

表 1. 妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の妊婦甲状腺機能への影響

	妊娠前～分娩予定日の12カ月前	分娩予定日の12カ月前	HSG歴なし	ANOVA p値
N	22	115	407	
初期FT4(ng/dl)	0.97±0.28	1.00±0.25	0.97±0.26	ns.
初期TSH(mIU/L)	1.54±1.69	0.89±1.02	0.93±0.94	<0.01
上記検査妊娠日数(日)	79.1±15.0	79.7±20.2	82.5±25.8	ns.
妊娠初期尿中ヨウ素濃度(μg/s-Cr)	3726.9±2724.8	2468.1±13582.8	1015.1±1791.0	<0.05
甲状腺自己抗体陽性者数(%)	33%	28%	31%	ns.
ヨウ素摂取量	0.54±0.52	0.36±0.48	0.31±0.46	ns.

表 2. 妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の新生児への影響

	妊娠前～分娩予定日の12カ月前	分娩予定日の12カ月前	HSG歴なし	ANOVA p値
N	3	80	30	
出生週数(週数)	39.40±1.2	38.94±1.5	39.06±1.23	ns.
出生体重(g)	3010.7±307.0	2983.5±362.0	2971.9±355.7	ns.
出生身長(cm)	49.76±1.90	49.03±2.06	48.80±1.86	ns.
アップガール値(1分)	8.4±0.5	8.2±0.8	8.1±0.4	ns.
アップガール値(5分)	9.0±0.5	9.0±0.3	9.0±0.4	ns.
5日FT4(ng/dl)	2.11±0.53	2.08±0.44	2.02±0.45	ns.
5日TSH(mIU/L)	1.14±0.62	1.41±0.95	1.42±0.65	ns.

分担研究報告書

分担研究課題

参加者の基本属性 - 中期質問票の集計-

研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育疫学研究室長

研究要旨

2010 年 12 月よりリクルートが開始された母子コホートの参加者について、現時点までに参加登録された母親と父親の基本属性を中間集計した。全国と比べると、非常に高収入な世帯が多く、両親ともに高学歴な集団であることがうかがえる。

研究協力者

邱冬梅（国立成育医療研究センター 社会医学研究部）

羊利敏（国立成育医療研究センター 社会医学研究部）

A. 研究目的

本研究班で計画している出生コホート研究では、妊娠・分娩管理を国立成育医療研究センターで行う妊婦を妊娠初期にリクルートし、妊娠中期以降の情報を継続して収集する。児出産のために入院した際に、児についてのコホート参加の同意を取得した参加者には、児の情報も最短 6 歳時点まで継続して収集する。2010 年 12 月より 21011 年 12 月にリクルートされた母子コホートの参加者について、現時点までに参加登録された母親と父親の基本属性を集計し、報告する。

B. 研究方法

下記 3 つのデータを集計した。参加者台帳に登録されていた母の人数は 598 名であった。

- ・ 参加者台帳

- ・ 妊娠中期質問票（お母さん）

- ・ 妊娠中期質問票（お父さん）

C. 研究結果

1. 母年齢

参加同意時の母の年齢分布を図 1 に示す。最多は 35-39 歳の 43.3%であった。

2. フォローアップ振り分け群

A 群 (SGA)、B 群 (コントロール)、C 群 (妊娠合併症と ART)、D 群 (その他) を設定していたが、SGA かつ妊娠合併症や ART という参加者がいるため、AC 群ができていた (図 2)。

3. 現在の婚姻状況

99%の参加者が結婚している状況であったが、未婚や離婚・死別の状況の人も数名いた (図 3)。

4. 同居者

多くの家庭が核家族で生活していることがわかった (図 4)。

5. 世帯の年間所得額

最多は、1000-1500 万円であった。約 10%は 1500 万円以上となっている (図 5)。

6. 母親の最終学歴

最多は、大学で 55.5%であり、大学院が 6.1%

であった（図6）。

#### 7. 父親の最終学歴

最多は、大学で62.7%であり、大学院が20.1%であった（図7）。

#### 8. 母親の職業

特に雇用・被雇用関係がない人が48.3%、常勤で就労している人が33.9%となっていた（図8）。就労者の平均就労時間は、 $7.9 \pm 3.2$  時間（ $n=291$ ）、1か月の平均勤務日数は $19.6 \pm 13.8$ 日（ $n=293$ ）となっていた。

#### 9. 父親の職業

83.9%が常勤で就労し、10%が自営業となっていた（図9）。

#### 10. 母親こころの健康状態

本コホートではK6を用いて不安やうつ状態を計測している。表1に示すように、79%はストレスが低い状態であるが、3.6%は高い状態にあった。

表2に、K6のスコアと婚姻状況のクロス集計を示す。大多数が結婚しており、未婚や離婚・死別は少数であるが、未婚の中の1人、離婚・死別の1人がストレスの高い状態であった。K6のスコアと世帯収入や最終学歴、職業との関連は見られなかった。

#### 11. 母親の健康状態

表3にSF-8による母親の健康状態を示す。GH全体的健康観、PF身体機能、RP日常的役割機能（身体）、BP体の痛み、VT活力、SF社会生活機能、MH心の機能、RE日常的役割機能（精神）を示す。日常役割機能、社会生活機能、身体機能が低い傾向がみられる。定期的に運動を行っている人の方が健康な傾向が見られた。

#### 12. 父親の健康状態

表4にSF-8による父親の健康状態を示す。体の痛みが低い（少ない）傾向がみられる。

#### D. 考察

今回、これまでに収集された参加者の情報を集計した。属性に関しては、母親が高齢であること、世帯の収入が高額であること、父母ともに高学歴であることがうかがえる。

図10に平成21年調査結果を引用する。200から300万円が最高頻度であり、分布はそこを頂点として広がっている。本コホートは、全体的に高収入な世帯である。

図11に最終卒業学校の分布を示す。2000年（平成12年）から2010年（平成22年）に大学・大学院を卒業した女性は全国的には7.8から11.8%であった。本コホートの母親の多くは、その10年間に大学・大学院を卒業する年齢と考えられる。本コホートでは、結果に示したように、大学卒業者が55.5%であり、大学院が6.1%であり、比較的に高学歴な集団であることがわかる。同様に2000年から2010年に大学・大学院を卒業した男性は全国的には23.6から28.5%であった。本コホートの父親の多くは、その10年間に大学・大学院を卒業する年齢と考えられる。本コホートでは、結果に示したように、大学卒業者が62.7%であり、大学院が20.1%であり、比較的に高学歴な集団であることがわかる。

#### 参考文献

Paul A et al.: Psychological Distress and Trends in Healthcare Expenditures and Outpatient Healthcare. Am J Manag Care. 2011; 17(5); 319-328

厚生労働省: 平成21年 国民生活基礎調査  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-ty>

総務省：卒業者の最終卒業学校の種類、男女別  
15歳以上人口の割合 平成22年国勢調査

### E. 結論

本年度はリクルート中であり、妊娠中期の質問票集計を行った。全国と比べると、非常に高収入な世帯が多く、両親ともに高学歴な集団であることがうかがえる。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

#### 2. 学会発表

邱冬梅, 坂本なほ子, 荒田尚子, 池谷美樹, 大矢幸弘. 低体重児出生と妊娠後期栄養との関連に関するコホート研究. 第21回日本疫学会学術総会. Supplement to J Epidemiol 21(1), 158. 2011.

