



Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age

Kato, Takeshi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6685号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006685>

※ 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

Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age

超早産 Small-for-gestational age 児は修正 3 歳時の運動発達遅延の
リスクがある

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教員： 飯島 一誠 教授)

加藤 威

【背景】

近年の周産期医療の進歩により、出生体重 1500g 未満の極低出生体重児 (VLBW) で出生した Severe small-for-gestational age (SGA、在胎週から想定される体格よりも小さい状態) も救命されるようになった。Severe SGA は、VLBW のなかでも精神運動発達遅延のハイリスクと考えられるが、実際の長期の精神運動発達予後は明らかでない。

VLBW として出生した SGA 児の精神運動発達予後に関する過去の文献では、appropriate for gestational age (AGA、在胎週どおりの発育状態) 児と比較して 3 歳時に発達の遅れがあるという報告や、1 歳半もしくは 4 歳時に言語や認知で遅れるといった報告がある。その一方、2 歳時の発達の遅れに有意差がなく、運動発達遅延にならないという報告もある。これらの結果の違いは、報告により対象の選定、SGA の定義、発達の評価方法、発達を評価した年齢が異なっているため、現時点で VLBW として出生した SGA 児が運動発達遅延のリスクであるかどうかは一定の見解は得られていない。

本研究では、出生体重または身長少なくとも一方が在胎週数相当の $-2SD$ 未満の児を severe SGA、10 パーセンタイルから $-2SD$ の児を SGA と定義した。児自身から生じる発達遅延の影響をなくすため、先天奇形と染色体異常の影響を除外し、児自身には疾患のない母体及び胎盤・臍帯要因で severe SGA となった VLBW 児を対象とした。

発達検査として、日本で VLBW 児の発達評価で最も日常的に用いられている新版 K 式発達検査 2001 を使用し、修正 3 歳時に施行した。

本研究の目的は、日本において VLBW として出生した児を対象として Severe SGA 児は AGA 児と比較して修正 3 歳時の精神運動発達遅延があるかを明らかにすることである。さらに、日本において VLBW として出生した severe SGA 児の発達遅延の予測因子を検討することである。

【対象・方法】

研究デザインと対象

対象は 2000～2007 年に神戸大学医学部附属病院で出生し、母体及び胎盤・臍帯要因で早産となった VLBW のうち、修正 3 歳時に発達検査を施行した 104 例。

在胎 28 週以上の 64 例と在胎 28 週未満の 40 例に分けた。発達指数 (DQ [developmental quotient] 値) を姿勢・運動領域、認知・適応領域、言語・社会領域の 3 領域で算出した。まず、severe SGA 児と AGA 児について、出生時背景と全領域・3 領域の DQ 値について比較した。次に、VLBW として出生した全 severe SGA ($n=23$) を対象に、severe SGA の原因、妊娠中断理由を調査した。さらに、VLBW として出生した severe SGA 児について、発達遅延の予測因子を単変量および多変量解析で抽出した。最後に発達遅延に関連する cut off 値を求めた。

精神運動発達の評価

修正 3 歳時（中央値：修正 36 ヶ月、範囲：修正 33～39 ヶ月）の精神運動発達を新版 K 式発達検査 2001 にて姿勢・運動領域、認知・適応領域、言語・社会領域の 3 領域で算出した。

DQ 値は 80 から 110 を平均域とした。

DQ 値（70 未満，70～85，85 以上）により分類した児の数を日本周産期母子医療センターネットワークのデータベースと比較した。

AGA, SGA, severe SGA の定義

出生体重または身長少なくとも一方が在胎週相当の 10 パーセンタイル（ $-1.28SD$ ）以上の児を AGA、10 パーセンタイル（ $-1.28SD$ ）から $-2SD$ の児を SGA、 $-2SD$ 未満の児を severe SGA と定義した。

神経学的検査

全ての VLBW 児は NICU に入院し、新生児けいれんの出現がないかを含め、毎日診察を行った。頭部エコーは生後 5 日までの毎日とそれ以降は少なくとも週 1 回行った。頭部 MRI は NICU 退院時（概ね修正 40 週頃）に行った。脳波検査は患児の状態に応じて主治医の判断で行った。

