

201410007A

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
(成育疾患克服等総合研究事業)

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26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27(2015)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
(成育疾患克服等総合研究事業)

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26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27(2015)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. 身体発育値の作成手法と出生体重の減少要因に関する検討 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とデータベースの拡充＞	
2. 妊娠中における母親のカフェイン摂取と出生時アウトカム：大阪母子保健研究 大久保公美、三宅吉博、田中景子、佐々木敏	……p. 29
3. 周産期・出生後データベースを利用した妊娠中や出生後の児の環境とその後の 児の健康・発達に関する研究 頼藤貴志	……p. 38
4. 日本産科婦人科学会周産期登録データベースの改変 ーフォローアップ研究原資としての活用を見据えてー 佐藤昌司、松田義雄、中井章人	……p. 45
5. 既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討 栗山進一	……p. 52
＜妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理＞	
6. わが国の母子コホート研究における調査内容とタイミングに関する検討 (ワーキンググループ) 吉田穂波、栗山進一、佐藤昌司、瀧本秀美、土屋賢治、堀川玲子、 三宅吉博、頼藤貴志、横山徹爾、目時弘仁	……p. 60
7. 新規疫学研究における追跡方法の検討 土屋賢治	……p. 73

8. 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
堀川玲子、山本晶子、内木康博、高橋千恵、内田登 ……p. 78

9. 出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発
横山徹爾、加藤則子、栗山進一、佐々木敏、佐藤昌司、瀧本秀美、
土屋賢治、堀川玲子、三宅吉博、宮坂尚幸、吉田穂波、頼藤貴志、
磯島豪、石黒真美、峯岸直子、目時弘仁、大久保公美、松田義雄、
中井章人、NAY CHI HTUN、田中景子、佐藤憲子
……p. 85

<予備的研究の実施>

10. 追跡率向上のための手法を活用した新規母子コホート研究の開始
宮坂尚幸、佐藤憲子 ……p. 92

11. 適正出生体重のための栄養・食生活介入研究
瀧本秀美、田尻下怜子、久保田俊郎、金子均、仁平光彦、猿倉薫子、
角倉知子、鈴木洋子 ……p. 102

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……p. 115

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、【4】その手法を組み入れて妊婦及び乳幼児コホート研究を予備検討（試行）することで、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。今年度の研究成果は以下の通りである。

【1】公的調査の解析

乳幼児身体発育調査データの再解析を行い、この 20 年間の間に妊娠 37, 38 週を中心とした帝王切開分娩が急増し、1994→2000 年、2004→2010 年では妊娠週数の短縮が出生体重減少の大きな要因である事が分かった。2004→2010 年では、妊娠期間の短縮が出生体重を小さくし、妊娠中の体重増加が出生体重を大きくする方に大きく働いていた。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た。

【2】コホート研究の解析

研究分担者が実施・関与するコホート研究のデータを用いて、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。出生体重の減少に関与するいくつかの要因が示され、自然推移のみでなく多胎、不妊治療等を含めた人為的要因も関与していることがわかった。

【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作成を行った。追跡手法の整理については、研究分担者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た。標準的な質問票データベース開発については、PhenX toolkit に含まれる質問票から、母子コホート研究で使用可能な質問を選択し、時期、対象者別に分類し、さらに日本の制度や習慣等に合わせて項目の追加・修正を行った。【3】の 3 年間の研究成果は、医学研究者が広く活用できるマニュアル『これから始める出生前コホート研究』に集約して公表した。

【4】予備的研究の試行

上記【3】で整理した手法を適用し、妊娠中の母胎環境が胎児および乳幼児の発育、発達に及ぼす影響等を、母児のエピゲノム変化を含めて検討することを目的として東京医科歯科大学病院での新規母子コホート研究を計画し、倫理委員会の承認を得た。間もなくリクルートを開始する。

研究分担者

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
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
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
土屋 賢治 浜松医科大学子ども
の発達研究センター
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
三宅 吉博 愛媛大学大学院医学系研究科
公衆衛生・健康医学講座
宮坂 尚幸 東京医科歯科大学大学院
小児・周産期地域医療学講座
吉田 穂波 国立保健医療科学院生涯健康
研究部
頼藤 貴志 岡山大学大学院環境生命科学
研究科