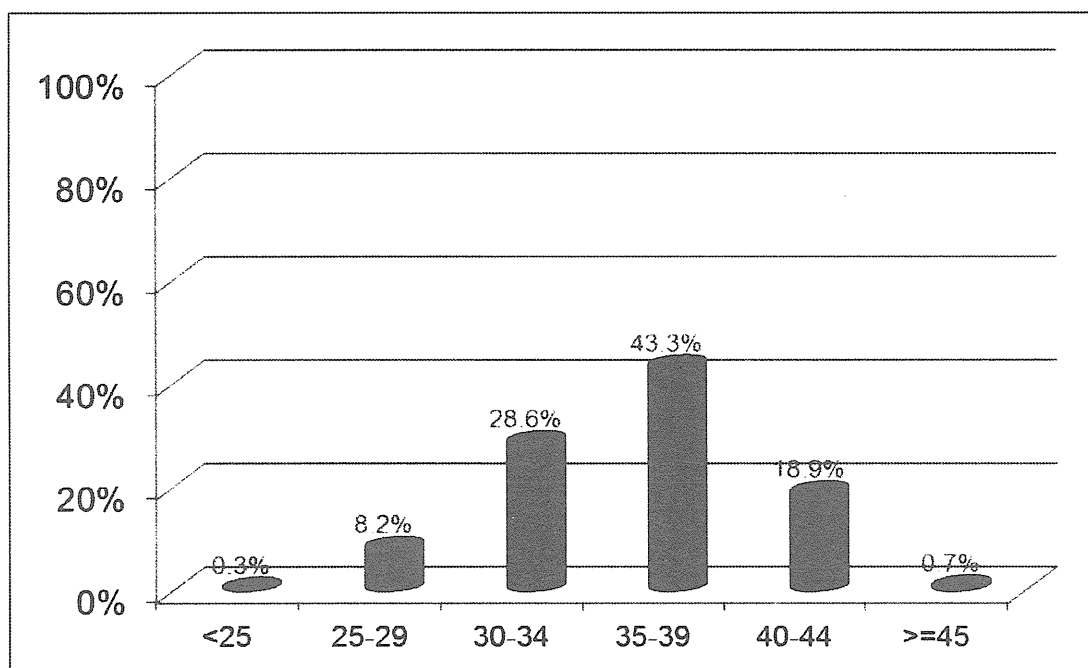


図1 母親の年齢分布

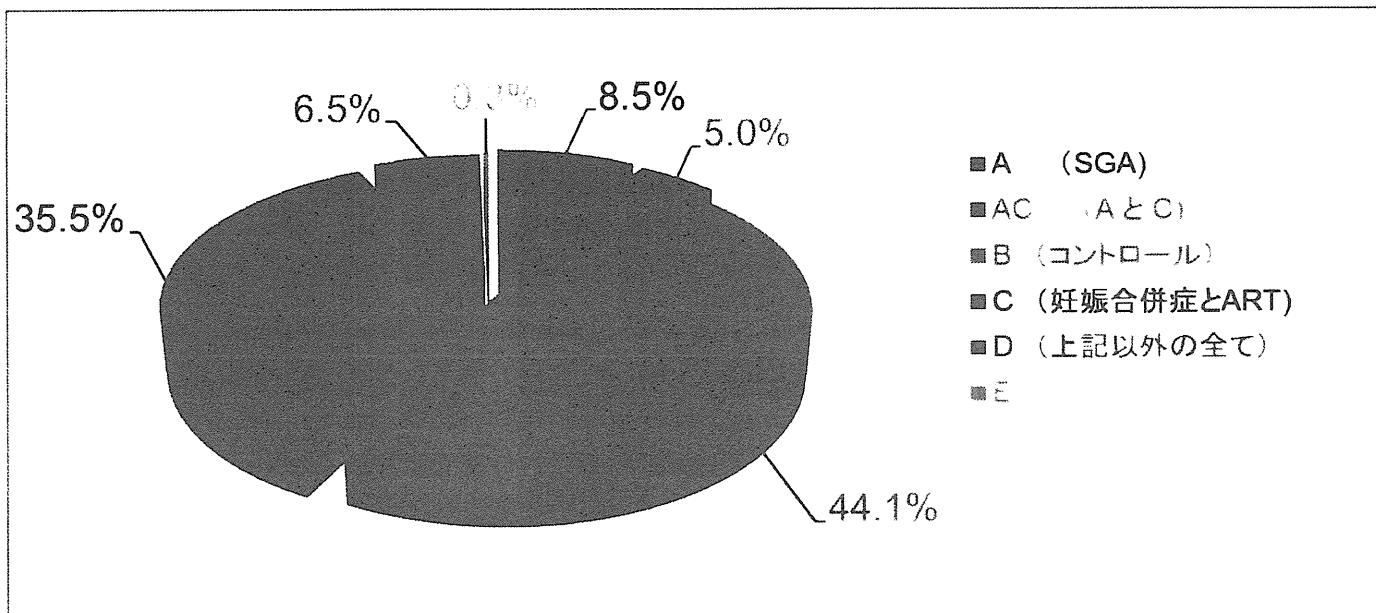


図2 割り付け群

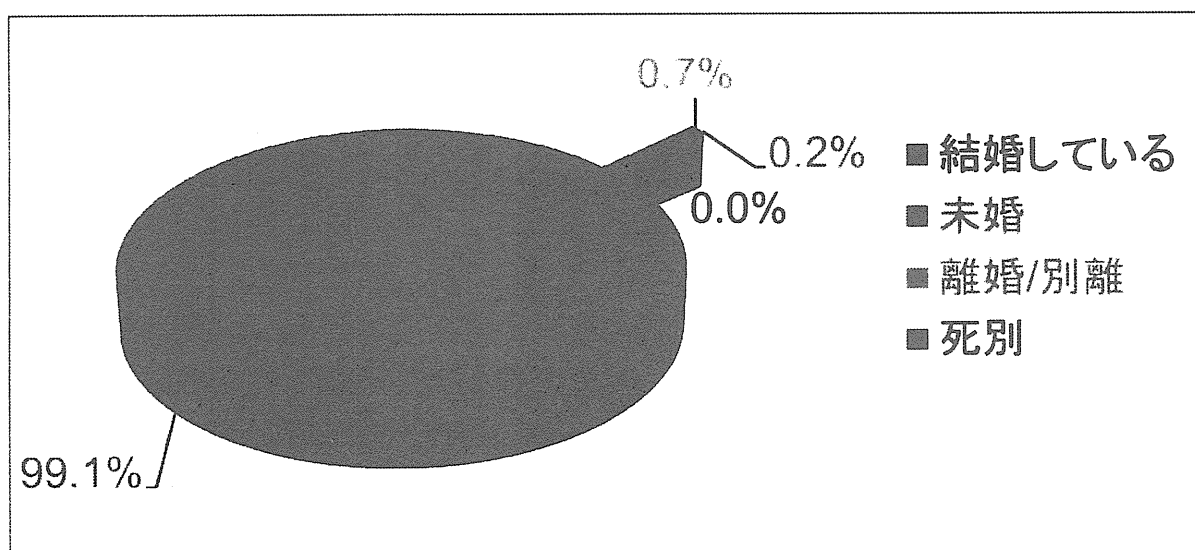


図3 婚姻状況

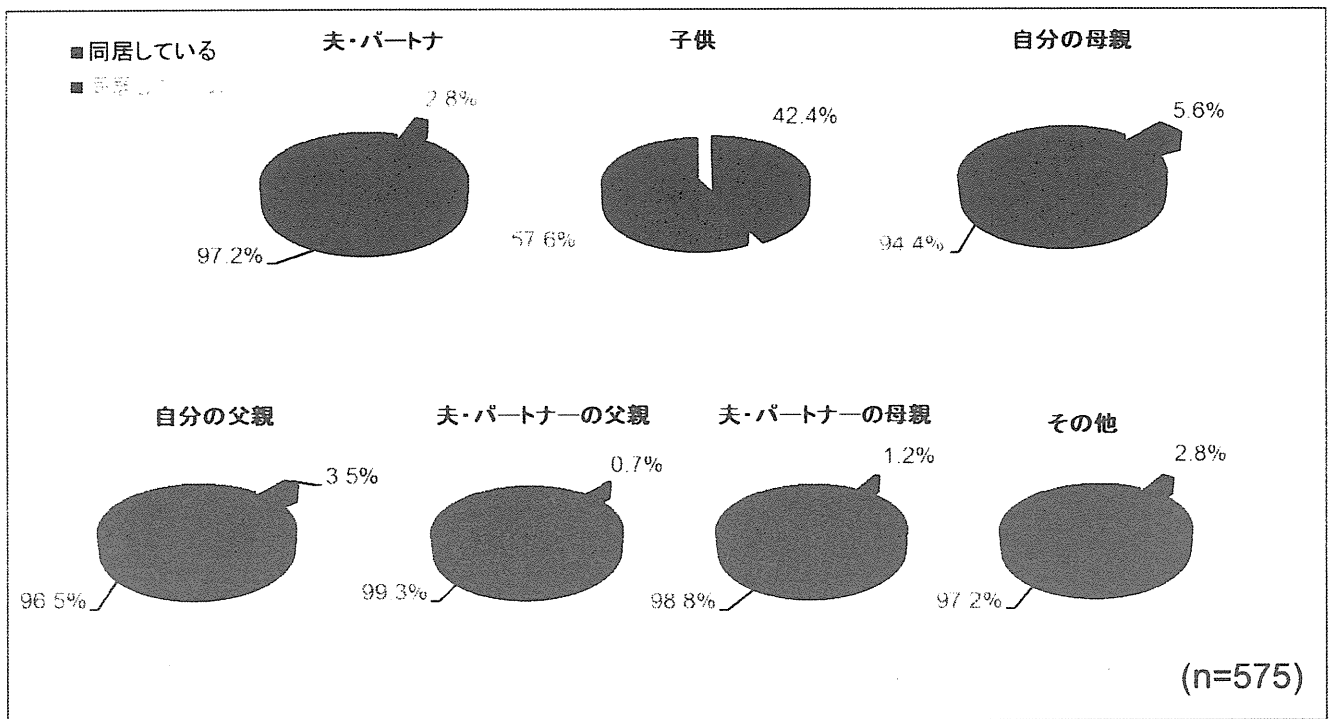


図4 同居状況

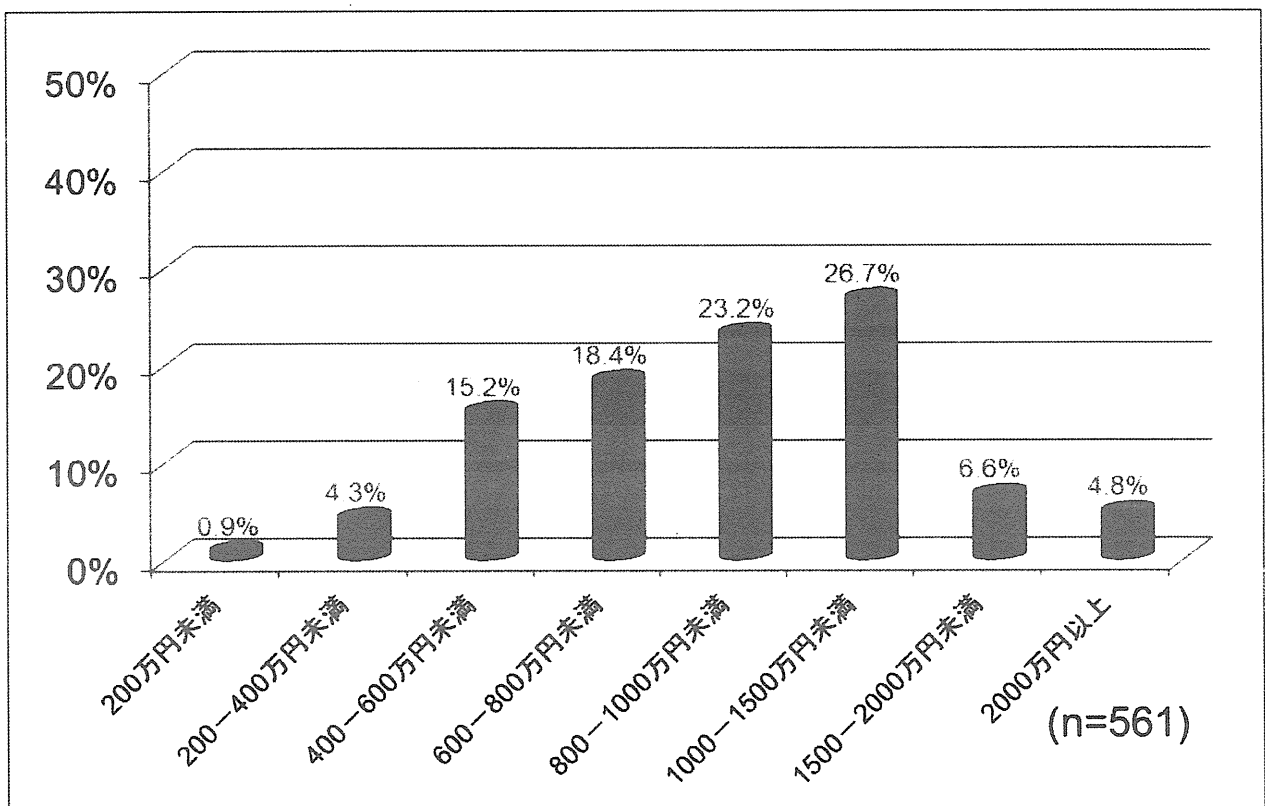


図5 世帯の年間所得

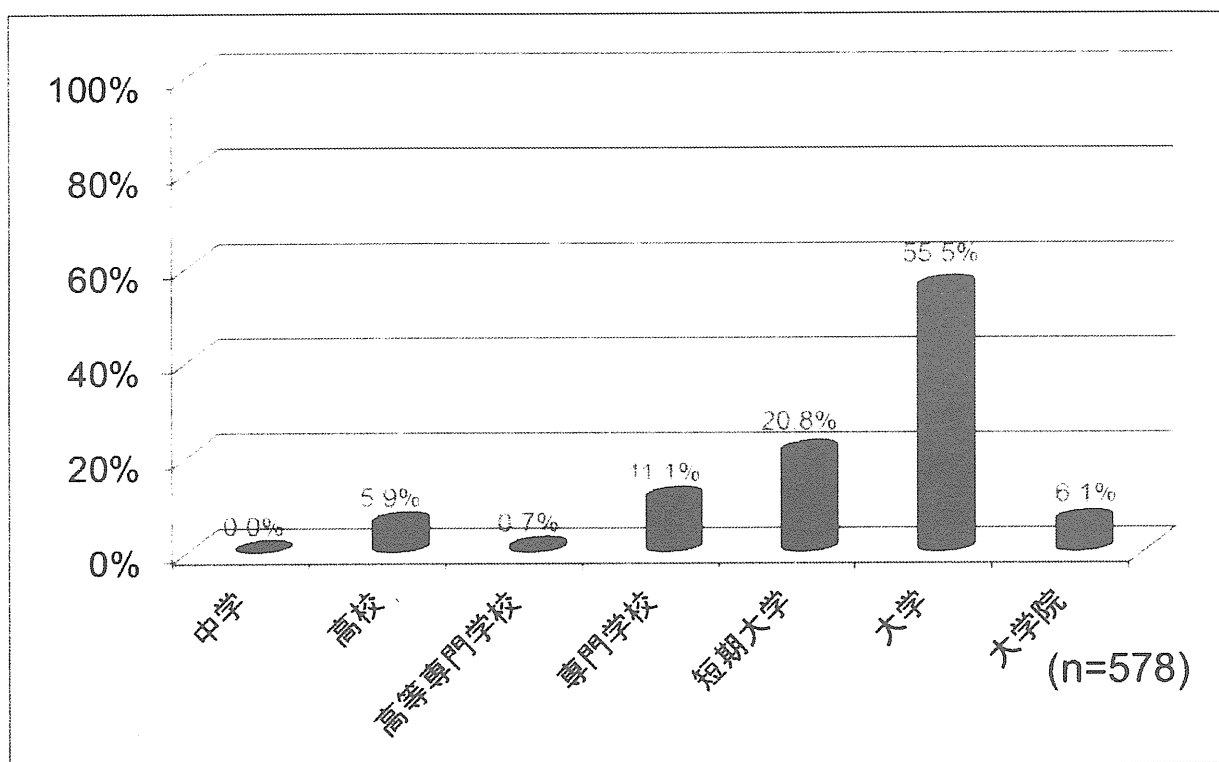


図6 母親の最終学歴

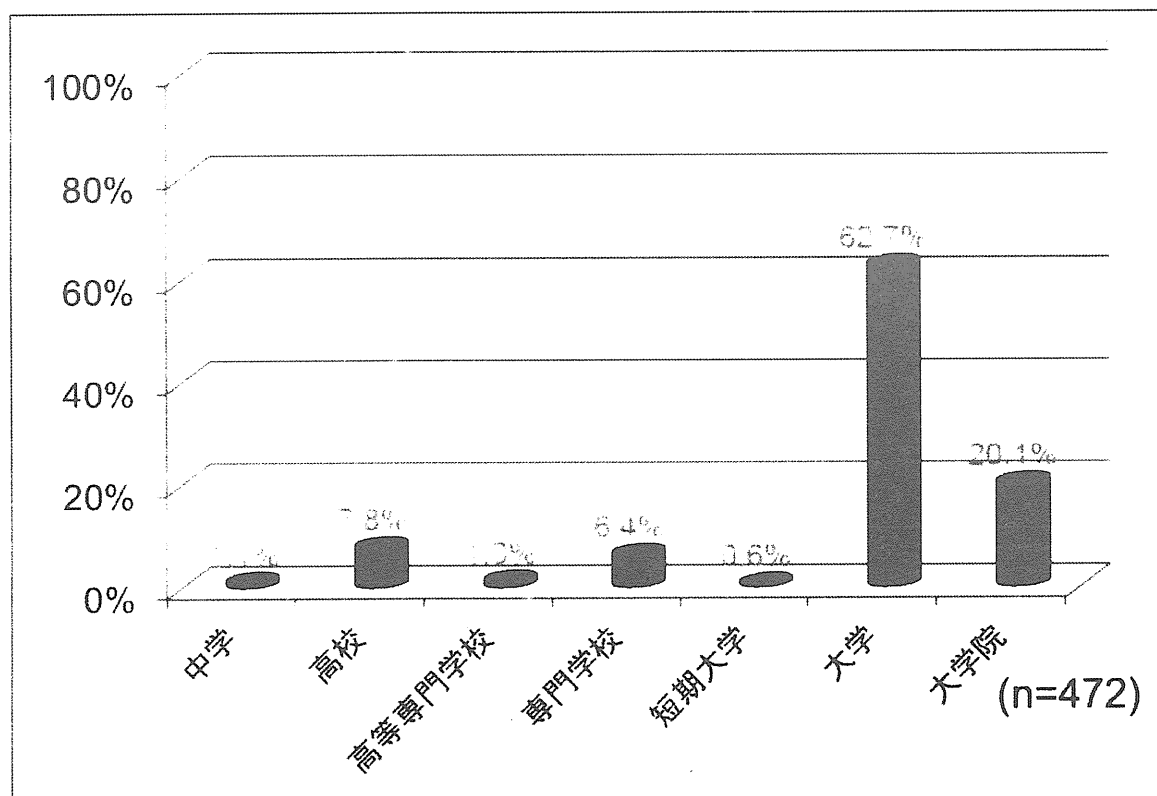


図7 父親の最終学歴

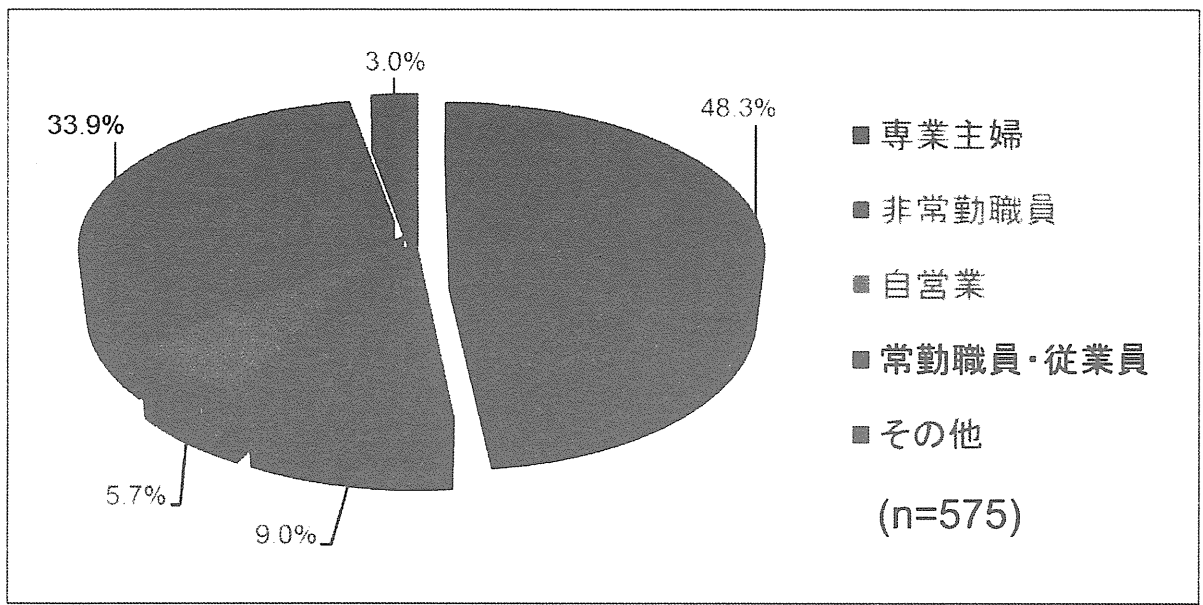


図8 母親の就労状況

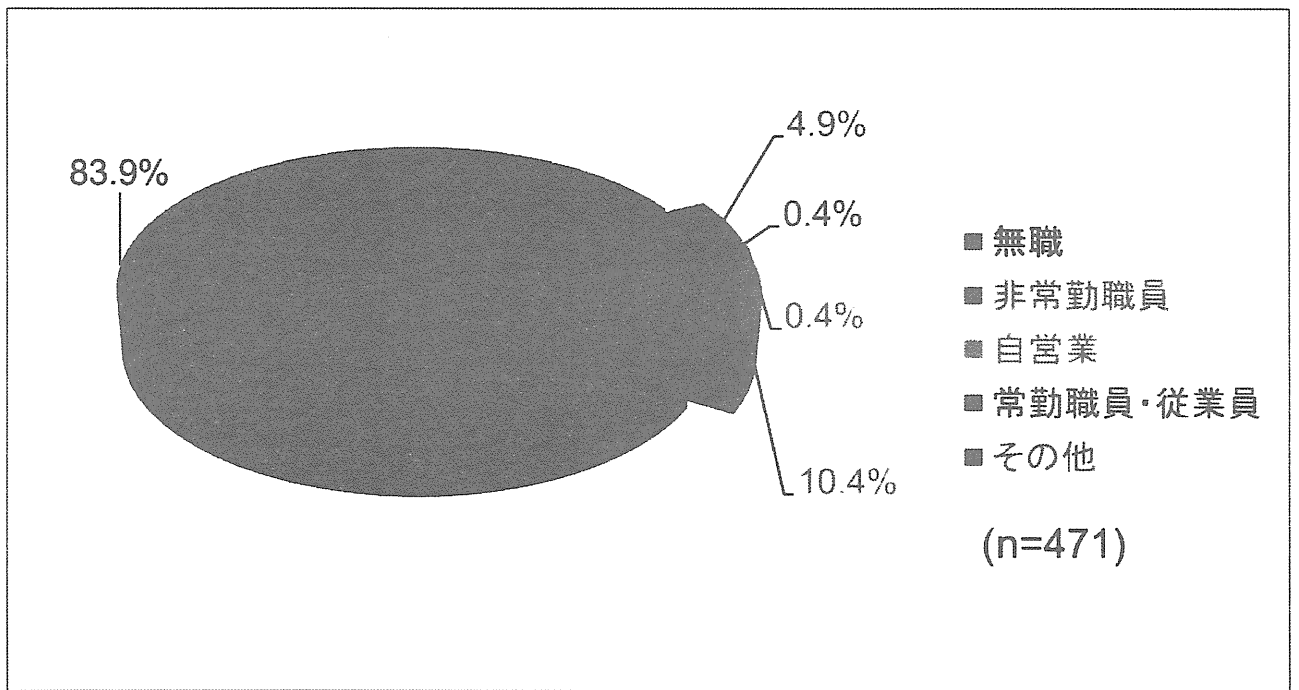


図9 父親の就労状況



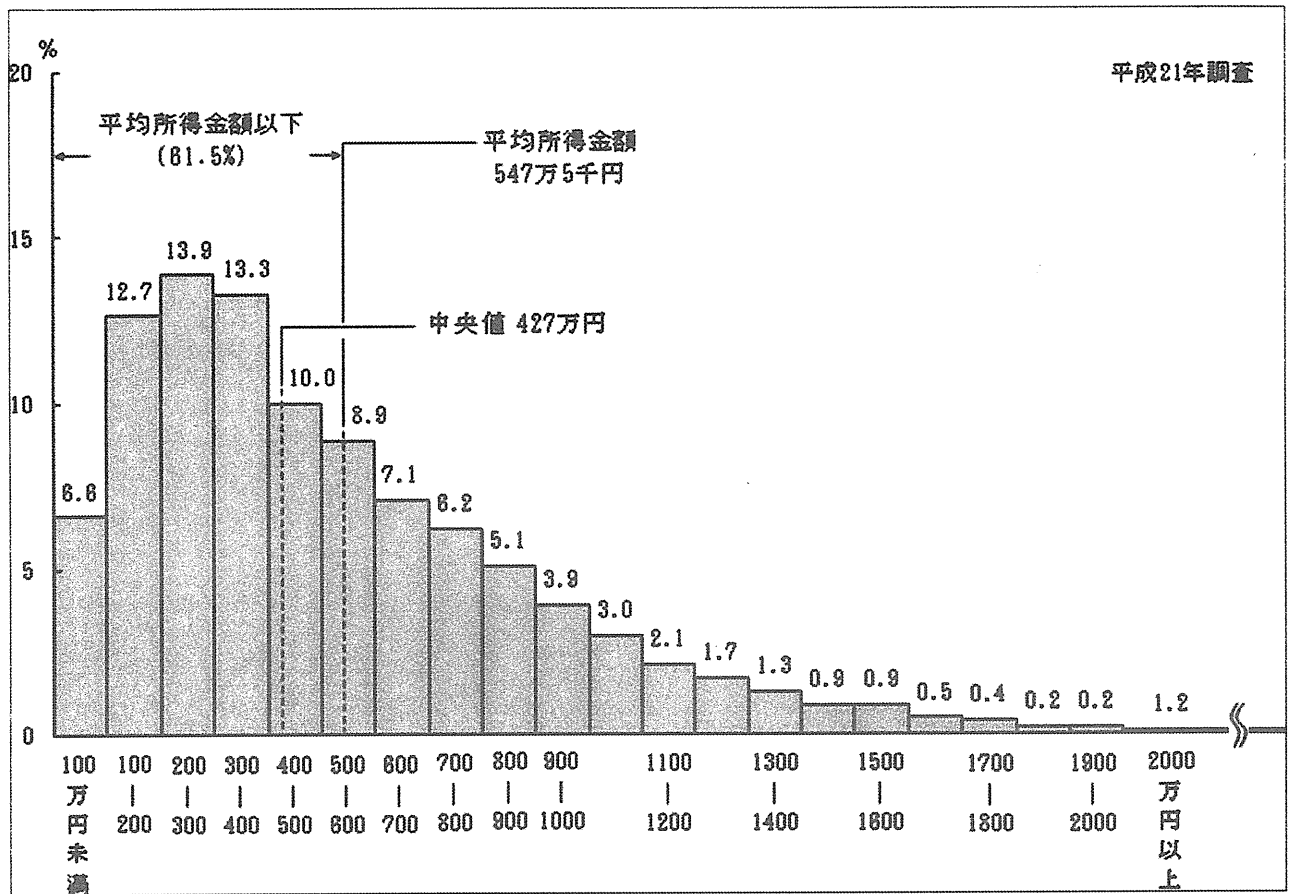


図 10 所得金額階級別に見た世帯数の相対度数分布 出典：厚生労働省 平成 21 年 国民生活基礎調査

