

健診に行く前にチェックしましょう

項目	健診月日	/ / / / / / / / / / / / / /											
		妊娠週数											
赤ちゃんは動いていますか	本 はい 人 いいえ												
下腹疼痛はありますか	本 はい 人 いいえ												
出血はありませんか	本 はい 人 いいえ												
おりものが増えていますか	本 はい 人 いいえ												
便秘はありませんか	本 はい 人 いいえ												
バランスのよい食事はしていますか	本 はい 人 いいえ												
妊娠・出産・育児に向けた準備を行っていますか	本 はい 人 いいえ												

<聞きたいことなど自由に記載しましょう>

妊娠のはじめの頃にチェックしましょう

項目	本人 はい/いいえ	メモ
つわりはありますか		
妊娠初期の血液検査の結果を確認しましたか		
気分が落ち込んだり不安になることはありませんか		
気分に増える相手はいますか		
性生活に注意していますか		
出産する施設は決まりましたか		
産前分娩を考えていますか		
お家に必要な費用を準備できますか		

<聞きたいことなど自由に記載しましょう>

妊娠の半ばの頃にチェックしましょう

項目	本人 はい/いいえ	メモ
頻分の多い食品を食べていますか		
妊婦歯科健診を受けましたか		
家事などについて家族からの協力を得られますか		
パートナーと妊娠・出産・育児について話していますか		
出産・産後についてイメージができますか		
身近に出産した方がいますか		
赤ちゃんを抱っこした経験はありますか		
母乳育児について知っていますか		
赤ちゃん用品の準備を始めましたか		

<聞きたいことなど自由に記載しましょう>

妊娠の後半の頃にチェックしましょう

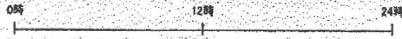
項目	本人 はい/いいえ	メモ
腰痛はありますか		
よく眠れていますか		
どんなお産をしたいか具体的に考えていますか		
産産についてパートナーと話し合っていますか		
入院の時期がわかりますか		
入院したあとと出産までの過ごし方を考えていますか		
出産・育児用品の準備はできましたか		
母乳育児の準備は始めましたか		
出産後の家事・育児を手伝ってくれる人はいますか		
産院家の赤ちゃんとの生活をイメージできますか		
上の子どもの面倒をみてくれる人はいますか		

<聞きたいことなど自由に記載しましょう>

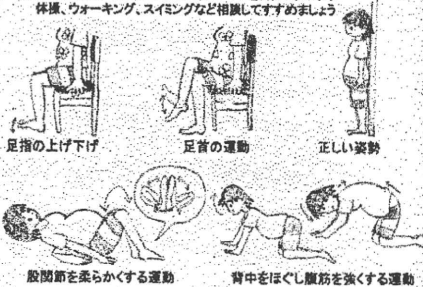
**20週頃から妊婦健診の時に相談しましょう**

☆出産にむけた体づくり、どんなものを食べていますか？

☆あなたの生活リズムを書いてみましょう  
食事、睡眠、仕事、散歩・運動、家事などを記入してみましょう



☆妊婦・出産・育児に向けた体づくりを始めましょう  
体操、ウォーキング、スイミングなど相談してすめましょう



股関節を柔らかくする運動      背中をほぐし腹筋を強くする運動

**30週頃から妊婦健診の時に相談しましょう**

☆パースプランは考えましたか？  
どんなお産がご希望ですか。出産施設でできることを相談しましょう  
また、退院後の生活について考えてみましょう  
パートナーと一緒に考えましょう

☆妊婦中からのおっぱいケア  
母乳育児について心配なことや困っていることはありませんか？

**助産師記載欄**

乳房の形(                    )  
乳頭の形(                    )  
その他

図1

# 母子健康手帳補足版を有用と評価した頻度の比較

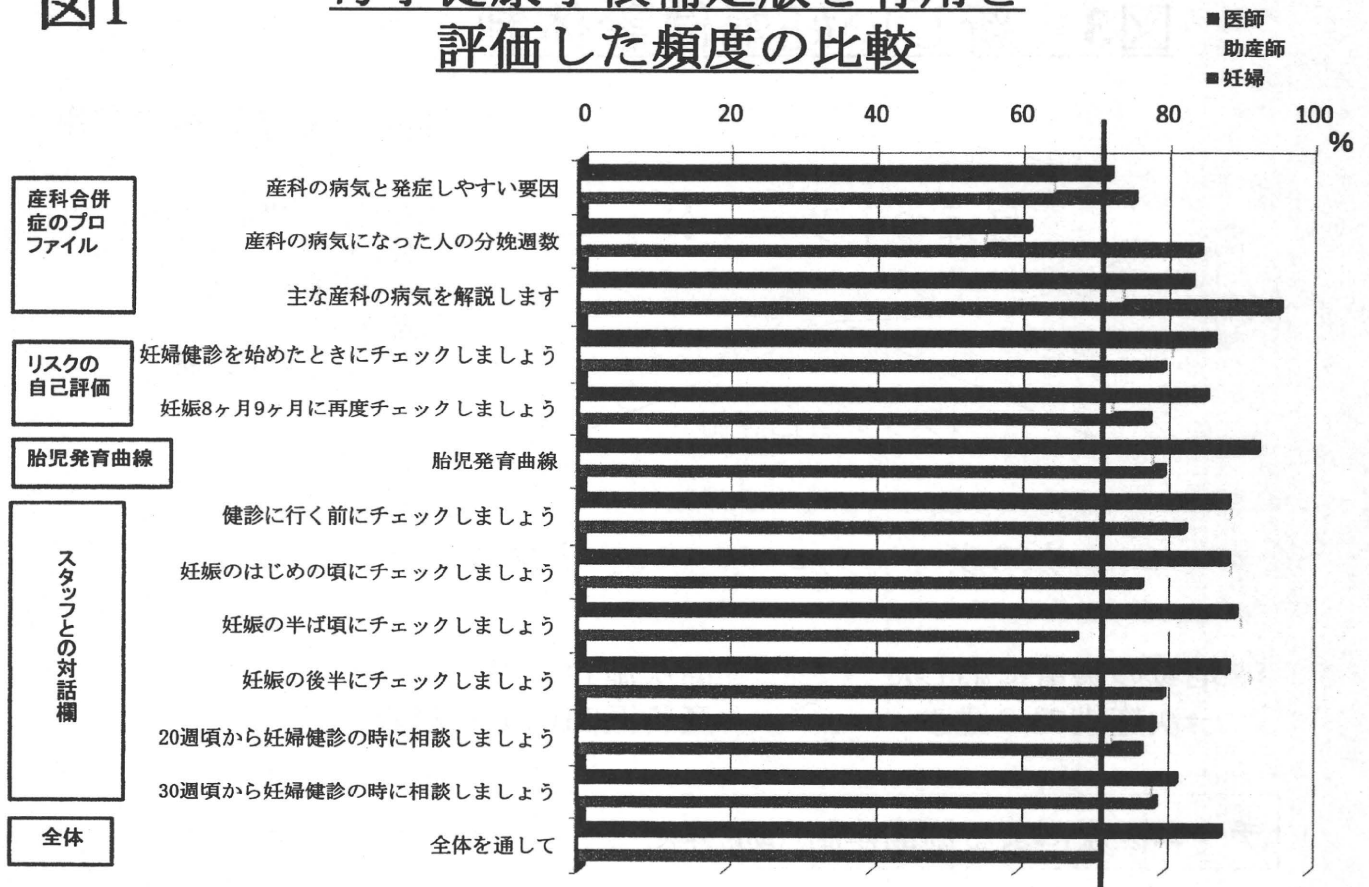
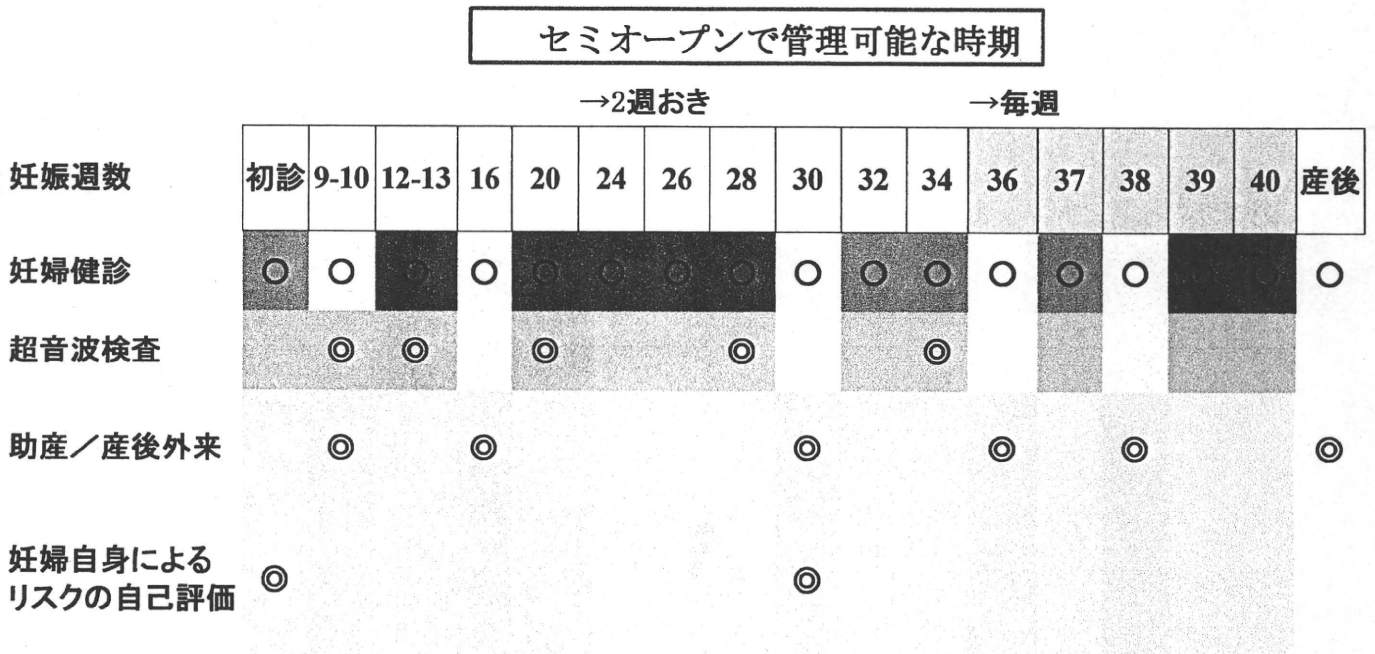
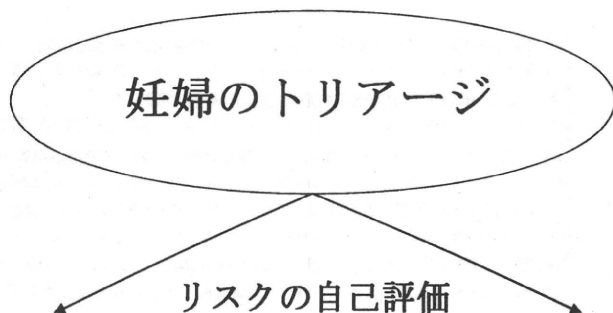


