

めなかった。

さらに感度分析で、妊娠中の母親の喫煙状況により対象者を2群に分けて解析したところ、preterm birthと乳歯齲蝕との負の関連は、妊娠中に喫煙していた母親の子供 (adjusted prevalence ratio = 0.84; 95% CI: 0.33-2.15) より、妊娠中に喫煙していない母親の子供 (adjusted prevalence ratio = 0.55; 95% CI: 0.29-1.01) で顕著であったが、その交互作用は統計学的に有意でなかった ( $p = 0.42$ )。

#### D. 考察

本研究ではpreterm birthは乳歯齲蝕と負に関連する傾向を認めた。これはpreterm birthと小児齲蝕との正の関連を示した米国における3-5歳児を対象とした横断研究の結果とは異なる<sup>(7)</sup>。一方、今回の解析ではLBW及びSGAと齲蝕との間には統計学的に有意な関連を認めなかった。ブラジルの6歳児における横断研究でも、LBWと重度の齲蝕との間に関連はなかった<sup>(6)</sup>。LBWと齲蝕との関連については、4つの研究に基づく2001年のシステマティック・レビューで、LBWは乳歯齲蝕のリスク要因であるというエビデンスは得られていない<sup>(2)</sup>。SGAに関しては、米国の2-5歳児を対象とした横断研究で、統計学的に有意でないものの、齲蝕と負の関連を示した<sup>(7)</sup>。

オーストラリアにおける縦断研究では、52ヶ月の小児においてエナメル質形成不全や白斑のようなenamel defectsの有症率が、full-term normal birth weightの子供達より、preterm birthの子供達で高いことを示した<sup>(4)</sup>。このようなenamel defectsは齲蝕のリスクを上昇させそうであるが<sup>(12)</sup>、これらの2グループ間で齲蝕の有症率に差はなかった<sup>(4)</sup>。さらにブラジルの0-3歳児を対象とした横

断研究では、一人平均齲蝕経験歯数はpreterm birthよりもむしろ、full term birthの子供達で高かった<sup>(13)</sup>。今回の解析で認められたpreterm birthが齲蝕と負に関連する傾向は、preterm birthの子供達は、full term birthの子供達に比較すると、医療機関によるフォローアップの機会が多く、そのため口腔保健も含め様々な健康関連情報に接する機会が多いことによるのかもしれない。あるいは単に偶然によるものなのかもしれない。今後、さらなる研究が必要であろう。

本研究の長所として、対象者が年齢や地理的なバックグラウンドが均質である点が挙げられる。出生時体重や妊娠週の情報、医療従事者が母子健康手帳に記録したデータから得た。さらに、齲蝕に関するデータは、歯科医師の診察による客観的なデータである。可能な限り、交絡要因を補正した。

方法論的欠点として、対象候補者のうち、解析対象者は24.9%と低率であったことである。本研究集団は一般集団より両親の教育歴が高い<sup>(14)</sup>。一方、歯科疾患実態調査のデータと比較すると、本研究対象者の齲蝕有症率は低い<sup>(15)</sup>。本研究では、研究対象小児の保護者が、齲蝕に関するデータを母子健康手帳から質問帳票に転記しているため、転記エラーが生じている可能性がある。本研究は横断研究であり、因果関係を論じることはできない。

#### E. 結論

今回、本邦で初めて出生時体格と3歳児における乳歯齲蝕有症率との関連を調べた。今回の解析では、出生時体格 (LBW、preterm birth、SGA) 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認めなかったが、preterm birthは齲蝕と負に関連する傾向を認めた。LBWは本邦において増加している。出生時体格と齲蝕との関連について結論づけた

めには、さらなる研究が必要である。

<参考文献>

1. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, Vital Statistics of Japan 2010. Volume 1: Health, Labour and Welfare Statistics Association, 2012 (in Japanese).
2. Burt BA, Pai S. Does low birthweight increase the risk of caries? A systematic review. *J Dent Educ.* 2001; **65**: 1024-7.
3. Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Aust Dent J.* 1997; **42**: 85-91.
4. Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, Rogers Y. Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. *Pediatr Dent.* 1997; **19**: 42-9.
5. Shulman JD. Is there an association between low birth weight and caries in the primary dentition? *Caries Res.* 2005; **39**: 161-7.
6. Peres MA, de Oliveira Latorre Mdo R, Sheiham A, Peres KG, Barros FC, Hernandez PG, Maas AM, Romano AR, Victora CG. Social and biological early life influences on severity of dental caries in children aged 6 years. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005; **33**: 53-63.
7. Saraiva MC, Bettioli H, Barbieri MA, Silva AA. Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007; **35**: 364-76.
8. Itabashi K, Fujimura M, Kusuda S, Tamura M, Hayashi T, Takahashi T, Goishi K, Nimura M, Takahashi Y, Isobe K, Iida K, Uetani Y, Kondo Y, Shirahata S, Sugiura M, Takahashi N, Funato M, Horiuchi T, Yamaguchi S. Introduction of new neonatal standard anthropometric measurements. *Nihonshounikagakkazasshi* 2010; **114**: 1271-93 (in Japanese).
9. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. *Am J Epidemiol.* 1986; **123**: 174-84.
10. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol.* 1998; **27**: 91-5.
11. Greenland S. Model-based estimation of relative risks and other epidemiologic measures in studies of common outcomes and in case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2004; **160**: 301-5.
12. Li Y, Navia JM, Bian JY. Caries experience in deciduous dentition of rural Chinese children 3-5 years old in relation to the presence or absence of enamel hypoplasia. *Caries Res.* 1996; **30**: 8-15.
13. Gravina DB, Cruvinel VR, Azevedo TD, de Toledo OA,

Bezerra AC. Prevalence of dental caries in children born prematurely or at full term.

