

令和3年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)
総括研究報告書

低出生体重児の成長・発達評価手法の確立のための研究

研究代表者 河野 由美 自治医科大学小児科学 教授

研究要旨:低出生体重児の成長・発達の評価ツールを用いたフォローアップ手法の確立のため、出生後から5歳までの出生体重群別の身体発育曲線を作成し、質問紙による発達水準のスクリーニングの妥当性を検証することを目的とした。発育調査の対象は、低出生体重児を出生体重500g毎の5グループに層別化し、各グループ200名以上を目標数とした。8研究機関の対象数は全体で約1500人、出生体重500g未満のグループは58人、他のグループは300人以上となった。3歳以降の受診率は、出生体重1500g未満のグループはいずれも94%以上だったが、出生体重1500～2000g、2000～2500gのグループは41%、23%と低率であった。3歳以降の受診がない例は、母子手帳の発育値の写真のWEBサイトへの登録を保護者に依頼するフォトサーベイの対象とした。発達評価ツールの研究は、発達水準スクリーニングの質問紙として日本語版ASQ-3、子どもの発達に関する質問票、SDQ(子どもの強さと困難さアンケート)を選択し、新版K式発達検査を行う例で質問紙の使用の実行可能性を確認した。出生体重の比較的大きい低出生体重児では長期の高次医療機関への受診率は低く、健診やかかりつけ医での成長・発達の評価ツールを用いた評価と対応の重要性が明確となった。

研究分担者氏名・所属研究機関名 職位
盛一享徳・国立成育医療研究センター研究所 室長
水野克己・昭和大学 教授
伊藤善也・日本赤十字北海道看護大学 教授
長和俊・北海道大学病院 准教授
豊島勝昭・神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 部長
木本裕香・大阪母子医療センター 診療主任
九島令子・東京都立墨東病院 部長
石井のぞみ・愛育会総合母子保健センター愛育病院 担当部長
山口健史・北海道大学 特任講師
橋本圭司・昭和大学 准教授

小柄なこと、発達の遅れ、発達障害等のリスクが高いことが知られているが、それらの最適な評価法は確立されていない。また、低出生体重児の家族は成長や発達への不安が強く、その支援には地域の医療従事者の関与が必須である。しかし、自治体の乳幼児健診やかかりつけ医の受診時に活用できる、低出生体重児の退院後の成長・発達を適切に評価できるツールがないため、評価や対応が十分できていない現状がある。

成長については、一般の「乳幼児身体発育基準値」¹⁾と比較して評価されることが多いが、超低出生体重児やsmall for gestational age(SGA)児では、基準値より大きく下回っていることが少なくない。一方、小柄を心配して過剰に栄養を摂取させると、生活習慣病発症のリスクとなることも指摘されている。低出生体重児用の発育曲線として平成6年に「日本人極小未熟児の発育曲線」²⁾が作成されたが25年前のものであり、新たな発育曲線

A. 研究目的

低出生体重児は、生存退院後も乳幼児期には、

が必要である。

発達についても、低出生体重児の発達プロフィールは十分に把握されていない。軽度の低出生体重であっても正常出生体重児に比べ発達遅滞のリスクが高いことが報告されており³⁾、適切な発達評価が必要である。保護者への質問紙を使用して比較的簡便にスクリーニングできれば、精密発達検査への紹介や早期の療育介入等が可能となり有用と考えられる。しかしながら、低出生体重児に対する質問紙による発達スクリーニングの妥当性の検討は行われていない。

本研究は、低出生体重児の発育調査により出生後から5歳までの発育の目安となる出生体重群別の身体発育曲線を作成し、質問紙による低出生体重児の発達水準のスクリーニングの妥当性の検証を行って、作成した発育曲線および発達評価ツールの検証結果をもとに、低出生体重児の成長・発達のフォローアップ手法を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1. 発育曲線の作成

