

乳幼児身体発育曲線作成のための平滑化ソフト活用法に関する研究

研究分担者 加藤則子 (十文字学園女子大学人間生活学部)

研究協力者 磯島 豪 (帝京大学医学部小児科学講座)

研究要旨

2020 年厚生労働省乳幼児身体発育調査をもとに、よりよい乳幼児身体発育曲線を作成するため、平滑化法に関する検討を行った。LMSchartmaker®によって作成された発育曲線に関する記載がある国内の論文をレビューし、また活用経験のある研究者の協力を得て、過去の厚生労働省乳幼児身体発育調査のデータに関して LMSchartmaker®による平滑化の試行を行うこととした。試行結果に関して当該ソフトの開発者であるロンドン大学ユニバーシティカレッジ小児保健研究所の TJCole 氏に直接意見聴取して、方法を改善した。2020 年調査における発育曲線の作成に向けては、国立保健医療科学院横山徹爾部長作成の SAS プログラム、LMSchartmaker®, GAMLSS in R 等の方法について、それぞれを吟味し、よりよい発育値作成に向けて準備を進めていく必要がある。

A. 研究目的

厚生労働省平成 22 年調査において公表された乳幼児身体発育曲線は、LMS 法を用いて平滑化されている。LMS 法は身体計測データ等の分布の特徴をとらえて年齢軸に対する平滑化曲線を作成するためのよく使われる方法である。L (ゆがみ) M(中央値)S (ばらつき) に関する変数を、Box-Cox 変換を用いて算出しそれぞれを平滑化することにより平滑化分布曲線を得る。

平成 22 年値の算出に当たっては、国立保健医療科学院横山部長作成による SAS プログラムを用いて平滑化の計算を行った。当時 LMSchartmaker®が WEB 上で公開されていたが、実際の平滑化作業において節点の位置などが明確に把握できる方法としてより優れているとして選択されたものである。

一方で文献に当たると LMSchartmaker®によって作成された発育曲線も多くみられるので、この方法を試してみることには意義がある。そのため、国内で当該ソフトを用い

て作成された発育曲線を載せている論文をレビューし、また活用経験のある研究者の協力を得て、過去の厚生労働省乳幼児身体発育調査のデータの平滑化の試行を行うこととした。

また、試行結果に関して当該ソフトの開発者であるロンドン大学ユニバーシティカレッジ小児保健研究所の TJCole 氏に直接面会して意見を聞くこととした。

B. 研究方法

LMSchartmaker®は LMS 法で発育曲線を簡便に作成するために開発されたソフトである。作成するだけのものは無料でダウンロードできるが、回帰の妥当性を検証する機能を備えたものが LMSchartmaker Pro®であり、これは有料である。

PubMed により、国内で当該ソフトを使用した文献を検索する。また、心当たりの研究者をキーワードとした検索結果も参考にする。選択された文献に当たり、平滑化法の要

点についてまとめる。

過去の乳幼児身体発育調査の使用については、厚生労働省からの使用承認を得た。LMSchartmaker®で演算できる形にデータ加工し、web から無料ダウンロードした当該ソフトを用いて平滑化を試行した。算出される発育値は男女別 4 項目にわたるが、最も年齢別の推移が変化に富む男子体重に関して、平滑化を試行し、現地調査として、平滑化結果を当該ソフトの開発者であるロンドン大学ユニバーシティーカレッジ小児保健研究所の TJCole 氏に直接面会して意見を聞いた。

TJCole 氏から聴取した意見に基づき、さらに解析を加える。特に横軸のスケールの取り方として、original (単純増加対応)、rescaled (増加のみの推移だが増加の度合いが年齢とともに変化する・体重等) transformed (年齢に応じて値が増加したり減少したりする・BMI や皮脂厚等) をソフトは用意しているが、最も適切なものを選択してより良い平滑化を探る。

現地調査で聴取した意見をもとに必要情報を収集して、今後よりよい発育曲線を作成して行くことに備えた。

C. 研究結果

国内でLMSchartmaker®によって作成された発育曲線に関する国内論文を検索選定した結果得られたものにつき、内容を要約する。

福島県保育園児の発育曲線 (Isojima T, Yokoya S, Ono A, Kato N, Tanaka T, Yokomichi H, Yamagata Z, Tanaka S, Matsubara H, Ishikuro M, Kikuya M, Chida S, Hosoya M, Kuriyama S, Kure S.

Prolonged elevated body mass index in preschool children after the Great East Japan Earthquake. *Pediatr Int.* 2017;59(9):1002-1009.)