*Braz Oral Res.* 2006; 20: 353-7.

14. Statistics Bureau, Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications. 2000 Population Census of Japan, Vol. 3-2-40, Labour Force Status of Population, Industry (Major Groups) of Employed Persons, and Education: Fukuoka-ken. Tokyo: Statistics Bureau, Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications, 2002 (in Japanese).
15. Japanese Society for Dental Health. Statistics of Oral Health 2007. Tokyo: Ishiyaku Publishers; 2007.

F. 健康危機情報

なし

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

なし

表 1 基本的特性

	n (%)
男	1086 (52.9)
歯磨き頻度 (回/日)	
< 2	1239 (60.3)
≥ 2	816 (39.7)
フッ化物応用経験あり	1738 (84.6)
定期的歯科健診	895 (43.6)
間食頻度 (回/日)	
< 1	444 (21.6)
1	751 (36.6)
≥ 2	860 (41.9)
母乳摂取期間	
< 12 ヶ月	916 (44.6)
≥ 12 ヶ月	1139 (55.4)
父親の教育歴 (年)	
< 13	568 (27.6)
13-14	308 (15.0)
≥ 15	1179 (57.4)
母親の教育歴 (年)	
< 13	581 (28.3)
13-14	822 (40.0)
≥ 15	652 (31.7)
母親の妊娠中の喫煙	271 (13.2)
出生後家庭での受動喫煙	899 (43.8)
Low birth weight*	170 (8.3)
Preterm birth†	93 (4.5)
Small-for-gestational-age‡	145 (7.1)

\* Birth weight less than 2500 g.

† Birth occurring at a gestational age of less than 37 weeks.

‡ Birth weight below the 10th percentile of the Japanese neonatal anthropometric norms for babies of the same gestational age, gender, and parity published by Itabashi et al. in 2010

表 2 出生時体格と 3 歳児における乳歯齲蝕との関連

	Prevalence	Crude Prevalence Ratio (95% CI)	Adjusted Prevalence Ratio (95% CI)
Low birth weight*			
No	395/1885 (21.0%)	1.00	1.00
Yes	31/170 (18.2%)	0.87 (0.63–1.21)	0.97 (0.68–1.39)
Preterm birth†			
No	414/1962 (21.1%)	1.00	1.00
Yes	12/93 (12.9%)	0.61 (0.36–1.04)	0.60 (0.36–1.02)
Small-for-gestational-age*			
No	398/1910 (20.8%)	1.00	1.00
Yes	28/145 (19.3%)	0.93 (0.66–1.31)	0.94 (0.68–1.32)

\*性別、歯磨き頻度、フッ化物の使用、定期的歯科健診、間食頻度、母乳摂取期間、両親の教育歴、母親の妊娠中の喫煙、家庭での受動喫煙及び出生時の妊娠週を補正

†性別、歯磨き頻度、フッ化物の使用、定期的歯科健診、間食頻度、母乳摂取期間、両親の教育歴、母親の妊娠中の喫煙及び家庭での受動喫煙を補正

## 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

研究分担者 頼藤 貴志 (岡山大学大学院環境生命科学研究科)

### 研究要旨

聖隷浜松病院の周産期データベースに2011年と2012年の出生データを追加し、合計で1997年の出生から含め、24,908件の母児ペアのデータベースが出来上がった。その上で、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。結果として、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、母体の身長もまた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。

### A. 研究目的

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からなる周産期データベースを利用し、大気汚染と妊娠異常の関連、社会的要因と早産・低出生体重児の関連、母体の身長と低出生体重児の関連を検討した。また、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。

### B. 研究方法

1997 年から 2012 年の間に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新生児を対象とした。合計、24,908 件の母児ペアのデータベースが出来上がった。当該周産期データベースは、母体の基礎的情報(年齢、基礎疾患など)、母体の妊娠・分娩情報、その母体より出生した児の体格・NICU 入院

歴などを継続的に記録しているものである。データベース作成後、それぞれの仮説に従い以下の分析を行った。

#### ①大気汚染と妊娠異常の関連の検討

大気汚染が早産や低出生体重児を引き起こすことは多くの研究で示されており、知見が集積してきている (Shah et al., Environment International 2011; Stieb et al., Environmental Research 2012)。但し、どのような機序で増加が起こっているのかは明らかでない。我々は、過去の研究で大気汚染曝露が、妊娠高血圧や前期破水を呈した早産児出生のリスクと関連していたと報告している (Yorifuji et al., Epidemiology 2011)。更に、最近海外より、大気汚染曝露が母体の子癩前症や前期破水を引き起こすという報告が出てきている (Dadvand et al., EHP 2013; Dadvand et al., AJE 2014)。今回は、それらの知見を

