

原 著

極低出生体重児の6歳時の発達とその支援

¹東京女子医科大学医学部小児科学²お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ヒラサワ キョウコ タカムラ トモコ タケシタ アキコ ヨシカワ ヨウコ オオサワ マキコ
平澤 恭子¹・篁 倫子²・竹下 暁子¹・吉川 陽子¹・大澤眞木子¹

(受理 平成24年11月8日)

**Cognitive and Neuropsychological Outcomes and Effective Support
of Six Year Old Very Low Birth Weight Children****Kyoko HIRASAWA¹, Tomoko TAKAMURA², Akiko TAKESHITA¹,
Yoko YOSHIKAWA¹ and Makiko OSAWA¹**¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Human Development, Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

Over the past few decades, improvements in neonatal medicine have resulted in increased survival rates among very-low-birth-weight babies. Despite improvements in short-term outcomes, there is increasing concern about the probability of mild cognitive dysfunction in this population. Therefore, we investigated the precise developmental conditions of 6-year-old children with a history of very low birth weight. Children with very low weights at birth, delivered at Tokyo Women's Medical University from April 2002 to March 2006, were enrolled in this study. Evaluations at 6 years of age included neurological assessment based on soft neurological signs and the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISCIII). Intelligent quotient (IQ) showed significant positive correlations with gestational age at birth and birth weight. Mildly reduced IQ scores and an imbalance between verbal IQ (VIQ) and performance IQ (PIQ) or among WISCIII subtest scores were frequent, and may have contributed to behavioral problems. These children also showed difficulty with visual-spatial tasks. Thus, it is necessary to accommodate for these weaknesses in their educational environment. A few children demonstrated characteristics of attention deficit hyperactivity disorder or learning disabilities. We should follow these children until at least 9 or 10 years of age considering their mild cognitive dysfunction and the need to support both them and their parents.

Key Words: very low-birth-weight babies, outcome, WISCIII, mild cognitive dysfunction, attention deficit hyperactivity disorder

緒 言

日本における未熟児医療はめざましい進歩を遂げ、新生児死亡率は世界でも一番低いとされ、また脳性麻痺の発生率も高くはなく、その他知的障害、難聴などの明らかな障害を残す率は著しく減少している。

それに対して、早産児極低出生体重児の不器用さの問題、学業成績の不振、軽度発達障害の症状としてとらえられる行動の問題、高次脳機能障害などを

持つ児の存在がより注目されるようになってきている。しかし、このような軽度発達障害などの極低出生体重児における頻度や症状の程度などは明確には示されておらず、それらに対してどのように介入していくのがよいかなどの方法も確立していない。発達障害が社会的に注目を浴びようになってくるにつれ、軽度発達障害を持つ可能性を疑う児の保護者の不安を軽減し、児の問題に適切に介入、支援についての方策を考えていくことが重要になってきている。

我々は東京女子医科大学病院母子総合医療センター NICU (neonatal intensive care unit) で出生した極低出生体重児のフォローアップを実施しており、就学を迎えるこれらの児の6歳児の発達評価のなかでどのような問題が認められ、特に軽度発達障害の発症の状況の現状について正確に把握し、今後これらの児の支援のためにはどのようなことが必要なのかを検討し報告する。

対象および方法

1. 対象

2002年4月から2006年3月までに当院NICUで出生し2008年4月から2012年3月までに誕生カード郵送と電話による健診案内により6歳健診を受診した極低出生体重児である。

2. 対象児のプロフィール

この対象期間に当院に入院した極低出生体重児数は134名で、そのうち外国やその他国内遠方に転居のため他施設にフォローを依頼した5名を除いた129名のフォローアップ対象児の中で実際に受診した78名(受診率60.5%)である。ただし重度心身障害児や発達障害が認められることが広く知られている奇形症候群や障害児通園などの特別な支援をすでに行っている児9名は今回の検討からは除いた。よって69名の極低出生体重児が対象で、うち超低出生体重児は32名(46.4%)であった。受診年齢は6歳から6歳3ヵ月であり男児34名、女児35名である。在胎出生週数の中央値は28週6日(22週3日~35週6日)で出生体重中央値1,035g(510~1,486g)であった。

