

(2) レクチャーシリーズ(2)；他科領域の専門家に聞く

2) 低出生体重児の長期予後

東京女子医科大学
母子総合医療センター助教授
三科 潤

座長：岡山大学教授
平松 祐司

はじめに

近年の新生児・周産期医療の進歩により、低出生体重児の死亡率は激減し¹⁾、わが国の新生児死亡率、乳児死亡率は先進国の中でも最低を維持している。一方、より未熟な児や重症例の生存が増加したことにより、神経学的障害合併頻度の改善はみられず²⁾³⁾、在宅医療など退院後の支援が必要な例も増加している。また、低出生体重児では主要神経学的障害を合併しない児であっても、学童期に行動障害や学習障害などの頻度が高いことは従来から指摘されている⁴⁾⁵⁾。また近年、子宮内発育遅延(IUGR)児では、成人病発症のリスクが高いことなどが示され⁶⁾、退院後の継続した支援や長期予後の追跡が重要である。

1. 低出生体重児の生命予後

日本小児科学会新生児委員会によって、全国の新生児医療施設を対象に、5年ごとに調査が行われ、低出生体重児の新生児死亡率が示されている¹⁾。早産児の呼吸障害への人工換気療法が本邦に導入された1970年代後半以降、人工肺サーファクタント補充療法や各種モニタリングの導入をはじめとする新生児医療の進歩、妊娠・分娩管理の改善、周産期医療の地域化など周産期医療体制の整備が進んだことにより、低出生体重児の生存率は著しく改善した。1,000グラム以上の極低出生体重児の新生児死亡率は1980年の20.7%から2000年には3.8%に、500グラム以上の超低出生体重児の新生児死亡率は55.3%から15.2%にまで低下した。さらに、500グラム未満児においても1985年の91.2%から、2000年は62.7%に減少した(表1)¹⁾。

2. 主要神経学的障害の合併

脳性麻痺、精神遅滞、視力障害、および聴力障害が主要神経学的障害とされる。超低出生体重児の生存率の改善に伴う、障害の増加が危惧されている。本邦における超低出生体重児の予後研究としては中村らによる全国調査結果がある^{2)7)~9)}。日本小児科学会新生児委員会調査で把握された超低出生体重児を対象とし、1990年出生児の3歳、6歳および小学3年、1995年出生児の3歳および6歳、2000年出生児の3歳の予後が調査されている^{2)7)~9)}(表2, 3)。全国主要新生児医療機関193施設で1990年に出生し、生存退院し

Long-term Outcome of Very Low Birth Infant

Jun MISHINA

Maternal & Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

Key words: VLBW・ELBW・Outcome・Follow-up

(表1) 出生体重別新生児死亡の年次推移(文献1より)

年	施設数	< 500g			500 ~ 1,000g			1,000 ~ 1,500g		
		入院数	死亡	死亡率 (%)	入院数	死亡	死亡率 (%)	入院数	死亡	死亡率 (%)
1980	528				1,102	609	55.3	3,319	686	20.7
1985	648	57	52	91.2	1,846	761	41.2	4,180	185	11.6
1990	511	50	41	82.0	2,000	538	26.9	3,786	262	6.9
1995	561	132	93	70.5	2,287	498	21.8	4,355	216	5.0
2000	739	153	96	62.7	2,638	400	15.2	5,036	192	3.8

(表2) 本邦における1990年出生の超低出生体重児の3歳, 6歳, 小学3年時の予後(文献6-8より)

年齢	3歳	6歳	小学3年生
施設数	193	137	68
症例数	853	548 (64%)	257 (30%)
脳性麻痺 (CP)	13.1%	13.5%	14.5%
知的障害 (MR)	13.4%	17.5%	16.4%
境界知能 (borderline MR)	9.6%	18.2%	17.5%
視覚障害			
両眼失明	2.2%	2.2%	3.7%
片眼失明	0.6%	0.9%	1.6%
弱視	5.5%	12.6%	11.1%
斜視		11.1%	5.3%
眼鏡使用			35.7%
聴覚障害 (重度)	1.6%	2.0%	2.0%
てんかん	4.2%	5.8%	9.8%
注意欠陥 / 多動性障害	—	3.3%	4.3%
反復性呼吸器感染	10.9%	4.0%	0.0%
喘息	9.1%	7.8%	8.8%
在宅酸素療法	3.8%	0	0

