

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 教育人文学部)
研究協力者：磯島 豪 (帝京大学医学部 小児科学講座)
横谷 進 (福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター)
伊藤 善也 (日本赤十字北海道看護大学 臨床医学領域)
井ノ口 美香子 (慶應義塾大学 医学部小児科学教室)

研究要旨

次回乳幼児身体発育調査における発育曲線の作成に向けて、今後国際標準となっていく GAMLSS in R による身体計測値平滑化の試行を、令和元年度の研究にて、すでに公表値が計算されている 2010 年乳幼児身体発育調査データに関して行ったところ、男女の体重、女子身長、に関しては、演算に当たってさらなる工夫が望まれた。今年度の研究で、TJ Cole の助言に従って平滑化条件の一つであるペナルティの値を 4 から 9 もしくは 15 への大きくしたことで、整った平滑化曲線が得られて問題が解決した。

次回乳幼児身体発育調査結果の公表に向けて、LMS 法によるモデルや尖度を加味したモデルで演算ができるようになり、任意の年齢区分に従って L, M, S の値やパーセンタイル値を推計することが可能となった。これにより従来の様式での作表が可能になるなど、準備がさらに進んだ。

一般的な発育曲線での評価がなじまないとされている低出生体重児と多胎児に関して、発育調査結果データよりこれらを抽出して直近の発育曲線に重ねて散布図を描いたところ、乳幼児の年月齢を通じて低出生体重児は 25 パーセンタイル近辺を中心に分布し、多胎児はほぼ 50 パーセンタイル近辺を中心に分布することが分かった。

乳幼児身体発育調査病院調査は、多数の新生児に関して、出生後数日間の計測値が揃い、また、1 か月健診のデータにつながっていることなどから、当該データを縦断的に解析したところ、新生児の生理的体重減少での最小値は主に 2 日齢もしくは 3 日齢に出現することが分かり、減少割合は男子 6.4%、女子 6.7%、体重減少が大きいほど 1 か月健診までの 1 日体重増加量が小さいことが分かった。

A. 研究目的

厚生労働省の 2010 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。

2010 年値の算出に当たっては、SAS プログラムを用いて平滑化の計算を行った¹⁾。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。

平成 30 年度の研究で、国際的に多用されている LMSchartmaker[®]によって試作してみたが、自由度について細かく調整しなければならぬ課題が残った²⁾。

また、R 言語によって動く GAMLSS パッケージは、国際標準になりつつある。

GAMLSS は generalized additive model for location, scale and shape の頭文字をとったもので、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。

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³⁾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 BCCGo となっている。

令和元年度の研究においては、GAMLSS パッケージを用いて 2010 年乳幼児身体発育調査データに対する平滑化を男女別に体重、身長、胸囲、頭囲について試みた。BCCGo のモデルよりも尖度を加味した BCTo モデルの方のあてはめが良いことが分かった。平滑化の結果を見ると、体重(男女)、身長(女)において、中心線の不整なゆれが起こった⁴⁾。これについて、平滑化法を改善するのが令和 2 年度の研究目的のひとつである。(研究 1-1)

令和 2 年度研究期間中に TJ Cole による論文⁵⁾が公表され、中央値、分散、歪度に加えて尖度を平滑化の推定に加えることによる適合度の改善が、あまり変わらず、Bootstrap によってえた信頼区間にも差がないことが明らかにされた。これを受けて、BCCGo モデルによる平滑化計算も男子体重について加えて行い、あわせて、年月齢別の L, M, S の値も推計することとした。(研究 1-2)

低出生体重児と多胎児には特有の発育があるため、専用の発育曲線が望まれているものの、あまり整備されていない。乳幼児身体発育調査対象に占める低出生体重児や多胎児の割合がわずかであるため、これに基づく発育曲線の作成は難しい。次善の策として、2010 年調査による乳幼児身体発育曲線に重ねて男女別に低出生体重児と多胎児の体重の値の散布図を重ね描きすることにより、それらの計測値の状況を把握することとした。(研究 2)

乳幼児身体発育調査のうち、病院調査に関しては、海外では大体の施設で入院期間が短いため、新生児体重減少と回復の様子が観察されることは少ないこと、出生後数日間のデータと生後 1 か月ころの縦断的なデータが大量にあるのも珍しいことから、縦断的な解析を行うこととした

一般的に新生児には出生体重の 8%程度の生理的体重減少がみられると言われている。健常新生児の体重減少の様子やその後の回復について、縦断データを用いて詳細に検討した研究はわずかである。乳幼児身体発育調査病院調査データを縦断的に解析し、新生児期の生理的体重減少とその回復および 1 か月健診までの体重の増え等に関連する要因を探索的に検討する。(研究 3)

B. 研究方法

(研究 1-1)

令和元年度の研究においては R 言語による GAMLSS に関する書籍⁶⁾を参考に次に掲げるスクリプトにより平滑化を試みた。

```
m0<-lms(wt, age,
+families=c("BCCGo", "BCPEo", "BCTo"),
+data=mw, k=4, calibration=F,
+trans. x=T, cent=cent)
```

平滑化結果の現状を伝え、それに関する

コメントをTJ Coleに求め、助言に基づき平滑化を改善する。

(研究 1-2)

令和元年度の研究では、percentile estimation をするときは、まず lms 関数を使い、“BCCGo”, “BCPEo”, “BCTo”の3つのモデルを比べた。

```
m0<-lms(wt, age,  
+families=c("BCCGo", "BCPEo", "BCTo"),  
+data=mw, k=4, calibration=F,  
+trans. x=T, cent=cent)
```

モデルに関する説明は以下のとおりである。

BCCGo:Box-Cox Cole and Green (Box-Cox normal) TJ Cole が開発した LMSchartmaker®と同じ計算法である。