低出生体重児用の発育曲線の作成にあたり、「乳幼児の身体発育及び健康度に関する調査実施手法及び評価に関する研究」班の報告⁴⁾を参考にし、Growth standardは大規模な長期の前向きコホート研究が必要であり、本研究には向かないこと、最近の新生児医療管理をうけた極低出生体重児の発育曲線がないこと、出生体重1500g～2500gの低出生体重児の発育曲線がないことから、まずは発育の目安となるGrowth referenceの作成をする。更に、在胎期間や子宮内での発育状態(small for gestational age(SGA))の有無での層別化解析も行う。

1) 対象

2012年～2016年に出生し生存退院した出生体重2500g未満の低出生体重児(調査時年齢5歳～10歳)を、出生体重500g未満(グループA)、500～1000g未満(グループB)、1000～1500g未満(グループC)、1500～2000g未満(グループD)、

2000～2500g未満(グループE)の5グループに層別化する。

目標対象数は、発育曲線の作成に必要なサンプル数は取得した計測値によって異なるが階層ごとに最低数十人は必要であり、全体で各グループ200人以上とする。

2) データ収集方法

研究実施に関する情報文書を公開(オプトアウト)の上、すべての対象で研究機関での後方視的診療録調査を行う。

最終受診時の年齢が3歳0か月未満の対象では、5歳までの身体発育値が母子手帳の記録されたページの写真を、研究専用のWEBサイトに保護者が直接アップロードするインターネット調査(フォトサーベイ)を追加する。各研究機関から、対象の保護者に調査の説明とWEBサイトへのログイン方法を記載した文書を郵送して協力を依頼する。フォトサーベイの協力への同意は、WEBサイトに同意書ページを作成し電磁的同意をうける。

3) 調査項目

すべての対象において、特性となる基本データ、発育・発達に影響する既往症の有無、最終受診時の合併症の有無の臨床情報を収集する。身体発育値は、退院後～調査開始時までの外来受診毎の日付と体重・身長・頭囲の身体計測値を収集する。

フォトサーベイは、母子手帳の出産の状態、1か月児、3～4か月児、6～7か月児、9～10か月児、1歳児、1歳6か月児、2歳児、3歳児、4歳児、5歳児のページのうち、計測値の記載があるページの写真をアップロードしてもらい、その画像を収集する。

4) 解析方法

基本データ、既往症、合併症を入力したファイル、身体発育値を入力したファイル、フォトサーベイで得られた身体発育値を入力したファイルを、研究用IDにより統合してデータベースを作成する。

主要評価:一般化加法モデルであるLMS法またはGAMLSS法による推定値を用いて、身長、

体重、頭囲の3,10,50,90,97のパーセンタイルを主要曲線とする0歳から5歳までの男女別発育曲線を作成する。出生体重500g毎の5グループに層別化して作成する。

副次評価:成長に影響する要因(在胎期間、SGAの有無、合併症)による層別解析を行う。

2. 発達スクリーニングツールの妥当性の検証

発達に関する既存の質問紙の中から、海外の低出生体重児のフォローアップで使用され日本のエコチル調査で使用され2021年に公開された日本語版ASQ-3⁵⁾、国の幼児健康度調査で使用される「こどもの発達に関する質問票」、2歳以上では、子どもの行動発達の質問紙であるStrength and Difficulties Questionnaire (SDQ, 子どもの強さと困難さアンケート)を選択し、精密発達検査として使われている新版K式発達検査の結果との比較から質問紙による発達水準のスクリーニングの妥当性を検証する。

1)対象

2017年～2020年に出生した、通常診療として新版K式発達検査をうける低出生体重児(調査時年齢1歳～5歳)を対象とする。発育調査と同様に、出生体重500g毎の5グループに層別化し、各グループ75名を目標対象数とする。

2)データ収集方法

研究者が、外来診療で新版K式発達検査の予約時または実施時に、保護者に対し研究の説明を行い、書面で同意をうける。

3)調査項目

基本データ、既往症、合併症は発育調査と同じ項目のファイルを用い、新版K式発達検査の実施日と結果を追加する。日本語版ASQ-3のスコア、子どもの発達に関する質問票の結果、SDQのスコア(2歳以上)を取得する。

