

2013/2003A

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

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手法に関する研究

(H24-次世代-一般-004)

平成25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 横山徹爾

(国立保健医療科学院生涯健康研究部)

平成26(2014)年3月

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

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手法に関する研究

(H24-次世代-一般-004)

平成25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 横山徹爾

(国立保健医療科学院生涯健康研究部)

平成26(2014)年3月

目次

I. 総括研究報告書	……p. 3
------------	--------

II. 分担研究報告書

<公的調査の解析>

1. 出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討 加藤則子、横山徹爾、瀧本秀美、吉田穂波	……p. 17
---	---------

<コホート研究の解析>

2. 妊娠中における母親のアルコール摂取と出生時低体重：九州・沖縄母子保健研究 三宅吉博、田中景子	……p. 30
--	---------

3. 出生時体格と齲蝕との関連：福岡小児健康調査 三宅吉博、田中景子	……p. 39
---------------------------------------	---------

4. 周産期データベースを利用した周産期アウトカム異常に関連する要因に関する研究 頼藤貴志	……p. 46
--	---------

5. データベースリンケージによる母体－胎児－新生児情報の統合化に関する研究 佐藤昌司	……p. 55
--	---------

<妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理>

6. 母子コホート研究追跡調査率向上のための手法検討に関する研究 (ワーキンググループ) 吉田穂波、横山徹爾、加藤則子、瀧本秀美、土屋賢治、堀川玲子、 三宅吉博、佐藤憲子	……p. 62
--	---------

7. 新規疫学研究における追跡方法の検討 土屋賢治、浅野良輔、原田妙子、釘寄ゆめの、中原竜治、中安智香子、 鈴木由紀子、小寺紀子、東本恵美、中村敦子、松崎秀夫、鈴木勝昭、 武井教使、森則夫、金山尚裕、伊東宏晃	……p. 75
---	---------

I. 総括研究報告書

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手法に関する研究

研究代表者 横山徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部

研究要旨

本研究では、【1】公的調査の解析および【2】既存のコホート研究の解析に基づいて妊娠期からの母子の課題を明らかにするとともに、【3】今後の妊婦及び乳幼児コホート研究における仮説設定から曝露情報収集・追跡にいたるまでの効率的な手法を開発して、【4】予備的追跡研究を開始し、将来の大規模コホート研究のための基礎を確立することを目的とする。【1】公的調査の解析では、人口動態統計特別集計と平成 22 年乳幼児身体発育調査(病院調査・一般調査)の解析結果から、出生時の体重の長期変化と直近 5 年間の変化に寄与する要因を示した。【2】既存のコホート研究の解析では、母親のアルコール摂取と出生時低体重との関連(九州・沖縄母子保健研究)、出生時体格と 3 歳時齲蝕との関連(福岡小児健康調査)、大気汚染、社会経済的指標、母の身長と周産期アウトカム異常の関連(聖隷浜松病院の周産期データベース)、硫酸マグネシウム母体投与と極低出生体重児の 3 歳時予後との関連(日本産科婦人科学会周産期登録データベースと新生児臨床研究ネットワーク DB をリンクしたデータ)について分析を行った。【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理では、浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study)、九州・沖縄母子保健研究成育母子コホート研究、エコチル調査宮城ユニットセンターのそれぞれの取り組みのノウハウに基づいて、追跡率向上のための工夫点を整理した。【4】予備的追跡研究では、新規コホート研究のフィールドを決定し、倫理審査を進めている。

研究分担者	三宅 吉博	福岡大学医学部衛生・公衆衛生学	
加藤 則子	国立保健医療科学院		
栗山 進一	東北大学災害科学国際研究所	吉田 穂波	国立保健医療科学院生涯健康研究部
佐々木 敏	東京大学大学院医学系研究科		
佐藤 昌司	大分県立病院総合周産期母子医療センター	頼藤 貴志	岡山大学大学院環境生命科学研究科
瀧本 秀美	独立行政法人国立健康・栄養研究所	研究協力者	
土屋 賢治	浜松医科大学子どものこころの発達研究センター	目時 弘仁	東北大学東北メディカル・メガバンク機構
堀川 玲子	独立行政法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科	田尻下怜子	東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学

久保田俊郎	〃
金子 均	日産厚生会玉川病院 産婦人科
仁平 光彦	〃
猿倉 薫子	独立行政法人国立成育医療研 究センター
角倉 知子	〃
鈴木 洋子	〃
浅野 良輔	浜松医科大学医学部子どもの こころの発達研究センター
原田 妙子	〃
釘寄ゆめの	〃
中原 竜治	〃
中安智香子	〃
鈴木由紀子	〃
小寺 紀子	〃
東本 恵美	〃
中村 敦子	〃
松崎 秀夫	〃
鈴木 勝昭	〃
武井 教使	〃
森 則夫	〃
金山 尚裕	浜松医科大学産婦人科学講座
伊東 宏晃	〃
山本 晶子	独立行政法人国立成育医療研 究センター
内木 康博	〃
高橋 千恵	〃
内田 登	〃
服部 淳	〃
田中 景子	福岡大学医学部衛生・公衆衛 生学
佐藤 憲子	東京医科歯科大学難治疾患研 究所
佐藤 紀子	愛育病院母子保健課
磯島 豪	東京大学大学院医学系研究科