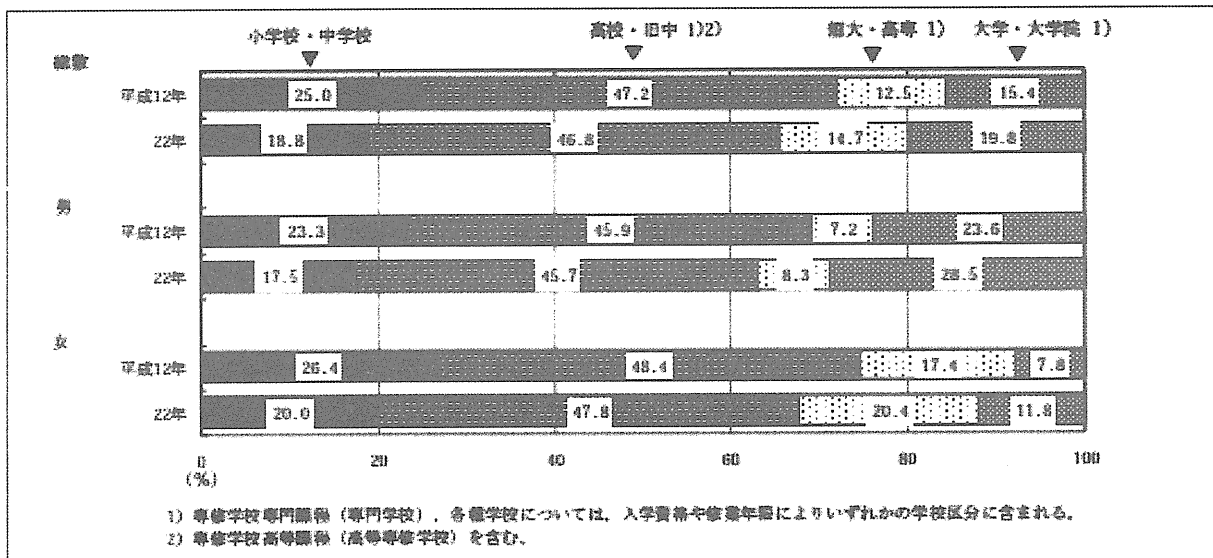


図 11 卒業者の最終卒業学校の種類 男女別 15 歳以上人口の割合 出典：総務省 平成 22 年 国勢調査

表1 妊娠中期の母親のストレス

K 6		
Psychological Distress	N	%
No/Low	455	79.0
Mild-Moderate	100	17.4
Severe	21	3.6
Total	576	100.0
No/Low	K 6 score 0 to 6	
Mild-Moderate	K 6 score 7 to 12	
Severe	K 6 score 13 or more	

表2

		合計	Psychological Distress		
			No/Low	Mild-Moderate	Severe
現在の婚姻状況	結婚している	570	79.1%	17.5%	3.3%
	未婚	4	75.0%	0	25.0%
	離婚/別離	1	0	0	100.0%
合計		575	79.0%	17.4%	3.7%

表3 SF-8 と適度な運動 (はい=実施、いいえ=しない)

	度数	平均値	標準偏差	標準誤差	平均値の 95% 信頼区間		
					下限	上限	