BCPEo:Box-Cox Power Exponential 上の方法の Power に関して、対数変換をして計算するもの。

BCTo:Box-Cox t distribution (four parameter distribution) 中央値、分散、歪度に加えて、尖度も考慮して分布を平滑化する。

2020年秋に公表されたTJ Coleの論文⁵⁾に従って、令和2年度の研究では、BCCGoモデル(LMS法)の結果のみを返すスクリプトを考案し、結果を精査する。

頭囲データを利用したLMS法とGALMSS法との比較検討も行った。

(研究 2)

2010年乳幼児身体発育調査一般調査結果データの中で、低出生体重児と多胎児を抽出し、男女別に体重を公表された発育曲線に重ねてプロットし観察した。

(研究 3)

2010年乳幼児身体発育調査病院調査は、全国146の産科を有する病院で出生し、

2010年9月1日から30日までの間に、1か月健診を受けた児4774例を対象として、出生後数日間の毎日の身体計測データや、1か月健診時の身体計測データを得ている。児の出生時及び出生後毎日の身体計測記録等を入院中のカルテ記録より、出生後毎日の身体計測記録等をカルテより転記してもらい、さらに1か月健診にて身体計測を行っている。本研究ではこのうち、単胎児で性別の記載があり生後5日まで毎日体重計測が行われている3631例を対象とした。

最小体重日齢は生後観察された日数の中で最も体重計測値の小さい日齢とした。退院時が最小体重であった場合は退院日齢に0.5を加えた数とした。1か月健診までの体重増加は1か月健診時の体重と出生体重の差を1か月健診が行われた日齢で除したものとした。

解析は、

-出生何日後に最小値をとるかの分布

-体重減少の量の分布

-戻るのにかかった日数

-1か月健診までの増加の速さ

等について行い、それらを基に目的変数を1か月健診までの1日当たり体重増加、説明変数を性別、妊娠期間、妊娠期間別体重Zスコア、新生児期の体重減少割合、最小体重日齢、退院時栄養法、1か月健診時の栄養法として、強制投入法による重回帰分析を行った。

C. 研究結果

(研究 1-1)

以下のスクリプトについてTJ Coleに助言を求めた結果、令和元年度の研究における平滑化計算

```
m0<lms(wt, age, families=c("BCCGo", "BCPEo", "BCTo"), data=mw, k=4, cent=cent)
```

は、kの値(ペナルティ)が小さすぎるため

に起こった under smoothing であることがわかった。

GAMLSS における平滑化曲線の推定は、安定性の問題と近似性とのバランスを取りながら行われる。ペナルティは安定性の問題に関連した値である。この推定における k は、標準化された赤池の基準において使用されるペナルティである。 k を大きくすることにより、近似性を犠牲にして整った曲線を得る意図となる。

$k=9$ (男子体重、女子身長)、 $k=15$ (女子体重)と修正したことにより、十分な平滑化が行われ、整った平滑化曲線が得られた。

この方法によって、男子体重 (図 1)、女子体重 (図 2)、女子身長 (図 3) において、課題だった曲線の乱れについて、解決を見ることが出来た。

(研究 1-2)

モデルを BCCGo (LMS 法) に限った解析のスク립トは以下のとおりである。

```
> m0<-lms(wt, age,
families=c("BCCGo"),
data=mw, k=9, calibration=F, trans. x=T, cent=cent)
```

L, M, S 値及びパーセンタイル値を求めるスク립トは以下のとおりである。

```
> nage<-seq(0, 72, 1)
>predict(m0, what="mu", parameter=NULL,
newdata=data.frame(age=nage), type=c("link", "responce", "terms"), terms=NULL, se.fit=FALSE, data=NULL)
>predict(m0, what="sigma", parameter=NULL,
newdata=data.frame(age=nage), type=c("link", "responce", "terms"), terms=NULL, se.fit=FALSE, data=NULL)
>predict(m0, what="nu", parameter=NULL,
newdata=data.frame(age=nage), type=c("link", "responce", "terms"), terms=NULL, se.fit=FALSE, data=NULL)
```

```
によって、月齢単位で L(="nu"), M(="mu"), S(="sigma") の値を算出
>centiles.pred(m0, xname="age", xvalues=
nage, plot=T, ylab="wt",
xlab="age", legend=F, cent=cent)
```

によりパーセンタイル値を算出した。それにより、表 1 に見られるような表を作成することが可能となった。ここでは、月齢を限って簡略化された表示となっている。

(研究 2)

公表された発育曲線に重ねて作成した散布図を男子低出生体重児、男子多胎児、女子低出生体重児、女子多胎児につき、図 4、図 5 に示す。男女とも、低出生体重児では、全年月齢を通じ分布の全体が発育曲線の 25 パーセンタイルを中心に分布していた。多胎児では、6 歳の女兒が体重の小さい児であったほかは、全年月齢を通じ分布の全体が発育曲線の 50 パーセンタイルを中心に分布していた。

(研究 3)

対象児の退院の日齢分布を表 2 に示す。最小体重日齢は 2 日が 43.2%、3 日が 28.5%、4 日が 8.8%であった (表 3)。

出生体重は男児 $3,028 \pm 402$ g (平均 \pm 標準偏差)、女児 $2,940 \pm 384$ g、妊娠期間は男児 39.1 ± 1.4 週、女児 39.2 ± 1.4 週、出生後体重減少男児 193 ± 77 g、女児 196 ± 75 g、体重減少割合男児 $6.35 \pm 2.33\%$ 、女児 $6.66 \pm 2.34\%$ 、1 か月健診までの 1 日当たりの体重増加は男児 38.0 ± 10.4 g、女児 32.7 ± 9.4 g であった (表 4)。

5 日齢までに体重が出生時に戻った割合は、男児 16.8%、女児 14.0%であった。各時期における栄養法の割合を表 5 に示す。母乳の割合は 3 日齢で 41.3%であったのが、退院時で 55.2%と上がり、1 か月健診時 52.9%とほぼ維持されていた。