3. 方法

健診の方法はハイリスク児フォローアップ研究会のプロトコールに基づき、小児神経専門医による指肢位も含む動作模倣、つぎ足歩行、片足立ち、指のタッピング、回内回外運動、20秒間の座位での閉眼保持、左右の区別図形の模写の8項目のSoft neurological signを含む神経学的診察、行動観察に加え、Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISCIII)による評価を行った。これらに基づき発達障害発症のリスクとなる症状の有無やWISCIIIでの言語性知能指数(verbal intelligence quotient: VIQ)・動作性知能指数(performance IQ: PIQ)のアンバランス(両者に15以上の差を認めるもの)の有無などを検討した。

6歳児健診で、注意欠陥多動性障害(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD)、学習障害

(learning disorder: LD)などが心配されるという結果を認めた児、全知能指数(fullscale IQ: FIQ)が80以下であった児については3歳時の診察所見や新版K式検査結果により評価した発達状況について比較した。

4. 統計学的検討

相関に関する統計学的検討はSPSSを用いてPearsonの相関係数を算出し、有意水準を $P < 0.01$ とした。

なおこれらの健診は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て保護者の同意のもとに施行した。

結果

1. 神経学的診察

Soft neurological signが陽性な児を69名中23名(33.3%)に認めた。これらの症状の多くが視覚認知に関連するもので図形模写や指肢位模倣ができないなどの症状がめだつた。23名中10名(43.5%)では後に述べるWISCIIIにおけるVIQ・PIQのアンバランスを示し全員PIQが低値を示していた。

2. WISCIIIの結果

WISCIIIでFIQ 80以下の児を9名(男児8名、女児1名)認めた。これらの児のFIQの最低値は61で中央値は73であった。この9名すべての児の出生時修正週数は30週未満のうち7名が28週未満の超早産児であり、出生時体重では1名を除いた全員が超低出生体重児であった。その他の周産期および修正40週時前後に撮影した頭部MRIなどの主な所見をTable 1に示した。

FIQの分布はFig. 1に示すが、比較的IQの高いグループではVIQ/PIQアンバランスを認めVIQが有意に高い児を多く認めた。FIQが100を超える児を全対象のうち35名(50.7%)に認めたが、これらの児ではVIQ優位のアンバランス例が多く、そのうちの17名とほぼ半数に認めた(Fig. 1)。

また出生時在胎週数とそれぞれFIQ ($r = 0.40$), PIQ ($r = 0.48$)さらに出生時体重とそれぞれFIQ ($r = 0.470$), PIQ ($r = 0.392$), とは有意な正の相関 ($P < 0.01$)を認めた(Fig. 2)。

3. 言語性IQと動作性IQのパターン

対象児のVIQ, PIQの相関はFig. 3に示すとおりであった。両者間に15以上の差を28名(40.6%)に認め、うちVIQ優位例を23名(82.1%), PIQ優位例を5名(17.9%)に認めた。

4. 群指数間のばらつき

WISCIIIにおける4つの群指数間のばらつきにつ

Table 1 Perinatal complications and MRI findings in children with low FIQ scores (iFIQ \leq 80)

