

た。母の分娩直前体重は 63.6(58.5-69.9)kg であった。

入力の終了している全体調査参加者 4714 人のうち、追加調査参加者は 817 名であった。全体調査参加者と追加調査参加者の基礎特性は表に示す。

追加調査参加者のうち、1 月末までに 409 名から採血検査の試料を確保できた。採血検査の試料からは、グリコアルブミンを追加的に検査した。

グリコアルブミンは 15.2(13.9-16.5)% であり、妊娠前期に測定された 245 人では 15.1(14.0-16.2)% であり、HbA1c は 4.8(4.7-5.0) であり、両者の相関係数はと低かった。また、妊娠後期に HbA1c の測定はされていないが、グリコアルブミンは 163 人において 15.3(13.9-16.9)% であり、分布に妊娠前期・中後期で有意な差は認められなかった。

表.

	全体	追加調査
登録時	人数(n)	4714
	身長(cm)	158.0(154.0-162.0)
	非妊娠時体重(kg)	52.0(48.0-58.0)
妊娠期間中 初期	人数(n)	1864
	測定週(week)	12(11-14)
	体重(kg)	53.5(48.8-59.2)
	収縮期血圧(mmHg)	112(104-121)
	拡張期血圧(mmHg)	66(60-73)
中期	測定週(week)	24(23-26)
	体重(kg)	58.1(53.2-63.8)
	収縮期血圧(mmHg)	111(103-119)
	拡張期血圧(mmHg)	64(58-70)
後期	測定週(week)	35(32-36)
	体重(kg)	61.9(57.0-68.1)
	収縮期血圧(mmHg)	113(106-121)
	拡張期血圧(mmHg)	67(62-73)
分娩時の 記録	人数(n)	2476
	分娩直前の体重	63.6(58.5-69.9)
	母入院期間 (日)	6(5-7)
	児入院期間 (日)	5(5-6)
	身長(cm)	49.5(48.0-50.6)
	体重(g)	3028 (2772-3298)
	頭囲(cm)	33.0(32.1-34.0)
	胸囲(cm)	32.0(30.5-32.7)

#### D. 考察

エコチル調査の宮城県での参加者の基礎特性は先行研究の結果やの結果とほぼ同

等であった。平成 23 年の人口動態総覧の第 4 表から、出産時の母体年齢は 30.7 歳であるが、宮城県の同値は 30.2 歳となっており、本分析結果の 30.1 歳はこの値とほぼ同値で、

宮城県の代表性を有していると考えられる。また、調査自体への同意率も説明者の85%と高く、年齢構成・同意率の面から、対象地域の妊婦の代表性をほぼ有しているものと考えられた。

追加調査は、全体調査より1年遅く開始したこと、必ずしもすべての参加者が追加調査に参加しているわけではないことから、何らかのバイアスが生じている可能性はあるが、少なくとも登録時の身長・体重といった情報からは、全体調査との間で大きな違いが生じているわけではなかった。

採血検体の解析から、グリコアルブミンの中央値は15.2%、HbA1cの中央値は4.8%であった。平松らの先行研究では、正常妊婦におけるグリコアルブミンの平均値は13.6%であり、その $\pm 2SD$ の範囲は11.5~15.7%に位置し、HbA1cの平均値は4.7%で、その $\pm 2SD$ の範囲は4.1~5.3%に位置していたと報告している。本対象者における結果では、グリコアルブミンは11.4~19.1%に位置し、HbA1cは4.3~5.4%に位置しており、耐糖能異常が多く含まれている可能性が考えられたが、凍結融解による測定値の変化も考えられ、今後も検討が必要である。

## E. 結論

エコチル調査の宮城県での参加者、ならびに、追加調査の参加者の基礎特性は先行研究と大きく異なるものではなく、低出生体重児の予後及び保健的介入並びに妊婦及び乳幼児の体格の疫学的調査としての基本的なコホートとして利用できることが判明した。今後も鋭意検体保存・分析を行っていく。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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

## 成育母子コホート研究における早産・低出生体重児の 成長成熟予後・代謝栄養要因調査の確立に関する研究

研究分担者 堀川玲子（独）国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長）  
研究協力者 山本晶子、内木康博、西垣五月、宮下健悟、水野裕介  
（独）国立成育医療研究センター）

### 研究要旨

生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。本研究では、国立成育医療研究センターにおいて、妊婦とその児を対象として、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）、および早産・SGA やハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を行い、胎生期及び生後の成長に關与する因子を明らかとすることを目的とした。