1 か月健診までの1日当たり体重増加と性別、出生体重、妊娠期間、出生体重 SDS、新生児期体重減少、3日齢栄養法、退院時栄養法、1か月健診時栄養法、新生児期体重減少割合、最小体重日齢との間には有意な相関があった(表6)。

1 か月健診までの1日当たり体重増加を目的変数とした強制投入法による重回帰分析で有意な関連が見られた要因は、性別(女性で-5.09g)、妊娠期間(1週あたり+0.22g)、体重減少割合(1%あたり-1.03g)、最小体重日齢(1日増加で-1.54g)、退院時及び1か月健診時栄養法(人工栄養で増加が少ない-1.80g, -1.01g)であった(表7)。

D. 考察

次回乳幼児身体発育調査結果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言語で提供されているGAMLSSパッケージ活用である。

SASプログラムは、2010年値作成の実績があるので、これを用いれば確実に平滑化曲線を提供することができる。

LMSchartmaker®はポピュラーな方法というのが強みであるが、プログラムのサポートが終了しており、わが国の乳幼児身体発育調査データ用いてみると、自由度についてさらなる試行錯誤が必要であることが分かっている。

R言語で提供されているGAMLSSパッケージは、LMS法の開発者であるTJ Coleも現在はこれを推奨している。R言語のリソースもGAMLSS等のパッケージも、無料で活用することが可能であり、マニュアル、書

籍等を参考にすることで、活用が可能であることが分かった。

(研究 1-1)

GAMLSS in Rのスク립トにおいて、ペナルティの値を上げることで、より整った平滑化曲線が得られた。平滑化作業において、様々な条件を試しながら演算を行うことで調整をかけることが出来ることが分かったと言える。

(研究 1-2)

GAMLSS in Rで、7つのパーセンタイル値のほか、L, M, Sの値についても、月齢別に算出するスク립トを組むことが可能となった。また、推計における月齢の刻みの細かさを調整することにより、整数ではない任意の月齢に対応する値を算出することが出来ることも分かり、従来公表における様式と同じ様式の作表をすることが可能となった。次回乳幼児身体発育調査結果に基づく発育値の作成公表のための技術がまた一段階充実したと言える。WHO(2006)の公表⁷⁾においても、このような様式の表が用いられているので、それに匹敵する結果の提供ができることが分かった。

(研究 2)

低出生体重の要因として、胎児の要因と母体胎盤の要因等が考えられる。単胎児の場合はこれらの中の何らかの要因で低出生体重が発生すると考えられている。多胎児に関しては、胎児の要因と母体胎盤の要因等に問題がない場合でも、胎児の成長につれ、子宮の伸展の限界から、体重も増えにくく、早く生まれやすくなるため、低出生体重になりやすい。この場合は、出生後子宮の制限が取れば発育が元に戻りやすいので、それが体重の増えが比較的良好な理由になっていることが想像される。

(研究3)

退院日齢分布は、2010年調査時における産科施設の分娩時の入院期間の設定の実際を反映している。男児に妊娠期間が短いのは、他の知見と一致している。女児に体重減少が大きく、体重の戻りが少ないことは、WHOの公表⁷⁾と整合性がある。栄養法と体重増加との関連については、このデータでは因果関係を明らかにすることは困難である。1か月健診までの1日当たりの体重増加は、生理的体重減少や性別、栄養法などと関連が認められたが、因果関係を証明するには至らなかった。

E. 結論

次回乳幼児身体発育調査における発育曲線の作成に向けて、今後国際標準となっていくGAMLSS in Rによる身体計測値平滑化の試行について、令和元年度の研究の課題を踏まえ、今年度の研究で、TJ Coleの助言に従って平滑化条件の一つであるペナルティの値を4から9もしくは15への大きくしたことで、整った平滑化曲線が得られて問題が解決した。

次回乳幼児身体発育調査結果の公表に向けて、任意の年齢区分に従ってL, M, Sの値やパーセンタイル値を推計することが出来るようになり、従来の様式での作表が可能になるなど、準備がさらに進んだ。

一般的な発育曲線での評価がなじまないとされている低出生体重児と多胎児に関して、発育調査結果データよりこれらを抽出して直近の発育曲線に重ねて散布図を描いたところ、乳幼児の年月齢を通じて低出生体重児は25パーセンタイル近辺を中心に分布し、多胎児はほぼ50パーセンタイル近辺を中心に分布することが分かった。

乳幼児身体発育調査病院調査結果を縦断的に解析したところ、新生児の生理的体重

減少での最小値は主に2日齢もしくは3日齢に出現することが分かり、出生体重に対する減少割合は男子6.4%女子6.7%、体重減少が大きいほど1か月健診までの1日体重増加量が小さいことが分かった。

【参考文献】

- 1) 横山徹爾, 他. 乳幼児身体発育調査の統計学的解析とその手法及び利活用に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金疾病・障害対策研究分野 成育疾患克服等次世代育成基盤研究平成23年度総括研究報告書. 平成24年3月
- 2) 加藤則子, 磯島豪. 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. 乳幼児の身体発育及び健康度に関する調査実施手法及び評価に関する研究. 厚生労働行政推進調査事業費補助金平成30年度総括・分担研究報告書. 令和元年3月
- 3) Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992; 11: 1305-19.
- 4) 加藤則子, 磯島豪. 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. 乳幼児の身体発育及び健康度に関する調査実施手法及び評価に関する研究. 厚生労働行政推進調査事業費補助金令和元年度総括・分担研究報告書. 令和2年3月
- 5) Cole, TJ. Sample size and sample composition for constructing growth reference centiles. *Stat Methods Med Res*. 2020 doi: 10.1177/0962280220958438. PMID: 33043801
- 6) By Mikis D. Stasinopoulos, Robert A. Rigby, Gillian Z. Heller, Vlasios Voudouris, Fernanda De Bastiani Flexible, Regression and Smoothing Using GAMLSS in R, Taylor & Francis

