

令和6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)医療機関のフォローアップ体制の調査、4)低出生体重児への支援に関する自治体アンケート調査に基づき、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。系統的レビューでは、220 論文のフルテキストスクリーニング対象とし、86 論文を最終対象として抽出し、予後のカテゴリーに分類する方針を決定した。極低出生体重児の実態調査は、同意取得した 1047 名から調査票等を収集した。回答者の周産期・新生児期、退院後の合併症の診療録調査を行った。医療機関のフォローアップ体制調査では、出生体重 1500g 以上の低出生体重児のフォローアップ終了年齢が短く、施設間のばらつきも大きいことが明らかとなった。自治体アンケート調査では、家族からうける多い相談内容とその対応、関係機関との連携や就学への情報提供の現状から、地域での支援の課題を抽出した。これらの結果をもとに、低出生体重の中長期的なフォローアップのための診療ガイド、支援のための自治体・一次医療機関向けの手引きの作成をすすめる。

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

A. 研究目的

日本の低出生体重児の生存率は高く、中でも著しい低体重で出生した児の生存率の改善が顕

著である。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く、その疾患は、喘息、高血圧、てんかん、脳性麻痺、知的障害、注意欠如多動症 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD)、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD)、気分障害、不安症など多様で、学童期以降に顕在化する疾患もある。そのため、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¹⁾。また、低出生体重児の保護者は、小さく産んでしまったという自責感や子どもの成長や発達に不安をもつことも多く、長期にわたって支援を必要とすることも少なくない。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。

先行研究²⁾では、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できていないが、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なが示唆された。

本研究では、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(以下、**系統的レビュー**)、2)学童期以降となった極低出生体重児を対象とした実態調査(以下、**患者実態調査**)、3)全国の医療機関のフォローアップ体制の調査(以下、**医療機関調査**)、4)低出生体重児への支援に関する自治体アンケート調査(以下、**自治体調査**)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. 系統的レビュー

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マティックレビュー論文を対象にしたアンブレラレビューとした。国際前向き登録である PROSPERO に登録後、成人(18 歳以上)を対象にして、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し、MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、Cochrane Library、CINAHL、医中誌のデータベースから対象文献を抽出した。

本年度は、二次スクリーニング実施後にフルスクリーニングを行い、該当文献をカテゴライズした表を作成する。疾患カテゴリーは、研究計画書であらかじめ決めておいたものを基本とするが、対象論文の検討により、必要時は追加・修正を行う。

2. 患者実態調査

研究者の所属する医療機関を退院した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と回答者の後方視的診療録調査(以下診療録調査)を各医療機関で行った。

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、本人および保護者から電磁的同意を取得し、同意取得例に郵送で質問紙調査を行う。対象、回答者、使用した質問紙は、**資料 1** のとおりである。

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、認知能検査結果等について、各研究機関で診療録から後方視的にデータを取得し、研究用 ID で連結可能なデータファイルを作成する。

3. 医療機関調査

日本新生児成育医学会の会員の所属する全国の新生児特定集中治療室(NICU)または新生児治療回復室病床(GCU)をもつ医療機関の代表医師を対象とし、協力依頼、調査説明文、アンケートを電子メールで送付する。専用の Web サイトで同意を取得後、調査票(**資料 2**)を用いて、低出生体重児のフォローアップの方法や期間、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、地域連携や就学についての回答を Web サイトで収集する。

4. 自治体調査

研究者の所属する医療機関のある 9 都道府県の自治体の母子保健担当の専門職者を対象とし、電子メールで都道府県の母子保健担当を通して各自治体に協力依頼、調査説明文、調査票を電子メールで送付する。同意確認の上、回答を記入した調査票(**資料 3**)を電子メールに添付して収集する。

低出生体重児が退院後から 3 歳未満までと 3 歳以降から小学生の間で保護者から多い相談、

相談への対応の問題点と工夫、医療・福祉・教育の関連機関との連携状況等について質問した。研究協力者(中部大学現代教育学部 廣田直子氏、保健師)の助言のもと調査票を作成する。調査回答を吟味した上で自治体での課題や工夫については、インタビューにより詳細を聴取する。

(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。「患者実態調査」、「医療機関調査」、「自治体調査」は、各々、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、臨附 24-018、臨附 24-146)。分担研究者ならびに研究協力者の機関では、研究実施の承認を経て調査を行った。

C. 研究結果

1. 系統的レビュー

昨年度に抽出された対象文献、約 4800 編のタイトル・抄録スクリーニング(1 次スクリーニング)を実施した。220 論文がフルテキストスクリーニング(2 次スクリーニング)の対象として抽出され、そのうち、86 論文が本研究の最終の対象論文として抽出された。対象論文に報告されている予後を検討し、Cognitive neurological disorder, Psychiatric disorders, Lifestyle-related diseases, Mortality and hospitalization, Allergies and lung-related ill health, Kidney disease, Growth and nutrition, Quality of life, Socioeconomic status, Others の予後のカテゴリーに分類する方針を決定した(表 1)。最終的な対象文献の予後評価年齢、予後カテゴリー、主アウトカムのまとめを作成した。

