

令和5年度こども家庭科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
総括研究報告書

低出生体重児の中長期的な心身の健康リスクの解明とフォローアップ・支援体制の構築に向けた研究

研究代表者 河野 由美 自治医科大学医学部 教授

研究要旨:本研究は極低出生体重児を中心とする低出生体重の成人期までの心身の健康リスクの解明と支援体制の構築のため、1)系統的レビュー、2)学童期以降となった極低出生体重児の実態調査、3)全国の医療機関のフォローアップ体制の調査等に基づき、低出生体重児の中長期的フォローアップの診療ガイドラインを作成し、保健指導・支援に利用可能な手引きを作成することを目的とした。1)系統的レビューではアンブレラレビューのための対象論文を抽出しスクリーニングを開始した。2)極低出生体重児の実態調査の方法を検討し、対象年齢・対象数の設定、参加同意確認の専用WEBサイトの作成、質問紙、症例調査票の作成、標準化尺度の選択等を行った。質問紙は、中長期的な心身の健康状態を網羅的に把握できるように、国際生活機能分類(ICF)に準じて作成した。3)全国の医療機関のフォローアップ体制の調査の内容を検討し、フォローアップ対象と期間、人的リソース、地域連携、低出生体重児用手帳の活用や就学猶予の経験などから、フォローアップの課題を抽出できるように調査票を作成した。

研究分担者氏名・所属研究機関名 職位

諫山哲哉・国立成育医療研究センター 診療部長
盛一享徳・国立成育医療研究センター 室長
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 客員教授
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
岩田幸子・名古屋市立大学 助教
平野慎也・大阪母子医療センター 部長
中野有也・昭和大学 准教授
竹内章人・国立病院機構 岡山医療センター 副室長
落合正行・九州大学 特任准教授
橋本圭司・昭和大学 准教授
永田雅子・名古屋大学 教授

おり、短期的な成長発達の評価を中心に検討されてきた。低出生体重児は、臓器が未熟な状態で出生したことで、乳幼児期のみならず、長期的かつ複合的に心身の健康へのリスクとなることが懸念されている。先行研究1「低出生体重児の成長・発達評価手法の確立のための研究」¹⁾では、6歳になった極低出生体重児の体格は一般児の標準値の-1~-2SD程度小柄であったが、その後のキャッチアップの有無は調査されなかった。また、先行研究2「超低出生体重児の成人期に達するまでの慢性疾患群合併の実態把握と支援方策の確立に向けた研究」²⁾による22~23歳に達した超低出生体重児57名の調査では、半数以上が何らかの疾患や障害を抱えていた。中長期的な疾病発症のリスクを検討するにはデータが不足し、医療福祉制度の充足状況、境界レベルの神経発達症や軽症の臓器の機能異常などの捕捉は出来なかったが、慢性疾病や長期障害のリスクの科学的根拠に基づく、長期的なフォローアップ体制の整備が必要ことが示唆された。

これらの背景から本研究では1)低出生体重の

A. 研究目的

低出生体重児は、乳幼児期には成長発達の遅れ、神経発達症等のリスクが高いことが知られて

成人期までの成長発達、心身の健康状態に関する系統的レビュー、2) 全国の新生児医療機関を退院した極低出生体重児を対象とした中長期的な成長発達、心身の健康上の問題の実態調査、3) 自治体での支援状況の調査、全国の医療機関のフォローアップ体制の調査を行い、低出生体重児の中長期的フォローアップの診療ガイドラインを作成し、自治体や一般健診を行う一次医療機関向けに保健指導・支援に利用可能な手引きを作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 低出生体重の成人期までの成長発達、心身の健康状態に関する系統的レビュー

1) 低出生体重児、早産児の成人期の予後を包括的に把握するため、これまでに報告されたシステムティックレビュー論文を対象にしたシステムティックレビュー(アンブレラレビュー)を行う。

