

LMS 法による発育曲線の解析プログラムの開発

分担研究者 横山 徹爾 国立保健医療科学院人材育成部
分担研究者 加藤 則子 国立保健医療科学院生涯保健部

【研究要旨】

乳幼児の身体発育の状況を把握するための、わが国における公的で大規模な調査として、乳幼児身体発育調査がある。この調査に基づき、乳幼児身体発育曲線が作成され、乳幼児の身体発育の状態を把握し、栄養状態を判定するための重要な指標として用いられている。Cole(1990)のLMS法は発育曲線を作成するために広く用いられており、その計算プログラムも提供されているが、日本の乳幼児身体発育調査の解析のために独自の工夫を加えるには必ずしも使い勝手がよくない。そこで本研究では、LMS法を用いた発育パーセンタイル曲線を推定するために、汎用統計パッケージSASを用いて計算プログラムを開発した。これにより計算手順の透明化が図られ、独自の工夫を加えることが容易になると期待される。

A. 研究目的

乳幼児の身体発育の状況を把握するための、わが国における公的で大規模な調査として、乳幼児身体発育調査が行われている¹。これにより作成された乳幼児身体発育曲線は、乳幼児の身体発育の状態を把握し、栄養状態を判定するための重要な指標として用いられている。

発育パーセンタイル曲線の推定のための統計学的方法はこれまでいくつか提案されており^{2,3}、平成12年乳幼児身体発育調査ではTangoの方法²が用いられ、その計算プログラムは国立保健医療科学院技術評価部ホームページで公開されている⁴。一方、Cole(1990)のLMS法³は世界的に広く用いられており、その計算プログラムも提供されているが、日本の乳幼児身体発育調査の解析のために独自の工夫を加えるには必ずしも使い勝手がよくない。そこで本研究では、LMS法を用いた発育パーセンタイル曲線の推定のために、汎用統計パッケージSASを用いて計算プログラムを開発する。これにより計算手順の透明化が図られ、独自の工夫を加えることが容易になると期待される。

B. 研究方法

(1) LMS法の計算プログラム

プログラムの開発には、医学研究等において広く用いられている統計パッケージSASを用いた。ColeのLMS法をSASを用いて計算する具体的手順を整理し、プログラムを作成した。

(2) 計算例として用いた資料

厚生労働省大臣官房統計情報部に平成12年乳幼児身体発育調査の利用申請を行って許可を得たうえでデータを入手した。幼児身体発育調査は、病院調査と一般調査とからなる¹。病院調査は、全国の産科病床を有する病院のうち、平成12年医療施設基本ファイルから抽出した146病院で出生し、平成12年9月中にいわゆる1か月健診を受診した乳幼児が調査の客体である。一般調査は、平成7年国勢調査地区のなかの3,000地区内の、調査実施日において生後14日以上2歳未満の乳幼児及び3,000地区のうちから抽出した900地区内の2歳以上小学校就学前の幼児が調査の客体である。

C. 研究結果

開発した SAS プログラムを掲載した。以下、その手順を解説する。

(1) 分析は男女別に行う。まず、年齢階級を可能な限り細かく分ける(プログラム中①)。その際、1つの年齢階級の人数は100名以上が望ましいとされているので、人数を確認しながら成長学的にも検討して決める。後述の L, M, S パラメータの推定誤差を小さくするために、最低でも100名以上の標本数が必要だろうという経験則によるものと思われるので、この人数は絶対的な基準ではない。

(2) (1) で分けた年齢階級ごとに、身体計測値の正規化を Box-Cox 変換により行う。Box-Cox 変換のパラメータ λ を、LMS 法では L と表記する。その際、データのバラツキ S が最も小さくなるように L を定める。中央値は M で表す (②)。L, M, S の推定値と標準誤差は、③で出力する。

(3) 年齢階級別の L, M, S を平滑化する。当該階級の年齢の代表値としては平均値を用いる。このうち M の平滑化が特に重要であり、例えば3次スプライン関数を用いる (④)。節点(ノット)は成長学的観点も考慮して決める必要があるが、プログラム例では仮に0.5, 1, 2, 4歳とした。L と S の平滑化は M ほど厳密に行う必要はないが、プログラム例ではノットが1つの3次スプライン関数とした。また、区間によってサンプルサイズが異なるため、標準誤差²の逆数をウェイトとした。SAS では3次スプライン関数(自然スプライン=ノット位置で2次導関数まで一致)は TRANSREG プロシジャで推定可能であるが、他の処理系でも重回帰分析が可能ならば、⑤の手順によって容易に計算できる。SAS でも TRANSREG プロシジャでは偏回帰係数が出力されないため、区間毎の3次式が必要な場合には、⑤で REG プロシジャを用いて計算する。例えば、パラメータ M についての出力が次のようであったとする。

変数	パラメータ		標準		
	自由度	推定値	誤差	t 値	Pr > t
Intercept	1	2.66191	0.06233	42.71	<.0001
x1	1	21.87257	0.87006	25.14	<.0001
x2	1	-31.56820	2.52036	-12.53	<.0001
x3	1	18.25546	2.02630	9.01	<.0001
x4	1	-15.21902	2.46372	-6.18	<.0001
x5	1	-3.24706	0.55488	-5.85	<.0001
x6	1	0.27363	0.11071	2.47	0.0206
x7	1	-0.09151	0.07755	-1.18	0.2491

x1~x7 のパラメータ推定値(偏回帰係数)を $\hat{\beta}_1 \sim \hat{\beta}_7$ 、切片を $\hat{\alpha}$ とすると、区間毎の3次式は以下の通りになる。

$$M = \hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 \text{age} + \hat{\beta}_2 \text{age}^2 + \hat{\beta}_3 \text{age}^3 \\ + I(\text{age} > 0.5) \hat{\beta}_4 (\text{age} - 0.5)^3 \\ + I(\text{age} > 1) \hat{\beta}_5 (\text{age} - 1)^3 \\ + I(\text{age} > 2) \hat{\beta}_6 (\text{age} - 2)^3 \\ + I(\text{age} > 4) \hat{\beta}_7 (\text{age} - 4)^3$$

ここで、 $I(\text{条件})$ は、条件が真ならば1、偽ならば0である。

(4) 年齢区間毎に推定した L, M, S 値と、平滑化した曲線を図示する (⑥、図1)。平滑化曲線の当てはまりの程度を確認し、必要に応じてノットの位置を修正する。

(5) L, M, S パラメータを用いて、年齢区間等に $100 \times p$ パーセンタイル値 C を次式で計算する。

(⑦)

$$C = M(1 + LS\Phi^{-1}(p))^{1/L}$$

ここで、 $\Phi^{-1}(p)$ は正規分布関数の逆関数で、例えば $\Phi^{-1}(0.975) = 1.96$ などである。

(6) 年齢区間毎に推定した C(3%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 97%点) を図示してパーセンタイル発育曲線を描く (⑧)。その際、観測されたパーセンタイル値も同時にプロットして当てはまりの程度を確認し (⑨、図2)、必要に応じてノットの位置を変更するなどして再計算する。