研究協力者

磯島 豪 東京大学大学院医学系研究科
石黒 真美 東北大学東北メディカル・
メガバンク機構
峯岸 直子 東北大学東北メディカル・
メガバンク機構
目時 弘仁 東北大学東北メディカル・
メガバンク機構
大久保公美 国立保健医療科学院生涯健康
研究部
松田 義雄 国際医療福祉大学産婦人科
中井 章人 日本医科大学多摩永山病院
産婦人科
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 独立行政法人国立健康・栄養
研究所
角倉 知子 //
鈴木 洋子 //
NAY CHI HTUN //
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 //
田中 景子 愛媛大学大学院医学系研究科
統合医科学講座
佐藤 憲子 東京医科歯科大学難治疾患研
究所

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、【4】その手法を組み入れて妊婦及び乳幼児コホート研究を予備検討（試行）することで、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11名の研究分担者から構成される。研究の進め方は以下の通りである。【1】は人口動態統計・乳幼児身体発育調査のデータを用いて、近年の平均出生体重および低出生体重児の割合の変化とその要因について検討する。これらのデータの解析に詳しい加藤、吉田、瀧本、横山が中心となっていく。【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、出生体重およびその後の児の成長・発達と関連する要因についてそれぞれ分析を行う。【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、追跡率を上げるための工夫について整理する。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に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。今後他の研究者がコホート研究を実施する際の参考になるように、【3】の内容をまとめて、マニュアル「これから始める出生前コホート研究」を作成して公表する。

【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し、前述【3】を踏まえて研究計画を立て、試行する。

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）身体発育値の作成手法と出生体重の減少要因に関する検討（加藤、他）

近年のわが国における出生体重の推移の要因を明らかにするために、平成2、12、22年(1990, 2000, 2010年)乳幼児身体発育調査データを解析した。病院調査からは、この20年間の間に、妊娠37、38週を中心とした帝王切開分娩が急増していることが分かり、産科医療技術の進歩普及の影響が示唆された。一般調査からは、1984→1990年、1994→2000年、2004→2010年における出生体重の変化に関連する要因を共分散分析等で検討し、1994→2000年、2004→2010年では、妊娠週数の短縮が出生体重減少の大きな要因であるものの、妊娠中の体重増加がこの時期には調査されていないため調査対象項目のみでは説明がつかず、2004→2010年では、共変量による調整によって体重変化量は大きく変わらなかったが、妊娠中の体重増加が出生体重を小さくし、妊娠中の体重増加が出生体重を大きくする方に大きく働いていることが分かった。

【2】コホート研究の解析とデータベースの拡充

(1) 妊娠中における母親のカフェイン摂取と出生時アウトカム：大阪母子保健研究（大久保、三宅、他）

母親のカフェイン摂取と出生時アウトカムとの関連について、まだ統一した見解が得られておらず、カフェインの摂取源となる食品が欧米諸国と異なる日本では、これらの関連について検討されていない。そこで本研究では、大阪母子保健研究の既存データを活用し、妊娠中における母親のカフェインならびにカフェインを多く含む飲料の摂取状況と出生時アウトカムとの関連を調べた。本研究の解析対象者は、単胎児を出産した母親とその児の 858 組である。妊娠中の母親のカフェインおよびカフェインを多く含む飲料の摂取状況は、自記式食事歴法質問票を用いて評価した。出生時体重 2500g 未満を Low birthweight (LBW)、出生時 37 週未満を preterm birth (PTB) と定義した。また 2010 年の板橋らによる在胎期間別出生時体格標準値に従い、性別、初産経産別、在胎週別に出生体重が 10 パーセントイル未満を small-for-gestational-age (SGA) と定義した。これら 3 つの変数を本研究における出生時アウトカムとした。