Patient	Gestational age at birth	Birth weight (g)	Prenatal state	Complications during perinatal period	MRI findings near term
1	24w2d	555	PROM, maternal infection	RDS	Dilatation of bilateral trigone and inferior horn of lateral ventricle, periventricular high intensity
2	24w2d	754	Maternal infection	Frequent bradycardia laryngomalacia, RDS	Mild dilatation of posterior and inferior horn of lateral ventricle
3	24w3d	758	Non-specified	Transient hypothyroidism	PVL dominantly on the right side
4	25w2d	780	Non-specified	RDS	Dilatation of posterior horn of left lateral ventricle
5	26w6d	558	Maternal HT, IUGR	Late onset circulatory collapse	Ventricular dilatation
6	27w0d	1,025	Maternal infection	Hypoglycemia, persistent apnea	Dilatation of bilateral trigone and inferior horn of lateral ventricle, periventricular high intensity
7	27w4d	604	SGA due to HT	RDS, hypoglycemia	Dilatation of lateral ventricle
8	28w4d	990	PROM	Late onset circulatory collapse	Subdural effusion of bilateral fronto-temporal areas
9	29w0d	874	SGA due to HT	Polycythemia, hypoglycemia	No significant findings

PROM: premature rupture of membranes, HT: hypertension, IUGR: intrauterine growth retardation, SGA: small for gestational age, RDS: respiratory distress syndrome, PVL: periventricular leukomalacia

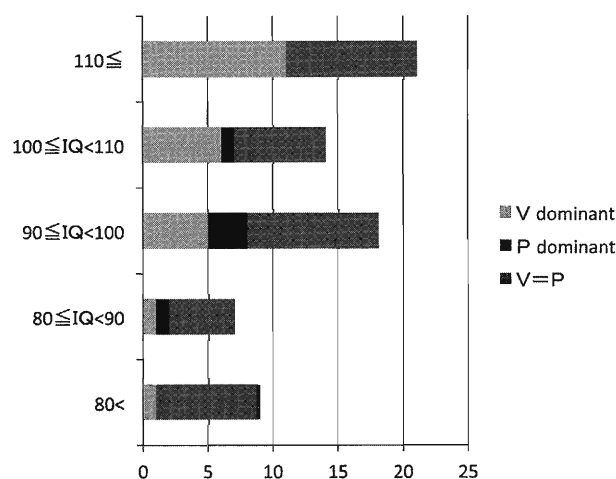


Fig. 1 The distribution of FIQ scores and VIQ/PIQ imbalance

いて、上野らの提案¹⁾した 14 のパターン (Table 2) に分類し、本研究対象のなかで各群指数の最高値と最低値の差を 15 以上認めた 57 名についてそのパターンの特徴をみた。聴覚的処理が得意だが視覚的処理が苦手とされるパターン 2 (言語理解 verbal comprehension: VC, 注意記憶 freedom of distractibility: FD が高く、知覚統合 perceptual organization: PO, 処理速度 processing speed: PS が低い) が 17 名 (29.8%) と最も多く、次いで言葉の理解操作は得意だが視覚的処理および聴覚的・視覚的記憶が苦手であるというパターン 11 (VC が他の 3 つに比して高い) が 10 名 (17.5%) であった。

5. 行動観察

検査中や診察中の態度では、落ち着きがない、姿勢保持ができずに「もももぞしている児」などが多く認められ、ADHD の診断基準にある症状を 5 つ以上示し ADHD のリスクが高いと思われる児が 11 名 (15.9%; 男児 8 名, 女児 3 名) うち 6 歳時 IQ が 80 以上は 7 名 (男児 6 名, 女児 1 名) 認められ、すでに集団生活での適応不良などが保育園または幼稚園などから指摘されている児もいた。明白な LD の特徴を認められる児を 2 名 (2.9%; 両者とも男児, 6 歳時 IQ 80 以上 1 名) 認めた。これらの ADHD/LD リスク児 13 名中 5 名 (38.5%) では VIQ/PIQ アンバランスを認め、この 5 名中 4 名 (80%) は PIQ が有意に低かった。さらに群間指数の差をみると 13 名全員で群間指数の有意な差が認められた。保護者はこれらの問題に気づいていない場合が多かった。