2. 患者実態調査

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 人程度とし、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った。

研究分担者 8 施設および研究協力者 3 施設(東京都立墨東病院:九島令子、聖隷浜松病院:廣瀬悦子、NHO 佐賀病院:七條了宣)の計 11 施設の同意取得総数 1335 人、調査票回収総数は 1047 人であった(表 2)。

2025 年 3 月 31 日時点で後方視的診療録調査によりのデータの得られた対象 922 名(総回収数の 88%)の出生時・新生児期の臨床背景を、年齢群ごとに表 3 に示した。回収した質問紙・調査票は、すべて PDF ファイルに変換し、施設別年齢群ごとにフォルダーにまとめて、クラウド上で研究者が共有できる体制を整えた。

3. 医療機関調査

318 医療機関へ調査依頼を送付し、188(回答率 59%)の医療機関からの回答が得られた。

医療機関の出生体重群別のフォローアップの状況は、出生体重 1500g 未満では、約 90%の機関が概ね全例フォローアップしているのに対し、1500-2000g では 70%、2000-2500g では 25%に低下した。フォローアップ期間は、出生体重 1500g 未満と以上により大きく異なり、1500g 未満では 80%以上の機関がフォローアップしているのが 6 歳以上であったのに対し、1500g 以上では、3 歳以上は 59%であった(表 4)。

回答のあった 47 都道府県中、2020 年からの 5 年間に就学猶予又は免除の申請について検討した医療機関が所在している都道府県は 26(55%)、実際に就学が猶予又は免除された事例のあった医療機関が所在している都道府県は 14(30%)であった。就学猶予又は免除の申請を検討した医療機関で、最も多かった検討理由は、「保護者からの希望」が 8 割以上で該当し、次いで、「出産予定日が翌年度」、「体格」であった。居住地による差、就学猶予又は免除期間中の受け入れ、保護者の理解が課題としてあげられた。

成人期までの長期フォローアップが望ましい受診契機について、他の施設(医療機関・教育機関など)の紹介を介しての受診が 57%、患者側からの受診行動が 52%、NICU 側からの促しは 34%

であり、望ましい診療科(複数回答可)は内科が78%で最も高率であった。

4. 自治体調査

9 都道府県(北海道、栃木県、東京都、神奈川県、愛知県、大阪府、岡山県、福岡県、佐賀県)の 508 自治体の母子保健担当者に依頼し、172 自治体(34%)から回答が得られた。回答者は保健師資格者が 93%であった。比較的小規模の自治体からの回答が多かった。回答自治体の低出生体重児の出生率は、全国平均相当であった。

退院後から3歳までの間で、家族からの相談と対応は、多い順に、低体重・低身長、授乳、離乳食と食事、親のストレス、言語発達に関する内容であった。知的発達、言語発達、親のストレス・不安に関する相談への対応に苦慮する割合は50%を越え比較的高率であった。3歳から小学生の間では、言語発達、療育、知的発達、不注意多動の順に多く、苦慮ありの割合も49~75%と高率であった(表5)。低出生体重児の支援における関係機関との連携の中で、小学校との連携の割合は、47%と他の機関にくらべて低率であった。低出生体重児の就学に関する情報提供を必ず行っているのは1%、必要に応じて母子保健担当が行っているのは27%、特段行っていない自治体は35%であった(表6)。

D. 考察

1. 系統的レビュー

抽出された論文の編数と報告されている児の予後の多様性を考えると、通常の系統的レビューではなく、アンブレラレビューを行ったことが適切だったと考えられる。対象論文を検討した上で、研究計画書でのカテゴリーから一部削除や追加をして最終の予後のカテゴリーを作成することができた。

今後、対象論文の結果を予後のカテゴリーごとにまとめて、それぞれの研究の質の評価した上で、学会発表、論文化して出版する予定である。

2. 患者実態調査

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。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、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った結果1047人(目標の75%)からの回答が得られた。

診療録調査から得た対象の臨床背景から、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)の群間で、在胎期間、出生体重に有意差はなく、約40%が超早産児、約50%が超低出生体重児(出生体重1000g未満の児)であった。出産時母体年齢は低年齢群ほど高かった。新生児期の主な合併症に有意差は認めず、経静脈栄養の実施率が成人群で低率であった。

社会生活状況と健康状態、ADHD、ASDのスクリーニング、QOLの自己評価について、極低出生体重で出生した対象の学童期以降の年齢群ごとに、身体的疾患、神経発達上の合併症、社会的課題とそのリスク要因の解析を行っていくためのデータが収集できた。