カフェイン摂取へ寄与の高い食品は、日本茶・中国茶 (73.5%)、コーヒー (14.3%)、紅茶 (6.6%)、そして清涼飲料水 (3.5%) であった。影響を及ぼすと考えられる種々の交絡要因で調整したところ、妊娠中の母親のカフェイン摂取量は、PTB と有意な正の関連を示した [100 mg カフェイン摂取増に対し、補正オッズ比は 1.30 (95% CI : 1.05, 1.61)、傾向性の P 値は 0.027]。この正の関連は、30 歳以上の女性で顕著であった (交互作用 P 値は 0.02)。一方、妊娠中の母親のカフェイン摂取量と LBW および

SGA との関連は認められなかった。また、妊娠中の母親の日本茶・中国茶摂取と PTB との間にも有意な正の関連が認められた [コップ 1 杯増に対し、補正オッズ比は 1.16 (95% CI : 1.01, 1.32)、傾向性の P 値は 0.030]。なお、カフェインを多く含む他の飲料と出生時アウトカムとの間に関連はみられなかった。

本研究から、妊娠中における、主に日本茶・緑茶から由来する、カフェインの高摂取は、特に 30 歳以上の女性において PTB のリスク上昇と関連していることが示唆された。

(2) 周産期・出生後データベースを利用した妊娠中や出生後の児の環境とその後の児の健康・発達に関する研究（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のうち、1997 年から 2010 年までの間に出生した妊娠 37 週以降の単胎児を対象として、妊娠中の両親の喫煙と出生児のアウトカムの関連を検討した。両親の喫煙に関しては、妊娠約 10 週時点で問診によって聴取された。その結果、両親の喫煙は相互に出生児のアウトカム（体重、身長、頭囲）と負に関連していた。両親とも喫煙している場合には影響が大きくなることもあり、特に低身長で影響が顕著であった。

また、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用いて、母乳栄養と喘息による入院、睡眠と行動発達の関連、妊娠中の大気汚染と出生児の満期低出生体重児との関連の解析を行った。その結果、母乳栄養では喘息による入院が少なく、睡眠習慣がよくないことは学童期の行動発達がよくないことと関連し、妊娠中の大気

汚染曝露は満期低出生体重児が多いことと関連していた。

（3）日本産科婦人科学会周産期登録データベースの改変－フォローアップ研究原資としての活用を見据えて－（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）の拡充および出生児フォローアップ研究としての活用を見据え、同データベースの改変を行った。2001年以降に使用されている日産婦 DB の入力項目に関して、疫学的研究ソースの視点から追加項目ならびに入力形式の変更をアンケート調査し、改変 DB を作成した。その結果、DB の入力項目は2012年以前の121項目から230項目とほぼ倍増した。2012年以前のDB と比較した主な改変点は、不妊治療の選択肢の細分化、既往妊娠分娩歴、喫煙・飲酒歴、陣痛誘発・促進、産科合併症の疾患名、胎児付属物所見、感染症、母体使用薬物および胎児心拍数陣痛図所見について、詳細入力項目が設けられた点である。本DB は本邦で唯一の全出産例を対象としたDB であり、今後、児の長期予後等の背景因子を検討する視点から改変DB を活用し、さらに児のフォローアップデータとのリンケージ等を行うことによって、母体－児の双方の情報を統合した疫学的検討が可能となることが期待される。

（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）

エコチル調査宮城ユニットセンターでは9,217名の妊婦の参加があり、追加調査には3,795名が参加している。本研究では、グリコアルブミンの分析を行いえた2,384人について、妊娠初期から中期ならびに中期から後期のグリコアルブミン値と妊娠中

の各種指標や乳児の体格との関連について検討を行った。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、採血検体保管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を継続して確認した。今後も生後12か月ならびに18か月、24か月の追跡を行い、データベースを拡充する。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

（1）「これから始める出生前コホート研究」の作成（全員）

今後のわが国の母子コホート研究の推進のために役立てられるように、コホート研究の概念や基礎知識、生体試料を用いた研究の意義、追跡率を高める工夫点、研究の基本デザインの設計方法、および質問票データベース等を系統的に整理して、マニュアル「これから始める出生前コホート研究」として取りまとめ、冊子および電子データとしてインターネット上に公開し、研究者が自由に利用できるようにした。

(<http://www.niph.go.jp/soshiki/07shougai/birthcohort>)