A. 研究目的

近年わが国では平均出生体重が減少し低出生体重児の割合が増えていることが、乳幼児身体発育調査や人口動態統計調査結果から示されている。これには、早産の増加、多胎児の増加、第1子の割合の増加、母親の年齢の増加、妊娠糖尿病の減少による巨大児の出生の減少などもあげられるが、それ以外にも女性の体格が細身になっていることや、妊娠中の体重増加が抑えられる傾向になっていることなどが考えられている。これらの実態を検証して行くためには、妊娠中から出生、その後の経過の医学的所見、検査データ、観察記録を十分な量でプールし検討することで、低出生体重児が実際にどのような産科リスクを背負い、出生後どのような成長発達を遂げてゆくかを明確にする必要がある。

本研究では、【1】公的調査の解析および【2】既存のコホート研究の解析に基づいて妊娠期からの母子の課題を明らかにするとともに、【3】今後の妊婦及び乳幼児コホート研究における仮説設定から曝露情報収集・追跡にいたるまでの効率的な手法を開発して、【4】予備的追跡研究を開始し、将来の大規模コホート研究のための基礎を確立することを目的とする。

B. 方法

本研究班は、研究代表者と10名の研究分担者から構成される。25年度は、班会議3回とワーキンググループ2回を開催した。研究の進め方としては、【1】は人口動態統計・乳幼児身体発育調査の解析に詳しい加藤、吉田、瀧本、横山が中心となっており、【2】は実際に母子コホート研究等を運営している三宅、栗山、頼藤、佐藤、堀川がそれぞれ分析を行い、【3】のうち追跡

手法については疫学的調査手法に詳しいメンバー（吉田、横山、加藤、瀧本、土屋、堀川、三宅）でワーキンググループを開催して検討し、曝露情報等収集のための調査票は、世界各国の疫学研究等を元にした調査票データベース（PhenX tool kit: 英語版）のうち母子疫学研究で必要な項目を全員で分担して抽出・整理し、翻訳して日本語版の作成を行う。【4】は研究班メンバーから候補を出して、班会議で検討のうえフィールドを決定する。

なお、それぞれの研究方法の詳細は、分担研究報告書を参照していただきたい。

<倫理的配慮>

本研究班では、いくつかの疫学調査を扱うが、いずれも各所属施設における倫理審査委員会の承認を得たうえで実施している。

C. 結果

【1】公的調査の解析

(1) 出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討（加藤、他）

①-A.人口動態統計特別集計

1980年～2010年の人口動態統計特別集計データを用いて出生体重の分布を経年的に比較したところ、出生体重は近年ほど小さい方にシフトしている。低出生体重(LBW)割合も増加しているが、2005年以降は横ばいである。妊娠期間はより早い時期にシフトしているが、早産の割合の変化よりも、37週以降の週数間での分布の変化が大きい。早産の割合はわずかに増加しているが、2005年以降は変わっていない。37週出生例に限って出生体重の分布の推移を見たが、2000年から2010年にかけてほとんど変化が見られなかった。

①-B. 平成22(2010)年乳幼児身体発育調査病院調査の解析結果

2010年と2000年の乳幼児身体発育調査(病院調査)の出生体重の分布を比較すると、帝王切開例における分布の形態は似ているが、出生体重が約2500gの人数は2010年は2000年の2倍弱になっている。妊娠期間の分布では、2010年及び2000年ともに、37週と38週に限局して帝王切開例が倍増している。2010年妊娠週数別の平均体重を見てみると、分娩方法別にほとんど差がない。

②平成22年乳幼児身体発育調査一般調査の解析結果

妊娠中の至適体重増加量にガイドライン(「妊娠期の至適体重増加チャート」)が示された2006～2010年は、平均出生体重にはあまり変化がなく、妊娠中の体重増加量は増加、妊娠前の体重は減少、妊娠期間は減少、母親の身長は変わらず、妊娠前の母のBMIは減少、出生順位はやや増加、母親の年齢はわずかに増加、胎児数は増加、母親の喫煙本数は減少していた。諸要因を調整した2006年から2010年までの年間平均出生体重増加量について検討したところ、年間平均出生体重増加のほとんどすべてが、妊娠中の体重増加で説明された。この間の妊娠中の体重増加は、平均出生体重増加に対して、約8.1g増加に寄与していると考えられた。

【2】コホート研究の解析

(1) 妊娠中における母親のアルコール摂取と出生時低体重：九州・沖縄母子保健研究(三宅、田中)

九州・沖縄母子保健研究のデータを活用し、1,565組の単胎の母親とその児を対象として、妊娠中における母親のアルコール摂取と出生時低体重との関連を調べた。非摂取に比較して、1日当たり1g以上のアル

