

視 点

SGA 児の神経発達

竹内 章人

I. はじめに

私が新生児医療の世界に入った約 20 年前, 早産児では Small-for-gestational-age (SGA) がその後の発達の遅れのリスクであることが知られるようになり, フォローアップにおける SGA の重要性が強調され始めていた。一方で, NICU には正期産の SGA 児で出生体重が小さい赤ちゃんも多く入院していたが, 正期産児であるためさほどリスクは高くないととらえられていることが多く, その後の発達にもあまり関心は向けられていなかったように思う。また, 当時は発達アウトカムとしては脳性麻痺の有無や発達遅滞の有無が重要視されており, 高次脳機能や発達障害特性のようなところはまだ十分に評価されていなかった。

そんな中で私は「胎内での脳の急速な成長の時期に身体発育がさまざまな程度で制限された SGA 児は, 正期産であってものならぬ脳への影響がないのだろうか? またより高次の脳機能への影響はどのようなのだろうか?」という疑問を持ち SGA 児の神経発達に関する研究に携わるようになった。本稿では主に, 対象者数も多く外来で出会うことも多い正期産 SGA 児に焦点を絞って運動発達, 言語発達, 認知機能, 神経発達症特性などについて, これまでに分かっていることを解説していきたい。

II. 運動発達・脳性麻痺

まず, 正期産児において SGA であることが幼児期の運動発達にどのような影響を及ぼすのかをみていきたい。Bayley-III 発達検査を用いた研究では, SGA 児は appropriate-for-gestational-age (AGA) 児と比べて 2 歳の時点で運動領域の発達指数が低いことが示されているが, SGA が明らかな運動発達の遅れのリスクであるとは証明できていなかった¹⁾。しかし, 厚労省の 21 世紀出生児縦断調査のデータを解析した我々の研究では, SGA は 2 歳半の運動発達の明らかな問題 (歩けない, 走れない) のリスク因子であることが示され, その調整済みオッズ比 (*aOR*) は 2.1~3.0 であった²⁾。また, 正期産児における SGA と脳性麻痺の関係はノルウェーの大規模出生コホート研究で調査されており, SGA が脳性麻痺のリスク因子 (*OR* 2.6) であることが報告されている³⁾。

III. 認知機能発達

Sommerfelt ら⁴⁾は, 5 歳になった AGA 児 335 名と SGA 児 338 名に対して WPPSI-R (知能検査) を行い, SGA 児は AGA 児よりも知能指数が平均で 3-4 ポイント低くなることを報告している。その後も多くの研究が行われ, SGA 児は AGA 児よりも認知関連のスコアが低い (4-10 ポイント程度) という結果も, 両者で差はないという結果も報告されているが, 近年行われ

たメタアナリシスではSGAは正期産児の認知機能に負の影響を及ぼすことが示されている⁵⁾。

IV. 行動発達・神経発達症

21世紀出生児縦断調査のデータを解析した我々の研究では、正期産児においてSGAが5歳半や8歳でのいくつかの行動発達（じっとして話を聞けない、我慢ができない、集団で行動できない、人の邪魔をする、順番を待てないなど）のリスク因子であることが示されている^{2,6)}。*aOR*はそれぞれ1台前半であり決して高いリスクではないが、正期産のSGA児はその数が多いため公衆衛生学的なインパクトはそれなりに大きい。

次に、SGAと神経発達症の診断の関連についてみていきたい。まず自閉スペクトラム症（ASD）についてはLampiら⁷⁾の研究があり、フィンランドのpopulation-based studyでSGAが自閉症・広汎性発達障害（DSM-IV時代の研究）のリスク因子であることが示されている。また、これとは別のフィンランドのpopulation-based study⁸⁾では出生体重SDスコアと注意欠如多動症（ADHD）の関係を調査しており、出生体重SDスコアが小さくなるほどADHD合併のリスクが高まり、逆に大きすぎるのもリスク因子であることが報告されている。早産児においてSGAがASDやADHDのリスク因子であることを示した研究は多い⁹⁻¹²⁾が、上記の二つの研究は大規模なpopulation-based studyのため対象の内わけは主に正期産児である（早産児も含まれるが割合としては少数）。このことから正期産児でもSGAがASDやADHDのリスク因子であるといえるだろう。

V. 正期産SGA児のフォローアップを考える

早産児は、SGAでもAGAでも小児科外来に通院して年単位でフォローアップを受けることが一般的であるが、正期産児のSGA児の場合はあまり長期にはフォローアップを受けていないのが現実である。確かに、SGAは正期産児の発達の問題のリスク因子ではあるが、長期的な行動発達の問題に関してそのオッズ比も決して高いとは言えないため、全例を長期フォローアップするのは効率的ではない。正期産SGA児のなかでよりリスクの高い児を見極めてフォローアップしていくことが必要である。

そこで、出生体重SD値に注目すると、先ほども示

したようにSD値が小さいほどADHD合併のリスクが高くなることが報告されている⁸⁾。我々の研究でも、出生体重SD値が低いほど幼児期の運動・言語発達の遅れやその後の行動発達の問題を生じることが示されており、特に出生体重-3SDを下回るとそのリスクは急激に高くなる¹³⁾。SGA児の中でも-3SD未満の児については特に注意して経過を追っていく必要があるだろう。

