

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

大規模コホートにおける出生アウトカムに関する記述統計

研究分担者 花岡 知之 北海道大学環境健康科学研究教育センター 客員教授
北海道療育園美幌療育病院 副院長

研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・
生殖医学分野 教授

研究分担者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科 准教授

研究分担者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座 教授

研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座 准教授

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

研究要旨

小児発達への環境要因の影響を明らかにする疫学研究の基礎検討として「環境と子どもの健康に関する北海道コホート研究」において観察された出生アウトカムの記述を行った。解析に用いたデータは**2013**年末に固定したものであり、研究に参加した妊婦は**20816**名であった。このうち出生アウトカムのデータがないものを追跡不能者とした。出生アウトカムのデータがある者は**18305**名であった。単胎で観察された死産は**2.6**/出産**1000**、早産は**4.2**%であり、いずれも**2012**年の人口動態統計の値より低かった。出生体重の平均は**3044.8**であった。単胎での低出生体重児は**7.7**%であった。早産と低出生体重にはほとんどの場合に原因があるため、出生後に現れる健康影響を調べる場合に原因変数あるいは中間変数として使用するとバイアスを生じる可能性がある。出生児の未熟性に関する指標を今後の関連研究に応用する場合は注意が必要である

研究協力者

伊藤 久美子
(北海道大学大学院医学研究科社会医学
講座公衆衛生学分野)

田村 菜穂美
(北海道大学環境健康科学研究教育セン
ター)

長 和俊, 山田 俊
(北海道大学病院周産母子センター)

馬場 剛
(札幌医科大学産婦人科学講座)

宮本 敏伸
(旭川医科大学産婦人科学講座)

研究協力機関

青葉産婦人科クリニック, 秋山記念病院
旭川医科大学病院, えんどう桔梗マタニテ
ィクリニック, 王子総合病院,

帯広協会病院, 帯広厚生病院, 北見赤
十字病院, 勤医協札幌病院, 釧路赤十
字病院, 慶愛病院, 五輪橋産科婦人科
小児科病院, 市立札幌病院, 札幌医科
大学附属病院, 札幌東豊病院, 札幌徳
州会病院, 白石産科婦人科病院, 中標
津町立病院, 名寄市立総合病院, 函館
五稜郭病院, 函館中央病院, はしもと
クリニック, 朋佑会札幌産科婦人科,
北海道大学病院, 公立芽室病院, 市立
稚内病院

A. 研究目的

「環境と子どもの健康に関する北海道
コホート研究」において観察された出生
アウトカム, 特に妊娠期間と出生体重に
関する記述を行う。また, 出生児の未熟

性に関する指標の将来の関連研究への応用について考察を行う。

B．研究方法

本コホート研究の詳細については研究プロフィールの文献を参照されたい。

2003年2月から現在まで北海道内の37の病院と診療所に受診した妊娠初期（13週未満）の妊婦が研究に参加した。これらの病院と診療所は北海道内にほぼ均等に分布していた。

今回の解析に用いたデータは2013年末に固定したものであり、研究に参加した妊婦は20816名であった。このうち出生アウトカムのデータがないものを追跡不能者とした。出生アウトカムのデータがある者は18305名であった。このうち三つ子は3名のみであり、妊娠期間が42週以降の出生児は33名のみであり、これらは今回の統計解析からは除いた。

研究参加時のベースライン質問票と出産時の医療記録のデータを使用した。

各種指標の割合については **exact confidence interval** を併せて算出した。試験的な検討として、早産、正期産 **small-for-gestational age**（以下 **SGA**）、低出生体重児のリスクを母親の出産時年齢（35歳以上）と研究参加時の **BMI**（18以下）について **general linear model** を使用して算出した。

出生体重に関する指標のうち、**small-for-gestational age** については日本小児科学会の標準値を使用し、妊娠期間、性別、初産経産別に標準値の10パーセント未満とした。本検討では、超音波検査で測定された日本人の胎児体重標準値を使用した指標についても検討を行った。娠期間、性別、初産経産別に標準値の1.5SD未満（6.7パーセント未満）を **small-for-reference-fetal weight**（以下 **SFW**）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得たている。

C．研究結果

研究参加者のうち追跡不能者は12%であった。出生アウトカムのデータがある者となない者では母親の出産時年齢と研究参加時の **BMI** に差はみられなかった。初産の割合は追跡不能者で有意に高かった。