受け、大気汚染曝露と妊娠異常の関連の検討を行った。

対象として、単胎児を妊娠した妊娠 22 週以降の母体に絞った。大気汚染の指標として、大きな道路近傍への居住を用いた。妊娠時に大きな道路近傍 200m 以内に居住した母体と、居住しなかった母体とで、妊娠期間中の妊娠高血圧、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、前期破水、切迫早産、早産児（在胎週数 37 週未満）出生との関連を検討した。道路近傍 200m 以内に居住していない母体をリファレンスとし、道路近傍 200m 以内に居住した場合、上記妊娠異常がどれぐらい増えているのかの指標としてオッズ比を推定した。その際、年齢、経産回数、妊娠時 BMI、喫煙、職種、飲酒、糖尿病の既往、受胎季節、地域のホワイトカラーワーカーの割合を調整した。

## ②社会的要因と母体年齢の早産・低出生体重児に与える影響の検討

最近海外で weathering hypothesis という、出産適齢期が人種や社会階層によって異なるという仮説が報告されている (Geronimus, Ethn Dis. 1992; Love et al., AJE 2010)。具体的には、貧困や差別に長期間曝露された集団（例、アメリカにおける黒人女性）は、時間と共に身体に Wear & Tear (疲労や綻び) を蓄積するので、早期 (10 代) に出産したほうが出産アウトカムが良いが、曝露を受けない集団は、もう少し後の年齢 (20 代後半～30 代前半) が良いというものである。この仮説を検証する為に、今回は、個人レベルの社会経済的指標として母親の職業を、地域レベルの社会経済的指標として地域のホワイトカラーの割合を

用い、母親の年齢と早産・低出生体重児の関連がこれら社会経済的指標によって効果修飾されるかを検討した。早産は在胎週数 37 週未満の児、低出生体重児は出生児体重 2500g 未満とした。検討する際に、母親の喫煙、経産回数を調整した。

## ③母体身長と低出生体重児の関連の検討

対象児を単胎の満期で出生した児に絞り、母体の身長 (131-151.9cm; 152-157.9cm; 158-160.9cm; 161-181cm) 別に、低出生体重児の割合を比較した。その後、最も身長が高い群をリファレンスとし、それぞれの群における低出生体重児出生のオッズ比を推定した。また身長 1cm 増加する際のオッズ比も推定した。解析においては、母体の年齢、妊娠時 BMI、母体の喫煙、母体の飲酒、母体の職種を調整した。また、同様に母体の身長カテゴリ別に NICU 入院のオッズ比も推定した。

また、21 世紀出生児縦断調査のデータを取得し、以下の仮説に関する解析も行った。

## ④出生児の身長とその後の健康状態の関連

出生時の体重とその後の健康・発達との関連は研究が進んでおり、多くの知見が集積されているが、出生時の身長とその後の健康との関連はあまり明らかになっていない。その為、満期単胎児に絞り、生まれたときの身長とその後の疾病罹患 (入院歴で評価) との関連を検討した。身長だけをモデルに投入した場合、体重だけをモデルに投入した場合、更に、身長、体重に加え、性別、週数、母親の年齢、母親の教育歴、母親の喫煙歴を同時に投入したモデルを作

成し、関連を検討した。

#### ⑤出生時の週数とその後の疾病・発達の関連

近年、早産児が全世界的に増加しており、特に moderately preterm と呼ばれる 32～36 週の満期に近い早産の割合が日本および諸外国で増えている。これまで満期に近い早産児は、健康及び発達に大きな影響がないと考えられておりあまり研究はされていなかった。その為、出生時週数と 2 歳半までの入院、2 歳半および 5 歳半時点での発達との関連を評価した。解析の際は、新生児の要因（性別、単多胎の別）、家族の要因（母親の年齢、喫煙状態、両親の教育歴）を調整した。

#### ⑥母乳育児と肥満の関連

乳児期の母乳育児がその後の子どもの肥満を予防する可能性が示唆され、欧米諸国において多くの研究がなされてきたが、未だ明確な結論が出ていない。その為、乳児期の母乳育児が 7 歳時および 8 歳時の肥満状況にどのような影響を及ぼしているかを検討した。解析の際は、子どもの要因（性別、テレビ視聴時間、ゲーム時間）と母親の要因（教育歴、喫煙、就業状況）を調整した。

#### ⑦母乳育児と行動発達の関連

母乳育児がその後の子どもの認知機能の発達に好影響を与えるということは指摘されているが、行動発達とどのように関連するのかは明確な結論が出ていない。そこで、乳児期の母乳育児が 2 歳半および 5 歳半時点での行動発達とどのように関連している

かを検討した。解析の際は、子どもの要因（性別、体重、兄妹の有無、通園の有無）、両親の要因（母親の教育歴、母親の喫煙歴、母親の年齢、母親の勤務状況、両親の子育ての不安）を調整した。

### C. 研究結果

#### ①大気汚染と妊娠異常の関連の検討

年齢、経産回数、妊娠時 BMI、喫煙、職種、飲酒、糖尿病の既往、受胎季節、地域のホワイトカラーワーカーの割合を調整した上でも、道路近傍に居住することが妊娠中の妊娠高血圧の発症や前期破水のリスク上昇と関連していた（表 1）。実際、道路近傍 200m 以内に居住していない母体と比べ、200m 以内に居住している母体では、妊娠高血圧を発症するオッズ比が 1.3（95%信頼区間：1.0-1.7）であった。また、前期破水のオッズ比も 1.5（95%信頼区間：1.2-1.8）と上昇していた。