早産・SGA 児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。

SGA 出生と母体要因の關連を、SGA 児と AGA 児で比較検討したところ、妊娠前の母体 BMI が低い、妊娠中の体重増加が少ない、PIH を有する、予定帝王切開を要する、の四点が有意に SGA の相対危険度と關連していた。さらに、本邦の妊婦及び臍帯血中 25OHD は、一般の推奨値より低値であった。VD と IGF-I は有意な正の相関を示し、IGF-I と出生体重は正の相関を示したが、VD と出生体重は有意な相関を示さず、VD が胎児成長、IGF-I 以外の代謝因子に及ぼす有意な影響は確認できなかった。今後児の生後成長や代謝系への關与をフォローしていくとともに、母体の糖代謝との關連についても検討していく予定である。

### A 研究目的

本研究の目的は、早産・低出生体重児（SGA）の病因と予後を明らかにすることである。このために、国立成育医療研究センターにおいて、早産・SGA 児とその両親を対象としたケースコホート研究と、そのコントロールとしての健常児コホート研究を行い、データベースを構築し、調査解析手法を確立して解析を行う。さらに、母方祖母の健康データも収集し、世代間の關連要因を明らかにするためのデータベースを確立していく。

### B 研究方法

#### 1. 母子コホート研究及び早産・SGA 母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

国立成育医療研究センターにおいて、妊婦を対

象として、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）、および早産・SGA やハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を実施した。

#### 【対象】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約 1600 例）に対し、平成 22 年度 12 月より平成 25 年 3 月まで、27 ヶ月の計画でコホート研究への参加同意取得を行った。妊娠期の調査を第一期とし、分娩に至った例では、分娩後の入院期間中に 6 歳までの第二期コホートの参加同意を再取得した。

#### 【方法：調査項目】

児の追跡調査・・・出生時、生後 1, 3, 6, 9 ヶ

月、1, 2, 3 歳時に実施。随時、ケースコホート研究で出生体重群間比較及びネステッド・ケースコントロール研究で出生体重以外の要因を探索する。

#### 成長代謝追跡調査：

身体所見、質問紙調査（栄養）、唾液中ステロイド・IGF-I、血中総蛋白、アルブミン、ヨード、25VD、葉酸、アミノ酸分析、脂質、アディポサイトカイン測定（臍帯血，1，3 歳時）

#### 神経生理学的調査（抽出調査）：

神経学的診察、睡眠覚醒リズムおよびその構造、locomotion・共同注意発達過程

#### 運動・認知発達調査（抽出調査）：

運動機能評価：粗大運動能力、KIDS 乳幼児発達スケール、基本動作能力

認知機能評価：PC やタッチパネル機による評価

#### 精神発達調査（抽出調査）：

親子関係および子どもの行動調査

親子関係の観察による子どものアタッチメント行動の評価（1，2，3 歳時）

愛着チェックリスト（1，2，3 歳時）

M-CHAT（自閉症）（2 歳時）、CBCL（子どもの行動）（3 歳時）、PARS（自閉症）（3 歳時）

#### アレルギー調査：

アレルギー疾患質問紙調査

アレルギー感作の有無（血中抗原特異的 IgE 抗体価測定）（1，3 歳時）

#### 早産ゲノム調査：

早産・低出生体重児のゲノム要因調査のための DNA バンク（臍帯血より DNA 抽出）・胎盤バンクを作成。

#### 母の追跡調査

妊娠中の状態、妊娠結果、1，3 年後の計測と母・その母親の健康状態質問紙調査。抑うつや不安についてメンタルヘルス質問紙調査。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。

遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。

## C 研究結果

### 1. 成育母子コホート参加者

2010年12月より2013年2月28日までに4009名のリクルートを行った。2011年2月まではパイロット期間で、リクルートの修正を行い、2011年3月から本格的にリクルートを行った。4009名中2185名からコホート参加の文書同意を得た（参加同意率54.5%）。このリクルート率は、初年度からほぼ一定の割合であった。このうち1766名が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を1490名から得た（再同意率84.4%）。

対象を早産・低出生体重児群（A群）、ペアドコントロール群（B群）、ハイリスク妊娠群（基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等：C群）、それ以外の正常コントロール群（D群）に分類した。各群の参加者数を表1に示す。

1ヶ月時の追跡率は89.6%、1ヶ月時に質問紙を回収し、健診に参加した参加者の1歳における追跡率は91%であった。

早産ゲノム同意は1764名から得られた。

世代間関連を検討するための、母の母子手帳及び祖母の健康状況調査は594名から同意取得しデータを得た。

### 2. 母子の代謝因子、成長との関連検討のためのデータベース作成

対象の母体年齢は平均35.8歳（24～46歳）、児の在胎週数は中央値39週0日（23週6日～41週5日）、出生体重中央値は2964g（596～4332g）、出生身長中央値49cm（31～56cm）、児の男女比はほぼ1：1であった。