NICU 退院後もフォローアップを続け、修正 1 歳 6 ヶ月時と修正 3 歳時に神経学的診察と新版 K 式発達検査を行った。頭部 MRI や脳波検査の再検は、乳幼児の症状や発達状況に応じ、外来担当医の判断で行った。

統計解析

データは中央値（範囲）と症例数（%）で表し、統計解析には、単変量解析には Fisher の直接確率検定と Mann - Whitney の U 検定を、多変量解析にはロジスティック回帰分析を用い、 p 値 <0.05 を有意差ありとした。姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満となる在胎週数のカットオフ値には ROC 解析を用いた。

【結果】

出生時の背景

104 例の VLBW 児の内、1 例のみ NICU 入院中に新生児けいれんを認めた。しかし、脳波異常を呈し抗てんかん薬を要した児はいなかった。小脳障害もしくはジスキネジアを認めた児もいなかった。9 例に頭蓋内出血を認めた（7 例は grade 1、2 例は grade 2）が、脳室 - 腹腔（V - P）シャントを要するような閉塞性水頭症に至ったケースはなかった。

在胎 28 週以上の VLBW 児（ $n=64$ ）は、AGA が 36 例、SGA が 13 例、severe SGA が 15 例に分類できた。AGA に比して severe SGA は在胎週数、性別、出生時体重、出生時身

長、出生時頭囲において有意差を認めた。呼吸窮迫症候群は AGA 児に比して severe SGA 児では有意に少なかった。

在胎 28 週未満の VLBW（ $n=40$ ）は、AGA が 30 例、SGA が 2 例、severe SGA が 8 例に分類できた。SGA は 2 例と少なかったので除外し、AGA と severe SGA で検討を行った。AGA に比して severe SGA は出生時体重、出生時身長、出生時頭囲の全てで有意に小さかった。慢性肺疾患とメコニウム病は AGA 児に比して severe SGA 児で有意に多かった。AGA 児の 20%に頭部 MRI で異常所見を認めたが、severe SGA 児には異常所見は認めなかった。

修正 3 歳時の DQ 値

我々のコホートの DQ 値ごとの患児の数の分布を日本周産期母子医療センターネットワークデータベースと比較した。我々のコホートでは、DQ 値 85 以上である割合が有意に高く、DQ 値 70 - 84 と DQ 値 70 未満である割合は有意に低かった。

在胎 28 週以上の severe SGA は、修正 3 歳時の DQ 値は全ての領域で平均域であった。AGA 児と severe SGA 児には有意差を認めなかった。しかし、在胎 28 週未満の severe SGA では AGA に比べて修正 3 歳時の姿勢・運動領域の DQ 値が有意に低かった。

Severe SGA の原因と妊娠中断理由

Severe SGA の原因は妊娠高血圧症候群・高血圧合併妊娠が 57%を占めた。妊娠中断理由は胎児機能不全が 57%を占めた。severe SGA の原因と妊娠中断理由について、在胎 28 週以上と在胎 28 週未満では有意差はなかった。

VLBW として出生した severe SGA 児の姿勢・運動領域 DQ 値 80 未満の予測因子

単変量解析で severe SGA の姿勢・運動領域の DQ 値について 80 以上と 80 未満を比較した。姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満の児では在胎週数、出生時体重、出生時身長、出生時頭囲において有意に低く、また人工呼吸管理の期間が有意に長かった。多変量解析では在胎週数の短さが独立した予測因子であった。なお、姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満の severe SGA 児で脳性麻痺に至った症例はなかった。

姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満に関連する在胎週数のカットオフ値

Severe SGA 児の姿勢・運動領域の DQ 値 80 以上もしくは 80 未満における在胎週数を ROC 分析で解析した。姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満に関連するカットオフ値は在胎 27 週であった。

【考察】

本研究は、日本における在胎 28 週未満の早産 severe SGA 児は、頭部画像に明らかな異常がなくても、修正 3 歳時の運動発達遅延に高いリスクがあることを初めて示した。さら