D. 考察

Cole(1990)のLMS法による身体発育曲線を計算するプログラムを、汎用統計パッケージSASを用いて開発した。L, M, Sの平滑化曲線および身体発育曲線を一括して描くことができる他、それぞれの曲線の元となるデータ(標準誤差を含む)も出力されるので、エクセル等に読み込んで図を作成することも容易である。今回は1ヶ月未満の病院調査データについては十分に検討できなかったが、一昨年度の報告書に述べた通り、この間の値は個人毎に推定したうえで、全体をプールする等の工夫が必要と思われる。また、病院調査と一般調査では1か月前後の値が若干異なるため、両者を連続して一つの発育パーセントイル曲線にするためには特別な工夫が必要かもしれない。

E. 結論

Cole(1990)のLMS法による身体発育曲線を計算するプログラムを、汎用統計パッケージSASを用いて開発した。計算手順の透明化が図られ、わが国の乳幼児身体発育調査の分析のために独自の工夫を加えることが容易になると期待される。

<文献>

1. 平成12年乳幼児身体発育調査報告書. 厚生労働省雇用機会均等・児童家庭局. 平成13年10月.
2. Tango T. Estimation of age-specific reference ranges via smoother AVAS. Stat in Med. 1998; 17:1231-43.2.
3. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. Eur J Clin Nut. 1990; 44: 45-60.
4. http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/download/index_j.html

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. LMSパラメータと平滑化曲線 (体重、男)

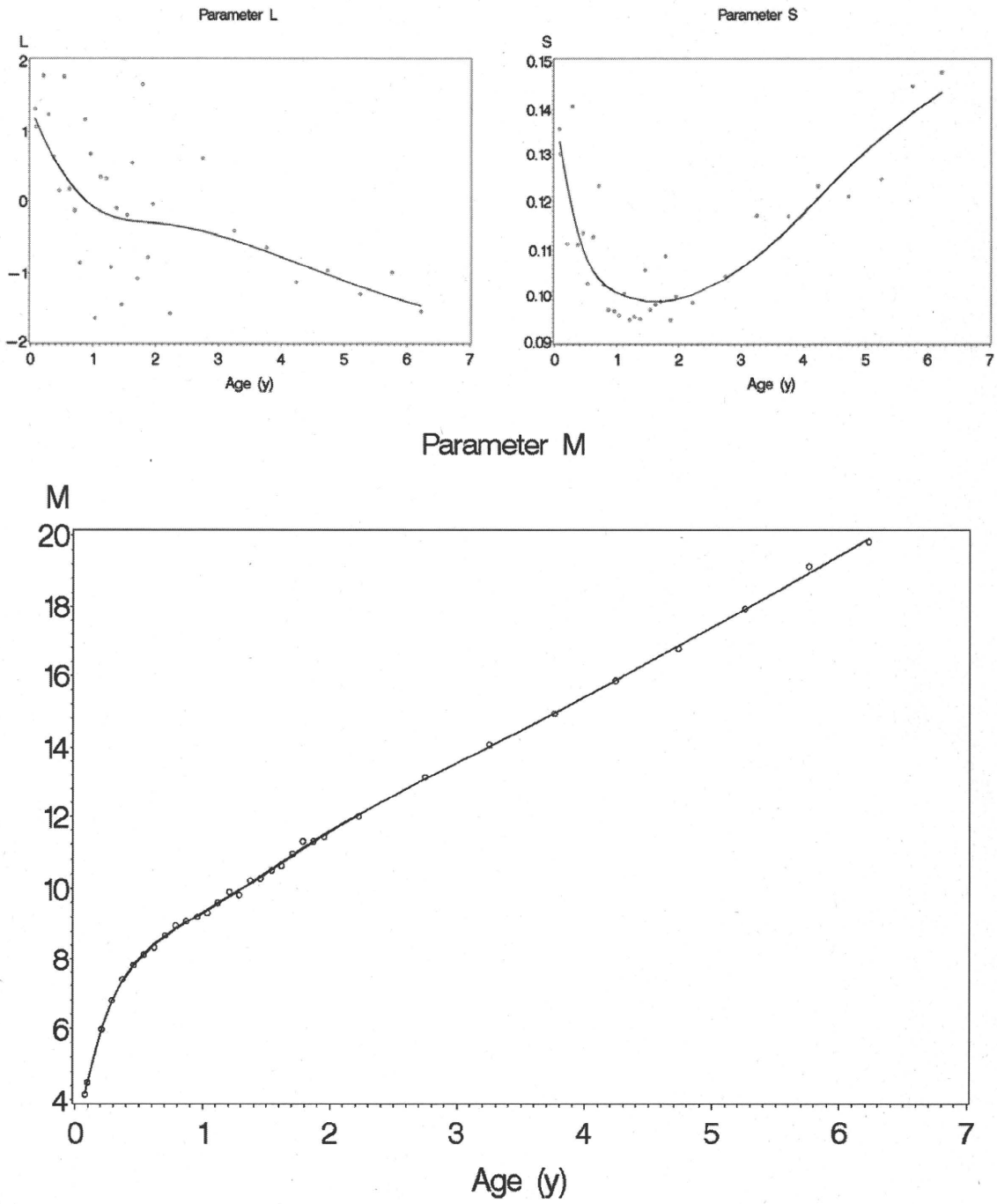
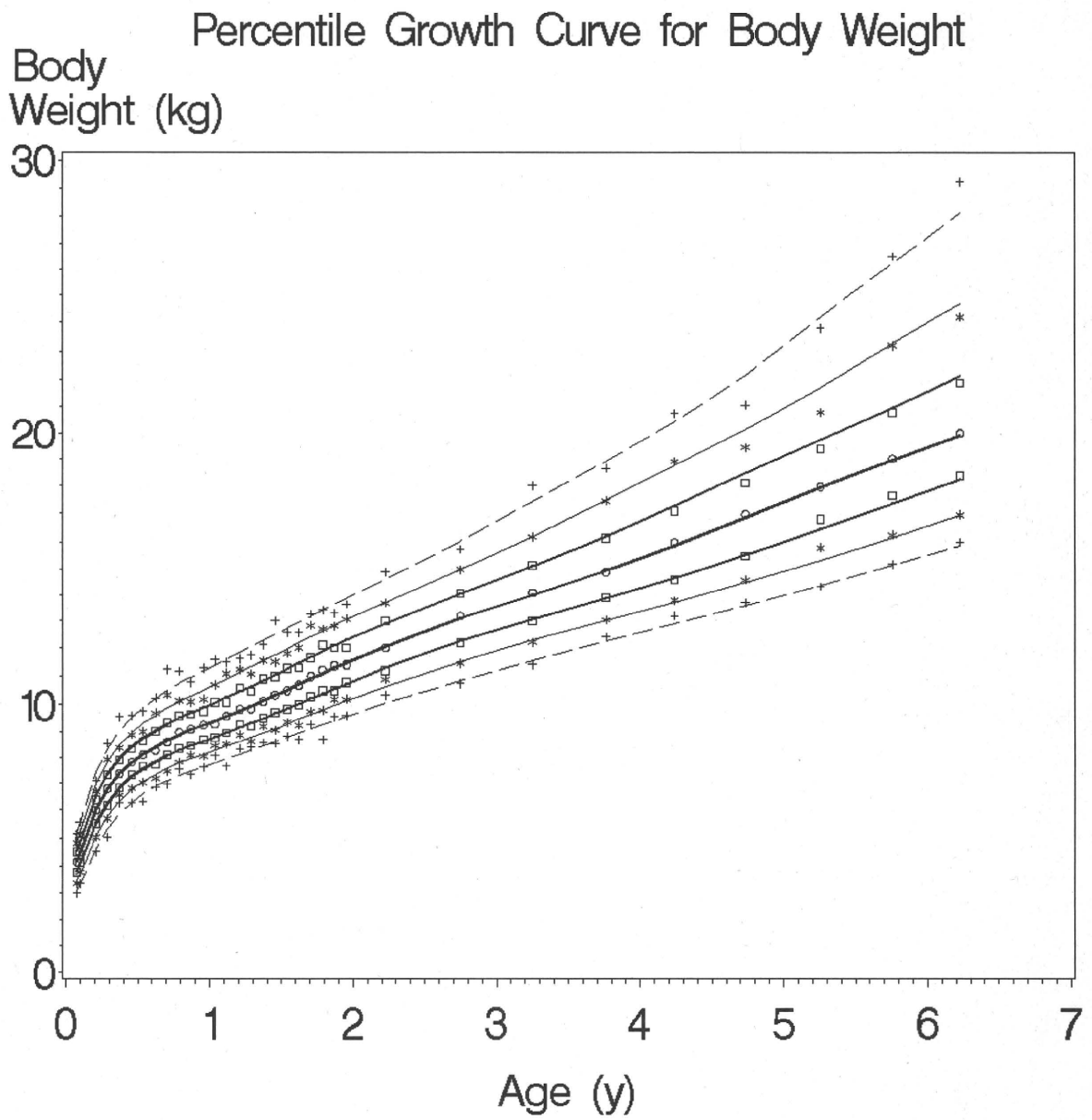