ADHD や LD を診断する場合には知能が正常であるということが前提であるため FIQ が 80 以上ある ADHD/LD のリスクのある児 8 名 (男児 7 名, 女児 1 名) を ① ADHD/LD ハイリスク群: (ADHD リスク 7 名, LD リスク 1 名), FIQ が 80 以下である境界知能/軽度知的障害を合併する児 9 名を ② FIQ 80 以下群として次の検討を行った。

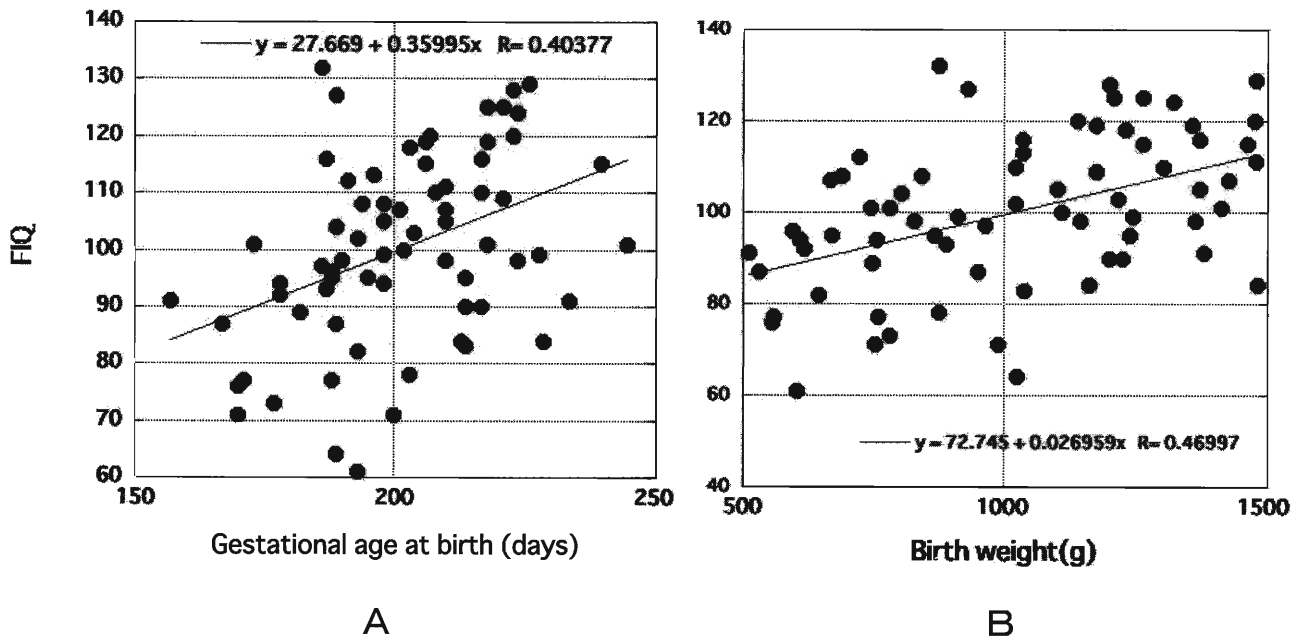


Fig. 2 Factors effecting FIQ scores

A: There was a significant positive relationship between gestational age at birth (day) and FIQ score ($r=0.4$, $P<0.01$).

B: There was also a significant positive relationship between birth weight and FIQ ($r=0.47$, $P<0.01$).

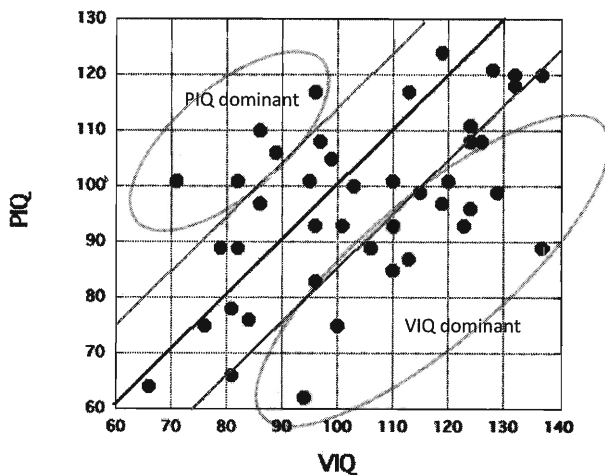


Fig. 3 The relationship between VIQ and PIQ scores.

