

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

乳幼児身体発育調査をもとに、よりよい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。次回調査における発育曲線の作成に向けては、LMS法またはそれに準じる方法を採用することが妥当であると考え、具体的に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 等の方法を検討した。国際的に汎用されているLMSchartmaker®のサポートが終了したため、R言語で動くGAMLSSパッケージの活用について検討する必要が生じ、2010年乳幼児身体発育調査のデータを用いて平滑化を試行した。令和元年度の研究においては、男子身長、胸囲(男女)、頭囲(男女)については、公表値とほぼ変わらない平滑化曲線が得られた。令和2年度の研究で、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、男女体重、女子身長についても整った平滑化曲線が得られて問題が解決した。さらに、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った。

低出生体重児と多胎児に関して、2010年値による発育曲線に重ねて散布図を描いたところ、評価のためにはそれぞれに専用の発育曲線を使用することが望ましいことが分かった。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。

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。次回乳幼児身体発育調査をもとに平滑化曲線を求めるのに適切な方法を明らかにする。

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。

一方LMSchartmaker®は国際的に汎用されているので、これについても平成30年度の研究で試行し、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ーカレッジ小児保健研究所のTJ Coleに直接面会して意見を聞いた。自由度について細かく調整しなければならない課題が残った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、BCCGo distribution と呼ばれている。BCCGo 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⁴⁾。

令和元年度に実施した平滑化で課題の残った男女体重および女子身長について、TJ Cole にメールによるアドバイスを受け、令和 2 年度に、平滑化法の課題を解決し改善した⁵⁾。

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。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。

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が国際的に珍しいため、乳幼児身体発育調査のうち、病院調査に関しては、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した。

B. 研究方法

平成 30 年度の検討を踏まえ、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,
+family=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) 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。

平滑化結果の現状を TJ Cole にメールで伝え、それに関するコメントを求めたところ、平滑化計算におけるペナルティの値 k は、乳幼児身体発育調査のサンプルサイズであると、9 以上必要であるという助言があった。男子身長と男女胸囲、頭囲については k=4 でも平滑化に問題がなかったが、50 パーセンタイル曲線に不自然な蛇行が見られた項目においては、k=4 であることによって under-smoothing が起こっていることが分かった。このため、男子体重と女子身長では k=9、女子体重では k=15 という条件を用いた。

2020 年秋に公表された TJ Cole の論文⁷⁾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、結果を精査した。

頭囲データを利用した LMS 法と GAMLSS 法との比較検討も行った。

低出生体重児と多胎児の発育の特徴を捉えるため、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。

2010年乳幼児身体発育調査病院調査における、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4,774例を対象とする。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3,631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。出生何日後に最小値を取るかの分布、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について基礎統計を取り、さらに目的変数を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

平滑化計算は、表1のスク립ト1~6に従って行った。例として、男子身長に関する平滑化の経過と、結果のパーセンタイル曲線を2010年公表値に重ねて描いたものを、図1に示す。散布図は、月齢に対する身長の値で、サンプル全体と、標準偏差の3倍を超える外れ値を除いたものを示している。中段の左は分布の推計に用いたパラメーター μ (中央値)、 σ (ばらつき)、 λ (歪み)、 τ (尖り)をグラフで示したものの、中段の右は、あてはめの良好さの参考にする

ためのワームプロット(Q-Qプロット)である。上下の点線の間に収まり、ほぼ問題のないあてはめであることが分かった。下段に示すパーセンタイル曲線は、公表値とほぼ類似した滑らかな曲線が得られている。

女子の身長や、男女の体重、頭囲、胸囲に関しても、あてはめの良好さはほぼ類似していた。体重(図2)、身長(図3)、胸囲(図4)、頭囲(図5)に関し、平滑化結果を、用いたペナルティ(k)の値を併記して男女別に示す(kの記載がない場合はk=4)。いずれも、公表値とほぼ類似した滑らかな曲線となっている。

モデルをLMS法(BCCGo)に絞って、表1に示すスク립ト7,8に従って平滑化を行い、1か月刻みのL, M, S値と3, 10, 25, 50, 75, 90, 97パーセンタイル値を読み取った。一部の月齢について結果を表2に示す。

公表された2010年発育曲線に重ねて男子低出生体重児、男子多胎児に関して作成した散布図を図6に示す。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、発育曲線の50パーセンタイルを中心に分布していた。

新生児期から1か月健診までの体重経過を縦断的に検討したところ、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、1か月健診までの1日当たりの体重増加は男児に大きく、妊娠期間、出生後体重減少、出生体重に対する体重減少割合は女児に大きかった(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6)。

D. 考察

次回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、そして三つめは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。

また、GAMLSS in Rのスク립トにおいて、ペナルティの値(k)を上げることで、より整った平滑化曲線が得られるなど、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が可能となった。

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、推計における月齢きざ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してそういった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。WHO(2006)の公表においても、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。

低出生体重児と多胎児の体重値を2010年公表値に重ねてプロットした結果から、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単胎児に関して考えられる一方、多胎児に関してはそれらの問題があまりない場合も考えられ、それが出生後の取戻しが比較的良好であることと関連していると考えられた。いずれにせよ、低出生体重児と多胎児には、専用の基準を用いることが望ましい。

新生児期から1か月健診までの体重の推移を検討した。男児に妊娠期間が短いこと、女児に体重減少が大きく、体重の戻りが少ないことは、一般的な知見と一致している。栄養法と体重増加との関連についての意味付けは、今後の課題である。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、栄養法などに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