表1に単胎と双胎の出生アウトカムを示した。死産（22週以降）は単胎で2.6/出産1000、双胎で12.0/出産1000であった。単胎では早産（22週から37週）は4.2%、低出生体重児（以下 **LBW**）は7.7%であった。**SGA** と **SFW** はそれぞれ4.3%、4.1%であった。双胎では単胎よりも早産は多く、低体重に関する指標の割合は多かった。

出生体重の平均は3044.8で分布は左側に小さな尾をひくガウス分布であった。

表2に単胎と双胎の妊娠期間別の低出生体重の割合を示した。単胎では超低出生体重児は37週以降にはみられず、極低出生体重児は32週以降にはみられなかった。双胎では単胎よりも低体重に関する指標の割合は多かったが、32週以降でその差は大きくなっていった。双胎では正期産でも体重が小さかった。

表3に妊娠期間別の胎児発達率（**fetal growth rate**、以下 **FGR**）を示した。胎児発達率は、個々の出生児について、報告されている標準値の中央値（または平均値）に対する割合を%で示したものである。平均値はいずれの妊娠期間でもほぼ100%であったが、超音波検査で測定された日本人の胎児体重標準値を使用した方が若干小さい値となった。

試験的に算出した母親の出産時年齢と

研究参加時の **BMI** についての早産の相対危険度は **1.43**（**95%**信頼区間：**1.21, 1.69**）と **1.28**（**95%**信頼区間：**1.08, 1.54**）、**LBW** の相対危険度は **1.39**（**95%**信頼区間：**1.23, 1.57**）と **1.76**（**95%**信頼区間：**1.56, 1.97**）、期産 **SGA** の相対危険度は **1.15**（**95%**信頼区間：**0.95, 1.40**）と **1.77**（**95%**信頼区間：**1.49, 2.10**）であった。

D．考察

追跡

死産は、**2012** 年の人口動態統計では、北海道では **3.3/出産 1000** で、近の低下傾向を踏まえても本研究では若干低い。これは本研究の参加者が死産を引き起こす原因が少なかった可能性、あるいは健康志向が高かった可能性を示唆している。外国のコホート研究では、ノルウェー **3.0/1000**、オランダ **3.1/1000** と報告されている。死産の原因としては母親の高年齢、低社会経済状態など様々な要因が報告されているが、死産の定義に統一性がなく国際的な検討は制約がある。

早産については、**2012** 年の人口動態統計では **4.8%** で本研究の方が低い。本研究の研究期間が長いことがひとつの原因と考えられる。双胎では本研究では **73.6%**、人口動態統計では **55.4%** であり、本研究の双胎には早産が多い。これは双胎かつ何らかのトラブルを持つ妊婦が本研究の協力機関に受診する傾向があったのかもしれない。外国のコホート研究では、ノルウェー **5.2%**、オランダ **5.1%**、韓国 **3.6%** と報告されている。早産の原因としては、不適切な周産期ケア、喫煙、中毒性薬剤、アルコール、カフェイン、食事、母親の肥満、低社会経済状態など様々な要因が報告されている。

体重に関する指標はいずれも臨床場面や公衆衛生活動においては一般的で基本的なものである。また、低体重と将来の神経発達異常の関係も報告されている。

しかし早産での低体重は必ずしも胎児の異常を示すものではなく、早産における体重は、正常発達、発達遅滞、発達制限が混在していることに注意すべきである。未熟性の指標として超低出生体重児（以下 **VLBW**）は有効かもしれない。また、正期産の **SGA** や **SFW** は有効かもしれない。**FGR** は個々の出生児が持つ値であるという点で有用かもしれない。しかしいずれも標準値の問題があり、標準値のデータベースによって容易に変わってしまう。

Wilcox は疫学研究における「出生児の未熟性」の指標について示唆に富む指摘をしている。早産にはほとんどの場合に原因があるため、出生後の影響、例えば幼児期の発達障害、を調べる場合の原因要因、あるいは中間変数として使用すると衝突変数 (**collider**) となる可能性があり、**Berkson** バイアス様バイアスを生じる危険性がある。低出生体重も同様であり、さらに低出生体重は上記のような曖昧さがある。

本研究で検討した出生児の未熟性に関する指標は疫学研究では慎重に応用すべきである。

E．結論

環境と子どもの健康に関する北海道コホート研究において単胎で観察された死産は **2.6/出産 1000**、早産は **4.2%** であり、いずれも **2012** 年の人口動態統計の値より低かった。

出生児の未熟性に関する指標を今後の関連研究に応用する場合は注意が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表
投稿予定
2. 学会発表
なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