3. 医療機関調査

出生体重が小さいほど、高次医療機関に集中し、また自施設でフォローアップする傾向にあった。出生体重が小さいほど合併症等を持つ割合も上昇し、長期にフォローアップが必要な場合が多くなるためと考えられた。一方、総合周産期センターでは出生体重1500g以上の低出生体重児は、自施設でのフォローアップ率が低く、その期間も短くなった。合併症が少ない症例は居住地近くの医療施設でのフォローアップを依頼するためであろうと推察された。

超低出生体重児は、ほとんどの施設で9歳までのフォローアップが行われていた。一方、出生体重1000~1500gの極低出生体重児では施設区分ごとの差異が大きくなった。フォローアップ期間の考え方が違うのは、取り扱っている症例の重症

度に差があり、長期的なフォローアップの必要性の認識が異なっている可能性があると思われた。出生体重 1500g 以上の低出生体重児のフォローアップ期間は、多くの施設で少なくとも 3 歳まではフォローアップするのが理想と捉えていたが、実際との間にどの施設でもギャップがあった。

医療機関の種別に関わらず、発達評価と就学への関与についての困難感が指摘されていた。早産・低出生体重児のフォローアップを行う上での主課題の一つである神経発達症等に関わることへの評価や支援の困難さを反映していると思われた。また社会経済支援についても困難感が高く、ソーシャルワーカー等との連携の重要性が示唆された。家庭全体を適切に支援する体制の必要性が改めて浮き彫りとなった。

4. 自治体調査

比較的小規模の自治体から多くの回答が得られた。低年齢時に多い相談として、体格の他に授乳、食事に関する相談が多く、保護者、特に母親の精神的負担や不安に配慮しながら支援をおこなっていることが伺えた。3 歳以降では、知的発達、言語発達、不注意多動、療育など、認知・行動発達に関するものが多かった。神経・行動発達への対応に苦慮することは多かったことから、自治体向けの手引きに対応例を記載することが望ましいと考えられた。関係機関との連携においては、教育関係、特に小学校との連携率が低く、また、母子保健担当が保護者に就学に関する情報提供を行うことは少ないことが明らかになった。周産期・新生児期の合併症だけでなく、退院後の成長・発達のリスクの高い低出生体重児の就学相談に、母子保健担当者がどのように対応し、教育機関と連携していくのが望ましいのか、関わり方の好事例を含めて、保健指導・支援に利用可能な手引き等で情報共有することが必要と考えられた。

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

ブレレビューにより、既存の長期的課題を抽出し分類した。極低出生体重児を対象とした患者実態調査は、約1000人の回答を得て、データベースの作成を進めた。医療機関フォローアップ体制の現状と問題点、自治体での支援の調査から、家族がもつ不安とその対応への課題を明らかにできた。系統的レビューと調査結果をもとに、低出生体重の中長期的なフォローアップのための診療ガイド、自治体・一次医療機関向けの手引きの作成をすすめる。

参考文献

- 1) 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.
- 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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

橋本圭司、他. 低出生体重児における日本語版 ASQ-3 の妥当性 総合リハビリテーション 2024 ;52:1223-1230.

2. 学会発表

Ochiai M. Follow-up care of the preterm infant: Current Status and Agenda in Japan. The 23rd Congress of the Federation of the Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS2024), Seoul, Korea, September 6, 2024

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 早産児・低出生体重児の成人期予後カテゴリーと対象論文数

Category	対象論文数
<Main>	
Cognitive neurological disorder	13
Psychiatric disorders	14
Lifestyle-related diseases	28
<Sub>	
Mortality and hospitalization	4
Allergies and lung-related ill health	11
Kidney disease	5
Growth and nutrition	1
Quality of life	6
Socioeconomic status	8
Others	11

表 2 患者調査の回収数

グループ名	調査時年齢	初回郵送数	有効郵送数	同意数 (率%)*	回収数 (率%)**
A(小学生)	8-10y	731	592	351 (59%)	283 (81%)
B(中学生)	12-14y	826	622	372 (60%)	286 (77%)
C(高校生)	16-18y	1069	753	390 (52%)	304 (78%)
D(成人)	22-24y	719	487	210 (45%)	174 (79%)
合計		3345	2454 (73%)	1335 (54%)	1047 (78%)

率(%)*は、有効郵送数に対する同意率

率(%)**は、同意数に対する回収率

表 3 患者実態調査:対象の出生時・新生児期の臨床背景 (2025 年 3 月 31 日調査時)