図2 具体的な妊婦健診の内容：提案モデル



# 図3 新しい妊婦健診体制

母子健康手帳改訂版の利用



～情報提供・情報交換～

- ・ 産科合併症のプロファイル
- ・ リスクの自己評価
- ・ 胎児発育
- ・ スタッフとの対話欄

ローリスク ～ ハイリスク

地域の実情に応じた  
一次施設での健診

～

高次施設での  
産科医師による健診

チーム医療による協働体制 (助産外来, セミオープンシステムを含む)



## Ⅱ．分担研究報告書

母子健康手帳の充実と将来的活用に向けて

## 母子健康手帳の改訂に向けた、産科合併症の特性に関する研究（リスク因子の決定）

研究分担者：松田義雄 東京女子医科大学産婦人科 教授

### 研究要旨

現行の母子健康手帳に、産科合併症発症に関するリスク因子や重要な妊娠週数を明記するために、それらの特性を明らかにすることを試みた。データベースとして、わが国における5年間約28万例のデータを精製し、不十分なデータや多胎を除外した180,855例から、サブコホート群（3,749例）を抽出して、ケース・コホート研究(case-cohort study)を行なった。これまで多く知られているリスク因子はわが国と医療環境が違う海外からの報告によるものであり、この研究手法で明らかにされた結果は、わが国独自のものである。全症例から頻度が多く重要な順に11疾患を選び、背景因子と基礎疾患について、コホートとの統計学的差をリスク比(risk ratio, RR), 95%信頼限界(confidence interval, CI)で表した。その結果、喫煙がリスク因子である産科合併症が多くみられたものの、その他の背景因子や基礎疾患のリスク因子が産科合併症毎に違ってくるようになった。

また、これら11疾患のうち、特に発症頻度が多い上位7疾患（切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離）について、母子健康手帳改訂版に入れ込む事を試みた。すなわち、一般妊婦に理解されやすいと思われる「aという因子があれば、bという産科合併症の発症はc倍になる」という表現を用いて、「産科の病気と発症しやすい要因」を表にした。また、前年度に明らかにされた各疾患の分娩週数を図示し、改訂版に追加した。こうすることにより、産科合併症に対する具体的なリスクが明示でき、妊婦自身のより積極的な妊娠への取り組みと、妊婦をリスク別に分けて妊婦健診を効果的に行なおうとするトリアージに使用できる事が期待される。

### A. 研究目的

母子健康手帳はわが国で開始された妊娠—分娩—育児記録であるが、必ずしも妊婦自身の積極参加型とはいえず、合併症発症に関与するリスク因子や特徴的な妊娠週数の存在などは明らかにされていない。

また、現在明らかにされている疫学的手法を用いたリスク因子は、わが国と医療環境が違う海外からの報告によるものであり、そのまま使用することはできないが、これまでわが国における大規模なデータベースがなかったため、この種の検討がされていなかった。

そこで、妊娠高血圧症候群や胎盤早期剥離(早剥)などの妊娠合併症の発症に関与するリスク因子を抽出して、それを母子健康手帳に反映させるために、多施設による周産期のデータベースを可能な限り解析することを目的とした。

### B. 研究方法

データ解析の基になるデータベースは、日本産婦人科学会周産期委員会で作成されたものである。この個票(図1)は、データの登録に賛同が得られた全国の主要な周産期医療施設(周産期医療センター、大学病院、地域の中核病院など)に配布され、2001年から実用化されているが、年間約55,000例の登録がある。リスクの高い症例を多く扱っている施設からの報告ではあるが、該当症例数の多さについては

他に比類をみず、我が国最大のデータベースである。

今回の研究では、2001—2005年の5年間における総計約28万例のデータベースを活用した。一年あたりの分娩数は約5%に相当し、例えば2005年における56,671例は全分娩数1,094,434の5.2%であった。

主な産科合併症として、切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離、播種性血管内凝固(DIC)、癒着胎盤、子癇、肺水腫の11疾患を対象とした。

データ精製過程の概略は以下の通りである。5年間におけるデータベース285,123例からデータ入力に不十分な症例、多胎妊娠例を除外した。その後、文字データのコード化を行い、全てのデータを「0」「1」で表記した。さらに「妊娠中毒症」の項目を新たな定義「妊娠高血圧症候群」(表1)に従い入力し直した。

なお、診断時と分娩時の分娩週数は必ずしも一致しないため、前期破水と切迫早産は妊娠37週未満で分娩となった症例に限定した。さらに、後者においては、絨毛膜羊膜炎以外で切迫早産と関連する前置胎盤、胎盤早期剥離などの産科合併症の合併は除外した。