6. 3歳時の発達との関係

6歳健診時での①ADHD/LDリスク群と②FIQ 80以下群について3歳時の発達(診察所見や新版K式検査結果)を後方視的に検討した。

①ADHD/LDリスク群: 8名中5名(男4名, 女1名)が3歳健診を受診, これら5名全員が粗大運動面(postural-motor: PM)は発達指数(developmental quotient: DQ)85以上で正常判定であったが, 認知適応領域(cognitive-adaptive: CA)のDQでは5名中2名(両者とも男児), 言語社会領域(language-

social: LS)1名の男児のみが85未満であり, ほとんどで3歳の発達検査では標準範囲と判定されていた。しかし, CA低値を示した2名ではLSの指数にかかわらず, 3歳時点ですでに, 検査器具や周りに気持ちが移りやすいとか, 軽いこだわりがあるなどの行動面の問題が観察されていた。

②FIQ 80以下群: 9名中3歳健診受診例は8名であり, 8名中6名はPM 85以上であるのに対し, CAでは7名(77.8%), LSでは8名全員とほとんどが3歳の時にすでにDQ 85未満と低値を示していた。これらのFIQ 80以下群でも3歳時のCADQ 85未満を示した7名中4名(57.1%; 男3名, 女1名)でADHD/LDリスク群に見られたと同様の行動面の問題が観察されており, 3歳時のDQの特にCAが行動面の問題を反映していた。

考 察

極低出生体重児のフォローアップは新生児医療の進歩のためにも不可欠で, フォローアップの結果から様々な新生児期の治療法の検討改良がなされ, 本邦の新生児死亡率は激減し, 世界屈指の成績を示している²⁾。その中でmajorな障害を持った子どもたちも減少し, さらなるintact survivalをめざしている段階であり, その結果軽度発達障害が目立ってくるようになってきている。より長期のフォローアップ

Table 2 Classification of patterns of index scores on the WISCIII

Pattern	VC	PO	FD	PS	No. of Patients
1	■		■		4
2		■		■	17
3	■				1
4		■			4
5			■		2
6				■	6
7	■	■			2
8	■			■	1
9		■	■		2
10			■	■	2
11		■	■	■	10
12	■		■	■	1
13	■	■		■	4
14	■	■	■		1

This shows the classification of the patterns of index scores on the WISCIII which was determined based on the observed intra-individual imbalances of index scores. White areas generally indicate high scores whereas black areas indicate comparatively low scores. The figures in the right column indicate the number of children classified into the pattern in the left column. Almost fifty percent of these were classified into pattern 2 or 11, showing that children with a history of very low birth weight tend to have deficits in visual cognition.

PO: perceptual organization, VC: verbal comprehension, FD: freedom from distractibility, PS: processing speed

データを検討した海外の報告例をみても極軽度の発達障害や精神的な問題を抱える早産児、極低出生体重児が多いとしている^{3)~6)}。日本では、近年発達障害の児が増え、さまざまな問題が広く小児科領域で取りざたされているが、このような障害は極低出生体重児に多くみられるのではないかとということが報告されはじめ⁷⁾⁸⁾、より詳細な検討の必要性が強調されるようになってきている。

本研究で行った6歳時点での予後については厚生科学研究費補助金「周産期母センターネットワークによる医療の質の評価とフォローアップ・介入による改善・向上に関する研究」で5年ごとに全国的な調査が行われている。既に集計され報告されている最新のデータは2000年に出生した6歳児予後調査である⁹⁾。この調査では精神遅滞児が全体の26.6%と報告している。しかしより軽微な問題はFIQだけ検討したのでは十分でない。どのような認知発達の特徴をもち、さらにADHDやLDのリスクを持って