た超低出生体重児1,115例を対象とした。3歳(193施設, 853例), 6歳(137施設, 548例), 小学3年時(68施設, 257例)の予後を表2に示す。脳性麻痺は3歳以降, 頻度は変わらず, 13から14%であった。知的障害は3歳では13.4%であったが6歳で17.5%, 小学3年で16.4%と増加した。境界知能も同様に, 3歳では9.6%であったが6歳で18.2%, 小学3年で17.5%と増加した。6歳, 小学3年では3歳における予後調査と比較して, CPや視力障害(失明), 聴覚障害の頻度は変わらなかったが, 知的障害および境界知能例や弱視・斜視などの障害は, 3歳では把握されなかったものが明らかになり, 神経学的予後を把握するには少なくとも6年間の追跡が必要であることが示された。てん

(表3) 本邦における超低出生体重児の3歳時の予後
(文献2より)

出生年	1990	1995	2000
症例数	853	757	790
総合発達評価			
境界	10.9%	14.9%	18.2%
異常	14.1%	14.9%	19.6%
脳性麻痺	12.0%	14.3%	16.3%
視覚障害			
両眼失明	2.2%	1.2%	0.6%
片眼失明	0.6%	0.7%	0.0%
弱視	5.5%	5.0%	6.1%
聴力障害	2.2%	2.1%	2.4%
てんかん	4.3%	3.8%	3.7%
反復性呼吸障害	11.1%	8.1%	4.4%
喘息	8.0%	9.2%	7.2%
在宅酸素療法	3.6%	3.7%	5.1%

かん合併は年齢の増加と共に増加した。一方、反復性呼吸器感染による入院や在宅酸素療法の必要な例は年齢の増加と共に減少した。

1990年、1995年、2000年出生児の3歳の予後と比較すると(表3)、総合発達評価による異常および境界判定例が増加している。障害の内容では、脳性麻痺が増加したが、失明は減少している。反復性呼吸器感染による入院例が減少している一方、在宅酸素療法例が2000年出生例でやや増加した。これらの変化は、より未熟で体重が少ない例の生存が増加した結果と考えられる。

3. 知能発達

低出生体重児の認知能力に関する研究の結果では、学齢に達した超低出生体重児のIQの平均値は正常産児に比してやや低いとするものが多い。自験例の、障害を合併していない6歳児の知能検査の結果においても、IQの平均値は出生体重1,000g未満児100.4±15.2、出生体重1,000～1,499g児109.1±13.7、出生体重2,500g以上児118.7±8.7と、出生体重が少ないほど、IQの平均値は低かった。また、超早産児や超低出生体重児の中でも特に体重の少ない児は、遅滞(IQ70未満)、境界知能(IQ70以上、85未満)例の頻度が高く、正常知能(IQ85以上)例が約半数以上となるのは、在胎26週以上、出生体重600g以上であった¹⁰⁾。

4. 身体発育

本邦の極低出生体重児の身体発育は、厚生省心身障害研究による調査結果に基づいて、板橋らにより作成された、出生体重群別の極低出生体重児発育曲線があり¹¹⁾、1981年から1987年出生例のNICU退院後、5歳までの頭囲、10歳までの体重、身長が示されている。出生体重750g未満児の10歳の身長・体重の平均値は日本人小児の標準身長・体重

の-1SD未満, -2SD以上であった。

5. 運動能力

自験例の、運動能力の測定結果では、極低出生体重児では、微細運動を苦手とする児が多い。

6. 学齢期の予後

超低出生体重児は障害合併頻度が高いため、特殊教育を必要とする頻度は高い。本邦の調査では、約10%が特殊教育を受けている⁸⁾⁹⁾。明らかな神経学的障害を持たない児でも入学後に、学習障害や注意欠陥多動性障害(ADHD)などの軽度発達障害の頻度が高いことなどが指摘されてきた。

学習障害(LD)の頻度は一般の小学生の中では約15%とされ、男児が多いことが知られているが、低出生体重児では、神経学的障害を認めない場合でも、学習障害(LD)や行動障害のリスクが高く、入学後に学習上および行動上の問題を生じる頻度が高い。極低出生体重児の約半数が学習障害のリスクを持ち、言語能力、読書力、書字、算数、注意集中、運動のすべての分野で対照群に劣ることが報告されている。また、精神発達が正常な学童期の超低出生体重児のうち、学習行動上にも影響する注意欠陥多動性障害(ADHD)も、一般の学童より高頻度である。

厚生科学研究によるわが国の超低出生体重児追跡調査の1990年出生児の9歳時の調査結果では、算数と体育が苦手な子どもが多かったが、社会生活能力を示す社会生活指数(SQ)約80%が85以上で、社会適応は良好であった⁹⁾。

7. 成人期の予後

米国の Hack et al.¹²⁾による、成人期の予後の報告では、極低出生体重児の WAIS-R による IQ は87で対照群の92に比して低値であり、IQ85以上の例の割合も少なかった。IQ およびアチーブメントテストの結果の対照群との差は、男性で大きかった。極低出生体重児で高校を卒業できたのは74%で、対照群の83%に比して少なく、学年を反復したものが多かった。高校以上の教育に関しては、女性は高校以上の教育を受けているものは51%、4年生の大学に進学したのは33%で、対照群との差はなかったが、男性では高校以上の教育を受けているものは30%、4年生の大学に進学したのは16%で、対照群の各々53%、44%に比して少なかった。この教育状況の差は、知的障害があるものを除いても変わらなかった。しかし、アルコール、マリファナ使用、犯罪歴、性行動、妊娠などの経験は極低出生体重児の方が少なかった。低身長(3パーセントイル未満)がVLBWの10%にみられたのに対し、対照群では5%であった。

8. IUGR(Intra Uterine Growth Restriction)児の予後

IUGR 児の予後は、IUGRの原因と影響を受けた妊娠時期により異なる点が多いが、IUGR 児に共通する予後としては、同在胎週の児と比較して、身体発育は不良であり、神経学的障害合併の頻度が高いことが報告されており、特に、頭部発育が遅延した場合には、高頻度に神経学的障害が認められている。

また、近年、IUGR 児には、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧、虚血性心疾患など生活習慣病発症のリスクが高いことが指摘されており⁶⁾¹³⁾、生後の急速な体重増加もそのリスクを高めるとされる。

9. ハイリスク児のフォローアップと早期支援

ハイリスク児のフォローアップは、NICU から退院した児の発育・発達を支援することが主要な目的であるが、フォローアップの結果を新生児医療にフィードバックすることも新生児医療の進歩のうえで重要である。ハイリスク児は神経学的合併症の頻度が高く、その早期発見・早期支援はフォローアップの重要な課題である。また、神経学的合併症のない児であっても、出生体重の少ない児では、身体発育、精神運動発達は正期産児とは異なり、両親の不安も大きい。一人一人の発育・発達を見守り、適切な支援をすることが必要である。また、神経学的障害を認めない場合においても、学童期における学習障害や行動障害などの問題が発生する頻度が正期産児に比して高い事が示されている。更には、IUGR児の metabolic syndrome 発症のリスクが近年、問題になっており、成人期までの長期間にわたるフォローアップの重要性が示されている。

また、退院後のハイリスク児に対して、発達支援を目的に、自治体や病院単位での、Early Intervention(早期支援)が実施されている。

《参考文献》

1. 日本小児科学会新生児委員会新生児医療調査小委員会(堀内 勤, 猪谷泰史, 大野 勉 他). わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状(2001年1月)と新生児期死亡率(2000年1~12月). 日児誌 2002; 106: 603—613
2. 上谷良行, 藤村正哲. 2000年出生の超低出生体重児3歳時予後の全国調査結果. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業). アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者 藤村正哲)平成17年度報告書 2006; 119—129
3. Wilson-Costero D, Friedman H, Minich N, et al. Improved Survival Rates With Increased neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s. Pediatrics 2005; 115: 997—1003
4. Klebanov PK, Brooks-Gunn J and McCormick MC. Classroom behavior of very low birth weight elementary school children. Pediatrics 1994; 94: 700—708
5. Saigal S, Hault LA, Steiner D, et al. School difficulty at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. Pediatrics 2000; 105: 325—331
6. Barker DJP, ed. Fetal and infant origins of adult disease. London: BMJ publishing, 1992
7. 中村 肇, 上谷良行, 小田良彦, 他. 超低出生体重児3歳時予後に関する全国調査成績. 日児誌 1995; 99: 1266—1274
8. 中村 肇, 上谷良行, 芳本誠司, 他. 超低出生体重児6歳時予後に関する全国調査成績. 日児誌 1999; 103: 998—1006
9. 中村 肇, 上谷良行. 1990年度出生の超低出生体重児9歳時予後の全国調査集計結果 平成11年度厚生科学研究報告書(主任研究者 中村 肇) 2000; 2: 97—101
10. 三科 潤. 長期予後から見た成育限界—発達面から—. 小児科 2005; 46: 2101—2105
11. 小川雄之亮, 板橋家頭夫, 他. 極低出生体重児発育曲線. 大阪: メディカ出版, 1996
12. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al. Outcome in young adulthood for very-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2002; 346: 149—157
13. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the Past: Evolution, Development and Patterns of Disease. SCIENCE 2004; 305: 1733—1736