図2. パーセントイル发育曲线 (体重、男)



LSM法によるパーセンタイル成長曲線計算SASプログラム

```
/******  
元データmaster0  
sex ... 1=男、2=女  
dage ... 日齢  
bw ... 体重  
bh ... 身長  
*****/
```

```
data master (keep=dage age mage sex bw bh l_bw l_bh r_bw r_bh agegroup);  
set master0;  
if not(bw=. or bh=. or dage=. or sex=.) then do;  
age = dage / 365.25; /* 年齢 */  
mage = age * 12; /* 月齢 */  
l_bw = log(bw); l_bh = log(bh);  
r_bw = 1/bw; r_bh = 1/bh;  
/* 0-2歳(0-24月) : 1M毎 */  
if mage < 1 then agegroup= 1; else  
if mage < 2 then agegroup= 2; else  
if mage < 3 then agegroup= 3; else  
if mage < 4 then agegroup= 4; else  
if mage < 5 then agegroup= 5; else  
if mage < 6 then agegroup= 6; else  
if mage < 7 then agegroup= 7; else  
if mage < 8 then agegroup= 8; else  
if mage < 9 then agegroup= 9; else  
if mage <10 then agegroup=10; else  
if mage <11 then agegroup=11; else  
if mage <12 then agegroup=12; else  
if mage <13 then agegroup=13; else  
if mage <14 then agegroup=14; else  
if mage <15 then agegroup=15; else  
if mage <16 then agegroup=16; else  
if mage <17 then agegroup=17; else  
if mage <18 then agegroup=18; else  
if mage <19 then agegroup=19; else  
if mage <20 then agegroup=20; else  
if mage <21 then agegroup=21; else  
if mage <22 then agegroup=22; else  
if mage <23 then agegroup=23; else  
if mage <24 then agegroup=24; else  
/* 2-6歳(24-72月) : 6M毎 */  
if mage <30 then agegroup=101; else  
if mage <36 then agegroup=102; else  
if mage <42 then agegroup=103; else  
if mage <48 then agegroup=104; else  
if mage <54 then agegroup=105; else  
if mage <60 then agegroup=106; else  
if mage <66 then agegroup=107; else  
if mage <72 then agegroup=108; else  
/* 6歳以上(72月~) : 1Y毎 */  
if mage <84 then agegroup=201; else agegroup=.;
```



```

/* 解析対象 */
if sex=1 and agegroup ne . then output;
end;
run;

/* 算術平均、幾何平均、調和平均等の計算 */
proc sort data=master;
  by agegroup;
run;
proc means noprint data=master;
  var bw l_bw r_bw age; /* 体重の場合 */
* var bh l_bh r_bh age; /* 身長の場合 */
  output out=s1 n=a_n l_n r_n mean=a_m l_m r_m meanage std=a_sd l_sd r_sd;
  by agegroup;
  where agegroup ne .;
run;
/* パーセント点の計算 */
proc univariate noprint data=master;
  var bw; /* 体重の場合 */
* var bh; /* 身長の場合 */
  output out=s0 mean=mean pctlpre=p pctlpts=3 10 25 50 75 90 97;
  by agegroup;
run;
data s01(drop=_TYPE_ _FREQ_);
  merge s1 s0;
  by agegroup;
run;
/* L, M, Sパラメータの計算 */
data s2(keep=agegroup meanage L se_L M se_M S se_S wt_L wt_M wt_S);
  set s01;
  n = a_n;
  ma = a_m;
  mg = exp(l_m);
  mh = 1 / r_m;
  sa = a_sd / mg;
  sg = l_sd;
  sh = mg * r_sd;
  A = log(sa/sh);
  B = log(sa*sh/(sg*sg));
  L = -A/(2*B);
  se_L = 1 / sqrt(n*B);
  S = sg * exp(A*L/4);
  se_S = S * sqrt((S*S+0.5)/n);
  M = mg + (ma-mh)*L/2 + (ma - 2*mg + mh)*L*L/2;
  se_M = M*S/sqrt(n);
  wt_L = 1 / (se_L*se_L);
  wt_M = 1 / (se_M*se_M);
  wt_S = 1 / (se_S*se_S);
run;
proc print data=s2;
  title '年齢階級別LMSの推定値と標準誤差';
  var agegroup meanage L se_L M se_M S se_S;

```

②

③

```

run;

/* L, M, Sパラメータの3次スプライン関数への当てはめ */
proc transreg data=s2; /* L */
  title '3次スプライン関数への当てはめ(L)';
  model identity(L) = spline(meanage / knots=2);
  output out=al pprefix=Pred;
  weight wt_L;
  run;
proc transreg data=s2; /* M */
  title '3次スプライン関数への当てはめ(M)';
  model identity(M) = spline(meanage / knots=0.5 1 2 4);
  output out=am pprefix=Pred;
  weight wt_M;
  run;
proc transreg data=s2; /* S */
  title '3次スプライン関数への当てはめ(S)';
  model identity(S) = spline(meanage / knots=1);
  output out=as pprefix=Pred;
  weight wt_S;
  run;

```

④

```

/* スプライン関数の係数を計算 */
data spl_l; /* L */
  set s2;
  x = meanage;
  y = L;
  w = wt_L; /* ウェイト */
  x1=x; /* 1次 */
  x2=x**2; /* 2次 */
  x3=x**3; /* 3次 */
  x4=(x>2 )*((x-2 )**3); /* 3次 : x>2 */
  run;

```

```

proc reg data=spl_l outest=est_l;
  title '3次スプライン関数の係数(L)';
  model y=x1-x4;
  weight w;
  run;