以下、（2）～（6）を含めてテーマ【3】の3年間の研究成果は全てこのマニュアルに集約した。

（2）わが国の母子コホート研究における調査内容とタイミングに関する検討（ワーキンググループ）

国内の母子コホート研究ではどのようなタイミングでどのような調査をしているのかを明らかにすることで、これまでの知見や工夫を共有することを目的に、研究班の

研究分担者が実施している母子コホート研究の調査内容とタイミングを整理した。項目は、欧米における母子コホート研究の一覧である Birthcohort.net の内容と統一した。曝露要因と結果変数をはじめ、研究フィールドや背景、条件等の要因を考慮しながら最大限の研究結果を引き出す工夫が随所にみられた。すべて妊娠中から調査を開始しており、胎内環境を曝露要因として利用できるが、追跡期間は出産直後から 18 歳まで幅がみられた。

(3) 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において追跡不能、すなわち「脱落」が生じる背景を分析した。同出生コホート (N=1042) が 2 年間の追跡を行う間に生じた「脱落」は 84 例 (8%) であり、低く抑えられていた。また「脱落」の大多数は出生後半年以内に生じていた。先行出生コホート研究に取り入れられていた工夫(「情報収集の方法」「スタッフ」「信頼」「楽しさ」「フィードバック」「インセンティブ」など)が我が国の出生コホート運営においても有用である可能性が示唆された。一方「脱落」の背景には家庭の低収入・両親の低教育歴など low socioeconomic status が色濃く認められた。このような「脱落」しやすい母子を心理的・社会的にサポートしながら追跡することの必要性が示唆された。

(4) 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)

国立成育医療研究センターにおいて、胎生期及び生後の成長に関与する因子を明らかにすることを目的とし、当センター内妊

婦とその児／父親を対象として、出生前コホートおよび早産・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ている。本研究では、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。

本出生前父母子コホート研究において、54.5%の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究再同意率 87.6%、2014 組の父母子が追跡調査の対象となった。1 歳時の健診参加率は 67.9%であったが、質問紙のみの参加も含めると 75%の追跡率となった。コホート研究参加中止理由として、里帰り分娩と転居が最も多かったが、煩雑な質問紙や心理面に関する質問紙のために参加中止やクレームを訴えるものがあり、個々の研究の特性と、コホート研究全体としての参加追跡率向上のバランスが必要であると思われた。

追跡率向上には様々な方策があるが、やはりコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献しているという意識を保つことが最も重要で、参加者のモチベーションを高める鍵となり、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

(5) 出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発 (全員)

出生前コホート研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、出生前コホート研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。出生前コホート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 Toolkit: 英語版) のうち出生前コホート研

究で必要な項目を研究班として抽出して翻訳し、さらに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、日本語版があるものは差し替え、不足項目を追加したうえで、調査対象者の分類等を加えて完成させた。

【4】予備的研究の試行

(1) 追跡率向上のための手法を活用した新規母子コホート研究の開始(宮坂、他)

本研究班ワーキンググループで検討された、母子コホート研究追跡調査率向上のための手法を適用しながら、東京医科歯科大学附属病院をフィールドとして新規母子コホート研究の計画を立案した。本研究は母体環境因子および胎児・新生児エピゲノム変化と、その後の乳児発育・発達を評価するコホート研究であり、退院後も定期的に研究参加者と接触することで、追跡率が向上するよう計画を立てた。医学部倫理委員会、難治疾患研究所での承認が得られ、間もなくリクルート開始予定である。

(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、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して介入研究も実施した。健康な妊婦に対し、妊娠20週頃から出産まで、産科外来を中心に個別的な栄養・食生活介入を実施したところ、低出生体重児出産リスクの高い「やせ」妊婦の多い集団では、妊娠期間中の介入だけでは出生体重増加や低出生体重児減少などのリスク低減が困難であることが示された。ただし、本介入によって極端な体重増加量の増大や帝王切開率の上昇などもまた

みられなかった。

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】予備的研究の試行、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。

