

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

極低出生体重児の超長期予後
- フォローアップ施設を中心とした後ろ向き研究 -

担当責任者

板橋家頭夫（昭和大学医学部小児科学講座）

研究協力者

平澤 恭子（東京女子医大小児科）	側島 久典（埼玉医大総合医療センタ ー新生児科）
吉田 丈俊（富山大学医学部小児科）	市場 博幸（大阪市立総合医療センタ ー新生児科）
大木 茂（聖霊浜松病院新生児科）	日比野 聡（昭和大学医学部小児科）
中野 有也（昭和大学医学部小児科）	
児玉 雄介（昭和大学医学部循環器内 科）	

研究の要旨

周産期医療の進歩により出生体重 1500g 未満で出生した極低出生体重児の生存率が著しく向上し、それに伴い長期予後への関心が高くなってきている。Developmental Origins of Health and Disease の視点で見れば、胎児環境や出生後の環境に問題がある極低出生体重児は non-communicable diseases (NCDs) のハイリスク群であると考えられ、それを示唆する諸外国の報告も増えつつある。一方、極低出生体重児の生存率は世界的にみてトップレベルであるにも関わらず、我が国ではほとんど検討されてこなかった。人工肺サーファクタントをはじめとする現代の NICU の治療手技が導入されてから約 30 年しか経過しておらず、NCDs に発展するかどうかを直接確認するためには今後さらに数十年数を要する。そのため、NCDs のリスクに関連する surrogate marker を用い同年齢の正期産正常出生体重児出身の青年を対照として比較することにより将来の NCDs のリスクを推測するほかはない。上記背景のもと、本研究の目的は、国内の複数 NICU に入院し 18 歳以上になった極低出生体重児出身の青年を対象に、呼吸・循環、代謝面を中心に、対照である正期産正常出生体重児出身の青年と NCDs に関連する surrogate marker を比較することにより、NCDs に発展するリスクの有無を検討するとともに、極低出生体重児に対するフォローアップや支援のあり方について再考することにある。平成 26 年度は 6 つの研究協力施設の研究協力者とともに文献レビューをもとに NCDs のリスクに関連する指標を抽出した。さらに、オンラインでデータを入力するためのプログラムを開発した。平成 27 年度より本格的な調査を行う予定である。

A. 研究の目的

胎児プログラミング仮説やそれを基盤に発展した developmental origins of health and disease (DOHaD) 仮説は、発達期の環境がその後の non-communicable diseases (NCDs) 発症に關与することを示唆している。これらの仮説は、子宮内発育遅延 (IUGR) を伴う正期産低出生体重児がその後 NCDs に発展するリスクが高いことに端を発している。2000 年代に入ってから、周産期医療の進歩により出生体重 1500g 未満で出生した極低出生体重児の生存率が著しく向上し、それに伴い長期予後への関心が高くなってきている。とくに「発達期の環境」という視点で見れば、胎児環境や出生後の環境に問題がある極低出生体重児について関心が集まるのは当然のことといえる。だが、人工肺サーファクタントをはじめとする現代の NICU の治療手技が導入されてから約 30 年しか経過しておらず、このような治療手技の恩恵を受けた極低出生体重児が NCDs に発展するかどうかを直接証明するためには今後さらに数十年数を要する。そのため、いくつかの NCDs のリスクに關連する surrogate marker を用い同年齡の正期産正常出生体重児出身の青年を対照として比較することで将来の NCDs のリスクを推測するほかはない。最近では、諸外国から極低出生体重児の青年期の予後が多数報告されるようになり、NCDs のハイリスク群という認識が高まってきているが、我が国では極低出生体重児の生存率は世界でトップレベルであるにも関わらず、ほとんど検討されてこなかった。

このような背景のもと、本分担研究の目的は、国内の複数 NICU に入院し 18 歳以上

になった極低出生体重児出身の青年を対象に、呼吸・循環、代謝面を中心に、対照である正期産正常出生体重児出身の青年と NCDs に關連する surrogate marker を比較することにより、将来 NCDs に発展するリスクの有無を検討するとともに、極低出生体重児に対するフォローアップや支援のあり方について再考することにある。