4)解析方法

基本データ等を入力したファイル、収集したASQ-3、子どもの発達に関する質問票、SDQの結果を研究用IDにより統合してデータベースを作成する。

主要評価:日本語版ASQ-3のスコア、総合評価と新版K式発達検査の発達指数(DQ)値およびDQ<70、DQ<85の判定との関連性。

副次評価:新版K式発達検査のDQ値およびDQ<70、DQ<85と子どもの発達に関する質問票の通過率、SDQのスコアとの関連、影響する要因(在胎期間、出生体重、性別、合併症)の解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究代表者の研究機関である自治医科大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会に一括審査を申請し、承認を得た(第臨A21-142、第臨A21-143)。分担研究者ならびに研究協力者の施設では、研究実施の承認を経て調査を開始した。診療録を用いた後方視的発育調査について、自治医科大学小児科ホームページ上で研究実施に関する情報文書を公開した(オプトアウト)。フォトサーベイでうける電磁的同意の説明文書も公開した。収集した情報はすべて個人情報情報を削除し匿名化ののちに研究に用いる。

C. 研究結果

1. 発育曲線の作成

1)対象の選択基準(表1)

生命予後と発育に影響が明らかな重篤疾患は対象から除外し、成長障害と関連する先天異常16疾患は該当疾患があれば番号を選択した。

フォローアップ上の除外条件として5条件を設けて、フォローアップから脱落する理由が明らかな例は除外した。

2)調査票の作成とWEBサイトの構築

調査対象の背景となる臨床情報を収集するための調査票を作成した(資料1 調査票1)。各項目の定義を明文化した。発育値の調査票は、生年月日と性別を入力したシートに計測日と身体計測値を入力することで、年齢、身長SDS、BMIなどが自動入力されるシートを、研究分担者(伊藤)が作

成した(資料2 調査票2)。

フォトサーベイのための専用 WEB サイトを構築し、その運用を確認した。

3)対象の出生体重グループ別受診状況 (表2)

研究者らの8機関の対象数は全体で約1500人、グループ別では、出生体重500g未満のグループAは58人、他の4グループは300人以上となった。該当対象の受診状況は、出生体重1500g未満のグループA、B、Cは94%以上が3歳以降も受診していた。1500~2000gのグループDは16~90%と施設により異なり、全体で41%であった。2000~2500gのグループEも8~67%の施設間差があり全体で23%であった。

4)学会会員の研究協力

研究分担者(長)は、日本新生児成育医学会に研究協力を依頼し、医療の質向上委員会の事業として位置づけ、協力を得ることが了承された。学会会員の所属する施設の代表者356名に研究への協力の依頼を行った。151名から回答が得られ、64施設が診療録調査に、12施設が診療録調査とフォトサーベイに協力するとの回答を得た。

2. 発達スクリーニングツールの妥当性の検証

1)対象と質問紙の選択

対象は、2017年~2020年に出生した低出生体重児(調査時年齢1歳~5歳)で、各研究機関で新版K式発達検査を実施する例であるが、日本語版ASQ-3の対象年齢は、すべての年月齢に対応していないため、対応可能な年齢を対象とした。

質問紙は、極低出生体重児の新版K式発達検査の評価方法に沿って、3歳未満は修正年齢を、3歳以上は暦年齢を用いて選択した。

2)調査票の作成

基本データは発育調査の調査票1と同じものに新版K式発達検査結果の項目を追加した。新版K式発達検査の検査実施日と全領域、運動・姿勢、認定・適応、言語・社会の3領域の精密発達年齢(日齢)とを記入し、DQ値が計算されるように設定した。日本語版ASQ-3、子どもの発達に関する質問票、SDQは研究IDを記入してデータセン

ターに送付する。研究分担者(橋本)は日本語版ASQ-3開発者の立場から、質問紙の特徴と使用方法の解説をオンラインで行った。質問紙のスコアと新版K式発達検査による発達評価との関係の解析方法を検討した。

