

2022年8月2日放送

## 早産児の長期神経発達

岡山医療センター 新生児科・小児神経内科

竹内 章人

日本の周産期医療のレベルは救命率という点では世界の最高水準にあり、出生体重 1500g 未満の極低出生体重児の救命率は 90% を超える時代になってきました。後遺症なき生存、インタクトサバイバルというのは新生児医療の中で昔から言われてきた言葉ですが、このように救命率が高くなった時代において、発達も含めた長期予後というのが非常に重要になってきています。本日は早産児の発達をテーマに、認知機能のこと、そして自閉スペクトラム症や注意欠如多動症、限局性学習症などの神経発達症の合併についてお話をしていきたいと思います。

### 認知機能について

まず、認知機能についてみていきましょう。超早産児の追跡研究の結果を見ると、最もリスクの高い集団である在胎 28 週未満の超早産児では、学齢期の IQ が 85 未満相当、つまり平均域未満のお子さんが半数前後で、IQ70 未満相当の明らかな遅れを認めるお子さんが 15~40% 程度でした。このように長期的な知的予後という点でもまだまだ課題は多いと言えます。逆に約半数のお子さんは IQ 85 以上ということになります、そのお子さんたちはみんなインタクトサバイバルなののでしょうか？

### 超早産児の認知機能

ELGAN Study (US・多施設)  
2002-2004年出生  
28週未満の超早産児

10歳時のIQ (DAS-II)を調査  
言語性・非言語性・ワーキングメモリ

超早産児の1/3~2/3で、  
-1SD (IQ 85相当)を下回っていた

超早産児の15-17%で、全検査IQが  
-2SD (IQ 70相当)を下回っていた

在胎期間が短いほどリスクが高い

[Joseph RM, Pediatrics 2016; 137:e20154343.]

福岡でのフォローアップ研究  
2003-2009年出生  
1500g未満の極低出生体重児

9歳時のWISC-4

極低出生体重児の51%で  
FSIQ < 85

極低出生体重児の39%で  
FSIQ < 70

在胎期間が短いほどリスクが高い

[Torio M, et al. Neurol Clin Pract. 2021]

### 自閉スペクトラム症 (ASD) の合併について

次は、コミュニケーションのことを含めた自閉スペクトラム症の合併についてみていくことにしましょう。

アメリカで行われた ELGAN study では、28 週未満の超早産児をフォローアップし、10 歳の時に自閉スペクトラム症(ASD)の有無について評価をしています。その結果、超早産児の 7.1%が ASD を合併しており、在胎期間が短いほどさらにリスクが高いという結果でした。アメリカの一般集団での ASD の割合は 1.5%とされていますので、明らかに高率であるといえます。これは超早産児に限ったことではなく、40 週を基準とすると、在胎期間が短くなるほど ASD の合併リスクが高くなっていくことも報告されています。早産児の ASD に関する報告をまとめると、32 週未満のお子さんでは学齢期の評価で 3.6~8%が ASD を合併するようです。これだけリスクの高い集団をフォローアップしていくわけですので、早期発見というのがひとつの大きなテーマになりますが、スクリーニングに一般的に良く用いられている M-CHAT は超早産児においてはあまり有用でないことがわかっています。これには超早産児の認知、運動、感覚機能などの問題の影響を受けて false positive になりやすいこと、また、超早産児では幼児期に視線が合わない、社会的微笑が無い、相互反動的遊ばないなどの ASD の典型的な早期兆候がみられにくいことが関係しているようです。超早産児の ASD を早期に的確にスクリーニングするツールの開発が望まれています。

## 早産児のASD

32週未満の早産児は、学齢期の評価で3.6-8.0%がASDを合併  
在胎期間が短いほど、よりリスクは高い

### 早産児のASDの特徴は？

- ・ 診断閾値下のASD特性を持つ児も多い  
(研究によっては39%が何らかのASD特性を持つとも)
- ・ 正期産児のASDと比較すると...  
良好な仲間関係の発達と優れた社会情動の相互性、  
社会的相互反応を調節する非言語的行動のスコアは悪い。
- ・ 早期スクリーニングには課題が残る

