

出生体重と子どもの神経発達の関係

～新生児医療の影響は？～

獨協医科大学 小児科

市川 剛

COIに関して

発表者名：市川 剛

- 講演に関連して、開示すべきCOI関係にある企業はありません。

背景

- 自閉症やADHDなどの神経発達異常を訴える児がとみに増加しているように感じるということは、小児科医として実感しています。
- その中で小児医療のどこかにその糸口（原因）はないのかと考えたときに、やはり新生児期が一番影響が強いだらうと考えました。
- そこで、早産児が受ける新生児医療、そしてその時期特有のリスクについて一緒に学べればと思っています。

早産児と神経発達障害

【総論】

- 早産児は正期産児の3倍、神経発達障害のリスクがある。

【各論】

- 自閉症スペクトラム障害（ASD：autism spectrum disorder）に関しては、早産児は7-10倍頻度が高い。
- 妊婦が絨毛膜羊膜炎を経験した場合は、児はASDのリスクが16倍になる。
- また、早産児の自閉症スペクトラム障害は常同運動が伴わないなど、正期産児のそれと性質が異なる。

素朴な疑問

1. 早産児の神経発達障害はなぜ起きるのか？
2. 果たして出生後に予防可能なのかどうか？
3. 農薬などの環境因子の影響はどうか？

本日の目次

1. 早産児の疫学と新生児医療
2. 早産児の神経発達障害はなぜ起きるのか？
3. 農薬との関係は？
4. まとめ

本日の目次

1. 早産児の疫学と新生児医療

早産児の頻度

【在胎週数による分類】

- 早産児 在胎37週未満