今年度は1990, 2000, 2010年の3回分の乳幼児身体発育調査データを用いて妊娠期間分布の変化を調べた。年次を追って、37, 38週における分布の山が急増していることが分かり、帝王切開を行う上での産科的判断と密接な関係を示唆し、医療技術進歩との強い関連がうかがえた。出生年が1984年から2000年までは、出生体重減少の年次推移が急速であることと、その期間のデータには妊娠中の体重増加などの項目がない中で、調査された項目では、その年次変化のごく一部しか説明されない事が分かった。2006年から2010年までは、出生体重のきわめてわずかな増加が見られた。諸因子で調整しても増加幅は調整前と大きな変化は

なかったが、因子の中では、妊娠期間が短くなったことが出生体重を小さくする方に大きく働き、妊娠中の体重増加が大きくなったことが、出生体重を大きくする方に大きく働いていることが分かった。妊娠中の体重増加など重要な情報が、2000年以前の調査では分からないのが残念である。2006年から2010年にかけてのわずかな出生体重増加に対し、妊娠中の体重増加量が大きくなっていることが寄与していることが明らかになり、ちょうど時期を一致して2006年に妊娠中の適正体重増加量の指針がガイドラインの効果が示されているが、その効果が現れていると言うには、更に検討を加える必要があると言える。

【2】コホート研究の解析とデータベースの拡充

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、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、エコチル宮城ユニット、日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、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の分析およびデータベースの拡充について検討した。

九州・沖縄母子保健研究では、本邦で初めて妊娠中における母親のカフェインおよび日本茶・中国茶の高摂取がPTBのリスク上昇に関与していることが示唆された。この結果は最近のメタアナリシスの知見と一致しなかったが、民族、考慮した交絡要因、使用した食事調査法、そして何よりもカフ

エインの由来食品の違いに由来するものかもしれない。

聖隷浜松病院の周産期データベースの解析により、母体喫煙が、既に知られている低出生体重児の増加だけでなく、出生児の身長や頭囲にも影響を与えること、またそのような影響が、両親ともに喫煙する場合、更に強くなることが示唆された。21世紀出生児縦断調査のデータを利用した解析により、母乳が喘息による入院を減少させている可能性を示したが、母体のアレルギー歴と6-7か月以降の母乳栄養の有無の検討できなかったことや、乳幼児において喘息を診断することの難しさなどが今後の課題として考えられる。また、幼児期の睡眠が学童期の行動異常を予測している可能性が示唆されたが、今後、幼児期の睡眠習慣の改善が、実際その後の行動発達に良い影響を与えるかの検証が必要になると思われる。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、これらの知見を支持する結果も得られた。

日産婦DBは2012年現在までに計910,885データが登録されており、会員による学会発表および論文執筆目的で数多く活用されている。しかしながら、本DBを用いた疫学的研究から見ても、従来のDB入力項目のみでは諸種の事象に対する交絡因子の抽出には限界がみられ、DBの改変が喫煙の課題となっていた。今回の改変によって、より詳細な疫学的研究原資としての意義は高まるものと考えられる。

エコチル調査の宮城県での参加者の代表性について検討したところ、基礎特性は先行研究の結果とほぼ同等であり、また、調査自体への同意率も高く、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。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

テーマ【3】の研究成果は全てマニュアル「これから始める出生前コホート研究」としてまとめた。このマニュアルには、疫学研究の経験が少ない研究者でも、今後コホート研究に取り組むことができるように配慮して、コホート研究の概念や疫学に関する基礎知識、研究の基本デザインの設計の例を示した。また、コホート研究で非常に重要な追跡率を高める工夫点を整理し、今後行われる研究での比較性が高まるように標準的な質問票データベースを作成し、自由に利用できるようにした。本マニュアルは今後のわが国の母子保健分野のコホート研究の推進に役立つと期待される。

【4】予備的研究の試行

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、上記【3】で整理した手法を適用して調査研究計画を立て、実際に追跡を行うという、一連のプロセスの確認が主目的である。東京医科歯科大学病院をフィールドとした新規母子コホート研究では、リクルート時の研究参加同意率を高めるために、研究目的および研究の流れについてのわかりやすい説明を工夫すること、追跡率向上のために、丁寧な説明と育児に関するニュースレターおよびリマインダーを郵送すること等、【3】で検討した事項を踏まえた研究計画を立てた。計画作成に時間をかけたことと、検体や情報収集回数が多く研究全体の流れが複雑であること等のため、倫理審査委員会で承認を得るのに長時間を要し、これから対象者のリクルートを開始する段階にまでしか至らなかった。