成育母子コホート参加者台帳よりA群（SGA児）158名、B群（コントロール）464名を抽出し解析対象とした。使用した変数は、妊娠期体重増加量、非妊娠時BMI、喫煙、予定帝王切開、緊急帝王切開、GDM、PIH、在胎週数37週未満、性別、胎盤重量、臍帯付着である。これらについて、ロジスティック回帰分析を行った。有意差がみられる変数は両モデルにおいて同じであり、それぞれのオッズ比は、妊娠期体重増加量 1.11（95%CI 1.02-1.20）、非妊娠

時 BMI1.23 (95%CI 1.08-1.39)、予定帝王切開 0.30 (95%CI 0.17-0.55)、PIH0.03 (95%CI 0.00-0.18)であった。

表 各変数の基本的統計

	SGA群 n=158		コントロール群 n=464	
	n	%	n	%
喫煙	157	100	464	100
なし	151	96.2	464	100
あり	6	3.8	0	0
予定帝王切開	158	100	464	100
なし	108	68.4	396	85.3
あり	50	31.6	68	14.7
緊急帝王切開	158	100	464	100
なし	110	69.6	433	93.3
あり	48	30.4	31	6.7
GDM	158	100	464	100
なし	150	94.9	451	97.2
あり	8	5.1	13	2.8
PIH	158	100	464	100
なし	141	89.2	461	99.4
あり	17	10.8	3	0.6
在胎週数	158	100	464	100
37週未満	86	54.4	0	0
37週以上	72	45.6	464	100
性別	156	100	463	100
男児	73	46.8	248	53.6
女児	83	53.2	215	46.4
臍帯付着	157	100	457	100
中 / 側	124	79.0	420	91.9
辺縁 / 卵膜	33	21.0	37	8.1

### 3. 妊娠母体と臍帯血ビタミンD

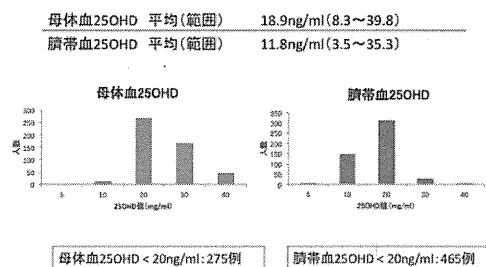
近年骨外作用が注目されているVDについて、494組の母子を対象として妊娠母体および臍帯血中ビタミンDを測定し、代謝指標との関連を検討した。

妊娠中期母体血の25OHD中央値は18.9 mg/ml (8.3~39.8)で、そのうち20 mg/dl未満の症例が275例と半数以上を占めていた。また、臍帯血の25OHD中央値は全体で11.8 mg/ml (3.5~35.3)、満期産では低値を示し、母体血と臍帯血の25OHDは、正の相関を認めた ( $r=0.41$ ,  $p<0.001$ )。

また、妊娠中の体重増加量と児の出生体重は正の相関を認めた ( $n=256$ ,  $r=0.23$ ,  $p=0.0002$ )。一方、母体血および臍帯血25OHDと出生体重との相関は認めず、それぞれの25OHD中央値はSGAとAGA間で差を認めなかった (母体血SGA: 20.35 mg/dl, AGA: 18.9 mg/dl, 臍帯血SGA: 10.3 mg/dl, AGA: 11.9 mg/dl)。

臍帯血25OHDとIGF-Iは弱い正の相関を認めたが ( $r=0.10$ ,  $P=0.0261$ )、レプチン、コレステロール、インスリンとは有意な相関は認めなかった。

### 母体血25OHDと臍帯血25OHD



### SGA・AGA・LGAにおける母体血・臍帯血25OHDの比較

	SGA	AGA	LGA
人数 (人)	26	467	1
母体血25OHD (ng/ml)	20.35	18.9	12.8
臍帯血25OHD (ng/ml)	10.3	11.9	6.6

### D 考察

本研究では、母児を対象とし、早産・SGA児を核として、そのペアドコントロールと、母体ハイリスク妊娠児に対するコホート研究を開始し、リクルートを進めてきた。全出生に対する研究参加率は約55%、追跡率は出産後の段階で84.4%である。コホート研究においては、追跡率が

SGA出生と母体要因の関連を、SGA児とAGA児で比較検討したところ、妊娠前の母体BMIが低い、妊娠中の体重増加が少ない、PIHを有する、予定帝王切開を要する、の四点が有意にSGAの相対危険度と関連していた。