いる児がどのくらいいるのかなどの検討が必要である。現在同研究班の2005年出生児での調査ではそういった側面のデータ収集が行われ、その集計、解析結果が待たれている。

このような軽度発達障害の発生の実態については年長児での診察、評価が不可欠であるが、ここで問題となるのは6歳のフォローアップ率が下がってしまう傾向が見られることである。本研究での6歳のフォローアップ率は60.5%であり、3歳までの80%以上と比較するとかなり低値といえる。健診案内、促進は6歳時に誕生カードを郵送し、必要に応じて電話連絡を行っているが約20%は連絡先不明となっている。また電話で受診案内をし、直接保護者と話をすると「当面の生活上の心配がないので受診は必要ない」と考えていること、「心理発達検査の施行日程調整がむずかしいなどの問題で受診希望がない」という受診しない理由をあげた。これは6歳での幼稚園保育園生活の中ではあまり軽微な問題は認識されにくいことに起因しているのかもしれない。極低出生体重児のフォローアップ体制がより強固な諸外国のデータをみると、たとえば脳性麻痺などの障害は1歳半までに診断されなかったのは12人に1人のみであるのに対し、軽度発達障害の診断には6歳から9歳頃までの経過観察が不可欠であると述べられ、発症率について正期産児に比べると多いという結果が報告されている¹⁰⁾。極低出生体重児を19歳で調査した報告¹¹⁾でも認知機能の問題を抱え、精神疾患発症のリスクにつながるのではないかとしている。極低出生体重児における本邦での軽度発達障害の発生頻度や周産期の問題や育成環境などの発症因子を検討するために6歳のみならず就学後においても確実なフォローアップが継続されるシステム作りも考える必要がある。ただし、このような疾患の発生率が極低出生体重児では高いかもしれないという情報は逆にこれらの保護者に過度なストレスを与え、結果として好ましくない母子関係を生み出し得るのではないかと懸念もある。実際臨床的には母親が非常に過敏になり過干渉やネグレクトに近い状況を生み出していることも経験している。フォローアップにおいては極低出生体重児をどのように育てていくか、どのような環境がより軽度発達障害の発生から派生する問題を小さくしていくのかという視点も重要で、早期介入の方法を提示し、保護者を支援していくことも大きな役割である。まず6歳児の発達の特徴を明確にすることはより有効な早期

介入の方法を検討する上でも重要と考え、今回の検討を行った。

WISCIII の FIQ は出生時体重や出生在胎週数と有意な相関を示し、早産低体重は軽度の知能障害のリスクと考えられた。また FIQ が 100 を超える児では VIQ が PIQ より優位に高い児を 48.5% に認めており、児への対応において視覚認知力を補うために言語による解説をつけるなど特別な配慮も必要と思われた。このような WISCIII では VIQ と PIQ のアンバランスを示し、特に VIQ 優位例が多いという結果は既報告例¹²⁾と同様であった。言語面が水準以上であると表面的には知的能力が高いように判断されがちであるが、視覚認知などに困難があるなど特定領域の苦手がある場合があり注意を要する。これについて詳細に検討するために VIQ/PIQ アンバランスな例 57 名について WISCIII の下位項目の各群の指数の特徴について検討し (Table 2), 14 のパターンのどれに属するのかを分類したが、パターン 2 とパターン 11 が多く、特徴としては視覚処理などが苦手であるということが示された。