```

⑤

```

data spl_m; /* M */
  set s2;
  x = meanage;
  y = M;
  w = wt_M; /* ウェイト */
  x1=x; /* 1次 */
  x2=x**2; /* 2次 */
  x3=x**3; /* 3次 */
  x4=(x>0.5)*((x-0.5)**3); /* 3次 : x>0.5 */
  x5=(x>1 )*((x-1 )**3); /* 3次 : x>1 */
  x6=(x>2 )*((x-2 )**3); /* 3次 : x>2 */
  x7=(x>4 )*((x-4 )**3); /* 3次 : x>4 */
  run;

```

```

proc reg data=spl_m outest=est_m;
  title '3次スプライン関数の係数(M)';

```



```

model y=x1-x7;
weight w;
run;
data spl_s; /* S */
set s2;
x = meanage;
y = S;
w = wt_S; /* ウェイト */
x1=x; /* 1次 */
x2=x**2; /* 2次 */
x3=x**3; /* 3次 */
x4=(x>1 )*((x-1 )**3); /* 3次 : x>1 */
run;
proc reg data=spl_s outest=est_s;
title '3次スプライン関数の係数(S)';
model y=x1-x4;
weight w;
run;

```

⑤ (続き)

```

/* L, M, Sパラメータを図示 */
goptions ftitle=swiss ftext=swiss htitle=1.5 htext=1.5;
axis1 label=(h=1.5 'Age (y)');
proc gplot data=alms;
title 'Parameter L';
axis2 label=(h=1.5 'L');
SYMBOL1 V=circle I=none C=red;
SYMBOL2 V=none I=JOIN C=black L=1 W=2;
plot (L PredL)*meanage/overlay haxis=axis1 vaxis=axis2;
run;
proc gplot data=alms;
title 'Parameter M';
axis2 label=(h=1.5 'M');
SYMBOL1 V=circle I=none C=red;
SYMBOL2 V=none I=JOIN C=black L=1 W=2;
plot (M PredM)*meanage/overlay haxis=axis1 vaxis=axis2;
run;
proc gplot data=alms;
title 'Parameter S';
axis2 label=(h=1.5 'S');
SYMBOL1 V=circle I=none C=red;
SYMBOL2 V=none I=JOIN C=black L=1 W=2;
plot (S PredS)*meanage/overlay haxis=axis1 vaxis=axis2;
run;

```

⑥

```

/* パーセント点の計算 */
data alms;
merge al am as;
run;
data alms;
set alms;
C03 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.03))**(1/PredL);
C10 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.10))**(1/PredL);

```

⑦

```

C25 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.25))**(1/PredL);
C50 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.50))**(1/PredL);
C75 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.75))**(1/PredL);
C90 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.90))**(1/PredL);
C97 = PredM*(1+PredL*PredS*probit(0.97))**(1/PredL);
proc print data=alms;
  title '年齢階級別LMSとパーセント点の予測値';
  var meanage PredL PredM PredS C03 C10 C25 C50 C75 C90 C97;
run;

```

⑦ (続き)

/* パーセンタイル曲線を図示 */

```

proc gplot data=alms;
  title 'Percentile Growth Curve for Body Weight';
  axis2 label=(h=1.5 'Body Weight (g)');
  SYMBOL1 V=none I=JOIN C=red L=2 W=1;
  SYMBOL2 V=none I=JOIN C=green L=1 W=1;
  SYMBOL3 V=none I=JOIN C=blue L=1 W=2;
  SYMBOL4 V=none I=JOIN C=black L=1 W=3;
  SYMBOL5 V=none I=JOIN C=blue L=1 W=2;
  SYMBOL6 V=none I=JOIN C=green L=1 W=1;
  SYMBOL7 V=none I=JOIN C=red L=2 W=1;
  plot (C03 C10 C25 C50 C75 C90 C97)*meanage/overlay haxis=axis1 vaxis=axis2;
run;

```

⑧

/* パーセンタイル曲線と観測パーセント点を重ねて図示 */

```

data alms2;
  merge alms s01;
  by meanage;
run;
proc gplot data=alms2;
  title 'Percentile Growth Curve for Body Weight';
  axis2 label=(h=1.5 'Body Weight (g)');
  SYMBOL1 V=none I=JOIN C=red L=2 W=1;
  SYMBOL2 V=none I=JOIN C=green L=1 W=1;
  SYMBOL3 V=none I=JOIN C=blue L=1 W=2;
  SYMBOL4 V=none I=JOIN C=black L=1 W=3;
  SYMBOL5 V=none I=JOIN C=blue L=1 W=2;
  SYMBOL6 V=none I=JOIN C=green L=1 W=1;
  SYMBOL7 V=none I=JOIN C=red L=2 W=1;
  SYMBOL8 V=plus I=none C=red;
  SYMBOL9 V=star I=none C=green;
  SYMBOL10 V=square I=none C=blue;
  SYMBOL11 V=circle I=none C=black;
  SYMBOL12 V=square I=none C=blue;
  SYMBOL13 V=star I=none C=green;
  SYMBOL14 V=plus I=none C=red;
  plot (C03 C10 C25 C50 C75 C90 C97 p3 p10 p25 p50 p75 p90 p97)*meanage
    /overlay haxis=axis1 vaxis=axis2;
run;
quit;

```

⑨

平成 22 年度研究分担報告書

乳汁栄養の種類と乳幼児期の発育に関する検討

研究分担者 板橋家頭夫（昭和大学医学部小児科）

研究協力者 永原 敬子（昭和大学医学部小児科）

研究要旨

乳汁栄養の相違が発育にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするために、品川区内 A 小学校の 1～3 年生の健康な児童を対象に後方視的検討を行った。204 名のデータが得られ、そのうち調査票の記載不備や早産児および低出生体重児を除く正期産正常出生体重で出生した学童 157 名を抽出した。さらに、生後 4 ヶ月の乳汁栄養法によって 3 群に分け、このうち母乳栄養が行われていた 71 名（BF 群）と人工栄養で哺育された 30 名（FF 群）を抽出し、最終的な検討対象とした。その結果、①男児では BF 群が FF 群に比べ 4 ヶ月時点で平均 400g 程度体重が少なく、以後 1 歳 6 ヶ月までに約 1000g まで較差が広がった。体重の SD スコア（WSDS）も生後 4 ヶ月～1 歳 6 ヶ月まで BF 群が有意に低値であった。BMI については 10 ヶ月～3 歳まで FF 群が有意に高値であった。②女児ではいずれの時点においても、体重、WSDS、BMI とともに BF 群と FF 群で差は認められなかった。③男女ともに、調査時点では WSDS、BMI とともに二群間で差はなかった。④4 ヶ月、1 歳 6 ヶ月、3 歳の体重に関する要因について重回帰分析を行ったところ、4 ヶ月、1 歳 6 ヶ月では性別、妊娠前体重、出生体重、乳汁の種類が、3 歳では妊娠前体重、出生体重、乳汁の種類が有意な要因として挙げられた。WSDS については、各時期とも妊娠前体重、出生体重、乳汁の種類が有意な要因であった。1 歳 6 ヶ月と 3 歳の BMI は、乳汁の種類のみが有意な関連要因であった。