2) システムティックレビューの国際前向き登録である PROSPERO に登録申請を行う。

3) 検索式の作成: 成人(18歳以上)を対象とし、早産児、低出生体重児に起こりうる課題を、正期産児と比較して検討する。類似研究³⁾を参考に、体格、生活習慣病等の身体疾患と機能、認知機能、神経疾患、精神疾患の課題を網羅できるよう検索式を作成する。

4) データベースからの抽出: MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、Cochrane Library、CINAHL、医中誌のデータベースからアンブレラレビューの対象となる文献の抽出を行う。

2. 低出生体重児の長期的な成長発達・心身の健康に関する調査

1) 研究デザイン

極低出生体重児を対象とした、郵送法による質問紙を用いた調査(以下、質問紙調査)と回答者の後方視的診療録調査(以下診療録調査)を多施設共同研究で行う。

2) 対象

調査時年度に、小学生 3, 4 年生(8~10 歳)、

中学生 1, 2 年生(12~14 歳)、高校生 2, 3 年生(16~18 歳)、成人(22~24 歳)となった極低出生体重児を対象とする。

3) 調査手続き

研究対象者の同意の取得は電磁的同意とし、専用 WEB サイトを構築する。同意取得例に郵送で質問紙調査を行う。

4) 調査内容

年齢別・健康と生活についての質問紙は、本研究のオリジナルとして内容を検討する。行動発達、QOL に関する質問紙は、日本語で標準化されたものを使用する。回答者は、小学生・中学生は保護者(QOL のみ本人も答える)、高校生・成人は原則本人とし、本人回答が困難な場合には保護者が回答することとする。

質問紙に回答した対象の、周産期因子、新生児期の合併症、退院後の合併症や成長発達について、各研究機関で診療録から後方視的に調査を行い、研究用 ID で連結して解析を行う。

3. NICU を退院した低出生体重児の長期的なフォローアップに関するアンケート調査

1) 研究デザイン

全国の新生児医療機関のフォローアップ体制に関するアンケート調査を、退院後低出生体重児の外來診療(フォローアップ)を担当している医師に対して行う。

2) 調査手続き

日本新生児成育医学会の会員の所属する新生児特定集中治療室または新生児治療回復室病床をもつ施設の代表医師に対し、調査説明文、アンケートを記載した文書を電子メールで送付する。研究分担者(神奈川県立こども医療センター 豊島勝昭)が作成する専用の WEB サイトで、調査参加に同意を取得後(電磁的同意)、アンケートに回答する。

3) 調査内容

極低出生体重児のフォローアップの方法、現状の問題点、成人期までのフォローアップに関する意見、地域連携や就学支援とし、極低出生体重

児の長期フォローアップの課題を評価する。
(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。「低出生体重児の長期的な成長発達・心身の健康に関する調査」は、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(臨附 23-141)。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。「NICUを退院した低出生体重児の長期的なフォローアップに関するアンケート調査」については、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て審査中である。

C. 研究結果

1. 系統的レビュー

PROSPERO に本研究の登録申請を行った(CRD42024531793)。

MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、Cochrane Library、CINAHL、医中誌からそれぞれ抽出された文献から重複を除外し、最終的に約 4800 編がスクリーニング対象論文となった。

2. 低出生体重児の長期的な成長発達・心身の健康に関する調査

調査を進めるにあたり、実現可能でありかつ可能な限り質の高い調査を実施するための方法について検討を行った。前向き研究は時間的制約から困難であり、後向き研究にて年齢階層別の横断的調査を実施することとした。研究代表者の施設で倫理審査申請を行い、承認を得た。

1) 対象の設定

出生時期を同じくする正常正期産児を比較対象とすることについても検討したが、正期産児のリクルートは実現困難と想定され、比較対象を置かない多施設共同の観察研究とした。