次いで、産科合併症の特性を明らかにするためにサブコホート群と妊娠週数と男女別を全国集計に近



似させたコントロール群を設定した。

#### サブコホート群の設定：

約24万例の解析ではその処理が容易でないため、また、全ての疾患に対する対照群となりうるものとして、約4,000例を無作為に抽出し、サブコホート群(3,749例、対象例180,855例の2.1%)とした。

#### コントロール群の設定：

主要項目揃い群からサブコホート群と同様の群を抽出し、その中から一部の症例を除外して、分娩時期等を全国平均と合わせた。サブコホート群と同様に、主要項目揃い群から約6000例を無作為抽出し、調整前のコントロール群(前)とした。この群の分娩時期の比率を全国集計(2005年：1,094,434例)と合わせるために、コントロール群(前)の早期症例から約65%の症例を無作為に除外してコントロール群(5,495例)とした。その結果、22-36週：295例(5.4%)、37-41週：5,166例(94.0%)、42週以降：34例(0.6%)となつて、全国集計の62,318例(5.5%)、1,024,368例(93.9%)、5,554例(0.6%)にそれぞれ近似した。

また、男児：2,860例(52.0%)、女児：2,635例(48.0%)となつて、全国集計の男児：547,972例(51.6%)、女児520,163例(48.4%)に近似した。

解析項目は、妊娠前(母体背景因子)、偶発合併症(基礎疾患)と産科合併症、母児の罹病と死亡などである。(表2)

ケース・コホート研究では、母体背景因子と基礎疾患の発症頻度の比較をカイ二乗検定で行い、単変量解析で有意となつた項目について、多変量解析を追加した。サブコホートとの統計学的差をリスク比(risk ratio, RR)、95%信頼限界(confidence interval, CI)で表した。p<0.05で統計学的に有意差ありとした。

#### (倫理面の配慮)

倫理面の配慮に関して、データベースは、連結不可能匿名化されているので、個人情報の漏出にはつながらないが、その使用に当たっては、個人情報の取り扱いには十分注意した。東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### (1) 症例の概要

主な産科合併症を頻度順にみると、妊娠高血圧症候群(7,371例、4.08%)、妊娠37週未満の前期破水(6,902例、3.82%)、妊娠37週未満の切迫早産(5,681例、3.14%)、頸管無力症(2,943例、1.63%)、絨毛膜羊膜炎(2,508例、1.39%)、前置胎盤(2,367例、1.31%)、胎盤早期剥離(1,770例、0.98%)、DIC(343例、0.19%)、癒着胎盤(202例、0.11%)、子

癩(143例、0.08%)、肺水腫(76例、0.04%)となつた。

#### (2) 産科合併症におけるリスク因子の検討：ケース・コホート研究

上述の11疾患について、リスク因子を抽出する目的で、ケース・コホート研究を行った。(表3-1, 3-2, 3-3, 3-4) リスク因子として、「喫煙」が11疾患中6疾患で有意な因子となつた。その他、年齢(別項にまとめて記載)、分娩回数、不妊治療、いくつかの基礎疾患が有意な因子となつたが、疾患によってリスク因子は異なっていた。「喫煙」との関連は、共同研究者である林が報告しているので、該当項を参照されたい。

#### (3) ケース・コントロール研究

同様に、各疾患群とコントロール群との間で、リスク因子を比較した(表4-1, 4-2, 4-3, 4-4)ところ、RRについて、ケース・コホート研究の結果と著しい差はみられなかった。

#### (4) 年齢、不妊治療と産科合併症の関連

背景因子として、年齢と不妊治療と、主要産科合併症との関連を検討したところ、20歳未満がリスク因子となつた疾患は切迫早産と子癩であり、35歳以上がリスク因子となつた疾患は妊娠高血圧症候群、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、DIC、癒着胎盤、肺水腫の6疾患であった。一方、不妊治療で有意となつた疾患はIVF-ETにおいて、頸管無力症、前置胎盤、癒着胎盤となつた(表5)

#### (5) 補足版の作成

11疾患のうち、特に発症頻度が多い上位7疾患(切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離)について改訂版に織り込む事を試みた。すなわち、一般妊婦に理解されやすいと思われる「aという因子があれば、bという産科合併症の発症はc倍になる」という表現を用いて、「産科の病気と発症しやすい要因」を表にした。(資料参照)

また、前年度に明らかにされた各疾患の分娩週数を図示し、改訂版に追加した。(資料参照)

### D. 考察

今回の解析に使用したデータベースは、日本産婦人科学会周産期委員会が作成した「周産期登録」個票を医療施設で現場入力することにより作成されたものである。結果的には、ハイリスク症例が多く集まる施設からのデータ集積なので、我が国における年

間約100万分娩中、5~6万例の集積にとどまっている。しかも重症例を多く扱う施設からのデータ集積のため、症例の偏りがあることは止むを得ない。しかしながら、このように総計で20万例以上の膨大な症例数からなるデータベースは、これまで我が国になく、最大のデータベースであることには間違いない。したがって、このデータベースをより有効に利用するためには、そのままの形で使用するのではなく、データの精製や解析方法の工夫が必要である。

今回は、母子健康手帳に新たな情報を付け加えるという目的のために、本研究を企画した。すなわち、産科合併症の特性を統計学的に示すことにより、主な産科合併症におけるリスク因子を明らかにした。

サブコホートは母集団を代表するものであるが故に、その集団が持つ限界がそのまま欠点となる。つまり、本研究では母集団には重症例が比較的多く含まれているため、我が国全体を反映したものではないということである。今回、サブコホートを用いて、各種産科合併症におけるRRを比較検討したが、サブコホートがわが国を代表したものであるかどうかの検証に、母子統計を基に設定した対照群とcase-control 研究を行ったところ、RRに大きな違いがなかったため、サブコホートとの比較でリスク因子を検討することで、大きな問題は生じないと思われた。

今回の研究は産科合併症の特徴を明確にし、その発症を予測するためのものである。このため多変量

解析の説明変数に入れる項目は、妊娠前の背景因子と基礎疾患に限定した。

全症例から頻度が多く重要な順に11疾患を選び、背景因子と基礎疾患について、コホートとの統計学的差をリスク比(risk ratio, RR), 95%信頼限界(confidence interval, CI)で表した。その結果、喫煙がリスク因子である産科合併症が多くみられたものの、その他の背景因子や基礎疾患が産科合併症毎に、違うことが明らかになった。

また、これら11疾患のうち、特に発症頻度が多い上位7疾患(切迫早産, 前期破水, 妊娠高血圧症候群, 頸管無力症, 絨毛膜羊膜炎, 前置胎盤, 胎盤早期剥離)について、母子健康手帳改訂版に入れ込む事を試みた。すなわち、一般妊婦に理解されやすいと思われる「aという因子があれば、bという産科合併症の発症はc倍になる」という表現を用いて、「産科の病気と発症しやすい要因」を表にした。(表6)

また、前年度に明らかにされた各疾患の分娩週数を図示し、改訂版に追加した。(図1) こうすることにより、産科合併症に対する具体的なリスクが明示でき、妊婦自身のより積極的な妊娠への取り組みと、妊婦をリスク別に分けて妊婦健診を効果的に行なおうとするトリアージに使用できる事が期待される。