コール摂取では、PTB(preterm birth)のリスクの高まりと有意な関連(補正オッズ比=2.58)を認め、量・反応関係も有意であった。妊娠中におけるアルコール摂取とLBW(low birth weight)、SGA(small-for-gestational-age)、出生体重との間に有意な関連を認めなかった。本邦で初めて妊娠中における1日当たり1g以上のアルコール摂取がPTBのリスクを高めたことを示した。

(2) 出生時体格と齲蝕との関連：福岡小児健康調査(田中、三宅)

福岡小児健康調査のデータを用い、福岡市の3歳児2,055名を対象として、LBW、PTB、SGAと3歳児における齲蝕有症率との関連を調べた。齲蝕有症率は20.7%であった。8.3%がLBW、4.5%がPTB、7.1%がSGAであった。PTBは乳歯齲蝕と負の関連(補正有症率比=0.60)を示す傾向を認めた。LBW及びSGAと乳歯齲蝕との間には有意な関連を認めなかった。本研究では、出生時体格と3歳児における齲蝕有症率との間に、統計学的に有意な関連は検出できなかった。

(3) 周産期データベースを利用した周産期アウトカム異常に関連する要因に関する研究(頼藤)

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター・産科を受診した母体とその母体から出生した児に関する周産期データベース(1997~2012年の出生24,908件)のデータを用いて、大気汚染、社会経済的指標、母体の身長と周産期アウトカム異常の関連を検討した。他の先行研究で示唆されていたように、本研究でも大気汚染曝露は妊娠中の妊娠高血圧や前期破水のリスク上昇と関

連していた。また、地域レベルや個人レベルの社会経済的指標は早産や低出生体重児と関連しており(社会経済的指標の高い集団で割合が低い)、母体の身長が低いことも低出生体重児出生と関連していた。

その他、今後の追跡の参考にする為に、厚生労働省が実施している21世紀出生児縦断調査のデータを取得し、解析を行った。出生時体重を調整した上でも、平均身長で生まれた児で6か月~2歳半の間入院リスクが最も低く、平均よりも身長が高くなったり低くなったりするほど入院のリスクが高まっていた。moderately pretermと呼ばれる32~36週の満期に近い早産児でも入院のリスクが高く、人口寄与危険度割合で表される公衆衛生へのインパクトの大きさでは32週未満の早産児より大きかった。今後、moderately preterm児の増加には注意すべきであると考えられる。

(4) データベースリンケージによる母体-胎児-新生児情報の統合化に関する研究(佐藤、他)

日本産科婦人科学会周産期登録データベース(日産婦DB)と新生児臨床研究ネットワークDB(NRN-DB)のリンクを試み、異なる背景で構築された両DB連結の可否と問題点を明らかにすること、および連結DBを用いて硫酸マグネシウム(Mg)母体投与と極低出生体重(VLBW)児の3歳時予後との関連を明らかにすることを本研究の目的とした。その結果、①個人情報を削除したDBであっても、周辺情報を用いることにより比較的高い回収率でデータ結合が可能であり、産科情報とフォローアップ成績を比較検討するための手法となり得ること、②データ回収率を左右する最重要点は正確な入力であること、さらに③少なく

とも Mg 使用の有無は出産時プロフィールおよび児の長期予後に大きな影響は与えていないことが明らかとなった。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

(1) 母子コホート研究追跡調査率向上のための手法検討に関する研究（ワーキンググループ）

母子コホート研究は、中高年を対象としたコホート研究とは異なる追跡の困難さがあり、高い追跡率を維持するための方法論は確立されていない。今年度は、追跡率向上のために、下記分担研究（2）～（4）も踏まえて、対象者のリクルート、参加者との連絡方法、出産後の調査方法、参加者との協力関係（モチベーションを含む）、継続の工夫、研究継続のための体制のそれぞれの観点から、ワーキンググループで研究分担者の持つノウハウを踏まえてブレインストーミングを行い、要点を整理した。次年度は、予備的研究を実施しながら、高い追跡率を維持するための工夫をさらにまとめてマニュアル化する予定である。

(2) 新規疫学研究における追跡方法の検討（土屋）

浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）を例にとり、出生コホートの運営にあたりどのような工夫を研究デザインに盛り込むべきであるかを検討した。現在、HBC Study（N=1,258）は24ヶ月齢まで85%の捕捉率を誇っており、当初より1ヶ月しか参加できないことが明らかであった里帰り出産の107名の妊婦を除外すると、追跡率は92%である。このような高い水準の、しかも年々低下しない捕捉率は、参加者の内的動機づけを高めることを第一に、

参加しやすさの確保、スタッフの動機づけなどが相まっての帰結である可能性が示唆された。

また、HBC Study のデータを使って、出生体重と24ヶ月齢までの発達の予後を定量的に分析した。

(3) 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（堀川）

胎生期及び生後の成長に関与する因子を明らかとすることを目的とし、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った。本分担研究では、このコホート研究において、追跡率を調査し、追跡率維持の要因を解析・検討した。