- 極早産児 在胎32週未満
- 超早産児 在胎28週未満

【出生体重による分類】

- 低出生体重児 2500 g 未満
- 極低出生体重児 1500 g 未満
- 超低出生体重児 1000 g 未満

全出生（令和元年） 865239人

低出生体重児 9.4%

極低出生体重児 0.7%

超低出生体重児 0.3%

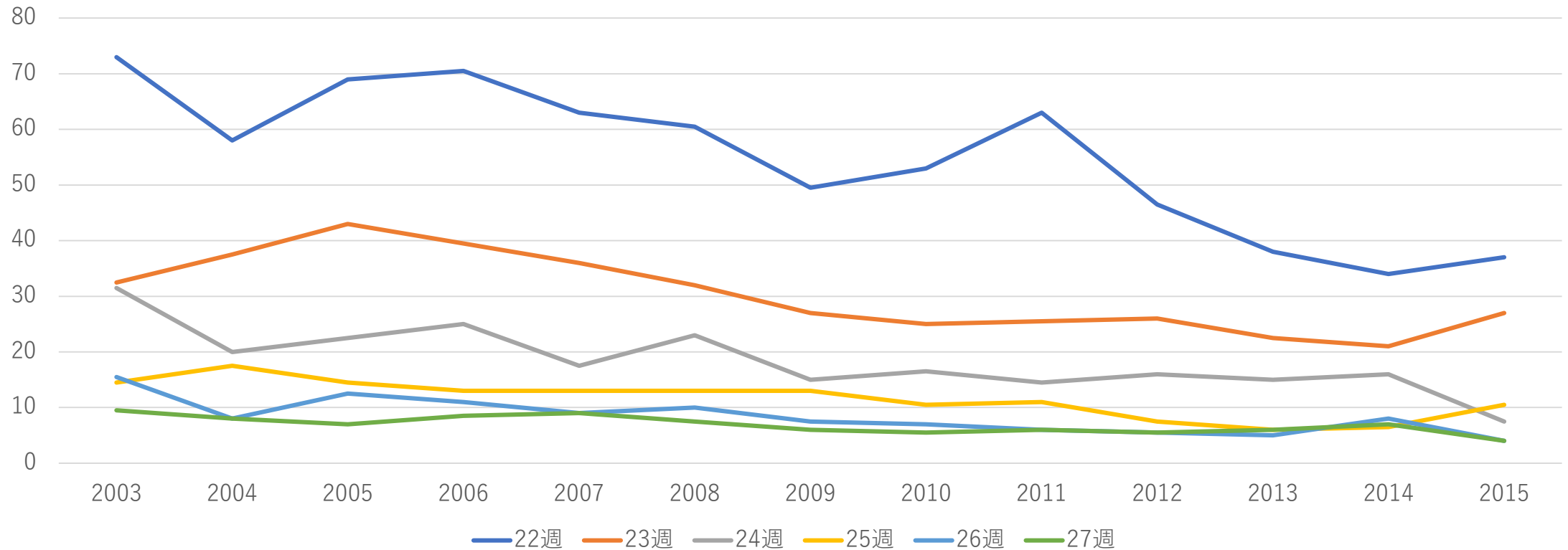
令和元年に出生した

低出生体重児 81462人の内

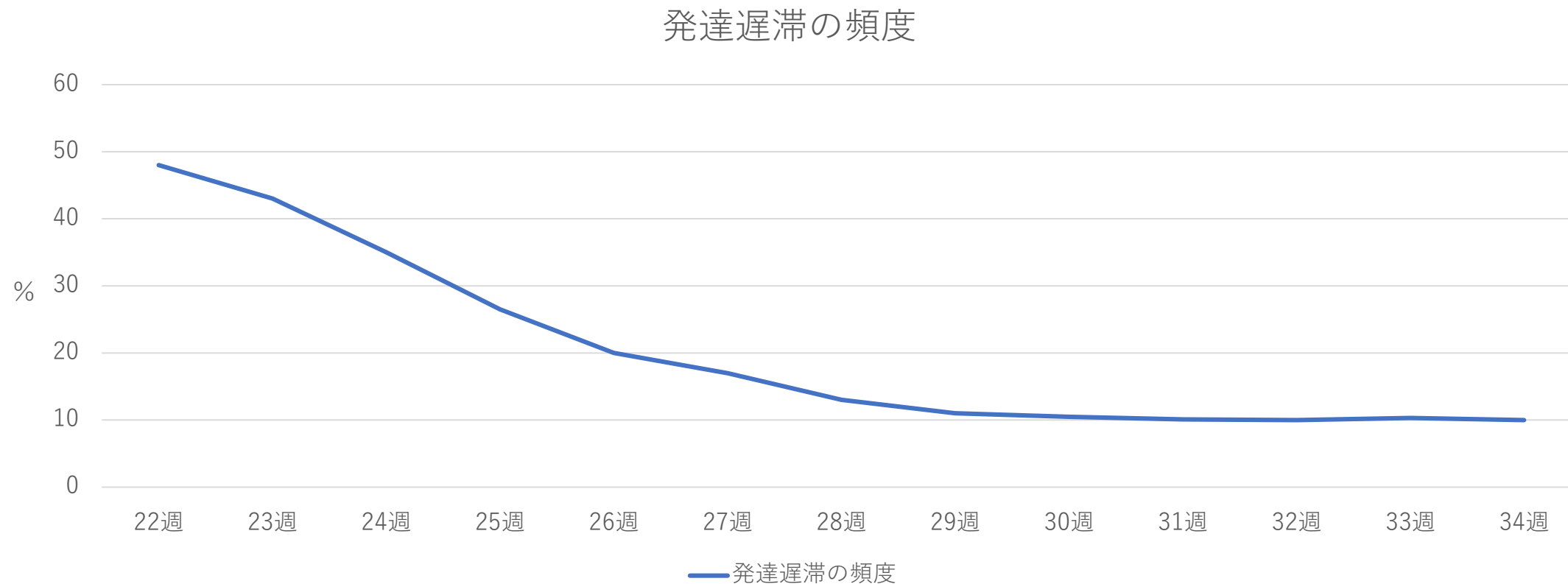
6467人は極低出生体重児

極低出生体重児の生命予後の経時的変化

在胎週数別3歳までの死亡率 (n=55444)



在胎週数と発達遅滞（DQ < 70）の頻度



在胎週数が早いほど、発達遅滞が顕著に多い。

極低出生体重児（超早産児）が受ける医療

- 人工呼吸管理（数週間～数ヶ月）
- 昇圧剤などの循環作動薬
- 酸素の投与（数週間～数ヶ月）
- 抗生剤の予防投与・感染に伴う投与
- 中心静脈栄養（数週間～）
- 経腸栄養（1日8～12回、もしくは持続経腸栄養）
- 採血（ほぼ連日～数日おき）
- 超音波検査（ほぼ連日）
- 必要に応じて手術（動脈管の結紮術）



極低出生体重児（超早産児）の 生後数日の脳出血の頻度は何%？

- 22-25週の児に関しては50%位の確率で脳内出血をするとされています。
- 特に動脈管という管が開存している間は血圧が不安定でそのリスクが高いということが知られています。