3)同意の取得と質問紙の使用の実行可能性

複数の研究機関で数名に研究協力を依頼した結果、研究の説明、同意取得は、新版K式発達検査予約時や結果説明時に問題無く実施できた。質問紙の記入にかかる時間は10~15分で、保護者に大きな負担は生じなかった。

D. 考察

低出生体重児は、成長・発達のハイリスク児であり、生じる症状や障害の程度に応じて適切な評価と支援や介入が望まれる。しかし、低出生体重児の90%以上を占める出生体重1500g~2500gの児の多くは医療機関でのフォローアップは短期間で終了し、自治体の乳幼児健診や一次医療機関での評価が主体となっている。更に出生体重1500g未満の極低出生体重児であっても、転居等の理由で医療機関でのフォローアップ率は十分とはいえない。自治体の健診や一次医療機関で使用する低出生体重児用の成長発達評価ツールは、リスクの高い例を早期に適切に評価し、支援介入をするために必須と考えられる。令和3年度は、研究の具体的な方法を検討して調査票等を作成し、倫理審査の申請を行い、調査の実行性について確認した。

低出生体重児の発育曲線は、出生体重に応じた発育の参照値として作成するもので、曲線に相当する発育かどうかを説明することで、保護者によりわかりやすく説明することが可能となる。調査の課題として、発育曲線を作成するのに必要な対象数の見込み、退院から5歳までの発育値を後方視的に収集する上での対象のバイアスの2点が挙げられた。対象数は、LMS法で発育曲線を作成する上で約100人が必要と仮定し、各体重グループ200人以上(男女各100人以上)を目標とした。出生体重500g以上のグループでは目標数

に到達したが、出生体重 500g 未満のグループは不足していた。日本新生児成育医学会の承認を得て全国の新生児医療施設へ研究協力を依頼し、76 施設の協力が得られたことから対象数の増加が見込まれる。対象の選択バイアスとして、出生体重の大きいグループの児は医療機関のフォローアップが早期に終了していることが予想された。表 2 に示したように 3 歳以降も受診している率は出生体重 1500～2000g で 41%、出生体重 2000～2500g で約 23%と、出生体重 1500g 未満が 90%以上であるのに対し明らかに低率であった。対象のバイアスへの対応として、フォトサーベイでのデータ収集、全国の協力施設の追加、臨床情報を用いた背景の解析などを考えた。フォトサーベイは、保護者に母子手帳の計測値のあるページの写真をとり WEB に登録してもらう方法で、そこでの電磁的同意の取得は、令和 3 年の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」により新設された同意取得法であり、保護者からどの程度協力が得られるかは未知である。できるだけ協力が得られるよう、電話でも説明するなど各研究機関で工夫を行う。

研究 2 は、発達の遅れや偏りなどのリスクが高いと考えられる低出生体重児で、質問紙による発達水準のスクリーニングの妥当性を検証することを目的としている。質問紙のスクリーニングツールとしての妥当性が明らかになれば、健診や一次診療の現場、精密検査が実施できない医療機関において発達水準をスクリーニングすることで、見逃しやフォローアップからの脱落を減らすことにつながり、早期介入も可能となる。

研究 2 の限界として、対象が新版 K 式発達検査を受ける例に限られる点があげられる。研究機関では、長期フォローアップの診療の一環として極低出生体重児を中心に多くの例に新版 K 式発達検査による評価を実施している。その症例をリクルートすることで人的・経済的負担を軽減して、主たる目的であるスクリーニングツールの低出生体重児での使用の妥当性の検証を短期間で遂行することが可能と考えた。一方、出生体重 1500g

以上の例では、発達上の問題がある例で新版 K 式発達検査をしており、そのような例でのみの検証には限界があり、対象の合併症等を考慮した解析が必要と考え、情報が取得できる調査票を作成した。