乳幼児身体発育調査をもとに、よりよい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。次回調査における発育曲線の作成に向けては、LMS法またはそれに準じる方法を採用することが妥当であると考え、具体的にはSASプログラム、LMSchartmaker®, GAMLSS in R等の方法を検討した。国際的に汎用されているLMSchartmaker®のサポートが終了したため、R言語で動くGAMLSSパッケージの活用につ

いて検討する必要が生じ、2010年乳幼児身体発育調査のデータを用いて平滑化を試行した。令和元年度の検討においては、男子身長、胸囲(男女)、頭囲(男女)については、公表値とほぼ変わらない平滑化曲線が得られた。

令和2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、男女体重、女子身長についても整った平滑化曲線が得られて問題が解決した。

さらに、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。

低出生体重児と多胎児に関して、2010年値による発育曲線に重ねて散布図を描いたところ、評価のためにはそれぞれに専用の発育曲線を使用することが望ましいことが分かった。

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. 加藤則子, 磯島豪, 横谷進, 伊藤善也, 井ノ口 美香子. 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2年度総括・分担研究報告書. 令和4年5月

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. Cole, TJ. Sample size and sample composition for constructing growth reference centiles. *Stat Methods Med Res*. 2020 doi: 10.1177/0962280220958438. PMID: 33043801

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. ジーアス教育新社. 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

- 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 GAMLSS on Rにおけるスクリプト

```

1.GAMLSSパッケージを呼び出す。こうすることで、lms, gamlss, wp などの関数が使える。パッケージは事前にインストールしておく。
> library(gamlss)

2.計算してほしい百分位を指定する。指定しないとデフォルトで計算される。
> cent<- c(3,10,25,50,75,90,97)

3.percentile estimation をするときは、lms関数を使う。"BCCGo","BCPEo","BCTo"の3つのモデルを比べる。乳幼児身体発育調査のサンプルサイズでは、kを9以上とする方が良いが、項目によってはkを4としても問題なく平滑化曲線が得られる。
m0<-lms(wt,age, +families=c("BCCGo","BCPEo","BCTo"), data=mw,k=4,calibration=F, trans.x=T,cent=cent)

4.推計された $\mu$   $\sigma$   $\lambda$   $\tau$  の4つのパラメーターのグラフを出力する。
> fittedPlot(m0,x=mw$age)

5.モデルのあてはめについて評価するためにワームプロット (Q-Qプロット) を求める。
> wp(m0,ylim.all=1)

6.Outlierを除くためには、 $\pm 3$  SD以内の値のサブセットを作成する。
> mwsb <- subset(mw, (resid(m0)> -3)&(resid(m0)< 3))

7.以下のスクリプトはモデルをBCCGo (LMS法) に限る。
> m0<-lms(wt,age, families=c("BCCGo"), data=mw, k=9, calibration=F, trans.x=T, cent=cent)

8.年月齢ごとの平滑化値を読み取る。ここでは、1カ月ごとのパーセンタイル値を読む。
> nage<-seq(0,72,1)
> centiles.pred(m3,xname="age",xvalues=nage, plot=T, ylab="wt", xlab="age", legend=F, cent=cent)

月齢単位でL(="nu"),M(="mu"),S(="sigma") の値を推定
>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)

```

表2 平滑化結果からのL,M,S値とパーセンタイル値の読み取り

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	(続き)		
1	418	11.51	6	46	1.27
2	1568	43.18	6.5	10	0.28
3	1033	28.45	7	25	0.69
3.5	5	0.14	7.5	6	0.17
4	320	8.81	8	12	0.33
4.5	20	0.55	8.5	4	0.11
5	107	2.95	9	5	0.14
5.5	40	1.1	10.5	2	0.06