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研究を進めた。全出生に対する研究参加率は約55%、妊娠中に参加同意を得た者のうち出産時の追跡率は97.6%であった。出産後のコホート参加再同意率は87.6%、その後の健診参加者数は67～73%である。追跡率を高めるためには、様々なサービスが必要であるが、参加者が、参加することの自分自身のメリットを求めるのみではなく、研究に参加して社会的な貢献をしているという意識を高めていくことも重要である。

(4) 既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討（栗山、他）

エコチル調査宮城ユニットセンターにおけるデータベースに登録した参加者、追加

調査の参加者、採血検体保管者について、基礎特性に偏りがいないか等を確認した。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を継続して確認した。今後も検体保存・分析を継続する。

(5) 母子コホート研究で用いる質問票データベース開発 (全員)

母子疫学研究における曝露情報やアウトカム情報収集のための調査票データベースを構築するために、世界各国の疫学研究等を元にした調査票データベース (PhenX tool kit: 英語版) のうち母子疫学研究に必要な項目を全員で分担して抽出し、妊娠・授乳期、乳幼児期のそれぞれで、子ども、母親、父親に対して調査する事項を、「コア項目」(多くの母子疫学研究で調査することが想定される一般的事項) と「追加項目」(研究仮説によって異なる) に分類した。また、抽出した項目の翻訳作業を進めた。翻訳の段階で明らかになった日本の制度や習慣等にそぐわない事項等を修正し、不足項目を追加したうえで、次年度の早い段階で完成させる予定である。

【4】予備的研究の実施

(1) 母子コホート研究追跡調査率向上のための手法案の検証

計画段階なので本年度分担研究報告書はない。東京医科歯科大学医学部附属病院をフィールドとして、26年度より新規に母子コホート研究を開始する(研究協力者: 宮坂尚幸)。上述の【3】(1)で検討した母子コホート研究追跡調査率向上のための手法を、実際のコホート研究に適用しながら、

高い追跡率が得られるかを確認し、追跡上の問題点をさらに明確にすることを主目的とする。コホート研究で扱う内容としては、妊娠中の母胎環境が胎児および乳幼児期の発育、発達に及ぼす影響等を検討するものとする。東京医科歯科大学において倫理審査の手続きをとり、審査中である。

(2) 適正出生体重のための栄養・食生活介入研究 (瀧本、他)

コホート研究による曝露情報収集や追跡の方法論は介入研究にも応用できると考えられるので、本研究事業では介入研究も実施している。低出生体重のリスクである「やせ」の女性や体重増加不良妊婦に対し、栄養摂取と体重増加を促すための介入研究を行った。保健的介入を伴う追跡研究のノウハウを得るための予備的研究という位置づけで行っているので、前記【3】の母子コホート研究のマニュアル化の際に、一連の研究プロセスと工夫点について記載する予定である。

D. 考察

本研究事業では、【1】公的調査の解析、【2】コホート研究の解析、【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理、【4】予備的研究の実施、それぞれのテーマについて研究を進めた。得られた結果の特徴や限界、進捗状況について考察を加える。

【1】公的調査の解析

わが国における出生体重の推移を把握する主要な公的調査として、人口動態調査と乳幼児身体発育調査がある。前者は毎年データが得られる全数調査だが、出生時の体重以外に得られる情報は、妊娠週数、出生順位、単胎・多胎の別、母の年齢に限定されている。乳幼児身体発育調査は現在10

年に1度行われている標本調査であり、調査人数は限定的であるものの、上記項目以外に、母の身長・体重および妊娠中の体重増加量、喫煙の状況、帝王切開の有無などの詳細な情報が得られる。両調査の特徴を踏まえた上で、分析結果を組み合わせて見ることが、わが国における出生体重減少の推移を理解するうえで必要と考え、研究を進めた。人口動態統計特別集計のデータから、妊娠週数の分布や出生体重の分布を詳細に検討することで、その特徴がより分かり易く示された。特に、帝王切開率が、近年急増していることが、妊娠期間の分布や出生体重の分布の構造に影響を及ぼしていることが分かった。2006年以降、我が国の平均出生体重の減少傾向が急速に鈍化しているが、乳幼児身体発育調査一般調査データを再解析しても、2006年から2010年にかけてのわずかな体重増加に対し、妊娠中の体重増加量が増していることが、大きく寄与していることが明らかになった。同時期に妊娠中の至適体重増加量にガイドラインが出ているため、こういった傾向の要因の一つである可能性があるが、その効果の検証については、今後の検討が必要である。

【2】コホート研究の解析

本研究班では、出生時の体重に関連する要因の分析および疫学研究の手法開発のために、コホート研究や周産期データベースを運営している研究分担者が6名参画している。本年度は、九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、聖隷浜松病院の周産期データベース、厚労省の21世紀出生児縦断調査のデータ、日本産科婦人科学会周産期登録データベースと新生児臨床研究ネットワークDBを用いて、出生時の体重に関連する要因、および出生時の体重とその後の