また、妊娠高血圧や前期破水が関連していると思われる早産児出生のオッズ比も 1.4（95%信頼区間：1.2-1.7）と上昇していた。

#### ②社会的要因と母体年齢の早産・低出生体重児に与える影響の検討

個人及び地域レベルの社会経済的要因が早産児や低出生体重児出生の割合と関連しており、より社会経済的指標の高い集団において、割合は低下していた。具体的には、母親の職業が無職などの場合、事務職などの場合、専門職などの場合には、早産児や低出生体重児の割合が、それぞれ 16.7%と 23.1%、15.6%と 23.1%、12.7%と 18.7%であった。また地域のホワイトカラーの割

合を3群に分け、早産児や低出生体重児出生の割合を見たところ、社会経済的指標が低い群より、19.0%と26.3%、15.8%と22.1%、14.2%と20.5%であった。しかしながら、年齢と社会経済的指標の交互作用は明らかでなく、上述の weathering hypothesis は支持されなかった。

### ③母体身長と低出生体重児の関連の検討

母体身長が最も高い群(161-181cm)をリファレンスとしたところ、母親の身長が低い程低出生体重児出生のオッズ比が高く、オッズ比はそれぞれ母親の身長が131-151.9cmの群で2.0(95%信頼区間:1.71-2.34)、152-157.9cmの群で1.33(95%信頼区間:1.13-1.57)、158-160.9cmの群で1.20(95%信頼区間:1.01-1.43)であった(表2)。モデルに身長を連続量として投入した場合、母体身長が1cm大きくなるのに対し、低出生体重児出生のオッズ比は0.95(95%信頼区間:0.94-0.96)であった。

また、母体身長と児のNICU入院も同様の傾向があり、母体身長が最も高い群(161-181cm)をリファレンスとしたところ、オッズ比はそれぞれ母親の身長が131-151.9cmの群で1.48(95%信頼区間:1.27-1.71)、152-157.9cmの群で1.20(95%信頼区間:1.04-1.39)、158-160.9cmの群で1.07(95%信頼区間:0.92-1.25)であった。

### ④出生児の身長とその後の健康状態の関連

満期単胎児に絞って、身長と6か月から2歳半の間の疾病罹患(入院歴で評価)との関連を評価したところ、出生時体重を調整した上でも、平均身長で生まれた児が最も入院のリスクが低く、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。例えば、身長・体重とともに性別、週数、母親の年齢、母親の教育歴、母親の喫煙歴を調整したところ、体重は6か月から18か月の入院と関連していなかったが、出生時身長は入院と関連していた。49cmをリファレンスとすると、30-48cmでリスク比は1.13(95%信頼区間:1.05-1.23)、50cmで1.12(95%信頼区間:1.03-1.21)、51-60cmで1.10(95%信頼区間:1.00-1.20)であった(表3)。

### ⑤出生時の週数とその後の疾病・発達の関連

Moderately pretermと呼ばれる32~36週の満期に近い早産児に着目して検討したところ、32週未満で生まれた子どもよりも入院のリスクは低かったものの、満期で生まれた子どもよりはリスクが高くなっていた(表4)。例えば、6か月から2歳半の入院に関しては、39-41週をリファレンスとすると、23-31週出生でオッズ比は3.6(95%信頼区間:2.3-5.4)、32-36週出生で1.4(95%信頼区間:1.1-1.8)、37-38週出生で1.2(95%信頼区間:1.0-1.3)となっていた。人口寄与危険度割合でも、32週未満の早産児より大きくなっていた。

### ⑥母乳育児と肥満の関連

乳児期の母乳育児と7歳時および8歳時の肥満状況との関連を検討したところ、生後6~7か月の時点で母乳育児のみで育った子どもは、粉ミルクだけで育った子どもに比べ、肥満になりにくかった(表5、7歳時点のオッズ比を示した)。粉ミルクだけで育った群をリファレンスとすると、完全

母乳群のオッズ比は 0.55 (95%信頼区間：0.39-0.78)であった。

#### ⑦母乳育児と行動発達の関連

乳児期の母乳育児と 2 歳半および 5 歳半時点での行動発達との関連を検討したところ、乳児期の母乳育児が行動発達に好影響を与えていた(表 6、2 歳半時点の結果を示した)。例えば、粉ミルク群をリファレンスとした所、二語文を言えないという結果のオッズ比は完全母乳群で 0.43 (95%信頼区間：0.34-0.55)となっていた。

#### D. 考察

今年度は、主に、聖隷浜松病院の産科データベース(1997 年～2012 年)を利用し、大気汚染と妊娠異常の関連、社会的要因と早産・低出生体重児の関連、母体の身長と低出生体重児の関連を検討した。

上述のように、大気汚染が早産や低出生体重児を引き起こすことは多くの研究で示されている。最近の研究では、大気汚染曝露が母体の子癩前症や前期破水を引き起こすという報告が出てきており、今回の結果はこれらを支持する結果となっている。但し、今回の対象者は総合周産期母子医療センターで出産を行った集団であり、一般人口と比べて、元々ハイリスクな集団である。また、道路からの距離が大気汚染を反映出来ているかという検証が必要である。

今回の、社会的要因と早産・低出生体重児の関連においては、地域レベル、また個人レベルでの社会経済的指標が出生アウトカムに影響を与えていた。しかしながら、海外で提唱されている weathering hypothesis とは逆に、早産も LBW も社会経