2004年4月から2005年3月までに生まれ0歳から6歳まで福島県に住んだ保育園児 男子 312人女子 263人の半年ごとの縦断データから発育曲線を作成した。

ヌーナン症候群児の発育曲線 Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res.* 2016 ;79(4):543-8.

対象例数 男子 159人、女子 149人。LMSchartmaker®に与えた条件を、各項目につき「Lの自由度、Mの自由度、Sの自由度) 年齢の処理」の様を示す。

男子身長 (0, 12, 10) rescaled、男子体重(4, 9, 5) rescaled、男子 BMI (3, 7, 4) transformed

女子身長(0, 10, 7) rescaled、女子体重(4, 11, 5) rescaled、女子 BMI (3, 6, 4) transformed

対象となるデータ数や平滑化結果は、表1及び図1～3のとおりである。

ターナー症候群の発育曲線 (Isojima T, Yokoya S, Ito J, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T. Proposal of new auxological standards for Japanese girls with turner syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2010 ;19(3):69-82.)

年齢別計測数は9歳において最大で体重が557例、体重が242例であった(すべて

女子) (表 2)。

平成 22 年乳幼児身体発育調査データの平滑化を LMSchartmaker®により試行した。

平成 22 年調査結果データの男子体重の散布図を図 4 に示す。外れ値の削除については、計算に用いたプログラムの構成から、公表値の算出にもちいたものと全く同一ではない。

年齢軸 (月齢で表記) で用いる original の設定で平滑化したのが、図 5 である。自由度の設定は (L の自由度, M の自由度, S の自由度) が (3, 5, 3) である。平滑化値の表示は、Box-Cox 変換後の SD の -2.0001, -1.3334, -0.6667, 0, 0.6667, 1.3334 及び 2.0001 倍に対応する平滑化曲線を出力した。この結果を渡英して LMSchartmaker®の作者 TJCole 氏に直接見ていただいたところ、S の最小値が 40 カ月にあることは、あまりいい平滑化ではないとのことであった。12 か月近辺にある場合、うまくいっているといえる。

そのため、年齢軸を rescale に設定して同様の自由度 (3, 6, 4) で平滑化した。その結果が図 6 である。S の最小値は 1 歳台に出現し、平成 22 年調査結果のための計算結果 (これを論文化したもの表が表 3 である 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 2014; 103(6): e251-e261.) とよくにており、rescale に設定して行うのが妥当と考えられた。

わが国の乳幼児身体発育データは、新生児期の生理的体重減少まで捉えていることが国際的にもめずらしい特徴であるが、急カーブであるため、数式としてとらえにくいのではないかと考えられていた。TJCole 氏による、年齢軸を対数変換してはどうかというアドバイスにしたがい、日齢に 1 を加えて (出生時は日齢 0 であるが、これを対数変換することは出来ないので、1 を加える) 対数をとった (図 7)。Chartmaker で計算結果の読み取りを行うときの便のため、対数化した値の 10 倍を年齢軸にとって平滑化の計算を行った (図 8)。

この結果に対する TJCole 氏のコメントは、S の曲線が右の端で上昇していないことが難点であるということだった。1 ではなくて、それより大きい数を足してみるのも解決策かもしれないとのことであった。あまり大きい数を足すと、出生直後の体重減少がうまく反映されなかった。プラス 3 でかろうじて S の右端が上昇し出生後の体重減少も反映される平滑化となった (図 9)。対数変換した年齢軸を元に戻して曲線を引いた結果を図 10 に示す。日齢+3 で対数変換した場合、出生直後の体重減少の様子の反映が物足りない。

年齢を rescaled 設定で計算してみたが、出生後の体重減少自体計算結果に現れなかった。一旦対数変換をしたものは、現実の発育経過とは異なるため、ソフトに内蔵されている rescale 機能がなじまなかったものと考えられる。

TJCole 氏は、出生直後の縦断データの豊富さに注目し、このようなデータは国際的にあまり見られないので、単にパーセントイル曲線を作成するとどまらず、体重減

少量の分布や、体格の推移など、データの縦断性に注目して検証すると興味深い結果が得られるだろうとコメントしていた。

LMSchartmaker®は、プログラミングの実際を担当した Pan 氏の逝去によって、事実上サポートが終了になっている状況にある。現在 TJCole 氏が新たに発育曲線の平滑化を行うときは、WEB 上に無料で公開されている統計パッケージ R として動いている GAMLSS パッケージを活用しているとのことであった。

