



Association of perinatal factors with neurodevelopmental referrals in a population-based cohort study in Japan

京野, 由紀

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8970号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492479>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Association of perinatal factors with neurodevelopmental referrals in a population-based cohort study in Japan

日本の集団ベースコホート研究における周産期因子と神経学的発達予後の関連

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授 野津 寛大)

京野 由紀

はじめに

日本では、生後4ヵ月、1歳半、3歳児健診が全国で実施されており、受診率は生後4ヶ月で94%、1歳半で95.2%、3歳で94.5%と高い受診率を維持している。健診の内容は、身体計測、運動・神経発達段階の評価、希少疾患の発見、育児に関する親の不安の把握などである。中でも、神経発達異常の早期発見は、3歳児健診の重要な目的の一つである。というのも、3歳児健診では、子どもの発達の個人差が比較的顕著であり、保健・療育支援の有無がその後の成長に影響を与えるからである。

認知特性や行動特性などの神経学的異常を特徴とする神経発達障害は、多くの場合生涯にわたる疾患であるが、その原因や病態生理はまだ完全には解明されていない。遺伝因子と環境因子の相互作用によって認知・行動特性に差異が生じることは広く知られているが、神経発達障害は早期から発症するという点で、環境因子に対する関心が高まっている。

その環境因子には、母親の栄養状態、病気、感情、ストレス、内服薬などの出生前環境と、分娩方法、出生直後の酸素投与、養育者の精神状態などの出生時の環境が含まれる。これらの要因の中には、社会的支援によって変えられるものもあれば変えることが難しいものもある。

ヨーロッパでは数多くの出生コホート研究が行われているが、日本では妊娠初期のデータを用いた研究は非常に限られており、一般集団のデータベースを用いて、発達障害診断前のスクリーニング段階の3歳児における神経発達障害の周産期因子を検討した報告はない。神戸市の母子保健事業では、妊娠届出書の提出時に胎児一人一人に固有の番号が付与され、この番号で3歳児までの健診結果を追跡することができる仕組みが成り立っている。そこで、この集団ベースの研究では、小児の3歳時の神経発達予後に関する周産期の危険因子を縦断的に調査することを目的とした。

方法

研究デザイン

本研究は、神戸市における妊娠届出書と新生児訪問および3歳児健診での子どもの記録を用いた、後方視的縦断的集団ベースのコホート研究である。妊娠届出書、新生児訪問記録、3歳児健診記録はマークシートで記入され、記入された情報は匿名化された電子情報として神戸市のデータベースに自動的に保存された。本研究は、神戸大学大学院医学研究科において、神戸市倫理委員会（承認番号：201915）の承認を得て、神戸市データベースにアクセスして実施した。研究計画書は神戸市倫理審査委員会の承認を得た。

研究対象

神戸市内で出生し、妊娠届出書、新生児訪問指導票、3歳児健診票による神経発達評価のデータがある子どもを対象とした。まず、2014年4月1日から2016年3月31日までに神戸市で妊娠届を提出した母親から生まれた子どもを特定した。新生児訪問指導を受けたが、新

生児訪問時に得られた母体情報および新生児情報の記録がない児は除外した。同様に、3 歳児健診を受けたが 3 歳児での発達予後の記録がない子どもも除外した。

周産期因子と 3 歳児健診における神経発達予後

妊娠中の気持ち、妊娠前の喫煙、妊娠中に同居していた家族の喫煙、妊娠前の飲酒、妊娠中の社会的支援、治療中の病気がある、身体的・経済的な不安、精神科受診歴、出産後の社会的支援、出産時に母親の実家に里帰りについて、妊娠届出票から情報を得た。また、出生児の情報として、出生体重、妊娠週数、性別、帝王切開分娩、吸引分娩、臍帯巻絡、無呼吸、黄疸治療のための輸血、痙攣、保育器の使用、酸素の使用、母親の情報として妊娠高血圧症、妊娠中の貧血、切迫流産、EPDS について、新生児訪問指導票から情報と得た。得られた 25 個の周産期因子すべてを潜在的因子として用いた。各項目は質問票形式で収集され、保健師も当日にその情報を確認した。