SF8GH はい	143	50.46	7.38	0.62	49.24	51.68	#
いいえ	401	48.06	7.54	0.38	47.32	48.80	
合計	544	48.69	7.57	0.32	48.05	49.33	
SF8PF はい	143	45.46	6.84	0.57	44.33	46.59	*
いいえ	402	43.51	8.79	0.44	42.65	44.37	
合計	545	44.02	8.36	0.36	43.32	44.73	
SF8RP はい	143	44.45	8.08	0.68	43.11	45.79	*
いいえ	402	42.04	8.70	0.43	41.19	42.89	
合計	545	42.67	8.60	0.37	41.95	43.40	
SF8BP はい	143	49.44	7.40	0.62	48.22	50.67	
いいえ	400	49.36	8.00	0.40	48.58	50.15	

	合計	543	49.39	7.84	0.34	48.72	50.05	
SF8VT	はい	143	50.28	7.50	0.63	49.04	51.52	*
	いいえ	402	48.09	7.72	0.39	47.33	48.85	
	合計	545	48.66	7.72	0.33	48.02	49.31	
SF8SF	はい	143	45.22	9.09	0.76	43.71	46.72	*
	いいえ	400	41.37	9.73	0.49	40.41	42.32	
	合計	543	42.38	9.71	0.42	41.56	43.20	
SF8MH	はい	143	48.84	6.44	0.54	47.78	49.91	
	いいえ	401	48.12	6.97	0.35	47.44	48.80	
	合計	544	48.31	6.83	0.29	47.73	48.89	
SF8RE	はい	143	47.98	7.36	0.62	46.76	49.20	
	いいえ	399	46.79	8.59	0.43	45.95	47.64	
	合計	542	47.11	8.29	0.36	46.41	47.81	
PCS	はい	143	45.50	6.91	0.58	44.36	46.64	*
	いいえ	394	43.57	8.04	0.41	42.78	44.37	
	合計	537	44.09	7.80	0.34	43.43	44.75	
MCS	はい	143	48.44	7.06	0.59	47.27	49.61	*
	いいえ	394	46.93	7.74	0.39	46.17	47.70	
	合計	537	47.33	7.59	0.33	46.69	47.98	