GAMLSS は generalized additive model for location, scale and shape の頭文字をとったもので、セミパラメトリックな回帰モデルに属し、ノンパラメトリックな平滑化関数も含有する (Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R. Journal of Statistical Software. 2007; 23(7):1-46)。Location は位置 (平均値) scale はばらつき、shape はゆがみと尖りに対応し、分布におけるその 4 つを推計する。目的変数である推計値は、横軸に対する関数としてあらわされる。4 つの要素にそれぞれに関して logit, log, fixed, identity 等分布を設定することが可能である。これらの組み合わせにより、100 を超えるタイプの推計法が設定され、R によるパッケージの一部として無料で公開されている。4 つの要素の分布のタイプ設定の他に追加設定を行うことが出来、その中の一つに三次スプラインも含まれている。平滑化法に関する設定である。

100 個以上提供されている回帰のタイプの一つは、LMSChartmaker の機能 (Cole TJ,

Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. Stat Med 1992; 11: 1305-19.) と同じものであり、BCCG distribution と呼ばれている。BCCG は Box-Cox Cole and Green を意味する。R 内での表現は BCCG() となっている。LMSchartmaker Pro® では回帰の妥当性を検証する Q-Q plot を返してくるが、これは GAMLSS の BCCG distribution の回帰でも計算される機能である。

GAMLSS は汎用性の高い回帰法であると理解されるが、代表的な使用例の一つとして WHO の発育曲線の作成 (Group WMGRS. Length/height-for age, weight-for-age, weight-for length, weight for height and body mass index-for-age: method and development. Geneva: World Health Organization, 2006.) があげられていることには注目される。このほか、経済学、工学等、活用範囲は極めて多様である。

D. 考察

文献検討によって、LMSchartmaker®による発育曲線作成の実績が国内で積み上がることが分かった。厚生労働省による乳幼児身体発育調査データから LMSchartmaker®で発育曲線を作成することは可能であると考えるが、過去 3 回においてそれぞれ男女 4 項目の発育値について綿密な作成を行った水準の緻密な計算にまで練り上げていくことは今後の課題となる。新生児期の生理的体重減少部分の平滑化については、日齢軸の対数変換が方法のひとつであることが分かったが、活用にはさらに工夫が必要である。

2020年調査による成長曲線作成のための平滑化法は、LMS法をベースとするのが妥当であると考えられるが、実際の演算として、3つの方法の選択肢がある。ひとつは、2010年調査における調査で用いられた国立保健医療科学院横山徹爾部長作成のSASプログラムによる算出、二つ目はLMSchartmaker®による算出、そして三つ目はRとして提供されているGAMLSSパッケージ活用である。LMSchartmaker®は国内でもある程度活用実績があるもののサポート終了状態にあること、GAMLSSパッケージを用いる場合活用スキルのある研究者を手配する必要があること（R自体は、専門的なプログラミング技術を必要としない、使い勝手を配慮して提供されてものであるとされているが）等を勘案して、現実的な方法を絞っていく必要がある。

E. 結論

2020年調査における発育曲線の作成に向けて、国立保健医療科学院横山徹爾部長作成のSASプログラム、LMSchartmaker®、GAMLSS in R等の方法について、それぞれを吟味し、よりよい発育値作成に向けて準備を進めていく必要がある。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) 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 ノーナン症候群発育曲線作成のためのサンプル数

Table 2. Age distribution of numbers of measurements used for analysis

Age (years)	Height		Weight		Body mass index	
	Boy	Girl	Boy	Girl	Boy	Girl
0	300	279	322	311	300	279
1	175	174	164	177	164	174
2	128	121	125	121	125	121
3	155	125	144	127	144	125
4	132	94	126	91	126	91
5	128	75	121	77	121	75
6	105	90	99	86	99	86
7	79	78	72	78	72	78
8	70	87	69	87	69	87
9	52	63	51	61	51	61
10	46	60	46	57	46	57
11	58	48	51	44	51	44
12	47	47	41	45	41	45
13	43	47	33	45	33	45
14	43	44	33	42	33	42
15	35	30	25	27	25	27
16	21	30	14	27	14	27
17	16	24	10	22	10	22
18	9	13	4	9	4	9
19	10	13	5	5	5	5
20+	22	33	9	8	9	8
Total	1,674	1,575	1,564	1,547	1,542	1,508

図1 ノーナン症候群の身長発育(上:男子 下:女子)

