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２４～２６年度総合研究報告書

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．研究分担者の報告書

＜公的調査の解析＞

１．出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討

加藤則子、横山徹爾、瀧本秀美、吉田穂波　・・・・・p. 25

２．人口動態統計解析から見た出生時体重減少の要因

吉田穂波、横山徹爾、加藤則子　・・・・・p. 36

＜コホート研究の解析とデータベースの拡充＞

３．九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、大阪母子保健研究のデータを用いた出生時体格に関する疫学研究

三宅吉博、田中景子、大久保公美　・・・・・p. 59

４．周産期・出生後データベースを利用した早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する研究

頼藤貴志　・・・・・p. 70

５．日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた日本人の出生体重ならびに新生児予後に関する疫学的検討

佐藤昌司、松田義雄、中井章人　・・・・・p. 80

６．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. 90

＜妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理＞

７．「これから始める出生前コホート研究」作成

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. 99

８．わが国の出生前コホート研究における追跡調査、及び研究デザインに関する検討（ワーキンググループ）

吉田穂波、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、頼藤貴志、目時弘仁、佐藤憲子

・・・・・p. 103

９．新規疫学研究における追跡方法の検討

土屋賢治 ・・・・・p. 112

１０．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 ・・・・・p. 120

１１．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. 130

＜予備的研究の試行＞

１２．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. 137

１３．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. 147

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・・・p. 167

Ⅰ．総括研究報告書

平成24～26年度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）総合研究報告書　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。３年間の研究成果は以下の通りである。

【１】公的調査の解析

人口動態統計特殊集計の解析から、1980→2010年の平均出生体重の減少に、妊娠期間の短縮の寄与が示されたが、その寄与の大きさは0.04kg程度と部分的であった。乳幼児身体発育調査データの再解析から、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する可能性のある質問を選択し、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こころ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行う。【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で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）出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討（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）人口動態統計解析から見た出生時体重減少の要因（吉田、他）

近年、我が国では2500グラム未満で出生した低出生体重児の割合が増加している。出生体重の分布を経年的に比較したところ、出生体重は近年ほど小さい方にシフトしていた。低出生体重(LBW)割合も増加している

が、2005年以降は横ばいである。妊娠期間はより早い時期にシフトしているが、早産の割合の変化よりも、37週以降の週数間での分布の変化が大きい。早産の割合はわずかに増加しているが、2005年以降は変わっていない。37週出生例に限って出生体重の分布の推移を見たが、2000年から2010年にかけてほとんど変化が見られなかった。

1980年～2010年の人口動態統計特別集計データを用いて出生体重を児の性別、単産／複産、母親の年齢、過期産／正期産／早産、妊娠期間、出生順位の各要因で調整し、30年間の出生体重の減少に影響を与える要素について考察を行ったところ、妊娠期間の短縮が男女とも出生時体重0.04kgの減少に寄与していると考えられた。性別、単胎・多胎、出生順位、母親の年齢は出生児体重に影響しているが、30年間の変化への寄与はごく小さかった。

【２】コホート研究の解析とデータベースの拡充

（１）九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、大阪母子保健研究のデータを用いた出生時体格に関する疫学研究（三宅、他）

① 出生時体格とアレルギー疾患・齲蝕との関連

Low birth weight (LBW)、preterm birth (PTB)、small-for-gestational-age (SGA)のリスク要因及びこれらを曝露要因として3歳児におけるアレルギー疾患と齲蝕との関連を調べた。出生時体重2500g未満をLBW、出生時37週未満をPTBと定義した。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パーセンタイル未満をSGAと定義した。

九州・沖縄母子保健研究では、1565名の内、7.7%がLBW、4.0%がPTB、7.8%がSGAであった。妊娠中全く喫煙歴しなかった母親に比較し、妊娠中を通して喫煙をした母親では、有意にSGAの子供を持つリスクが高まった。妊娠中の母親の喫煙状況とPTBのリスクとの間に有意な正の量・反応関係を認めた。妊娠中の母親の喫煙状況と出生時体重との間に有意な負の関連を認め、妊娠中を通して喫煙をした母親の子は、全く喫煙していない母親の子に比較して、補正後169.6 g出生時体重が低かった。アルコール非摂取に比較して、1日当たり1 g以上のアルコール摂取では、PTBのリスクの高まりと有意な関連を認めた。

福岡小児健康調査は2055名を対象とした横断研究である。8.4%がLBW、4.7%がPTB、7.1%がSGAであった。LBW、PTB、SGAとも喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎いずれとも関連を認めなかった。PTBは乳歯齲蝕と負の関連を示す傾向を認めた。LBW及びSGAと乳歯齲蝕との間には有意な関連を認めなかった。

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

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、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L

ow 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パーセンタイル未満を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。この正の関連は、30歳以上の女性で顕著であった。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。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早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する研究（頼藤）

昨今、早産児や低出生体重児が増加し、その後の予後が懸念されている背景を受け、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からなる周産期データベースと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利用し、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する検討を行った。結果として、早産児、特に医療的介入を受けて産まれた早産児が増加しており、早産児の増加と低出生体重児の増加とも医療的介入の変化によって一番説明されていた。短期的予後は悪くなかったものの、出生後データベースでの検討においては、一番増加していると考えられる32～36週の早産児でも健康・発達に影響が見られており、今後32～36週の早産児の増加には注意すべきであると考えられ、また医療的介入によって出生した児の予後の追跡が必要になると考えられる。

（３）日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた日本人の出生体重ならびに新生児予後に関する疫学的検討（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）をデータソースとして以下の研究を行った。

Ⅰ．本邦における出生体重の減少（約60g）の要因を明らかにするため、日産婦DBに登録された妊娠37～41週の生産児（2006年：43,420例、2010年：56,099例）について出生体重に影響のある交絡因子について検討した。出生体重の減少には胎児数、喫煙、初産、性別が女児であることが関与し、増加には妊娠前の身長、体重、BMI、体外受精、妊娠週数が関与していた。さらに、抽出された交絡因子に関して共分散分析を用いて出生体重を調整した結果、調整後の出生体重差に差を認めなかった。以上から、年次推移上の出生体重の減少にはこれらの諸要因が関与していること、体重減少の背景には必ずしも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が関与していることがわかった。

Ⅱ．日産婦DBと新生児臨床研究ネットワ

ークDB（NRN-DB）のリンクを試み、DB連結の可否を明らかにするとともに、連結DBを用いて硫酸マグネシウム（Mg）母体投与と極低出生体重（VLBW）児の3歳時予後との関連を検討した。2003～2007年の40施設のVLBW児についてDB連結を行い、Mg使用群（Mg＋群）と未使用群（Mg－群）における3歳時予後項目を検討した結果、両DBのマッチングデータは5,677例で、双方のDBからみたマッチング率は69.0％および76.6％であった。マッチング例のうち、致死的形態異常、重篤な胎内感染などを除外したMg+群（1,375例）、Mg－群（2,254例）で、妊娠週数、出生体重、Apgar値および臍帯動脈血pH、脳性麻痺、低DQ値（<70）、運動障害、てんかん、視力・聴力障害および予後良好例の頻度は両群間に有意差を認めなかった。以上から、個人情報を削除したDBであっても、周辺情報を用いて高い回収率でデータ結合が可能であること、およびMg使用の有無は児の長期予後に大きな影響を与えていないことがわかった。

Ⅲ．日産婦DBのさらなる活用を見据え、本データベースの改変を行った。2012年まで使用された日産婦DBに関して、疫学的研究の視点から追加項目等の変更をアンケート調査し改変DBを作成した結果、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。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である。今後、改変DBの活用および児のフォローアップデータとのリンケージ等により、母児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）～（５）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）わが国の出生前コホート研究における追跡調査、及び研究デザインに関する検討（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）

今日ニーズが高まっている出生コホート研究を新規に設営するにあたり、長期追跡中の脱落を減らすための手法を整備しておくことはきわめて重要である。そこで、先行研究および浜松母と子の出生コホート研究におけるそれらの手法について検討したのち、浜松母と子の出生コホート(N=1042)における脱落率、および脱落の背景を検討した。その結果、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。すなわち、同出生コホートにおける脱落を減らす手法が有効であったことが示唆された。一方、脱落は低SES（Socio-economic status）の参加者に多く、また脱落のほとんどが出生後半年以内に生じていた。以上より、新規出生コホート研究を運営し、脱落率を低く抑えるにあたっては、浜松母と子の出生コホートを含む先行出生コホートの手法を踏襲することが望まれるほか、低SESで早期に「脱落」しやすい一群の参加者への支援・サポーティブな関わりを考慮する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）

生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。このメカニズムを明らかにする目的で、国立成育医療研究センターでは平成22年より妊婦とその児を対象として27ヶ月間のリクルートを行い、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）,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(成育母子コホート研究: Children and Mothers’ cohort Study (CHAMS))を開始した。本分担研究では、CHAMSにおける効率的調査方法の確立を目的とし、その検討を行った。

本研究初年度の時点で、CHAMSの月間参加同意取得率は前年度に比し平均100.3%となり、事務局におけるリクルート技術の進歩が認められた。1300名が出産し、児の健診・母児質問紙調査を実施、出生時コホート継続参加の二次同意取得率は70%であったが、1歳健診時の追跡率は92%と高率であった。SGA出生と母体要因の関連解析、妊婦及び臍帯血中25OHDの低値等をまとめ、報告した。2～3年度目は、CHAMSを進める上で重要な追跡率向上に資する因子を解析した。C

HAMSでは最終的にセンター内全出産の54.5%の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究の再同意率は87.6%と、研究開始年度よりも向上した。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。コホート研究の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、参加者のコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献を実感してもらえるようなフィードバックを行うことで、モチベーションを高め維持することが、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。