B. 研究方法

平成 26 年度は以下に示すごとく主要な文献をレビューし、これらをもとに NCDs に關連する surrogate marker について検討した。また、データを WEB 入力できるシステムを構築した。

1) 文献のレビュー

体構成および骨塩量

Helsinki study of very low birth weight adults (HeSVA) では、極低出生体重児を対象にしたコホート研究を行っている。この研究で二重 X 線吸収法 (DXA) による体構成を検討したところ、対照 (正期産出身) に比べて体脂肪率には差はなかったが、lean body mass が有意に少なかったという。極低出生体重児が成人期に達したときの骨密度や骨塩量は、正期産出身の場合に比べ劣るとされている [1,2]。HeSVA によれば、腰椎の骨密度は身長や日常の運動量で補正しても対照 (正期産出身) に比して明らかに低値であることが示されている [1]。その他のコホート研究でも、極低出生体重児出身の青年の骨密度が対照に比べて低値であり、両群間の全脂肪量や体幹部の脂肪量には差はなかったもののインスリン抵抗性が高かったと報告している [2]。これらの報告から、

極低出生体重児では将来骨粗鬆症へと進展するリスクが高いのではないかと思われる。

文献

1. Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6:e1000135.
2. Smith CM, Wright NP, Wales JK, et al. Very low birth weight survivors have reduced peak bone mass and reduced insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75:443-9.

血圧、心機能

双胎を対象とした研究によると、高血圧のリスクは遺伝的な背景や家庭環境、成人期のBMIとは関係なく、より出生体重が小さかった場合に高い [3]。また、青年期の収縮期および拡張期高血圧のリスクは、子宮内発育不全の有無に関わらず未熟な児ほど高い傾向にある [4]。このような報告は、遺伝的な影響よりは発達期(胎児期、生後早期)の環境が関与している可能性を推測させる。極低出生体重児で出生すると正期産で出生した場合に比べて成人期の血圧が高いという報告が多い。早産児や極低出生体重児出身(在胎 28.8 ~ 34.1 週[平均 30.4 週]、出生体重 1098 ~ 1958g[平均 1280g])の小児や青年(6.3 ~ 22.4 歳、平均 17.8 歳)を対象とした報告を基に行われたメタアナリシスでは、対照(正期産出身)に比べて中等度収縮期血圧が高いと報告されている [5]。在胎 32 週以下あるいは出生体重 1500g 未満の早産児に限定すると、対照に比べて 3.2mmHg 高い [5]。出生体重 1850g 未満で出生した早産低出生体重児の成人期(20 ~ 39 歳)の心臓 MRI 検査では、正期産出身の対照と比較

し心筋の容積が大きく、左右の心室径が短く、さらに収縮期および拡張期の心機能が劣っているとの報告 [6] がある。

文献

3. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, et al. Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation.* 2007; 115:2931-8.
4. Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19:112-7.
5. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension.* 2012; 59:226-34.
6. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation.* 2013; 127:197-206.

腎機能

早産低出生体重児はネフロンの形成途中で出生となる。出生後の低栄養や腎毒性のある薬剤投与、血流の低下、急性腎不全などによってネフロンの増加が抑制されると、その後ネフロン数が少ない状態のままとなる。慢性腎障害(chronic kidney disease:CKD)へと進展する機序については以下のように説明されている [7,8] ; 当初は個々のネフロンが拡大して GFR(glomerular filtration rate) を維持するが、年月とともに高血圧や蛋白

尿が出現し、やがてネフロンの喪失や巣状系球体硬化がみられるようになる。このような変化は残存する正常なネフロンの過剰濾過につながりさらにネフロンの喪失や巣状系球体硬化を招く悪循環を経て、やがてCKDへと進展するというもので、hyperfiltration理論（Brenner理論）と呼ばれている。実際に極低出生体重児出身の小児や成人で高血圧や蛋白尿を伴い生検により巣状系球体硬化が認められた6例が報告されている[9]。我々も超低出生体重児出身の3例を経験している。