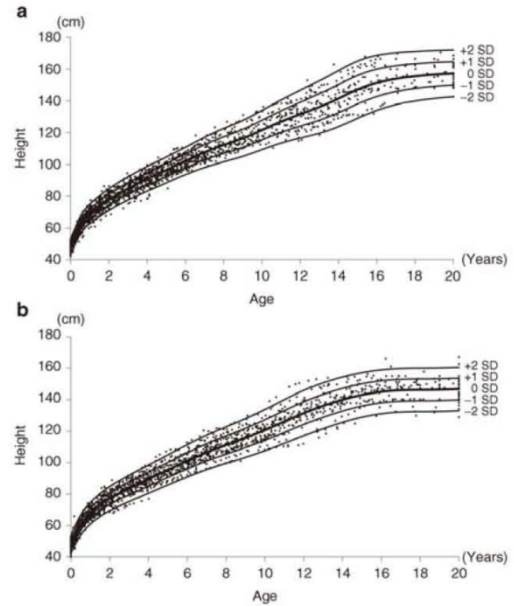


Figure 1. Scatter plots and smoothing curves of +2 SD, +1 SD, median, -1 SD, and -2 SD of height in Japanese (a) male and (b) female subjects with NS.

図2 ノーナン症候群の体重発育(上:男子 下:女子)

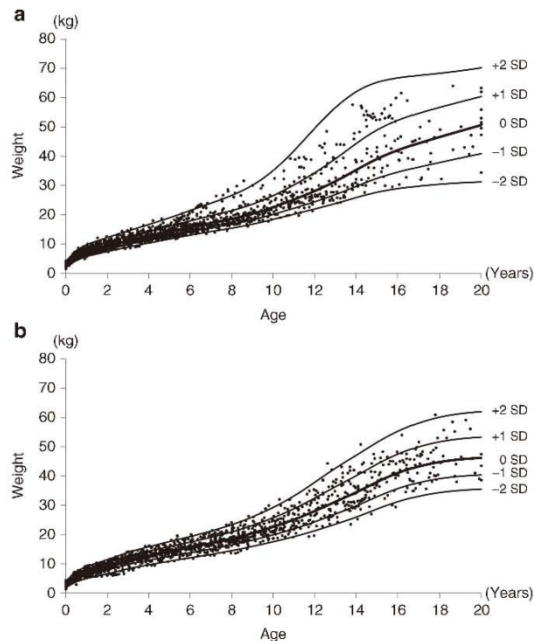


Figure 2. Scatter plots and smoothing curves of +2 SD, +1 SD, median, -1 SD, and -2 SD of weight in Japanese (a) male and (b) female subjects with NS. NS, Noonan syndrome.

図3 ノーナン症候群の年齢別 BMI(上:男子 下:女子)

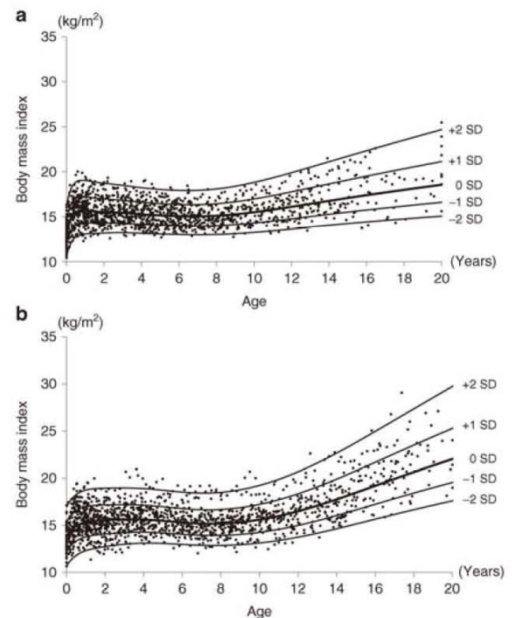


Figure 3. Scatter plots and smoothing curves of +2 SD, +1 SD, median, -1 SD, and -2 SD of body mass index in Japanese (a) male and (b) female subjects with NS. NS, Noonan syndrome.

表2 ターナー症候群発育曲線作成のためのサンプル数

Table 1 Age distribution of the numbers of measurements for constructing the new charts with modification [2010]

Age (yr)	Height*	Weight/BMI/WFH	Growth velocity
0	338 (1)	319	58
1	240 (9)	181	133
2	208 (14)	122	153
3	364 (41)	199	205
4	376 (74)	189	234
5	393 (104)	214	251
6	447 (105)	227	240
7	469 (104)	207	294
8	477 (113)	202	329
9	557 (152)	242	347
10	511 (160)	231	341
11	413 (168)	230	248
12	308 (131)	179	177
13	209 (75)	107	139
14	163 (68)	89	95
15	117 (52)	67	72
16	82 (38)	49	43
17	42 (22)	27	24
18	21 (11)	18	10
19	14 (2)	14	4
20+	23 (3)	23	5
Total	5,772 (1,447)	3,136	3,402

*Numbers in parentheses indicate those analyzed for constructing the new charts [2009] (7).