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う

2型糖尿病の増加も重要な問題である。近年ビタミンD (VD) が膵内分泌機能、すなわち糖代謝に影響することが示され、骨以外に対する作用が注目されている。成人期の糖尿病発症とVDの関連を示す報告も散見される。さらに、成人病胎児起源説にもビタミンDが関与している可能性が示唆されている。また、妊娠中の母体におけるビタミンD欠乏症が胎児期もしくは新生児期の身体精神発育に影響を与えるという報告もあるが、本邦で胎児成長とビタミンDの関連を検討したデータはまだない。そこで今回は、妊婦及び臍帯血中25OHDを測定し、本邦妊婦と胎児のビタミンD充足状況を検討した。その結果、両者共に一般の推奨値より低値であった。VDとIGF-Iは有意な正の相関を示し、IGF-Iと出生体重は正の相関を示したが、VDと出生体重は有意な相関を示さなかつた、VDが胎児成長、IGF-I以外の代謝因子に及ぼす有意な影響は確認できなかった。

本コホート研究の出産はH25年10月まで継続する。すべての出産が終了した時点でデータをクリーニングし、統計学的検討等に使用していく予定である。また、今後児の生後成長や代謝系への関与をフォローしていくとともに、母体の糖代謝との関連についても検討していく予定である。

## E 結論

早産・SGA児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。

SGA出生と母体要因の関連を、SGA児とAGA児で比較検討したところ、妊娠前の母体BMIが低い、妊娠中の体重増加が少ない、PIHを有する、予定帝王切開を要する、の四点が有意にSGAの相対危険度と関連していた。さらに、本邦の妊婦及び臍帯血中25OHDは、一般の推奨値より低値であった。VDとIGF-Iは有意な正の相関を示し、IGF-Iと出生体重は正の相関を示したが、VDと出生体重は有意な相関を示さず、VDが胎児成長、IGF-I以外の代謝因子に及ぼす有意な影響は確認できなかった。今後児の生後成長や代謝系への関与をフォローしていくとともに、母体の糖代謝との関連についても検討していく予定である。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 【原著論文・総説】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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)
7. 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】

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. 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)
  10. 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)
  11. 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)
  12. 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。

## 出生体重と乳幼児身体発育値の年次推移と国際比較に関する検討

研究分担者 加藤 則子 (国立保健医療科学院統括研究官)  
横山 徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)  
瀧本 秀美 (国立健康・栄養研究所栄養教育研究部)  
研究協力者 吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)

### 研究要旨

出生体重の年次推移とその要因に関する海外の研究論文をレビューしたところ、ほとんどの国で出生体重増加の傾向が見られ、要因について様々な分析がされていた。韓国と米国において近年の出生体重減少が指摘されており、分娩誘発等の産科介入を原因とする報告もあった。わが国における出生体重減少の要因を 1980 年から 2004 年までの推移に関して検討したところ、妊娠期間、母親の年齢、出生順位、多胎妊娠の推移によって説明できる部分は約半分以下であった。海外における身体発育値の作成方法を文献により検討したところ、平成 22 年のわが国の身体発育値と相違は少なかったが、異なる特徴も見られた。70 年間に及ぶわが国の身体発育値の推移をみると、年齢階級別に推移のパターンが異なっていた。WHO や CDC の発育値に比べて、わが国の発育値は小さかった。

### A. 研究目的

わが国の平均出生体重は 1975 年から減少の一途をたどっている。乳幼児身体発育調査結果について平成 12 年と平成 22 年を比較検討したところ、妊娠期間、母の身長、母の BMI、計算回数、胎児数によって、減少の約半分の説明が付いた(平成 23 年度厚生労働科学研究 H23-次世代-指定 005)。要因の解明をさらに進めるため、海外の文献をレビューし、体重推移の現状、解析方法、検討結果等についてまとめ、今後のわが国の検討に資するための基礎資料とする。把握できた手法を応用して、わが国の人口動態統計資料を材料にして、わが国の出生体重減少の要因解析を試みる。海外各国の小児の身体発育値に関する文献をレビューし、平成 23 年度厚生労働科学研究(H23-次世代

-指定 005)によって作成された平成 22 年基準値の強み等を明らかにする。半世紀以上にわたって身体発育がモニターされているわが国の特長を生かして、乳幼児身体発育の状況の推移を明らかにし、海外のそれと比較する。

### B. 研究方法

出生体重の推移に関する要因を分析した論文のレビュー研究においては、検索語を *birth weight* , *secular trend* として Pub Med で検索を行い、ヒットした文献の中から必要な情報を含むものをピックアップした。さらにそれらに付き、資料の収集法、サンプルサイズ、観察期間、解析方法、解析結果、結果の解釈等の比較検討を行った。わが国の現状との比較を行い、わが国の要



因解析に参考となる情報を確認した。

わが国の出生体重減少の要因に関する検討を行った。厚生労働省大臣官房統計情報部より許可を得て（統発第 0131001 号）人口動態統計調査出生票磁気テープの 1980 年から 2004 年まで(40,968,279 件)を用いた。1980 年から 1991 年までは出生体重が 100g 未満切り捨てで表されているため、これに 50g を加えた値を出生体重として処理した。