- 7) 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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤則子, 横山徹爾. 成長曲線について ~2020年(予定)改定について~ 小児保健研究, 79(3):204-208. 2020

2. 書籍

- 1) 加藤則子. 子どもの発育を振り返る-1990年以降を中心に. 日本小児保健協会幼児健康度調査委員会編著. 子どもの保健:15-18. ジェアス教育新社. 東京. 2020
- 2) 加藤則子. 身体発育及び運動機能の発達と保健. 加藤則子、布施晴美編. 子どもの保健:42-50. 北大路書房. 京都. 2020

3. 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 月齢ごとのL,M,S及びパーセンタイル値の算出

男子 体重	L	M	S	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
1M	1.974	4144	0.135	2913	3353	3748	4144	4506	4809	5092
2M	1.7	5441	0.125	4030	4513	4968	5441	5888	6270	6632
3M	1.394	6330	0.118	4847	5337	5816	6330	6828	7265	7686

表2 退院日齢分布

退院時 日齢	度数	パーセ ント
3	25	0.69
4	335	9.23
5	1320	36.35
6	878	24.18
7	358	9.86
8	277	7.63
9	119	3.28
10	89	2.45
11	33	0.91
12	37	1.02
13	16	0.44
14	29	0.8
15	14	0.39
16	10	0.28
17	10	0.28
18	11	0.3
19	4	0.11
20	8	0.22
21	8	0.22
22	8	0.22
23	2	0.06
24	8	0.22
25	5	0.14
26	2	0.06
27	4	0.11
28	2	0.06
29	1	0.03
30	5	0.14
31	1	0.03

表3 最小体重日齢の分布

最少体 重日齢	度数	パーセ ント
0	10	0.28
1	418	11.51
2	1568	43.18
3	1033	28.45
3.5	5	0.14
4	320	8.81
4.5	20	0.55
5	107	2.95
5.5	40	1.1
6	46	1.27
6.5	10	0.28
7	25	0.69
7.5	6	0.17
8	12	0.33
8.5	4	0.11
9	5	0.14
10.5	2	0.06

(表2 続き)

32	4	0.11
34	1	0.03
36	2	0.06
37	1	0.03
39	2	0.06
41	1	0.03
46	1	0.03

表4 男女別平均値の比較

	男			女		
	N	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差
出生体重(g)	1836	3028.4	402.36669	1795	2940.04	384.37631
妊娠期間(週)	1836	39.128385	1.4452478	1795	39.23271	1.4471593
体重減少(g)	1836	192.6476	77.117332	1795	196.38496	74.591317
体重減少割合(%)	1836	6.3540011	2.3318008	1795	6.6618929	2.3488751
1日当り体重増加(g)	1829	37.95161	10.444409	1789	32.71721	9.39124

表5 時期別栄養法 1:母乳 2:混合 3:人口

3日齢 栄養法	度数	パーセン ト	退院時 栄養法	度数	パーセン ト	1か月健診 時栄養法	度数	パーセン ト
1	1449	41.25	1	1713	55.17	1	1898	52.87
2	1802	51.3	2	1194	38.45	2	1455	40.53
3	262	7.46	3	198	6.38	3	237	6.6
欠損値の度数 = 118			欠損値の度数 = 526			欠損値の度数 = 41		

表6 1か月児健診までの1日当り体重増加との相関係数

性別 男1 女2	-0.25473 ***	3日齢栄養法	-0.06825 ***
出生体重(g)	0.06816 ***	退院時栄養法	-0.12314 ***
妊娠期間(週)	0.11474 ***	1か月健診時栄養法	-0.10357 ***
出生体重SDS	-0.04979 **	体重減少割合(%)	-0.3102 ***
体重減少(g)	-0.25882 ***	最小体重日齢	-0.3036 ***