また、これまでに、SGA児では出生後の体重増加が良いほどその後の発達が良いという報告がいくつかある^{14,15)}。我々は、これまでにSGA児のフォローアップで重要な事項の一つである身長伸びに注目して、2歳台の身長catch-up（-2SDを超える）の有無と発達の関連を調査している。その結果、身長がcatch-upしたSGA児では発達の問題のリスクは高くないが、catch-upしなかったSGA児では明らかにリスクが高いことがわかっている^{16,17)}。（早産児では不注意に関連する行動の、正期産児では暴力的行動のリスクが高くなる。）このように、外来で身長増加の良くなかったSGA児も長期的にフォローアップすることが望ましいだろう。また、この研究ではSGAの定義を「SGA性低身長」の出生時体格の基準と同じにしているため、catch-upしなかったSGA児というのはSGA性低身長で成長ホルモン補充療法（GHRT）を受ける可能性のある児とはほぼ同義である。すでに小児科での発達フォローアップから離れている児がSGA性低身長のため小児内分泌外来を訪れることもあるため、新生児科医だけでなく小児内分泌医や小児神経科医も含めてチームとして成長と発達に関心を持っていくことが望ましい。

VI. SGA児の成長と発達の関係

出生時体格のSD値が小さいほど身長がcatch-upしにくいという面があるため両者を完全に分けて考えることは難しいが、出生体重SD値で層別化しても義務教育終了時点の学業不振と成人期の低身長に関連があるという報告もあり¹⁸⁾、やはり出生後の成長と発達には何らかの関連がありそうである。それならば、SGA児に対するGHRTで神経学的予後が改善されるのではないかという期待が自然と出てくるのだが、これまでの研究のまとめでは認知機能などに対する明らかな効果はなさそうだと結論付けられている¹⁹⁾。（ただしquality of lifeの改善効果はありそう。）

もう一つ考えるべき点は、乳幼児期の栄養に関することである。出生後の体重増加、身長増加がよいほど神経発達が良さそうだという論文が多いが、DoHaD仮説に基づけばこの時期の多すぎる体重増加はその後の肥満や生活習慣病のリスクとなる可能性がある。今後はこのバランスをとれるような栄養に関する研究も求められる。

VII. ま と め

SGA は早産児でも正期産児でも乳幼児期の発達の遅れや、それ以降の神経発達症合併・行動発達上の問題の有意なリスク因子となる。正期産児においては行動発達の問題に関するリスクは高い数値ではないが、そのなかでも出生体重 SD がより小さい児や身長が catch-up しない児ではリスクが明らかに高くなるため、これらの点に注目しながらフォローアップ期間を考えていくことが望ましい。さらに成長と発達の関連について、SGA 児にとって望ましい乳幼児期の栄養に関するさらなる研究が望まれる。

文 献

- 1) Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 201-206.
- 2) Takeuchi A, Yorifuji T, Takahashi K, et al. Neurodevelopment in full-term small for gestational age infants: a nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev* 2016; 38(6): 529-537.
- 3) Stoknes M, Andersen GL, Dahlseng MO, et al. Cerebral palsy and neonatal death in term singletons born small for gestational age. *Pediatrics* 2012; 130(6): e1629-1635.
- 4) Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K, et al. Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child* 2000; 83(1): 25-30.
- 5) Sacchi C, Marino C, Nosarti C, et al. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2020; 174(8): 772-781.
- 6) Takeuchi A, Yorifuji T, Takahashi K, et al. Behavioral outcomes of school-aged full-term small-for-gestational-age infants: a nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev* 2017; 39(2): 101-106.
- 7) Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *Journal of Pediatrics* 2012; 161(5): 830-836.
- 8) Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2015; 136(3): e599-608.
- 9) Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, et al. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 2014; 164(1): 20-25.
- 10) Johnson S, Hollis C, Kochhar P, et al. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure Study. *JAAC* 2010; 49: 453-463.e1.
- 11) Joseph RM, O'Shea TM, Allred EN, et al. Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Research* 2017; 10(2): 224-232.
- 12) Treyvaud K, Ure A, Doyle LW, et al. Psychiatric outcomes at age seven for very preterm children: rates and predictors. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54(7): 772-779.
- 13) Tamai K, Yorifuji T, Takeuchi A, et al. Associations of birth weight for gestational age with child health and neurodevelopment among term infants: a nationwide Japanese population-based study. *J Pediatr* 2020; 226: 135-141.e4.
- 14) Varella MH, Moss WJ. Early growth patterns are associated with intelligence quotient scores in children born small-for-gestational age. *Early Hum Dev* 2015; 91(8): 491-497.
- 15) Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, et al. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics* 2006; 118(3): 1078-1086.
- 16) Takeuchi A, Yorifuji T, Nakamura K, et al. Catch-up

- growth and neurobehavioral development among full-term, small-for-gestational-age children: a nationwide Japanese population-based study. *Journal of Pediatrics* 2018; 192: 41-46.
- 17) Takeuchi A, Yorifuji T, Nakamura K, et al. Catch-up growth and behavioral development among preterm, small-for-gestational-age children: a nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev* 2019; 41 (5): 397-405.
- 18) Lindström L, Wikström AK, Bergman E, et al. Born small for gestational age and poor school performance: how small is too small? *Horm Res Paediatr* 2017; 88(3-4): 215-223.
- 19) Dunger D, Darendeliler F, Kandemir N, et al. What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? a review of published literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2020; 33(1): 53-70.