【４】予備的研究の実施

（１）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とデータベース

の拡充、【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、進捗状況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。両調査の特徴を踏まえた上で、分析結果を組み合わせて見ることが、わが国における出生体重減少の推移を理解するうえで必要と考え、研究を進めた。

人口動態統計特別集計のデータからは、妊娠週数の分布や出生体重の分布を詳細に検討することで、その特徴が分かり易く示された。特に、帝王切開率が、近年急増していることが、妊娠期間の分布や出生体重の分布の構造に影響を及ぼしていることが分かった。

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ところ、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

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、福岡小児健康調査、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、日本産科婦人科学会周産期登録データベースと新生児臨床研究ネットワークDB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。

九州・沖縄母子保健研究では、妊娠中における母親のアルコール摂取と出生時アウトカムとの関連を調べ、本邦で初めて妊娠中におけるアルコール摂取がPTBのリスクを高めたことを示した。妊娠中の飲酒の悪影響に関する追加エビデンスとして注目する必要があると思われる。また、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のリスク上昇に関係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ェインの由来食品の違いに由来するものかもしれない。福岡小児健康調査では、preterm birthは3歳児における乳歯齲蝕と負に関連する傾向を認めた。出生時体格と3歳児の齲蝕有症率との間に有意な関連は認めなかったが、結論づけるためには、さらなる研究が必要である。聖隷浜松病院の周産期データベースの解析からは、地域レベルや個人レベルの社会経済的指標は早産や低出生体重児と関連することが示され、健康格差の視点からも注目すべき知見が得られた。21世紀出生児縦断調査の解析からは、moderately preterm と呼ばれる32～36週の満期に近い早産児でも6か月～2歳半の入院のリスクが高く、今後、moderately preterm児の増加には注意すべきであると考えられた。日産婦DBと新生児臨床研究ネットワークDBは、異なる背景で構築されたデータベースであるが、周辺情報で比較的高い割合でデータ結合が可能なことが分かった。既存データベースを活用する新しい効率的な方法と考えられる。一方、日産婦DBは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が、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の改変が喫緊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。

【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】予備的研究の実施

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、以下の研究を行った。【１】1980～2010年人口動態統計特別集計と1990～2010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，瀧本秀美，横山徹爾．特別特集　平成22年乳幼児身体発育調査結果について　小児保健研究　2012(71)5.　2012.09.30発行.　p.671-80.

2) 加藤則子，横山徹爾．次世代の健康づくりと環境整備ー出世時の体重の低下に関する要因を中心にー特集　健康日本21（第2次）と社会環境の整備．保健の科学　2012(54)10.　2012.10.01発行.　p.678-83.

3) 吉田穂波，横山徹爾，加藤則子．出生時体重の低下は何が問題か　乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る　特集　親子保健・母子保健の重点課題　保健師ジャーナル　2012(68)11.　p.942-55.

4) 加藤則子，横山徹爾．　新しい乳幼児身体発育値　Q&Aで学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養　周産期医学　(42)増刊号　東京医学社　2012.11.1. p.606-10.

5) Kato N ,Sauvaget C, Kato T. Large summer Weight gain in relatively overweight preschool Japanese children. Pediatr Int. 2012 Aug;54(4):510-5

6) Noriko Kato, Hidemi Takimoto, Takashi Eto. The regional difference in children's physical growth between Yaeyama Islands of Okinawa Prefecture and national survey in Japan. Journal of the National Institute of Public Health.2012 October;61(5):448-53.

7) 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 DOI: 10.1111/ apa.12587 Jun 2014;103(6):e251-e261.

8) 吉田穂波，加藤則子，横山徹爾．人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について．　特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進.保健医療科学　2014(63)1.平成26年2月　p2-16.

9) 加藤則子，瀧本秀美，吉田穂波，横山徹爾．乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査．　特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進.保健医療科学2014(63)1.平成26年2月　p17-26.

10) 吉田穂波，加藤則子，横山徹爾．わが

国の母子コホートにおける近年の状況，および母子保健研究から今後への展望．特集 ：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進．保健医療科学 2014(63)1.平成26年2月 p32-38.

11) 加藤則子．特集 新しい母子健康手帳とその活用．チャイルドヘルス 診断と治療社．2013;(16)12: p3(827).

12) 加藤則子．新しい母子健康手帳の改正点．特集 新しい母子健康手帳とその活用．チャイルドヘルス 診断と治療社．2013;(16)12: p10-13(834-7).

13) 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).

14) 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.

15) Miyake Y, Tanaka K. Lack of relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged three years. J Asthma. 2013; 50: 555-559.

16) Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13: 157.

17) Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 79.

18) 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)

19) Tanaka K, Miyake Y. Low birth weight, preterm birth or small-for-gestational-age are not associated with dental caries in young Japanese children. BMC Oral Health. 2014; 14: 38.

20) Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Tsuguhiko Kato, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Trends of Preterm Birth and Low Birth Weight in Japan: A One Hospital-Based Study. BMC Pregnancy and Childbirth 2012, 12: 162

21) Sachiko Inoue, Hiroo Naruse, Takashi Yorifuji, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.Who is at risk of inadequate weight gain during pregnancy? Analysis by occupational status among 15,020 deliveries in a regional hospital in Japan. Maternal and Child Health Journal 2013; 17: 1888-1897

22) Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Association of Birth Length and Risk of Hospitalization among Full-term Babies in Japan. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2013; 27: 361-70

23) Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Michiyo Yamakawa, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Associations of Preterm Births with Child Health and Development: Japanese Population-Based Study. The Journal of Pediatrics 163(6):1578-1584

24) Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Tsuguhiko Kato, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Obesity among Schoolchildren: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. JAMA Pediatrics 2013; 167: 919-25

25) Takashi Yorifuji, Toshihide Kubo, Michiyo Yamakawa, Tsuguhiko Kato, SachikoInoue, Akiko Tokinobu, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Behavioral Development: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. The Journal of Pediatrics (published online)

26) Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Soshi Takao, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Residential Proximity to Major Roads and Adverse Birth Outcomes: A Hospital-Based Study. Environmental Health 2013; 12: 34

27) 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

28) Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Hiroyuki Doi. Outdoor Air Pollution and Term Low Birth Weight in Japan. Environment International 2015; 74: 106-111

29) 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)

30) Katsuhiro 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)

31) 佐藤昌司：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点. 第30回周産期学シンポジウム.30:23-28,2012.

32) Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda M: Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. Fertil.Steril. 98:922-928,2012.

33) Shiozaki A, Matsuda M, Satoh S, Saito S: Comparision of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. JOGR 2012;39(2):492-9.

34) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H: Prospective risk of stillbirth: monochorionic diamniotic twins vs. dichorionic twins. J.Perinat.Med. 40:245-249, 2012.

35) Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009. Int.J.Gynecol.Obstet. 117:66-68,2012.

36) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H: Prevalence of hyperglycemia during pregnancy to maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009. Int.J.Gynecol. Obstet. 118:198-201,2012.

37) 佐藤昌司：周産期領域におけるデータベースの構築：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点. Fetal & Neonatal Medicine 5:14-18,2013.

38) 佐藤昌司：日本産科婦人科学会周産期登録データベース：現状と問題点. 周産期医 43:1221-1225,2013.

39) 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋：データベース利用の実例－妊娠高血圧症候群. 周産期医 43:1235-1239,2013.

40) Morikawa M, Yamada T, Cho K, Y

amada T, Satoh S, Minakami H: Prospective risk of abruption placentae. JOGR, 40:369-374,2014.

41) 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.

42) 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.

43) 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.

44) 吉田穂波．低出生体重児の増加の原因と効果的な保健指導方法を探る．茨城県母性衛生学雑誌．2014;32:39-42

45) Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. Comparison between placental gene expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age. Journal of Obstetric and Gynaecology Research 40:465-72, 2014.

46) Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kameno Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. Molecular Autism 4:6, 2013.

47) Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders. International Journal of Social Psychiatry 59: 757-764, 2013.

48) Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasch K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 47(3): 250-258, 2013.

49) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry 70:49-58, 2013.

50) Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. Acta Psychiatr Scand 128: 45-53, 2013.

51) Kameno Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. Molecular Autism 4:19, 2013.

52) Asano R, Tsuchiya KJ, Takei N, Harada T, Kugizaki Y, Nakahara R, Nakayasu C, Okumura A, Suzuki

Y, Takagai S, Mori N. Broader autism phenotype as a risk factor for postpartum depression: Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. Research in Autism Spectrum Disorders 8 (12):1672-1678, 2014.

53) 山本晶子，西垣五月，水野裕介，宮下健悟，野田雅裕，内木康博，堀川玲子　ビタミンD欠乏症12例の検討　ホルモンと臨床59　特集小児内分泌学の進歩2011　291-294,2012

54) 島田由紀子，堀川玲子，有阪治　胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討　ホルモンと臨床58　特集小児内分泌学の進歩2010　1107-1110,2012

55) Horikawa R. [Endocrine disease: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis; 5. Gonad: clinical approach to disorder of sex development (DSD)]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 101(4):965-74.: 2012　Japanese

56) Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. 59 (9):771-80. :2012

57) Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. Pediatr Int. 54(2):177-81: 2012

58) 堀川玲子　小児思春期発症摂食障害の現状と予後　最新医学67(9):2032-2039(2012)

59) 堀川玲子：　やせに関連する疾患　鑑別すべき疾患　小児科学レクチャー介入すべきポイントがわかる小児の肥満とやせQ&A　（杉原茂孝編集）　総合医学社　（2012.9　pp.1039-1047）

60) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One. 2013;8 (3):e60105.