本研究の結果は、3 歳児健診における神経発達予後である。3 歳児健康診査票における(a)異常なし、(b)要指導、(c)要再検、(d)要観察、(e)病院での要精密検査、(f)要治療、(g)治療中の 7 項目に基づき、研修を受けた小児科医と保健師が診察後、評価した。このうち、(a)に該当する小児を正常群、(a)以外に該当する小児を異常群とした。

統計分析

2 群の比較にはフィッシャーの正確検定を用いた。多変量ロジスティック回帰分析を行い、3 歳児における神経発達予後と関連する周産期因子を調べた。この解析では、25 個の周産期因子をすべて変数に含めた。すべての共変量は、 p 値 <0.01 を統計的に有意とみなした。統計解析は SPSS (version 23.0; IBM Corp.) を用いて行った。

結果

2014 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日の間に、神戸市で母親が妊娠届出を提出した子どもは 19,732 人であった。そのうち、新生児訪問を受けたが記録がない子ども ($n=245$)、3 歳児健診で神経発達予後が評価されなかった子ども ($n=2,981$) を除外し、16,506 人を本研究の対象とした。

3 歳児健診時の神経発達予後については、正常群 15,223 人、異常群 1,283 人であった。25 個の周産期因子のうち、単変量解析では、妊娠中の社会的支援、治療中の疾患、身体的・経済的不安、精神科受診歴、出産後の社会的支援、母体の妊娠高血圧症候群、切迫流産、エジンバラ産後うつ尺度 (EPDS) スコア、乳児の性別、出生体重、妊娠週数、帝王切開分娩、無呼吸、保育器の使用、酸素の使用で有意差が認められた。

多変量ロジスティック回帰分析により、3 歳児健診時の神経発達予後の関連因子を検討したところ、妊娠中の社会的支援、精神科受診歴、出産後の社会的支援、EPDS スコア、乳児の性別、帝王切開分娩に有意な関連が認められた。多重共線性は認めなかった (いずれも 1.8

未満)。

考察

この大規模コホート研究により、3 歳児における神経発達予後は、出生児の性別、帝王切開、妊娠前または妊娠中の精神科受診歴、EPDS スコア、妊娠中の社会的支援、出産後の社会的支援と関連していることが示された。このうち、妊娠中の社会的支援と出産後の支援は、3 歳児の神経発達予後に関連する新規因子であった。3 歳児における神経発達予後に関連するこれら 6 因子について、既存の文献と比較しながら考察した。

性差 (男性)

注意欠陥・多動性障害、自閉症スペクトラム障害、学習障害などの神経発達障害に関する有病率調査は数多くあり、その結果は一貫して男性の有病率が高いことを示している。神経発達障害の病因には、性特異的な生物学的因子が関与している。男性性関与のメカニズムとして考えられるのは、遺伝的リスク変異、性ホルモン、神経発達障害に対する性特異的脆弱性の観察パターンなどである。

帝王切開

過去の研究では帝王切開と神経発達障害との関連が示唆されていたが、2021 年に行われたスウェーデンの大規模コホート研究では、帝王切開と神経発達異常との関連はないと報告されている。これは、帝王切開を選択した理由、帝王切開が緊急か予定か、局所麻酔か全身麻酔かなど、子どもの神経発達障害に影響を及ぼすと予想される多くの交絡因子があることも一因かもしれない。

妊娠前または妊娠中の母親の精神科受診歴と EPDS スコア

産後うつは、子どもの認知や行動の発達に影響を及ぼす可能性がある。日本では、妊娠 20 週時の精神不安定と精神疾患の治療歴が産後うつ病の危険因子であるとの報告がある。本研究では、妊娠中の母親の精神状態と産後うつ病のリスクとの関連は検討されていないが、妊娠中の精神的不安定が母親の産後うつ病を介して児の神経発達に影響を及ぼしている可能性がある。さらに、先行研究では妊娠 20 週で精神状態を評価していたが、本研究では妊娠届出用紙を用いた。妊娠の届出は通常妊娠 20 週より早く行われるため、妊娠初期の精神状態の影響は本研究の新規な知見である。

妊娠中の社会的支援と出産後の社会的支援

妊娠中の社会的支援の欠如と出産後の社会的支援を、妊娠初期の母親の孤独と定義した。一般集団において、妊娠初期の母親の孤独が子どもの発達に及ぼす影響を調査した研究はなく、妊娠中の母親の孤独に焦点を当てた報告は限られている。なぜこの 2 つの因子が 3 歳