多重線形回帰分析により、年次区間の間の体重減少を、妊娠期間、性別、経産回数、胎児数、親の年齢で順次調整していき、調整済みの体重減少の推測値を求めた。これは 1980-1984、1985-1989、1990-1994、1995-1999、2000-2004 のそれぞれの年次区分について行った。

海外における身体発育値の現状について、検索語を growth chart , growth reference として Pub Med で検索を行い、ヒットした文献の中から必要な情報を収集した。それらを、作成された年齢層、基礎データの性格と規模、データ収集年次、データ処理法、平滑化法、身長の場合のゆがみ度の処理方法等について表にまとめ、わが国と比較してわが国の発育値の強みや特徴を明らかにした。

わが国の半世紀以上にわたる発育モニタリングの結果を、年齢階級別の特徴が明らかになるように可視化し、それぞれの特徴を明らかにする。身体発育値の国際比較に関しては、米国 CDC2000 年の発育値をベースラインとして体重及び身長の差を、グラフで表す。わが国における 1970 年、2000 年、2010 年及び WHO2006 基準値の中央値において、これを行う。また、初期体重減少の考慮の特徴を明らかにするため、わが国の生後 2 ヶ月間の男女の体重発育パー

セントイル曲線を WHO2006 基準値のそれと比較検討した。

### C. 研究結果

海外の出生体重の推移とその要因分析の研究論文に関して、資料の収集法、サンプルサイズ、観察期間、解析方法、解析結果、結果の解釈等の比較検討を行った結果を表 1 に示す。データ収集は、病院ベースのもの、行政的な出生登録によるものとの二通りに分かれた。出生登録の全数を対象としたものは、サンプルサイズが極めて大きいものが多かった。観察期間は、長いものでは 2,30 年に及んだ。解析方法は、記述統計や単変量解析から、一元配置分散分析さらに、多重線形回帰を用いたものも複数見られた。多重線形回帰は、わが国における検討に参考になる方法と思われた。多くの国で、出生体重は増加傾向にあった。カナダで妊娠期間が短縮傾向にあるにもかかわらず、出生体重が増加していることが注目されていた。韓国と米国においては、近年出生体重が減少傾向にあったが、韓国は元々出生体重がアジアの中でも大きい方であったため、減少傾向はさして問題視されていなかった。米国では、論文が 2 報発見され、減少の要因としてはっきりとした決め手がないとするものと、分娩誘発等をはじめとした産科介入によるもの、二つに分かれた。

1980-1984、1985-1989、1990-1994、1995-1999、2000-2004 の各年次区分において多重線形回帰によって、各 5 年区分の間の体重減少分を、妊娠期間によって調整（仮に妊娠期間が変わらなかったとして、減少はどれだけと推計されるか）し、さらに同様に性別、経産回数、胎児数、父母の年齢によって調整した。1980-1984 はほと

んどの減少分がこれらの変数によって調整されたのにたいして、減少が急になった1985年以降では、減少のかなりがこれらの変数によっては調整されないことがわかった(表2)。

各国で作成された発育曲線を比較すると(表3)、様々な相違が見られる。複数のデータセットから作成された発育値もある。スウェーデンのものは縦断データから作成されている。収集年次は、数年間か数十年間のもが多く、日本より長い。平滑化法はLMSがほとんどだが、LMSと組み合わせる平滑化法としては、最新といわれるpenalized likelihoodはすべてに用いられているわけではなかった。日本はLMS平滑化の節点を極力シンプルなものにして、市町村等の保健現場で、通常のパーソナルコンピュータに入っているビジネス用ソフトウェアで演算可能なものとするよう工夫されている。また、身長2歳の段差では、WHO2006では0.7cmを、CDC2000では0.8cmを設定しているのに対し、日本のものは、自己集団の偏回帰分析から、その段差を男子1.319cm女子1.366cmとしてある。

我が国の70年間にわたる身体発育値の推移を見ると、体重では(図1)乳児期(11か月)では1970年まで上昇し、それ以降はほとんど変わらないか減少していた。3歳9か月では、1990年まで増加傾向でその後減少した。5歳9か月では、2000年まで上昇し、その後減少に転じている。身長を見ると(図2)乳児期(11か月)では1970年までは増加しその後横ばい、3歳9か月、5歳9か月では、1990年まで増加傾向でその後横ばいとなっていた。