栄養法:母乳1 混合2 人工3

表7 重回帰分析の結果

強制投入重回帰分析 パラメータの推定 目的変数1か月健診までの体重増加/日

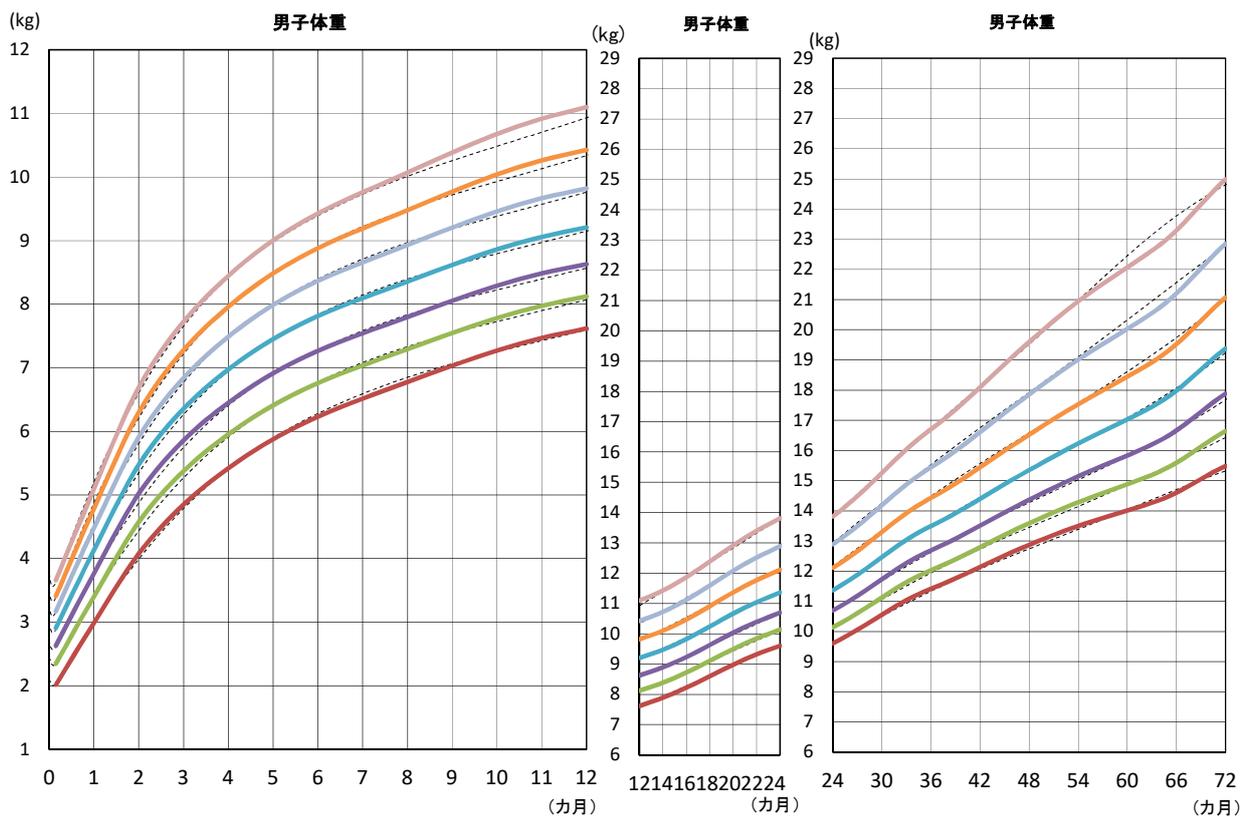
変数	自由度	パラメータ 推定値	標準誤差	t 値	Pr > t
Intercept	1	49.25207	4.65446	10.58	<.0001
性別 男1 女2	1	-5.08632	0.32207	-15.79	<.0001
妊娠期間(週)	1	0.22305	0.11339	1.97	0.0493
出生体重SDS	1	0.06601	0.16102	0.41	0.6819
体重減少割合(%)	1	-1.02604	0.07467	-13.74	<.0001
最小体重日齢	1	-1.54483	0.13751	-11.23	<.0001
退院時栄養法	1	-1.79862	0.30058	-5.98	<.0001
1か月健診栄養法	1	-1.0075	0.29778	-3.38	0.0007