極低出生体重児や超早産児などに限定されたメタアナリシスではないが、低出生体重児が将来CKDとなるオッズ比は1.73（95%信頼区間：1.44 - 2.88）と報告されている[10]。IUGRの有無にかかわらず低出生体重児は、CKDの新たなリスク因子として位置づけられている。米國小児科学会は、低出生体重児の腎機能評価のための指標として、腎臓の大きさおよびアルブミン尿の有無を挙げている。

文献

7. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? Am J Hypertens. 1988; 1(4 Pt 1):335-47.
8. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. Pediatrics. 2013; 131:1168-79.
9. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS et al. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4:71-6.

10. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. Am J Kidney Dis. 2009; 54:248-61?

メタボリック症候群

メタアナリシスでは、正期産出身の成人に比べて早産児出身の成人ではLDLコレステロールが高値であると報告されている[11]。また、HeSVAでは、リポプロテインのサブクラスについての検討が行われており、極低出生体重児出身の青年ではカイロミクロン中の中性脂肪が高く、XXL-VLDL-TGやS-HDL-TGも有意に高いことが示されており、これはその後の心血管系疾患のリスク要因となりうる と推測されている[12]。

文献

11. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, et al. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2013; 131:e1240-63.
12. Hovi P, Kajantie E, Soininen P, et al. Lipoprotein subclass profiles in young adults born preterm at very low birth weight. Lipids Health Dis. 2013; 12: 57.

Tinnionら[13]によるメタアナリシスによれば、早産低出生体重児はsmall for gestational age (SGA)の有無に関わらずその後インスリン抵抗性を有するが、年齢とともに早産の影響が減弱し、思春期や青年期では検討時の体構成（体脂肪）とより強く関連すると報告されている。別のメタアナリシスでは、正期産児と早産児出身の成人でインスリン抵抗性に差はみられてい

ない[14]。メタアナリシスでは、極低出生体重児や超早産児など未熟性の強い対象のみならず、中等度の未熟性のある児が多く含まれており対象が多様であることや、出生前の母胎環境の相違や出生後の管理の相違、NICU 退院後の食生活や運動などの交絡因子の影響を十分に除外することができないなどの限界がある。

極低出生体重児を対象とした HeSVA では、年齢や性、日常の運動、糖尿病の家族歴、BMI、両親の教育レベルを調整しても、対照（163 名）に比べて極低出生体重児出身の青年（169 名）のインスリン抵抗性が高いことが報告されている [15]。少数例の検討であるが、筆者らも自施設の 20 歳の極低出生体重児出身の青年（10 名）と対照（18 名）の空腹時インスリンおよび homeostasis model assessment as an index of insulin resistance (HOMA-IR) を BMI および性で調整し比較し、HeSVA と同様の結果が得られている [16]。

文献

13. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, et al. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2014; 99:362-8.
14. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, et al. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 131:e1240-63.
15. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007; 356:2053-63.

16. 板橋家頭夫, 相澤まどか. 極低出生体重児の思春期以後の予後に関する検討. 厚生労働科学研究補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「重症新生児のアウトカ改善に関する多施設共同研究 (研究代表: 藤村正哲)」総合研究報告書, 2013.

呼吸機能

メタアナリシスによれば、極低出生体重児の青年期の呼吸機能（1 秒率）は対照に比べ有意に低いことが示されている。また、慢性肺障害合併例では、非合併例に比べて 1 秒量が低いという[17]。このような呼吸機能の問題と関連し、極低出生体重児では運動能も対照に比べ劣っているとされる [18]。

文献

17. Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19:105-11.
18. Svedenkrans J, Henckel E, Kowalski J, et al. Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: a national population-based cohort study. *PLoS One*. 2013; 8:e80869.