協力施設の施設一覧を表6に示し、研究協力への謝辞に変えさせていただく。

#### E. 結論

概要に既述した

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

#### 論文発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

わが国における主な産科合併症のリスク因子に関する研究

研究分担者 斎藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科教授

研究協力者 塩崎有宏 富山大学附属病院周産母子センター産婦人科講師

**研究要旨：**これまで日本における産科合併症のリスク因子は存在していなかった。日産婦周産期データベース（2001年～2005年、285,123例）から、欠損や不完全データ、多胎を除いた単胎症例（242,715例）のデータベースを用いて、日本における主な産科合併症（①妊娠高血圧症候群（PIH）7,371例、②子癇143例、③頸管無力症2,943例、④絨毛膜羊膜炎（CAM）2,508例、⑤37週未満の前期破水（pPROM）6,902例、⑥常位胎盤早期剥離（早剥）1,770例、⑦37週未満の切迫早産（前期破水、前置胎盤、羊水過多などの合併を除くが、CAMは含む）5,681例）、⑧前置胎盤2,367例、⑨癒着胎盤197例、⑩DIC（播種性血管内凝固症候群）343例のリスク因子を抽出し、海外で報告されているリスク因子との比較検討を行った。その結果、PIHは35歳以上、初産婦、喫煙をしている妊婦で、腎疾患、本態性高血圧、糖尿病を合併している妊婦に多かった。子癇は20歳未満、初産婦に多かった。頸管無力症は経産婦、喫煙をしている場合や体外受精により妊娠した場合、また子宮疾患を合併している妊婦に多かった。CAMは初産で、喫煙している妊婦に多かった。pPROMは喫煙妊婦に多かった。早剥は35歳以上で喫煙をしている場合、本態性高血圧を合併している場合に多かった。37週未満の切迫早産は20歳未満、経産婦、喫煙している妊婦で、子宮疾患を合併している妊婦に多かった。前置胎盤は35歳以上、経産婦、体外受精により妊娠した場合に多かった。癒着胎盤は35歳以上、経産婦、体外受精により妊娠した場合、子宮疾患を合併している妊婦に多かった。DICは35歳以上の妊婦に多かった。今回の研究で検討が可能であった主な産科合併症におけるリスク因子のほとんどが、海外で報告されているリスク因子と一致していた。これらのリスク因子に関する情報を妊婦に提供することにより、妊娠合併症発症を早期発見あるいは予知・予防できる可能性が示唆された。

**共同研究者**

松田義雄（研究班主任研究者）

あげられている。例えば、常位胎盤早期剥離や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症の発症により、母児の予後が不良となるが、それらの情報が記載されていない。

**A. 研究目的**

現行の母子手帳の問題点として、①必ずしも妊婦参加型ではないこと、②妊娠中に発症する合併症に関するリスク因子に関する記載がないこと、③合併症が生じやすい週数が明示されておらず、早期発見が遅れる可能性があること、などが

産科合併症のリスク因子は国や民族、生活習慣によって異なり、同一地域でも環境因子の変化に伴い刻々変化していく。しかしながら、今まで報告されているリスク因子は海外でのデータであり、日本独自のリスク因子の研究は今まで報告されていなかった。そこで日本産科婦人科学会周産期登録データベース（日産婦DB）を用いて可能な

限り各疾患のリスク因子を解析し、日本人における妊娠合併症の特性分析を行ない、今まで海外で報告されているリスク因子との比較を行った。

## B. 研究方法

日本産科婦人科学会周産期委員会で作成された日産婦 DB のうち、2001 年～2005 年の 5 年間分を用いた。この日産婦 DB の登録には全国の主要な周産期医療施設（周産期医療センター、大学病院、地域の中核病院など）が参加した。2001 年から 2005 年の 5 年間で、285,123 例の症例が含まれており、ここから不十分なデータや多胎を除外した 242,715 例を用いて解析を行った。

### サブコホート群の設定：

約 24 万例の解析ではその処理が煩雑となるため、また、すべての疾患に対する対照群となりうるものとして無作為に 3,749 例を抽出し、サブコホート群（3,749 例、これは 242,715 症例の 1.4% を占める）を作成した。

### ケース群（産科合併症妊娠）群の設定：

ケース群の内訳は、①妊娠高血圧症候群 (PIH) 7,371 例、②子癇 143 例、③頸管無力症 2,943 例、④絨毛膜羊膜炎 (CAM) 2,508 例、⑤37 週未満の前期破水 (pPROM) 6,902 例、⑥常位胎盤早期剝離 (早剝) 1,770 例、⑦37 週未満の切迫早産 (PROM、前置胎盤、羊水過多などの合併を除くが、CAM は含む) 5,681 例、⑧前置胎盤 2,367 例、⑨癒着胎盤 197 例、⑩DIC (播種性血管内凝固症候群) 343 例であった。

これら 7 つのケース群とサブコホート群との間でケース・コホート研究を行なった。両群間で母体背景因子ならびに偶発合併症の発症頻度の比較を  $\chi^2$  検定で行い、単変量解析で有意となった項目につき多変量解析を追加した。ケース群とサブコホート群との統計学的差をリスク比 (RR) で示した。分析は統計パッケージ SAS ver. 9.1 にて

行い、有意水準は両側 5% とした。

### （倫理面での配慮）

倫理面の配慮に関して、日産婦 DB は連結不可能匿名化されているので、個人情報の漏出にはつながらないが、その使用に当たっては、個人情報の取り扱いには十分注意した。

## C. 研究結果

今回明らかになった日本におけるリスク因子を表 1 に、また海外ならびに日本に特異的な独自のリスク因子を表 2 に示す。これらの結果から以下のことが明らかとなった。

### (1) PIH のリスク因子

PIH は 35-39 歳 (RR 1.66、95%CI 1.49-1.85)、40 歳以上 (RR 2.55、95%CI 2.04-3.18)、初産婦 (RR 1.78、95%CI 1.58-2.01)、喫煙をしている妊婦 (RR 1.19、95%CI 1.00-1.43) で、腎疾患 (RR 2.78、95%CI 1.96-3.95)、本態性高血圧 (RR 8.96、95%CI 5.86-13.70)、糖尿病 (RR 1.97、95%CI 1.52-2.54) を合併している妊婦に多かった。これらのデータは海外での疫学的データに一致するものであった。一方海外では喫煙が PIH を減らす (オッズ比 0.51、95%CI 0.37-0.63) という結果 (文献 1) が出ているが、今回の日本の場合では逆にリスク因子となっていた (文献 2)。

### (2) 子癇のリスク因子

子癇は 20 歳未満 (RR 6.03、95%CI 1.72-21.09)、初産 (RR 2.01、95%CI 1.19-3.37) に多かった。

### (3) 頸管無力症のリスク因子

頸管無力症は経産婦 (RR 1.32、95%CI 1.14-1.52)、喫煙をしている場合 (RR 1.60、95%CI 1.31-1.97) や体外受精により妊娠した場合 (RR 1.53、95%CI 1.06-2.21)、また子宮疾患を合併している妊婦 (RR 1.93、95%CI 1.58-2.37) に多



かった。一方、海外ではミューラー管奇形、妊娠中におけるDES (diethylstilbestrol、ジエチルスチルベストロール、合成非ステロイド性エストロゲン) 暴露、頸管裂傷、経産婦、喫煙、体外受精妊娠、子宮頸部円錐切除がリスク因子として報告されており、子宮因子、経産婦、喫煙、体外受精妊娠が共通したリスク因子であった。

#### (4) CAMのリスク因子

絨毛膜羊膜炎 (CAM) は初産 (RR 1.91、95%CI 1.65-2.21) で、喫煙 (RR 1.73、95%CI 1.41-2.13) している妊婦に多かった。海外でのリスク因子として喫煙、経産婦が報告されており、喫煙がリスク因子として一致していた。

#### (5) pPROMのリスク因子

37週未満の前期破水 (pPROM) は喫煙妊婦 (RR 1.71、95%CI 1.44-2.02) に多く見られ、海外での報告 (喫煙、pPROM 既往、生殖器感染症、妊娠中の不正出血) の一部と一致していた。

#### (6) 早剥のリスク因子

早剥は35~39歳 (RR 1.18、95%CI 1.01-1.37)、40歳以上 (RR 1.50、95%CI 1.09-2.07)、喫煙をしている場合 (RR 1.36、95%CI 1.07-1.73)、本態性高血圧を合併している場合 (RR 2.31、95%CI 1.29-4.11) に多く見られ、海外でのリスク因子 (40歳以上、喫煙、早剥既往、経産婦) の一部と一致していた。

