

9. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:373-8. 2011.
  10. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Int.* Nov 24. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03518.x. [Epub ahead of print], 2011.
  11. 堀川玲子 特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態—内分泌障害・骨粗鬆症など アディポサイエンス 7:256-261, 2011
  12. 堀川玲子 低身長 (小人症) *臨床婦人科産科* 65:338-343, 2011.
  13. 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 宮下健悟, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 ビタミンD欠乏症12例の検討 *ホルモンと臨床*59 特集小児内分泌学の進歩2011 291-294, 2012
  14. 島田由紀子, 堀川玲子, 有阪治 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討 *ホルモンと臨床*58 特集小児内分泌学の進歩2010 1107-1110, 2012
  15. Horikawa R. [Endocrine disease: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis; 5. Gonad: clinical approach to disorder of sex development (DSD)]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 101(4):965-74. : 2012 Japanese
  16. Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J.* 59(9):771-80. :2012
  17. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. *Pediatr Int.* 54(2):177-81: 2012
  18. 堀川玲子 小児思春期発症摂食障害の現状と予後 *最新医学* 67(9):2032-2039(2012)
  19. 堀川玲子: 思春期早発症 内分泌代謝専門医ガイドブック (成瀬光栄・平田結喜緒・島津章編集) 診断と治療社 (2012. 11;pp. 271-273)
  20. 堀川玲子: やせに関連する疾患 鑑別すべき疾患 小児科学レクチャー 介入すべきポイントがわかる小児の肥満とやせ Q&A (杉原茂孝編集) 総合医学社 (2012. 9 pp. 1039-1047)
- 【学会発表 (2012年度のみ)】
1. SGA 性低身長症の成長ホルモン治療 堀川玲子 第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋、2012 年 4 月 19 日)
  2. 幼児期代謝指標と母体因子との関連 西垣五月, 野田雅裕, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子 第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋、2012 年 4 月 19 日)
  3. 血中 IGF-I と各種因子との相関 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋、2012 年 4 月 19 日)
  4. エコチル調査と小児内分泌・代謝疾患 堀川玲子 第 115 回日本小児科学会学術集会 (福岡、2012 年 4 月 21 日)
  5. 成育コホートによる母体と 5 歳児の代謝マーカーとの相関の検討 内木康博, 野田雅裕, 水野裕介, 西垣五月, 宮下健悟, 山本晶子, 荒田尚子, 堀川玲子 第 115 回日本小児科学会学術集会 (福岡、2012 年 4 月 21 日)
  6. 小児期から成人期を通して使用可能な Insulin-like growth factor-I (IGF-I) の基準値の設定 磯島豪, 島津章, 横谷進, 田中敏章, 立花克彦, 勝又規行, 堀川玲子 第 46 回日本小児内分泌学会 (大阪, 2012 年 9 月 27 日)
  7. 周産期母体因子と出生児代謝指標の関連 西垣五月, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子 第 46 回日本小児内

- 分泌学会（大阪，2012年9月29日）
8. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与における $\Delta$ 身長 SDS と $\Delta$ IGF-I SDS の相関 堀川玲子，田中敏章，横谷進，清野佳紀，小川憲久，清見文明，Anne-Marie Kappelgaard 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  9. 日本人における成長ホルモン治療（GH）データベース NordiPAD データからの中間報告 脂質代謝に対する影響 田島敏広，安達昌功，大藪恵一，田中敏章，長谷川奉延，堀川玲子，横谷進 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  10. 本邦妊婦のビタミンD充足状況と胎児発育の前方視的検討 山本晶子，西垣五月，水野裕介，宮下健悟，内木康博，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  11. 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後 内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，伊藤裕司，中村知夫，荒田尚子，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  12. 健常児と低出生体重児における臍帯血および1歳児血中 IGF-I と成長 堀川玲子，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，内木康博，荒田尚子，渡邊典芳，伊藤裕司 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）
  13. Association of fetal IGF-I, leptin, and adiponectin with fetal and early postnatal growth in NCCHD cohort study. Miyashita K, Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto A, Naiki Y, Horikawa R., 52th ESPE meeting (Leipzig, Germany, Set 20, 2012)
- 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。

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および新生児の甲状腺機能への影響に関する研究 および妊娠とその後の女性の生活習慣病発症に関する母子健康手帳を用いた研究

研究分担者 荒田 尚子 国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝・内分泌内科医長  
研究協力者 坂本なほ子 国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室室長  
堀川 玲子 国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌・代謝科医長  
村島 温子 国立成育医療研究センター母性医療診療部部长  
三戸 麻子 国立成育医療研究センター母性医療診療部腎高血圧内科 医員

研究要旨：

- ① 油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影（HSG）が、母体と胎児・新生児のヨード代謝、甲状腺機能に与える影響について母子コホート研究対象妊婦とその児を対象に前方視的に検討した。妊娠前～分娩予定日の12カ月前の妊娠直前にHSGを受けた直前HSG群の妊婦初期TSH値は非HSG群や分娩予定日の12カ月以前にHSGを受けた12カ月以前HSG群と比較して有意にTSH値が高かったが、FT4値に差はなかった。HSG直前群における高TSH値はHSGによるヨウ素過剰が主要因と考えられた。一方で、新生児の出生週数、出生体重、出生身長、アップガールスコア値、5日齢のFT4、TSH値にはHSGの施行の有無で有意差はみとめられなかった。
- ② 成育医療研究センターで妊娠・分娩管理されている女性の母親を対象に、女性自身の出生時の母子健康手帳のデータから得られる妊娠中の血圧や糖代謝、蛋白尿、分娩週数、出生時児の体格、授乳状況、体格指標（BMI）などの妊娠中の指標と約20～45年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにした。妊娠中の尿糖陽性は糖尿病罹患と強く関連し、年齢、体格など調整後のオッズ比は約13倍と高値であった。妊娠中の血圧高値や妊娠高血圧症候群合併の長期予後としての高血圧罹患との関連は消失した。妊娠中の指標と長期予後としての心疾患や脳血管障害罹患については未だ症例数が少なく明らかにできなかった。