参考文献

- 1) Adams MM, R. AG, Kirby RS, S. WM. **Perinatal Epidemiology for Public Health Practice**. NY: Springer; 2009.
- 2) Buck Louis GM, Platt RW, editors. **Reproductive and Perinatal Epidemiology**. NY: Oxford University Press; 2011.
- 3) Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. **School-age outcomes in children with birth weights under 750 g**. *The New England journal of medicine*. 1994;331(12):753-9.
- 4) Heitmann K, Nordeng H, Holst L. **Pregnancy outcome after use of cranberry in pregnancy--the Norwegian Mother and Child Cohort Study**. *BMC complementary and alternative medicine*. 2013;13:345.
- 5) Itabashi K, Fujimura M, Kusuda S, Tamura M, Hayashi T, Takahashi T, et al. **The Introduction of new standard values of birth weight according to gestational age (in Japanese)**. *J Jpn Pediatr Soc*. 2010;114(8):1271-93.
- 6) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, et al. **Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan**. *International journal of epidemiology*. 2011;40(3):611-8.
- 7) Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, et al. **Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile--updated 2013**. *Environmental health and preventive medicine*. 2013;18(6):429-50.
- 8) Kim BM, Ha M, Park HS, Lee BE, Kim YJ, Hong YC, et al. **The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study**. *European journal of epidemiology*. 2009;24(9):573-83.
- 9) Morgen CS, Bjork C, Andersen PK, Mortensen LH, Nybo Andersen AM. **Socioeconomic position and the risk of preterm birth--a study within the Danish National Birth Cohort**. *International journal of epidemiology*. 2008;37(5):1109-20.
- 10) Nguyen RH, Wilcox AJ. **Terms in reproductive and perinatal epidemiology: 2. Perinatal terms**. *Journal of epidemiology and community health*. 2005;59(12):1019-21.
- 11) Tanabe K, Tamakoshi K, Kikuchi S, Murotsuki J. **Learning disability in 10- to 16-year-old adolescents with very low birth weight in**

**Japan. The Tohoku journal of
experimental medicine.
2014;232(1):27-33.**

**12) Shinozuka N, Masuda H, Kagawa
H, Taketani Y. The standard
values of fetal physique measured
by ultrasonic (in Japanese).
Cyoonpa Igaku. 1996;23:879-88.**

**13) Statistics and Information
Department MsS, Ministry of
Health, Labour and Welfare. Vital
Statistics of Japan 2012. Tokyo:
Health Labour and Welfare
Statistics Association; 2012.**

**14) Wilcox AJ. On the importance--and
the unimportance--of birthweight.
International journal of
epidemiology. 2001;30(6):1233-41.**

**15) Wilcox AJ. Fertility and Pregnancy.
NY: Oxford University Press; 2010.**

**16) Wilcox AJ, Weinberg CR, Basso O.
On the pitfalls of adjusting for
gestational age at birth. American
journal of epidemiology.
2011;174(9):1062-8.**

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 1. Birth outcomes observed in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.

Index of outcome	Singleton birth		Twin birth	
	n	% [95% CI]	n	% [95% CI]
Still birth	47/17787	0.26 [0.19, 0.35]	4/322	1.2 [0.3, 3.1]
Live birth				
Preterm birth	737/17740	4.2 [3.9, 4.5]	234/318	73.6 [68.4, 78.3]
Moderate preterm birth	684/17740	3.9 [3.6, 4.1]	224/318	70.4 [65.1, 75.4]
Very preterm birth	45/17740	0.25 [0.19, 0.34]	6/318	1.9 [0.7, 4.1]
Extream preterm birth	8/17740	0.05 [0.02, 0.09]	4/318	1.3 [0.3, 3.2]
Low birth weight	1359/17725	7.7 [7.3, 8.1]	250/317	78.9 [74.0, 83.2]
Very low birth weight	49/17725	0.28 [0.20, 0.37]	15/317	4.7 [2.7, 7.7]
Extream low birth weight	13/17725	0.07 [0.04, 0.13]	6/317	1.9 [0.7, 4.1]
Macrosomia	185/17725	1.0 [0.90, 1.2]	0/317	0* [0, 1.2]
Small for gestational age	683/15921	4.3 [4.0, 4.6]	35/286	12.2 [8.7, 16.6]
Term small for gestational age	646/15921	4.1 [3.8, 4.4]	18/286	6.3 [3.8, 9.8]
Small for reference fetal weight	743/15921	4.7 [4.3, 5.0]	63/286	22.0 [17.4, 27.3]