対象の目標人数は、日本の年間の極低出生体重児の年間出生の約 5%に相当する 350 人程度

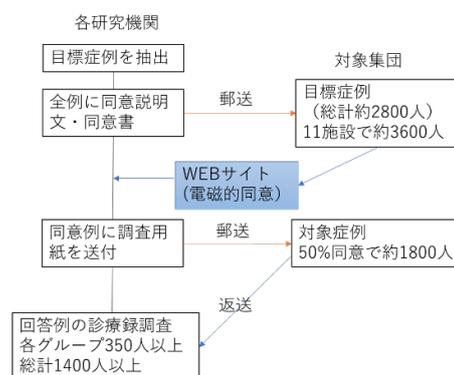
のデータ回収を目標とした。先行研究より回収率 50%と想定し、各年齢群 700 名以上に研究参加依頼を行うこととした。

研究分担者および研究協力者(東京都立墨東病院:九島令子、東京女子医科大学:平澤恭子、聖隷浜松病院:廣瀬悦子、NHO 佐賀病院:七條了宣)の合計 11 施設での年齢グループの適格数は、小学生 820 名、中学生 917 名、高校生 1163 名、成人 762 名、合計約 3600 人となった。

2) 調査手続き(図 1)

該当適格数の調査により抽出した目標症例全例に、研究同意説明文と同意書を郵送し、協力について専用 WEB サイトで電磁的同意を取得することとし、専用サイトを作成し運用を確認した。郵送した研究用 ID とパスワードでサイトにログインし、同意の意思確認を行う。同意例に質問紙を郵送して回答を依頼し、返送者に謝礼を送ることとした。

図 1 調査手続き



3) 質問紙・調査票の選択と作成

各年齢グループへの郵送による質問紙を表 1 に示した。

表 1 年齢グループで使用する質問紙

グループ名 年齢 学年	回答者	年齢別・健康 と生活について の質問紙	行動発達に関 する質問紙1	行動発達に関 する質問紙2	QOLに関す る質問紙
小学生 8~10歳 小3~4	親 (QOLのみ本 人も)	○(資料1)	ADHD-RS家 庭版	AQ児童用	日本語版 KINDL小学 生版・親版
中学生 12~14歳 中1~2	親 (QOLのみ本 人も)	○(資料1)	ADHD-RS家 庭版	AQ児童用	日本語版 KINDL中学 生版・親版
高校生 16~18歳 高2~高3	本人* (ADHD-RS は親)	○(資料1)	ADHD-RS家 庭版	AQ成人用	SF36v2
成人 22~24歳	本人*	○(資料1)	ASRS-v1.1	AQ成人用	SF36v2

ADHD-RS; ADHD評価スケール
ASRS; 成人期のADHD自己記入式症状チェックリスト
AQ; Autism-spectrum Quotient 自閉スペクトラム症指数
QOL; Quality of life 生活の質

年齢別・健康と生活についての質問紙(資料 1)は、極低出生体重児の中長期的な心身の健康状態を網羅的に把握できるよう、国際生活機能分類(ICF)に準じて作成した。社会資源・支援の利用、保護者のニーズについての質問も追加した。行動発達に関する質問紙として、汎用されているADHD-RS、ASRS、AQ を選択し、それぞれ使用の手続きを行った。健康関連 QOL の質問紙は、小学生・中学生では、日本語版 KINDL 親版に加えて、本人版も用いることとした。高校生・成人では、SF36 を選択し、使用許諾手続きを行った。

診療録調査は、対象の生物学的背景、周産期歴、新生児期の合併症・治療に加え、最終受診時の年齢、身体計測値、合併症と治療、発達評価、認知能検査結果等の項目(資料 2)とし、入力用ファイルを作成した。

3. NICU を退院した低出生体重児の長期フォローアップに関するアンケート調査

調査手続きと調査内容を検討した。NICU に入院した低出生体重児の退院後の外来フォローアップの対象、担当者、フォローアップ期間、地域連携方法、低出生体重児用手帳の活用や就学猶予の経験などからフォローアップ上の課題を抽出できるよう、アンケート(資料 3)を作成した。

