

令和7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  
分担研究報告書

低出生体重児の中長期的な心身の健康リスクに関するアンブレラレビュー

研究分担者 諫山哲哉 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 診療部長  
研究分担者 竹内章人 国立病院機構岡山医療センター臨床研究部 成育医療推進室・副室長

研究要旨

早産児、低出生体重児の成人期予後を明らかにするため、2004年から約20年に出版されたシステマティックレビューを対象にアンブレラレビューを行った。最終的に80篇の論文が抽出され、早産児・低出生体重児では、神経発達、精神疾患、代謝・心血管疾患、呼吸・腎機能、社会的アウトカムに至るまで、生涯にわたる多面的な影響が認められた。一方で、一部の領域では結果の不一致もあり、さらなる長期追跡研究が必要と考えられた。

A. 研究目的

早産児、低出生体重児では小児期、思春期にかけて認知機能障害、運動機能障害や精神疾患の合併リスクが高いことが知られている<sup>1)</sup>。一方、成人期の長期予後を包括的に評価されたエビデンスは限られている。今回我々は、認知障害、神経障害の合併、精神疾患、生活習慣病など、成人期の医学的問題において、早産児や低出生体重児が正期児よりもリスクが高いのかどうかを明らかにするために本研究を行った。

B. 研究方法

本研究で扱う長期予後は認知機能から生活習慣病の合併まで非常に幅広い分野にわたる。そのため、単一アウトカムを対象にした通常のシステマティックレビューではなく、長期予後に関連する既存のシステマティックレビュー及びメタアナリシスを分析単位として、長期予後全体のエビデンスを系統的に検索、評価、統合するアンブレラレビュー<sup>2)</sup>の手法を用いた。5つの英語データベース(MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、Cochrane Library、CINAHL)と1つの日本語データベース(医中誌 web)を検索対象とし、2004年から2024

年1月までに出版された、早産児、低出生体重児の成人期の長期予後に関するシステマティックレビューを検索した(PROSPERO CRD42024531793)。長期予後は認知神経障害(認知機能、脳性麻痺、てんかんなどを含む)、精神疾患(うつ、不安障害、双極性障害、注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症などを含む)、生活習慣病(糖尿病、メタボリック症候群、高脂血症、肥満、心血管疾患などを含む)、アレルギー性疾患と呼吸器(呼吸機能、慢性閉塞性肺疾患、喘息などを含む)、腎疾患、死亡率と入院、quality of life(QOL)、社会経済的状況、その他に分類した。

研究は、和田友香(国立成育医療研究センター)、須藤茉衣子(国立成育医療研究センター)、渡邊正彦(国立成育医療研究センター)の協力の下で実施した。また本研究のスクリーニング作業には平野慎也(大阪母子センター)、木本裕香(大阪母子センター)、落合正行(九州大学)、井上普介(九州大学)、中野有也(昭和大学)、鈴木由芽(自治医科大学)の協力を得た。

### C. 研究結果

文献検索では 4070 篇の文献が抽出された。これらに対する論文タイトルと抄録での一次スクリーニングでは 220 篇が残り、さらにフルテキストスクリーニングで 80 篇が解析対象に該当した。

解析の結果のまとめを表 1 に示した。

精神疾患に関して早産児・低出生体重児では認知機能、IQ が低いと報告されていた。また、早産児ではてんかんの発症リスクが高かった。精神疾患に関しては、早産児はうつ・不安障害のリスクが高くなるという報告と差がないとする報告があった。注意欠如多動症は早産児・極低出生体重児でリスクが高くなる一方、自閉スペクトラム症については差がないと報告されていた。

生活習慣病に関しては多くの文献で 2 型糖尿病のリスクが高く、インスリン抵抗性が高い(またはインスリン感受性が低い)という結果であった。また、メタボリック症候群のリスクが高いという報告もあったが、肥満に関してはリスクがなかったという報告が多かった。低出生体重児や早産児は高血圧のリスクが高かったが、虚血性心疾患・冠動脈疾患についてはリスクが高いという報告と差がないという報告があった。

死亡率に関しては早産でリスクが上昇し、超早産ではさらに高いリスクであった。年齢層によって死亡率に寄与する疾患群は異なっていた。また、Late preterm 児で中枢神経系疾患及び精神疾患又は精神障害による入院が多かったという報告もあった。

アレルギー性疾患と呼吸器については早産児・低出生体重児は呼吸機能が低下し、慢性閉塞性肺疾患のリスクも高くなるという結果であった。また低出生体重児で喘息のリスクが高くなると報告されていた。腎疾患については早産児・低出生体重児で GFR が低下し、慢性腎疾患のリスクも高いという結果であった。

QOL に関しては極低出生体重児で QOL が低いという報告と、極低出生体重児あるいは早産児でも QOL に差はないという報告があった。社会経済的状況に関しては、早産児・低出生体重児