# Mann-Whitney 検定  $p<0.05$  \* 分散分析  $p<0.05$

表4 父親の健康状態

	度数	最小値	最大値	平均値	標準偏差
SF8GH	473	30.36	61.52	51.47	6.14
SF8PF	475	13.50	53.64	52.07	3.96
SF8RP	475	15.70	53.90	52.05	4.37
SF8BP	475	30.70	60.22	53.50	7.93
SF8VT	475	28.26	59.64	52.32	6.21
SF8SF	475	20.50	54.74	51.23	6.25
SF8MH	475	28.83	57.45	51.35	6.42
SF8RE	474	32.20	54.30	51.43	4.76
PCS-8	472	21.08	60.18	51.49	5.15
MCS-8	472	21.90	67.29	50.09	6.17

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

分担研究報告書

母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究

分担研究項目：SGA の免疫学的機序に基づく病型分類と、アレルギー疾患の発症に関わる胎内因子の検索

分担研究者：松本 健治 独立行政法人 国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部 部長

研究協力者：森田 英明 （独）国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー研究部 医師 共同研究員

研究要旨：近年、small-for-gestational-age (SGA)一部に、胎盤に対する母胎の免疫学的な反応の異常が原因と考えられる症例が存在する事が報告され注目されている。また、アレルギー疾患の発症は遺伝的要因と環境要因が複雑に相互作用して制御されていると考えられているが、乳幼児期早期に発症するアレルギー疾患児の子宮内環境や子宮内感作に関しては不明な点が多く残されている。以上から、本研究では①SGA の発症要因としての免疫学的異常の関与の検討、および②子宮内環境が子宮内感作や乳幼児期早期のアレルギー疾患発症に与える影響について検討する。本年度は、胎盤からの検体採取部位の決定と採取方法の確立を行い、免疫染色の予備検討を行った。また、出生コホートに関する倫理申請の承認を得た。

#### A. 研究目的

small-for-gestational-age (SGA)には明らかな基礎疾患や栄養障害などに起因する症例と、原因不明な症例が存在する。近年、原因不明のSGAの一部に、胎盤に対する母胎の免疫学的な反応の異常が原因と考えられる症例が存在する事が報告され注目されている。本研究ではSGA症例の胎盤および臍帯血の病理学的・免疫学的検索を行い、実際にどの程度の頻度でどのような変化が生じているのかを検討する

また、アレルギー疾患の発症は遺伝的要因と環境要因が複雑に相互作用して制御されていると考えられているが、乳幼児期早期に発症するアレルギー疾患児の子宮内環境や子宮内感

作に関しては不明な点が多く残されている。

以上から、本研究では①SGA の発症要因としての免疫学的異常の関与の検討を行う。

本年度は胎盤からの mRNA の抽出法の開発と、胎盤検体の採取部位による遺伝子発現の差違を検討し、本研究における胎盤検体の採取方法を確立することを目標とした。また、胎盤組織を用いた免疫染色の予備検討を行うこととした。

②子宮内環境が子宮内感作や乳幼児期早期のアレルギー疾患発症に与える影響について検討する。

本年度は倫理委員会の承認を得て、登録症例の集積を行う事を目標とした。

## B. 方法

①SGA 症例および正常産の胎盤の病理学的解析、特に免疫学的抑制機構に関与する分子群の発現状況（免疫組織染色、mRNA 発現解析）や臍帯血の拒絶反応マーカーの発現を比較検討し、SGA 症例における免疫異常の有無について検討するために、本年度は胎盤の臍帯附着部から長径方向へ1/3, 2/3の部位の胎児側および母胎面側のそれぞれ厚さ1cm程度の組織を採取し、採取時間との関連や各部位における遺伝子発現の網羅的な解析を行った。

また、組織における標的分子の発現を検討するため、胎盤を用いた免疫染色の予備検討を抗Fas抗体を用いて行った。

②妊娠中の各種要因を明らかにした出生コホート研究を行うために、本年度はゲノム指針に準拠した倫理委員会の承認を行った。また、登録症例の集積を開始した。

## C. 結果

①正常の胎盤を凍結破砕し、Phenolを含むRNA抽出液(Isogen)を用いてtotal RNAを抽出し、Agilent BioanalyzerにてQuality Checkを行ったところ、採取後1時間程度経過した胎盤では既にRNAの分解が顕著に起こっており、マイクロアレイ解析には不適であることが明らかとなった。また、分娩直後に検体を切り出し、直ちに液体窒素にて凍結した胎盤から抽出したTotal RNAを用いて検討したところ、胎児側と母胎面側での遺伝子発現は大きく異なることが明らかとなった。さらに、臍帯附着部から長径方向へ1/3の部位と2/3の部位では大きな差が見られないが、胎盤の大きさによって2/3の部位では厚さが薄く、胎児側と母胎面側の切り分けが難しいことが判明した。

また、胎盤の免疫染色では抗体の種類や濃度などにより染色の程度が大きく異なることを

確認した。

②本研究における出生コホートに関して、ゲノム指針に準拠した倫理申請が承認された。

## E. 結論

胎盤の採取部位が決定され、採取方法が確立した。今後はSGA症例の胎盤と健常児の胎盤との比較を順次行い、発現に差の認められた遺伝子の蛋白発現の差を確認したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1.Okayama Y, Kashiwakura J, Sasaki-Sakamoto T, Matsumoto K, Hashimoto N, Ohmori K, Saito H, Ra C. Omalizumab inhibits acceleration of FcεRI-mediated responsiveness of immature human mast cells by IgE. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012 In Press
- 2.Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2012 In Press
- 3.Kashiwakura J, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ra C, MacDonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T. Proinflammatory role of histamine-releasing factor in asthma and allergy. *J Clin Invest* 2012;122:218-28
- 4.Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S. ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously antigen-sensitized mice. *Allergol Int* 2012 Accepted
- 5.Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, Nomura I, Matsumoto K, Hirato J, Hatakeyama SI, Suzuki N, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155 Suppl 1:40-5.
- 6.Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue

- J, **Matsumoto K**, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS ONE*. 2011; 6:e18404.
7. Oboki K, Nakae S, **Matsumoto K**, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011; 3:81-8.
8. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukui T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, **Matsumoto K**. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:685-8 e1-8.
9. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, **Matsumoto K**. Genome-Wide Association Study Identifies HLA-DP as a Susceptibility Gene for Pediatric Asthma in Asian Populations. *PLoS Genet*. 2011; 7:e1002170.
10. **Matsumoto K**, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 155 Suppl 1:34-9.
11. Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, **Matsumoto K**. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 155 Suppl 1:27-33.
12. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, **Matsumoto K**, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44:787-93.
2. 学会発表  
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
1. 特許取得  
WO03/000286 好酸球増多性疾患治療薬
- 特許公開 2010-207200 アトピー素因判定マーカー、アレルギー性皮膚疾患素因判定マーカー及びそれらの使用方法
- 特許公開 2009-014524 アレルギー疾患推定マーカー及び治療効果判定マーカー、並びに、それらの利用方法
- 特許公開 2007-143544 乳酸菌のスクリーニング方法
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 母子コホート研究における胎児・新生児期の因子と成長発達に関する研究

研究分担者 伊藤 裕司 国立成育医療センター 周産期センター 新生児科 医長

### 研究要旨

【はじめに】平成 22 年末より母子コホート研究の被験者の母子登録が開始され、順調に登録事業が進められている。現在 1 前後までのデータの登録が行われてきており、多方面からの前方視的データの集積に伴い、そのデータベース化が行われている。今回、現段階での 1 ヶ月健診データまでの簡易的データベースをもとに、試験的解析を行い、そのデータの妥当性について検討した。

【方法】試験的データベースの構成は、母子コホート群分けリスト、電子診療録上の 1 ヶ月健診データ、日齢 5 で施行している濾紙血による TSH、free T4 測定値データに、周産期センターでの成育新生児データベースを統合して、データベースを作成した。このデータベースを用いて、1) 基本的統計指標の解析、2) SGA 群と非 SGA 群との比較解析（母子背景データおよび生後 1 ヶ月までの成長の解析）、3) 日齢 5 での TSH, free T4 測定値の解析（母子背景因子の解析）を行った。尚、今回は、SGA を light-for-date baby（出生体重が 10 パーセンタイル未満の児）と定義して解析を行った。