図4 LMSchartmaker(R)で試算した男子体重データの散布図

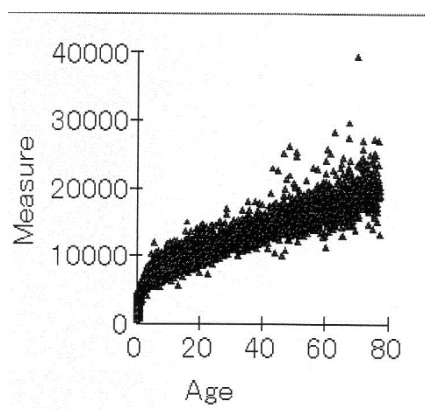


図5 無変換年齢軸による体重发育曲线の试作

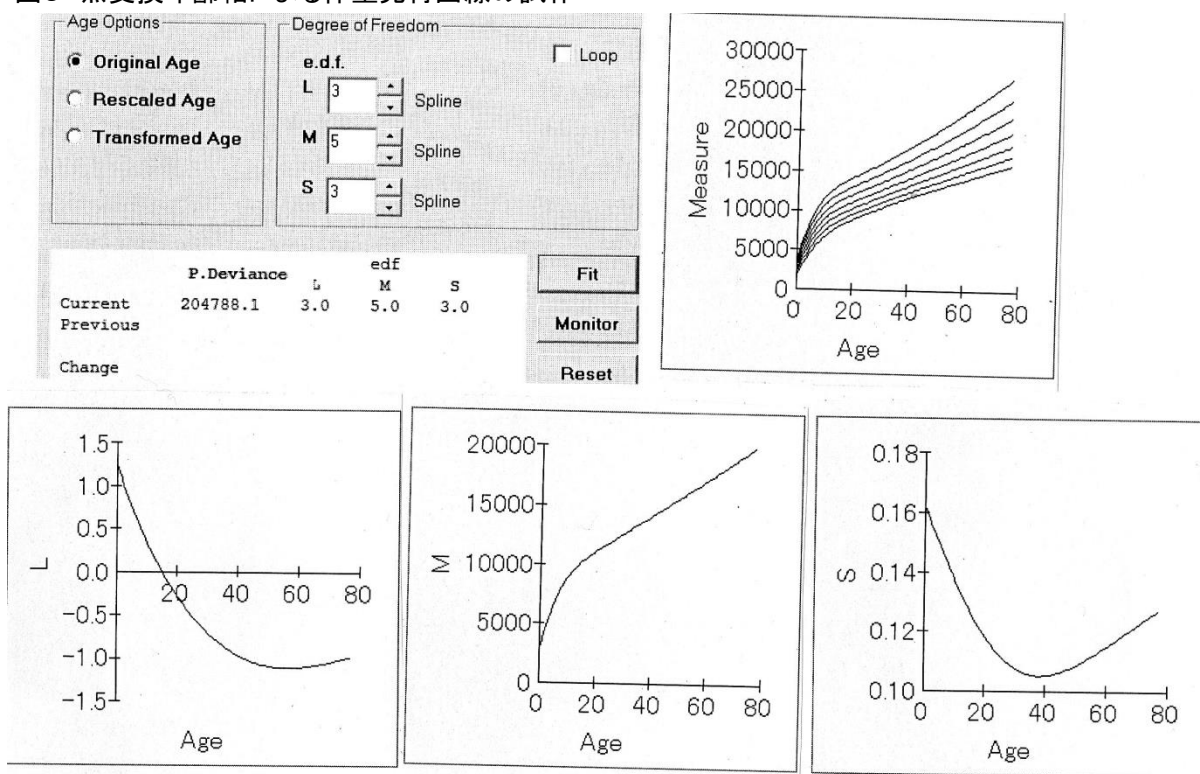


図6 成長の速さを考慮して目盛を打ち直した年齢軸で試算した男子体重曲线

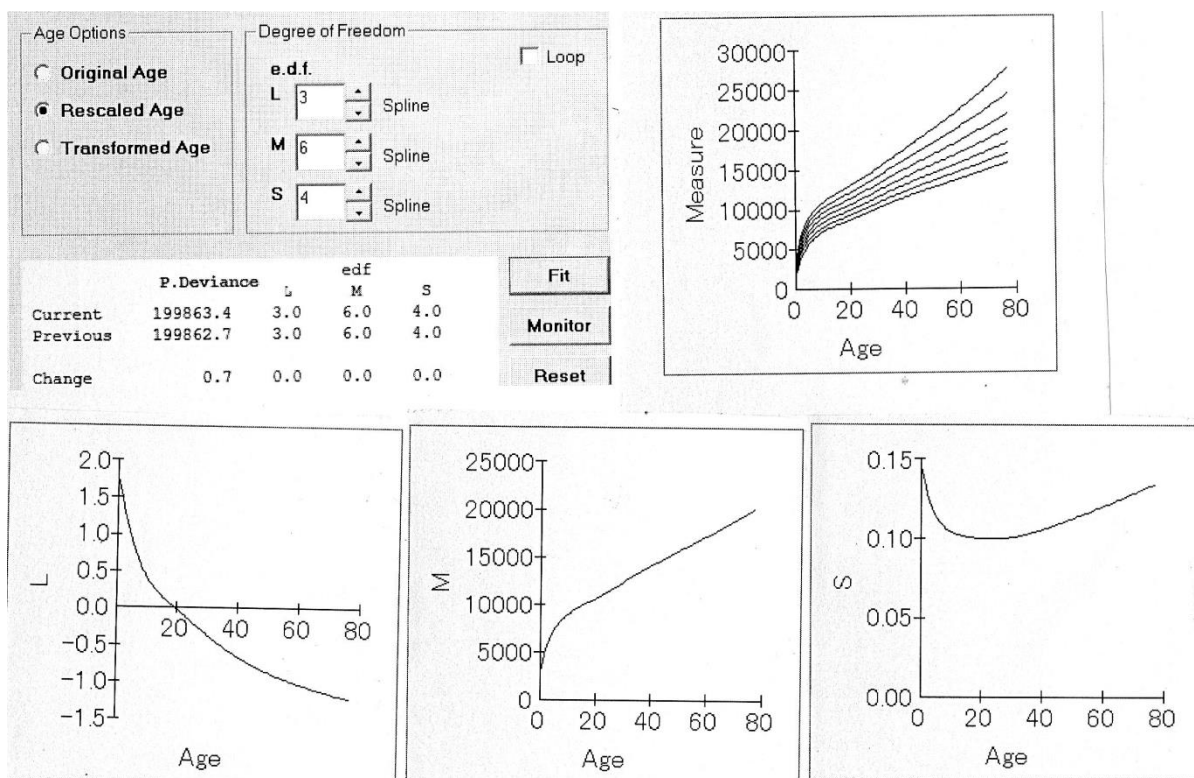


表3 厚生労働省平成22年発育地の元となったL,M,Sの値

Age	Boys						Girls					
	LMS			Centiles			LMS			Centiles		
	L	M	S	Median	Third	97th	L	M	S	Median	Third	97th
Birth				3000	2104	3760				2935	2126	3666
1 day				2894	2060	3634				2814	2074	3534
2 days				2838	2010	3560				2761	2038	3458
3 days				2840	2000	3590				2761	2028	3470
4 days				2880	2034	3618				2788	2046	3500
5 days	1.321.51	2891.19	0.14831		2040	3650	1.28793	2804.23	0.13858		2026	3544
30 days	1.32907	4132.99	0.13907		2997	5173	1.14659	3889.05	0.13189		2905	4838
15 months	1.32342	4791.78	0.13390		3527	5955	1.06356	4472.27	0.12814		3385	5543
2.5 months	1.29158	5842.38	0.12512		4413	7175	0.91379	5418.33	0.12178		4190	6671
3.5 months	1.23507	6634.32	0.11788		5120	8071	0.77874	6150.71	0.11653		4837	7530
4.5 months	1.15734	7221.66	0.11203		5672	8720	0.65765	6710.37	0.11228		5346	8178
5.5 months	1.06184	7658.47	0.10742		6101	9197	0.54974	7138.26	0.10893		5744	8668
6.5 months	0.95199	7998.00	0.10388		6443	9568	0.45425	7474.79	0.10636		6061	9052
7.5 months	0.83124	8274.75	0.10126		6725	9875	0.37041	7747.89	0.10446		6318	9366
8.5 months	0.70304	8504.47	0.09940		6960	10137	0.29745	7973.04	0.10311		6529	9627
9.5 months	0.57082	8702.09	0.09815		7160	10372	0.23460	8165.13	0.10222		6707	9854
10.5 months	0.43802	8882.56	0.09735		7339	10593	0.18108	8339.10	0.10167		6864	10064
11.5 months	0.30809	9059.94	0.09685		7511	10817	0.13614	8509.86	0.10133		7015	10272
12.5 months	0.18447	9239.34	0.09649		7682	11045	0.09901	8680.09	0.10112		7164	10480