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

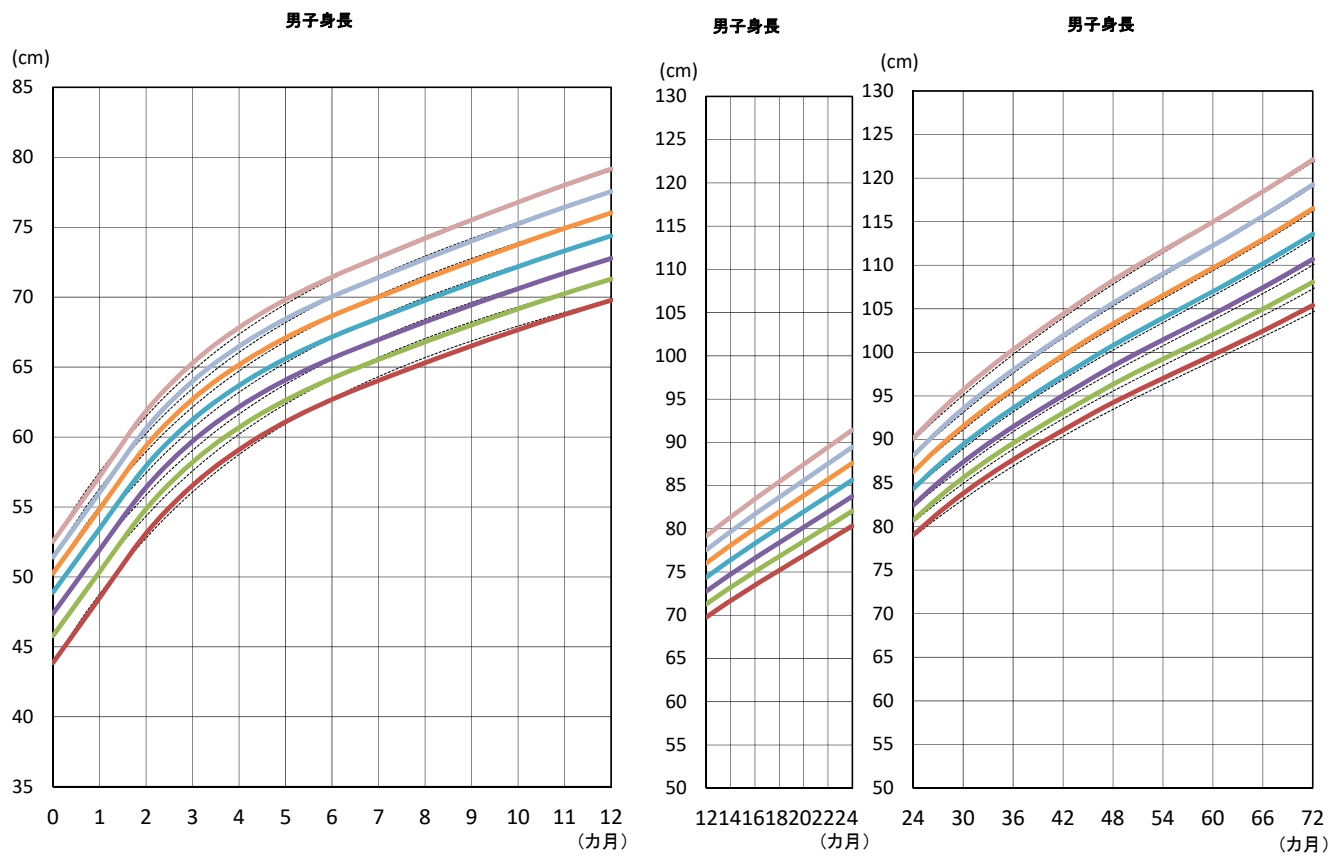
3日齢栄養法	度数	パーセント	退院時栄養法	度数	パーセント	1か月健診時栄養法	度数	パーセント
1	1449	41.25	1	1713	55.17	1	1898	52.87
2	1802	51.3	2	1194	38.45	2	1455	40.53
3	262	7.46	3	198	6.38	3	237	6.6
欠損値の度数 = 118			欠損値の度数 = 526			欠損値の度数 = 41		

表6 重回帰分析の結果

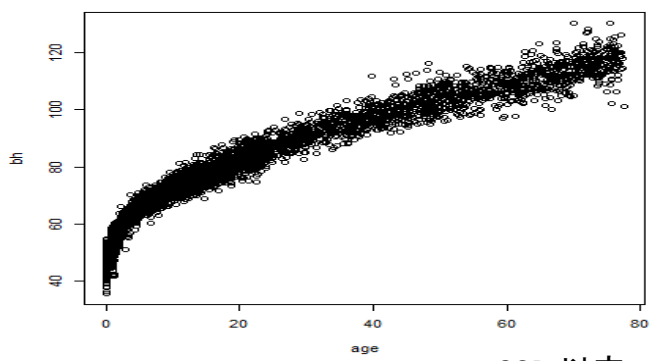
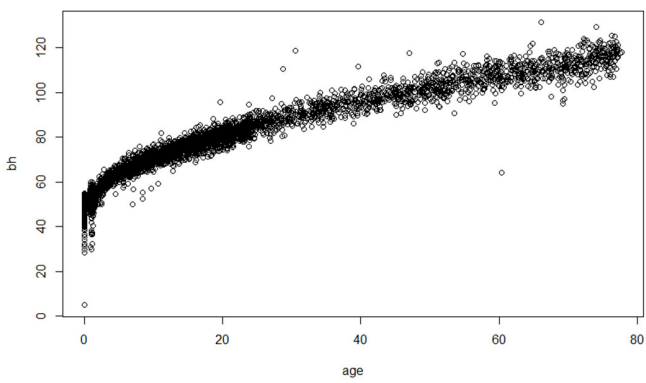
強制投入重回帰分析 パラメータの推定 目的変数1か月健診までの体重増加/日						
変数	自由度	パラメータ推定値	標準誤差	t 値	Pr > t	
Intercept	1	49.25207	4.65446	10.58	<.0001	
性別 男1 女2	1	-5.08632	0.32207	-15.79	<.0001	
妊娠期間(週)	1	0.22305	0.11339	1.97	0.0493	
出生体重SDS	1	0.06601	0.16102	0.41	0.6819	
体重減少割合(%)	1	-1.02604	0.07467	-13.74	<.0001	
最小体重日齢	1	-1.54483	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 男子身長（生後3, 4, 5日 1か月健診 一般調査 を使用）

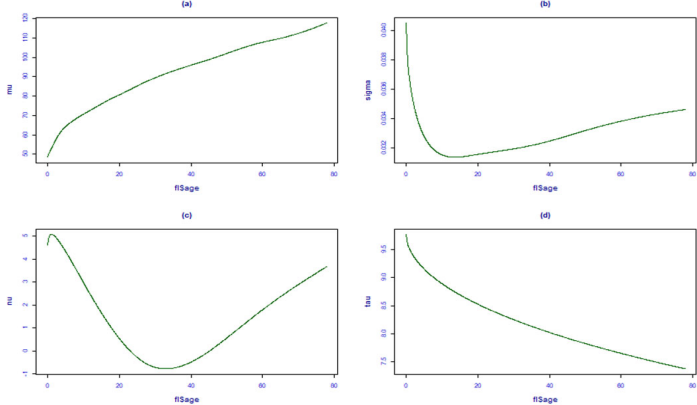


(点線 H22 公表値 実線 今回検討)



3SD 以内

4つのパラメーターの推計



あてはめの良好さの検証

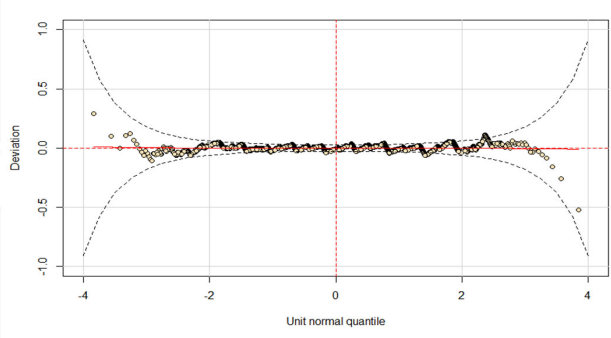
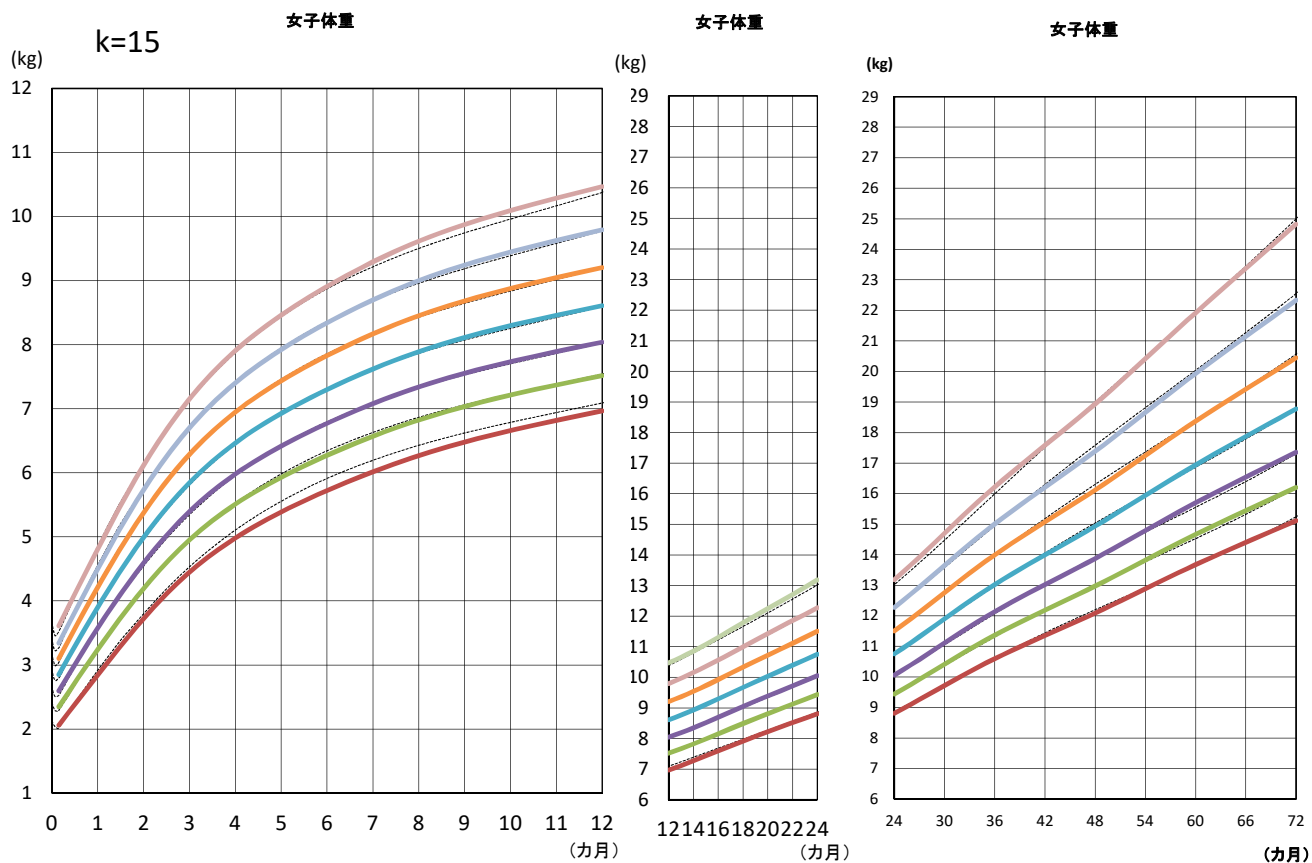
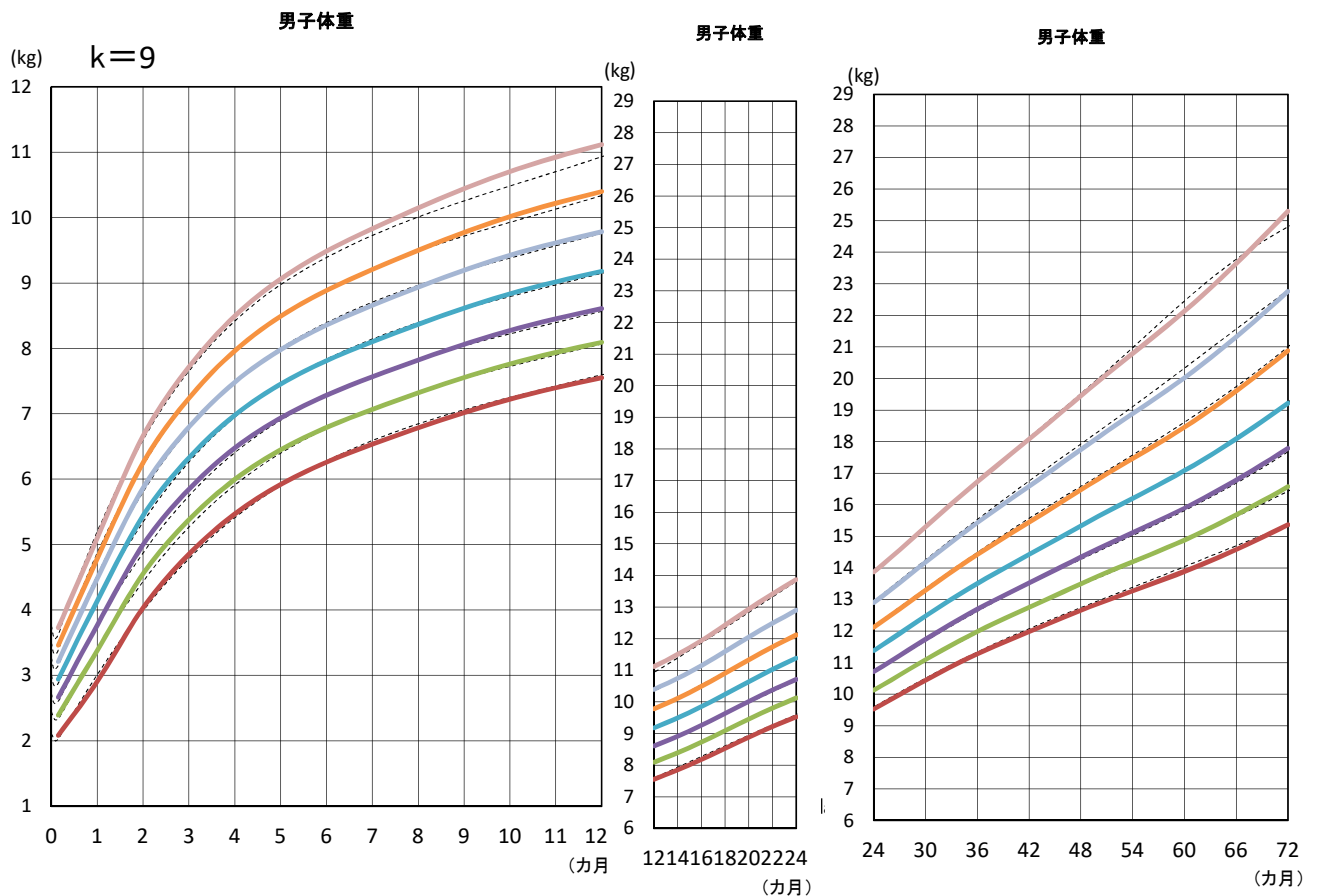
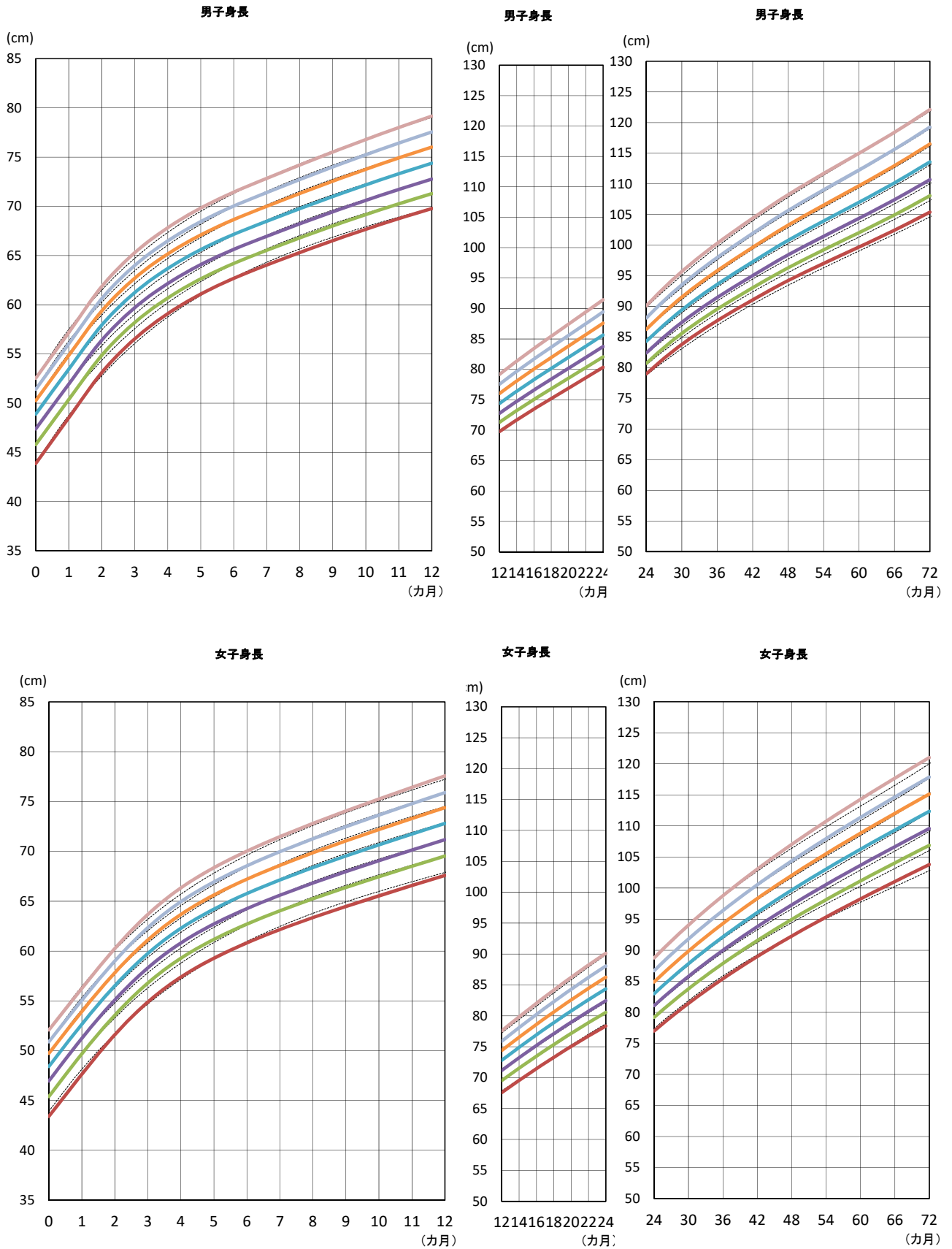


図2 体重平滑化結果（生後3, 4, 5日 1か月健診 一般調査 を使用）



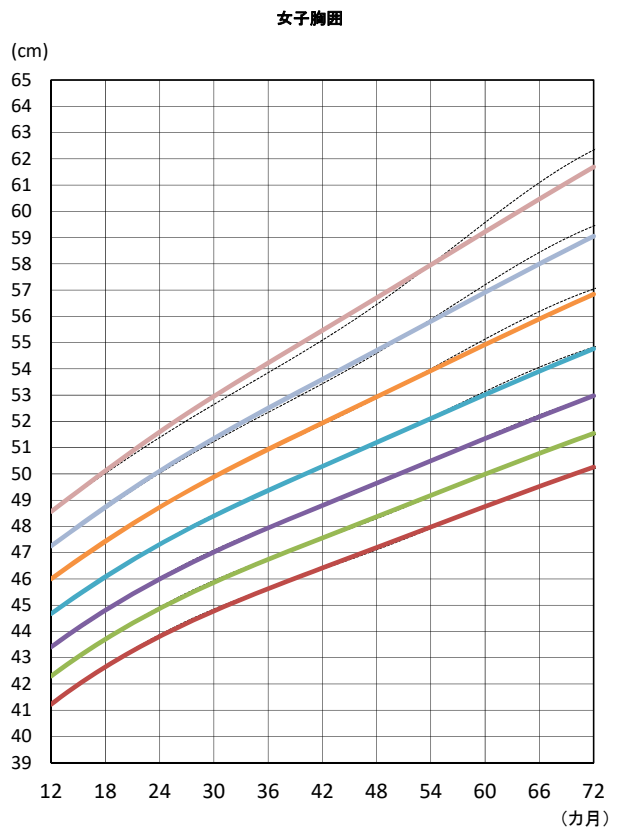
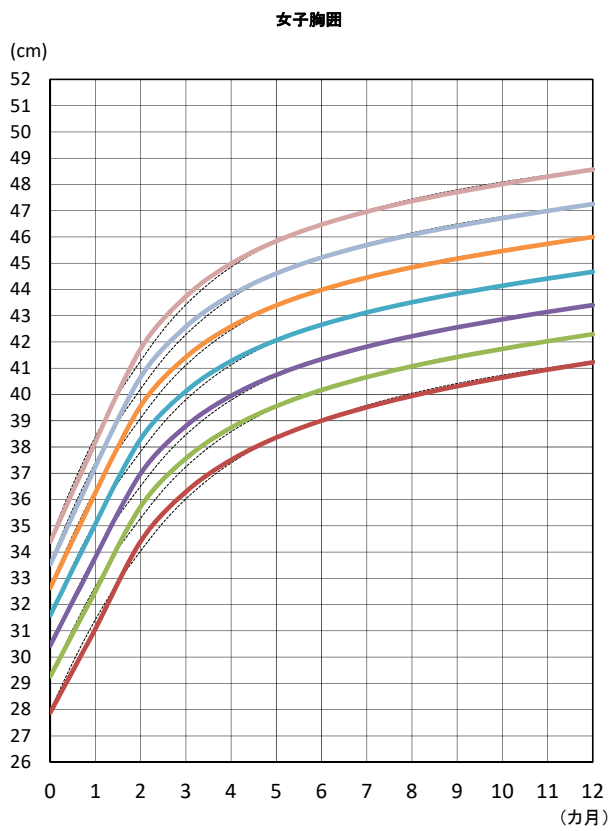
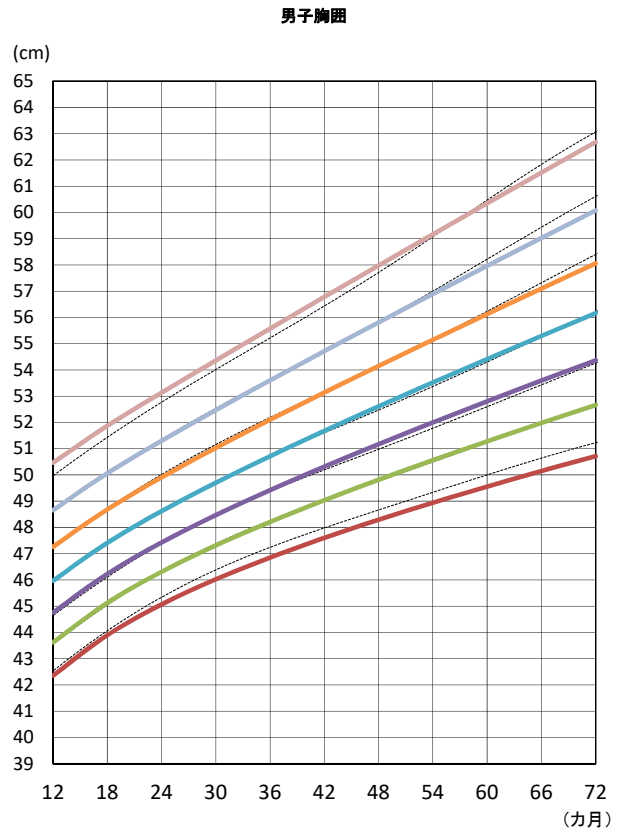
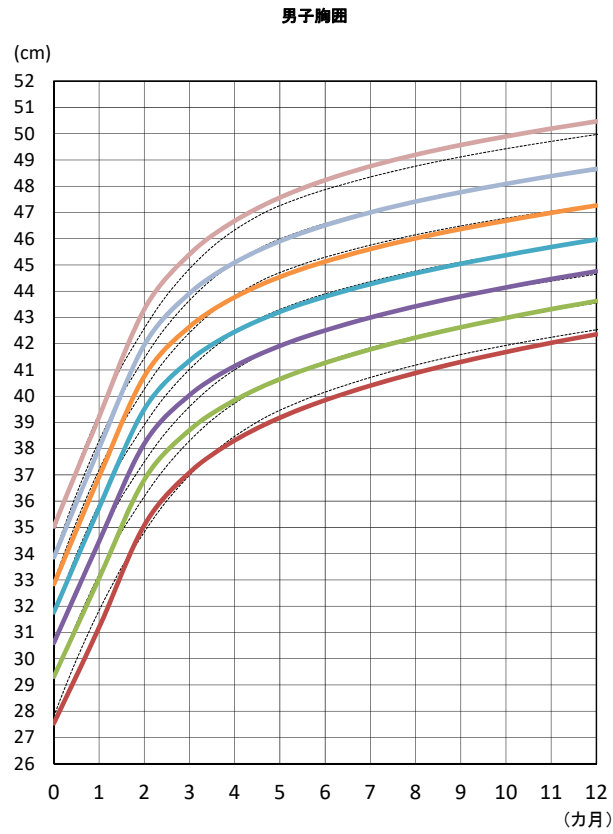
(点線 H22 公表値 実線 今回検討)

図3 身長平滑化結果（出生時 1か月健診 一般調査 を使用）



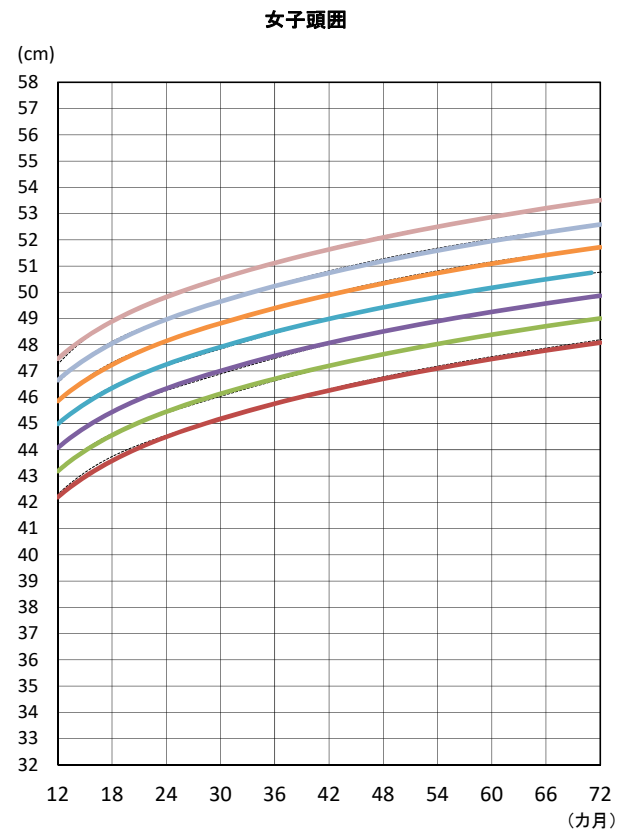
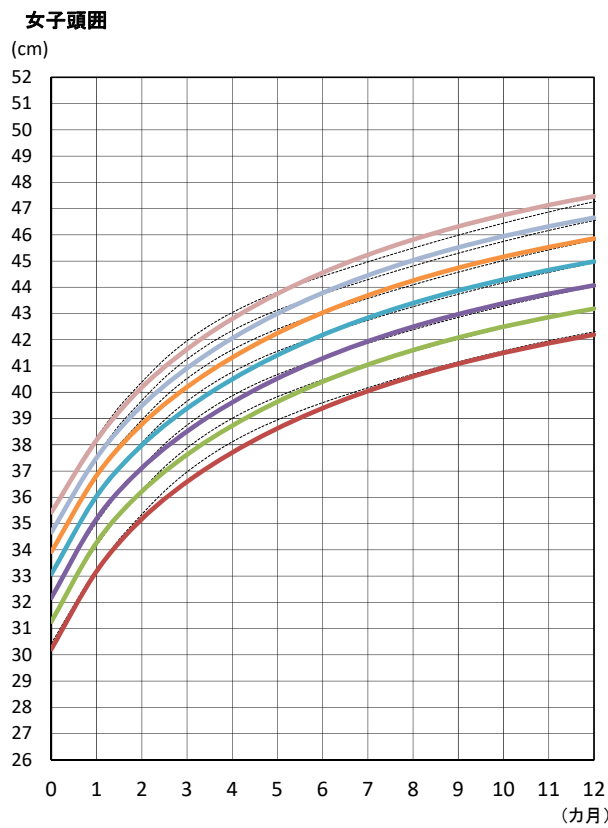
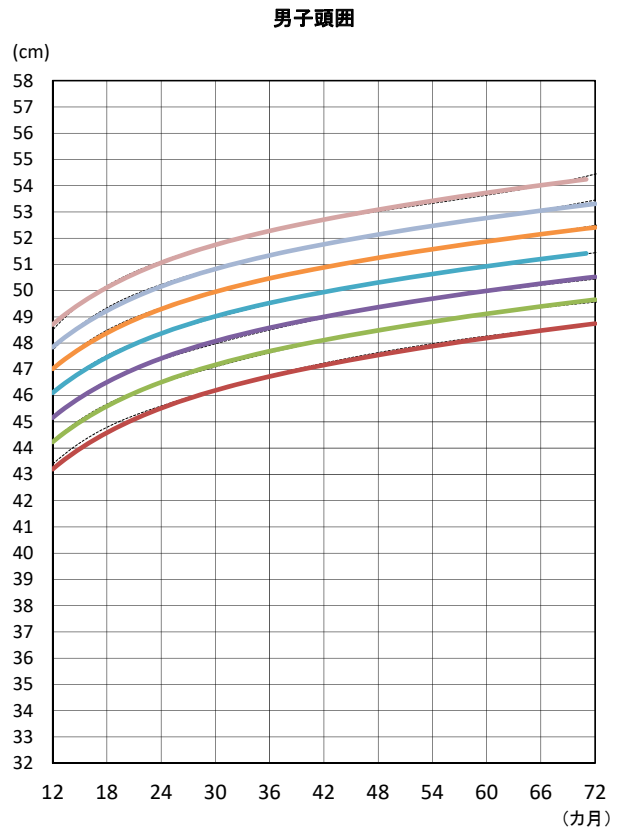
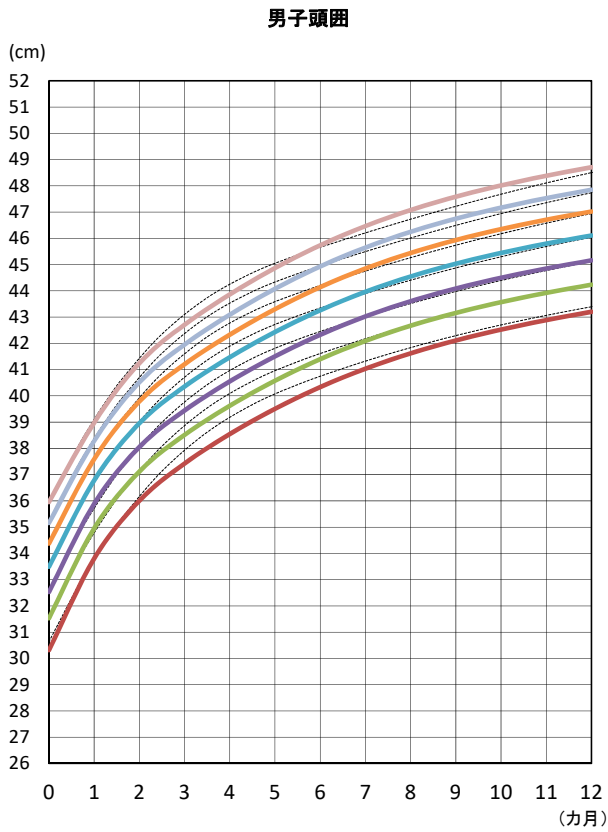
（点線 H22 公表値 実線 今回検討）

図4 胸囲平滑化結果（出生時 1か月健診 一般調査 を使用）



（点線 H22 公表値 実線 今回検討）

図5 頭囲平滑化結果（出生時 1か月健診 一般調査 を使用）



（点線 H22 公表値 実線 今回検討）

図6 男子体重 低出生体重児(LBW) 多胎及び多胎児