【結果】1) 基本的統計指標の解析：母の年齢は平均  $36 \pm 4$  歳で、初産婦が 53%であった。分娩方法は、正常経膈分娩が 60%、吸引分娩が 12%、帝王切開が 28%であった。出生児は、在胎週数  $38 \pm 2$  週、出生体重  $2920 \pm 464$  g、出生時身長  $48.5 \pm 2.7$  cm で、男女比は 51:49 であった。2) SGA 群と非 SGA 群との比較解析（母子背景データおよび生後 1 ヶ月までの成長の解析）：母子背景データとして、母年齢、初産か経産か、出生した児の性別を因子として、これらの因子が SGA かそうでないかに関連性があるかどうかを検討した。単変量解析では、母の年齢 (OR: 0.937, 95% C.I.: 0.879-0.997, p: 0.0404)、母が初産 (OR: 2.12, 95% C.I.: 1.23-3.76, p: 0.0065)、出生した児が女兒 (OR: 2.222, 95% C.I. 1.302-3.882, p: 0.0032) が、SGA であることに有意な関連性を認めた。在胎週数を調整して、これらの 3 因子による多変量解析では、SGA であることに有意な関連性を示したのは、母が初産 (OR: 2.05, 95% C.I.: 1.17-3.69, p: 0.0114)、出生した児が女兒 (OR: 2.377, 95% C.I.: 1.376-4.214, p: 0.0018) であった。SGA 群と非 SGA 群での出生時から 1 ヶ月健診までの体重、身長増加量は、両群間に有意差は認められなかった。出生時から 1 ヶ月健診までの Kaup 指数の増加量は、SGA 群で有意に高値であった ( $2.69 \pm 1.88$  vs.  $1.93 \pm 1.67$ , p: 0.013) であった。3) 日齢 5 での TSH, free T4 測定値の解析（母子背景因子の解析）：日齢 5 に濾紙血で測定した児の Free T4 値は、出生体重、出生時身長、在胎週数と有意な正の相関 (p < 0.0001) を認めた。TSH 値は、在胎週数と有意な負の相関 (p = 0.0142) を認めた。分娩様式との関係では、日齢 5 の児の TSH 値は、帝王切開児

が経膈自然分娩児に比して、有意に高値を示した( $1.61 \pm 1.07$  vs.  $1.36 \pm 0.96 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0.039$ )。

[考察] 試験的に作成したデータベースでの、試験的解析を試みたが、解析は可能で、ほぼ予想される解析結果を得ることができた。現段階では、正期産の登録が主で、今後の大規模な解析に関しては、正期産児のデータが中心となっていくと思われた。早産児に関する解析に関しては、別の解析・評価方法の検討が必要と思われた。今回は、**light-for-date baby** を SGA 児の定義としたが、この定義は、今後の **metabolic disease** 併発のリスクについての検討には有用であると思われた。濾紙血から測定した TSH, free T4 値に関しても、妥当なデータが得られていると思われた。

SGA 児においては、母児の遺伝的背景に加えて、胎児・新生児期の栄養状態に絡む因子が、その後の児の発育・発達に関与しているとされる。また、生後に児が受ける医療的介入やその生育環境や社会的環境も、児の発育・発達に大きな影響を与えることも指摘されている。これらの児に影響を与える諸因子は、同時に母体へも影響を与え、更に、母児の相互作用によっても、母児のその後の健康状態の大きく影響を与えていくとされている。

これらの数多くの諸因子の関連性を解明するには、前方視的な大規模な母子コホート研究の施行が急務であるが、本邦では、これまで、母子コホートに関しての方法やシステムも確立されていないのが現状である。そこで、本母子コホート研究では、前方視的に、母児に関して、妊娠前、妊娠・胎児期、産褥・新生児期、乳児期、小児期について、母児の健康、環境に関して、長期的に追跡調査研究していく。更に、今後の大規模母子コホート研究のためのインフラの構築も併せてその研究の目的とした。特に、本分担任

究においては、胎児・新生児期のさまざまな因子と、その後の児の発育・発達、との関連性について検討することを目的とし、さらに胎児期・新生児期、乳児期・幼児期のフォローアップのインフラを構築することを目的とする。

第2年度の本年度は、母子コホート研究の被験者の登録が開始され、徐々に、1歳前後までの母子コホートデータの集積が開始された。多方面からの前方視的データ集積に伴い、そのデータのデータベース化、およびデータの妥当性を検討していくことは、今後の解析において重要となってくると考えられる。そこで、今回は、現段階での1ヶ月健診データまでの簡易的データベースを作成し、これをもとに、試験的解析を行い、そのデータの妥当性について検討した。

#### A. 研究目的

胎児・新生児期のさまざまな因子と、その後の児の発育・発達、との関連性について検討することを目的とし、さらに胎児期・新生児期、乳児期・幼児期のフ



フォローアップのインフラを構築することを目的とする。

第2年度の本年度は、現段階での1ヶ月健診データまでの簡易的データベースを作成し、これをもとに、試験的解析を行い、そのデータの妥当性について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

簡易的データを収集し、データベースを作成し、いくつかの試験的項目に関して、解析を行った。

以下の4部分からなる簡易的データベースを作成した。

- 1) 母子コホート群分けリスト
- 2) 1ヶ月健診データ
- 3) 成育新生児データベース
- 4) 日齢5での濾紙血による TSH, fT4 測定値データ

解析項目として、以下の4項目を取り上げ、試験的な解析を行った。

- 1) 基本的統計指標の解析
- 2) SGA 群と非 SGA 群との比較  
母体背景データとしての危険因子の解析
- 3) SGA 群と非 SGA 群の1ヶ月までの成長について  
体重、身長、増加率、Kaup 指数  
Metabolic disease high risk となる因子について
- 4) 日齢5での TSH, fT4 測定データの解析

尚、今回の SGA 群と非 SGA 群との比較の際には、SGA の定義としては、以下の考察に基づいて、WHO の定義する SGA ではなく、light-for-date baby を

SGA の代用として用いることとした。

本母子コホートデータでの SGA の判定は、WHO の厳密な SGA の定義、すなわち、出生体重が 10 パーセンタイル未満かつ出生時身長が 10 パーセンタイル未満を使用することとしている。しかしながら、周産期医療現場で、比較的よく解析に使用されているのは、light-for-date baby、すなわち、出生体重が 10 パーセンタイル未満の児を、SGA として使用することが多い。これは、出生時の計測に於いては、下肢を完全に伸展させることが困難なことが多く、身長の測定誤差が大きいことによる。また、臨床的な意味合いの違いとしては、SGA(WHO の定義)を用いた場合には、体重も小さいが、併せて、身長、および頭囲も小さいという、いわゆる symmetrical SGA を多く含む群となる。一方、SGA として、light-for-date baby を用いた場合には、体重も小さいが、併せて、身長、および頭囲も小さいという symmetrical SGA に加えて、体重は小さいが、身長や頭囲は比較的週数相当に保たれているという asymmetrical SGA を含むこととなる。現在、胎盤や臍帯の異常など、胎内環境の要因による胎内での低栄養状態を反映しておこる胎児発育不全は、asymmetrical SGA であることが多いとされている。一方、symmetrical SGA は児自身が染色体異常や奇形症候群などの問題を抱えており、それが原因で胎内での発育不全を呈するとされている。この研究の大きな目的の一つである、Barker 仮説(胎児・新生児期の因子が、その後の生活習慣病を初めとしてその後の予後に大きく関連している)(DOHaD)の検証という点では、胎内での栄養環境

をより反映しているとされる **asymmetrical SGA** を多く含む定義の方がより理想的と考えられる。

### C. 研究結果

#### 1) 基本的統計指標の解析

#### 2) SGA 群と非 SGA 群との比較

母体背景データとしての危険因子の解析

#### 3) SGA 群と非 SGA 群の 1 ヶ月までの成長について

体重、身長、増加率、Kaup 指数

#### 4) 日齢 5 での TSH, fT4 測定データの解析

#### 1) 基本的統計指標の解析

2011 年 1 月から 2011 年 12 月までに当センターで出生した児は、1,475 例であった。うち、SGA(狭義には **light-for-date baby**)児は 205 例であり、全出生児の 13.9%に相当した。早産児(在胎 37 州未満で出生)は、286 例であり、出生児の 19.4%に相当した。極低出生体重児 109 例で、出生児の 7.4%に相当した。