栄養法:母乳1 混合2 人工3

図1 男子体重（生後3, 4, 5日 1か月健診 一般調査 を使用）

（点線 H22 公表値 実線 今回検討）

K=4



K=9とした場合 形状が整う

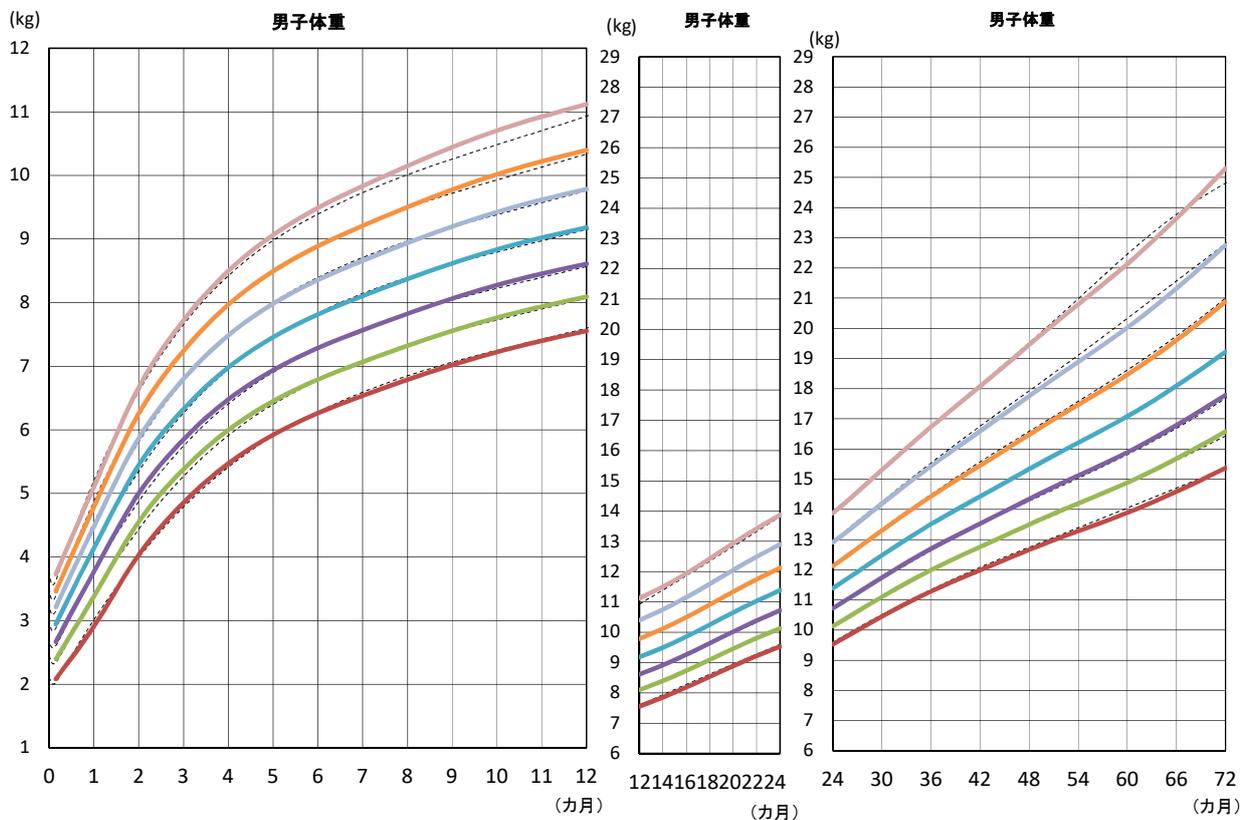
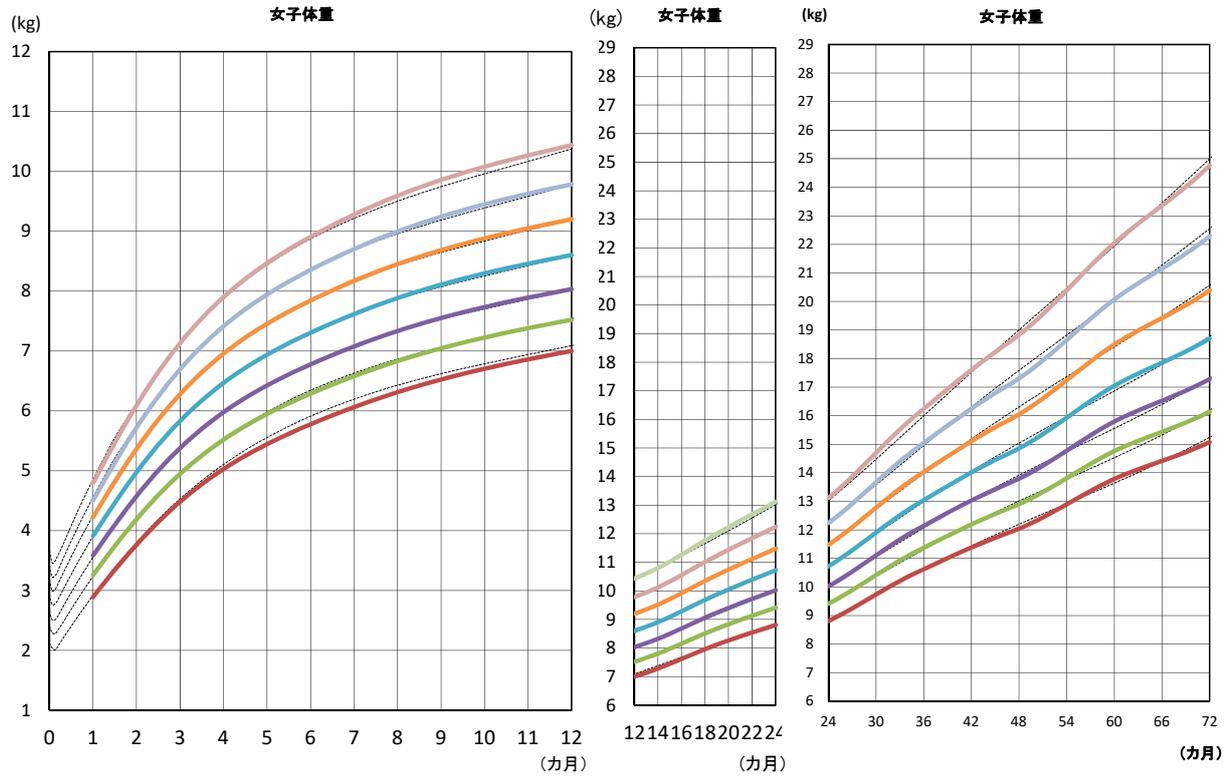


図2 女子体重

(点線 H22 公表値 実線 今回検討)

(1か月健診 一般調査 を使用 K=4)



(生後3, 4, 5日 1か月健診 一般調査 を使用 k=15)