A. 研究目的

- ① 母体のヨード過剰摂取は、母体の甲状腺機能低下のみならず胎盤からのヨードの移行により胎児の甲状腺機能低下も引き起こす可能性があり、児の精神発達を検討する上で重要な問題になり得る。不妊治療の過程で子宮卵管造影検査（Hysterosalpingography, HSG）が行われるが、その妊娠率の改善のために油性造影剤が使用されることが多い。その際に、ヨード2.4gから4.8gが一度の検査で使用され、油性造影剤であるためにその一部が骨盤内に長期にとどまり、検査後1年以上にわたって血清非ホルモンヨードが高値を示すといわれている。HSG時のヨード含有造影剤使用が妊婦の甲状腺機能、さらには新生児の甲状腺機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。
- ② 当センターで妊娠・分娩管理されている女性の母親、高血圧、糖尿病、甲状腺疾患、膠原病、妊娠高血圧症候群既往や妊娠糖尿病等既往などで母性内科を受診した女性の母親を対象に、女性自身の出生時の母子健康手帳のデータから得られる妊娠中の血圧や糖代謝、蛋白尿、分娩週数、出生時児の体格、授乳状況、体重変化

などの妊娠中の指標と約20～45年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにした。

B. 研究方法

- ① 国立成育医療研究センターにおいて2010年から登録を開始されている母子コホート研究対象者のうち、妊娠20週未満に初期スクリーニング検査としてFT4、TSH値を測定された母子コホート研究参加の甲状腺疾患の既往のない単胎妊婦544例を対象とした。さらに、2011年11月までに出生し、5日齢での新生児甲状腺機能をチェックされた新生児394例を対象とした。産科健診初回時に、子宮卵管造影検査の有無とその施行時期、甲状腺疾患既往を問診票にて聴取し、妊娠初期にスクリーニング検査の一環として施行された、FT4、TSH値を解析に用いた。新生児において、5日齢に足踵からの濾紙血を用いてシーメンスキットでFT4、TSH値を測定した。妊娠前～分娩予定日の12カ月前に子宮卵管造影検査歴のある直前HSG群、分娩予定日の12カ月以前検査歴のある12カ月以前HSG群、検査既往のない非HSG群の3群に分けて、上記指標を比較検討した。
- ② 国立成育医療研究センターにて妊娠管理されている母子コホート研究協力者のうち、協力者自身

の出生時の母子健康手帳を持参した女性の実の母親を対象とし、質問票調査を行った。調査票データと母子手帳データを用い、統計解析を行った。女性の母親の高血圧発症の有無に対する、母子手帳情報から収集した早産、低出生体重児分娩、妊娠高血圧症候群もしくは妊娠高血圧腎症、妊娠蛋白尿、妊娠糖尿病（尿糖陽性）、巨大児分娩といったリスク因子を検討した。同様に、糖尿病発症の有無に対する同様のリスク、脳・心血管疾患発症の有無の有無に対する同様のリスクを検討した。母体年齢、出産時年齢、初産か経産か、授乳期間、現在の体格、過去の体格、妊娠中の体重増加量、喫煙歴、アルコール歴、運動量、家族歴などの評価項目のリスク要因となる交絡因子を最終的に調整した。

（倫理面への配慮）

本研究で実施するヒトを対象とした研究については国立成育医療研究センター倫理委員会で審査を受けて承認を受けている。

### C. 研究結果

①妊娠前～分娩予定日の12カ月前の妊娠直前にHSGを受けた直前HSG群妊婦の初期TSH値は非HSG群や分娩予定日の12カ月以前にHSGを受けた12カ月以前HSG群にうけた女性に比較して有意にTSH値が高かった。一方で、妊娠初期FT4値は3群間で差はなかった。妊娠中期尿中ヨウ素濃度は直前HSG群、12カ月以前HSG群、非HSG群の順に高値を示し有意な差であった。HSG直前群における高TSH値はHSGによるヨウ素過剰が主要因と考えられた。（表1）出生週数、出生体重、出生身長、アップガールスコア値は、直前HSG群、12カ月以前HSG群、非HSG群の3群間に有意差はなく、5日齢のFT4、TSH値も同3群間で有意な差はみとめられなかった。（表2）

②糖尿病罹患群19例と非罹患群346例において、年齢、これまでの全ての授乳期間、調査時年齢、身長、BMI、該当妊娠中の母子手帳から得られた平均収縮期血圧（mmHg）、平均拡張期血圧（mmHg）、該当妊娠の早産率、低出生体重児出産率、巨大児出産率、帝王切開率、母子手帳上の妊娠高血圧症候群発症率、母子手帳上の蛋白尿出現率、尿糖出現率を比較した（表3）。有意差があったのは、年齢のみであり、その他の指標に差はみとめられなかった。

そこで、年齢、BMI、他妊娠中の指標が糖尿病罹患に影響があるのかを明らかにするために、関連する独立変数として調査時年齢、調査時BMI、該当妊娠の児出生体重4000g以上、該当妊娠の尿糖陽性を投入し多重ロジスティック回帰分析によって調べた（表4）。その結果、糖尿病罹患に対して、年齢、および該当妊娠中の尿糖陽性は独立した関連因子であることが明らかになった。該当妊娠中の尿糖陽性の将来の糖尿病罹患に対するオッズ比は年齢、BMI、該当妊娠の児出生体重4000g以上出産で調整後13.28（95%信頼区間：2.2～67.3、 $p=0.0067$ ）と高値を示した。

高血圧罹患群94例と非罹患群270例において、年齢、これまでの全ての授乳期間、調査時年齢、身長、BMI、該当妊娠中の母子手帳から得られた平均収縮

期血圧（mmHg）、平均拡張期血圧（mmHg）、該当妊娠の早産率、低出生体重児出産率、巨大児出産率、帝王切開率、母子手帳上の妊娠高血圧症候群発症率、母子手帳上の蛋白尿出現率、尿糖出現率を比較した（表5）。有意差があったのは、調査時のBMI、および該当妊娠中の母子手帳の平均収縮期血圧値であった。そこで、年齢、BMI、妊娠中の指標が高血圧罹患に影響があるのかを明らかにするために、関連する独立変数として調査時年齢、調査時BMI、該当妊娠の帝王切開、該当妊娠の母子手帳上の平均拡張期血圧値を投入し多重ロジスティック回帰分析によって調べた（表6）。その結果、高血圧罹患に対して、調査時BMIのみが独立した関連因子であり、妊娠中の平均拡張期血圧の関連は消失した。