Note. Still birth is the birth of a dead fetus of 22 completed gestational weeks or above. Preterm birth is defined as the birth after 22 and before 37 completed gestational weeks. Preterm birth is subdivided into three degrees of prematurity: moderately preterm (32–36 completed weeks), very preterm (28–31 completed weeks) and extremely preterm (22–27 completed weeks). Low birth weight, very low birth weight and extream low birth weight are the birth weight less than 2500g, 1500 and 1000g, respectively. Macrosomia is the birth weight above 4000g. Small-for-gestational-age is the birth weight less than 10th percentile of the reference birth weight estimated by gestational age, gender and parity. Term small-for-gestational-age is the small-for-gestational-age in the term birth neonates. Small-for-reference-fetal-weight is the birth weight less than 1.5 standard deviation of the reference ultrasonic-based fetal weight estimated by gestational age, gender and parity. CI = confidence interval. *97.5% confidence interval.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 2. Proportion of live birth children corresponding to index of birth weight according to gestational age in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.

Index of birth weight	Gestational age in full weeks at delivery						
	22-31		32-36		37-41		
	n	% [95% CI]	n	% [95% CI]	n	% [95% CI]	
Low birth weight	Singletons	52/53	98.1 [89.9, 100]	315/684	46.1 [42.3, 49.9]	937/16955	5.5 [5.2, 5.9]
	Twins	10/10	100 [69.2, 100]	189/223	84.8 [79.4, 89.2]	51/84	60.7 [49.5, 71.2]
Very low birth weight	Singletons	38/53	71.7 [57.7, 83.2]	11/684	1.6 [0.8, 2.9]	0/16955	0 [0, 0.02]*
	Twins	10/10	100 [69.2, 100]	5/223	2.2 [0.7, 5.2]	0/84	0 [0, 4.3]*
Extream low birth weight	Singletons	13/53	24.5 [13.8, 38.3]	0/684	0 [0, 0.5]*	0/16955	0 [0, 0.02]*
	Twins	6/10	60.0 [26.2, 87.8]	0/223	0 [0, 1.6]*	0/84	0 [0, 4.3]*
Small for gestational age	Singletons	7/46	15.2 [6.3, 28.9]	30/612	4.9 [3.3, 6.9]	646/15263	4.2 [3.1, 6.7]
	Twins	2/10	20.0 [2.5, 55.6]	15/197	7.6 [4.3, 12.2]	18/176	10.2 [6.2, 15.7]
Small for reference fetal weight	Singletons	5/46	10.9 [3.6, 23.6]	51/612	8.3 [6.3, 10.8]	687/15263	4.5 [4.2, 4.8]
	Twins	2/10	20.0 [2.5, 55.6]	36/197	18.3 [13.1, 24.4]	25/176	14.2 [9.4, 20.3]

Note. Low birth weight, very low birth weight and extream low birth weight are the birth weight less than 2500g, 1500 and 1000g, respectively. Small for gestational age is the birth weight less than 10 percentile of reference birth weight estimated by gestational age, gender and parity. Small-for-reference-fetal-weight is the birth weight less than 1.5 standard deviation of reference ultrasonic-based fetal weight estimated by gestational age, gender and parity. CI = confidence interval. * 97.5% confidence interval.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 3. Fetal growth ratio of live birth neonates according to gestational age in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.

		Gestational age in full weeks at delivery					
		22-31		32-36		37-41	
		n	mean [95% CI]	n	mean [95% CI]	n	mean [95% CI]
Fetal growth ratio calculated using reference birth weight (%)							
	Singletons	46	101.4 [92.1, 110.6]	612	105.4 [104.2, 106.6]	15263	103.9 [103.7, 104.1]
	Twins	10	90.4 [75.1, 105.8]	197	96.9 [95.2, 98.7]	79	92.5 [89.9, 95.1]
Fetal growth ratio calculated using reference fetal weight (%)							
	Singletons	46	98.4 [89.3, 107.5]	612	97.8 [96.8, 98.9]	15263	99.3 [99.2, 99.5]
	Twins	10	88.2 [72.8, 103.6]	197	90.1 [88.4, 91.7]	79	86.9 [84.4, 89.3]

Note. 'Fetal-growth-ratio calculated using reference birth weight' is the percent of the median birth weight calculated using the reference birth weight estimated by gestational age, gender and parity. Fetal growth ratio calculated using reference fetal weight is the percent of the median fetal weight using the reference ultrasonic-based fetal weight estimated by gestational age, gender and parity. CI = confidence interval.