児の健康状態との関連を分析した。

九州・沖縄母子保健研究では、妊娠中における母親のアルコール摂取と出生時アウトカムとの関連を調べ、本邦で初めて妊娠中におけるアルコール摂取がPTBのリスクを高めたことを示した。妊娠中の飲酒の悪影響に関する追加エビデンスとして注目する必要があると思われる。福岡小児健康調査では、preterm birthは3歳児における乳歯齲蝕と負に関連する傾向を認めた。出生時体格と3歳児の齲蝕有症率との間に有意な関連は認めなかったが、結論づけるためには、さらなる研究が必要である。聖隷浜松病院の周産期データベースの解析からは、地域レベルや個人レベルの社会経済的指標は早産や低出生体重児と関連することが示され、健康格差の視点からも注目すべき知見が得られた。21世紀出生児縦断調査の解析からは、moderately pretermと呼ばれる32~36週の満期に近い早産児でも6か月~2歳半の入院のリスクが高く、今後、moderately preterm児の増加には注意すべきであると考えられた。日本産科婦人科学会周産期登録データベースと新生児臨床研究ネットワークDBは、異なる背景で構築されたデータベースであるが、周辺情報で比較的高い割合でデータ結合が可能なことが分かり、Mg使用の有無は出産時プロフィールおよび児の長期予後に大きな影響は与えていないことが明らかとなった。既存データベースを活用する新しい効率的な方法と考えられる。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

コホート研究の追跡手法の整理と、標準的な質問票データベース開発の2つのテーマに、全員で取り組んだ。

1点目の追跡手法の整理については、分

担研究として、浜松母と子の出生コホート研究、成育母子コホート研究、エコチル調査宮城ユニットセンターのそれぞれにおける追跡手法や参加者の特性の確認を行い、さらに他のコホート研究での追跡手法のノウハウも踏まえてワーキンググループで高い追跡率を得るための要点を整理し、これまでの議論の途中経過を報告した。一般に、コホート研究では高い追跡率を得ることが研究の質として重視されているが、母子コホート研究における追跡のノウハウはまだ少なく、追跡方法まで詳細に解説された文献や著作はわずかしかなかく、本研究班の最も重要な成果物の一つと考えている。今年度は、追跡にあたって考慮すべき事項の骨子を作成した。次年度はワーキンググループでのさらなる検討、および後述の予備的追跡研究を実施しながらマニュアル化を進め、今後の母子コホート研究の推進に役立つものとした。

2点目の標準的な質問票データベース開発については、様々な分野の母子コホート研究で活用しやすいように、時期、対象者別に「コア項目」「追加項目」「既存情報」に分類するという工夫を行った。当初研究計画では、本年度に質問票データベースを完成させる予定であったが、PhenX toolkitに含まれる質問票のうち採否の判断に迷うものが多く、選択・分類作業に予想以上に時間がかかってしまった。作業は仮翻訳まで進んでいるので、日本の制度や習慣等に合わせて追加・修正すべき事項や用語等を確認したうえで、次年度の早い段階で完成可能であると考えている。

【4】予備的研究の実施

本研究班で行う予備的研究は、それによって何らかの仮説検証を行うというよりは、

仮説設定から検証のための調査研究計画を立てて実際に追跡を行うという、一連のプロセスの検証が主目的である。そのため、新規コホート研究は本研究事業での追跡期間は短い、前記のマニュアル化の参考にするためにも、丁寧な研究計画と追跡を行っていくことが重要である。また、介入研究についても同様に実施プロセスを詳細に記述してまとめる予定である。

E. 結論

妊娠期からの母子の課題を明らかにし、今後の母子保健分野の疫学を推進するために、以下の研究を進めた。【1】人口動態統計特別集計と平成22年乳幼児身体発育調査(病院調査・一般調査)の解析結果から、出生時の体重の長期変化と直近5年間の変化に寄与する要因を定量的に示した。【2】母子コホート研究により、母親のアルコール摂取と出生時低体重との関連、出生時体格と3歳時齲蝕との関連、大気汚染、社会経済的指標、母の身長と周産期アウトカム異常の関連、硫酸マグネシウム母体投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連を示した。【3】各コホートの追跡のノウハウに基づいて、追跡率向上のための工夫点を整理した。【4】予備的追跡研究のフィールドを決定した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Kato N, Takimoto H, Yokoyama T, Yokoya S, Tanaka T, Tada H. Updated Japanese growth references for infants and preschool children, based on historical, ethnic and environmental characteristics. *Acta Paediatrica* DOI:

10.1111/apa.12587

・佐藤昌司：周産期領域におけるデータベースの構築：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点。 *Fetal & Neonatal Medicine* 5:14-18,2013.

・佐藤昌司：日本産科婦人科学会周産期登録データベース：現状と問題点。 *周産期医* 43:1221-1225,2013.

・塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋：データベース利用の実例－妊娠高血圧症候群。 *周産期医* 43:1235-1239,2013

・Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. Comparison between placental gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age. *Journal of Obstetric and Gynaecology Research* 40:465-72, 2014.

・Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenoy Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Molecular Autism* 4:6, 2013.

・Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders. *International Journal of Social Psychiatry* 59: 757-764, 2013.

・Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasc K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 47(3): 250-258, 2013.

・Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 70:49-58, 2013.

・Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand* 128: 45-53, 2013.

・Kamenoy Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 4:19, 2013.

・Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.

・堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, *臨床婦人科産科* 2013; 67(7):663-670.

・Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The Impact of Long-Term Growth Hormone Treatment on Metabolic Parameters in Japanese Patients with Short Stature Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr*. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]

・Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the

Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. BMC Pregnancy Childbirth. in press.

・吉田穂波、加藤則子. 母子保健手帳の育児支援における意義. チャイルド・ヘルス Vol.16 No.12 p82-86, 2013

・Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Association of Birth Length and Risk of Hospitalization among Full-term Babies in Japan. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2013; 27: 361-70

・Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Michiyo Yamakawa, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.

Associations of Preterm Births with Child Health and Development: Japanese Population-Based Study. The Journal of Pediatrics 163(6):1578-1584

・Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Tsuguhiko Kato, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Obesity among Schoolchildren: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. JAMA Pediatrics 2013; 167: 919-25

・Takashi Yorifuji, Toshihide Kubo, Michiyo Yamakawa, Tsuguhiko Kato, Sachiko Inoue, Akiko Tokinobu, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Behavioral Development: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. The Journal of Pediatrics (published online)

2. 学会発表

・加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一. 双胎児の出生体重、アディポシテリバウンド及び6歳時BMIに関する単胎双胎間の比較検討 第60回日本小児保健協会学術集会 東京 2013.9

・加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀

美、大木秀一. 双胎児の出生体重、アディポシテリバウンド及び6歳時BMIに関する単胎双胎間の比較検討 第72回日本公衆衛生学会学術集会 東京 2013.10

・佐藤昌司、吉富智幸、他:産科-小児科データベース連結の試み(第1報):日産婦周産期登録と新生児臨床研究ネットワークデータ連結. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜、2013.7

・吉富智幸、佐藤昌司、他:産科-小児科データベース連結の試み(第2報):極低出生体重児の母体MgSO₄投与と3歳児3歳時予後との関連. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜 2013.7

・林昌子、松田義雄、佐藤昌司、中井章人:周産期登録データベースからみた生殖補助医療の現状とリスク.第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜、2013.7

・瀧本秀美:妊娠中の栄養のありかた:第54回日本母性衛生学会総会:2013.10.4:大宮

・瀧本秀美:妊娠期・子育て期女性の栄養摂取制限の課題:第2回日本DOHaD研究会年会:2013.6.7:東京

・瀧本秀美:母乳育児に対する国の考え方と基本施策:第28回日本母乳哺乳学会:2013.9.14:長野県

・瀧本秀美、田尻下怜子、猿倉薫子、加藤則子、横山徹爾、久保田俊郎:2004~10年出生児における出生体重に対する影響要因について:第65回日本産科婦人科学会学術講演会:2013.5.10:北海道

・田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、横山徹爾、仁平光彦、金子均、久保田俊郎:肥満女性の妊娠中の体重増加量についての検討:第65回日本産科婦人科学会学術講演会:2013.5.11:北海道

・田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、角倉

和子、鈴木洋子、横山徹爾、仁平光彦、松原舞、金子均、久保田俊郎:妊婦への食事調査および食生活指導についての検討: 第37回日本産科婦人科栄養・代謝研究会:

2013.8.29: 埼玉

・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, 荒田尚子, 堀川玲子 第86回日本内分泌学会学術総会(仙台, 2013年4月26日)

・Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)

・Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.20)

・Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)

・1歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から 高橋千恵, 服部淳, 内田登, 山本晶子, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会(東京, 2013年

10月10日)

・日本人SGA性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 小川憲久, 清見文明, Kappelgaard Anne-Marie 第47回日本小児内分泌学会学術集会(東京, 2013年10月11日)

・本邦乳児におけるビタミンDの充足状況とその影響 山本晶子, 服部淳, 高橋千恵, 内田登, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会(東京, 2013年10月11日)

・Yoshida H. Perinatal Care in Disaster - Lesson Learned at Great East Earthquake in Japan. Perinatal Care Conference in Yokosuka Navy Hospital, Japan, 2013年9月

・Yoshida H, Harada N, Hayashi K, Arai T, Sugawara J, Abe Y, Ikeda Y, Yokoyama T, Kanatani Y, . Disaster management in perinatal care - Crucial point of helping mothers and babies after 311 Tsunami devastated area. SPER (Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research) , Boston, 2013年5月14日

・Yoshida H, Harada N, Hayashi K, Arai T, Sugawara J, Abe Y, Ikeda Y, Yokoyama T, Kanatani Y, . Lessons learned from great sociological study of the postpartum care at particular aging sub-society in tsunami affected area in Japan .SPER (Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research) , Boston, 2013年5月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II. 分担研究報告書