		総数		小学生(8-10y)		中学生(12-14y)		高校生(16-18y)		成人(22-24y)		p(4 群間)
総数		922		259		240		277		146		
性別	男	491	53%	134	52%	126	53%	145	52%	86	59%	0.53
	女	429	47%	125	48%	112	47%	132	48%	60	41%	
単胎・多胎	単胎	663	72%	188	73%	181	75%	195	70%	99	68%	0.001
	双胎	227	25%	68	26%	52	22%	74	27%	33	23%	
	品胎	29	3%	3	1%	5	2%	8	3%	13	9%	
出産時母体年齢		平均、SD	32.4 5.1	33.3 5.0	32.7 5.1	32.2 4.7	30.5 5.3					<0.01
在胎期間(週)		平均、SD	28.9 3.5	29.0 3.4	28.5 4.0	29.0 3.5	28.8 3.0					0.3
在胎期間<28w			389 42%	109 42%	103 43%	116 42%	61 42%					0.995

在胎期間≥28w		533	58%	150	58%	137	57%	161	58%	85	58%	
出生体重(g)	平均、SD	1010	385	995	321	989	302	1028	527	1038	276	0.48
出生体重<1000g		470	51%	127	49%	132	51%	139	54%	72	28%	0.469
出生体重≥1000g		450	49%	132	51%	106	41%	138	53%	74	29%	
人工呼吸管理	有り	659	71%	177	68%	184	77%	190	69%	108	76%	0.061
RDS	有り	501	54%	129	50%	134	57%	155	56%	83	59%	0.314
修正 36 週 CLD	有り	280	30%	89	34%	65	29%	81	30%	45	34%	0.441
PDA 結紮術	有り	45	5%	17	7%	17	7%	8	3%	3	2%	0.031
III/IV の IVH	有り	24	3%	6	2%	8	3%	7	3%	3	2%	0.837
PVL	有り	23	2%	7	3%	5	2%	6	2%	5	4%	0.787
敗血症	有り	49	5%	13	5%	15	7%	17	6%	4	3%	0.429
経静脈栄養	有り	514	56%	191	74%	148	64%	167	61%	8	6%	<0.01
壊死性腸炎	有り	13	1%	6	2%	3	1%	2	1%	2	1%	0.486
ROP 治療	有り	151	16%	51	20%	35	15%	45	16%	20	15%	0.441
先天異常	有り	55	6%	18	7%	17	7%	18	6%	2	1%	0.097
退院時気管切開	有り	10	1%	2	1%	3	1%	4	1%	1	1%	0.844
退院時 HOT	有り	55	6%	19	7%	15	6%	17	6%	4	3%	0.346
1 年以上の NICU 入院	有り	4	0%	0	0%	3	1%	1	0%	0	0%	0.137

表 4 全国の新生児医療機関の出生体重群別のフォローアップの状況とフォローアップ期間

	フォローアップ対象の出生体重グループ							
	<1000g		<1500g		<2000g		<2500g	
フォローアップの状況	n	%	n	%	n	%	n	%
概ね全例フォローアップ	161	88.0	168	91.3	131	71.2	47	25.4
一部フォローアップ	13	7.1	11	6	49	26.6	128	69.2
フォローアップしていない	9	4.9	5	2.7	4	2.2	10	5.4
回答なし	5		4		4		3	
フォローアップ期間	n	%	n	%	n*		%*	
1.5 歳以上							158	88.3
3 歳以上							105	58.7
6 歳以上	172	97.7	160	87.9			22	12.3
9 歳以上	121	68.8	89	48.9				
10 歳以上	27	15.3	12	6.59				
回答なし	12		6				9	

n*、%*は、1500g以上 2500g未満のグループでの回答

表 5 自治体での低出生体重児支援において家族から多い相談とその対応

相談の多い上位 5 項目				相談対応への苦慮の有無			
				選択率	苦慮なし	苦慮あり	無回答
3 歳頃まで	1	低体重・低身長	85%	89	53	4	37%
	2	授乳	49%	49	34	2	41%
	3	離乳食・食事	37%	36	23	5	39%
	4	親のストレス・不安	30%	22	22	7	50%
	5	言語発達	29%	14	31	5	69%

3 歳～小学生	1	言語発達	38%	89	53	4	49%
	2	療育	26%	49	34	2	61%
	3	知的発達	22%	36	23	5	62%
	4	不注意多動	19%	22	22	7	75%
	5	その他	19%	14	31	5	44%

表 6 就学(就学猶予または免除の制度等を含む)に関する情報提供

(複数回答可)	回答数	有効率
1 必ず行っている	1	1%
2 必要に応じて母子保健担当が行っている	16	9%
3 必要に応じて教育委員会の就学相談を案内している	49	29%
4 特段行っていない	60	35%
5 その他	13	8%
2 または 3、2 または 5、2 または 3 または 5	29	17%
3 または 4	1	1%
4 または 5	1	1%
回答なし	2	