

氏 名 ひらいわ あきこ  
平岩 明子

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 富医薬博甲第 292 号

学位授与年月日 平成 31 年 3 月 26 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程  
生命・臨床医学 専攻

学位論文題目 **The neuroanatomical and developmental outcomes of children with congenital heart disease between preschool and school age - a longitudinal study-**  
(先天性心疾患児の発達－発達検査と頭部MRI検査を用いた学童期までの長期予後－)

論文審査委員

(主査)	教授	鈴木 道雄
(副査)	教授	笹原 正清
(副査)	教授	西条 寿夫
(副査)	教授	絹川 弘一郎
(指導教員)	教授	足立 雄一

# 論文内容の要旨

## 〔目的〕

小児循環器領域の治療成績の向上により、重症な先天性心疾患児も健常児と同様に就学できるようになってきた。しかし、学習障害などの精神神経発達異常が予想以上に高頻度であることが明らかになってきた。

本学小児科学講座では、10年以上前から重症心疾患児の発達研究として、3D-MRI検査による脳の評価と発達検査を行ってきた。渡辺らは、1歳児のチアノーゼ性心疾患児で灰白質、特に前頭葉の容積が非チアノーゼ群と比較して有意に小さいことを発表した(Watanabe K, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2009)。また、伊吹らは、幼児期までチアノーゼが持続する単心室(Single Ventricle: SV)と、生後早期にチアノーゼから脱却できる完全大血管転位(Transposition of the Great Arteries: TGA)の2群における乳児期から幼児期の発達と脳MRIを比較した。乳児期には2群ともに発達検査・脳容積ともに有意差は認めないが、幼児期(3歳)では、SV群の方が、TGA群と比較して有意に脳容積が小さく、発達遅延傾向にあることを示した。また、脳容積・発達指数ともに酸素濃度と正の相関にあることを発表した。(Ibuki K, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2012)

これまで重症心疾患児では、頭部MRI画像や発達の異常が認められることは様々な研究で指摘されているが、幼児期から学童期に至る長期的な観察研究はない。今回、重症心疾患児の幼児期から学童期の発達について、以下の2つの研究を行った。

(研究1) 最重症心疾患であるSV児の幼児期の発達指数と、学童期の知能指数・学校での学習支援の有無との相関を調査する。

(研究2) 約3歳までチアノーゼが持続し、発達遅延傾向にあったSV児は、チアノーゼから脱却して5年以上経過した学童期には、生後早期にチアノーゼから脱却しているTGA児や健常児の脳容積や発達指数に追いつくことができるのかについて、検討を行った。

## 〔方法並びに成績〕

心疾患児の発達観察研究を継続した。対象者は、幼児期にBayley scale of Infant and Toddler Development検査(以下Bayley検査)、学童期にWechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition検査(以下WISC検査)を行い、MRI対象者には幼児期、学童期に頭部MRI検査を行った。

### (研究1)

<方法>2002年1月から2012年4月に出生し、当院で治療を行った対象のSV児は、幼児期(3歳)にBayley発達検査を行い、学童期(9歳)にWISC知能検査を行うとともに、学校での学習支援(通級・支援学級・支援学校)の有無について両親から聞き取りを行い、その関連と臨床因子を検討した。

<結果>対象者は34名で、SV児の幼児期の発達指数（Mental Developmental Index: MDI） $89.2\pm 10.5$ 、学童期のIQ（ $93.3\pm 11.5$ ）ともに、健常児より有意に低く（ともに $P < 0.01$ ）、10名（28%）が何らかの学習支援を必要としていた。幼児期のMDIは、学童期のIQと相関があり（ $R^2 = 0.41$ 、 $P < 0.01$ ）、幼児期にMDIが85未満（ $-1SD$ 未満）群の方が、MDIが85以上群よりも有意に学習支援を必要としていた（53% vs, 10%,  $P < 0.05$ ）。

## （研究2）

<方法>2003年7月から2010年2月に出生し、当院で治療を行ったSVとTGAの対象者に対して、幼児期（3歳）と学童期（9歳）に頭部MRI検査と発達検査を行い、両群を比較した。また、健常児（control）とも比較を行った。

<結果>対象者27名（TGA 9名、SV 18名）であった。幼児期、学童期ともに、全脳容積やその他の部位でSV群がTGA群やcontrol群と比較して有意に小さかった。SV群とTGA群の幼児期と学童期の全脳容積の伸び率は、SV群とTGA群に有意差はなかった（ $2.95\pm 0.93$  vs  $2.73\pm 0.81$ ,  $P = 0.70$ ）。幼児期のBayley発達検査と学童期のWISC知能検査ともに、SV群はコントロール群と比較して有意に低かった（ $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ）。また、脳容積と学童期のIQには弱い相関関係があった（ $R^2 = 0.243$ ,  $P < 0.01$ ）。

## 〔総括〕

（研究1）単心室児における幼児期の発達指数は学童期のIQだけでなく、学校での学習支援の有無に関しても予測することができる。幼児期から発達評価を行い、就学を見据えた早期介入を行う必要がある。