61) 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害， 臨床婦人科産科2013; 67(7):663-670.

62) 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 Feb 11. [Epub ahead of print]

63) 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 trancarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. Liver Transpl. 2014; 20(3): 391-393

64) 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

65) 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

66) 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

67) Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatse Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. Clin Pediatr Endocrinol. 2014; 23(2): 53-58

68) 堀川玲子，田中敏章，横谷進，清野佳紀，小川憲久，清見文明，Anne-Marie kappelgaard. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与における⊿身長SDS及び⊿IGF-I SDSの相関関係　ホルモンと臨床　2013; 60(12): 小児内分泌学の進歩2013　1011-1014

69) 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

70) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinnno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardernburg syndrome due to a sox10 mutation. Endocrine. 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]

71) 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 copu number analysis and systematic mutataion screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2014; 102(4): 1130-1136

72) 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]

73) 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.

74) 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.

75) 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

76) 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）

77) 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)

78) 瀧本秀美, 米澤純子, 島田真理恵, 加藤則子, 横山徹爾. 日本助産師会会員における妊婦への食生活支援に関する調査「妊産婦のための食生活指針」の活用状況を中心に. 日本公衆衛生雑誌. 2013; 60(1): 37-46.

79) Sato Y, Nakanishi T, Chiba T, Yokotani K, Ishinaga K, Takimoto H, Itoh H, Umegaki K. Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan. Asia Pac J Clin Nutr, 2013;22(1): 83-89.

80) 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) 衛藤隆，近藤洋子，松浦賢長，倉橋俊至，横井茂夫，恒次欽也，加藤則子，川井尚，竹島春乃，堤ちはる，高石昌弘，平山宗宏，横山徹爾．幼児の保護者の心身の健康と対児感情等に影響を及ぼす要因に関する検討．第59回日本小児保健協会学術集会　愛しい子どもたちに～今、私たちにできること；2012.9.27-29. 岡山　日本小児保健協会　学術集会講演集 01-039 p.113.

2) 加藤則子，瀧本秀美，横山徹爾，最近のわが国の乳幼児の身体発育状況について．第71回日本公衆衛生学会総会　；2012.10.24-26. 山口　日本公衆衛生学会　学会総会抄録集　0508-70 p. 321.

3) 加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一．双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び6歳時ＢＭＩに関する単胎双胎間の比較検討　第60回日本小児保健協会学術集会　東京　2013.9

4) 加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一．双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び6歳時ＢＭＩに関する単胎双胎間の比較検討　第72回日本公衆衛生学会学術集会　東京　2013.10

5) 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.

6) 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

7) 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が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

8) 佐藤昌司、吉富智幸、他：産科－小児科データベース連結の試み（第１報）：日産婦周産期登録と新生児臨床研究ネットワークデータ連結. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜.

9) 吉富智幸、佐藤昌司、他：産科－小児科データベース連結の試み（第２報）：極低出生体重児の母体MgSO4投与と3歳時予後との関連. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜.

10) 林昌子、松田義雄、佐藤昌司、中井章人：周産期登録データベースからみた生殖補助医療の現状とリスク.第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜.

11) 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

12) 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

13) 佐藤昌司：産科と新生児のデータリンケージ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

14) 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

15) 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

16) 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後　内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，荒田尚子，堀川玲子　第86回日本内分泌学会学術総会（仙台，2013年4月26日）

17) Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)

18) Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.20)

19) Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)

20) 1歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から　高橋千恵，服部淳，内田登，山本晶子，内木康博，堀川玲子　第47回日本小児内分泌学会学術集会（東京，2013年10月10日）

21) 日本人SGA性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響　堀川玲子，田中敏章，横谷進，小川憲久，清見文明，Kappelgaard Anne-Marie　第47回日本小児内分泌学会学術集会（東京，2013年10月11日）

22) 本邦乳児におけるビタミンDの充足状況とその影響　山本晶子，服部淳，高橋千恵，内田登，内木康博，堀川玲子　第47回日本小児内分泌学会学術集会（東京，2013年10月11日）

23) SGA性低身長症の成長ホルモン治療　堀川玲子　第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）

24) 幼児期代謝指標と母体因子との関連　西垣五月，野田雅裕，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀川玲子　第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）

25) 血中IGF-Iと各種因子との相関　宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，野田雅裕，内木康博，堀川玲子　第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）

26) エコチル調査と小児内分泌・代謝疾患　堀川玲子　第115回日本小児科学会学術集会（福岡、2012年4月21日）

27) 成育コホートによる母体と5歳児の代謝マーカーとの相関の検討　内木康博，野田雅裕，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，荒田尚子，堀川玲子　第115回日本小児科学会学術集会（福岡、2012年4月21日）

28) 小児期から成人期を通して使用可能なInsulin-like growth factor-I(IGF-I)の基準値の設定　磯島豪，島津章，横谷進，田中敏章，立花克彦，勝又規行，

堀川玲子　第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月27日）

29) 周産期母体因子と出生児代謝指標の関連　西垣五月，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）

30) SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与におけるΔ身長SDSとΔIGF-I　SDSの相関　堀川玲子，田中敏章，横谷進，清野佳紀，小川憲久，清見文明，Anne-Marie Kappelgaard 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）

31) 本邦妊婦のビタミンD充足状況と胎児発育の前方視的検討　山本晶子，西垣五月，水野裕介，宮下健悟，内木康博，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）

32) 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後　内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，伊藤裕司，中村知夫，荒田尚子，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）

33) 健常児と低出生体重児における臍帯血および1歳児血中IGF-Iと成長　堀川玲子，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，内木康博，荒田尚子，渡邊典芳，伊藤裕司 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）

34) Association of fetal IGF-I, leptin, and adiponectin with fetal and early postnatal growth in NCCHD cohort study. Miyashita K, Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto A, Naiki Y, Horikawa R., 52th ESPE meeting (Leipzig, Germany, Set 20, 2012)

35) 瀧本秀美，田尻下怜子,久保田俊郎,加藤則子,横山徹爾：非肥満女性における妊娠中の適正体重増加量区分についての検討．第 64 回日本産科婦人学会術講演会、 神戸、2012.4

36) 田尻下怜子，瀧本秀美，佐田文宏，仁平光彦，下地祥隆，金子均，久保田俊郎：妊娠中の体重増加量と出生体重に関する検討．第 64 回日本産科婦人学会術講演会、 神戸、2012.4

37) 瀧本秀美、加藤則子、横山徹爾、田尻下怜子、久保田俊郎： 肥満妊婦における適正体重増加量についての検討．第36回日本産科婦人科・栄養代謝研究会、鹿児島、2012.8

38) 田尻下怜子、瀧本秀美、横山徹爾、仁平光彦、下地祥隆、金子均、久保田俊郎：28 週での適正体重増加量についての検討．第36回日本産科婦人科・栄養代謝研究会、鹿児島、2012.8

39) 瀧本秀美: 妊娠中の栄養のありかた: 第54回日本母性衛生学会総会: 2013.10.4: 大宮

40) 瀧本秀美:妊娠期・子育て期女性の栄養摂取制限の課題: 第2回日本DOHaD研究会年会: 2013.6.7: 東京

41) 瀧本秀美:母乳育児に対する国の考え方と基本施策: 第28回日本母乳哺乳学会: 2013.9.14: 長野県

42) 瀧本秀美、田尻下怜子、猿倉薫子、加藤則子、横山徹爾、久保田俊郎: 2004～10年出生児における出生体重に対する影響要因について: 第65回日本産科婦人科学会学術講演会: 2013.5.10: 北海道

43) 田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、横山徹爾、仁平光彦、金子均、久保田俊郎:肥満女性の妊娠中の体重増加量についての検討: 第65回日本産科婦人科学会学術講演会: 2013.5.11: 北海道

44) 田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、角倉和子、鈴木洋子、横山徹爾、仁平光彦、松原舞、金子均、久保田俊郎:妊婦への食事調査および食生活指導についての検討: 第37回日本産科婦人科栄養・代謝研究会: 2013.8.29: 埼玉

45) 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

46) 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

47) 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．研究分担者の報告書

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討

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

出生体重の年次推移とその要因と、身体発育値作成法に関して、内外の論文レビューを行い、日本における考察を行う上での指針とした。平成2, 12, 22年（1990, 2000, 2010年）乳幼児身体発育調査データの再解析を行った。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った。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事が分かった。2004→2010年では、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 年から減少の一途をたどっている。乳幼児身体発育調査結果について平成 12 年と平成 22 年を比較検討したところ、妊娠期間、母の身長、母の BMI,計算回数、胎児数によって、減少の約半分の説明がついた（平成 23 年度厚生労働科学研究　H23-次世代-指定 005）。要因の解明をさらに進めるため、海外の文献をレビューし、体重推移の現状、解析方法、検討結果等についてまとめ、今後のわが国の検討に資するための基礎資料とする。海外各国の小児の身体発育値に関する文献をレビューし、平成 23 年度厚生労働科学研究(H23-次世代-指定 005)によって作成された平成 22 年基準値の強み等を明らかにする。平成 22 年乳幼児身体発育値作成の方法と LMSChartMaker による平滑化法を比較しそれぞれの特徴を明らかにする。

わが国の平均出生体重は 1975 年から減少し 2005 年以降横ばいとなっている。この推移に影響を及ぼしている要因を明らかにするため、平成 2,12,22 年乳幼児身体発育調査一般調査及び病院調査を用いてさらに解析を進める。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。

B．研究方法

①出生体重の推移に関する要因を分析した論文のレビュー研究においては、検索語を birth weight , secular trend として Pub Med で検索を行い、ヒットした文献の中か

