016

〔学会発表〕(計10件)

1. Hosozawa M, et al. Atypical social perception in high-risk very preterm children. The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research & the 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society, Osaka, Japan. 2015.4.16

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕該当なし

〔その他〕該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細澤 麻里子 (HOSOZAWA, Mariko)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：70646207

(4) 研究協力者

中村明雄 (NAKAMURA, Akio)

池尻佳奈 (IKEJIRI, Kana)

吉川尚美 (YOSHIKAWA, Naomi)