出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討

研究分担者 加藤 則子 (国立保健医療科学院)
横山 徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
瀧本 秀美 (独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部)
吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)

研究要旨

- ①人口動態統計特別集計及び平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育調査病院調査を用いて出生体重に影響を及ぼす要因の推移について明らかにした。
- ②平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育調査一般調査を用いて平成 16 (2004) 年から平成 22 (2010) 年までの出生体重の変化に関連する要因を明らかにした。
- ③平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育値作成に用いた方法と、国際的に使われることが多い LMSChartMaker による平滑化方法の特徴を比較検討した。

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。これまで検討が続けられてきた要因をさらに明らかにするため、人口動態統計特別集計、乳幼児身体発育調査一般調査及び病院調査を用いてさらに解析を進める。また、LMSChartMaker による平滑化法の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

①平成 24 (2012) 年 3 月雇用均等・児童家庭局母子保健課から提供のあった人口動態統計特別集計を用いて出生体重等の分布の推移を検討するとともに、平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育調査病院調査を用いて帝王切開が出生体重の推移に及ぼした影響を検討した。

②人口動態統計による平均出生体重は数十年にわたって減少してきたが、男女とも

2005 年以降ほとんど変化していない(表 1)。これをさらに詳しく見るために、乳幼児身体発育調査結果を再解析した。

妊娠中の体重増加が分かるのは 2010 年の身体発育調査である。一般調査は対象が 0 歳から 6 歳と幅広いので、その出生年次は 2004 年から 2010 年となっている。これを出生年次別に解析すれば 2006 年のガイドライン(「妊娠期の至適体重増加チャート」)の影響を検証することが出来る。平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育調査一般調査を用いて検討を行った。

③現在、LMSChartMaker による発育曲線は、国際的に最も標準的な方法と位置づけられている。平成 22 (2010) 年値は LMS 法のオリジナルのプログラムで作られているが、平成 32 (2020) 年乳幼児身体発育値は、LMSChartMaker を用いて作成する可能性もある。そこで、両方法の特徴の差異

をよくとらえておく必要がある。平成 22 (2010) 年身体発育調査の元データを用いて LMSChartMaker による身体発育曲線の作成を行い、公表された発育値の作成に用いられた方法と比較検討した。

C. 研究結果

①-A 人口動態統計特別集計及び平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育調査病院調査を用いて解析を行った結果

- ・出生体重は小さい方にシフトしている。(図 1)
- ・低出生体重(LBW)の割合は増加しているが、2005 年以降は横ばいである。(図 2)
- ・妊娠期間はより早い時期にシフトしているが、早産の割合の変化よりも、37 週以降の週数間での分布の変化が大きい。(図 3)
- ・早産の割合はわずかに増加しているが、2005 年以降は変わっていない。(図 4)
- ・37 週出生例に限って出生体重の分布の推移を見たが、2000 年から 2010 年にかけてほとんど変化が見られなかった。(図 5)

①-B 平成 22 (2010) 年乳幼児身体発育調査病院調査を用いて検討を行った結果

- ・2010 年と 2000 年の出生体重の分布では、帝王切開例における分布の形態は似ているが、出生体重が約 2500 g の人数は 2010 年は 2000 年の 2 倍弱になっている。(図 6、7)
- ・妊娠期間の分布では、2010 年、2000 年ともに、37 週と 38 週に限局して帝王切開例が倍増している。(図 8、9)
- ・2010 年妊娠週数別体重を見てみると、分娩方法別にほとんど差がない。(図 10)

②平成 22 年乳幼児身体発育調査一般調査を用いて検討を行った結果

「妊産婦の食生活指針」に「妊娠期の至適体重増加チャート」が示された 2006 年から 2010 年までの年次推移を見ると、平均出生体重にはあまり変化がなく(図 11)、妊娠中の体重増加量は増加し(図 12)、妊娠前の体重は減少し(図 13)、妊娠期間は減少し(図 14)、母親の身長は変わらず(図 15)、妊娠前の母の BMI は減少し(図 16)、出生順位(第一子を 1、第二子以降を 2 とした場合の平均)はやや増加(図 17)、母親の年齢(25 歳から 34 歳までを 0 それ以外を 1 とした場合の平均)はわずかに増加(図 18)、胎児数(単体を 1、双胎以上を 2 とした場合の平均)は増加(図 19)、母親の喫煙本数は減少していた(図 20)。

諸要因を調整した 2006 年から 2010 年までの年間平均出生体重増加量について検討した。単回帰では年間 1.872g の増加であったが、母親の身長、妊娠前 BMI、出生順位で調整するとあまり変わらず、さらに胎児数、喫煙本数、妊娠期間で調整すると年間平均出生増加量は 2.556g に上がった。ここで、妊娠中の体重増加で調整すると、年間平均出生体重増加量は 0.226g に減った。交絡因子を調整すると、2.556g まで上がった。年間平均出生体重増加のほとんどすべてが、妊娠中の体重増加で説明されることが分かった(表 2)。