#### (7) 37週未満の切迫早産のリスク因子

37週未満の切迫早産は20歳未満 (RR 1.78、95%CI 1.32-2.38)、経産婦 (RR 1.23、95%CI 1.08-1.39)、喫煙 (RR 1.37、95%CI 1.14-1.64) している妊婦で、子宮疾患 (RR 1.23、95%CI 1.02-1.48) のある妊婦に多かった。海外のリスク因子として、18歳未満、40歳以上、経産婦、喫煙、子宮疾患 (奇形、筋腫)、尿路感染症、生

殖器感染症、歯周病、早産既往があるが、その一部と一致していた。

#### (8) 前置胎盤のリスク因子

前置胎盤は35歳~39歳 (RR 1.76、95%CI 1.54-2.00)、40歳以上 (RR 2.19、95%CI 1.68-2.86)、経産婦 (RR 1.25、95%CI 1.06-1.47) で、体外受精で妊娠した妊婦 (RR 2.59、95%CI 1.88-3.59) のある妊婦に多かった。海外でのリスク因子として40歳以上、経産婦、体外受精妊娠、帝王切開既往があるが、その一部と一致していた。

#### (9) 癒着胎盤のリスク因子

癒着胎盤は35~39歳 (RR 2.50、95%CI 1.69-3.71)、40歳以上 (RR 2.95、95%CI 1.24-6.99)、経産婦 (RR 2.13、95%CI 1.35-3.33) で、体外受精で妊娠した妊婦 (RR 11.65、95%CI 3.91-34.68)、子宮疾患を合併している妊婦 (RR 2.87、95%CI 1.51-5.46) に多かった。

#### (10) DIC (播種性血管内凝固症候群) のリスク因子

DICは35歳~39歳 (RR 1.87、95%CI 1.38-2.53)、40歳以上 (RR 2.95、95%CI 1.34-5.01) の妊婦に多く見られた。

### D. 考察

新生児予後を悪くする原因として、早産と子宮内発育遅延 (IUGR、FGR) がある。早産で出生した場合には新生児予後が悪くなり、その原因として、37週未満に生じる頸管無力症、前期破水がある。また、子宮内発育遅延の原因として、PIHの合併が知られている。今回検討できた範囲では、日本のリスク因子のうちのほとんどが海外で報告されているリスク因子と一致していた。

今回用いた日産婦DBではPIHをさらに妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症に

亜分類できないために、詳細な検討ができなかった。今後の日産婦 DB の改訂時に考慮すべき課題であると思われる。また同様に今回の DB では産科合併症の既往歴に関する項目が含まれていないため、早産既往などのリスク因子を評価できなかった。DB の次回改訂の際には既往の有無に関する項目を追加することにより海外との比較がより明確にできることが期待される。

## E. 結論

これまでリスク因子と言われていたのは、海外におけるデータであり、日本におけるリスク因子のデータは存在しなかった。日本産科婦人科学会の周産期 DB を用いて、日本における 10 の産科合併症のリスク因子を今回初めて解析し、その特徴が明らかとなった。産婦人科診療ガイドライン産科編 2008 において示されているリスク因子の一部が、今回の研究においても明らかとなった。今後さらなる解析を続けることで、妊娠合併症発症に注意すべき妊娠週数ならびに合併症特有のリスク因子が明らかとなり、妊娠合併症の発症を予知・予防できる可能性があることが示された。これらの情報を医療関係者のみならず、妊娠女性が自ら知ることにより疾患の予防や早期発見につながると思われ、その意義は大きいと考える。

## 参考文献

- 1) Castle A, Adams EK, Melvin CL, et al.: Effect of smoking during pregnancy. Five meta-analysis. *Am J Prev Med* 1999; 16:208.
- 2) Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S: Smoking during pregnancy increases risks of obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry database *J Epidemiol.* 2011; 21: 61-6.

## G. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Shiozaki A., Matsuda Y., Satoh S., Saito S.: Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension/pre-eclampsia in Japan. *J Reprod Immunol* (in press).
  - 2) Shiozaki S., Matsuda Y., Hayashi K., Satoh S., Saito S.: Comparing of risk factors for major obstetric complications between Western countries and Japan: A case-cohort study. *J Obstet Gynecol Res* (in press).
  - 3) 塩崎有宏、伊藤実香、米田徳子、山中美樹子、米田 哲、齋藤 滋: 細菌性陰症と切迫早産。産婦人科の実際、59 : 875-881、2010
  - 4) 塩崎有宏、齋藤 滋、松田義雄 : わが国における産科合併症のリスク因子 —日産婦周産期データベースを用いての解析—。産婦人科の実際、59 : 943-948、2010
  - 5) Shiozaki A., Yoneda S., Soeda Y., and Saito S.: Antenatal diagnosis of Breus' mole by ultrasonography. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol*, 19: 43-50, 2010.
  - 6) Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S: Smoking during pregnancy increases risks of obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry database *J Epidemiol.* 2011; 21: 61-6.
2. 学会発表
  - 1) 塩崎有宏、齋藤 滋、松田義雄 : ケースコホート研究によるわが国の自然早産 (37 週未満の切迫早産、37 週未満の前期破水、頸管無力症) の発症に関するリスク因子の検討. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2010、4、23-25、東京.

2) 塩崎有宏:富山県における胎児心エコー検査の現状. 第1回北陸胎児心エコー研究会. 2010、6、5、金沢.

3) 塩崎有宏、福田香織、伊藤実香、米田徳子、山中美樹子、米田 哲、斎藤 滋:「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」前後における多胎妊娠症例の検討. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2010、7、11-13、神戸.

4) 塩崎有宏、齋藤 滋、松田義雄:ケースコホート研究によるわが国の自然早産(37週未満の切迫早産、37週未満の前期破水、頸管無力症)の発症に関するリスク因子の検討. 第1回日本小児禁煙研究会学術集会. 2010、12、12、東京.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

周産期データを利用した疫学研究による母子健康手帳情報の充実と活用の検討

研究分担者 林邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎学講座）

**研究要旨：**当分担研究の目的は、周産期情報データベースを活用して母子健康手帳に収載されるべきリスク因子の分析評価を行うこと、また、母子健康手帳などに記録される周産期情報の有効な活用を疫学研究の観点から検討することである。

（1）平成 20 年度：周産期情報データベースを利用する疫学研究において、最適な研究デザインの検討を行った。その結果、コントロール抽出におけるバイアス混入の可能性の低い点、コントロール群を多様な妊娠合併症で共通に利用できる点、またリスク比を直接推定できる点など、ケース・コホート研究が最も妥当で効率的な研究デザインと判断された。（2）平成 21 年度：日本産科婦人科学会周産期委員会の周産期登録データベースを利用し、妊娠中喫煙の妊娠合併症に与える影響をケース・コホート研究によって検討した。2001～2005 年に周産期登録データベースに登録され、妊娠中喫煙および 11 種類の妊娠合併症の情報がそろった単胎妊娠 180,855 件を基盤コホートとした。その結果、妊娠高血圧症候群、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、胎盤早期剥離の 6 疾患で、妊娠中喫煙者に有意な発症増加がみられた。また、相対過剰発生割合や相対集団過剰発生割合を算出すると、前期破水、絨毛膜羊膜炎、頸管無力症が、特に影響の大きな疾患であった。（3）平成 22 年度：国内外の疫学研究事例から、周産期情報の疫学研究への利用可能性を検討した。その結果、わが国の人口動態調査出生票では、記載される周産期情報は限られ、また各個人の情報請求ができないなど利用可能性は乏しい。一方、本邦成人を対象にしたコホート研究での出生時情報の回答率を検討したところ、昭和 40 年以降に生まれた女性では約 3/4 で有効回答がなされていた。これらから、わが国の疫学研究においても、米国 Electronic Birth Registration System に相当するデータベースが必要であるが、母子健康手帳がその有効なデータ源になると考えられた。