→超早産児にとっては、生存自体が危ぶまれる環境で過ごしていて、集学的な医療を受けてなんとか生き延びているという児も少なからずいます。

本日の目次

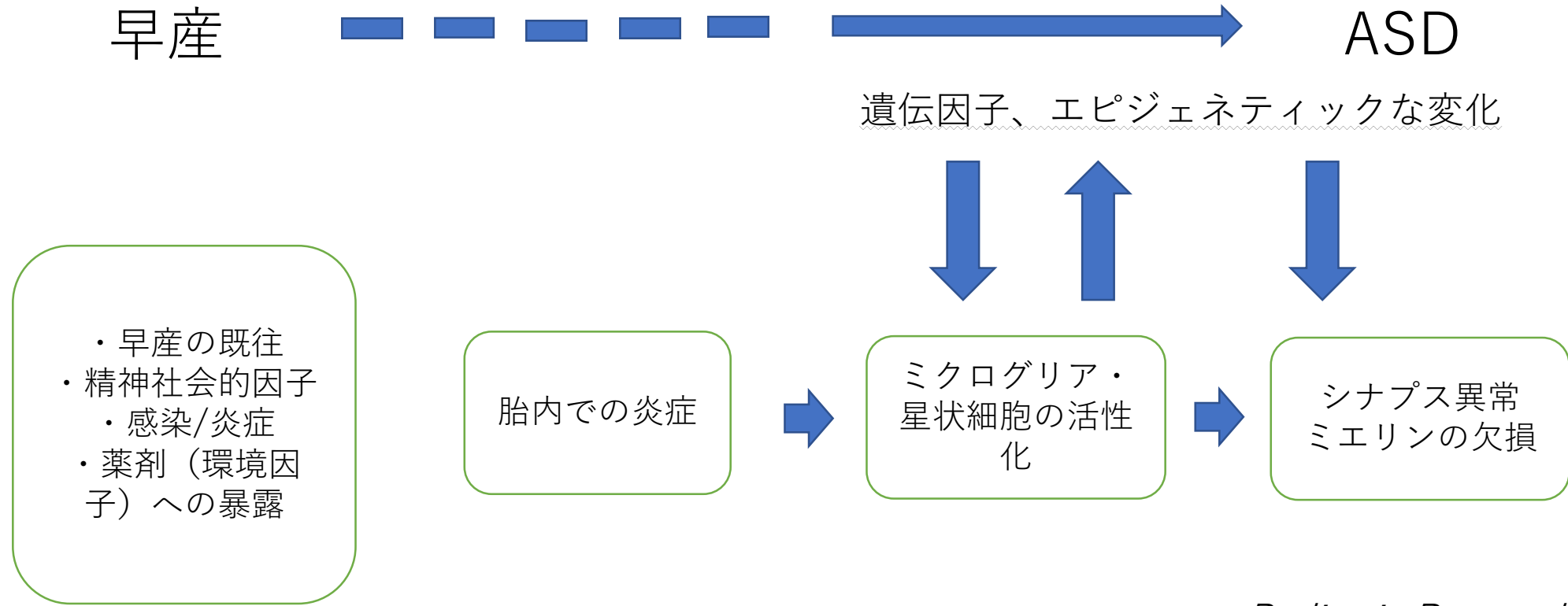
2. 早産児の神経発達障害はなぜ起きるのか？

極低出生体重児の神経発達を取り巻くリスク因子

1. 両親高齢
2. 生殖医療
3. 子宮内発育不全
4. 超早産出生
5. 上記4に起因する生後の不安定な循環動態・呼吸動態
6. 上記4に起因する生後の不適切な栄養管理
7. 上記4-6に起因した脳神経細胞への過剰な負荷？
8. その他の環境因子（農薬その他への暴露）

→出生後～予定日の間のリスクが正期産の児と比較して高いか。

神経炎症が原因？



—小児科医の私見

- 集学的な医療を要する極低出生体重児が神経発達障害を起こしやすいであろうことは理解できるが、軽度の早産児にもリスクがあるのは理解しづらい。

どの時期がcritical period(感応期)か？

- DOHaD (developmental origin of health and disease)の概念では、一般的に胎内～出生後2年くらいを感応期と考えられています。
- 神経発達に関しては、脳の容積が急激に増える妊娠中期から妊娠後期がよりcritical period(感応期)とも考えられます。
- 早産児では、ちょうどその時期に子宮外にでて環境が劇的に変わる中で影響を受けやすいと考えられます。

早産に伴う児の変化

- 胎外に出ることによって、その環境に適応する必要がでてくる。
 1. 呼吸をする必要がある。
 2. 栄養を自分で摂取する必要がある。

① 呼吸をする必要がある

- 胎内では胎盤を経由して酸素を確保していたが、出生後は自力で呼吸する必要がある。
- 在胎週数に依存するが、35週未満では呼吸障害（肺の機能の問題、呼吸中枢の問題）を呈することが多い。
 - 治療により多くは改善することが多い。
- 一方で、胎内と比較すると脳の酸素分圧が高く保たれる。酸素分圧が高いことに加え、それに伴う活性酸素の増加などによる影響はどうか。
 - 現状では、酸素飽和度が100%にならないように管理しているが、実際はより低い目標値の方がいい可能性もあるか？
(より低酸素への暴露は、倫理的な問題があり、実施は困難)