13.5 months	0.06849	9420.58	0.09619		7853	11276	0.06890	8852.42	0.10097		7312	10691
14.5 months	-0.03981	9603.43	0.09595		8023	11510	0.04506	9025.97	0.10087		7460	10903
15.5 months	-0.14081	9787.63	0.09576		8193	11746	0.02671	9200.75	0.10083		7608	11117
16.5 months	-0.23479	9972.95	0.09563		8362	11985	0.01309	9376.72	0.10084		7755	11332
17.5 months	-0.32205	10159.15	0.09556		8531	12225	0.00342	9553.89	0.10091		7902	11550
18.5 months	-0.40287	10345.97	0.09553		8698	12467	-0.00306	9732.23	0.10102		8049	11769
19.5 months	-0.47755	10533.18	0.09556		8865	12711	-0.00712	9911.75	0.10118		8195	11991
20.5 months	-0.54637	10720.53	0.09563		9030	12955	-0.00954	10092.41	0.10138		8342	12215
21.5 months	-0.60962	10907.78	0.09575		9194	13200	-0.01108	10274.22	0.10163		8488	12441
22.5 months	-0.66759	11094.69	0.09592		9357	13446	-0.01251	10457.15	0.10191		8635	12669
23.5 months	-0.72058	11281.01	0.09613		9518	13692	-0.01460	10641.21	0.10224		8782	12901
27 months	-0.87092	11925.16	0.09719		10065	14552	-0.03451	11293.78	0.10367		9299	13734
33 months	-1.03047	12988.37	0.10003		10936	16010	-0.11446	12425.37	0.10696		10184	15230
39 months	-1.11983	13985.05	0.10387		11720	17434	-0.24237	13529.86	0.11095		11038	16761
45 months	-1.20152	14900.16	0.10836		12417	18824	-0.40668	14558.38	0.11524		11828	18266
51 months	-1.33280	15758.03	0.11316		13066	20240	-0.59582	15506.40	0.11941		12559	19734
57 months	-1.44983	16622.35	0.11795		13714	21724	-0.79822	16413.82	0.12306		13273	21200
63 months	-1.36768	17558.50	0.12237		14374	23149	-1.00232	17322.46	0.12578		14009	22692
69 months	-0.89616	18631.88	0.12611		15027	24325	-1.19656	18274.13	0.12715		14808	24221
75 months	0.15491	19907.88	0.12880		15552	25253	-1.36938	19310.65	0.12677		15710	25773