心臓病か脳卒中に罹患している21例と非罹患罹患群332例において、年齢、これまでの全ての授乳期間、調査時年齢、身長、BMI、該当妊娠中の母子手帳から得られた平均収縮期血圧（mmHg）、平均拡張期血圧（mmHg）、該当妊娠の早産率、低出生体重児出産率、巨大児出産率、帝王切開率、母子手帳上の妊娠高血圧症候群発症率、母子手帳上の蛋白尿出現率、尿糖出現率を比較した（表7）。いずれの指標にも有意差はみとめられなかった。

### D. 考察

①油性ヨード含有造影剤後の妊娠例では、直前HSG群すなわち、妊娠前から分娩予定日の12カ月前すなわち、妊娠前3か月以内にHSGを受けた場合には、骨盤内貯留している油性造影剤からの無機ヨウ素放出により、血中ヨウ素濃度高値となり、一過性に甲状腺ホルモン産生を減少させ（Wolff-Chaikoff効果）た結果、高TSH血症になると考えられた。FT4値には差はみられないことから、TSH増加によってT4産性は代償されているのであろう。それ以前にHSGを施行された場合には、非HSG群に比較して、尿中ヨウ素排泄量は高値であったが、FT4、TSH値とともに非HSG群と差はなく、既にWolff-Chaikoff現象に伴う甲状腺ホルモン合成抑制はエスケープしていると考えられた。

HSG施行時期によるHSG2群と非HSG群の母体の新生児において、ヨウ素代謝の評価は行っていないが、新生児甲状腺機能にHSG2群と非HSG群の間に差はみとめられなかった。このことは、妊娠前のHSGによい高ヨード環境は、妊娠初期の母体の甲状腺機能に影響は及ぼすが、新生児甲状腺機能低下の主原因となるには至らないのではないかと予想された。ただし、本検討の症例数は限られており、これまでに新生児一過性甲状腺機能低下症の原因として妊娠前の母体に行われたHSGの報告もあることから、この点についてはさらなる症例数を増やした検討が必要と考えられた

②今回の母子手帳データおよび妊婦の母親への質問調査の結果、妊娠中の尿糖2+以上1回以上陽性は陰性のものと比較して約35年後、約64歳時の糖尿病罹患に対するオッズ比は年齢、BMI、巨大児

分娩の有無を調整後約13倍とハイリスクであることが明らかになった。高血圧罹病に対しては、調査時 BMI のみが独立した関連因子であり、妊娠中の血圧指標との関連は消失した。心脳血管障害罹患に対して、年齢のみが独立した関連因子であり、調査時の BMI は関連している傾向をみとめたが、結論を出すには疾病罹患群が21例であり、症例数が不足していると考えられた。

#### E. 結論

①ヨード含有造影剤による子宮卵管造影検査後の妊娠では、HSG直後の妊娠の場合には、母体・胎児共に高濃度ヨード曝露をうける可能性が高い。妊娠初期の母体甲状腺機能はHSG施行後3カ月以内の妊娠では、高TSHになる可能性があり注意が必要と考えられた。新生児甲状腺機能への影響は今回の検討では顕かではなかったが、出生後の児の長期の甲状腺機能や精神発達への長期影響なども含め、さらなる検討が必要と考えられた。

②妊娠中の尿糖陽性(2+以上1回以上陽性)は産後約35年後、約64歳時の糖尿病罹患と強く関連し、そのリスクは陰性のものの約13倍とハイリスクであった。妊娠中の妊娠高血圧症候群の合併や血圧高値はその後の約35年という長期期間後の高血圧罹患とはあまり関連していなかった。心脳血管障害罹患と妊娠中の指標についてはまだ検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【原著論文】

1. Ichihara A., Jwa S. C., Arata N. and Watanabe N.: Response to Metoki. Hypertension Research 2012 ; 35(5) : 565-566
2. Seung Chik Jwal, Naoko Arata, Naoko Sakamoto, Noriyoshi Watanabe, Hiroaki Aoki, Asako Kurauchi-Mito, Qiu Dongmei, Yukihiro Ohya, Atsuhiko Ichihara, Michihiro Kitagawa : Prediction of pregnancy-induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. Hypertension Research 2011 : 34 (11) : 1203-1208
3. 布施養善, 田中卓雄, 荒田尚子, 原田正平, 小川博康, 布施養慈, 紫芝良昌, 入江 實 : ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票による日本人のヨウ素摂取源と摂取量についての研究. 日本臨床栄養学会雑誌 2012 ; 34(1) : 18-28
4. 荒田尚子 ; 妊婦自身の低出生体重は妊娠結果および次世代へ悪影響を及ぼすか?. 日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌, 2011 ; 17(1) : 43-45

5. 八代智子, 荒田尚子, 入江聖子, 村島温子, 山口晃史, 久野道, 坂本なほ子, 久保隆彦, 小高賢一, 左合治彦 : 母体の出生時体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか?. 糖尿病と妊娠 2010 ; 10(1) : 73-78

##### 【総説】

1. 荒田尚子 ; 糖尿病と妊娠に関する最新のエビデンス. プラクティス, 2012 ; 29(4) : 401-406
2. 荒田尚子 : 抗甲状腺薬に関する POEM スタディの概要. 日本臨床, 2012 ; 70(11) : 1976-1982
3. 荒田尚子, 日高洋, 鈴木りか, 村島温子 : ちょっとした疑問 日本人単胎妊娠女性のフリーT4, TSHの基準参考値について. 日本甲状腺学会雑誌, 2011 ; 2(2) : 131-132
4. 佐藤洋, 上島通浩, 有馬隆博, 鈴木孝太, 大矢幸弘, 仲井邦彦, 島正之, 正木英一, 宮寄治, 和田友香, 荒田尚子 : 母子への環境影響 Q&A お母さんからの質問にどう答えるか. 助産雑誌 2011 ; 65 (11) : 999-1007
5. 荒田尚子, 八代智子 : 耐糖能異常妊婦に対する MDI, CSII. 月刊糖尿病 2011 ; 3(5) : 74-82
6. 荒田尚子 : 合併症妊娠への対応 甲状腺疾患. 薬事, 2011 ; 53(8) : 1109-1112
7. 荒田尚子 : 小さく生まれた女性と将来の妊娠糖尿病のリスク. 助産雑誌, 2011 ; 65(6) : 510-513
8. 荒田尚子 : 内分泌・代謝 妊婦は thiamazole を使用してはいけないのか?. 内科, 2011 ; 107 (6) : 1240-1245
9. 青木宏明, 左勝則, 渡辺典芳, 荒田尚子, 左合治彦 : 妊娠初期・中期血圧値と妊娠高血圧症候群の発症. 産婦人科治療, 2011 ; 102(5) : 816-820
10. 荒田尚子 : 【甲状腺疾患のアプローチ】 甲状腺疾患の最近のトピックス 妊娠と抗甲状腺薬. Modern Physician, 2011 ; 31(4) : 463-466
11. 荒田尚子 : チアマゾールに関連した催奇形性について. 日本甲状腺学会雑誌, 2010 ; 1(1) : 47-50
12. 荒田尚子 : 出生体重の低い母親の妊娠糖尿病発症リスク. 医学のあゆみ 2010 ; 235(8) : 822-826
13. 荒田尚子 : 甲状腺機能低下症の妊娠中の管理. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2010 ; 31(2) : 141-147
14. 荒田尚子 : 甲状腺機能低下症の妊娠中の管理. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2010 ; 31(2) : 141-147