上記の変数を用いて、2006 年と 2010 年の出生体重の差に関する共分散分析を行った。各変数に対する偏回帰係数を表 3 に示す。また、各変数の 2006 年の 2010 年との間の変化量に偏回帰係数を掛けることによって、出生体重の変化に対して、それぞれの変数の変化がどのように寄与したかを

推計した(表3)。この結果を図21に示す。妊娠中の体重増加は、平均出生体重増加に対して、8.114g増加に寄与していることが分かった。

③平成22年身体発育調査の元データを用いてLMSChartMakerによる身体発育曲線作成を行い、比較検討した。この結果、LMSChartMakerは平滑化曲線を容易に得ることが出来る反面、アルゴリズムが利用する側から見えないため、平成22(2010)年値の作成に関して用いた方法の方が、数式を活用して解析するにはむしろ便利であることが分かった(表4)。

D. 考察

我が国の出生体重減少の推移に関しては、妊娠週数の分布や出生体重の分布を詳細に検討することで、その特徴がより分かり易く示されることが分かった。特に、帝王切開率が、近年急増していることが、妊娠期間の分布や出生体重の分布の構造に影響を及ぼしていることが分かった。

2006年以降、我が国の平均出生体重の減少傾向が急速に鈍化しているが、乳幼児身体発育調査一般調査データを再解析しても、2006年から2010年にかけてのわずかな体重増加に対し、妊娠中の体重増加量が増していることが、大きく寄与していることが明らかになった。同時期に妊娠中の至適体重増加量にガイドラインが出ているため、こういった傾向の要因の一つである可能性があるが、その効果の検証については、今後の検討が必要である。産婦人科の臨床現場では、至適体重増加のガイドラインの認知がさほど無いため、ガイドライン効果の検証については、さらに検討が必要と言える。

E. 結論

37週から41週までの出生体重の分布の変化、37週における帝王切開における出生数の増加、及び平成16(2004)年から平成22(2010)年までの出生体重の変化は、交絡因子を補正すると、妊娠中の体重増加量が増していることが大きく寄与していることが明らかとなった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kato N, Takimoto H, Yokoyama T, Yokoya S, Tanaka T, Tada H. Updated Japanese growth references for infants and preschool children, based on historical, ethnic and environmental characteristics. Acta Paediatrica DOI: 10.1111/apa.12587

2. 学会発表

1)加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一. 双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び6歳時BMIに関する単胎双胎間の比較検討 第60回日本小児保健協会学術集会 東京 2013.9

2)加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一. 双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び6歳時BMIに関する単胎双胎間の比較検討 第72回日本公衆衛生学会学術集会 東京 2013.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 人口動態統計による平均出生体重の推移

年次	男(kg)	女(kg)
2005	3.05	2.96
2006	3.05	2.96
2007	3.05	2.96
2008	3.05	2.96
2009	3.04	2.96
2010	3.04	2.96
2011	3.04	2.96
2012	3.04	2.96

図1 出生体重の相対度数分布

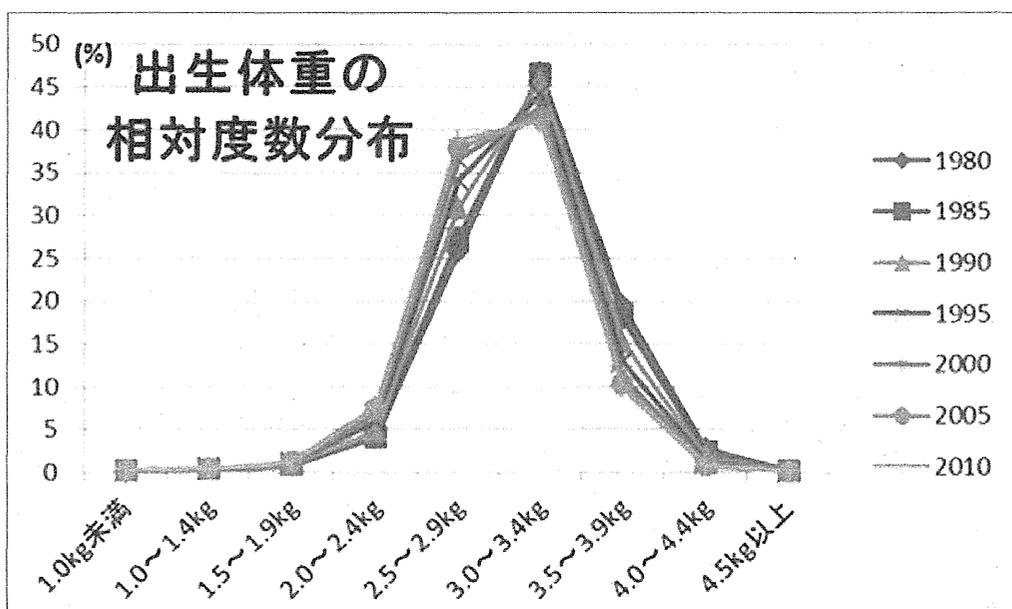


図2 低出生体重割合