以上より、乳汁栄養の種類による発育や adiposity への影響は男児に認められ（gender effect）、3 歳まで持続することが示された。また、性差に関わらず 3 歳までの発育を評価するさいには、乳汁の種類に加えて出生体重や妊娠前体重の影響を考慮する必要があると考えられた。乳汁栄養が乳幼児期の発育に影響を与えることが明らかになったことから、今後わが国でも母乳栄養児を対象とした乳幼児身体発育標準値の作成を考慮してもよいのではないかと考えられる。

A. 研究目的

近年、乳幼児期の発育は生活習慣病のリスクとの関連性から多大な関心が寄せられ

ている。乳幼児期の発育には、乳汁栄養や母体の体格、妊娠中の子宮内環境など多くの要因が関与していると考えられているが、

わが国ではこのような視点からみた研究は乏しい。欧米の疫学研究をもとにしたメタアナリシスでは、母乳栄養は脂質代謝異常やインスリン抵抗性、肥満、高血圧のリスクを軽減できる可能性を示唆しているが、その一方で乳幼児健診のさいに母乳で哺育している母親から児の発育に関する不安が寄せられることもまれではない。そこで、本分担研究班では、母子健康手帳に記載されているデータをもとに、離乳開始前の乳汁栄養の相違に加えて、母体の妊娠前の体重、妊娠中の体重増加が乳幼児期の発育にどのような影響を及ぼすのかを検討した。

B. 対象と方法

1) 調査対象

品川区内の A 小学校の協力を得て、1~3 年生の保護者に対して調査を依頼した。調査票の内容は、年齢、性別、現在の体重および身長、成長に影響を与えるような慢性疾患の既往の有無以外に、妊娠期間、妊娠前体重と妊娠中の体重増加量、多胎妊娠の有無、出生体重・身長、生後 1 ヶ月、4 ヶ月、7 ヶ月、10 ヶ月の体重、身長と乳汁栄養の種類、生後 12 ヶ月、1 歳 6 ヶ月および 3 歳の体重、身長である。これらのデータについては、母子健康手帳のデータをもとに保護者に記入してもらった。

2) 乳汁栄養の定義

母乳栄養とは母乳以外の乳汁を一切与えていない状態、人工栄養とは人工乳以外の乳汁を一切与えていない状態と定義し、それ以外はすべて混合栄養とした。

3) 検討対象の抽出

204 名の児童のデータが回収され、調査票の記載不備や早産児、低出生体重児を除

く 157 名を抽出した。さらに、生後 4 カ月の乳汁栄養法によって 3 群に分け、このうち母乳栄養が行われた 71 名 (BF 群) と人工栄養で哺育された 30 名 (FF 群) を最終的な検討対象とした (図 1)。なお、今回の検討から混合栄養群を除外したのは、母親の記憶や母子健康手帳の記載があいまいであり、母乳と人工乳の割合が不明であることによる。

4) 統計学的解析

二群間の計量値の比較は正規性に応じて Student t test あるいは Mann-Whitney U 検定を、二群間のカテゴリーデータの比較には χ^2 検定を用いた。BF 群や FF 群の縦断的な WSDS の変化については repeated measures ANOVA、各月齢・年齢の体重や WSDS、BMI に関連する要因については重回帰分析を行った。

5) 倫理的配慮

本研究は昭和大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。調査票は教師から対象となった学年の児童に手渡され、保護者による記入後無記名のまま回収した。

C. 結果

1) BF 群と FF 群の背景

表 1 に示したように、BF 群が FF 群に比べ有意に年齢が低かった以外は、調査時の体重 SD スコア (WSDS)、妊娠前体重、妊娠中の体重増加量、在胎期間、出生体重、男女の比率に有意な差を認めなかった。4 ヶ月時点の BF 群、FF 群の生後 1 ヶ月時点および 7、10 ヶ月時点の乳汁栄養は表 2 に示したごとくである。4 ヶ月時点で母乳栄養となっている BF 群では、80%が生後 1 ヶ月時点で母乳栄養であり、18%が混合栄

養からの移行であった。FF群では1ヵ月時点で人工栄養がすでに46.7%で、10%が母乳栄養、43.3%が混合栄養からの移行であった。さらにBF群のうち生後10ヵ月時点まで混合栄養を含め母乳が与えられていたのは約80%であった。一方、FF群では全例人工栄養が継続されていた。乳汁栄養の種類の変移に男女差はなかった。

2) BF群とFF群の体重の経時的変化

男児ではBF群は生後4ヵ月時点でFF群に比べ平均すると約400g有意に少なく、その較差は月齢ごとに拡大し、1歳6ヵ月時点で約1000g有意に少なかった(表3、図2)。女児ではすべての時期でBF群とFF群で有意な体重の差は認められなかった(表4、図3)。

3) BF群とFF群のWSDSの経時的変化

BF群とFF群のWSDSの経時的変化は、男児において両群の変移のパターンが異なっており、生後4ヵ月～1歳6ヵ月時点まではBF群が有意に低値であった(図4)。FF群では、生後10ヵ月から12ヵ月にかけてWSDSが平均0.9(±0.9)SD急速に増加($p=0.010$)し、その後3歳から調査時点までに平均0.6(±1.2)SD低下した($p=0.002$)。BF群では生後1ヵ月から4ヵ月でWSDSが平均0.4(±0.7)SDで低下($p=0.008$)し、その後10ヵ月から12ヵ月にかけて平均0.5(±0.6)SD増加した($p<0.0001$)。

一方、女児では体重と同様に両群の差は認められなかった(図5)。WSDSの変化については、BF群で生後1ヵ月から4ヵ月でWSDSが平均0.3(±0.8)SDで低下($p=0.039$)、生後10ヵ月から12ヵ月にかけて平均0.4(±0.4)SD増加した($p=0.001$)。

その後3歳から調査時にかけて平均0.7(±0.7)SD低下した($p<0.0001$)。FF群では生後4ヵ月から7ヵ月で平均0.5(±0.6)SD増加($p=0.037$)し、その後3歳から調査時にかけて平均1.3(±0.9)SD低下した($p=0.001$)。男女ともに調査時点では乳汁栄養によるWSDSの相違は認められなかった。

4) 体重およびWSDS関連要因

生後4ヵ月時点の体重には、性別、妊娠前体重、出生体重、生後4ヵ月の栄養法が関係しており、男児、人工栄養、妊娠前体重や出生体重が大であるほど体重が大きくなるという結果であった。WSDSは妊娠前体重、出生体重、生後4ヵ月の栄養法が関係していた(表5)。

生後1歳6ヵ月時点の体重およびWSDSに関連する要因は、4ヵ月と同じ項目であった(表6)。生後3歳の体重については、性差の影響はなくなり、妊娠前体重、出生体重、生後4ヵ月の栄養法が関係していた。WSDSに関連するものは4ヵ月、1歳6ヵ月時点と同様の項目であった(表7)。調査時のWSDSでは、出生体重や後4ヵ月の栄養法の関与はなくなり、妊娠前体重のみが有意な要因として残った(表8)。

5) BMIの変移および関連要因

男児ではBMIが生後10ヵ月($p=0.024$)、1歳6ヵ月($p=0.001$)および3歳($p=0.041$)でFF群が有意に高値であった(図6)。一方、女児では体重、WSDSと同様にBMIにおいても各月齢・年齢での栄養法による差は認められなかった。また、1歳6ヵ月および3歳時点のBMIを従属変数に、性別、妊娠前体重、妊娠中体重増加量、出生体重および生後4ヵ月時点の乳汁栄養(母乳/人