15. 荒田尚子： 甲状腺疾患合併妊娠 甲状腺機能低下症の妊娠中の管理. 内分泌・糖尿病・代謝内科 vol. 31 No. 2 2010 ; 31 : 141-147

#### 【著書】

1. 荒田尚子、村島温子、久保隆彦： 合併症妊娠 内分泌代謝・リウマチ疾患（甲状腺疾患、膠原病）. 症例から学ぶ 周産期診療ワークブック. メディカルビュー社, 2012/7/20 ; 85-90
2. 荒田尚子： 妊娠と甲状腺疾患. (門脇 孝、下村伊一郎 編著) 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン, 総合医学社, 2012 年 3 月 24 日発行;243-245
3. 荒田尚子： 15、甲状腺疾患治療薬. (伊藤真也、村島温子 編集) 薬物治療コンサルテーション 妊婦と授乳, 南山堂, 2010 ; 233-238
4. 荒田尚子： 16、骨・カルシウム代謝薬. (伊藤真也、村島温子 編集) 薬物治療コンサルテーション 妊婦と授乳, 南山堂, 2010 ; 239-246

#### 2. 学会発表

1. Umehara N., Arata N., Ogawa K., Kamide T., Sagou H. : Estimation of fetal thyroid function: Usefulness of fetal bone maturation measurement by transabdominal ultrasonography. Prenatal Diagnosis 2012 32 SUPPL. 1 ; 80-81
2. A.Mito, N. Arata, S. C. Jwa, N. Sakamoto, Q. Dongmei, A. Murashima, A. Ichihara, R. Matsuoka, A. Sekizawa, Y. Ohya, M. Kitagawa : PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION IS A STRONG RISK FACTOR FOR HYPERTENSION JUST 5 YEARS AFTER DELIVERY: -A DOUBLE COHORT STUDY AT THE NATIONAL CENTER FOR CHILD HEALTH AND DEVELOPMENT AND SHOWA UNIVERSITY HOSPITAL, TOKYO. . ISSHP2012. Geneva. 2012.6.12
3. Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Naoko Arata, Yukihiro Oya : Maternal characteristics in relation to low birth weight infants in a Japanese cohort study. International Epidemiologic Association Scotland , 2011.8.8
4. Jwa SC, Arata N, Sakamoto N, Watanabe N, Aoki H, Kurauchi-Mito A, Dongmei Q, Ohya Y, Ichihara A, Kitagawa M. : Prediction of pregnancy-induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. (Hypertens Res. 2011 Nov;34(11):1203-1208. ) doi: 10.1038/hr.2011.107. Epub 2011 Jul 28.

5. Arata N, Irie S, Murashima, A: Risk of Lactic Acidosis with Metformin Use in Pregnant Women and their Neonate. The 4th International Symposium on Diabetes and Pregnancy, March 29-31, 2007, Istanbul, Turkey.
6. 荒田尚子： 糖尿病合併妊娠の臨床研究：内科的観点から. 第28回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 東京. 2012.11.17 (シンポジウム B 5.)
7. 小川浩平, 荒田尚子, 坂本なほ子, 八代智子, 三戸麻子, 久野 道, 山口晃史, 村島温子, 久保隆彦, 左合治彦: 母体血中脂肪が出生体重に与える影響についての検討. 第28回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 東京. 2012.11.17
8. 入江聖子, 荒田尚子, 小川浩平, 池谷美樹, 高橋美恵子, 八代智子, 坂本なほ子, 村島温子, 左合治彦: 肥満妊婦における適切な体重増加に関する検討. 第28回日本糖尿病・妊娠学会. 東京. 2012.11.17
9. 三戸麻子, 荒田尚子, 左 勝則, 坂本なほ子, 邱 冬梅, 村島温子, 松岡 隆, 関沢明彦, 大矢幸弘, 久保隆彦, 市原淳弘, 北川道弘: 妊娠高血圧症候群発症に伴う5年後生活習慣病予後の検討. 第33回日本妊娠高血圧学会. 長崎. 2012.9.8
10. 青木宏明, 荒田尚子, 鈴木 明, 田沼有希子, 上出泰山, 杉林里佳, 三井真理, 梅原永能, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 左合治彦: 母体の低出生体重はLate preterm birthの発生と関連があるか?. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会. 大宮. 2012.7.9
11. 黒田久美子, 谷口公介, 岡田朋美, 杉林里佳, 住江正大, 梅原永能, 左合治彦, 荒田尚子, 久野 道, 山口晃史, 村島温子: 胎児甲状腺腫を判った機能性甲状腺腫合併妊娠に対して子宮内治療と母体甲状腺全摘を行った一例. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会. 大宮. 2012.7.9
12. 小川浩平, 荒田尚子, 久保隆彦, 左合治彦, 北川道弘, 塚原優己, 渡辺典芳, 梅原永能, 三井真理: 母体身長による妊娠中の試適体重増加量の検討. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会. 大宮. 2012.7.9
13. 荒田尚子, 村島温子, 吉川裕之: 抗甲状腺薬の催奇形性: POEM (Pregnancy Outcome of Exposure to Methimazole) スタディ中間報告. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会. 大宮. 2012.7.9
14. 八代智子, 荒田尚子, 小川浩平, 小高賢一, 久保隆彦, 塚原優己, 渡辺典芳, 左合治彦, 村島温子: 塩酸リトドリン点滴による膵β

- 細胞機能への影響について. 第 55 回日本糖尿病学会学術集会, 横浜. 2012. 5. 18
15. 三戸麻子, 森本 聡, 荒田尚子, 左 勝則, 坂本なほ子, 邱 冬梅, 村島温子, 松岡 隆, 関沢明彦, 大矢幸弘, 北川道弘, 市原淳弘: 妊娠高血圧症候群合併患者における 5 年後の血圧予後. 第一回日本臨床高血圧フォーラム. 大阪 2012. 5. 13
  16. 西垣五月, 野田雅裕, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子: 幼児期代謝指標と母体因子との関連. 第 85 回日本内分泌学会学術総会. 名古屋. 2012. 4. 19
  17. 荒田尚子: 妊娠中の甲状腺疾患の管理. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update. 浜松. 2012. 1. 28 (日本内分泌学会雑誌, 2012; 86 (3): 867 (第 21 回臨床内分泌代謝 Update 抄録集) )
  18. 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, 札幌, 2011. 1. 21
  19. 荒田尚子: 抗甲状腺薬の催奇形性: POEM study 中間報告. 第 32 回日本臨床薬理学会年会, ; 小児と妊婦の臨床薬理. 浜松, 2011. 12. 3 (臨床薬理, 2011; 42suppl : S188)
  20. 小川浩平, 荒田尚子, 入江聖子, 塚原優己, 久保隆彦, 日下部浩, 左合治彦: overt diabetes in pregnancy に伴って発症した一過性大腿骨頭萎縮症の一例. 第 27 回日本糖尿病・妊娠学会, 兵庫, 2011. 11. 11 (糖尿病と妊娠, 2011; 11 (2): S-66)
  21. 荒田尚子, 青木宏明, 左合治彦: 妊婦自身の出生体重は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症やその他の妊娠結果に関連するか?. 第 27 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 神戸 2011. 11. 12 (糖尿病と妊娠, 2011; 11 (2): S-42) (糖尿病と妊娠 2012; 12 (1): 85-91
  22. 左勝則, 荒田尚子, 坂本なほ子, 渡辺典芳, 青木宏明, 三戸麻子, 邱冬梅, 大矢幸弘, 北川道弘, 市原淳弘: JSH2009 分類を用いた妊娠初期から中期(妊娠 20 週)にかけての血圧変動による妊娠高血圧症候群の発症予測. 第 34 回日本高血圧学会総会, 栃木, 2011. 10. 20 (日本高血圧学会総会プログラム・抄録集, 2011; 34: 437)
  23. 荒田尚子, 村島温子, 伊藤真也, 大橋靖雄, 小野瀬裕之, 窪田純久, 田尻淳一, 浜田 昇, 日高 洋, 深田修司, 百溪尚子, 小崎健次郎, 小崎里華, 吉川裕之: 妊娠初期に投与されたチアマゾールの妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (POEM スタディ): 中間報告. 第 54 回日本甲状腺学会, 大阪, 2011. 11. 23 (日本内分泌学会雑誌, 2011; 87 (2): 514)
  24. 村島温子, 松木祐子, 磯島咲子, 久野道, 荒田尚子, 山口晃史, 松岡健太郎: 免疫疾患の臨床 妊娠中の免疫疾患治療. 第 39 回日本臨床免疫学会, 東京都, 2011. 9. 17 (日本臨床免疫学会誌, 2011; 34 (4): 273)
  25. 左勝則, 三戸麻子, 市原淳弘, 荒田尚子, 渡邊典芳, 青木宏明, 坂本なほ子, 村島温子, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也, 伊藤裕: 妊娠初期(16 週未満)および中期(20 週)血圧値による妊娠高血圧症候群の発症予測. 第 33 回日本高血圧学会総会・福岡・2010. 10. 15 (日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2010; 33: 344)
  26. 小川浩平, 池谷美樹, 左 勝則, 三井真理, 小澤伸晃, 渡辺典芳, 塚原優己, 久保隆彦, 村島温子, 荒田尚子, 左合治彦: 塩酸リトドリンの点滴投与が妊娠中の血糖に及ぼす影響についての検討. 第 47 回日本周産期・新生児学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7. 11 (日本周産期・新生児医学会雑誌, 2011; 47 (2): 445)
  27. 梅原永能, 荒田尚子, 林 聡, 左 勝則, 堀谷まどか, 小川浩平, 池谷美樹, 中村知夫, 伊藤裕司, 名取道也, 左合治彦: 甲状腺機能異常合併妊婦における胎児甲状腺機能評価法の確立. 第 47 回日本周産期・新生児学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7. 12 (日本周産期・新生児医学会雑誌, 2011; 47 (2): 385)
  28. 青木宏明, 久保隆彦, 荒田尚子, 本村健一郎, 左 勝則, 池谷美樹, 渡辺典芳, 小澤伸晃, 塚原優己, 山口晃史, 村島温子, 左合治彦: 母体の出生体重は妊娠高血圧症候群と関連があるか?. 第 47 回日本周産期・新生児学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7. 11 (日本周産期・新生児医学会雑誌, 2011; 47 (2): 355)
  29. 野田雅裕, 西垣五月, 水野裕介, 脇 和之, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子: 新生児 Basedow 病の 7 例. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 神戸, 2011. 4. 22 (日本内分泌学会雑誌, 2011; 87 (1): 338)
  30. 野田雅裕, 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子: 甲状腺刺激阻害抗体陽性の甲状腺機能低下症母体から出生した新生児バセドウ病の一例. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011. 8. 13 (日本小児科学会雑誌, 2011; 115 (2): 479)
  31. 佐藤志織, 荒田尚子, 八代智子, 入江聖子, 久野道, 税所芳史, 山口晃史, 谷山松雄, 久保隆彦, 左合治彦, 村島温子: 低出生体重で生まれた女性の妊娠中のインスリン分泌と



- インスリン感受性の検討. 第26回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会, さいたま市, 2010.11.26 (糖尿病と妊娠, 2010;10(2):S-65)
32. 荒田尚子, 林聡, 本間綾子, 佐合治彦, 村島温子: 日本人における経腹超音波を用いた胎児甲状腺機能評価方法の確立. 第53回日本甲状腺学会, 長崎市, 2010.11.13 (日本内分泌学会雑誌, 2010;86(2):261)
33. 池谷美樹, 左勝則, 宮田あかね, 渡辺典芳, 塚原優己, 山口晃史, 村島温子, 久保隆彦, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也, 荒田尚子: 妊娠初期に体重が減少した妊婦の至適体重増加量についての検討—成育コホート研究より—. 第46回日本周産期・新生児医学会, 神戸市, 2010.7.12 (日本周産期・新生児医学会雑誌, 2010;46(2):752)
34. 青木宏明, 渡辺典芳, 左勝則, 花岡正智, 加藤有美, 池谷美樹, 小澤伸晃, 荒田尚子, 村島温子, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也: 母体の出下時体重, 妊娠前母体体重, 児の出生体重における関連の検討—成育コホートスタディより—. 第46回日本周産期・新生児医学会, 神戸, 2010.7.13 (日本周産期・新生児医学会雑誌, 2010;46(2):464)
35. 荒田尚子, 入江聖子, 村島温子, 齊藤隆和, 齊藤英和, 原田正平, 布施養善, 大橋俊則, 左合治彦: 油性造影剤による子宮卵管造影(HSG)後の体内残留ヨウ素が妊娠初期甲状腺機能へ与える影響について. 第83日本内分泌学会, 京都市, 2010.3.26 (日本内分泌学会雑誌, 2010;86(1):128)

G. 知的所有権の取得状況  
特になし

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カ月以前	分娩予定日の12カ月以前	HSG歴なし	ANOVA p
N	22	115	407	
初期FT4(ng/dl)	0.97±0.28	1.00±0.25	0.97±0.26	n.s.
初期TSH(mIU/L)	1.54±1.68	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	n.s.
妊娠中期尿中ヨウ素濃度(μg/g・Cr)	3726.9±2724.8	2468.1±13582.8	1015.4±4791.0	<0.05
甲状腺自己抗体陽性者数(%)	33%	28%	31%	n.s.
ヨウ素摂取量	0.54±0.52	0.35±0.48	0.31±0.46	n.s.



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カ月以前	HSG歴なし	ANOVA p値
N	13	80	301	
出生週数(週数)	39.40±1.2	38.94±1.5	39.06±1.23	n.s.
出生体重(g)	3000.2±307.0	2985.5±382.0	2971.9±355.7	n.s.
出生身長(cm)	49.75±1.90	49.03±2.06	48.80±1.88	n.s.
アップガール値(1分)	8.4±0.5	8.2±0.8	8.4±0.4	n.s.
アップガール値(5分)	9.0±0.5	9.0±0.3	9.0±0.4	n.s.
5日齢FT4(ng/dl)	2.11±0.53	2.09±0.44	2.02±0.45	n.s.
5日齢TSH(mIU/L)	1.14±0.62	1.41±0.95	1.42±0.65	n.s.

表3 現在の糖尿病罹病の有無と妊娠中の指標との関連

	糖尿病あり			糖尿病なし			p
	平均	SD	N	平均	SD	N	
調査時年齢(歳)	66.9	4.6	19	63.2	5.0	346	0.002
これまでの全ての出産後の授乳期間							0.61
なしまたは<1ヶ月	26.3%		19	30.7%		336	
1-6ヶ月	21.1%		19	23.8%		336	
6-12ヶ月	31.6%		19	17.0%		336	
12-24ヶ月	10.5%		19	9.8%		336	
24-36ヶ月	0.0%		19	4.2%		336	
36ヶ月以上	26.3%		19	30.7%		336	
調査時の身長(cm)	154.6	5.5	19	155.6	5.0	337	0.38
調査時のBMI	22.39	2.60	19	21.68	2.84	335	0.29
該当妊娠の早産あり	0		18	2.0%		343	
該当妊娠の児出生体重2500g未満	0		19	3.2%		343	0.32
該当妊娠の児出生体重4000g以上	5.6%		18	2.9%		342	0.64
該当妊娠の帝王切開あり	5.6%		18	3.2%		342	0.59
該当妊娠中の妊娠高血圧症候群*1あり	10.5%		19	19.8%		343	0.97
該当妊娠中の蛋白尿*2あり	0.0%		19	2.0%		343	
該当妊娠中の尿糖*3あり	20.0%		15	2.8%		285	0.13
該当妊娠中の平均収縮血圧(mmHg)	116.0	7.1	19	113.5	8.2	343	0.19
該当妊娠中の平均拡張血圧(mmHg)	64.0	10.6	19	64.1	7.5	343	0.97

\*1 妊娠高血圧症候群:20週以降血圧140/90mmHg以上; \*2 蛋白尿 2+以上1回以上; \*3 尿糖 2+以上1回以上

表4 現在の糖尿病罹病の有無と年齢、BMI、妊娠中の指標との関連

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-16.5055	4.694129	12.36	0.0004
調査時年齢(歳)	0.222441	0.067828	10.76	0.001
調査時BMI	0.0327	0.094256	0.12	0.7286
該当妊娠の見出生体重4000g以上	0.518416	0.582711	0.79	0.3736
該当妊娠の尿糖2か3あり	1.293282	0.419721	9.49	0.0021

表5 現在の高血圧罹病の有無と妊娠中の指標との関連

	高血圧あり			高血圧なし			p
	平均	SD	N	平均	SD	N	
母年齢(歳)	64.1	5.3	94	63.2	5.0	270	0.124854
これまでの全ての出産後の授乳期間							0.932167
なしまたは-1ヶ月	14.1%		92	14.1%		262	
1-6ヶ月	31.5%		92	29.8%		262	
6-12ヶ月	22.8%		92	24.0%		262	
12-24ヶ月	17.4%		92	18.3%		262	
24-36ヶ月	9.8%		92	9.9%		262	
36ヶ月以上	4.3%		92	3.8%		262	
調査時の身長(cm)	154.9891	4.886615	92	155.826	5.12505	264	0.173312
調査時のBMI	23.14815	3.113155	92	21.1787	2.50289	262	2.04E-07
該当妊娠の早産あり	1.1%		92	2.2%		268	0.416374
該当妊娠の見出生体重2500g未満	2.2%		91	3.3%		270	0.549479
該当妊娠の見出生体重4000g以上	3.3%		91	3.0%		268	0.881935
該当妊娠の帝王切開あり	1.1%		91	4.1%		268	0.067459
該当妊娠中の妊娠高血圧症候群*1あり	23.7%		93	18.3%		268	0.262659
該当妊娠中の蛋白尿*2あり	1.1%		93	2.2%		268	0.408679
該当妊娠中の尿糖*3あり	2.5%		79	4.1%		220	0.484578
該当妊娠中の平均収縮血圧(mmHg)	115.2462	8.533025	93	113.174	7.92858	268	0.033897
該当妊娠中の平均拡張血圧(mmHg)	65.34624	7.552347	93	63.6821	7.68991	268	0.071697

\*1 妊娠高血圧症候群:20週以降血圧140/90mmHg以上; \*2 蛋白尿 2+以上1回以上; \*3 尿糖 2+以上1回以上

表6 現在の高血圧罹病の有無と年齢、BMI、妊娠中の指標との関連

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	-12.1532	2.601272	21.83	<0.001
母年齢(歳)	0.040134	0.026351	2.32	0.128
調査時のBMI	0.252175	0.049438	26.02	<0.001
帝王切開あり	1.58828	1.067258	2.21	0.137
妊娠中の平均拡張期血圧(mmHg)	0.021967	0.017408	1.59	0.207

表7 現在の心脳血管障害の有無と妊娠中の指標との関連

表7 現在の心脳血管障害罹病の有無と妊娠中の指標との関連

	心臓が脳卒中あり			心臓も脳卒中もなし			p
	平均	SD	N	平均	SD	N	
母年齢(歳)	67.6	5.1	21	63.2	5.0	332	0.000126
これまでの全ての出産後の授乳期間						324	0.083843
なしまたは-1ヶ月	0.0%		20	15.4%		324	
1-6ヶ月	30.0%		20	30.9%		324	
6-12ヶ月	20.0%		20	23.8%		324	
12-24ヶ月	25.0%		20	17.0%		324	
24-36ヶ月	10.0%		20	9.9%		324	
36ヶ月以上	15.0%		20	3.1%		324	
調査時の身長(cm)	155.1	5.9	20	155.6	5.1	325	0.656358
調査時のBMI	22.4	4.4	20	21.7	2.7	323	0.472617
該当妊娠の早産あり	4.8%		21	1.8%		328	0.549369
該当妊娠の児出生体重2500g未満	4.8%		21	3.0%		329	0.662039
該当妊娠の児出生体重4000g以上	0.0%		21	3.1%		327	
該当妊娠の帝王切開あり	0.0%		21	3.7%		327	
該当妊娠中の妊娠高血圧症候群*1あり	28.6%		21	19.1%		329	0.29402
該当妊娠中の蛋白尿*2あり	0.0%		21	1.8%		329	
該当妊娠中の尿糖*3あり	13.3%		15	3.3%		273	0.29066
該当妊娠中の平均収縮血圧(mmHg)	116.4	6.0	21	113.7	8.0	329	0.140893
該当妊娠中の平均拡張血圧(mmHg)	66.4	6.7	21	64.0	7.7	329	0.162113

\*1 妊娠高血圧症候群:20週以降血圧140/90mmHg以上; \*2 蛋白尿 2+以上1回以上; \*3 尿糖 2+以上1回以上

表8 現在の心脳血管障害罹病の有無と年齢、BMI、妊娠中の指標との関連

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値 (Prob>ChiSq)
切片	-18.721886	4.876836	14.74	0.0001
母年齢(歳)	0.21216506	0.064808	10.72	0.0011
調査時のBMI	0.18341181	0.094242	3.79	0.0516
該当妊娠中の妊娠高血圧症候群*1あり	-0.501455	0.659306	0.58	0.4469
該当妊娠中の尿糖*2あり	-1.7448832	1.056071	2.73	0.0985

\*1 妊娠高血圧症候群:20週以降血圧140/90mmHg以上; \*2 尿糖 2+以上1回以上

## 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 2 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 歳までの健診による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および結果の方向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 歳までの健診データ、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 歳までの成長の解析）、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 パーセントイル未満の児）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 58%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 52:48 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: 0.935, 95%CI: 0.899-0.968, p:0.0002)、出生した児が女兒 (OR: 1.552, 95%CI: 1.124-2.151, p: 0.0076)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も、SGA であることに有意な関連性を示したのは、母年齢 (OR: 0.935, 95%CI: 0.900-0.970, p: 0.0004)、出生した児が女兒 (OR: 1.606, 95%CI: 1.156-2.238, p: 0.0046)であった。SGA 群と非 SGA 群での出生時から 1 歳健診までの体重、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 歳健診までの BMI 値は SGA 群が有意に低値であったが、その増加量は、SGA 群で有意に高値であった。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.  $1.36$



±0.96  $\mu$ 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、本分担研究においては、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3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歳半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歳までの健診データ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、および Research Questions についての結果の方向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3年度の本年度は、現段階での1歳までの健診データ等を用いて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、および Research Questions に関する結果の方向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か月、3か月、6か月、9か月、1歳の健診データ
- 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 (BMI)、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 パーセント未満かつ出生時身長が 10 パーセント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、比較的良好に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 パーセント未満の児を、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-fo-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 歳までの成長について  
体重、身長、増加率、BMI
- 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 2012 年 9 月までに当センターで出生した児は、2,867 例であった。うち、SGA(狭義には light-for-date baby)児は 431 例であり、全出生児の 15.0%に相当した。早産児(在胎 37 週未満で出生)は、430 例であり、出生児の 15.0%に相当した。極低出生体重児は 134 例で、出生児の 5.7%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、1261 例で、出生児の 44.0%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 57.9%を占めていた(図 1b)。分娩様式は、

帝王切開が、1261 例中 303 例(24.0%)であり、吸引・鉗子分娩が 132 例(10.5%)であった(図 2)。初産か経産かでは、その分娩週数は、わずかではあるが、初産のほうが有意に大きかった(初産 38.9±2.1 週 vs. 経産 38.6±1.4 週)。また今回の分娩年齢は、わずかではあるが、経産のほうが有意に高かった(初産 35±4 歳 vs. 経産 36±4 歳)。

1261 例中、WHO の定義する SGA に相当する者が 84 例(6.7%)、本検討での SGA (light-for-date baby)に相当する者が 175 例(13.9%)であった(図 4a, b)。これは、この間の SGA(狭義には light-for-date baby)児 431 例中の 40.6%に相当しており、約 4 割が本 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 499) g で、出生時身長は平均 48.6 (±標準偏差 2.9) 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 0.94, 95%CI.[0.899, 0.968], p=0.0002) が低い、在胎週数 (OR 0.905, 95%CI.[0.835, 0.983], p=0.0155)、出生した児が女兒であること (OR 1.55, 95%CI.[1.12, 2.15], p=0.0076) が、SGA (light-for-date baby)であること



に有意な関連性を認めた(表 1)。母が初産であること (OR 1.36, 95% C.I.[0.974, 1.899],  $p=0.074$ ) は関連性を認めなかった。

次に、多変量解析で、在胎週数を調整しても、母の年齢 (OR 0.935, 95% C.I.[0.900, 0.970],  $p=0.0004$ )、出生した児が女児であること (OR 1.606, 95% C.I.[1.16, 2.24],  $p=0.0046$ ) 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 ヶ月から 1 歳までの BMI については、出生時、1 か月、3 か月、6 か月、9 か月、1 歳のすべての時点で、SGA (light-for-date baby) 群が non-SGA 群に比して、有意に小さかった(図 5)。生後 1 ヶ月から 1 歳までの BMI の増加量については、1 か月、6 か月、9 か月、1 歳の時点で、SGA (light-for-date baby) 群が non-SGA 群に比して、有意に大きかった(図 6)。

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 7, 8, 9)。

[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 10, 11, 12)。

[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 ( $1.61 \pm 1.07$  vs.  $1.36 \pm 0.96 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0.039$ )。児の fT4 に関しては 分娩様式による違いはなかった。(図 13, 14)。

[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 ( $1.71 \pm 0.11$  vs  $2.03 \pm 0.02 \text{ ng/ml}$ ,  $p=0.0065$ )。

#### D. 考察

この 2 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、1261 例で、これはこの間の当センターでの出生児の約 1/2 (44.0%)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 175 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 431 例中の約 4 割 (40.6%)に相当していた。従って、本コホート研究参加集団の中での SGA 児の占める割合は、当セン

ターでの出生者の中での SGA 児の占める割合よりも多く、SGA 児がより多く、このコホート研究に参加していることとなった。

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 48.6 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 6.7% で、本検討での SGA (light-for-date baby) に相当する児が 13.9% 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、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、母親の出産時の年齢が低いことと児が女兒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た。

1 歳ま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 BMI 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 か月で、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、その後も、この傾向は 1 歳まで持続しており、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 歳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。更なる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。
- ・ 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が、今後、SGA (WHO 定義) 群の症例数を増やしての再検討が必要である。

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### I. 研究協力者

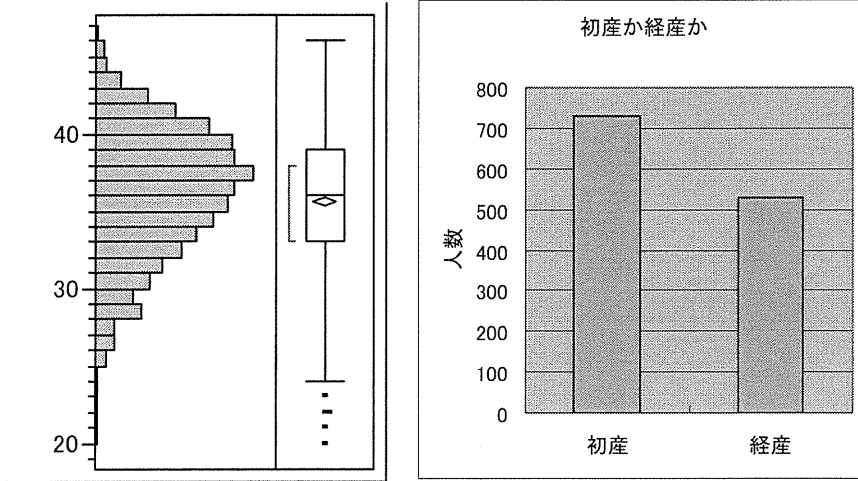
塚本 桂子、和田 友香：国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科

#### G. 研究発表

(図 1a, b) 1a. 母体年齢 1b. 初産か経産か

## 結果

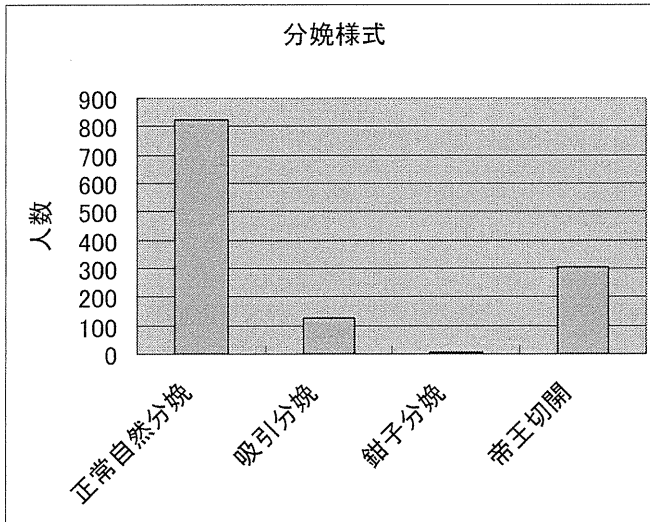
- 基本的統計指標の解析
- 母体年齢



(図 2) 分娩様式

## 結果

- 基本的統計指標の解析
- 分娩様式

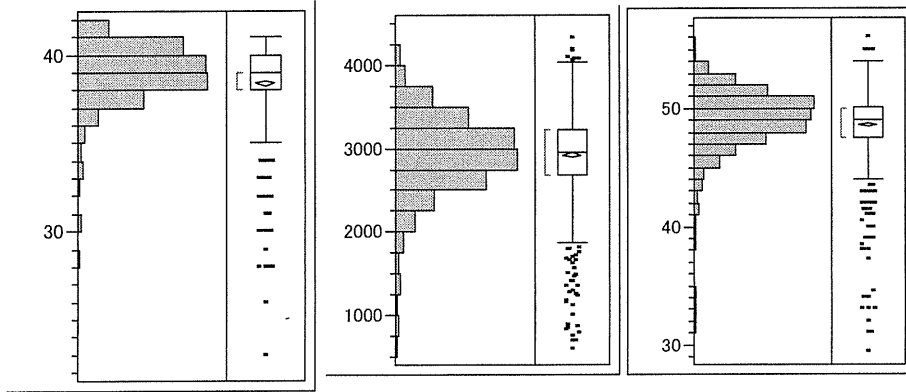


(図 3a, b, c) 3a. 在胎週数 3b. 出生体重 3c. 出生時身長

## 結果

- 基本的統計指標の解析

- 在胎週数                      出生体重                      出生時身長



(図 4a, b) 4a. SGA (WHO 定義) 4b. SGA (=light-for-date baby)

## 結果

- 基本的統計指標の解析

- SGA (WHOの定義)                      SGA (=light-for-date baby)