済的指標が低い地域では、年齢と共に率が下降する傾向があるのに対して、社会経済的指標が高い地域では年齢と共に上昇する傾向が見られた。今後、マルチレベル分析も用いたより詳細な検討を行う予定である。

母体身長と低出生体重児の関連の検討において、母体身長が低いことが低出生体重児の出生や NICU 入院を増加させていた。この結果は、日本では母体の栄養状態というよりも、遺伝的・生物学的な影響の現れと考えられる。母体の身長が低い方に対する出産前のケアや、その後の低出生体重児や NICU 入室への対策が必要になると思われる。

21 世紀出生児縦断調査のデータを利用した解析においても、様々な仮説を検証することが出来た。特に、最近早産児、中でも moderately preterm と言われる 32～36 週の早産児が世界的に増加している。今回の知見では、moderately preterm でも健康・発達に影響が見られており、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。

#### E. 結論

聖隷浜松病院の 16 年間に渡る周産期データベースを利用した解析を行った。大気汚染、地域レベル・個人レベルの社会経済的指標、母親の身長などが周産期アウトカム異常(妊娠異常、早産、低出生体重児)に関連していた。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

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

表 1. 大きな道路近傍居住と妊娠異常の関連：オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI)

道路からの距離	妊娠高血圧	常位胎盤早期剥離	前置胎盤	前期破水	切迫早産	早産
	OR (95%CI)					
>200m	1 (ref.)					
≤200m	1.3 (1.0-1.7)	1.1 (0.7-1.9)	1.0 (0.7-1.5)	1.5 (1.2-1.8)	1.1 (0.9-1.2)	1.4 (1.2-1.7)

\*オッズ比は、年齢、経産回数、妊娠時BMI、喫煙、職種、飲酒、糖尿病の既往、受胎季節、地域のホワイトカラーワーカーの割合を調整

表 2. 母親の身長と低出生体重児の関連

母親の身長 カテゴリで投入	低出生体重児
	OR (95%CI)
Q1 (131.00-151.99cm)	2.00 (1.71-2.34)
Q2 (152.00-157.99cm)	1.33 (1.13-1.57)
Q3 (158.00-160.99cm)	1.20 (1.01-1.43)
Q4 (161.00-181.00cm)	1 (ref.)
連続量で投入 (1 cm)	0.95 (0.94-0.96)

\* オッズ比は母体の年齢、妊娠時BMI、母体の喫煙、母体の飲酒、母体の職種を調整

表 3. 出生時身長・体重と入院 (6-18か月) の関連

	身長のみ投入	体重のみ投入	身長・体重とも投入*
	リスク比 (95%CI)	リスク比 (95%CI)	リスク比 (95%CI)
出生時身長			
30-48 cm	1.16 (1.08-1.25)		1.13 (1.05-1.23)
49 cm	1 (ref.)		1 (ref.)
50 cm	1.13 (1.04-1.22)		1.12 (1.03-1.21)
51-60 cm	1.11 (1.02-1.20)		1.10 (1.00-1.20)
出生時体重			
1270-2830 g		1.07 (1.00-1.16)	1.04 (0.96-1.13)
2831-3070 g		1.01 (0.94-1.09)	1.02 (0.94-1.10)
3071-3320 g		1 (ref.)	1 (ref.)
3321-5532 g		1.01 (0.94-1.09)	1.00 (0.92-1.08)

\*性別、週数、母親の年齢、母親の教育歴、母親の喫煙歴を調整

表4. 週数と入院の関連

	調整モデル* OR (95%CI)	人口寄与危険度割合 % (95%CI)
6か月から2歳半		
23-31週	3.6 (2.3-5.4)	1.4 (1.1-1.6)
32-36週	1.4 (1.1-1.8)	1.9 (0.7-2.8)
37-38週	1.2 (1.0-1.3)	4.6 (1.1-7.6)
39-41週	1 (ref.)	
2歳半から5歳半		
23-31週	4.4 (2.8-7.0)	1.7 (1.4-1.9)
32-36週	1.6 (1.2-2.2)	2.5 (1.2-3.4)
37-38週	1.0 (0.9-1.2)	0.5 (-3.9-4.3)
39-41週	1 (ref.)	

\*新生児の要因（性別、単多胎の別）、家族の要因（母親の年齢、喫煙状態、両親の教育歴）を調整

表5. 標準体重群と比べた7歳時点の肥満のオッズ比

	OR (95%CI)
乳児期の栄養	
粉ミルク群	1 (ref.)
混合群, 母乳期間	
1~2か月	0.67 (0.48-0.94)
3~5か月	0.56 (0.40-0.80)
6~7か月	0.70 (0.51-0.96)
完全母乳群 (6~7か月)	0.55 (0.39-0.78)