ら必要な情報を含むものをピックアップした。さらにそれらについて、資料の収集法、サンプルサイズ、観察期間、解析方法、解析結果、結果の解釈等の比較検討を行った。

海外における身体発育値の現状について、検索語を growth chart , growth reference として Pub Med で検索を行い、ヒットした文献の中から必要な情報を収集した。それらを、作成された年齢層、基礎データの性格と規模、データ収集年次、データ処理法、平滑化法、身長の場合のゆがみ度の処理方法等について表にまとめ、わが国と比較してわが国の発育値の強みや特徴を明らかにした。

②平成 22 年身体発育調査の元データを用いて LMSChartMaker による身体発育曲線作成を行い、公表された発育値作成に用いられた方法と比較検討した。

③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。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関して、共分散分析を行って検討した。

C．研究結果

①海外の出生体重の推移とその要因分析の研究論文に関して、資料の収集法、サンプルサイズ、観察期間、解析方法、解析結果、結果の解釈等の比較検討を行った結果を表１に示す。データ収集は、病院ベースのものと、行政的な出生登録によるものとの二通りに分かれた。出生登録の全数を対象としたものは、サンプルサイズが極めて大きいものが多かった。観察期間は、長いものでは 20～30 年に及んだ。解析方法は、記述統計や単変量解析から、一元配置分散分析さらに、多重線形回帰を用いたものも複数見られた。韓国と米国においては、近年出生体重が減少傾向にあった。米国では、論文が 2 報発見され、減少の要因としてはっきりとした決め手がないとするものと、分娩誘発等を始めとした産科介入によるとするものの、二つに分かれた。

各国で作成された発育曲線を比較すると（表２）、様々な相違が見られた。複数のデータセットから作成された発育値もあった。スウェーデンのものは縦断データから作成されていた。収集年次は、数年間か数十年間のものが多く、日本より長い。平滑化法は LMS がほとんどだが、LMS と組み合わせる平滑化法としては、最新といわれる penalized likelihood はすべてに用いられているわけではなかった。

②平成 22 年身体発育調査の元データを用いて LMSChartMaker による身体発育曲線作成を行い、比較検討した結果(表３)、LMSChartMaker は平滑化曲線を容易に得ることが出来る反面、アルゴリズムが利用する側から見えないため、平成 22 年値の作成に関して用いた方法の方が、数式を活用して解析するのにはむしろ便利であることが分かった。

③平成 2,12,22 年乳幼児身体発育調査病院調査データ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 2,12,22 年乳幼児身体発育調査一般調査データを用いて、解析を行ったところ、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４）。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５，６，７に示す。1984→1990 年では投入した共変量によって 49%が説明され、説明された中では妊娠期間の短縮による影響が大きく、1994→2000 年では投入した共変量によって 65%が説明され、説明された中では妊娠期間の短縮による影響が大きく、2006→2010 年では、諸因子で調整しても調整結果(4.7g 増加)は調整前(5.4g 増加)と大きな変化はなかったが、妊娠期間の短縮が出生体重の減少に、妊娠中の体重増加が大きくなったことが、出生体重の増加の方向に、それぞれ大きく働いていることが分かった。

D．考察

出生体重減少が日本ほど急速な国はないが、各国の解析方法は示唆に富むため、我が国の解析に応用を検討できる面が多かった。

各国の発育値と比べ、平滑化に最新といえる penalized likelihood を使っていないが、その代わり市町村現場で使えるビジネスソフト対応の算出となっていのが強みである。身長の段差算出は、他の国が使っていない独自の方法であるといえる。

乳幼児身体発育調査データの再解析によって、帝王切開例の妊娠期間の分布に関しては、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。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、身体発育調査で調査された項目によっては、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、大きく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。

E．結論

出生体重減少研究をレビューしたところ、様々な解析方法が明らかになり、日本の出生体重減少研究に応用してゆく基礎資料となった。わが国の身体発育値は、他国にない様々な特徴が明らかになった。

平成 2,12,22 年乳幼児身体発育調査データの解析によって、37,38 週における帝王切開出生数の増加が明らかになった。平成 12 年(2000 年)までのデータで急速な出生体重の減少がみられ、妊娠期間の短縮によりその一部が説明された。平成 16 年(2004 年)から平成 22 年(2010 年)までの出生体重の変化においては、妊娠中の体重増加による影響が明瞭であることが特徴的であった。

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

１．論文発表

1) 加藤則子，瀧本秀美，横山徹爾．特別特集　平成 22 年乳幼児身体発育調査結果について　小児保健研究 2012(71)5.　2012.09.30 発行．p.671-80.

2) 加藤則子，横山徹爾．次世代の健康づくりと環境整備ー出世時の体重の低下に関する要因を中心にー特集　健康日本 21（第 2 次）と社会環境の整備．保健の科学　2012(54)10.　2012.10.01 発行．p.678-83.

3) 吉田穂波，横山徹爾，加藤則子．出生時体重の低下は何が問題か　乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る　特集　親子保健・母子保健の重点課題　保健師ジャーナル　2012(68)11．p.942-55.

4) 加藤則子，横山徹爾．　新しい乳幼児身体発育値　Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養　周産期医学　(42)増刊号　東京医学社　2012.11.1. p.606-10.

5) Kato N ,Sauvaget C, Kato T. Large summer Weight gain in relatively overweight preschool Japanese children. Pediatr Int. 2012 Aug;54(4):510-5

6) Noriko Kato, Hidemi Takimoto, Takashi Eto. The regional difference in children's physical growth between Yaeyama Islands of Okinawa Prefecture and national survey in Japan. Journal of the National Institute of Public Health.2012 October;61(5):448-53.

7) 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 DOI: 10.1111/ apa.12587 Jun 2014;103(6):e251-e261.

8) 吉田穂波，加藤則子，横山徹爾．人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について．特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進.保健医療科学　2014(63)1. 平成 26 年 2 月　p2-16.

9) 加藤則子，瀧本秀美，吉田穂波，横山徹爾．乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査．特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進．保健医療科学 2014(63)1.平成 26 年 2 月　p17-26.

10) 吉田穂波，加藤則子，横山徹爾．わが国の母子コホートにおける近年の状況，および母子保健研究から今後への展望．特集 ：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進．保健医療科学　2014(63)1. 平成 26 年 2 月 p32-38.

11) 加藤則子．特集　新しい母子健康手帳とその活用．チャイルドヘルス　診断と治療社．2013;(16)12: p3(827).

12) 加藤則子．新しい母子健康手帳の改正点．特集　新しい母子健康手帳とその活用．チャイルドヘルス　診断と治療社．2013;(16)12: p10-13(834-7).

13) 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).

14) 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.

２．学会発表

1) 衛藤隆，近藤洋子，松浦賢長，倉橋俊至，横井茂夫，恒次欽也，加藤則子，川井尚，竹島春乃，堤ちはる，高石昌弘，平山宗宏，横山徹爾．幼児の保護者の心身の健康と対児感情等に影響を及ぼす要因に関する検討. 第 59 回日本小児保健協会学術集会　愛しい子ども

たちに～今、私たちにできること；2012.9.27-29. 岡山　日本小児保健協会　学術集会講演集 01-039 p.113.

2) 加藤則子，瀧本秀美，横山徹爾，最近のわが国の乳幼児の身体発育状況について．第 71 回日本公衆衛生学会総会　；2012.10.24-26. 山口　日本公衆衛生学会　学会総会抄録集　0508-70 p.321.

3) 加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一．双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び 6 歳時ＢＭＩに関する単胎双胎間の比較検討 第 60 回日本小児保健協会学術集会 東京　2013.9

4) 加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一．双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び 6 歳時ＢＭＩに関する単胎双胎間の比較検討 第 72 回日本公衆衛生学会学術集会 東京　2013.10

5) 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.

6) 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

7) 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が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

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

表1　出生体重の推移に関する論文の整理

国名	サンプリング	サンプルサイズ	観察期間	解析方法	結果の概略	結果の解釈など	出典
ロシア	外来診療	1174件	1987～2002	ANOVA	トレンドに一定傾向なし		Tretyak A, Godina E, Zadorozhnaya L. Secular trends of sizes at birth in Russian infants born between 1987 and 2002. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2005;24(4):403-6.
イスラエル	病院記録の掘り起こ	32,062	3期のレジストリ 1986, 1994, 2003	ANOVA	満期産で出生体重不変　早産で出生体重増加　頭臀長などの増加	カナダと違って、妊娠期間も増えている	Davidson S, Litwin A, Peleg D, et al. Are babies getting bigger? Secular trends in fetal growth in Israel--a retrospective hospital-based cohort study. Isr Med Assoc J. 2007;9(9):649-51.
パプアニューギニア	1病院	927	1969-1996	one-way, two-way, schefffe	出生体重改善		Ulijaszek SJ. Secular trend in birthweight among the Purari delta population, Papua New Guinea. Ann Hum Biol. 2001;28(3):246-55.
オーストラリア クイーンスランド	州データ	単胎　831,375	1988-2005	multivariate leniar regression	出生体重増加	調整しても大きくなっている	Lahmann PH, Wills RA, Coory M. Trends in birth size and macrosomia in Queensland, Australia, from 1988 to 2005. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009 ;23(6):533-41.
ベトナム	ハノイの2つの産科	586	1980-1998	単変量解析	出生体重増加	妊婦の体格の改善 親の身長の増加	Hop le T. Secular trend in size at birth of Vietnamese newborns during the last 2 decades (1980-2000). Asia Pac J Clin Nutr.;12(3):266-70.
韓国	Statistics Korea	1970 1,006,645 2010 470,171	1970-2010	記述統計	出生体重減少	元が大きかったので問題なし	Jae Woo Lim JW. The changing trends in live birth statistics in Korea, 1970 to 2010. Korean J Pediatr. 2011; 54(11): 429-435.
カナダ	病院記録	単胎　61,437	1978-1996	multivariate leniar regression	満期産で出生体重増加 調整で増加なし	母のBMI,妊娠中の体重増加、身長、喫煙等で調整	Kramer MS, Morin I, Yang H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. J Pediatr. 2002;141(4):538-42.
カナダ	Statistics Canada	1981 233,954 1997 200,486	1991-1997	カイ二乗検定 ティ検定	早産児の増加 満期産児で体重増加 早産児で体重減	パラドキシカルトレンドと言われている	Wen SW, Kramer MS, Platt R, et al. Secular trends of fetal growth in Canada, 1981 to 1997. Paediatr Perinat Epidemiol. 2003;17(4):347-54.
カナダ	3次病院	95,574	1978-1996	カイ二乗検定 ロジスティック回帰 多変量線形回帰	早産児の増加	診断技術の進歩、産科介入、社会経済状況の変化	Kramer MS, Platt R, Yang H, et al. Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. JAMA. 1998;280(21):1849-54.
USA	NCHS data	36,827,828	1990-2005	adjusted regeression analysis	妊娠期間減少 出生体重減少	決め手となる要因が見つからない	Donahue SM, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E.Trends in birth weight and gestational length among singleton term births in the United States: 1990-2005.Obstet Gynecol. 2010;115:357-64.
USA	US vital statistics	1992 2,074,590 2003 1,906,184	1992-2003	multivariate leniar regression 州単位のecological approach	妊娠期間減少 出生体重減少	解析の結果、原因は分娩誘発であると考えられる	Zhang X, Joseph KS, Kramer MS. Decreased term and postterm birthweight in the United States: impact of labor induction. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):124.e1-7.

表2　出生体重の推移に関する論文の整理

国名	対象年齢	サンプリング	サンプル条件	収集年次	算出法・平滑化法	身長のLの扱い（LMSの場合）	出典
WHO	0歳～5歳	6カ国	社会経済的に恵まれ母乳だけで育った児	1997-2003	LMS基本に適合をよくする手法を導入	平滑化値を計算	WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85.
CDC	0歳～20歳	米国計5つのデータセット	全米を代表する人種構成	トータル数十年間	LMS法が基本。前のバージョンからの改訂	平滑化値を計算	Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 11(246). 2002
英国	0歳～20歳	英国計5つのデータセット		長期にわたり収集	LMS penalized likelihood	平滑化値を計算	Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, et al. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. Arch Dis Child. 1995;73(1):17-24.
イタリア	6歳～20歳	男子27,374 女子27,421		1994-2004	LMS EMGF	平滑化値を計算	Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). Eur J Clin Nutr. 2002;56(2):171-80.
イタリア	2歳～20歳	70,000		1994-2004	LMS EMGF	平滑化値を計算	Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). J Endocrinol Invest. 2006;29(7):581-93.
スウェーデン	6歳～16歳	1955年生まれ740例　1967年生まれ2907件	縦断データ スウェーデン全域から		LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Lindgren G, Strandell A, Cole T, et al. Swedish population reference standards for height, weight and body mass index attained at 6 to 16 years (girls) or 19 years (boys). Acta Paediatr. 1995;84(9):1019-28.
スウェーデン	0歳～18歳	5,111	縦断データ	1992 最終学年をリクルート	平均・標準偏差を平滑化	–	Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, et al. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. Acta Paediatr. 2002;91(7):739-54.
ベルギー	0歳～21歳	15,989	フランダース地方の代表性	2002-2004	LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. Ann Hum Biol. 2009;36(6):680-94.
ポーランド	学童期以降	17,578	発育障害を除いた	2007-2009	LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, et al. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. Eur J Pediatr. 2011;170(5):599-609.
トルコ	学童期以降	男1,180 女1,020		1989-2000	LMS penalized likelihood	L=1 に固定	Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr. 2006;95(12):1635-41.
パキスタン	学童期以降	1,860		2009	WHO Anthro	–	Mushtaq MU, Gull S, Mushtaq K, et al. Height, weight and BMI percentiles and nutritional status relative to the international growth references among Pakistani school-aged children. BMC Pediatr. 2012;12:31.
中国	0歳～18歳	94,302		2005	LMS		Li H, Ji CY, Zong XN, Zhang YQ. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2009;47(7):487-92.
マレーシア	学童期以降	14,360		2009	LMS LOWESS	平滑化値を計算	Bong Y, Shariff A, Majid A, et al. Reference charts for height and weight of school children from west malaysia in comparison with the United States centers for disease control and prevention. Iran J Public Health. 2012;41(2):27-38

表3　身体発育曲線平滑化方法の比較

	平成22年乳幼児身体発育値を作成した方法	LMS　ChartMaker®
作者	T Yokoyama　とそのグループ	TJ　Coleとそのグループ
公開されているか	厚労科研報告書がweb上で公開されている	ソフトパッケージがweb上で公開されている　一部有料
論理背景	節点を設定した3次スプライン関数	Penalized Likelyhood
計算プログラム	SASのPROC　TRANSREG	ソフトパッケージに組み込み
L,M,S値とパーセンタイル値が式で表されるか	L,M,Sがそれぞれ3次式で表されるため、曲線が数式化できる	時間軸の刻みを任意の細かさにしてL,M,S及びパーセンタイル値を出力できる
最適条件の定め方	L,M,Sそれぞれに付き節点の位置を調整してできあがりの形を目で見て定める	L,M,Sそれぞれの自由度を適宜変更入力してできあがりの形を目で見て決める
任意のパーセンタイル値が算出できるか	数式に、パーセンタイルに対応するZ値を代入することにより可能	必要とするパーセンタイルのレベルを入力する（3とか、5とか、50とか）
任意の年月日齢における任意の計測値のパーセンタイルレベルが計算できるか	数式に必要事項を代入すれば算出が可能	細かい年齢刻みでL,M,S値が出力できるので、必要な年月日齢に近いものを利用することにより、数式に当てはめて算出することが出来る

図１　1990 年分娩法別妊娠期間分布

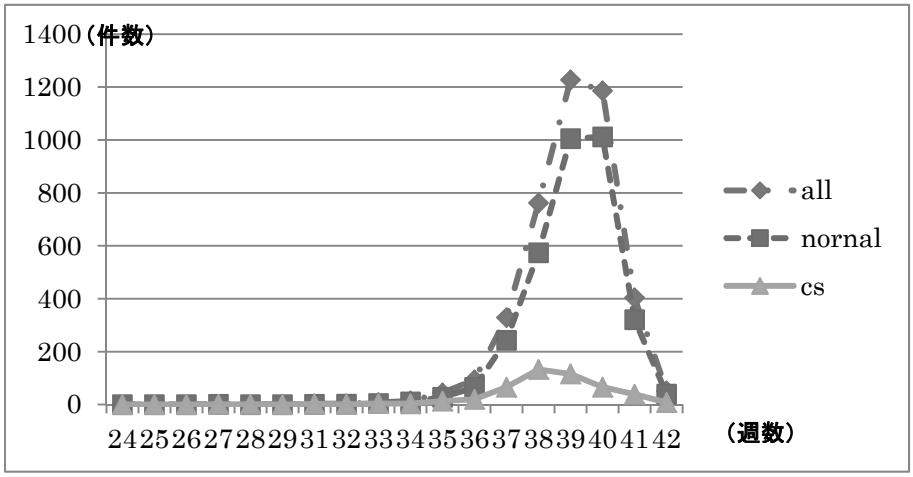


図２　2000 年分娩法別妊娠期間分布

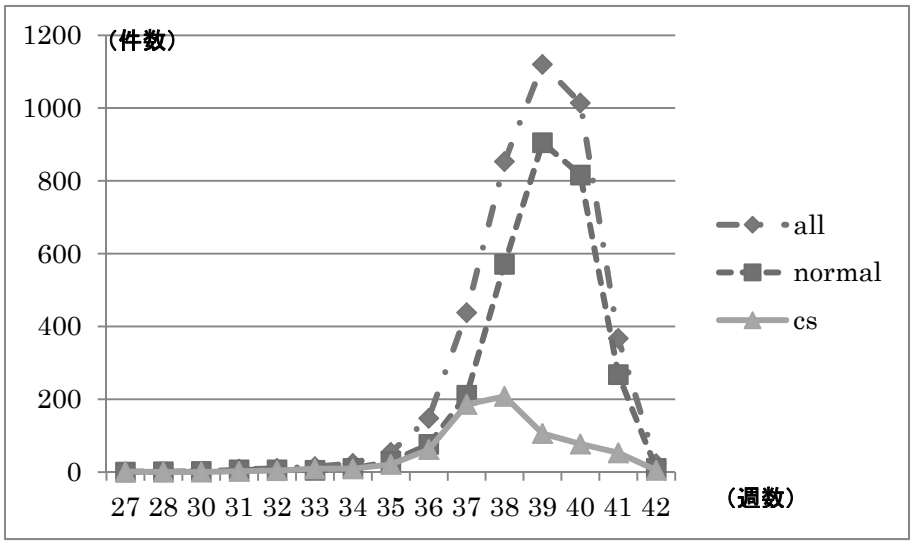


図３　2010 年分娩法別妊娠期間分布

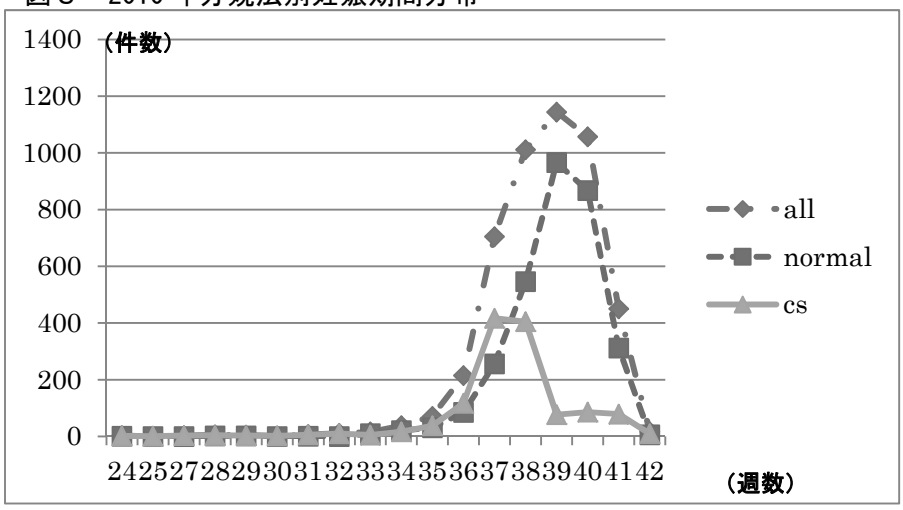


図４　出生体重(g)　M±ＳＥ

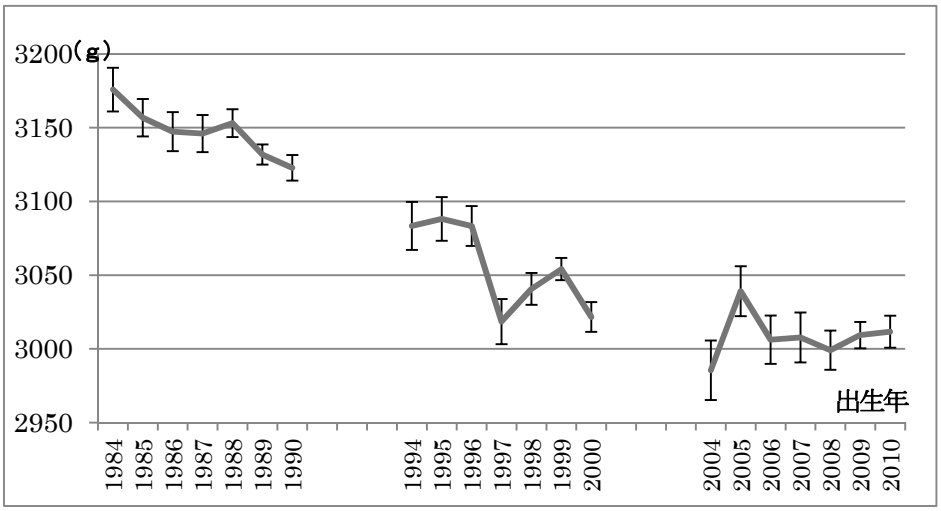


図５　出生体重増加に関する各因子の変化による寄与の状況（1984→1990）

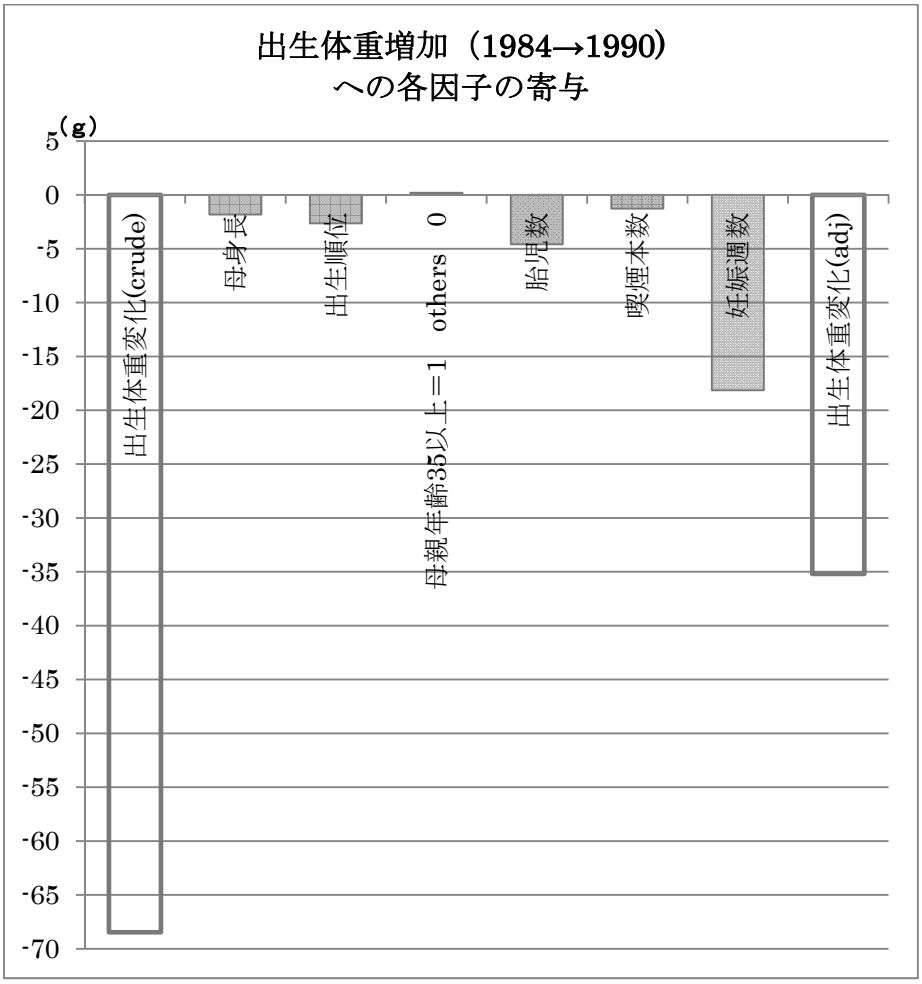


図６　出生体重増加に関する各因子の変化による寄与の状況（1994→2000）

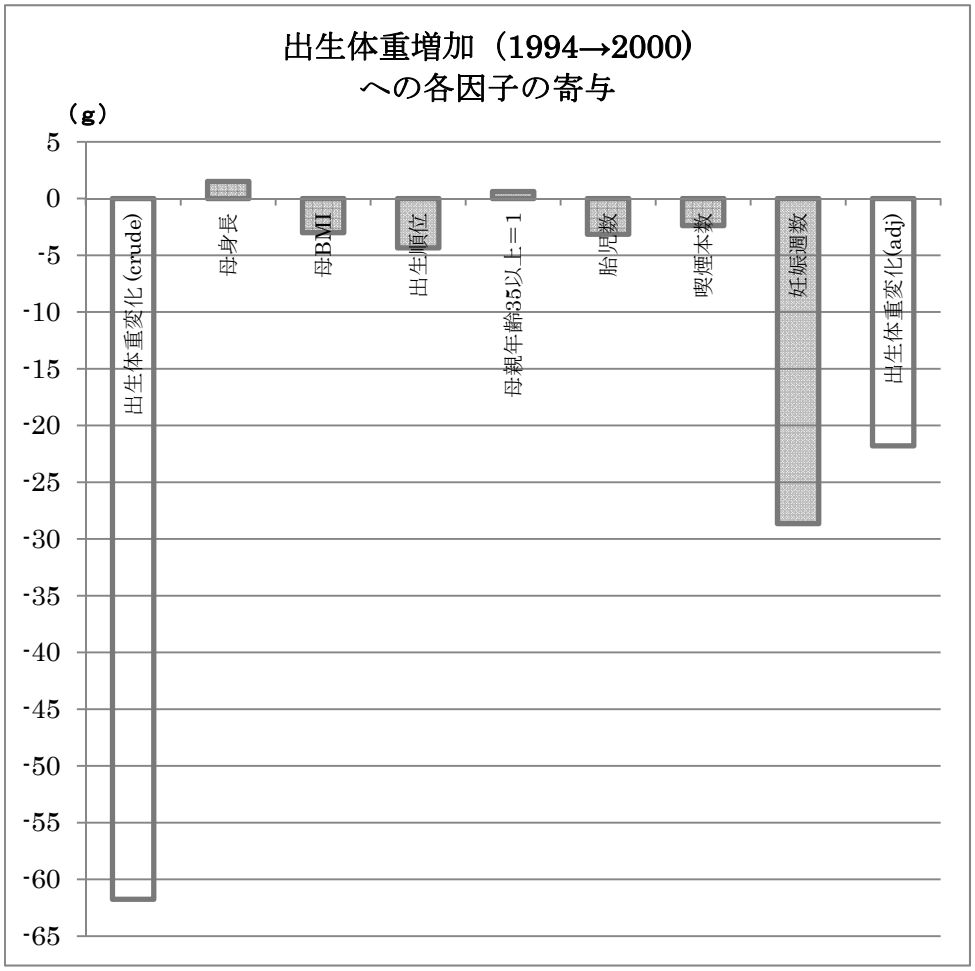
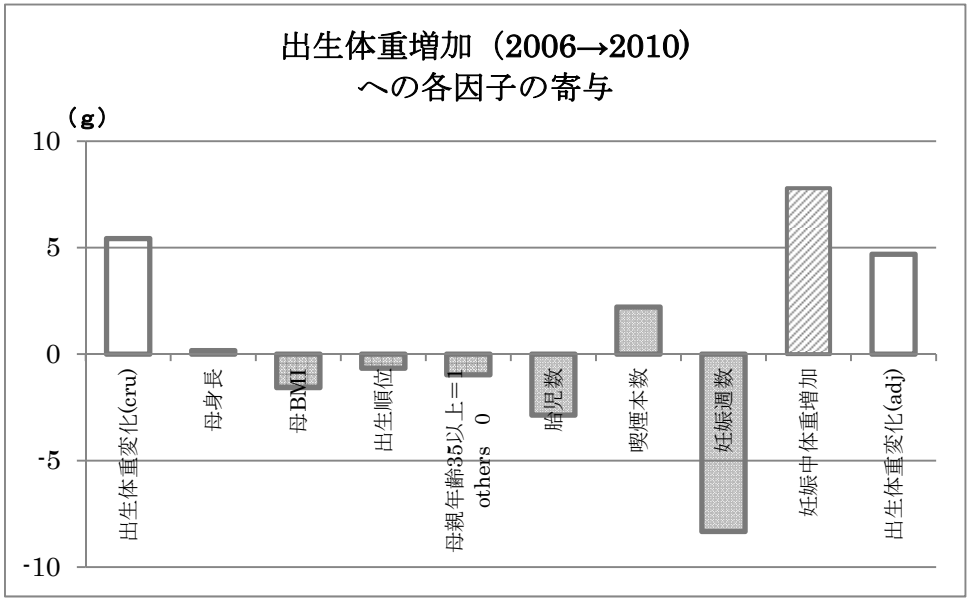


図７　出生体重増加に関する各因子の変化による寄与の状況（2006→2010）



平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

人口動態統計解析から見た出生時体重減少の要因

研究分担者　吉田　穂波（国立保健医療科学院　生涯健康研究部）
横山　徹爾（国立保健医療科学院　生涯健康研究部）
加藤　則子（国立保健医療科学院）

研究要旨

近年、我が国では2500グラム未満で出生した低出生体重児の割合が増加している。そこで、人口動態統計特別集計データを用いて出生体重を児の性別、単産／複産、母親の年齢、過期産／正期産／早産、妊娠期間、出生順位の各要因で調整し、出生体重の減少に影響を与える要素について考察を行った。人口動態統計で把握できる要因では出生体重の減少における主な原因は明らかとはならなかったが、近年の高齢出産、特に40歳以上の初産の増加、早産児の増加、過期産児の減少、多胎妊娠割合の変動という興味深い結果が得られた。今後も、この現状をふまえながら出生体重の変化を慎重に見守り、我が国を担う人材の健康課題を早期に発見し、対策を立てる必要がある。

A．研究の背景と目的

近年、我が国では 2500 グラム未満で出生した低出生体重児の割合が増え [1]、胎内における健康・疾病の発育起源説（DOHaD 仮説）および中枢神経系の発達への影響が明らかになってきた [2]。我が国の平均出生体重は 1975 年から減少の一途をたどっているが、これが国民の健康や人生にとってどのような影響があるのか、また、正さなければならない問題であるのかについて、明らかなエビデンスに基づいた見解が必要とされている。人の健康および疾患の素因の多くは、遺伝要因のみならず、発生・発達期の環境要因にあるとされており、子どもにおける循環器疾患や代謝疾患、発達障害、アレルギー疾患や悪性腫瘍などの検討の際には、胎児期の環境要因を十分に解析することが重要であると考えられる。出生前後の成育状況が一生の健康状態を左右することから、妊娠期を含めた母子コホートから得られる知見の重要性は大きい。

世界中には数多くの出生コホート研究があるが、特にイギリスでは各世代の出生コホートが存在し、様々な研究成果が発表されている [3]。我が国においても環境省の事業として「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」[4]、厚労省による 21 世紀出生児縦断調査 [5]、富山県で出生した 1 万人の児を追跡する富山出生コホート研究 [6]、25 年間継続している母子保健縦断調査（甲州プロジェクト（旧塩山プロジェクト）[7]、などが行われている。

平成 23 年度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「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」乳幼児身体発育調査結果の評価及び活用方法に関するワーキンググループで乳幼児身体発育

調査結果について平成 12 年と平成 22 年を比較検討したところ [1]、妊娠期間、母の身長、母の BMI、経産回数、胎児数によって、減少の約半分の説明がついた（平成 23 年度厚生労働科学研究　H23-次世代-指定 005）。しかし、この乳幼児身体発育調査は出生児の一部における傾向を示しているため、今回、全出生における解析を目的に、我が国の人口動態統計資料を用いて、出生体重減少の要因解析を試みることとした。

出生体重推移の現状や要因分析について検討することで出生体重の変化の傾向を明らかにし、その原因を探るとともに、それが憂うべきものなのか、是正されなければいけないものなのか、是正されるべきであればどのようにしてそれが可能になるのかということを明らかにし、我が国の次世代の健康を増進させるための方法や方向性について母子保健政策を検討するための基礎資料を得ることを目的とする。

B．方法

我が国の出生体重減少の要因に関する検討では、出生票に関する人口動態特別集計（平成 24 年 3 月雇用均等･児童家庭局母子保健課）のデータを用いた。各年次区間の出生体重を、性別、妊娠週数、出生順位（第一子、第二子、第三子）、胎児数（単産、複産）、母親の年齢で順次調整していき、調整済みの平均体重の推移を求めた。

統計解析には、SAS ver. 9.1 （Windows 版）を用いた。

C．結果

全出生児を出生体重で分類し、その累積割合を年ごとにグラフにしたものが図 1 である。増加に伴う歪みが左方移動しており、低出生体重児の増加が、1.5～2.0 ㎏の児で増え止まっていることがわかる。いくら低出生体重児が増加していても、出生児の体重の低下はこれより進んでいないことがわかる。

平成 23 年度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「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」乳幼児身体発育調査結果の評価及び活用方法に関するワーキンググループの報告では、出生時の体重減少の約半分は妊娠期間の短縮によって説明できたことから、人口動態統計のデータを用いて妊娠期間(妊娠週数)の年次推移を見たものが図 2 である。年代を追うごとに出生週数のピークが早い週数に移動しているが、35 週を境に増加が止まっている。

そこで、この人口動態統計特別集計データから得られる因子の平均体重に与える影響を見るため、1980 年から 2010 年まで 30 年間の出生児体重の変化を、①性別によって調整（仮に 30 年間出生児の性別が変わらなかったとして、減少はどれだけと推計されるか）し、さらに同様に②妊娠期間、③単胎・多胎、④出生順位、⑤母親の年齢によって調整した。

まず、①性別による年齢調整の結果が図 3 である。図 4 が出生児の性別割合の年次推移に関する参考であり、30 年間、出生児の性別はほとんど変わっておらず、性別による出生体重への影響は見られない。

次に、②妊娠週数で調整した平均出生体重の結果が図 5・図 6 である。仮に 30 年前が現在と同じ妊娠期間であるとすれば、出生時体重は男女とも 0.04kg 小さかったと考えられた。

次に考えられる調整要因として、37 週未満の早産の割合が増加しており（図 11）、

全出生における過期産の割合の年次推移が減少している（図 12）ということの影響が考えられる。

妊娠 37 週未満の早産、妊娠 41 週以降の過期産に分類し、出生体重への影響を見たものが図 7～10 であり、早産の増加や過期産の減少が出生体重減少に与える影響は 0.03 ㎏前後であることが、1980 年時点の粗平均値と調整値の差を見ることで明らかになる。例えば図 7 では 1980 年時点の粗平均体重値は 3.18 ㎏であり、調整値は 3.15 ㎏である。これは、1980 年時に 2010 年と同じ早産割合であったとしても平均体重の減少は 0.03 ㎏しかないということを表しており、早産割合の増加を調整しても出生体重に与える影響は 0.03 ㎏であることを示している。

さらに、③単胎・多胎による年齢調整の結果が図 13・図 14 である。不妊治療の分野において、出生児への影響を考慮し、以前より多胎児を予防する方法がとられているためか、妊娠期間ほどの出生体重減少に与える影響は見られないものの（男児は、1980 年時点の単産･複産調整値が 3.226g、粗平均が 3.231g とマイナス 0.005 ㎏）、女児は 3.136g と 3.141g と同じくマイナス 0.005 ㎏）であり、マイナスの方向への影響がある。

④出生順位による年齢調整をした結果は図 15・図 16 である。出生率低下に伴い一人の女性が産む子どもの数が減り、第一子の割合が増えるものの、全出生数に占める第三子の割合への変化はほとんど見られなかった（図 17）。

最後に、⑤母親の年齢による年齢調整を行った結果が図 18・図 19 である。今回調整を行った因子の中で唯一、この調整において出生体重の変化がプラスの方向に働いており、仮に 30 年間出生児の母親年齢が変わらなかったとすると、児の出生体重は増加する方向に向かうと推計される結果となった。もともと、出生体重は出生順位が進むとともに大きくなることが分かっており、それは年次推移で多少差が縮まるものの変わらない傾向である（図 20）。昨今の晩婚化・晩産化の影響で、30 年前であれば第三子を出産していた年齢の女性が第一子を出産するようになり、出生体重にプラスの影響を与える結果となったことが推察される。同様に、順位別母親出産年齢（図 21）と母親出産年齢の年次推移（図 22～25）、母親の出産年齢の変化（図 26～29）からも、出産年齢が高齢化の方向へと進んでおり、晩産化を裏付ける結果となった。