Mental health

極低出生体重児では青年期に mental health 上の問題が対照に比べて多いという報告[19,20]や、明らかな差はないとする報告[21]もあり見解が分かれています。

19. Boyle MH, Miskovic V, Van Lieshout R, et al. Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight.

1 Psychol

Med. 2011; 41:1763-74.

20. Lahat A, Van Lieshout RJ, Saigal S, et al. ADHD among young adults born at extremely low birth weight: the role of fluid intelligence in childhood. Front Psychol. 2014; 5:446.
21. Darlow BA, Horwood LJ, Pere-Bracken HM, et al. Psychosocial outcomes of young adults born very low birth weight. Pediatrics. 2013; 132:e1521-8.

2) 調査施設

調査施設は、昭和大学病院、大阪市立総合医療センター、東京女子医大病院、聖霊浜松病院、富山大学病院、埼玉医大総合医療センターに依頼した。昭和大学病院では倫理委員会にてすでに承認が得られているが、その他の病院においては倫理委員会申請準備中である。

3) 対象

6施設で1990～1993年に出生し生存退院できた極低出生体重児出身の青年100名、対照となる正常産正常出生体重児出身の同年齢の青年60名を予定している。

4) 調査方法(図1,2)

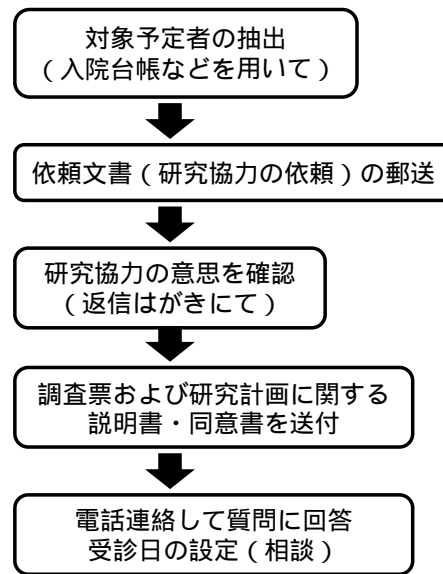


図1. 研究の依頼の手順

各施設で1990～1993年に出生し生存退院できた極低出生体重児出身の青年を抽出し、研究協力要請を依頼する。調査の要請は、アンケートおよび諸検査である。同意が得られた場合には、各施設に同意書および調査票を返送してもらう。また、来院して検査を行うことにも同意が得られた場合には、検査の日程を調整する。

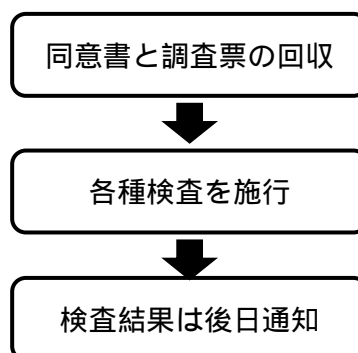


図2. 検査の手順と結果報告

5) WEB入力システム

全ての調査項目を各施設でWEB入力可能なシステムを作成した。各施設の研究

力者に対して ID およびパスワードを提供し、情報漏洩に配慮する。

C. 結果

1) アンケート調査項目

調査施設が記入する項目

症例番号、在胎週数、出生体重、出生時身長・頭囲、出生順位、NICU 入院中の主要な合併症の有無（脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、慢性肺障害、壊死性腸炎、ストマ/気管切開、治療を要した未熟児網膜症）、NICU 退院時の修正週数とその時点の体重、身長、頭囲。

本人あるいは家族が記入する項目

- ・ 調査時の年齢、体重、身長
- ・ 両親の身長
- ・ 両親の NCDs の有無
- ・ 義務教育の状況（普通学級の有無）
- ・ 中学卒業以後の学歴
- ・ 現在の学業あるいは就業状況
- ・ 過去の入院歴
- ・ 現時点の健康問題点の有無
- ・ 聴力障害や視覚障害などの有無
- ・ 日常生活における問題の有無