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、今年度は以下の研究を進めた。【1】平成2, 12, 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、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、また、データベースの拡充について検討した。【3】今後の母子保健分野のコホート研究の推進のためのマニュアル「これから始める出生前コホート研究」を完成させ公表した。【4】予備的追跡研究の研究計画を完成させ倫理審査委員会の承認を得た。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤則子. 子どもの発育・発達と食について. 特集 子どもと食 2014. 小児科臨床. 日本小児医事出版社 ;2014(67)12: p 21-27(2301-2307).
- 2) 加藤則子, 瀧本秀美, 吉田穂波, 横山徹爾. 成長曲線の作り方. チャイルドヘルス. 2015;18(1):6-9.
- 3) Okubo H, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study. Nutr Res. 2015 (in press)
- 4) Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi. Residential Proximity to Major Roads and Obstetrical Complications. Science of the

- Total Environment 2015; 508: 188-192
- 5) Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Hiroyuki Doi. Outdoor Air Pollution and Term Low Birth Weight in Japan. *Environment International* 2015; 74: 106-111
 - 6) Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Tsuguhiko Kato, Yoshitada Yamauchi, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Hospitalization for Asthma in Early Childhood: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *Public Health Nutrition* (published online)
 - 7) Katsuhiko Kobayashi, Takashi Yorifuji, Michiyo Yamakawa, Akiko Tokinobu, Makio Oka, Sachiko Inoue, Harumi Yoshinaga, Hiroyuki Doi. Poor toddler-age sleep schedules predict school-age behavioral disorders in a longitudinal survey. *Brain Dev.* (published online)
 - 8) Morikawa M, Yamada T, Cho K, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Prospective risk of abruption placentae. *JOGR*, 40:369-374,2014.
 - 9) Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Do uterotonic drugs increase risk of abruption placentae and eclampsia? *Arch.Gynecol. Obstet.*, 289:987-991,2014.
 - 10) Terada M, Matsuda Y, Ogawa M, Matsui H, Satoh S: Effects of maternal factors on birth weight in Japan. *J.Preg.*, 2013:172395 doi 10, 2014.
 - 11) Matsuda Y, Umezaki H, Ogawa M, Ohwada M, Satoh S, Nakai A: Umbilical arterial pH in patients with cerebral palsy. *Early Hum.Dev.*, 90:131-135, 2014.
 - 12) 吉田穂波、加藤則子、横山徹爾. 我が国の母子コホートにおける近年の状況、及び母子保健研究から今後への展望. *保健医療科学*. 2014;63(1):32-38
 - 13) Asano R, Tsuchiya KJ, Takei N, Harada T, Kugizaki Y, Nakahara R, Nakayasu C, Okumura A, Suzuki Y, Takagai S, Mori N (2014) Broader autism phenotype as a risk factor for postpartum depression: Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. *Research in Autism Spectrum Disorders* 8 (12):1672-1678.
 - 14) Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl.* 2014; 20(3): 391-393
 - 15) Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Koji U, Mizuta K, Shinkai M, Takahito Y, Taguchi T, Inomata Y, Uemoto S, Tatsuo K, Kato S. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatric Transplantation* .2014; 18(1): 6-15
 - 16) Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clinical Endocrinology*. 2014; 80(5): 706-713
 - 17) 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; 81(4): 272-279
 - 18) Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014; 23(2): 53-58
 - 19) Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R. Four-Decade-Old Mummified Umbilical Tissue Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency.