図7 (日齢+1) を対数変換した年齢軸による男子体重データ散布図

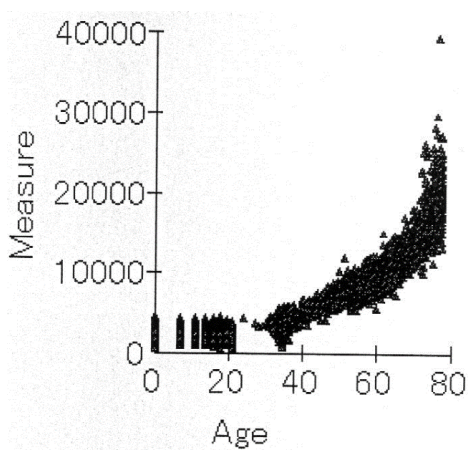


図8 (日齢+1) を対数変換した年齢軸で試作した男子体重曲線

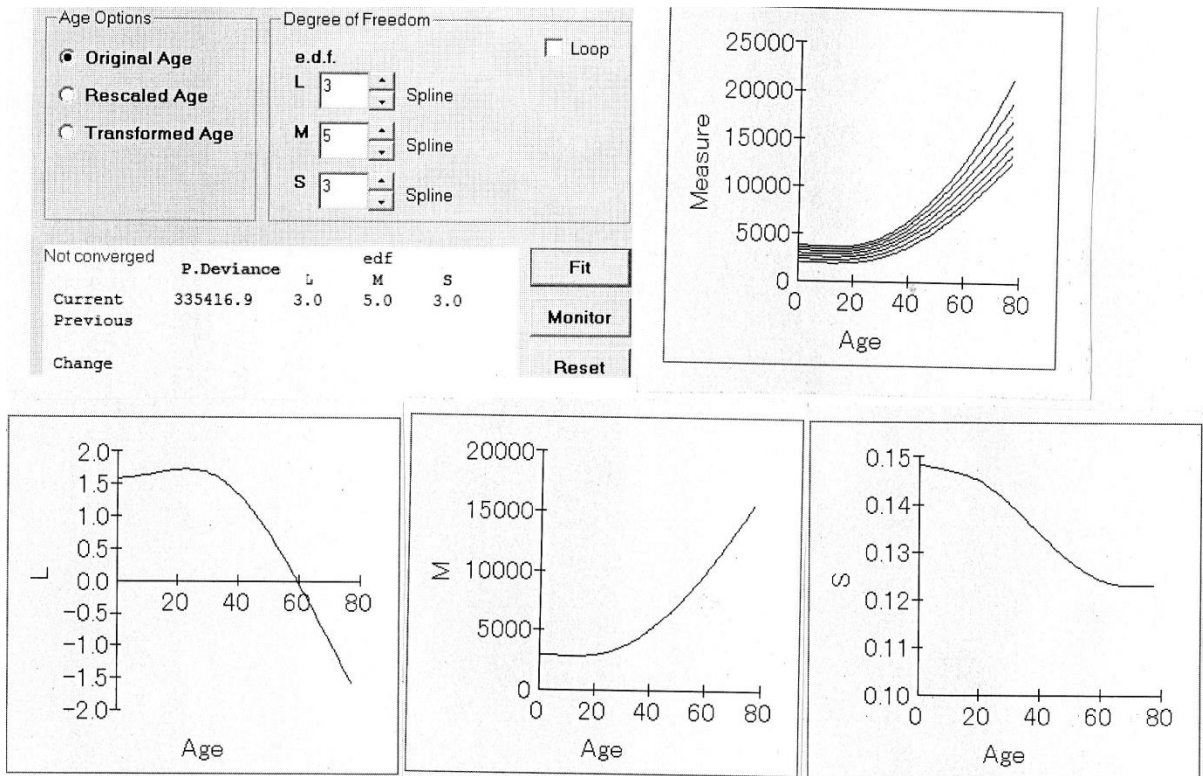