### ASDと関連する周産期因子は？

- ・ 胎内での発育不全 (FGR, SGA)
- ・ 胎内での炎症や感染

ところで、フォローアップを仕事にしている新生児科医の中には早産児の ASD は何か少し違うと感じている先生方も多いようです。ここには 2 つのポイントがあります。一つ目は診断基準を満たさないが特性はいくつか持ち合わせるというお子さんが多いということです。イギリスの超早産児長期フォローアップ研究である EPICUre study の 19 歳時点での報告では、超早産児の 10%が ASD と診断されていましたが、それを含めて超早産児の 39%は広い意味での ASD 特性を持っていました。超早産児では診断閾値下の特性も含めて 4 割近くが何らかの ASD 特性を持っているということであり、これはとても多い割合です。DSM-5 などでの診断基準を満たさない人の中にも、ASD の特性で困難を抱えている人はいますので、フォローアップをしていく私たちは、診断の有無にこだわらず、どんな特性がどのくらいあるのかを評価して支援につなげる必要があるといえます。今後のフォローアップ外来はこういった特性をアセスメントしつつ、支援していく場になっていくとよいと思います。もうひとつのポイントは早産児特有の特性の組み合わせがないかどうか、ということです。早産の ASD 児と正期産の ASD 児で、ADI-R という評価の項目を比較した興味深い研究があり、早産の ASD 児は社会的相互反応を調節する非言語的行動が苦手ですが、仲間関係の構築や社会的情動の相互性は正期産の ASD 児よりも得意であることが分かっています。こういった違いが、早産児の ASD は何か違うという印象につながっていると思われます。ASD に関連する周産期の因子としては短い在胎期間はもちろんですが、胎内での発育不全や、感染、炎症の影響が報告されており、産科管理から新生児医療までを通した周産期医療全体として考えていくことが必要です。

## 注意欠如多動症 (ADHD) について

次に注意欠如多動症 (ADHD) についてみていきましょう。北欧で行われた大規模な population-based study の結果、在胎期間が短くなるほど ADHD 合併のリスクが高くなることが報告されており、40 週を基準にすると 24 週ではそのオッズ比は 10 近くになります。30 週未満または 1,250g 未満の児では 10%前後が ADHD を合併すると報告されており、一般集団での割合に比べて不注意優勢型の占める割合が高くなるようです。また、もともと ADHD が少ない女児では早産の影響をより受けやすいようです。多動が目立たないタイプだと就学後の本人の困りが周囲に気付かれにくいため、就学前によく特性を把握し、学校と情報を共有しておくことが重要です。ADHD と関連する周産期因子としては、在胎期間が短いこと、胎内での発育不全、壊死性腸炎の合併の他に、周産期センター退院時点で母乳を全く飲んでいなかったことも挙げられています。母乳哺育が発達に良い影響をもたらすことは既に大規模な研究でも証明されていますが、母乳哺育率が低くなりやすい早産児では十分な支援体制を整えて、少しでも母乳を続けられるようにしていくことも大切でしょう。

研究対象	評価年齢	ADHD合併率	不注意優勢型	混合型・多動衝動性優勢型	
Hack et al. <sup>1</sup>	1000g未満	8歳	15.0%	10.0%	5.0%
EPIcure study <sup>2</sup>	26週未満	11歳	11.5%	7.1%	4.4%
VIBeS <sup>3</sup>	30週未満または1250g未満	7歳	10.0%	2.0%	8.0%
さとめんご研究 <sup>4</sup>	1250g未満	5歳	9.7%	5.1%	4.6%
*参考	EPIcure study対照(正期産児)	11歳	2.9%	0.7%	2.2%

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, VIBeS: Victorian Infant Brain Studies  
[<sup>1</sup>Hack M, et al. J Dev Behav Pediatr. 2009; 30:122-30; <sup>2</sup>Johnson S, et al. JAACAP 2010; 49:453-63.e1; <sup>3</sup>Treyvaud K, et al. J Child Psychol Psychiatry. 2013;54(7):772-9 \*原稿立字ら, 2014. 宮城県産科出生体重児発達支援事業成果報告書]