この 1 年間で本研究への参加の同意が得られ、かつ、今回の簡易的データベース(前記の 4 構成データベースを連結できたもの)は、458 例で、出生児の 31.1%であった。

母体年齢は、平均 36 (±標準偏差 4) 歳であった。その分布を図 1a に示す。母体が初産か経産かの比率は、初産が 53.4%を占めていた(図 1b)。分娩様式は、帝王切開が、458 例中 110 例(24.0%)であり、吸引・鉗子分娩が 48 例(10.5%)であ

った(図 2)。初産か経産かでは、その分娩週数は両群間に差は見られなかった(初産  $38.4 \pm 0.1$  歳 vs. 経産  $38.4 \pm 0.1$  歳)。

458 例中、WHO の定義する SGA に相当する者が 18 例(3.9%)、本検討での SGA (**light-for-date baby**)に相当する者が 67 例(14.6%)であった(図 4a, b)。これは、一年間の SGA(狭義には **light-for-date baby**)児 205 例中の 32.7%に相当しており、約 1/3 が本 SGA 母子コホート研究への参加を得られているという結果であった。

児の在胎週数は平均 38 (±標準偏差 2) 週で、出生体重は平均 2920 (±標準偏差 463) g で、出生時身長は平均 48.5 (±標準偏差 2.7) cm であった(図 3a, b, c)。

#### 2) SGA 群と非 SGA 群との比較

[母体背景データとしての危険因子の解析]

母体背景因子を用いて、SGA (**light-for-date baby**)となる危険因子について解析を行った。

まず、単変量解析では、母の年齢 (OR 0.93, 95%C.I.[0.879, 0.997],  $p=0.0404$ ) が低い、母が初産であること (OR 2.12, 95%C.I.[1.23, 3.76],  $p=0.0065$ )、出生した児が女兒であること (OR 2.22, 95%C.I.[1.30, 3.88],  $p=0.0032$ ) が、SGA (**light-for-date baby**)であることに有意な関連性を認めた(表 1)。

次に、多変量解析で、在胎週数を調整しても、母が初産であること (OR 2.05, 95%C.I.[1.17, 3.69],  $p=0.0114$ )、出生した児が女兒であること (OR 2.38, 95%C.I.[1.38, 4.21],  $p=0.0018$ ) が、

SGA (light-for-date baby)であることに有意な関連性を認めた(表 2)。

[SGA 群と非 SGA 群の 1 ヶ月までの成長について]

前の検討と同じく SGA として light-for-date baby を用いて解析を行った。

生後 1 ヶ月の時点での体重の増加量については、SGA (light-for-date baby)群が non-SGA 群に比して、やや多い傾向を認めたが、有意差は無かった( $1045 \pm 289 \text{ g vs. } 1029 \pm 365 \text{ g}$ ) (図 5, 6)。

生後 1 ヶ月の時点での身長増加量については、SGA (light-for-date baby)群が non-SGA 群に比して、やや少ない傾向を認めたが、有意差は無かった( $3.7 \pm 1.6 \text{ g vs. } 3.8 \pm 1.8 \text{ g}$ ) (図 7, 8)。

生後 1 ヶ月の時点での Kaup 指数の増加量については、SGA (light-for-date baby)群が non-SGA 群に比して、有意に大きかった( $2.7 \pm 1.9 \text{ g vs. } 1.9 \pm 1.7 \text{ g}$ ,  $p=0.0013$ ) (図 9, 10)。

3) 日齢 5 での TSH, fT4 測定データの解析

[日齢 5 での fT4 測定データの解析]

Free T4 値は、出生体重、出生時身長、在胎週数と有意な正の相関( $p<0.0001$ )を認めた (図 11, 12, 13)。

[日齢 5 での TSH 測定データの解析]

日齢 5 での TSH 値は、在胎週数と有意な負の相関( $p=0.0142$ )を認めた (図 14, 15, 16)。

[日齢 5 での fT4, TSH 測定値と分娩様式との関係]

児の TSH 値は、帝王切開児が経膈自然分娩児に比して、有意に高値を示した ( $1.61 \pm 1.07 \text{ vs. } 1.36 \pm 0.96 \mu \text{ g/ml}$ ,  $p=0.039$ ) (図 17)。

[SGA (WHO) 群あるいは SGA (light-for-date baby) での fT4, TSH 値]

SGA(light-for-date baby) 群と non-SGA(non light-for-date baby)群との間で、fT4 値、TSH 値に関しては、ともに差は認められなかった。SGA (WHO 定義)群 ( $n=16$ ) では、fT4 値が、non-SGA (WHO 定義)に比して有意に低値を示した ( $1.71 \pm 0.11 \text{ vs } 2.03 \pm 0.02 \text{ ng/ml}$ ,  $p=0.0065$ )。

#### D. 考察

この 1 年間で本研究への参加の同意が得られ、かつ、今回の簡易的データベース (前記の 4 構成データベースを連結できたもの) に登録された症例は、458 例で、これは 1 年間の当センターでの出生児の約 1/3 (31.1%)であった。また、この簡易的データベースには、SGA (light-for-date baby)児 67 例が登録されており、これは当センターで一年間に出生した SGA (light-for-date baby)児 205 例中の約 1/3 (32.7%)に相当していた。従って、SGA 児の本研究への参加率は、全体の参加率とほぼ同等であり、SGA であることが本研究への参加の障害とはなっていないことが確認された。

児の在胎週数は平均 38 週、出生体重は平均 2920 g、出生時身長は平均 48.5 cm であり、正期産児がコホート集団の

大半を占めるというものであった。母親の平均年齢は 36 歳であり、初産が経産よりもやや多く、帝王切開による分娩が約 1/4 を占めるという、やや初産高齢妊婦層が多いという母集団となった。初産か経産かでは、その分娩週数は両群間に差は見られなかった。

対象新生児中、WHO の定義する SGA に相当する児は 3.9% で、本検討での SGA (light-for-date baby) に相当する児が 14.6% であり、当センターでの light-for-date baby は、身長は小さくないが、体重のみが週数に比して小さいという asymmetric SGA が多い傾向にあると言える。周産期の臨床上、あるいは、児のその後の生活習慣病のリスクなどを検討する対象として、むしろ重要と思われる light-for-date baby については、今後の登録で、十分な母数による検討が可能となることが予想された。

SGA (light-for-date baby) に関連する母体側の因子として、多変量解析より、初産であることと児が女児であることが導き出された。今後は、周産期の母体の栄養に関する情報や合併症の情報、精神的な状態評価などの因子を含めて、解析が必要と思われる。

生後 1 ヶ月での成長に関しては、SGA (Light-for-date baby) の方が、体重の増加量は大きいが生長の増加量は少なく、有意に Kaup 指数 (BMI と等価) の増加量が大きいという結果であった。これは、SGA 群においては、1 ヶ月時で、すでに身長増加の割合よりも体重増加の割合が勝っており、将来的に、体脂肪率の増加につながる可能性を示唆する結果のように思われる。1 ヶ月以降の発育に関するフォローと検討を併せて行っていく必要

があると思われた。

生後 5 日での濾紙血による free T4 値、TSH 値の測定では、free T4 値は、出生体重、出生時身長、在胎週数と有意な正の相関を認めた。また、TSH は、在胎週数と有意な負の相関を認めた。また、SGA(light-for-date baby) であることは、日齢 fT4, TSH 値に影響を与えていないと思われた。しかし、その定義に出生時身長を加味した SGA(WHO 定義) の群では、有意に fT4 値が低値を示しており、興味深い。まだ、16 例という少数例の検討であるため、今後の症例の追加による詳細な検討が必要と思われた。

今回の試験的に作成したデータベースでの解析を通して、そのデータベースの妥当性と解析方法の模擬施行に関しては、以下のようにほぼ満足できる結果と思われた。

- ・ 試験的に作成したデータベースでの、試験的解析を試みたが、解析は可能で、ほぼ予想される解析結果を得ることができた。
- ・ 現段階では、正期産の登録が主で、今後の大規模な解析に関しては、正期産児のデータが中心となっていくと思われた。早産児に関する解析に関しては、別の解析・評価方法の検討が必要と思われた。
- ・ 今回は、light-for-date baby を SGA 児の定義としたが、この定義は、今後の metabolic disease 併発のリスクについての検討には有用であると思われた。