工栄養)を共変量として重回帰分析を行ったところ、ともに乳汁栄養の種類のみが有意な要因であった(それぞれ人工栄養 $\beta = 0.339, p = 0.001$ 、 $\beta = 0.277, p = 0.010$)。

なお、調査時点では男女ともに乳汁栄養法による BMI の相違は認められなかった。

D. 考察

今回の検討により、生後 4 ヶ月の乳汁栄養の種類が、男児においてその後の発育に影響を及ぼすことが示された。男児では、BF 群において生後 10 ヶ月まで WSDS が低下し、その後再び増加、1 歳 6 ヶ月以後再び漸減するパターンであったのに対して、FF 群では 10 ヶ月まで WSDS の変化はないが、その後 12 ヶ月にかけて急速な増加 (growth acceleration) が認められ、やがて低下するパターンであった。また、growth acceleration に呼応して BF 群と FF 群の体重較差は約 1000g 近くとなった。さらに BMI をみると FF 群と BF 群の差は 3 歳まで持続していた。以上より、男児では乳汁栄養の種類がその後の発育や adiposity に強く影響することが推測される。一方、女児では発育や adiposity をみる限り乳汁栄養の種類による影響を受けていない。つまり、乳汁栄養の種類は発育に対していわゆる gender effect を有することが示唆される。

疫学研究では、肥満やインスリン抵抗性、脂質代謝異常等のリスクは母乳投与期間に反比例することが報告されている。対象の男児の FF 群は 4 ヶ月以後全例が人工栄養であり、BF 群では 10 ヶ月時点で 70% が母乳栄養、混合栄養を含めると 80% が何らかの形で母乳が与えられており、発育の差が

すべて 4 ヶ月以前の乳汁栄養に起因するとは言いきれない。むしろ、4 ヶ月時点の乳汁栄養の状態がその後の乳汁栄養の状態と密接に関連するためかもしれない。

乳汁の種類が発育に影響を与える機序については十分に解明されているわけではないが、人工乳中の蛋白含有量が母乳に比べて多いことや、哺乳パターンの相違などの要因が指摘されている。Lucas らが行った低出生体重児を対象とした乳汁栄養の種類による randomized controlled trial によれば、gender effect があると報告されている(栄養学的介入による効果が男児で認められている)。しかし、なぜこのような性差が出現するのかについては、これまでの研究が乏しく明らかでない。

3 歳時点で乳汁栄養による差異が認められた男児も、また差異がなかった女児においても調査時点(6~9 歳)では、BF 群と FF 群の間で体重や WSDS、BMI いずれも有意な差がなかった。このことが生活習慣病のリスク軽減に関係するかどうかについては、より長期的な調査を行うか、あるいはインスリン抵抗性の有無や内臓脂肪の評価などを実施しない限り明らかにすることができないと思われる。

生後 4 ヶ月、1 歳 6 ヶ月、3 歳時の体重や WSDS に関連する要因として重要であったのは妊娠前体重や出生体重、乳汁の種類で、BMI については乳汁の種類のみであった。したがって、乳幼児健診における発育評価にあたってはこれらの点も考慮する必要があるだろう。

乳幼児身体発育値は 10 年ごとに改訂され、乳幼児健診ではこれをもとに乳幼児の発育が評価されている。しかしながら、乳

乳汁栄養の種類によって発育が異なることが明らかである以上、WHO による乳幼児身体発育標準値のように母乳栄養児を対象に集積されたデータをもとに作成することを考慮してもよいと考えられる。これにより母乳栄養児の母親の不要な不安を取り除くことができるとともに、乳幼児期の望ましい発育のあり方が見えてくるのではないかと考える。

わが国での調査は乏しいが、最近の諸外国の検討では乳幼児期の growth acceleration が生活習慣病発症リスクを高めることが指摘されており、このような視点からも母乳栄養が強く奨められている。

E. 結論

乳汁栄養の種類による発育や adiposity への影響は男児に認められ 3 歳まで持続する。また、性差に関わらず 3 歳までの各月齢・年齢の発育を評価するさいには、乳汁の種類に加えて出生体重や妊娠前体重の影響を考慮する必要がある。加えて、今後わが国でも母乳栄養児を対象とした乳幼児身体発育標準値の作成を考慮してもよいのではないかと考えられる。

F. 研究論文

なし

G. 知的財産権の出願状況

なし

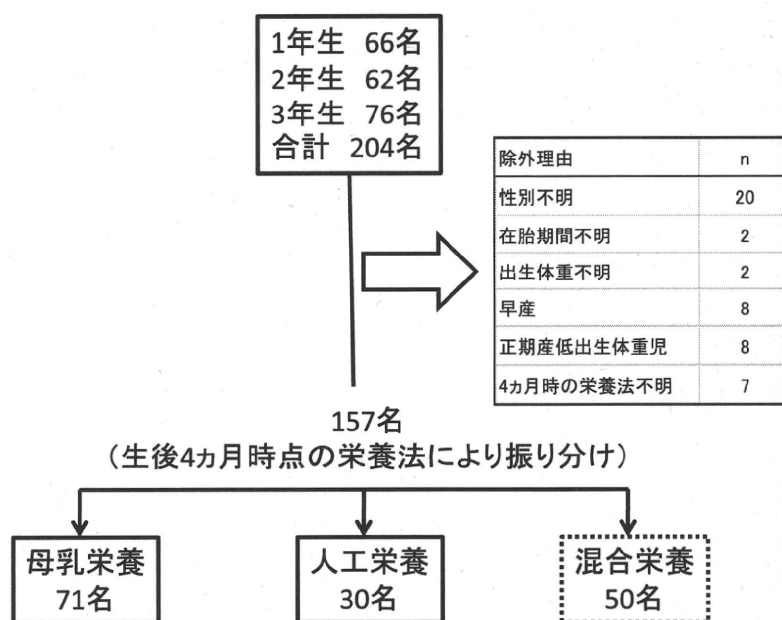


図1 対象の抽出手順

表1 対象の背景

	BF群 (N=71)		FF群 (N=30)		P
	調査時年齢	8.2 ± 0.8		8.8 ± 0.8	
調査時体重SDスコア	-0.1 ± 0.9		-0.3 ± 0.7		0.258
妊娠前体重 (kg)	51.1 ± 0.8		49.3 ± 5.0		0.139
妊娠時体重増加 (kg)	10.1 ± 3.5		10.7 ± 3.1		0.393
在胎期間 (w)	39.7 ± 1.2		39.6 ± 0.9		0.619
出生体重 (g)	3110 ± 343		3135 ± 382		0.751
性別 (男児)	31 (43.7%)		19 (63.3%)		0.071

表2 BF群、FF群の1カ月、7カ月、10カ月の乳汁栄養

	月齢	母乳栄養	混合栄養	人工栄養	不明
BF群 (n=71)	1カ月	57 (80.3%)	13 (18.3%)	0 (0%)	1 (1.4%)
	7カ月	53 (74.6%)	8 (11.3%)	4 (5.6%)	6 (8.5%)
	10カ月	50 (70.4%)	7 (9.9%)	10 (14.1%)	4 (5.6%)
FF群 (n=30)	1カ月	3 (10%)	13 (43.3%)	14 (46.7%)	0 (0%)
	7カ月	0 (0%)	0 (0%)	30 (100%)	0 (0%)
	10カ月	0 (0%)	0 (0%)	30 (100%)	0 (0%)