CDC2000発育値をベースラインとした相対的な発育値の差を図3、図4に示す。

図3の体重では、日本もWHOも3カ月ではCDCより男女とも0.2kg~0.45kg大きく、生後6か月くらいでほぼ均しく、その後CDCより小さくなっていった。WHO値では、1歳を境に差が縮まり始め、3歳以降はCDC値より大きくなり、4歳では男で0.1kg、女で0.4kg大きかった。日本の発育値は1歳以降もCDC値より小さく、1歳9か月では、男で1970年日本値がWHO値より0.8kg小さく、2000年値が1.2kg、2000年値が1.6kg小さかった。女では、1970年日本値がCDC値より0.9kg小さく、2000年値では1.1kg、2010年値では1.5kg小さかった。1970年、2000年、2010年の日本値は男で3歳9か月、女で3歳3か月で均しくなったが、5歳9か月で三つの年次に差が生じ、男ではCDC値より1970年値で1.9kg、2000年値で1.2kg、2010年値で1.5kg小さかった。女では、1970年値で1.8kg、2000年値で1.1kg、2010年値で1.3kg小さかった。

図4の身長では、日本の発育値は、3カ月を除きどの年次もCDCより小さかった。6か月から3歳にかけて差が開き、3歳には2cm位小さくなっていった。1970年は3歳を過ぎると5歳9か月では男で4.2cm、女で3.5cmの差が出ていた。3歳から6歳までは、日本の2000年と2010年は似ていて、男で1.8cmから2.4cm小さく、女で1.5cmから2.5cm小さく推移した。2000年と2010年の差は、男で最大0.5cm、女で最大0.2cmだった。0から3歳までの間は、2010年の発育値は、1970年、2000年と比べて、ほぼ並行して小さい値を取り、最大0.7cm小さかった。WHO発育値はCDCより大きく、最小でも1歳3月で3mm、最大では4歳3か月で男で1.1cm、女で2cmの差があった。

図5は、生後13週間までの、2010年の

体重発育パーセンタイル曲線と WHO 値のパーセンタイル曲線との比較を示す。出生時は男女とも 0.4kg 小さく、生後 1 週間で男が 0.6kg、女が 0.7kg 小さく、生後 4 週間で男女とも 0.3kg 小さく、生後 8 週間で男女とも 0.2kg 小さかった。

#### D. 考察

出生体重減少日本ほど早い国はないが、各国の解析方法は示唆に富むため、我が国の解析に応用を検討できる面が多かった。

我が国の人口動態調査票データに多重線形回帰を試みたところ、人口動態統計で得られる変数にはのみで、体重減少を説明するには、かなり限りがあることが分かった。2006 年以降、出生大樹の減少は緩やかになっており、妊娠期間でかなりの部分が説明できる用に名手来ているかも知れない。

各国の発育値と比べ、平滑化に最新といえる *penalized likelihood* を使っていないが、その代わり市町村現場で使えるビジネスソフト対応の算出となっているのが強みである。身長の間差算出は、他の国が使っていない独自の方法であるといえる。

70 年間にわたる発育値の変化は戦前戦後に渡る社会経済成長と、1975 年以降の出生体重の減少を反映していると言える。

我が国の発育値は WHO や CDC より小さいが、新生児期の体重減少を考慮した発育値なので、WHO 等に比べて、修正年齢の発育評価をより正確にすることが出来る。

#### E. 結論

出生体重減少研究をレビューしたところ、様々な解析方法が明らかになり、日本の出生体重減少研究に応用してゆく基礎資料となった。2004 年以前の解析においては、妊

娠期間の変化等で、減少の半分程度が説明できた。わが国の身体発育値は、他国にない様々な特徴が明らかになった。また、70 年間の推移は社会変動や出生体重の変化を反映することが分かった。

#### F 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 加藤則子, 瀧本秀美, 横山徹爾. 特別特集 平成 22 年乳幼児身体発育調査結果について 小児保健研究 2012(71)5. 2012.09.30 発行. p.671-80.
- 2) 加藤則子, 横山徹爾. 次世代の健康づくりと環境整備—出世時の体重の低下に関する要因を中心に—特集 健康日本 21 (第 2 次) と社会環境の整備. 保険の科学 2012(54)10. 2012.10.01 発行. p.678-83.
- 3) 吉田穂波, 横山徹爾, 加藤則子. 出生時体重の低下は何が問題か 乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る 特集 親子保健・母子保健の重点課題 保健師ジャーナル 2012(68)11. p.942-55.
- 4) 加藤則子, 横山徹爾. 新しい乳幼児身体発育値 Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養 周産期医学 (42)増刊号 東京医学社 2012.11.1. p.606-10.
- 5) Kato N, Sauvaget C, Kato T. Large summer Weight gain in relatively overweight preschool Japanese children. *Pediatr Int.* 2012 Aug;54(4):510-5
- 6) Noriko Kato, Hidemi Takimoto, Takashi Eto. The regional difference in children's physical growth between Yaeyama Islands of Okinawa Prefecture and national survey in Japan. *Journal of*

the National Institute of Public Health.2012 October;61(5):448-53.