2) 検査項目

血液・尿生化学検査

- ・ 血算、空腹時血糖、空腹時インスリン、中性脂肪、LDL/HDL/s-LDL コレステロール、血清 Ca, P, ALP、クレアチニン、シスタチン C、尿一般検査、eGFR、尿中微量アルブミン測定・・・各施設で測定
- ・ 血中レプチン・アディポネクチン、ウロテンシン・・・昭和大学小児科で測定

二重 X 線吸収診断装置

- ・ 体組成および骨塩量・骨密度の評価・・・各施設で測定
- 腎臓超音波検査
- ・ 両側腎臓の長径・短径および前後径を測定し計算式により腎臓の容量を求める・・・各施設で実施
- 呼吸機能検査
- ・ 肺活量（%VC）および 1 秒率（%FEV1.0）・・・各施設で実施
- 心臓 MRI 検査
- ・ 心機能評価・・・各施設で行い、昭和大学に集約し研究協力者の児玉が解析
- その他
- ・ 身体診察
- ・ 血圧測定

D. 考案

諸外国から報告された極低出生体重児の青年期の予後は、以前から前向きコホート研究として取り組んでいる結果であり、いわば research follow-up study である。これに対して、我が国では極低出生体重児のフォローアップ率は最近になって高くなってきたものの、1990 年代に出生した児では多くが就学前あるいは小学校低学年でフォローアップされている場合は概して何らかの異常や問題を抱えている例が多い。したがって、現時点で我が国の極低出生体重児の青年期の予後調査には自ずと限界があることは致し方がないといえよう。そこで、できるだけバイアスを減らすには、複数の施設から多くの対象を集めることが重要となる。

今回予定されている健診のデータは、被験者に返却されるため、異常があれば今後の健康指導のための有用な情報となる。

平成 27 年度より、本格的な調査を開始する予定である。

E. 結論

本研究の目的は、国内の複数の NICU に入院し 18 歳以上になった極低出生体重児出身の青年を対象に、呼吸・循環、代謝面を中心に、対照である正期産正常出生体重児出身の青年と NCDs に関連する surrogate marker を比較することにより、将来 NCDs に発展するリスクの有無を検討するとともに、極低出生体重児に対するフォローアップや支援のあり方について再考することにある。

平成 26 年度は 6 つの研究協力施設を選出し、研究協力者とともに NCDs のリスクに関連する指標を抽出した。さらに、オンラインでデータを入力するためのプログラムを開発した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Hibino S, Sasaki H, Abe Y, Hojo A, Uematsu M, Sekine T, **Itabashi K**. Renal function in angiotensinogen gene-mutated renal tubular dysgenesis with glomerular cysts. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30:357-60.
2. Akutsu Y, Kobayashi Y, Sambe T, Kurihara T, Kaneko K, Kodama Y, Li HL, Suyama J, Hamazaki Y, Iwasaki J, Gokan

T, **Itabashi K**, Oguchi K, Uchida N, Kobayashi S. Five-year follow-up of a giant coronary aneurysm using virtual coronary angiography. *Coron Artery Dis*. 2014; 25:727-9.

3. Nakano Y, **Itabashi K**, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K. Accumulation of subcutaneous fat, but not visceral fat, is a predictor of adiponectin levels in preterm infants at term-equivalent age. *Early Hum Dev*. 2014; 90:213-7.
4. **Itabashi K**, Miura F, Uehara R, Nakamura Y. New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int*. 2014; 56:702-8.
5. 板橋家頭夫. DOHaD の概念と妊娠前女性の教育のために . 糖尿病と妊娠 2014; 14:55-59.
6. 板橋家頭夫. 早産低出生体重児と non-communicable diseases. 新生児栄養学 (板橋家頭夫編集). メディカルビュー社, 東京, 2014, p.252-261.
7. 板橋家頭夫. わが国における低出生体重児の現状と小児歯科診療の関わり. *小児歯科臨床* 2014; 19:18-23.