表3 二群間の体重の比較(男児)

	BF群 (n=31)	FF群 (n=19)	差の平均	95%CI		P
				下限	上限	
出生体重 (g)	3125 ± 324	3212 ± 423	-86	-300	127	0.419
1ヵ月 (g)	4501 ± 423	4542 ± 601	-41	-332	250	0.777
4ヵ月 (g)	7089 ± 650	7490 ± 679	-401	-788	-14	0.043
7ヵ月 (g)	8054 ± 617	8504 ± 1011	-450	-952	53	0.078
10ヵ月 (g)	8825 ± 744	9449 ± 872	-624	-1134	-113	0.018
12ヵ月 (g)	9524 ± 722	10544 ± 1283	-1020	-1728	-312	0.006
1歳6ヵ月 (kg)	10.8 ± 0.9	11.7 ± 1.2	-0.9	-1.5	-0.3	0.004
3歳 (kg)	14.2 ± 1.3	15.0 ± 1.7	-0.9	-1.7	0.0	0.055

(mean ± SD)

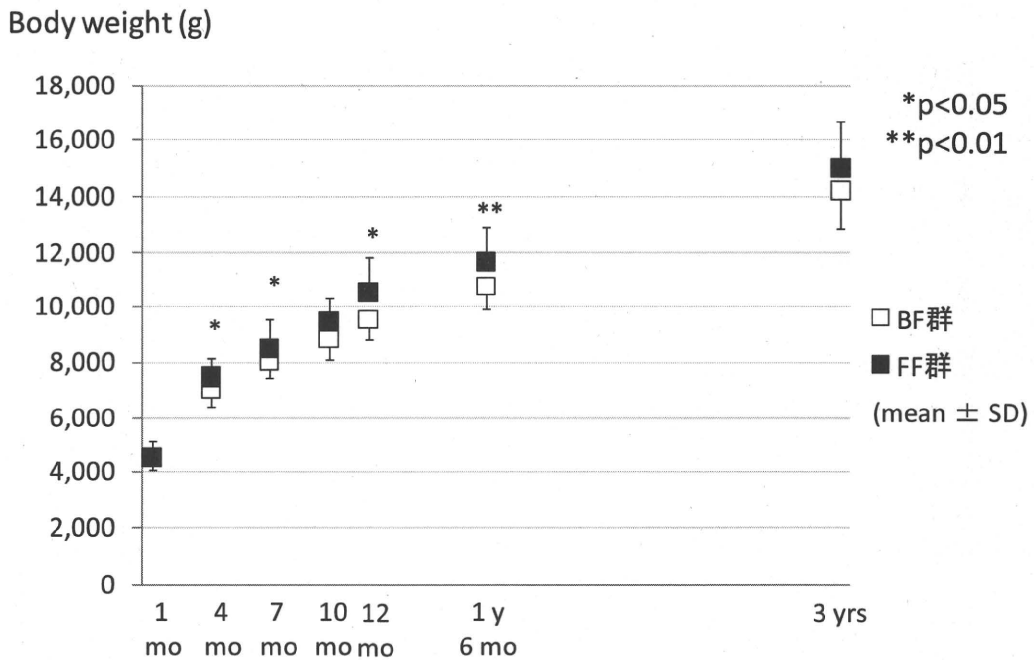


図2 4ヵ月時点の栄養法別体重の推移(男児)

表4 二群間の体重の比較(女児)

	BF群 (n=40)		FF群 (n=11)		差の平均	95%CI		p
	mean	SD	mean	SD		下限	上限	
出生体重 (g)	3098	± 360	3001	± 268	97	-138	332	0.412
1ヵ月 (g)	4233	± 495	4177	± 416	59	-269	387	0.719
4ヵ月 (g)	6586	± 828	6637	± 583	-51	-588	485	0.849
7ヵ月 (g)	7965	± 750	8144	± 830	-178	-731	374	0.519
10ヵ月 (g)	8658	± 894	8506	± 664	152	-523	828	0.651
12ヵ月 (g)	9074	± 879	9163	± 756	-90	-1055	875	0.849
1歳6ヵ月 (kg)	10.3	± 0.8	10.5	± 1.0	-0.2	-0.8	0.4	0.498
3歳 (kg)	13.8	± 1.3	14.0	± 1.5	-0.2	-1.1	0.7	0.690

(mean ± SD)

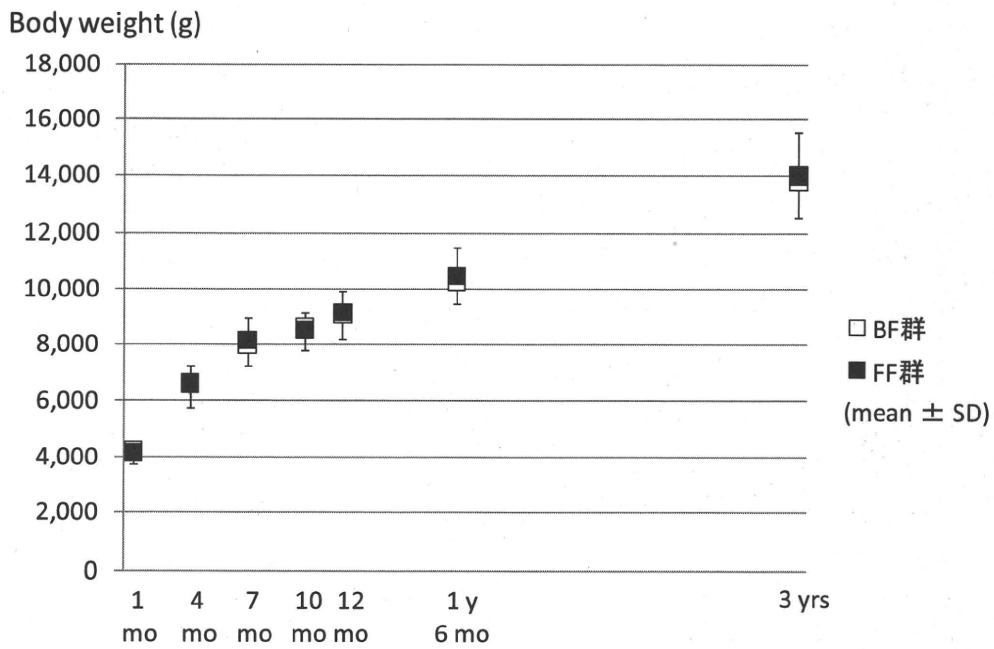


図3 4ヵ月時点の栄養法別体重の推移(女児)