図9 (日齢+3) を対数変換した年齢軸で試作した男子体重曲線

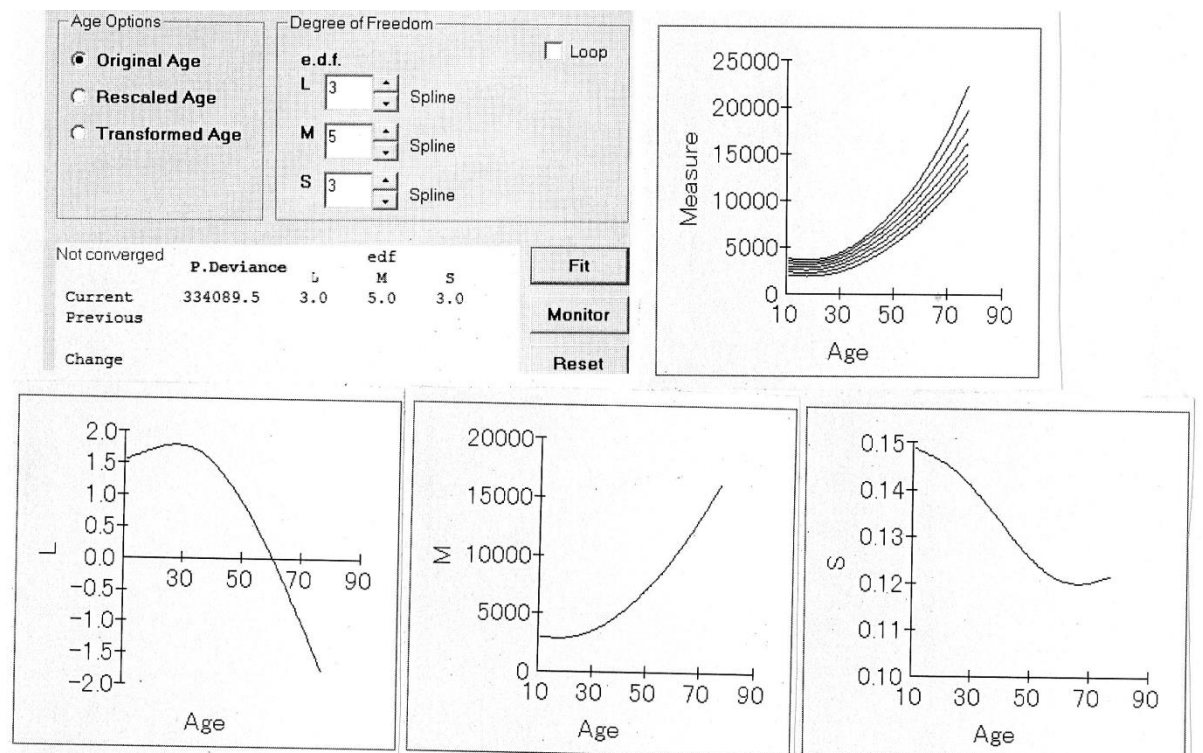


図10 対数変換した年齢軸を元に戻すことにより得られた男子体重曲線