海外からの下位項目についての報告¹³⁾でも、ほぼ同様の結果が示されている。このことには低出生体重児では脳室周囲白質軟化症による視放線の障害、低血糖による後頭葉視覚野の障害などが関係している可能性が考えられる。実際に典型的な脳室周囲白質軟化症をきたした知能障害の軽い痙性両麻痺児などでは視覚認知、特に立体認知などが特異的に障害され、それらが視放線や後頭葉の MRI 上の変化と密接に関係していることはよく知られている¹⁴⁾。また、Fazzi らは明らかな MRI 上の変化がなくてもこのような問題の合併は当然あり得ると報告している¹⁵⁾。明白な障害を認めていない本研究の対象児では頭部 MRI 上では軽度ではあるが特に FIQ が 80 以下を示した児では側脳室後角下角の拡大、周辺の白質の信号変化を認めている児もいた (Table 1)。未熟性による脆弱性などで最も障害を受けやすいこれらの部位になんらかの機能障害などが発生し症状を来した可能性は否定できない。また新生児期に脳機能のモニターとして使用する脳波に一過性に異常を認めることも経験するが、それらがこのような微細な障害の発生機序と関連があるのかなども興味深い点で今後検討していきたい。

これらの児への介入方法としては視覚的認知をより高めるような手がかりとなる言葉を用いて説明し、また具体物を使用しながら作業を实践させる、

または覚えるべき内容は簡単な言葉でわかりやすく伝える、などの配慮が有用であるとされており、NICU 退院時や 1 歳頃の頭部 MRI 上でこのような部位に軽度の変化があった場合には早期からこのような児へのアプローチを心がけるなどの保護者へのアドバイスも考慮したい。

ADHD についてはその診断は一般には 7 歳以降とされているので、本健診時に診断が必ずしも可能なわけではないが明らかに診察室や検査施行時の態度から ADHD が疑われる児は特に男児に少なからず認めた。ADHD における性差については、男児にのみみられる周産期のアンドロゲン、エストロゲンへの高い感受性により ADHD の発症と関連しているドパミン系ニューロンネットワークの形成への影響が強くなりやすいためと推測されている¹⁶⁾。

このような ADHD リスク児については 6 歳時にはあまり問題視されることは少ない。一般に視覚野のシナプス密度の高い幼児では刈込が十分に進んでおらず、幼児期に活動性が高いのは自然であり、保護者はこれらの症状を「やんちゃ、元気がよすぎる」などと、とらえられているのではあるが、病的か否かの見極めが重要である。就学後は児が不適切に教師から叱責をうける、あるいはしつけが悪いなどとの指摘などで保護者が追い詰められて受診してくることもあるので、はっきりした告知ではなくても学校で起こってくる問題点などについてはある程度伝えておくことは必要である。

また著者は強い多動不注意を示した例で本疾患の説明、対応についての保護者、幼稚園職員への教育をした後、アトモキセチン投与を開始した結果、生活が著明に改善し 1 年後に再検した WISCIII の結果上も改善を認めた例を経験した。この児では小学校入学後も順調に学校に適應できていることを確認している (未発表データ)。

このように比較的低年齢であっても積極的な治療の試みも考慮してよいと思われる。

また、ADHD の発症においては遺伝因子に加え、環境要因も epigenetics の観点から遺伝子発現の促進・抑制に関与し、症状の発現には強く関係しているということが明確に示されるようになってきており¹⁷⁾、幼児期の環境をどのようにしていくのか、などは早急に検討しなければならないことである。