**共同研究者**

松田義雄（研究班主任研究者）

**A. 研究目的**

母子健康手帳は長い歴史をもち、わが国固有の有効な母子保健管理手段として機能してきた。最初は「妊産婦手帳」として昭和 17 年に創設されたが、昭和 22 年に児童福祉法による「母子手帳」となり、昭和 40 年には母子保健法の成立にともない現在の名称である「母子健康手帳」となった。母子健康手帳となってからは、従来の周産期情報

に各種検査項目なども追加され、母子の健康管理を体系的に行えるように改定されてきた。

本厚生労働科学研究班（「わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究」主任研究者：松田義雄）の課題のひとつに、周産期の健康管理において一層の活用がなされるように母子健康手帳の充実を検討し、また母子健康手帳の今後の有効な活用についての検討がある。妊娠・出産での重大イベントを避けるために、妊婦の検診内容や検査時期を推奨するには、まず、妊娠中に発生する主要疾患のリスク因子や好発時期といった

特徴を、現在のわが国の妊娠・出産データベースから正確に把握しておくことが重要となる。また、母子健康手帳は、周産期のみならず、出産後長期間にわたって母子の健康管理のために、2世代で情報を共有しながら継続して活用されるべきものであろう。母子健康手帳には周産期の貴重な情報が蓄積されており、成長やリプロダクティブ・ヘルスに関連する疫学研究の重要な情報源となりえるであろう。

そこで、当分担研究は、周産期情報データベースを活用して母子健康手帳に記載すべき妊娠合併症のリスク因子の分析評価を行うこと、また、母子健康手帳などに記録される周産期情報の有効な活用を、疫学研究の観点から検討することを目的として実施した。

## B. 研究方法

### 1) 平成 20 年度：周産期疫学研究における研究デザイン

本分担研究では、日本産科婦人科学会周産期委員会から周産期登録データベースの提供を得たり。この周産期登録は、日本産科婦人科学会が1974年から始め、現在では全国125の医療機関が参加している。2005年には、全国56,671件の妊娠情報が登録され、全国の出生数の約5.2%にあたる。参加施設では扱った全出産について、妊娠中の喫煙や飲酒、母体基礎疾患、妊娠合併症、分娩、母・児の転帰などの情報を登録している。しかしながら、年によって一部収録項目や内容が異なり、欠損値データや内容不詳データも含まれる。また、今回検討すべきリスク因子や妊娠合併症も多種多様なものである。

そのため、全収録データをそのまま解析対象コホートとして分析するには、データ・クリーニングやデータ統合において時間や人手の点で大きなコストを要することになる。また、バイアス混入の危険もある。そこで、本分担研究では、わが国の周産期登録データベースを用いて、妊娠中に

発生する主要疾患のリスク因子を評価する場合には、妥当でかつ効率的な分析を行うには、どのような疫学的研究デザインを採用すべきかを検討した。

大規模な基盤コホート (base cohort) データベースを基にしている疫学研究デザインの中で、当研究課題において応用候補と考えられた①コホート内ケース・コントロール研究 (nested case-control study) と、②ケース・コホート研究 (case-cohort study) の2つの疫学研究デザインについて、文献から理論的な特徴の違いをみた。また、母子保健の領域でのケース・コホート研究の適用事例をレビューし、本課題への適応可能性を検討した。特に、諸外国で行われた大規模データベースを用いたリスク因子探索の先行研究論文から、研究計画やデータ解析における注意点を検討した。

### 2) 平成 21 年度：ケース・コホート研究による喫煙の評価

2001～2005年に周産期登録データベースに登録され、妊娠中喫煙妊娠合併症発症の有無の情報がそろった単胎妊娠180,855件を基盤コホートとした。検討した妊娠合併症は、妊娠高血圧症候群、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離、播腫性血管内凝固症候群(DIC)、癒着胎盤、子癇、肺水腫の11種の疾患である。

各妊娠合併症において、基盤コホートにおける妊娠合併症発症例をケース群、発症例も含む基盤コホート全体から2%の割合で無作為抽出したサブコホート (subcohort) を対照群とするケース・コホート研究デザインにより、妊娠中喫煙の有無による累積発生の年齢調整リスク比 (age-adjusted risk ratio; aRR) およびその95%信頼区間を推定した<sup>2)5)</sup>。年齢調整リスク比 aRR は、ロジスティック回帰分析によって推定した。分析は統計パッケージ SAS ver.9.1 にて行



い、有意水準は両側 5%とした。

推定した aRR から、全国年間出産数  $N_t$  を 1,094,434 件 (2005 年厚生労働省人口動態統計調査)、妊娠中喫煙者割合  $f$  を 5.76% (基盤コホートにおける妊娠中喫煙者割合)、また全国妊婦集団での疾患累積発生割合  $I_t$ 、妊娠中喫煙群の疾病累積発生割合  $I_e$ 、非喫煙群での疾病累積発生割合  $I_u$  を、基盤コホート全体における累積発生割合と同じものと仮定して以下の 3 つの指標を算出した。

① 相対過剰発生割合 (relative excess incidence: REI%, もし妊娠中の喫煙者群が非喫煙者群と同じ発生頻度であったならば、喫煙者群で起こらなかったであろう疾病量の割合、寄与割合 attributable fraction, 病因割合 etiologic fraction とよばれる) <sup>3)</sup>

$$REI(\%) = \frac{I_e - I_u}{I_e} \times 100 = \frac{aRR - 1}{aRR} \times 100$$

② 相対集団過剰発生割合 (relative population excess incidence: RPEI%, もし妊婦集団全体が非喫煙者と同じ発生頻度であったなら、集団全体で起こらなかったであろう疾病量の割合、集団寄与割合 population attributable fraction とよばれる) <sup>3)</sup>

$$RPEI(\%) = \frac{I_t - I_u}{I_t} \times 100 = \left\{ 1 - \frac{1}{f \cdot aRR + (1-f)} \right\} \times 100$$

③ わが国の全国集団過剰発生数 (population excess incidence: PEI, もし全国の妊婦集団全体が非喫煙者と同じ発生頻度であったなら、集団全体で起こらなかったであろう年間疾病量)

$$PEI = N_t \cdot (I_t - I_u) = N_t \left\{ I_t - \frac{I_t}{f \cdot aRR + (1-f)} \right\}$$

### 3) 平成 22 年度: 周産期情報の疫学研究への利用可能性

周産期情報を成人期での疫学研究に活用することを想定した場合において、① 出生証明書など

人口動態統計データを利用する疫学研究と、② 対象者から直接情報を収集する疫学研究の 2 つの研究法について、その実施可能性を検討した。

#### ① 人口動態統計データの利用

わが国と米国における出生証明書や人口動態統計調査・出生票に記載される周産期情報の内容と、それらの活用の現状について比較した。

#### ② 調査対象者からの周産期情報の収集

自記式調査票を用いて周産期情報を収集した疫学調査での各設問における回答率を検討し、わが国での成人期における周産期情報収集の実施可能性を検討した。検討対象とした日本ナースヘルス研究 (JNHS) ベースライン調査は、25 歳以上の全国 49,927 名の女性看護職を対象に、2001~2007 年に実施された <sup>6)</sup>。当調査では、喫煙・飲酒・食事・睡眠・身体活動・女性ホルモン剤やサプリメントの使用といった生活保健習慣、初経・妊娠・出産・不妊・閉経などの生殖機能関連事象、各種疾患の既往歴や家族歴、身長・体重といった現在の身体状況などの設問のほか、出生時体重や妊娠週数など対象者自身の出生時における情報を尋ねた。日本ナースヘルス研究では、これらの情報を利用して、出生時低体重が成人期の糖尿病発症リスクなどに影響を与えているかといった Barker 仮説の検証なども進められている <sup>7)</sup>。