② 早産児の栄養に関して

- 胎内では、胎盤を経由して栄養を確保していたが、出生後は経腸的にもしくは経静脈的に栄養を確保する必要がある。
- 極低出生体重児の多くが子宮外発育不全を合併することが多い現状からは、子宮外の栄養は十分ではないともいえる。
- 一方で、早産にいたる児は胎内感染や母胎高血圧などの結果胎内環境が悪化して出生にいたる児が多いので、胎内にいたから十分な栄養を得られる訳ではないというのも重要なポイントである。

③ 早産児の栄養（蛋白質か脂肪か）

- 出生後、軽度の早産児は母乳もしくは人工乳で栄養を得ることが多い。
- その中で、胎内で得ていた栄養バランスとの相違をどう捉えるかという問題がある。
- 胎内での栄養と比較して出生後は、脂肪が有意に多く摂取されていることが多いが、どうか。

成長と成熟は相容れるのか？

- 子宮内発育不全→神経発達にはマイナスに作用する。
- 子宮外発育不全→神経発達にマイナスに作用する。
- 早産で出生すると、呼吸機能などはわかりやすいが環境への適応を迫られる結果、成熟をすることを余儀なくされる。
→ 結果、成長が阻害される？

仮説 胎内と同様に成長できる（成長因子がでている？）ような環境であれば、神経発達障害は防ぎやすい？

早産児を取り巻く環境の変化の小まとめ

	酸素	栄養	神経炎症	その他
正期産児	・胎内でやや低酸素	・胎内での栄養	—	
早産児	・出生後は酸素分圧高め	・胎内では栄養欠乏のリスクあり ・母乳中心の栄養	・神経炎症のリスクあり ・予定帝王切開に伴う早産ではリスクは乏しいか	
超早産児	・ままだ不安定 ・酸素分圧高め	・胎内、出生後ともに栄養欠乏のリスク高い ・栄養のバランスも異なる	・神経炎症のリスクあり	・成熟を強く迫られ、成長が阻害される？

- ・早産児とりわけ超早産児は正期産児と比較して相違点が多い。
- ・これらが交絡しつつ影響している可能性もあり、原因ははっきりしない。

本日の目次

3. 農薬との関係は？

出生後早期の母乳栄養

- 出生後早期から母乳栄養をすることは、新生児全般に推奨されています。
- 超早産児や超低出生体重児でも1回 0.1-0.2mlの少量を頻回（8-12回）に投与することが行われています。
- 母乳には、新生児が成長する上で必要な栄養、免疫力を向上させる効果の他、母子の心身面への好影響が報告されています。

母乳中の農薬は？

- 母乳栄養に伴うネオニコチノイドの摂取量に関しては、9.4-249ng/kg/dayと推定されるという中国からの報告がある。

J Agric Food Chem. 2020

- 別の論文では、母乳中、人工乳ともに90%以上からなんらかのネオニコチノイドが検出され、濃度は 16.1 ± 13.1 pg/mlであったと報告されてる。

J Agric Food Chem. 2018

Clinical question

農薬への暴露は早産を誘発するのか？



農薬と早産の関係

- 有機リン系農薬は、早産のリスク因子となる。
- 早産であった母体では、有機リン系の血中濃度が有意に高値であった。

Indian J Med Res 2016

- 有機リン系の一種であるDDTがプロゲステロンの受容体への結合を阻害することで早産を引き起こすのではないか。

Lancet 2001

- ニトロフェノールで早産のオッズ比が3倍であった。（妊婦289人） *Environ Int. 2019*
- 尿中のグリフォサートとその代謝産物のAMPAが妊娠26週前後で高値だと早産のリスクが高くなる。（妊婦247人@プエルトリコ（オッズ比 1.35~1.67））

Environ Health Perspect. 2021

- 早産と特に農薬の暴露は無関係だった。

Epidemiology. 2018

予防可能なものは？

1. 早産の原因は多因子が関係しており、早産数をコントロールするのは、一朝一夕ではいかなないと考えられます。
2. また、新生児の医療水準は日々進歩していますが、早産の悪影響をなくすのはなかなか難しいのが現状かなと思います。

→ 一方で、農薬が早産のリスクを上昇することが報告されている現状でどのようにするのがよいのでしょうか

素朴な疑問の答え合わせ

1. 早産児の神経発達障害はなぜ起きるのか？
→不明。
2. 果たして出生後に予防可能なのかどうか？
→なんとも言えないが、現状では難しいか。
3. 農薬などの環境因子の影響はどうか？
→ 早産のリスク因子になっているか？！

本日の目次

4. まとめ

まとめ

- 早産児を取り巻く環境と神経発達障害についてをお話ししました。
- 早産がどのような機序で神経発達に影響を及ぼす点はなお不明な点が多い。
- 早産を予防するのにできることを優先する方がいいのではないかと考えます。