このように低年齢からの対応は重要ではあるが、軽度発達障害の症状は 3, 4 歳ではわかりにくいことが多い。著者らの例においても 3 歳では発達指数は

問題ない値をとっている例もある。これは3歳の発達検査と6歳時の評価一致率は70%との報告¹³⁾と同様であり、3歳以降にも詳細な評価も重要であることを示している。また、3歳時に発達検査の発達指数のみに注目していると問題なく順調と判断されてしまうことになるが、特に新版K式検査でCAが低いといった領域間のアンバランスを認める児では診察所見や行動特徴などをあわせてみると視覚認知の問題や落ち着きのなさ、軽度のこだわりがあることなどが経験されている。保護者にこれらの問題点を指摘することで、さらなる生活状況などの詳細状況が判明しより適切なアドバイスが可能になるので、3歳健診でも発達検査のみならず行動面の特徴の把握など詳細な評価を行い、それに基づいてその時期の児にどのように対応していくのかなどの保護者への有効な支援策を検討提案するよう留意すべきである。また3歳健診でこのような点に注目されずに6歳健診を受診して問題点が明らかにされても誕生日によってはすぐに小学校入学を迎えることになり時間的に適切なアドバイスをすることが不可能などの問題が生じる。実際に小学校入学後に集団生活上の問題が顕在化し、相談に来院する例も経験している。そういった点を考えると全国的に少しずつ導入の進められている5歳児健診を特に極低出生体重児のようなハイリスクグループではより積極的に行うことも検討していく必要がある。

結 論

極低出生体重児では6歳時に軽度の発達障害、境界知能など軽微な問題を抱える児がおり極低出生体重児のフォローアップではより長期に詳細に経過をみるとともに、それらの児への支援が必要である。

開示すべき利益相反はない

文 献

- 1) 上野一彦：WISCIIIの解釈と指導・支援への展開。「軽度発達障害の心理アセスメント—WISC-IIIの上手な利用と事例」(上野一彦・海津亜希子・服部美佳子編)，pp41-48, 日本文化科学社，東京 (2005)
- 2) 上谷良行：【アウトカムからみた周産期管理】超低出生体重児の予後の変遷。周産期医 39：1301-1305, 2009
- 3) Edwards J, Berube M, Erlandson K et al: Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review. J Dev Behav Pediatr 32: 678-687, 2011
- 4) Hayes B, Sharif F: Behavioural and emotional outcome of very low birth weight infants—literature review. J Matern Fetal Neonatal Med 22: 849-856, 2009
- 5) Johnson S, Hollis C, Kochhar P et al: Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 49: 453-463.e1, 2010
- 6) Larroque B, Ancel PY, Marret S et al: Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet 371: 813-820, 2008
- 7) 山下裕史朗：【超低出生体重児の予後】超低出生体重児と軽度発達障害。周産期医 37：489-491, 2007
- 8) 金澤忠博, 安田 純, 北村真知子ほか：【超低出生体重児の予後】超低出生体重児の精神発達予後と評価 軽度発達障害を中心に。周産期医 37：485-487, 2007
- 9) 上谷良行, 藤村正哲, 厚生労働科学研究「周産期ネットワーク」班：2000年出生の超低出生体重児6歳時予後の全国調査集計結果。日未熟児新生児会誌 20：562, 2008
- 10) Vanderbilt D, Gleason MM: Mental health concerns of the premature infant through the lifespan. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 19: 211-228, vii-viii, 2010
- 11) Lohaugen GC, Gramstad A, Evensen KA et al: Cognitive profile in young adults born preterm at very low birthweight. Dev Med Child Neurol 52: 1133-1138, 2010
- 12) Taylor HG, Espy KA, Anderson PJ: Mathematics deficiencies in children with very low birth weight or very preterm birth. Dev Disabil Res Rev 15: 52-59, 2009
- 13) Allen MC: Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. Curr Opin Neurol 21: 123-128, 2008
- 14) Nagasunder AC, Kinney HC, Bluml S et al: Abnormal microstructure of the atrophic thalamus in preterm survivors with periventricular leukomalacia. AJNR Am J Neuroradiol 32: 185-191, 2011
- 15) Fazzi E, Bova S, Giovenzana A et al: Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. Dev Med Child Neurol 51: 974-981, 2009
- 16) Waddell J, McCarthy MM: Sexual Differentiation of the Brain and ADHD: What Is a Sex Difference in Prevalence Telling Us? Curr Top Behav Neurosci 9: 341-360, 2012
- 17) Elia J, Laracy S, Allen J et al: Epigenetics: genetics versus life experiences. Curr Top Behav Neurosci 9: 317-340, 2012