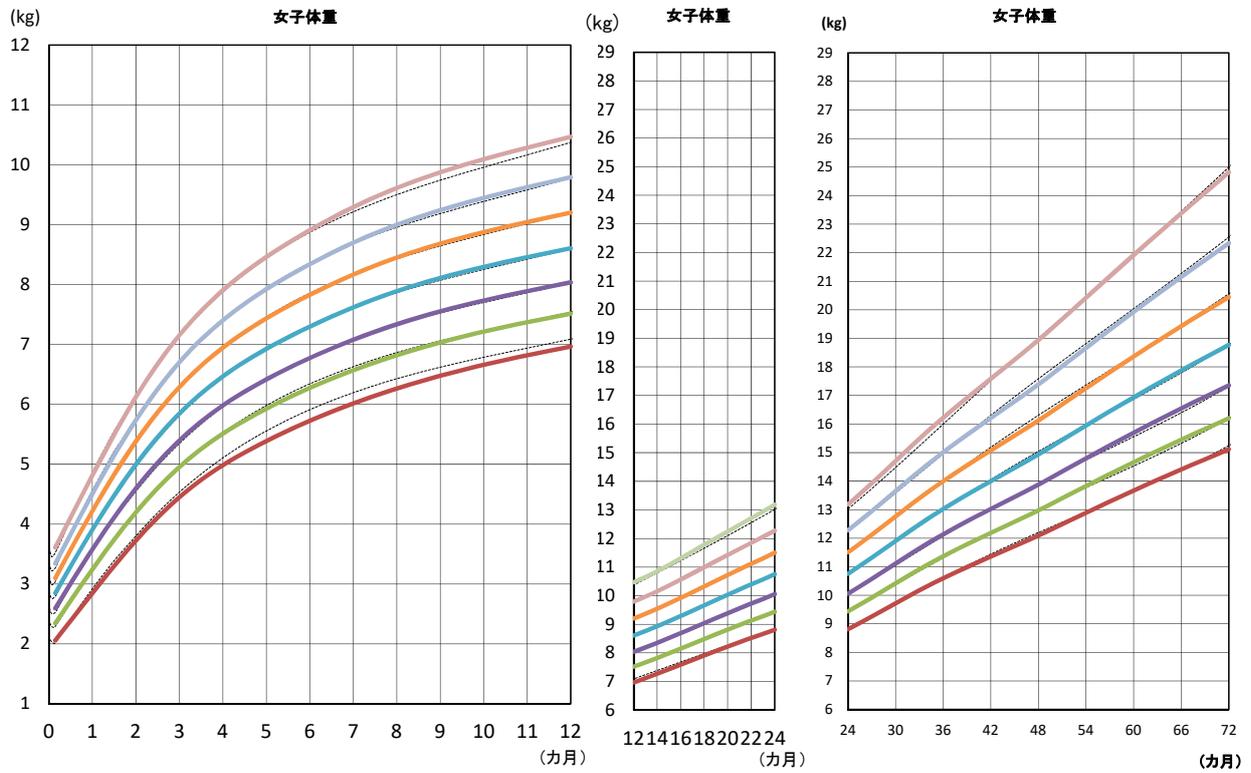
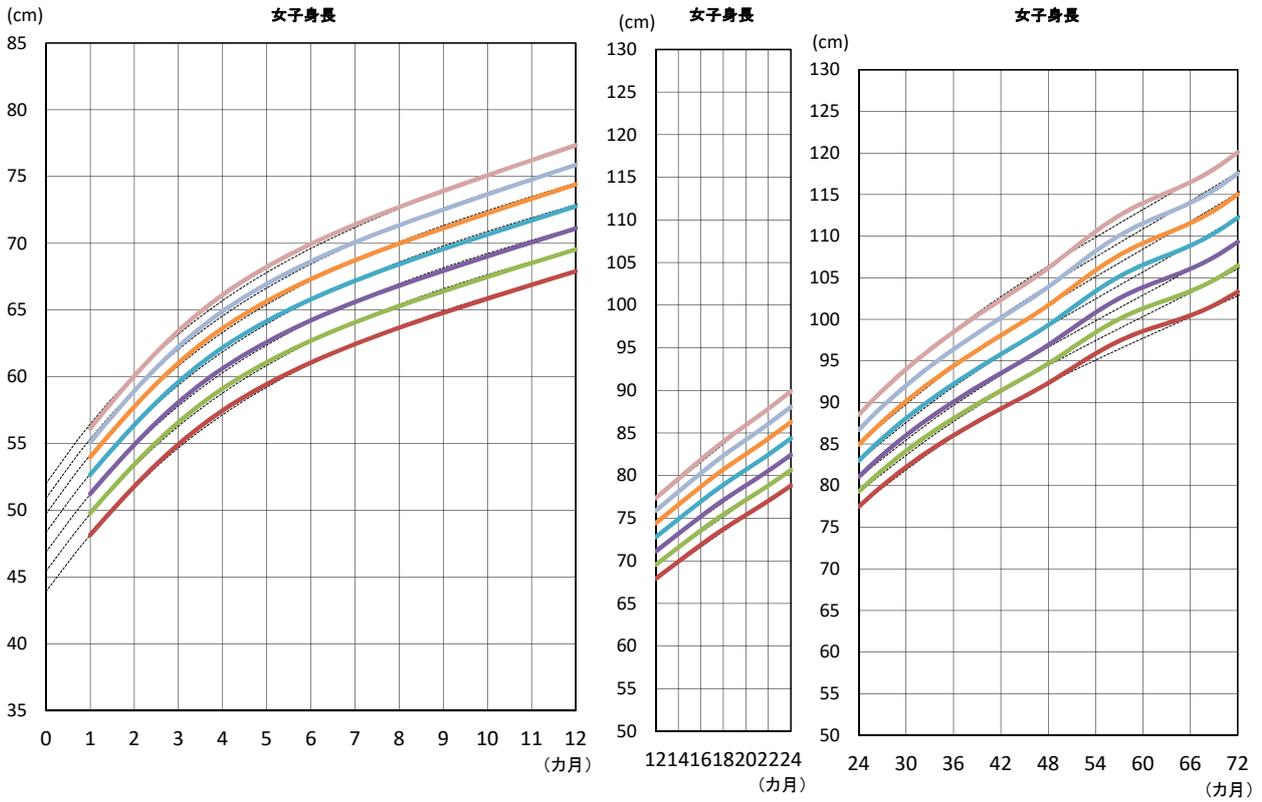


図3 女子身長

(点線 H22 公表値 実線 今回検討)

(1か月健診 一般調査 を使用 k=4)



(生後3, 4, 5日 1か月健診 一般調査 を使用 k=9)

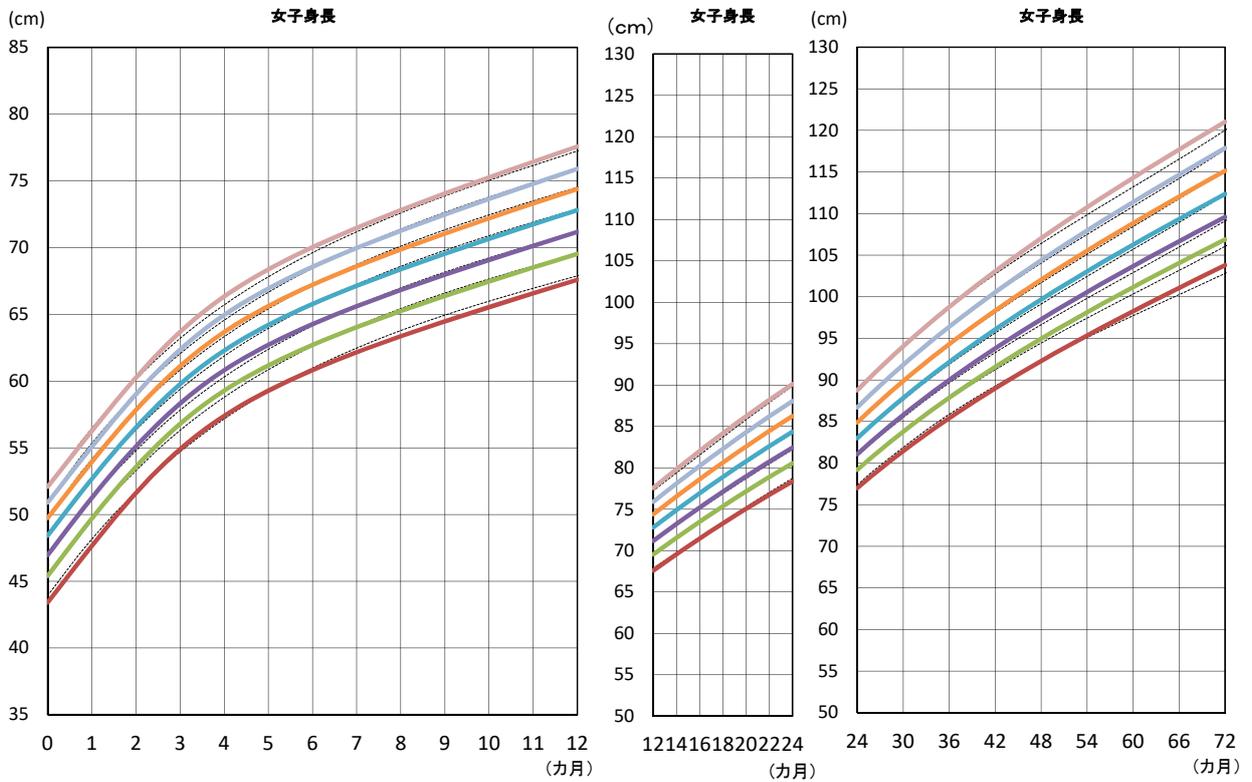


図4 男子体重 低出生体重児(LBW) 及び多胎児

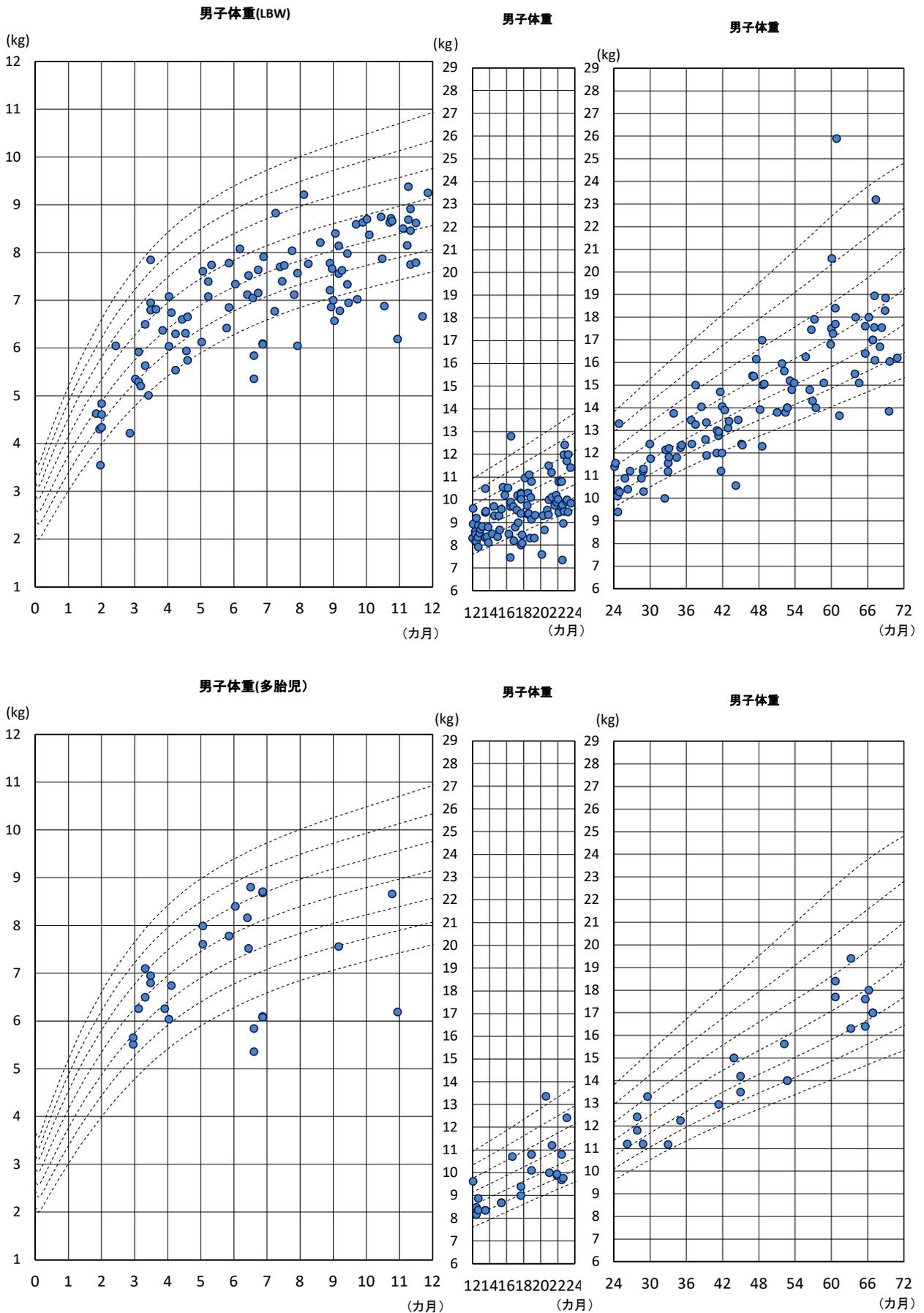


図5 女子体重 低出生体重児(LBW)及び多胎児