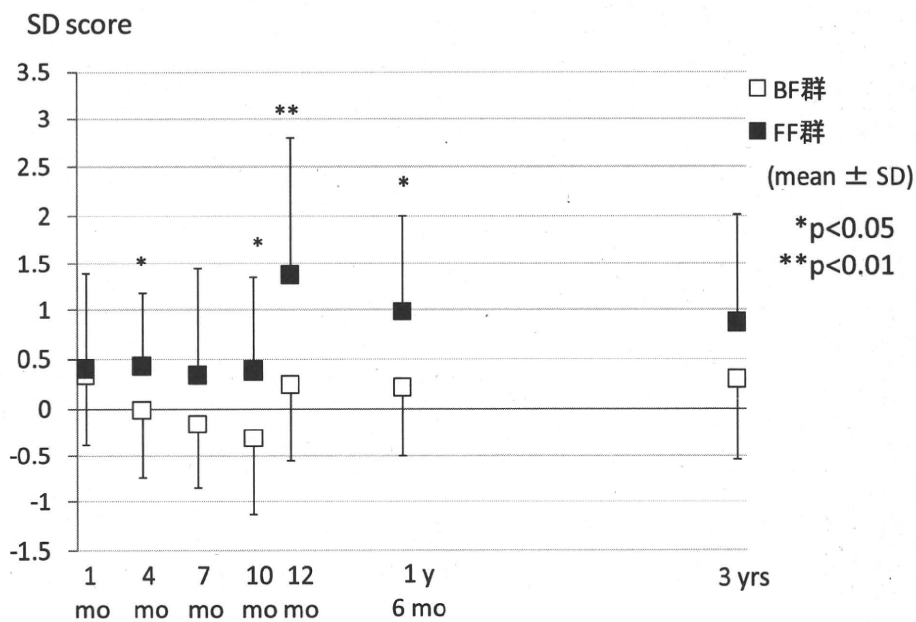


図4 4カ月時点の栄養法別体重SDスコアの推移(男児)

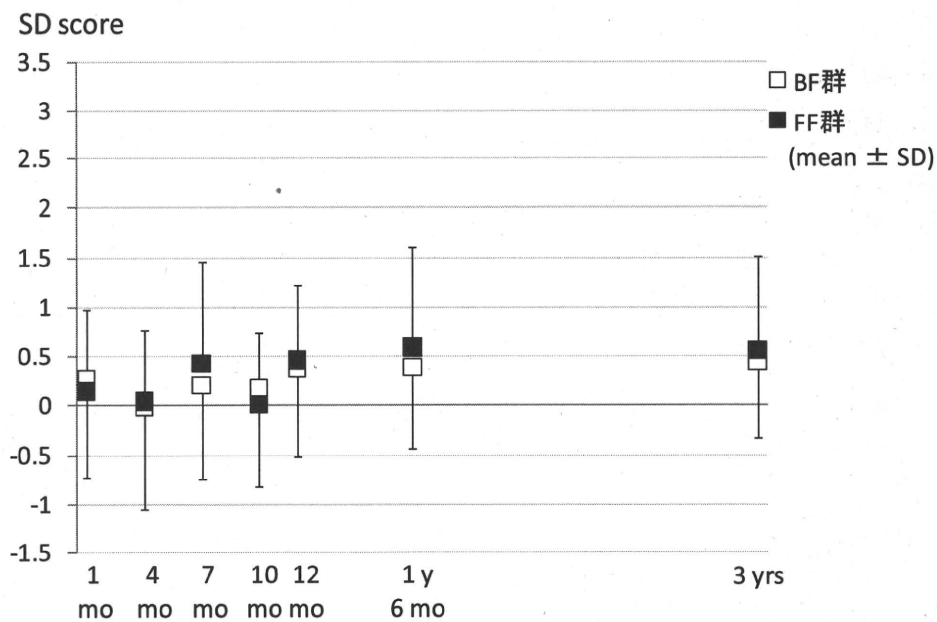


図5 4カ月時点の栄養法別体重SDスコアの推移(女児)

表5 4カ月の体重およびSDスコアに関連する要因(n=93)

a.4カ月体重

b.4カ月のWSDS

	非標準化係数		標準化係数		p		非標準化係数		標準化係数		p
	B	標準誤差	β	t			B	標準誤差	β	t	
(定数)	4019.229	902.243		4.455	<.0001	(定数)	-4.258	1.076		-3.956	<.0001
性別	-532.723	138.609	-0.334	-3.843	<.0001	性別	-0.031	0.165	-0.018	-0.188	0.851
妊娠前体重 (kg)	20.734	12.546	0.145	1.653	0.102	妊娠前体重 (kg)	0.025	0.015	0.158	1.658	0.101
妊娠中体重増加 (kg)	25.659	20.907	0.109	1.227	0.223	妊娠中体重増加 (kg)	0.035	0.025	0.134	1.387	0.169
出生体重 (g)	0.689	0.218	0.284	3.158	0.002	出生体重 (g)	0.001	0	0.302	3.084	0.003
4か月栄養(人工栄養)	158.915	77.987	0.179	2.038	0.044	4か月栄養(人工栄養)	0.179	0.093	0.184	1.921	0.058

調整済みR²=0.296, p<0.0001

調整済みR²=0.166, p<0.0001

表6 1歳6カ月の体重およびSDスコアに関連する要因(n=97)

a.1歳6カ月体重

b.1歳6カ月WSDS

	非標準化係数		標準化係数		p		非標準化係数		標準化係数		p
	B	標準誤差	β	t			B	標準誤差	β	t	
(定数)	5.942	1.164		5.104	<.0001	(定数)	-4.751	1.05		-4.526	<.0001
性別	-0.592	0.18	-0.278	-3.293	<.0001	性別	0.085	0.162	0.048	0.527	0.599
妊娠前体重 (kg)	0.042	0.016	0.22	2.580	0.011	妊娠前体重 (kg)	0.037	0.015	0.234	2.545	0.013
妊娠中体重増加 (kg)	0.037	0.027	0.12	1.386	0.169	妊娠中体重増加 (kg)	0.04	0.024	0.154	1.651	0.102
出生体重 (g)	0.001	0.000	0.262	2.985	0.004	出生体重 (g)	0.001	0.000	0.278	2.95	0.004
4か月栄養(人工栄養)	0.346	0.101	0.294	3.428	0.001	4か月栄養(人工栄養)	0.293	0.091	0.297	3.221	0.002

調整済みR²=0.342, p<0.0001

調整済みR²=0.237, p<0.0001

表7 3歳の体重およびSDスコアに関連する要因(n=90)

a.3歳体重

b.3歳WSDS

	非標準化係数		標準化係数		p		非標準化係数		標準化係数		p
	B	標準誤差	β	t			B	標準誤差	β	t	
(定数)	6.674	1.755		3.803	<.0001	(定数)	-4.908	1.138		-4.314	<.0001
性別	-0.427	0.269	-0.149	-1.584	0.117	性別	0.082	0.175	0.045	0.468	0.641
妊娠前体重 (kg)	0.008	0.024	0.315	3.341	0.001	妊娠前体重 (kg)	0.052	0.016	0.323	3.339	0.001
妊娠中体重増加 (kg)	-0.016	0.043	-0.036	-0.379	0.706	妊娠中体重増加 (kg)	-0.011	0.028	-0.040	-0.404	0.687
出生体重 (g)	0.001	0.000	0.266	2.750	0.007	出生体重 (g)	0.001	0.000	0.273	2.764	0.007
4か月栄養(人工栄養)	0.407	0.149	0.259	2.735	0.008	4か月栄養(人工栄養)	0.267	0.096	0.268	2.769	0.007

調整済みR²=0.235, p<0.0001

調整済みR²=0.198, p<0.0001