に、新生児期の臨床特性だけでなく、Severe SGA の原因と妊娠中断理由といった産科的因子も分析した。

まず、在胎 28 週以上の VLBW を対象に修正 3 歳時の精神運動発達を検討した。Severe SGA 児の DQ 値は AGA 児と比較しても全領域で有意差はなく、VLBW として出生した severe SGA であっても、3 歳時相応の精神運動発達が見込まれることが明らかになった。在胎 28 週未満の severe SGA 児を対象に修正 3 歳時の精神運動発達を検討したところ、姿勢・運動領域の DQ 値が AGA 児と比較して有意に低値であった。姿勢・運動領域の DQ 値が低値となるものの、新生児期の脳室内出血や脳室周囲白質軟化症といった頭蓋内合併症を発症した児はいなかった。臨床的な神経学的障害は、神経画像技術にて必ずしも明らかとな所見を得られるものではない。一方、SGA 児の 4~7 歳時点の頭部 MRI 検査所見は AGA 児と比較して大脳皮質面積や灰白質・白質容量の減少を伴う大脳半球容量が減少しているという報告がある。Severe SGA 児では早期乳児期に頭部 MRI を撮影しても異常所見を見出すことはできないかもしれないが、後期乳児期には内包、皮質脊髄路に異常所見を見出すことができるかもしれない。在胎 28 週未満の severe SGA 児において脳の形成過程が運動発達遅延と関連があるかもしれない。我々の経験から、超早産 severe SGA 児の運動発達遅延は、いわゆる脳性麻痺ではなく、将来キャッチアップする運動発達遅延と推察する。severe SGA 児の筋緊張、粗大・微細運動発達、自閉的特性を含む運動発達の長期的な追跡調査を要する。

母体及び胎盤・臍帯要因で早産となった severe SGA の原因としては、約 60% が妊娠高血圧症候群・高血圧合併妊娠であった。妊娠中断理由の約 60% が胎児機能不全であった。これは早産 VLBW として出生した severe SGA 児は、高血圧の妊婦に認めるもしくは胎児機能不全を発症することを示している。本研究において運動発達不良を予測するための因子につき検討したところ、severe SGA の原因もしくは妊娠中断理由からは有意な因子は抽出されなかった。しかし、在胎週数が独立した予測因子として抽出された。妊婦における高血圧の産科的管理が妊娠継続につながり、VLBW 児の運動発達予後の改善につながる可能性がある。

本研究の限界として、超早産 severe SGA が 3 歳時の運動発達遅延のリスク要因であることをより明確にするためには、全ての VLBW 児における超早産 severe SGA の占める割合を検討する必要がある。今後、大規模な集団での研究により超早産 VLBW として出生した severe SGA 児と 3 歳時の運動発達遅延の関連を明らかにする必要があるだろう。

【結論】

VLBW として出生した severe SGA 児は、在胎 28 週以上では相応の精神運動発達を得られたが、在胎 28 週未満では、新生児期の頭蓋内合併症の発症がなくても、3 歳時の運動発達に影響を及ぼす可能性があった。Severe SGA が超早産で出生した場合、修正 3 歳時の運動発達遅延のリスクになる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2587 号	氏 名	加藤 威
論文題目 Title of Dissertation	Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age 超早産 Small-for-gestational age 児は修正 3 歳時の運動発達遅延のリスクがある		
審査委員 Examiner	主 査 古屋敷 智之 Chief Examiner 副 査 森田 宏紀 Vice-examiner 副 査 酒井 良忠 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【目的】

近年の周産期医療の進歩により、出生体重 1500g 未満の極低出生体重児 (VLBW) として出生した Severe small-for-gestational age (在胎週から想定される体格の $-2SD$ 未満) 児も救命されるようになった。Severe SGA 児は、VLBW のなかでも精神運動発達遅延のハイリスクと考えられるが、一定の見解は得られていない。本研究では、児自身には疾患のない母体及び胎盤・臍帯要因による severe SGA 児が appropriate-for-gestational age (AGA、在胎週どおりの発育) 児と比較して修正 3 歳時に精神運動発達遅延の危険性があるかについて調べた。さらに、VLBW として出生した severe SGA 児の発達遅延の周産期予測因子を検討した。

【対象と方法】

対象

対象は 2000～2007 年に神戸大学医学部附属病院で出生し、母体及び胎盤・臍帯要因で早産となった VLBW のうち、修正 3 歳時に発達検査を施行した 104 例。在胎 28 週以上の 64 例と在胎 28 週未満の 40 例に分けた。

定義

出生体重または身長少なくとも一方が在胎週相当の 10 パーセンタイル ($-1.28SD$) 以上の児を AGA、10 パーセンタイル ($-1.28SD$) から $-2SD$ の児を SGA、 $-2SD$ 未満の児を severe SGA と定義した。

精神運動発達の評価

発達検査は新版 K 式発達検査 2001 を行い、姿勢・運動領域、認知・適応領域、言語・社会領域の 3 領域で発達指数 (DQ 値) を算出した。DQ 値は 80 から 110 を平均域とした。

方法

まず、severe SGA 児と AGA 児について、出生時背景と全領域・3 領域の DQ 値について比較した。次に、VLBW として出生した全 severe SGA ($n=23$) を対象に、severe SGA の原因、妊娠中断理由を調査した。さらに、VLBW として出生した severe SGA 児について、発達遅延の予測因子を単変量および多変量解析で抽出した。最後に発達遅延に関連するカットオフ値を求めた。

【結果】

在胎 28 週以上の VLBW 児 ($n=64$) についての検討

AGA 児が 36 例、SGA 児が 13 例、severe SGA 児が 15 例に分類できた。AGA 児に比して severe SGA 児は在胎週数、性別、出生時体重、出生時身長、出生時頭囲において有意差があった。呼吸窮迫症候群は AGA 児に比して severe SGA 児では有意に少なかった。在胎 28 週以上の severe SGA は、修正 3 歳時の DQ 値は全ての領域で平均域であった。AGA 児と severe SGA 児には有意差はなかった。

在胎 28 週未満の VLBW 児 (n=40) についての検討

AGA 児が 30 例、SGA 児が 2 例、severe SGA 児が 8 例に分類できた。SGA 児は 2 例と少なかったため除外し、AGA 児と severe SGA 児で検討した。AGA に比して severe SGA 児は出生時体重、出生時身長、出生時頭囲の全てで有意に小さかった。慢性肺疾患とメコニウム病は AGA 児に比して severe SGA 児で有意に多かった。AGA 児の 20% に頭部 MRI で異常所見を認めたが、severe SGA 児には異常所見はなかった。修正 3 歳時の姿勢・運動領域の DQ 値は severe SGA では AGA に比べて有意に低かった。そのほかの 2 領域に有意差はなかった。

Severe SGA の原因と妊娠中断理由

Severe SGA の原因は妊娠高血圧症候群・高血圧合併妊娠が 57% を占めた。妊娠中断理由は胎児機能不全が 57% を占めた。

VLBW として出生した severe SGA 児の姿勢・運動領域 DQ 値 80 未満の予測因子

単変量解析で severe SGA の姿勢・運動領域の DQ 値について 80 以上と 80 未満を比較した。姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満の児では在胎週数、出生時体重、出生時身長、出生時頭囲において有意に低く、また人工呼吸管理の期間が有意に長かった。多変量解析では在胎週数が独立した予測因子であった。

姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満に関連する在胎週数のカットオフ値

Severe SGA 児の姿勢・運動領域の DQ 値 80 以上もしくは 80 未満における在胎週数を ROC 分析で解析した。姿勢・運動領域の DQ 値 80 未満に関連するカットオフ値は在胎 27 週であった。

【結論】

VLBW として出生した severe SGA 児は、在胎 28 週以上では相応の精神運動発達が得られたが、在胎 28 週未満では、新生児期の頭蓋内合併症の発症がなくても、3 歳時の運動発達に影響を及ぼすことが示された。Severe SGA が在胎 28 週未満の超早産で出生した場合、修正 3 歳時の運動発達遅延のリスクになる可能性が示唆された。

以上、本研究は、在胎 28 週未満の超早産 severe SGA 児は、頭部画像所見に明らかな異常がなくても、修正 3 歳時の運動発達遅延に高いリスクがあることを初めて明らかにしたものであり、VLBW や SGA 児の発達予後を理解する上で重要な貢献をし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。