児の神経学的発達予後に関係するのかは不明であるが、過去には妊娠中および産後の孤独感と産後の不安、抑うつ、自己効力感の低さ、ストレスとの関連が報告されており、産後の不安、抑うつ、ストレスと子どもの神経学的発達障害との関連も報告されている。しかし、妊娠初期の母親の孤独感と 3 歳時の神経発達予後との関係を明らかにしたのは、本研究が初めてである。我々の結果の重要性は、妊娠初期における母親の孤独感を特定する必要性を解明したことにある。妊娠初期に支援を必要とする妊婦に社会的支援を提供し、それによって孤独感を緩和することは、新生児の神経発達予後を改善する可能性があると言える。

この研究の長所は、神戸市のほぼすべての妊婦と新生児を対象とした大規模な縦断的デザインにある。本研究は、3 歳児の神経学的発達予後に影響を及ぼす周産期因子を明らかにした日本初の包括的分析であり、妊娠初期の母親の孤独が子どもの神経学的発達予後と関連することを示した一般集団における最初の報告である。

この研究の Limitation は、第一に、妊娠届出票の情報はすべて母親の自己申告に基づくものであったことだ。第二に、この研究で定義された神経発達に関する異常は、実際の発達障害の診断とは直接関係がないことだ。最後に、母親の年齢、経済状態、両親の学歴が含まれていなかったが、これらは子どもの神経学的発達に影響を与える可能性のある、潜在的に残存する交絡因子が存在したことだ。

結論

乳児の性別（男）、帝王切開、妊娠前または妊娠中の精神科受診歴、EPDS スコア ≥ 9 、妊娠中の社会的支援の欠如、出産後の社会的支援の欠如の 6 つの周産期因子が、日本人の一般集団における 3 歳児の神経発達予後と有意に関連していることが判明した。本研究で得られた知見は、妊婦や母親に適切な支援を提供し、子どもの神経発達予後を改善する一助となることが期待される。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3397 号	氏 名	京野 由紀
論文題目 Title of Dissertation	Association of perinatal factors with neurodevelopmental referrals in a population-based cohort study in Japan 日本の集団ベースコホート研究における周産期因子と神経学的発達予後の関連		
審査委員 Examiner	主 査 篠原 正和 Chief Examiner 副 査 菱本 明豊 Vice-examiner 副 査 加々 雅 一 Vice-examiner		

（要旨は1, 000字～2, 000字程度）

【背景・目的】

日本では、生後4ヵ月、1歳半、3歳児健診が全国で実施されており、受診率は生後4ヶ月で94%、1歳半で95.2%、3歳で94.5%と高い受診率を維持している。健診の内容は、身体計測、運動・神経発達段階の評価、希少疾患の発見、育児に関する親の不安の把握などである。中でも、神経発達異常の早期発見は、3歳児健診の重要な目的の一つである。というのも、3歳児健診では、子どもの発達の個人差が比較的顕著であり、保健・療育支援の有無がその後の成長に影響を与えるからである。認知特性や行動特性などの神経学的異常を特徴とする神経発達障害は、多くの場合生涯にわたる疾患であるが、その原因や病態生理はまだ完全には解明されていない。遺伝因子と環境因子の相互作用によって認知・行動特性に差異が生じることは広く知られているが、神経発達障害は早期から発症するという点で、環境因子に対する関心が高まっている。その環境因子には、母親の栄養状態、病気、感情、ストレス、内服薬などの出生前環境と、分娩方法、出生直後の酸素投与、養育者の精神状態などの出生時の環境が含まれる。これらの要因の中には、社会的支援によって変えられるものもあれば変えることが難しいものもある。ヨーロッパでは数多くの出生コホート研究が行われているが、日本では妊娠初期のデータを用いた研究は非常に限られており、一般集団のデータベースを用いて、発達障害診断前のスクリーニング段階の3歳児における神経発達障害の周産期因子を検討した報告はない。

神戸市の母子保健事業では、妊娠届出書の提出時に胎児一人一人に固有の番号が付与され、この番号で3歳児までの健診結果を追跡することができる仕組みが成り立っている。そこで、この集団ベースの研究では、小児の3歳時の神経発達予後に関する周産期の危険因子を縦断的に調査することを目的とした。

【方法・結果】

神戸市内で出生し、妊娠届出書、新生児訪問指導票、3歳児健診票による神経発達評価のデータがある子どもを対象とした。まず、2014年4月1日から2016年3月31日までに神戸市で妊娠届を提出した母親から生まれた子どもを特定した。新生児訪問指導を受けたが、新生児訪問時に得られた母体情報および新生児情報の記録がない児は除外した。同様に、3歳児健診を受けたが3歳児での発達予後の記録がない子どもも除外した。

妊娠中の気持ち、妊娠前の喫煙、妊娠中に同居していた家族の喫煙、妊娠前の飲酒、妊娠中の社会的支援、治療中の病気がある、身体的・経済的な不安、精神科受診歴、出産後の社会的支援、出産時に母親の実家に里帰りについて、妊娠届出票から情報を得た。また、出生児の情報として、出生体重、妊娠週数、性別、帝王切開分娩、吸引分娩、臍帯巻絡、無呼吸、黄疸治療のための輸血、痙攣、保育器の使用、酸素の使用、母親の情報として妊娠高血圧症、妊娠中の貧血、切迫流産、EPDSについて、新生児訪問指導票から情報と得た。得られた25個の周産期因子すべてを潜在的因子として用いた。各項目は質問票形式で収集され、保健師も当日にその情報を確認した。

本研究の結果は、3歳児健診における神経発達予後である。3歳児健康診査票における(a)異常なし、(b)要指導、(c)要再検、(d)要観察、(e)病院での要精密検査、(f)要治療、(g)治療中の7項目に基づき、研修を受けた小児科医と保健師が診察後、評価した。このうち、(a)に該当する小児を正常群、(a)以外に該当する小児を異常群とした。

2014年4月1日から2016年3月31日の間に、神戸市で母親が妊娠届出を提出した子どもは19,732人であった。そのうち、新生児訪問を受けたが記録がない子ども（n=245）、3歳児健診で神経発達予後が評価されなかった子ども（n=2,981）を除外し、16,506人を本研究の対象とした。

3歳児健診時の神経発達予後については、正常群15,223人、異常群1,283人であった。25個の周産期因子のうち、単変量解析では、妊娠中の社会的支援、治療中の疾患、身体的・経済的不安、精神科受診歴、出産後の社会的支援、母体の妊娠高血圧症候群、切迫流産、エジンバラ産後うつ尺度（EPDS）スコア、乳児の性別、出生体重、妊娠週数、帝王切開分娩、無呼吸、保育器の使用、酸素の使用で有意差が認められた。

多変量ロジスティック回帰分析により、3歳児健診時の神経発達予後の関連因子を検討したところ、妊娠中の社会的支援、精神科受診歴、出産後の社会的支援、EPDSスコア、乳児の性別、帝王切開分娩に有意な関連が認められた。多重共線性は認めなかった（いずれも1.8未満）。

【考察】

この大規模コホート研究により、3歳児における神経発達予後は、出生児の性別、帝王切開、妊娠前または妊娠中の精神科受診歴、EPDSスコア、妊娠中の社会的支援、出産後の社会的支援と関連していることが示された。このうち、妊娠中の社会的支援と出産後の支援は、3歳児の神経発達予後に関連する新規因子であった。

妊娠中の社会的支援の欠如と出産後の社会的支援を、妊娠初期の母親の孤独と定義した。一般集団において、妊娠初期の母親の孤独が子どもの発達に及ぼす影響を調査した研究はなく、妊娠中の母親の孤独に焦点を当てた報告は限られている。なぜこの2つの因子が3歳児の神経学的発達予後に関係するのかは不明であるが、過去には妊娠中および産後の孤独感と産後の不安、抑うつ、自己効力感の低さ、ストレスとの関連が報告されており、産後の不安、抑うつ、ストレスと子どもの神経学的発達障害との関連も報告されている。しかし、妊娠初期の母親の孤独感と3歳時の神経発達予後との関係を明らかにしたのは、本研究が初めてである。我々の結果の重要性は、妊娠初期における母親の孤独感を特定する必要性を解明したことにある。妊娠初期に支援を必要とする妊婦に社会的支援を提供し、それによって孤独感を緩和することは、新生児の神経発達予後を改善する可能性があると言える。

本研究は、わが国における3歳児の神経学的発達予後に影響を及ぼす周産期因子について研究したものであるが、従来ほとんど研究されていなかった妊娠中・出産後の社会的支援の欠如について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。