日本ナースヘルス研究ベースライン調査において、現在の年齢、体重、身長、腹囲、臀囲、18 歳時の体重、また対象者の出生時情報として出生時体重、出生時妊娠週数、出生順位、母の妊娠中毒症の有無での回答率をみた。また、出生時体重については、回答時年齢層別の回答率をみた。

## C. 研究結果

### 1) 周産期疫学研究における研究デザイン

#### ① 研究デザインの定義

コホート内ケース・コントロール研究は、ケースとコントロールのいずれも同じ基盤コホート



から抽出する研究のことである<sup>2)</sup>。ケースの発生時点で「事象が発生していない対象」からコントロールを抽出する。コホート研究を裏返した形であるため、トロホック研究 (trohoc study) とも呼ばれる<sup>3)</sup>。一方、ケース・コホート研究では、事象発生に関わらず、ケースと同じ基盤コホート「全体 (ケースと非ケースの両方)」からコントロールを抽出する。通常は、基盤コホートから無作為に抽出して定めた部分コホートをコントロールとする。各対象の観察時間を問題としない場合には、ケース・ベース研究 (case-base study) と同一のデザインとなる<sup>4)</sup>。

両デザインとも、基盤コホートが開いたコホート (対象によって観察時間が異なるコホート) の場合には、リスクは総観察人・時間 (person-time) から推定する。そのため、ある対象者がコントロールとして抽出される確率は、その対象が基盤コホートで観察された時間の長さ に比例したものにならねばならない。コホート内ケース・コントロール研究では、ケースが発生した期間から無作為に時点を抽出し、その時点での非ケースから無作為にコントロールを抽出することで、母人時間からの抽出を行う<sup>3)</sup>。ケース・コホート研究では、ケースと観察時間をマッチしてコントロールを抽出することで、母人・時間からの抽出とする<sup>2)</sup>。

基盤コホートが閉じたコホート (全対象の観察時間が同じであるコホート) や対象における観察期間の長さが問題にはならない場合には、リスクは総観察人数から推定できる。ケース・コホート研究に詳しい Wacholder や Rothman & Greenland は、観察時間の長さや観察打ち切りは問題とならない例 (率ではなく割合としてリスクが検討できる例) として、周産期死亡の研究をあげているが<sup>4,5)</sup>、本研究課題もまさにその典型的な事例と言える。以降、両研究デザインの比較では、基盤コホートは観察打ち切りの無い閉じたコホートとして、論を進める。

両研究デザインでの対象抽出を、図 1 に模式的

に表した。いずれの研究デザインとも、基盤コホートでの事象発生例をケース群とする。両研究の唯一の違いはコントロール抽出の方法である。コントロール群は、コホート内ケース・コントロール研究では「非ケース」から、ケース・コホート研究では「ケースと非ケース」から抽出される。両デザインとも、このケース群とコントロール群での要因曝露を比較することで、リスク因子を見出してゆく。

## ②研究計画段階での特徴の比較

両研究の特徴を、研究計画の段階と解析の段階に分けて比べる (表 1)。まず、両研究とも、古典的なケース・コントロール研究とコホート研究の長所を併せ持つハイブリッドな研究デザインと言えるが、コホート内ケース・コントロール研究は疫学の多くの教科書で取り上げられ、疫学研究者では周知の研究デザインであり、応用事例も極めて多い。一方、ケース・コホート研究も、理論的に有用な特徴をもつ研究デザインと考えられるが、応用事例は少なく認知度は低いといえる。

研究計画の段階での特徴を比較すると、コホート内ケース・コントロール研究では、基盤コホートのサイズに依存しないため、計画時の必要サンプル・サイズ計算が容易にできるが、ケース・コホート研究では、基盤コホートのサイズの確定前には、サンプル・サイズ計算や検出力算出ができない。一方、コントロール抽出では、ケース・コホート研究で優れた特徴がみられる。コホート内ケース・コントロール研究では、非ケースから抽出するが、非ケースの定義や抽出条件設定が難しい。非ケース全体からの完全な無作為抽出であればよいが、検討する曝露要因と無関係な病院内コントロールを用いることなども多い。このような場合に、コントロールに用いる疾病に関連して気付かずに大きなバイアスが入りこむ危険がある。例えば、前期破水 (preterm PROM) と全く関連のない周産期の重大イベントについて、リスク因子を検討していたとしよう (図 2)。コホート

内ケース・コントロール研究では、重大イベント発生例をケース群、非発生例がコントロール群となり、いずれの群でも PROM 既往は同じ割合いるはずである。しかし、もしコントロール抽出過程で基礎疾患や合併疾患の発生例を除外して、「完全な」非ケース例から抽出したとする。すると、PROM 例や PROM のリスク因子を持つ例が系統的にコントロール群から除かれることとなる。結果として、この重大イベントのリスク因子に、PROM や PROM のリスク因子を見出すといった誤りを犯すこととなる。このバイアスを避けるため、Walker は病院コントロールでは「コントロール群でいろいろな疾病を（除外するのではなく）組入れながら選択する」ように注意しているが<sup>3)</sup>、ケース・コホート研究では、基盤コホートの全例（ケース＋非ケース）からコントロールを抽出するため、このようなバイアスが混入することはない。

また、実際にコントロールを抽出する場合にも、コホート内ケース・コントロール研究では、ケース発生に応じて非ケースの中から抽出する作業が必要となる。一方、ケース・コホート研究では、コントロール抽出はケース発生と独立に行え、部分コホートを指定するだけである。この特徴は、あるひとつの基盤コホートから多数の健康事象について、リスク因子を検討する場合に、大きな利点となる。コホート内ケース・コントロール研究では、検討対象の事象ごとに非ケース例は異なるため、各事象発生に応じてコホート抽出が必要となる。10事象を検討するには10種類の非ケースからなるコントロール群の抽出が必要である。この煩雑さを避けるため、共通の「完全な」非ケース例からなるコントロール群を設定すると、前述のバイアスが待ち受けている。その点、ケース・コホート研究では、基盤コホート全体から抽出した1つの部分コホートを、共通のコントロール群とすれば良い。

### ③解析での特徴の比較

コホート内ケース・コントロール研究では、直接リスクを推定することができないが、オッズ比（ケース群での要因への曝露オッズとコントロール群での曝露オッズの比）から、「稀な事象発生の仮定（rare-disease assumption）」のもとリスク比の近似値とする<sup>4,5)</sup>。事象発生が稀でない時には、リスク比を過大評価することが知られている。

一方、ケース・コホート研究では、この「稀な事象発生の仮定」を必要とせず、直接的にリスク比を推定できる<sup>5)</sup>。今、基盤コホートでの要因への曝露人数を  $N_1$ 、非曝露人数を  $N_0$  とし、基盤コホートの曝露者での事象発生人数を  $A_1$ 、非曝露者での事象発生者人数を  $A_0$  とすると、基盤コホートの曝露者での発生リスク（発生割合）は、

$$R_1 = \frac{A_1}{N_1}$$

非曝露者での発生リスクは、

$$R_0 = \frac{A_0}{N_0}$$

である。ケース・コホート研究でのコントロール群は、基盤コホート全体から、ケース・非ケース、曝露・非曝露にかかわらず、一定の比率  $f$  で無作為に抽出される。そのため、基盤コホートから抽出されたコントロール群での曝露者人数を  $B_1$ 、非曝露者人数を  $B_0$  とすると、

$$f = \frac{B_1}{N_1} = \frac{B_0}{N_0}$$

である。コントロール群の曝露者人数  $B_1$  でケース群の曝露者人数  $A_1$  を割った値を曝露での疑似リスク  $r_1$ 、コントロール群の非曝露者人数  $B_0$  でケース群の曝露者人数  $A_0$  を割った値を曝露での疑似リスク  $r_0$  とする。つまり、

$$r_1 = \frac{A_1}{B_1} \quad r_0 = \frac{A_0}{B_0}$$

とすると、この2つの疑似リスクの比は、

$$\frac{r_1}{r_0} = \frac{A_1/B_1}{A_0/B_0} = \frac{A_1/nN_1}{A_0/nN_0} = \frac{A_1/N_1}{A_0/N_0} = \frac{R_1}{R_0}$$