## 2.学会発表

- 1) 衛藤隆, 近藤洋子, 松浦賢長, 倉橋俊至, 横井茂夫, 恒次欽也, 加藤則子, 川井尚, 竹島春乃, 堤ちはる, 高石昌弘, 平山宗宏, 横山徹爾. 幼児の保護者の心身の健康と対児感情等に影響を及ぼす要因に関する検討. 第59回日本小児保健協会学術集会 愛しい子どもたちに～今、私たちにできること ;2012.9.27-29. 岡山 日本小児保健協会 学術集会講演集 01-039 p.113.
- 2) 加藤則子, 瀧本秀美, 横山徹爾, 最近のわが国の乳幼児の身体発育状況について. 第71回日本公衆衛生学会総会 ; 2012.10.24-26. 山口 日本公衆衛生学会 学会総会抄録集 0508-70 p.321.

## 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

表1 出生体重の推移に関する論文の整理							
国名	サンプリング	サンプルサイズ	観察期間	解析方法	結果の概略	結果の解釈など	出典
ロシア	外来診療	1174件	1987 ~ 2002	ANOVA	トレンドに一定傾向なし		Tretyak A, Godina E, Zadorozhnaya L. Secular trends of sizes at birth in Russian infants born between 1987 and 2002. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2005;24(4):403-6.
イスラエル	病院記録の掘り起こし	32,062	3期のレジストリ 1986, 1994, 2003	ANOVA	満期産で出生体重不変 早産で出生体重増加 頭臀長などの増加	カナダと違って、妊娠期間も増えている	Davidson S, Litwin A, Peleg D, et al. Are babies getting bigger? Secular trends in fetal growth in Israel-a retrospective hospital-based cohort study. Isr Med Assoc J. 2007;9(9):649-51.
パプアニューギニア	1病院	927	1969-1996	one-way, two-way, scheffe	出生体重改善		Ulijaszek SJ. Secular trend in birthweight among the Purari delta population, Papua New Guinea. Ann Hum Biol. 2001;28(3):246-55.
オーストラリア クイーンズランド	州データ	単胎 831,375	1988-2005	multivariate linear regression	出生体重増加	調整しても大きくなっている	Lahmann PH, Wills RA, Coory M. Trends in birth size and macrosomia in Queensland, Australia, from 1988 to 2005. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009;23(6):533-41.

ベトナム	ハノイの2つの産科施設	586	1980-1998	単変量解析	出生体重増加	妊婦の体格の改善 親の身長増加	Hop le T. Secular trend in size at birth of Vietnamese newborns during the last 2 decades (1980-2000). Asia Pac J Clin Nutr.:12(3):266-70.
韓国	Statistics Korea	1970 1,006,645 2010 470,171	1970-2010	記述統計	出生体重減少	元が大きかった ので問題なし	Jae Woo Lim JW. The changing trends in live birth statistics in Korea, 1970 to 2010. Korean J Pediatr. 2011; 54(11): 429-435.
カナダ	病院記録	単胎 61,437	1978-1996	multivariate linear regression	満期産で出生体重増加 調整で増加なし	母の BMI,妊娠中の体重増加、身長、喫煙等で調整	Kramer MS, Morin I, Yang H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. J Pediatr. 2002;141(4):538-42.
カナダ	Statistics Canada	1981 233,954 1997 200,486	1991-1997	カイ二乗検定 ティ検定	早産児の増加 満期産児で体重増加 早産児で体重減少	パラドキシカル トレンドと言われている	Wen SW, Kramer MS, Platt R, et al. Secular trends of fetal growth in Canada, 1981 to 1997. Paediatr Perinat Epidemiol. 2003;17(4):347-54.
カナダ	3次病院	95,574	1978-1996	カイ二乗検定 ロジスティック回帰 多変量線形回帰	早産児の増加	診断技術の進歩、産科介入、社会経済状況の変化	Kramer MS, Platt R, Yang H, et al. Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. JAMA. 1998;280(21):1849-54.
USA	NCHS data	36,827,828	1990-2005	adjusted regression analysis	妊娠期間減少 出生体重減少	決め手となる要因が見つからない	Zhang X, Joseph KS, Kramer MS. Decreased term and post term birthweight in the United States: impact of labor induction.

							Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):124.e1-7.
USA	US vital statistics	1992 2,074,590 2003 1,906,184	1992-200 3	multivariate linear regression 州単位の ecological approach	妊娠期間減少 出生体重減少	解析の結果、原因は分娩誘発であると考えられる	Zhang X, Joseph KS, Kramer MS. Decreased term and postterm birthweight in the United States: impact of labor induction. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):124.e1-7.