\*オッズ比は子どもの要因（性別、テレビ視聴時間、ゲーム時間）と母親の要因（教育歴、喫煙、就業状況）を調整

表6. 母乳育児と2歳半での行動発達の関連

	OR (95%CI)
階段を登れない	
粉ミルク群	1 (ref.)
混合群, 母乳期間	
1~2か月	0.69 (0.50-0.94)
3~5か月	0.64 (0.47-0.88)
6~7か月	0.49 (0.36-0.66)
完全母乳群 (6~7か月)	0.52 (0.38-0.72)
二語文を言えない	
粉ミルク群	1 (ref.)
混合群, 母乳期間	
1~2か月	0.74 (0.59-0.92)
3~5か月	0.71 (0.57-0.89)
6~7か月	0.50 (0.41-0.63)
完全母乳群 (6~7か月)	0.43 (0.34-0.55)
自分の名前を言えない	
粉ミルク群	1 (ref.)
混合群, 母乳期間	
1~2か月	0.83 (0.72-0.97)
3~5か月	0.85 (0.73-0.99)
6~7か月	0.66 (0.57-0.77)
完全母乳群 (6~7か月)	0.61 (0.53-0.71)
スプーンを使えない	
粉ミルク群	1 (ref.)
混合群, 母乳期間	
1~2か月	0.76 (0.54-1.08)
3~5か月	0.85 (0.60-1.19)
6~7か月	0.69 (0.50-0.96)
完全母乳群 (6~7か月)	0.58 (0.40-0.82)

\*オッズ比は、子どもの要因(性別、体重、兄妹の有無、通園の有無)、両親の要因(母親の教育歴、母親の喫煙歴、母親の年齢、母親の勤務状況、両親の子育ての不安)を調整

## 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

研究分担者 佐藤 昌司 (大分県立病院総合周産期母子医療センター)

### 研究要旨

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。

対象は、2003～2007年に両DBに参加した40施設のデータで、両DBともに匿名化処理がなされているため、コード対応表により各施設の低出生体重(VLBW)児を抽出し、対象例のMg使用の有無を二次調査した。その後に出産年、児性別、出産体重および分娩時妊娠週数の4項目をキー項目としてDB連結を行った。さらに、連結可能症例をMg使用群(Mg+群)と未使用群(Mg-群)に分け、3歳時予後項目の差異を検討した。

その結果、両DBの連結精度については、日産婦DBおよびNRN-DBの両DBに登録されたVLBW児は9,101例および7,413例で、キー項目が一致した最終マッチングデータは5,677例あり、日産婦DBとNRN-DB各々からみたマッチング率は69.0%および76.6%であった。脱落例の主たる理由はキー項目の入力ミスあるいはデータ欠損、多胎の識別不能などであった。Mg投与の児予後への影響については、マッチング例5,677例のうち、致死的形態異常、重篤な胎内感染、高度FGRなどを除外した結果、Mg+群、Mg-群は各々1,375例および2,254例であった。両群の妊娠週数、出生体重、Apgar score 1分値、5分値および臍帯動脈血pHはいずれも有意差を認めなかった。脳性麻痺、低DQ値(<70)、運動障害、てんかん、視力・聴力障害および予後良好例の頻度も両群間に有意差を認めなかった。

以上の成績から、①個人情報削除した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。

### A. 研究目的

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)の連結を試みることによって、①

異なる背景および目的で構築された日産婦DBおよびNRN-DBの両DBがどの程度の回収率で情報連結が可能か検証すること、②永続的なDB連結にあたっての問題点の抽出と解決方法、を

明らかにすること、さらに③連結された両DBを用いて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明らかにすること、を本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに精度に関する検討：

日産婦DBは2001年から、NRN-DBは厚生労働省研究班（研究代表者：藤村正哲・楠田聡）のもとで2003年から登録が開始されていることを踏まえ、両DBの2003年～2007年の5年間に集積された個票を連結することとした。5年間に両方のDBに参加している施設は40施設であった。両DBデータ連結に先立って次のような個票処理を行った。

#### ① 日産婦DB：

各施設からのデータは患者氏名が削除され、さらに施設名がコード化された連結可能匿名化処理がなされているため、コード対応表により上述の両DB参加対象40施設を抽出し、さらに各施設における1,500g以下の出産例を抽出した。次いで、日産婦DBには妊娠中の薬物投与に関する項目が無いいため、各施設に個票を送付して硫酸マグネシウム使用の有無について二次調査を行った。

#### ② NRN-DB：

各施設からのデータは患者氏名が削除され、施設名がコード化された出産体重1,500g以下の連結可能匿名化データからなる。データ項目はルーチン項目として母体年齢、妊娠・分娩回数、胎児数、母体基礎疾患の有無など12項目の母体基礎情報、分娩様式、胎位、ステロイド投与の有無などの6項目の分娩情報、出生体重、分娩時妊娠週数（週・日）を含めた57項目の新生

児情報、および退院時・1歳6か月予後・3歳時予後に関する49項目からなり、さらに詳細入力項目として1歳6か月および3歳時健診時所見の入力欄が設けられている。コード対応表により対象40施設における個票（ルーチン項目および詳細入力項目のデータセット）を抽出した。

①②の個票処理の後、患者氏名以外の項目で両DBの項目に含まれ、偶然の一致の可能性が低く、かつ患者識別情報の可能性が高い項目として出生（出産）年、児の性別、出産体重および分娩時妊娠週数（週数のみ）の4項目を連結キー項目として選択し、NRN-DBをCSVファイル化し、さらにファイルメーカー形式に変換したファイルと日産婦DBとの連結（一次マッチング）を行った。さらに、偶然のミスマッチを識別するため、4項目に施設名と母体分娩時年齢を加えた二次マッチング作業を行い、データ一致率および不一致の理由を検討した。