- American Journal of Medecal Geneics partA. 2014; 2679-2681
- 20) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardenburg syndrome due to a sox10 mutation. *Endocrine*. 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]
- 21) Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarasi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2014; 102(4): 1130-1136
- 22) Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int*. 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]
- 23) Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, Horikawa R, Yamada M, Betterle C, Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T. Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clin Immunol*. 2015 Jan;156(1):36-42.
- 24) Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H, Shigeta T, Matsunami M, Kanazawa H, Fukuda A, Nakazawa A, Sato M, Ito S, Horikawa R, Yokoi T, Azuma N, Kasahara M. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: A winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr Transplant*. 2015 Feb;19(1):E1-6.
- 25) 堀川玲子: 性分化疾患診療ガイドライン 小児内科 46(7):864-872;2014
- 26) 堀川玲子: 低血糖・代謝異常を疑う子どもの観察と評価 小児看護ベストプラクティス フィジカルアセスメントと救急対応 (及川郁子監修 西海真理・伊藤龍子責任編集) 中山書店 (2014.2.28 pp86-87)
- 27) 堀川玲子: さまざまな症状や検査異常への対応と診断、治療 非典型的な外性器(外性器異常) ビギナーのための小児内分泌診療ガイド (有阪治編集) 中山書店 (2014.3.31 pp140-149)
- 28) 瀧本秀美、田尻下怜子.生活習慣病と母乳栄養.小児科臨床 2014;67:2449-2454
2. 学会発表
- 1) 加藤則子, 吉田穂波, 瀧本秀美, 横山徹爾. 2005年以降の我が国における出生体重減少鈍化の要因に関する研究. 第73回日本公衆衛生学会総会;2014.11.5-7;宇都宮. 日本公衆衛生雑誌. 2014(61)10.抄録集:220.
- 2) Kato N, Noguchi-Yoshida S, Yoshida H, Yokoyama T. Perinatal mortality risk for dizygotic twins remains consistent through artificial reproductive technology. 第25回日本疫学会学術総会. 名古屋. 2015.1
- 3) 加藤則子, 吉田(野口)都美, 吉田穂波, 横山徹爾. 異性双生児の周産期リスクは同性双生児より低いとその差は縮まっている. 第29回日本双生児研究学会学術集会. 金沢. 2015.1
- 4) 林昌子, 桑原慶充, 石川源, 関口敦子, 松田義雄, 佐藤昌司, 他: 日本産科婦人科学会の単一胚移植提唱が本邦の周産期医療に与えた影響. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京都
- 5) 佐藤昌司: 周産期における超音波画像診断. 第23回福岡母性衛生学会学術集会, 福岡市
- 6) 佐藤昌司: 産科と新生児のデータリンクージュによる分析の先行例について. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会, 浦安市
- 7) 佐藤昌司: 産科ガイドライン 2014 について

－2011 版からの変更点を中心に、平成 26 年度福岡県産婦人科医会臨時研修会、福岡市

- 8) 佐藤昌司:産科医療補償制度と学会・医会の取り組み－再発防止へ向けて、第9回医療の質・安全学会学術集会、千葉市
- 9) 田尻下怜子、瀧本秀美、松原舞、仁平光彦、金子均、久保田俊郎:非肥満妊婦に対する食生活指導の効果についての検討: 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会: 2014.4.18: 東京
- 10) 瀧本秀美:DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease): 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会: 2014.4.19: 東京
- 11) 田尻下怜子、瀧本秀美、松原舞、仁平光彦、金子均、久保田俊郎:やせ妊婦に対する食生活指導についての検討:第 38 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会: 2014.8.21: 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告書

身体発育値の作成手法と出生体重の減少要因に関する検討

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 (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

近年のわが国における出生体重の推移の要因を明らかにするために、平成2, 12, 22年(1990, 2000, 2010年)乳幼児身体発育調査データを活用した。病院調査からは、この20年間の間に、妊娠37, 38週を中心とした帝王切開分娩が急増していることが分かり、産科医療技術の進歩普及の影響が示唆された。一般調査からは、1984→1990年、1994→2000年、2004→2010年における出生体重の変化に関連する要因を共分散分析等で検討し、1994→2000年、2004→2010年では、妊娠週数の短縮が出生体重減少の大きな要因であるものの、妊娠中の体重増加がこの時期には調査されていないため調査対象項目のみでは説明がつかず、2004→2010年では、共変量による調整によって体重変化量は大きく変わらなかったが、妊娠中の体重増加が出生体重を小さくし、妊娠中の体重増加が出生体重を大きくする方に大きく働いていることが分かった。