表2 Multivariate analysis with sequential adjustment, according to several time periods

All births	1980-1984 (early period)			1985-1989			1990-1994		
	Birth weight (g)	Standard error	r2	Birth weight (g)	Standard error	r2	Birth weight (g)	Standard error	r2
Crude	-3.98	0.11	0.0002	-8.50	0.12	0.0007	-8.71	0.13	0.0008
Adjusted for gestational age	-0.07	0.10	0.2151	-3.60	0.10	0.2483	-7.58	0.11	0.2843
Plus sex	0.02	0.10	0.2289	-3.53	0.10	0.2628	-7.57	0.10	0.2991
Plus pregnancy number	-0.19	0.10	0.2441	-3.42	0.10	0.2805	-6.32	0.10	0.3184
Plus plurality	-0.32	0.10	0.2607	-3.42	0.10	0.2948	-5.97	0.10	0.3326
Plus delivery number	-0.33	0.10	0.2607	-3.47	0.10	0.2948	-5.97	0.10	0.3226
Plus father age	-0.53	0.10	0.2592	-3.66	0.10	0.2936	-5.99	0.10	0.3316



All births	1995-1999			2000-2004 (late period)			1980-2004 (total period)		
	Birth weight (g)	Standard error	r2	Birth weight (g)	Standard error	r2	Birth weight (g)	Standard error	r2
Yearly effect									
Crude	-7.66	0.13	0.0006	-4.84	0.13	0.0002	-8.07	0.01	0.0175
Adjusted for gestational age	-7.01	0.10	0.3150	-3.04	0.10	0.3456	-5.63	0.01	0.2872
Plus sex	-7.02	0.10	0.3302	-2.99	0.10	0.3607	-5.60	0.01	0.3015
Plus pregnancy number	-6.42	0.10	0.3480	-2.96	0.10	0.3754	-5.16	0.01	0.3180
Plus plurality	-6.28	0.10	0.3621	-2.79	0.10	0.3884	-5.06	0.01	0.3327
Plus delivery number	-6.28	0.10	0.3621	-2.79	0.10	0.3884	-5.07	0.01	0.3327
Plus father age	-6.26	0.10	0.3613	-2.87	0.10	0.3872	-5.13	0.01	0.3315

表3 身体発育基準値に関する論文の整理

国名	対象年齢	サンプリング	サンプル条件	収集年次	算出法・平滑化法	身長のLの扱い (LMSの場合)	出典
WHO	0歳～5歳	6カ国	社会経済的に恵まれ母乳だけで育った児	1997-2003	LMS 基本に適合をよくする手法を導入	平滑化値を計算	WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85.
CDC	0歳～20歳	米国計5つのデータセット	全米を代表する人種構成	トータル数十年間	LMS 法が基本。前のバージョンからの改訂	平滑化値を計算	Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 11(246). 2002
英国	0歳～20歳	英国計5つのデータセット		長期にわたり収集	LMS penalized likelihood	平滑化値を計算	Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, et al. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. Arch Dis Child. 1995;73(1):17-24.
イタリア	6歳～20歳	男子 27,374 女子 27,421		1994-2004	LMS EMGF	平滑化値を計算	Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). Eur J Clin Nutr. 2002;56(2):171-80.
イタリア	2歳～20歳	70,000		1994-2004	LMS EMGF	平滑化値を計算	Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20

							yr). J Endocrinol Invest. 2006;29(7):581-93.
スウェーデン	6歳~16歳	1955年生まれ 740例 1967年生まれ 2907件	縦断データ スウェーデン全域から		LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Lindgren G, Strandell A, Cole T, et al. Swedish population reference standards for height, weight and body mass index attained at 6 to 16 years (girls) or 19 years (boys). Acta Paediatr. 1995;84(9):1019-28.
スウェーデン	0歳~18歳	5,111	縦断データ	1992 最終学年をリクルート	平均・標準偏差を平滑化	-	Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, et al. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. Acta Paediatr. 2002;91(7):739-54.
ベルギー	0歳~21歳	15,989	フランダース地方の代表性	2002-2004	LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. Ann Hum Biol. 2009;36(6):680-94.
ポーランド	学童期以降	17,578	発育障害を除いた	2007-2009	LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, et al. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. Eur J Pediatr. 2011;170(5):599-609.

トルコ	学童期以降	男 1,180 女 1,020		1989-2000	LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr. 2006;95(12):1635-41.
パキスタン	学童期以降	1,860		2009	WHO Anthro	-	Mushtaq MU, Gull S, Mushtaq K, et al. Height, weight and BMI percentiles and nutritional status relative to the international growth references among Pakistani school-aged children. BMC Pediatr. 2012;12:31.
中国	0歳～18歳	94,302		2005	LMS		Li H, Ji CY, Zong XN, Zhang YQ. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2009;47(7):487-92.
マレーシア	学童期以降	14,360		2009	LMS LOWESS	平滑化値を計算	Bong Y, Shariff A, Majid A, et al. Reference charts for height and weight of school children from west malaysia in comparison with the United States centers for disease control and prevention. Iran J Public Health. 2012;41(2):27-38.