### 2. 母体への硫酸マグネシウム (Mg) 投与の極低出生体重 (VLBW) 児予後への影響に関する検討：

硫酸マグネシウムは子癇予防および切迫早産治療薬であり、児の予後に関して妊娠期間の延長あるいは直接的な脳庇護作用を介した児の長期予後改善が報告されている一方で、胎児期の暴露による骨形成異常といった有害事象のリスクも指摘されていることから、母体情報と児のフォローアップ情報のリンケージによる研究モデルと位置づけた。1. の処理によって連結可能であったデータのうち、母体へのMg投与の有無が判明した症例を母体Mg使用群 (Mg+群) および未使用群 (Mg-群) の2つの群に分け、両群の3歳時健診時の予後項目（脳性麻痺、低DQ値 (DQ<70)、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害および予後良好例) の差異を

検討した。統計学的検討にはt検定、 $\chi^2$ 検定を用い、5%未満の有意水準をもって有意差ありとした。

## C. 研究結果

### 1. 日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに精度に関する検討：

2003-2007年の間に対象40施設から日産婦DBに登録されたVLBW児は9,101例であった。このなかでNRN-DBに登録されない死産例が876例あり、DB連結対象となり得る症例数は8,225例(9,101-876)であった。一方、5年間に対象施設からNRN-DBに登録されたVLBW児は7,413例であった。これらの症例のなかで連結キー項目とした4項目が一致したデータは5,825例あり、日産婦DBとNRN-DB双方からみた一次マッチング率は各々70.8% (5,825/8,225)、78.6% (5,825/7,413)であった。日産婦DBからみた脱落例2,400例(8,225-5,825)の理由は、いずれかのDBに途中参加、脱退、未提出年あり、などによるデータ欠損1,103例、マッチング項目の入力ミスあるいはデータ欠損720例、その他577例であった。

一方、二次マッチング作業によって5,825例中148例がミスマッチとなり、最終的なマッチ症例数は5,677例(5,825-148)であった。ミスマッチ148例の理由は、日産婦DBの母体年齢が不明(入力値'-99')または空欄、あるいは両DBの母体年齢不一致であった。その結果、日産婦DBとNRN-DB双方からみた最終マッチング率は各々69.0% (5,677/8,225)、76.6% (5,677/7,413)であった(図1)。

### 2. 母体への硫酸マグネシウム(Mg)投与の低出生体重(VLBW)児予後への影響に関する検討：

最終マッチング症例5,677例のうち、Mg使用

の有無が不明、重篤な先天異常、双胎間輸血症候群、明らかな胎内感染、高度FGR (<3%ile)を除外した結果、Mg+群、Mg-群は各々1,375例および2,254例であった。妊娠週数、出生体重、Apgar score 1分値、5分値および臍帯動脈血pHはMg+群で $27.7 \pm 2.6$  (週)、 $1,050 \pm 280$  (g)、 $5.5 \pm 2.3$  (点)、 $7.4 \pm 1.8$  (点) および $7.319 \pm 0.084$ 、Mg-群では $27.9 \pm 2.5$  (週)、 $1,083 \pm 274$  (g)、 $5.5 \pm 2.3$  (点)、 $7.4 \pm 1.7$  (点) および $7.306 \pm 0.101$ であり、いずれも有意差を認めなかった。3歳時に検査がなされていた症例のうち、脳性麻痺、低DQ値(DQ<70)、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害および予後良好例はMg+群で各々53 (12%)、41 (15%)、55 (13%)、11 (2.6%)、59 (14%)、8 (2%) および166例 (72%)、Mg-群で117 (12%)、66 (12%)、102 (11%)、16 (1.7%)、106 (11%)、19 (2%) および365例 (74%)で、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

## D. 考察

今回の検討を試みた背景には、日産婦DBの拡充によって本邦における全出産例の10%前後が登録される状況となり、本DBが母体・新生児の周産期情報を包含する詳細DBとして認識される規模になってきたこと、一方で新生児期以降の児の発達に関する情報は本DBにはほぼ皆無であり、産科医療の妥当性を研究する視点からは新生児科・小児科側のフォローアップ情報とのリンケージを図ることが喫緊の課題と考えられることがある。新生児科・小児科側における出生直後からの児のフォローアップデータベースとしては現在、1,500g以下の出生児を対象とした新生児臨床研究ネットワーク(NRN)が本邦最大のDB情報を有しているものの、当然のことながら日産婦DBとNRN-DB双方の対象施設、登録対象例あるいは入力・集計形式

は異なっている。このような現状を鑑みたくうえで、各データベースの独自性と継続性を維持しつつ、産科側DB—新生児科側DBの効率的かつ合目的な連結が可能か否かを明らかにし、将来的な日産婦DBの発展的応用を目指すためのパイロット的事業として本研究を行った。

DB連結にあたって、まず制限となるのが個人情報保護に基づく患者識別情報の制限である。幸いなことに、疫学研究DBでは患者氏名等の直接的な個人情報は削除されるものの、今回の両DBへの登録参加施設においては連結可能匿名化処理がなされており、さらに分娩時妊娠週数、出産（出生）体重、児性別などの基本的な周産期情報は保持されている。このことを利用して、本研究においては両DB上で共有され、かつ偶然の一致の可能性が低く患者識別に適した出生（出産）年、児の性別、出産体重および分娩時妊娠週数（週数のみ）の4項目をDB連結に用いるキー項目として選択した。さらに、データ形式に関しては日産婦DBがファイルメーカー、NRN-DBがAccessソフトを用いているため、両者はCSVファイルを介して変換可能であり、今回の作業でデータ連結プログラム上あるいは手技上の問題はほとんど無かった。双方のDBともに専用プログラムではなく市販のソフトウェアを基に作成していたこともデータ連結が容易であった一因である。