E. 結論

低出生体重児の退院後の成長・発達の評価ツールとして、発育曲線の作成と、質問紙による発達水準スクリーニングの妥当性の検証の方法を検討した。発育調査では、調査対象数を設定し、対象のバイアスを減らすため専用 WEB サイトを用いたフォトサーベイを取り入れた。質問紙による低出生体重児の発達水準スクリーニングの妥当性を新版 K 式発達検査と比較して検証する調査を開始した。低出生体重児の中でも出生体重 1500g 以上の児は、3 歳以降フォローアップされていない割合は半数を越えており、健診や一次医療機関での適切な評価法の確立は必須である。本研究で作成・検証した成長・発達の評価ツールの活用により、必要に応じて専門家への紹介や精密検査などの早期介入が可能となり、低出生体重児と家族への支援につながる。

参考文献

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課監修. 財団法人母子衛生研究会編集. 乳幼児身体発育値—平成12年乳幼児身体発育調査報告書—. 東京;2002
- 2) 厚生省心身障害研究班:「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」. 極低出生体重児発育曲線—極低出生体重児身体発育調査結果—. メディカ出版, 1996
- 3) Tamai K, Yorifuji T, Takeuchi A, et al. Associations of birth weight for gestational age with child health and neurodevelopment among term infants: a nationwide Japanese population-based study. J Pediatr 2020; 226:135-41
- 4) 横山徹爾:乳幼児の身体発育及び健康度に

関する調査実施手法及び評価に関する研究 令和元年度総括・分担研究報告書, 2020	64:313-321
5) 監修・訳 橋本圭司、青木瑛佳、目澤秀俊、 中山祥嗣. 日本語版 ASQ-3 乳幼児発達検 査スクリーニング質問紙. 医学書院、東京、 2021	2) 河野由美. 心理検査 発達・認知機能検査 を中心に 周産期医学 2021;51:1181- 1184. 2. 学会発表 なし
F. 健康危険情報 なし	H. 知的財産権の出願・登録状況 特許取得 なし
G. 研究発表 1. 論文発表	
1) Kono Y. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants in the Neonatal Research Network of Japan: importance of neonatal intensive care unit graduate follow-up. Clin Exp Pediatr 2021;	実用新案登録 なし 3.その他 なし

表 1 対象の選択基準

除外疾患	フォローアップ上の除外項目
染色体異常 18トリソミー 13トリソミー 21トリソミー Turner 症候群 中枢神経疾患 先天性水頭症 無脳症 全前脳胞症 脊髄髄膜瘤・脳瘤 骨系統疾患 軟骨無形成症 骨形成不全症	1. NICU 入院中の転院 2. 手術等のための短期間入院 3. 退院時にフォローを他機関に依頼 4. 退院後の住所不明(郵送先不明) 5. 退院後の住所不明(郵送先から返却) 6. 両親いずれかが日本人ではないことがわかっている例
除外はしないが該当を記載する疾患	
成長障害に関連する先天異常	1. Silver-Russell 症候群 2. Prader-Willi 症候群 3. Beckwith-Wiedemann 症候群 4. Pierre-Robin 症候群 5. Sotos 症候群 6. Marfan 症候群 7. Noonan 症候群 8. Cornelia de Lange 症候群 9. Williams 症候群

10. Klippel-Trénanay-Weber 症候群
11. Parkes Weber 症候群
12. Rubinstein-Taybi 症候群
13. Potter 症候群
14. 先天性横隔膜ヘルニア
15. 消化管閉鎖
16. その他の成長障害に関連する先天異常

表 2 研究機関の対象者の出生体重グループ別の受診状況

	グループ A BW<500g	グループ B BW<1000g	グループ C BW<1500g	グループ D BW<2000g	グループ E BW<2500g	計
3歳以降受診あり, 人	55	302	374	155	86	972
3歳以降受診なし, 人	3	17	25	223	295	563
合計, 人	58	319	399	378	381	1535
3歳以降受診率	95%	95%	94%	41%	23%	63%
男児, 人	38	173	205	181	201	798
女児, 人	20	156	194	196	180	746
男児率	66%	54%	51%	48%	53%	52%