で教育到達度が低い、教育年齢が短い、収入が低い、就業率が低い、職業上の地位が低いなどの報告があった。

### D. 考察

早産児・低出生体重児、その中でも特に在胎期間のより短い早産児や・極低出生体重児では、成人期までの長期間にわたって、認知機能の問題、てんかんの合併、精神疾患の合併、生活習慣病の合併、呼吸機能の低下、慢性閉塞性肺疾患や喘息の合併、腎機能の低下、慢性腎疾患の合併、社会経済的状況での不利などのリスクが高いことが示された。一方で、様々な困難を抱えるリスクが高いながらも QOL には大きな差がない可能性もあり、これは周産期から始まる、児や家族への医療機関、行政、福祉機関、教育機関などの継続した関わりが、家族の児への眼差しや本人の自己肯定感に良い影響を及ぼしているのかもしれない。現在、多くの周産期母子医療センターでは在胎期間 32 週未満の極早産児、極低出生体重児を学齢期までフォローアップしているが、より長期のフォローアップと成人期医療への橋渡しをするためのシステム構築が望まれる。また、長期フォローアップ対象外となっているその他の早産児、低出生体重児に関しても、長期的な問題のリスクについて広く啓蒙を行うとともに、家族や本人がそれらの問題に直面した時に相談できる窓口を作っていく必要もあると考えられる。

### E. 結論

本研究でのアンブレラレビューにより、早産児・低出生体重児は成人期でも神経、精神、内分泌、循環器、呼吸器、腎、社会経済的状況など様々な領域における問題を抱えるリスクが高いことが示された。よりリスクの高い集団に対する長期フォローアップと成人期医療への橋渡しの仕組みを作っていくとともに、早産児・低出生体重児の医療に関わる者に対してこれらの情報を啓蒙していく必要がある。

## 参考文献

- 1) Jamaluddine Z, Sharara E, Helou V, 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) Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015;13:132-40.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 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

表 1 早産児、低出生体重児の成人期の長期予後に関するアンブレラレビューのまとめ

| 主要結果             |                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 神経・認知機能          | 早産児・低出生体重児では、認知機能、IQ、身体活動はいずれも低下する傾向が多く報告で示されている。極低出生体重児を対象とした縦断研究では、注意、処理速度、実行機能、記憶などの低下が成人期まで持続することが報告されている。脳性麻痺は限られた研究ながらリスク上昇が示唆され、てんかんは早産児で約 2 倍のリスク増加が認められる。神経画像における研究では、白質・灰白質容積の減少が一貫して報告されている。さらに、学業成績や教育達成度の低下も示されている。 |
| 精神疾患             | 成人期における精神疾患については、うつ病、不安障害、ADHD のリスク上昇を示す報告が多いが、一部では関連を認めない結果もある。双極性障害や自殺リスクについても増加が示唆されている。極低出生体重児では内在化問題(不安・抑うつ・回避傾向)が多い一方、外在化問題は少ない傾向がある。ASD については一定の結論は得られていない。                                                               |
| 生活習慣病:<br>内分泌・代謝 | 低出生体重児では 2 型糖尿病リスクの上昇が複数のメタ解析で示されており、インスリン抵抗性の増加も報告されている。一方、BMI や肥満との関連は一定しない。メタボリックシンドロームについては一部でリスク上昇が示唆されるが結果は不一致である。                                                                                                         |
| 生活習慣病:<br>心血管    | 高血圧および血圧上昇は一貫して報告されている。心血管疾患についてはリスク上昇を示す報告と差がないとする報告が混在している。                                                                                                                                                                    |
| 副次的結果            |                                                                                                                                                                                                                                  |
| 死亡・入院            | 早産児では成人期まで死亡リスクが上昇し、特に内分泌、心血管、呼吸器疾患との関連が示されている。入院については、神経・精神疾患関連の増加が報告されている。                                                                                                                                                     |
| 呼吸器              | 呼吸機能は一貫して低下し、肺活量や 1 秒率の低下、気道閉塞の増加が報告されている。COPD や喘息のリスク上昇も示唆されている。                                                                                                                                                                |
| 腎機能              | 早産児・低出生体重児では GFR 低下および CKD リスク上昇が複数の研究で示されている。                                                                                                                                                                                   |
| QOL              | QOL については結果が分かれているが、客観的指標では低下を示す報告がある一方、主観的 QOL は差がない場合も多い                                                                                                                                                                       |
| 社会経済的アウトカム       | 教育到達度、収入、就業状況はいずれも正期産児と比較して低い傾向が報告されている。また、対人関係や自立生活の達成も低い可能性がある。                                                                                                                                                                |
| その他              | 婦人科疾患(子宮内膜症など)のリスク上昇、脳構造異常の持続、骨密度低下などが報告されている。                                                                                                                                                                                   |