今回の検討では、日産婦DBとNRN-DB双方からみた一次マッチング率は各々70.8%および78.6%であり、マッチングされなかった症例の大半は連結項目のデータ欠損または原データの入力ミスであった。個人情報項目の制限されたDB連結作業において最も危惧されることは、マッチング項目内容の偶然の一致によって異なる患者を関連付けてしまうリスクである。この危険性を評価するため、本研究では施設名および母体分娩時年齢に関して一次マッチング

症例における両DB情報の一致性を検討した。その結果、この二次マッチング作業によってミスマッチと判断された148例は、いずれも母体年齢の入力欠損または誤入力と考えられた。以上から、今回選択した4つの連結キー項目は氏名などの個人特定項目の消去された周産期・新生児データベース間の関連付けにあたってミスマッチリスクの低い手法になり得ると考えられる。一方で、当然のことながらデータ連結の可否を左右する最も重要な点は‘正確な情報入力’であることも、改めて今回の結果から認識させられた。

DB連結によって調査可能となり得る具体的な課題として、母体への硫酸マグネシウム投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連を検討した。硫酸マグネシウムは子癇予防および切迫早産治療薬として使用頻度が高いこと、また近年では児への短期・長期予後との関連に関して、妊娠期間の延長あるいは直接的な脳庇護作用を介した児の長期予後改善の可能性が報告されている一方で、胎児期の暴露による児の骨形成異常といった有害事象のリスクも指摘されており、妊娠中の母体情報と児のフォローアップ情報の双方を捉えることによって本薬剤の児予後に対する影響が明らかとなることが期待されたためである。

今回の検討では、硫酸マグネシウム使用の有無が不明、あるいは重篤な先天異常、高度FGRなどのデータ欠損あるいは児の予後に大きく影響する他の因子を除外した症例を抽出した結果、硫酸マグネシウム使用例、非使用例は各々1,375例および2,254例であった。両群における分娩時妊娠週数、出生体重、Apgar score 1分値、5分値および臍帯動脈血pHはいずれも有意差を認めず、さらに3歳時健診の時点における脳性麻痺、低DQ値（DQ<70）、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害の頻度、ならびに神

経学的異常を認めない症例（予後良好例）の頻度のいずれも統計学的有意差は認められなかった。今回の成績は両群のmatched control研究ではないものの、分娩時妊娠週数、出生体重等の両群の出産時プロフィールには有意差が認められなかったことから、少なくとも硫酸マグネシウム使用の有無は出産時プロフィールに影響を及ぼしていないことを示している。さらに、硫酸マグネシウムの使用は明らかな脳性麻痺の発症、知能発達あるいは他の神経学的異常の罹病率を変動させる大きな影響は認められないことを示していると解釈される。しかしながら、とくに後者の結果と解釈については、NRN-DBにおいて各発達指標の評価項目に入力されていた症例数が少ないために第二種過誤の可能性が否定できない。この点に関しては、NRN-DBの個票入力内容の再確認を行うとともに、今回のデータセットからさらに両群間で出産時プロフィールの一致したcase-control症例を抽出して再検討する必要がある。

以上、周産期データのリンケージに関して、個人情報が消去されたデータに対してキー項目を一致させる手法により、データマッチングの確度と精度の検討を試みた。個人情報以外に設定した4項目のみ、およびこれらの項目に施設名と母体分娩時年齢を加味した場合に、両者によるデータ齟齬（データ脱落）の程度は軽微であり、周産期領域におけるデータマッチングの基本項目については本研究で試みた項目で概ね十分と考える。しかしながら、あくまでも偶然のデータマッチングを回避する視点からは本研究におけるマッチングの妥当性をより細部にわたって検証する必要があり、このチェックは未実施である。すなわち、とくに多胎妊娠における両児のマッチングミス、あるいは母体年齢の誤入力に起因して同一症例にもかかわらず mismatching と判定された事象など、

マッチングの過程で留意すべき、あるいは誤った結果を生じる要因が存在することがわかった。次年度に向けて、これらの誤動作要因を取り除くためのキー項目の設定、および精度を保証するための統計学的処理法などについて検討していきたいと考える。

## E. 結論

日産婦 DB と新生児側 DB の連結を試み、両 DB の連結可否とその精度、および連結された DB を用いた新生児予後因子抽出の可否を検討した。その結果、個人情報削除した 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（70-80%）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が明らかとなった。一方で、データ数の増加には参加施設の勧誘と登録継続が必須であること、さらに mismatch 回避のためには正確な入力および一部の特殊症例に対するチェックが必要であることも明らかとなった。連結 DB セットを用いて、母体への硫酸マグネシウム投与と児の3歳時予後への影響を検討した結果、少なくとも極低出生体重児を対象とした検討では母体への硫酸マグネシウム投与による児への明らかな影響を見出すことはできなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

## 2. 学会発表

[1] 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.

[2] 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MgSO<sub>4</sub>投与と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.

[3] 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.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし