The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Identification of neurodevelopmental transition patterns from infancy to early childhood and risk factors predicting descending transition
Author(s)	Kato, Takeo
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89525
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　加藤健生　）	
論文題名	Identification of neurodevelopmental transition patterns from infancy to early childhood and risk factors predicting descending transition （幼児期における神経発達の移行パターン及び移行パターンを予測する因子の特定）

論文内容の要旨

【背景と目的】

乳児期から幼児期において、神経発達の推移は必ずしも安定的ではなく（Taboada et al., 2020）、ある時点では定型的な発達を示したものの、後の時点で神経発達の遅れがみられる「後退移行」が報告されている（McManus et al., 2016; Hillemeier et al., 2011）。しかし、先行研究では発達の遅れの定義が明確ではなく、発達領域（認知や運動）を総合的に調査したものは少ない。また神経発達の後退移行に影響を与える危険因子について、Hillemeier et al. （2011）が、母親の教育歴、低所得、早産との関連を示したが、子どもの発達は身体的発育など出生後の要因や生物学的、環境要因などにも影響をうける（Rutter, et al., 2006）。更に後退移行がみられた子どものその後の適応的な予後についてはほとんど知られていない。

そこで、本研究では一般集団を対象に、①生後18ヶ月と32ヶ月の２タイムポイント間の神経発達の移行パターンの類別化を試みた。その中で、特に後退移行に焦点を当て、②周産期や生物学的、環境的因子に加え、出生後の身体的発育から後退移行を予測する危険因子の特定を試みた。更に③後退移行する群の後（40ヶ月）の適応行動を調査した。

【方法】

対象者は浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study; Tsuchiya et al., 2010)に参加した母親795名とその子ども875名であった。子どもの神経発達（18ヶ月と32ヶ月）は、Mullen scales of early learning（MSEL）の5つの領域について測定された。後退移行を予測する危険因子候補として、母親の妊娠前の要因として過体重（BMI 25以上）と教育歴、出生時の要因として、Small-for-gestational-age（SGA)、子どもの出生後の身体的発育要因として、18ヶ月時の過体重（age-standardized BMI +1SD以上)を候補とした。40ヶ月の適応行動はVineland Adaptive Behavior Scales-Ⅱ（VABS-Ⅱ）を用いて評価され、標準スコアが使用された。解析方法について、目的①ではLatent Transition Analysis（LTA)、②では多項ロジスティクス回帰分析、③では線形回帰分析を用いた。本研究は、浜松医科大学倫理委員会の承認を受けて実施された。

【結果】

LTAの結果に基づき、最終的に各タイムポイント3つのクラスを抽出し、9つの移行パターンが得られた。全体（875名）の内、737名（84.2%）が定型的移行群（両タイムポイント遅れがない）に、91名（10.4%）が後退移行群に、24名（2.8%）がキャッチアップ群に、24名（2.8%）が遅れ継続群に割り当てられた。後退移行群を予測する危険因子として、母親の妊娠前の過体重（odds ratio［OR］2.49; 95% confidence interval［CI］1.23,5.02)、母親の低い教育歴(OR 1.20; 95% CI 1.04, 1.36)、児の18ヶ月の過体重（OR 5.89; 95% CI 1.26, 27.45)が特定された。また後退移行群は、定型的移行群と比較して、40ヶ月で低い適応行動を示した。

【結論】

本研究ではサンプルサイズの限界があるため、大規模なサンプルでの再現研究が必要であるが、適応行動の低下を防止するために、18ヶ月以降に神経発達の減速を示す子どもが10%程度いること、それらの子どもが特定された危険因子をもつ可能性があることを考慮する必要がある。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　加藤健生　）	
論文審査担当者	（職）　氏　名 主 査　教 授　片山 泰一 副 査　教 授　菊知 充 副 査　教 授　髙貝 就

論文審査の結果の要旨

本研究は、乳幼児期から幼児期における神経発達の移行パターンの類別化と、後退移行に焦点を当てた危険因子の特定を行ったものである。乳児期から幼児期にかけての神経発達は、必ずしも一定のパターンをたどる訳ではなく、ある時点では遅れがみられるものの後にキャッチアップ傾向を示したり、ある時点では定型的な発達を示したものの、後の時点で神経発達の遅れがみられる「後退移行」を示したりする。先行研究では、発達の遅れの定義が明確ではなく、標準偏差等の統計的なカットオフ値を用いているものが多いが、この場合、発達領域（認知や運動）ごとに遅れを定義すると、そのパターンは何通りにもなり、複雑多岐にわたる。また神経発達の後退移行に焦点を当てて、その危険因子について検討した研究は少ない。更に後退移行がみられた子どものその後の適応的な予後についてはほとんど知られていない。そこで本研究では、複数の発達領域を総合的に評価し、データドリブンな発達パターンの類型化を試み、さらに後退移行に焦点を当てた危険因子の探索と、後の適応行動の追跡を行っている。

対象者は、浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study)に参加した母親795名とその子ども875名であり、日本の一般人口を代表するサンプルである。子どもの神経発達は、Mullen scales of early learning（MSEL）を用いて、18ヵ月と32ヶ月の2時点で、運動や言語などの5つの領域について網羅的に測定されている。後退移行を予測する危険因子候補として、出生前の要因（母親の妊娠前の過体重や教育歴）、出生時の要因（Small-for-gestational-age等）、子どもの出生後の身体的発育要因（18ヶ月時の過体重）それぞれについて検討している。さらに後の適応行動については、Vineland Adaptive Behavior Scales-Ⅱ（VABS-Ⅱ）を用いた評価がなされている。

Latent Transition Analysis（LTA)を用いた神経発達の移行パターンの類型化の結果、2時点ともに遅れがみられない定型的移行群に84.2%、後退移行群に10.4%、キャッチアップ群に2.8%、遅れ継続群に2.8%が割り当てられた。後退移行群を予測する危険因子としては、母親の妊娠前の過体重、母親の低い教育歴、児の18ヶ月の過体重が特定された。また後退移行群は、定型的移行群と比較して、40ヶ月で低い適応行動を示したが、キャッチアップ群における適応行動は定型的移行群と差がみられなかった。

18ヵ月は、日本では1歳半健診が実施される重要な時期であるが、その時点で遅れが観察されなかったとしても、後に後退移行を示す児が10%程度いること、後退移行を示す児の適応的な予後が良くない可能性があることは、1歳半健診後の追跡の重要性を示唆するものである。特に本研究で特定された危険因子をもつ児については、慎重な追跡が必要であると考えられる。本研究の結果は、上述のような臨床的意義も含め、意義の大きい知見であると考える。したがって、本研究は博士（小児発達学）の学位授与に値する。