A. 研究目的

わが国の平均出生体重は 1975 年から減少を続け、2005 年からは横ばいとなっている。この変化は、平成 18 年(2006 年)に妊娠中の適正体重増加のガイドラインが示されたことタイミングが一致している。これまで検討が続けられてきた要因に関してさらに明らかにするため、乳幼児身体発育調査一般調査及び病院調査データを用いて解析を行い、推移の要因を明らかにする。

B. 研究方法

平成 2,12,22 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推移に及ぼした影響を検討する。データの使用にあ

たっては厚生労働省からの許可を得て(雇児発 0612 番 1 号)、国立保健医療科学院において解析作業を行った。

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 6 年間となっている。これを活用して出生年次別に解析すれば推移に影響を及ぼす要因について解析を行うことができる。平成 2,12,22 年乳幼児身体発育調査一般調査データを用いて 21 年次にわたって出生体重変化の要因における分析を、重回帰分析、共分散分析を行って検討する。

C. 研究結果

平成 2,12,22 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、妊娠期間分布のなかで、37週と38週に限局して帝王切開例がどんどん大きくなっていることが分かった(図1, 2, 3)。

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い、1984→1990年、1994→2000年、2004→2010年における変化の要因をみた。解析対象例数を図4に示す。出生体重は平成2,12年調査対象出生年次では急速に減少していたが、平成22年調査対象出生年次ではあまり変化がなかった(図5)。出生体重推移が減少から不変に推移する折れ曲がり点を明らかにするために、二相回帰分析を行った。各年次を折れ曲がり点とした場合の残差平方和の年次別変化をみると、2000年~2005年で最も低い値を取っており、このあたりがブレイキングポイントであることが示唆された(図6)。各々の年をブレイキングポイントとして、その前後につきそれぞれ回帰直線を求め、観測データと回帰データの差の二乗の和が全体で(仮定されたブレイキングポイントの前後を合計して)どれだけになるか(残差平方和)を、それぞれの仮定した年次ごとに計算した。(この場合、残差平方和が最小である点が、その点で折れ曲がっていると最も考えやすい年次といえる。)図6では、この最小値を与える年次が2000年~2005年頃となっており、前述の視覚的検討結果と合致していた。

妊娠中の体重増加量は2004年以降のみのデータの中では増加し(図7)、妊娠前の母親のBMIは1994年から2010年にわたって減少し(図8)、妊娠期間は減少し(図9)、母親の身長は2000年までは増加し以後変わらず(図10)、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2000年までは減少し以後変わらず(図11)、親の年齢(34歳までを0、35歳以降を1とした場合の平均)2000年まで徐々に増加、2004年以降急増(図12)、胎児数(単体を1、双胎以上を2)は変動があつて傾向がつかめず(図13)、妊娠中の喫煙本数(なしを0とした場合の平均)は2000年までは増加、2004年以降減少していた(図14)。

平成2,12,22年それぞれの調査において、出生体重を目的変数とし、出生年次、妊娠期間、胎児数、喫煙本数、母親の身長、出生順位、母親のBMI(平成12,22年調査のみ)、妊娠中の体重増加(平成22年調査のみ)を従属変数としてステップワイズ重回帰分析を行った(表)。

平成2年調査データ(1984-1990年出生分)と平成12年調査データ(1994-2000年出生分)では、母年齢を除くすべての変数が、平成22年調査データ(2004-2010年出生分)では出生年次と母年齢を除くすべての変数が取り込まれた。母親の年齢は出生体重にとってあまり大きな決定要因ではないこと、2004年以降、出生体重の年次変化の傾向があまりはっきりしなくなっていることが明らかになった。

上記の変数を用いて、1984→1990年、1994→2000年、2006→2010年(適正体重増加ガイドの出された2006年を勘案しこの年次を観察の出発点とした)の出生体重の変化に関する共分散分析を行った。各変数の変化を観察したい前後の間の変化量に偏回帰係数を掛ける事によって、出生体重変化に対して、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。結果を図15, 16, 17に示す。1984→1990年で