一般にADHDでは混合型や多動性衝動性優勢型が多い  
→ それと比べると**超早産児では不注意優勢型の割合が多い**

## 限局性学習症 (SLD) について

最後に限局性学習症についてみていきましょう。限局性学習症には読字障害、書字障害、算数障害などがあり、全般的な認知機能は問題ないにも関わらず特定の領域の学習に強い困難を伴うものです。超早産児を対象にした海外の研究では、8歳の時点でIQ85以上で神経感覚障害もない児のうち、約半数が、読み、書き、算数の困難を抱えており、25%が特別な教育を必要としていたと報告されています。一般的に読みに関しては言語体系の影響を受ける可能性があり、特に日本語のひらがなは一音一文字という表音文字であるため、日本ではどうかというのも気になるところです。以前、私たちは1,500g未満の極低出生体重児でIQ80以上のお子さんを対象に、標準化された音読検査を行い読字困難の割合を調査したことがあります。その結果、約3割のお子さんが読むのが極端に遅いか読み間違いが多く、読字困難ありと判定されました。早産児では音韻機能だけでなく、注意機能の問題、視覚認知の苦手さや発達性協調運動障害を合併するリスクも高いと言われており、これらが複合的に関わる読み、書きについては就学前、就学後に注意深く観察し、必要があれば適切

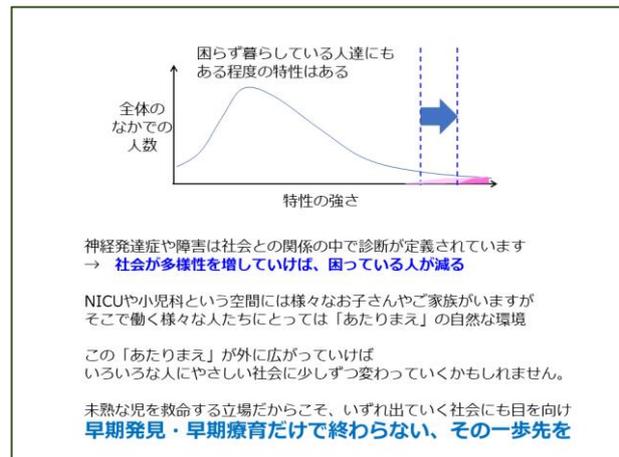
・ 28週未満の超早産児 (IQ>85で神経感覚障害なし) 8歳時の評価で48%が読み・書き・算数の困難を抱えていた (24%は特別支援教育を必要としていた) [Bowen JR, et al. J Paediatr Child Health. 2002]
・ 1500g未満の極低出生体重児 (IQ>80で神経感覚障害なし) 小学生の33%に読字困難を認めた (日本) [Takeuchi A, et al. Brain Dev. 2016]
・ 1000g未満の超低出生体重児 (粗大な神経学的後障害なし) 中学生の27.3%で数学の学業不振、16.7%で国語の学業不振 (数学の困難の方がより多い) [原 仁. 周産期医学 2018]

な介入を行うことが望まれます。また、国内で中学生までフォローアップした研究では、読み書きよりも算数障害を合併する率が高かったとも報告されています。小学校の就学前後には数の基数性、序数性の理解なども含めて評価していくことも必要でしょう。

## 将来展望

最後に、神経発達症は個人の特性と、社会のありようのギャップの中で困難が生じているときに診断されるものです。つまり多様性に富んだ社会になっていけば、困っている人の数は減るということです。神経発達症の早期発見と早期療育はもちろんとても重要ですが、わたしたち新生児科医はとて未熟なお子さんたちを救命するという立場だからこそ、その一歩先をみて、その子たちがいずれ出ていく社会のありように目を向けたいと思います。自分自身も含めてそれぞれの立場で、何かひとつずつでも行動できるといいですね。

本日は早産児、特に 28 週未満の超早産児を中心に長期的な認知機能、ASD、ADHD、限局性学習症のリスクとその特徴についてお話をしました。早産児の脳を守るための様々な取り組みによって合併症が少しでも減ることを願うとともに、困難を抱えたお子さんとその御家族を支援していくための体制を整えていければと思います。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>