D. 考察

低出生体重児、中でも出生体重 1500g 未満の極低出生体重児や在胎 28 週未満の超早産児は、乳幼児期の成長発達のハイリスク群であるだけでなく、成人期までの慢性疾患の合併率が高いこと、疾患は、喘息、自閉スペクトラム症、脳性麻痺、気分障害、不安症、注意欠如症、知的障害、高血圧、てんかんなど多様で、学童期以降に顕在化する疾病もあり、早産低出生体重児は長期的なフォローアップの必要な「慢性疾患群」と考えるべきであることが海外から報告されている⁴⁾。日本の低出生体重児の生存率、中でも著しい低体重で出生した児の生存率の改善が顕著で、出生体重 500g 未満であっても、2015 年では生存

退院率は 70%を超えていた⁵⁾。このような低出生体重児の慢性的な疾患の発症や健康状態を把握し、必要性に応じたフォローアップや社会的支援体制の整備は周産期医療の進歩と平行して行われるべき課題と考えられる。

1. 系統的レビュー

抽出された論文の編数を考えると、検索式の決定に十分な時間をかけたことでアンブレラレビューの対象となる文献を網羅的に抽出することができたと考えられた。今後は、スクリーニング作業に進んでいく予定である。

2. 極低出生体重児を対象とした中長期的な問題の実態調査

慢性疾患群を、身体的疾患、神経発達上の合併症、社会的課題の多側面から把握できることを目標とした。適切な患者報告アウトカム(Patient-Reported Outcome : PRO)を評価するために、ICF に準じて、心身機能、身体構造、活動と参加とそれに影響する因子を網羅できる質問紙を作成した。先行研究で合併率が高かった発達障害については、標準化された尺度をもちいた評価を行うことでより正確な把握が可能となると考え、使用する尺度を選択した。同様に、健康関連 QOL の質問紙も、標準化された尺度を用いることとした。低出生体重児本人は、自身の健康についてたとえ合併症があっても楽観的に捉えているとの報告⁶⁾があり、小学生、中学生では親の回答に加えて本人用も用いて保護者と本人の QOL 評価の差も検討することとした。高校生、成人では疫学研究で広く用いられる SF36 を選択し、標準値と比較して特徴を明らかにすることができる。

実態調査の重要な課題は、各年齢群の対象数と回答率と考えられた。また、理想的には対照群を置いた研究が望ましいと考えられたが、対照群を設定することは現実問題として困難であることから、症例群のみの観察研究のデザインとした。長期フォローアップを行っている機関の協力を依頼し、全 11 施設で目標数が確保できた。実際の調

査は、多数の研究参加者が簡便に同意について回答できるよう、専用のWEBサイトを作成した。回答率を上げるために、回答者に謝礼を送り、各研究機関では電話等で再連絡をするなどの工夫を行うこととした。

E. 結論

極低出生体重児を中心とする低出生体重の成人期までの心身の健康リスクの解明のため、アンブレラレビューをすすめ、極低出生体重児を対象とした中長期的な問題の実態調査とフォローアップ体制調査の方法をより質の高い調査が可能となるよう検討し確定した。

参考文献

- 1) 令和 3-4 年度厚生労働科学研究費(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業): 令和 4 年度総括研究報告書, 2023
- 2) 平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業): 超低出生体重児の成人期に達するまでの慢性疾患群合併の実態把握と支援方策の確立に向けた研究 平成 30 年度総括研究報告書, 2019
- 3) Jamaluddine Z, et al. Effects of size at birth on health, growth and developmental outcomes in children up to age 18: an umbrella review. Arch Dis Child. 2023; 108: 956-969.
- 4) Dance A. Survival of the littlest : the long-term impacts of being born extremely early. Nature 2020; 582:20-23
- 5) 宮沢篤生、他:2015 年に出生した超低出生体重児の死亡率および合併症罹患率 日児誌, 2020;126:1215-1222
- 6) Giancarlo N, et al. Population based report on health related quality of life in adolescents born very preterm. Early Hum Dev 2017; 104:7-12

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 河野由美. 超低出生体重児の思春期以降のフォローアップ 日本周産期・新生児医学会雑誌 2023;58:737-740.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

3.その他

なし