と、リスク比の直接的な推定値となっている。

また、コントロール群は基盤コホート全体からのサンプルであるため、コントロール群での発生割合は基盤コホート全体のリスクの推定値となる。この値を国全体の事象発生統計と比べ、基礎コホートの集団の特性をみるといったように、他集団との外的比較が可能である。

このように、解析においても多くの長所をもつケース・コホート研究であるが、コホート内ケース・コントロール研究に比べて、比例ハザードモデルなどでの解析の複雑さが嫌われるため、応用事例が少ないのかもしれない。しかし、近年、SAS など汎用統計パッケージでロバストな分散推定が可能となり、各種の回帰分析手法も、ケース・コホート研究で応用されてゆくだらう<sup>8)</sup>。

#### ④ 母子保健領域の事例検討

本研究課題でのケース・コホート研究の応用可能性をみるため、母子保健領域でのケース・コホート研究の事例を検討した。PubMed での検索の結果、3つの事例を見出した。ひとつは、米国ニューヨーク州（ニューヨーク市を除く）で1978～2001年に生まれた全出生を基盤コホートとした。この基盤コホートでの10歳までの急性リンパ球性白血病の発症例916人、急性骨髄単球性白血病154人をケース群とし、基盤コホートから抽出した9,686人をコントロール群とし、リスク因子として出生時過体重の影響を検討した<sup>9)</sup>。リスク比を検討した結果、出生時体重が3,500kg以上では中程度のリスク増加がみられた。

2つ目の事例は、デンマークの出生コホートにおけるケース・コホート研究である<sup>10)</sup>。この出生コホートは、1996～2002年の約100,000件の妊娠について登録されたが、デンマーク全体の約30%の妊娠にあたる。この基盤コホートを利用して、生活習慣と口蓋裂発生との関連を検討し

た。基盤コホートで発生した口蓋裂192件をケース群、基盤コホートから無作為に抽出した828件の出産をコントロール群とした。解析の結果、喫煙などのリスク因子が見出された。

最後の事例は、デンマークにおける不妊症コホートにおけるケース・コホート研究である<sup>11)</sup>。1963～1998年にデンマークの不妊クリニックに受診した54,449人の不妊症女性からなるコホートである。この基盤コホートで発生した甲状腺癌33例をケース、基盤コホートから無作為抽出した1,360例をコントロール群とし、不妊治療薬の曝露の影響を検討した。クロミフェンの利用、プロゲステロンの利用で、有意なリスク増加がみられた。

## 2) ケース・コホート研究による喫煙の評価

### ① 基盤コホートでの各合併症の累積発生割合

単胎妊娠180,855件からなる基盤コホートにおける各種妊娠合併症の発症数は、妊娠高血圧症候群7,371件(4.08%)、前期破水6,902件(3.82%)、切迫早産5,681件(3.14%)、頸管無力症2,943件(1.63%)、絨毛膜羊膜炎2,508件(1.39%)、前置胎盤2,369件(1.31%)、胎盤早期剥離1,770件(0.98%)、播腫性血管内凝固症候群343件(0.19%)、癒着胎盤202件(0.11%)、子癩143件(0.08%)、肺水腫76件(0.04%)であった。

### ② 妊娠中喫煙の年齢調整リスク比

妊娠中喫煙者の非喫煙者に対する年齢調整リスク比(95%信頼区間)は、妊娠高血圧症候群で1.20(1.01～1.41)、前期破水で1.67(1.43～1.96)、切迫早産で1.38(1.17～1.63)、頸管無力症1.63(1.35～1.96)、絨毛膜羊膜炎1.65(1.36～2.00)、前置胎盤1.07(0.85～1.34)、胎盤早期剥離1.37(1.10～1.72)、播腫性血管内凝固症候群1.35(0.88～2.08)、癒着胎盤1.52(0.89～2.59)、子癩0.82(0.38～1.78)、肺水腫1.22(0.49～3.06)であった。

### ③喫煙の影響の大きさ

年齢調整リスク比に有意な増加がみられた妊娠高血圧症候群、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、胎盤早期剥離の6疾患について算出した相対過剰発生割合、全国集団過剰発生数、相対集団過剰発生割合を、表2に示す。

相対過剰発生割合では、前期破水が40.1%と最も高く、次いで絨毛膜羊膜炎が39.4%、頸管無力症が38.7%と高く、切迫早産では27.5%、胎盤早期剥離では27.0%、妊娠高血圧症候群では16.7%であった。妊娠中喫煙者でおきる前期破水、絨毛膜羊膜炎、頸管無力症の発症のうち、1/3以上は妊娠中非喫煙によって減少する可能性が示された。

また、集団の妊娠中喫煙者割合に大きく依存する相対集団過剰発生割合においても、この3疾患では、前期破水が3.7%、絨毛膜羊膜炎が3.6%、頸管無力症が3.5%と高く、わが国の女性における妊娠中喫煙の影響の大きな疾患といえる。

推定された全国集団過剰発生数では、胎盤早期剥離を除く、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、妊娠高血圧症候群の5疾患では、妊娠中喫煙のために年間500件以上が過剰発生していると推測された。特に、前期破水では年間1,552件と大きな値を示し、妊娠中の非喫煙によって最も効果的に発生数が減少する妊娠合併症と考えられた。

### 3) 周産期情報の疫学研究への利用可能性

#### ①人口動態統計データの利用

わが国における出生証明書や人口動態調査出生票には、生まれたとき、生まれた場所、父母の職業、出生時体重、出生時身長、単胎・多胎、妊娠週数、児の出産順位が、出生時情報として記される。しかし、これらの情報は人口動態統計として集計公表される以外には、例え本人であっても後年に情報請求を行ってその情報を利用することは無い。わが国では、本人である証明として戸

籍が利用されるので、各種行政サービスでも出生証明が必要となることはない。

一方、戸籍システムを持たない海外諸国の多くでは、本人と証明する書類として出生証明書(birth certificate)が利用され、本人が請求すればそのコピーや内容を印刷した証明書類を入手できる。たとえば、米国の出生証明書(2003年改訂版 long form)では、出生時体重、妊娠週数、APGARスコア、単胎・多胎、出生時の異常、児の予後などの情報のほかに、母親の合併症リスク因子や感染症の有無、また出産状況などが記録されている。

また、このbirth certificate情報は電子媒体のデータベースとして蓄積されており、それを基盤データベースとして用いた疫学研究や、他情報とリンクさせた疫学研究などが行われていた。たとえば、州の保健当局の研究者が、birth certificateデータを用いて低体重児のリスク因子を検討したり<sup>12)</sup>、妊婦のBMIを検討したり<sup>13)</sup>、また自己申告による出生時体重の情報を州birth certificateデータと比較することで、情報収集法の妥当性を検討する<sup>14)</sup>などで利用されていた。

#### ②調査対象者からの周産期情報の収集

わが国の49,927人の女性を対象にした日本ナースヘルス研究ベースライン調査における、各設問での有効回答率を図4に示す。現在の年齢で97.5%、現在の体重で96.0%、現在の身長で97.7%と、ほとんどの対象者が回答したが、現在の腹囲では89.2%、臀囲では81.8%、18歳時の体重では91.2%と回答率はやや低くなった。

一方、対象者自身の出生時の情報についての設問では、出生順位(第何子か)で94.2%、母親の妊娠中毒症の有無で79.0%と高いものであったが、出生時体重では58.2%、妊娠週数では43.8%の有効回答率であった。

対象者の年代別に出生時体重の有効回答率をみたところ、20歳代で73.6%、30歳代で77.1%、40歳代で50.5%、50歳代で31.1%、60歳以上