（研究2）低酸素から脱却して5年程度経過したSV群の脳容積は、生後早期に低酸素から脱却したTGA群には追いつかない傾向にあった。脳容積とIQには相関関係があり、重症心疾患、特にSVなどでは、定期的な発達検査と場合に応じて早期リハビリなどの介入が必要である。

単心室症は、先天性心疾患の中でも最重症心疾患であり、低酸素や様々な要因から発達遅延、学習困難児となるリスクが高い疾患である。心疾患だけでなく、発達に関しても注意深くフォローを行っていく必要がある。

# 学位論文審査の要旨

## 【目的】

小児循環器領域の治療成績の向上により、重症な先天性心疾患児も救命され、就学できるようになったが、学習障害などの神経発達異常を高頻度に伴うことが明らかになってきた。本学小児科学講座における頭部磁気共鳴画像（MRI）検査を用いた先行研究により、①1歳のチアノーゼ性心疾患児では、脳灰白質、特に前頭葉の体積が非チアノーゼ群と比較して有意に小さいこと、②幼児期までチアノーゼが持続する単心室（Single Ventricle: SV）と生後早期にチアノーゼから脱却できる完全大血管転位（Transposition of the Great Arteries: TGA）における乳児期から幼児期の発達を比較すると、乳児期には発達検査と脳体積のいずれも両群間に有意差を認めないが、幼児期（3歳）ではSV群の脳体積がTGA群と比較して有意に小さい、および脳体積と発達指数ともに酸素濃度と正相関することが示された。このように、重症心疾患児に頭部MRI画像や発達の異常が認められることは明らかとなったが、これまで幼児期から学童期に至る長期的な観察研究はなかった。

そこで平岩明子氏は、①幼児期までチアノーゼが持続するSV児は、学童期には、生後早期にチアノーゼから脱却するTGA児や健常児の発達に追いつくことができるのか（研究1）、②発達に問題を生じやすいSV児における幼児期の発達検査は、学童期の知能や学校での学習支援の要否を予測できるか（研究2）について検討を行った。

## 【方法】

（研究1）2003年7月から2010年2月に出生し、当院で治療を行ったSV児18人とTGA児9人を対象に、幼児期（3歳）と学童期（9歳）に頭部MRI検査と発達検査（幼児期はBayley乳幼児発達検査、学童期はWISC知能検査）を行い、両群を比較した。健常児48人のMRIも収集した。MRIの解析にはMRICloudを用い、全脳、大脳皮質、大脳白質、基底核、小脳の体積を計測した。

（研究2）2002年1月から2012年4月に出生し、当院で治療を行った対象のSV児35人を対象に、幼児期（3歳）にBayley発達検査、学童期（9歳）にWISC知能検査と学校での学習支援（通級・支援学級・支援学校）の有無の調査を行い、学童期の状態に関連する要因について検討した。

## 【結果】

(研究1) SV群では、幼児期、学童期ともに、全脳および分割された脳部位の体積はいずれも健常群より有意に小さく、幼児期の全脳、大脳白質、学童期の全脳、大脳白質、基底核、小脳の体積はTGA群より有意に小さかった。同一症例の縦断的比較による幼児期から学童期までの全脳体積増加率は、SV群とTGA群の間に有意差はなかった。SV群において、幼児期のBayley発達検査による発達指数と学童期のWISC知能検査によるIQはともに健常群より有意に低かった。学童期のIQは、学童期の脳体積(特に側頭皮質体積)およびSpO<sub>2</sub>と有意に相関し、学童期の全脳体積は心肺蘇生術の既往と関連していた。

(研究2) SV群の幼児期の発達指数、学童期のIQは健常群より有意に低く、10名(28%)が何らかの学習支援を必要としていた。幼児期の発達指数は学童期のIQと相関し、幼児期の発達指数が85未満(-1SD未満)の群では、85以上の群より有意に学習支援を必要とする割合が高かった。また、85未満の群では、85以上の群と比較して、SVに対する最終のバイパス手術であるFontan手術を受けた年齢が有意に高く、心配蘇生術を受けた既往のあるものが多かった。

## 【総括】

平岩明子氏は、(研究1)において、幼児期まで低酸素が持続するSV群では、低酸素から脱却して5年程度経過した学童期においても、健常群およびTGA群に比較して脳体積が有意に小さいこと、幼児期から学童期までの脳体積の増加率にTGA群とSV群で有意な違いはないこと、およびSV群の学童期のIQは脳体積と相関することを示した。

(研究2)においては、SV群における幼児期の発達指数から、学童期のIQだけでなく、学校での学習支援の要否に関しても予測しうることを示した。これらの結果から、重症先天性心疾患、特にSV児では神経発達の遅延や障害のリスクが高く、その脳発達は、学童期に至っても健常児やTGA児に容易に追いつかないことが明らかになるとともに、重症先天性心疾患児では、幼児期からの定期的な発達評価と就学を見据えた早期介入が必要であることが示唆された。

本研究は、重症先天性心疾患における幼児期から学童期の脳発達について、縦断的観察により初めて示した点で新規性があり、特にSVにおける神経発達の遅延や障害のリスクが高く、早期からの介入が必要であることを明らかにした点で医学における学術的重要性が高い。また、幼児期からの発達評価による転帰の予測や早期介入の可能性を示した点などから臨床的発展が期待できる。

以上より本審査委員会は、本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。