さて、昨今の晩婚化・晩産化に伴い、不妊治療症例数が増加していることが知られており、その影響は看過することが出来ないほど大きなものとなっている。今回解析した人口動態統計データからは不妊治療歴や分娩方法（経腟分娩・帝王切開）を把握することは出来ないものの、現在までの生殖医学研究より母体が 40 歳以上の場合に自然妊娠する確率は極めて低い（0.001%）ということが明らかになっているため、実際に 40 歳以上の母親から出生した児の数を検証した。人口動態統計調査月報から、我が国の全出生における母親の平均年齢を示したものが図 30 であり、2008 年から 2014 年までの間に 1 歳上昇し、2014 年 7 月には平均年齢が 31.6 歳となった。40 歳以上の母親における全妊娠数及び出生数全体における比率を求めたものは図 31～34 である。40 歳以上の母親から出産した児は 2005 年から 2010 年の間に急速に増加し、全出生数の 0.1%（1980 年）から 1.2%（2010 年）を占めるようになった。この場合、40

歳以降の第一子出産では年を経るにつれて出産週数が早まり、出生体重が減少する傾向がある（図 35～38）。

晩産傾向を反映し、40 歳以上の母親における第三子の出産割合は低下している（図 39）。全体における複産の割合は 2005 年をピークに減少の方向に戻っており（図 40）、母親の年齢別に見ると、35～39 歳および 40 歳以上の母親における多胎妊娠の割合が増加していたものが 2005 年を境に 2010 年にかけて再び減少している（図 41）。

D．考察

低出生体重児には、早産のために出生体重が小さくなる未熟児と、子宮内発育不全のために出生体重が小さくなる児とに分けられる。早産児の場合、特に妊娠 32 週未満の児では肺成熟不全による呼吸窮迫症候群や、脳室内出血、動脈管開存による循環不全・肺出血など合併症をきたす可能性が高くなる。また、子宮内発育不全の場合は胎内でストレスがかかっているため妊娠週数に伴う胎児の成熟は見られるものの、出生後の体格が小さいため過剰栄養となり、成人後の生活習慣病を引き起こすことが懸念されている [8]。このように、低出生体重児は子どもの健康や発達における課題を抱えていることが多く、特に発展途上国では貧困や不十分な医療資源、性差別、低栄養などの指標として、この割合が増加している場合はその原因を突き止め、是正する必要があると考えられてきた。

一方、世界の先進国ではおおむね平均出生体重が増加する傾向にあるにもかかわらず、我が国の低出生体重が増加しているのは何故なのか、その理由を検討するために、人口動態調査票データを把握できる全ての要因（①性別、②妊娠期間、③単胎・多胎、④出生順位、⑤母親の年齢）で調整してみたところ、結果として年齢調整した平均体重の変化は少なく、例えば、この 30 年間に減少した平均出生体重 0.2 ㎏のうち妊娠期間の短縮で説明されるのは 0.04 ㎏であり、減少のかなりの部分がこれらの変数によっては調整されないことがわかった。

近年、周産期医療現場では不妊治療で成立した妊娠例の増加に伴う分娩の変化が明らかに見られ、例えば、不妊治療症例には多胎や母体合併症例、ハイリスク症例が多いこともあって、より慎重で安全な分娩方法を選ぶ結果、帝王切開率が上昇する、早い段階で妊娠中断や分娩を選択する、という傾向が見られるようになってきた。また、不妊治療後の妊娠には母体合併症が多く伴うため、子宮内胎児発育不全による低出生体重児が増加するという報告もある [9]。今回解析した人口動態統計では、不妊治療歴や分娩方法（経腟分娩・帝王切開）を把握することは出来ないが、自然妊娠が稀である 40 歳以降の出産において特に第一子、そして多胎に絞り、その推移を観察した。その結果、40 歳以上の出産は 2005 年から 2010 年の間に急速に増加し、全出生数の 0.1%（1980 年）から 1.2%（2010 年）を占めるようになった。この場合、40 歳以降の出産では出産週数が早まり、出生体重も減少する傾向があるため、全体の妊娠期間の短縮、出生体重増加に与える影響を今後も観察してゆく必要がある。

全体における複産の割合は 2005 年をピークに減少の方向に戻っており、35～39 歳及び 40 歳以上の母親における自然妊娠ではない人為的な妊娠が影響しているものと考えられる。母親の年齢別に見ると、35～39 歳および 40 歳以上の母親における多胎妊娠の割合が減少していることから、産科

医療における不妊治療・多胎分娩の行き過ぎに歯止めをかける動き[10]や、婚姻数の減少、高齢化に伴う合併症増加（生活習慣病の進行）、経済面の負担など社会的な影響を受けている可能性がある。

妊娠・出産・分娩というライフ・イベントには社会的要素が与える影響が大きく、婚姻数の減少や晩婚化・晩産化に伴い、この 30 年間で自然妊娠の推移では説明できないような変化が観察されてきた。今回の解析では晩婚化・晩産化に伴う出産年齢の上昇、一人の女性が産む出産数の減少に伴う第三子以降の児の減少などの要因、40 歳以上の母親から生まれる児の増加に伴う妊娠期間短縮、出生体重減少も全体の平均出生体重を減少させる方向に向かわせることが明らかになった。ほかには不妊治療の増加にともなう多胎妊娠の増加・妊娠期間短縮・分娩方法の変化や、周産期医療の進歩による救命率の向上による影響も見過ごせないものと思われる。

E．結論

今回、2010 年の最新データに基づく平均出生体重の変化を見てきたが、出生体重の減少という事実が持つ意味と今後への予測をふまえながら、今後の変化を慎重に見守り、我が国を担う人材の健康課題を早期に発見し、早期に対策を立てるための一助となることを願う。

＜参考文献＞

1) 平成 23 年度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：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」乳幼児身体発育調査結果の評価及び活用方法に関するワーキンググループの報告．2012 年

2) Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ.: Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. Environ Health, 27: 11:42, 2012.

3) Parsons TJ, Manor O, Power C.: Physical activity and change in body mass index from adolescence to mid-adulthood in the 1958 British cohort. Int J Epidemiol, 35: 197–204, 2006.

4) 佐藤　洋：子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）の概要. 保健医療科学, 59: 360-365, 2010.

5) 厚生労働省．第 10 回 21 世紀出生児縦断調査の概況．[Online]. 2013 [cited 2014 Mar 7]; Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/syusseiji/10/dl/01.pdf

6) Sun Y, Sekine M, Kagamimori S.: Lifestyle and overweight among Japanese adolescents: the Toyama Birth Cohort Study. J Epidemiol. 19: 303–310, 2009.

7) 鈴木　孝太．既存の母子保健データを活用した出生コホート研究―妊娠中の喫煙と胎児および子どもの発育に関する検討―．山梨医科学誌. 27:1:13～22, 2007.

8) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past：evolution, development, and patterns of disease. Science. 305:1733-1736, 2004 .

9) 多田 裕．多胎児増加と NICU 運営上の問題点．新生児誌. 33:490-492, 1997 .

10) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課. 第 26 回厚生科学審議会生殖補助医療部会.「多胎妊娠を防ぐための排

卵誘発剤の使用量や、子宮に戻す胚の数等の具体的なあり方について」. 平成15年.
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/03/s0326-10q.html

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1. 吉田穂波．低出生体重児の増加の原因と効果的な保健指導方法を探る．茨城県母性衛生学雑誌．2014;32:39-42
2. 吉田穂波、加藤則子、横山徹爾．人口動態統計から見た長期的な出生時体重の変化と要因について．保健医療科学．2014;63(1):2-16
3. 加藤則子、瀧本秀美、吉田穂波、横山徹爾．乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査．保健医療科学．2014;63(1):17-26
4. 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

図表

図１　出生体重累積比率　　年次推移

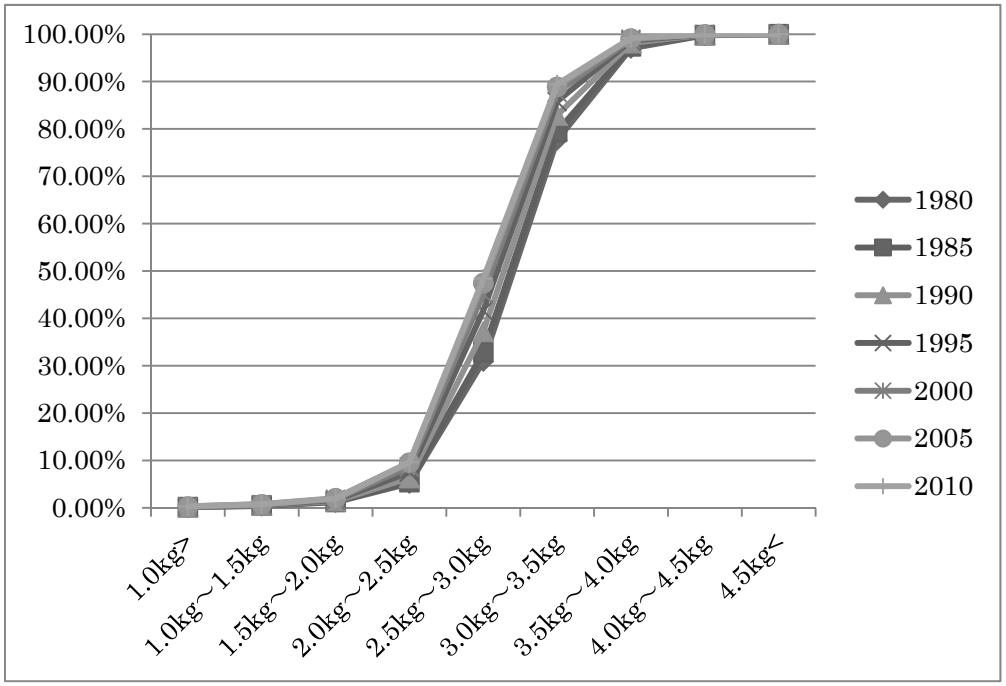


図２　妊娠期間年次推移

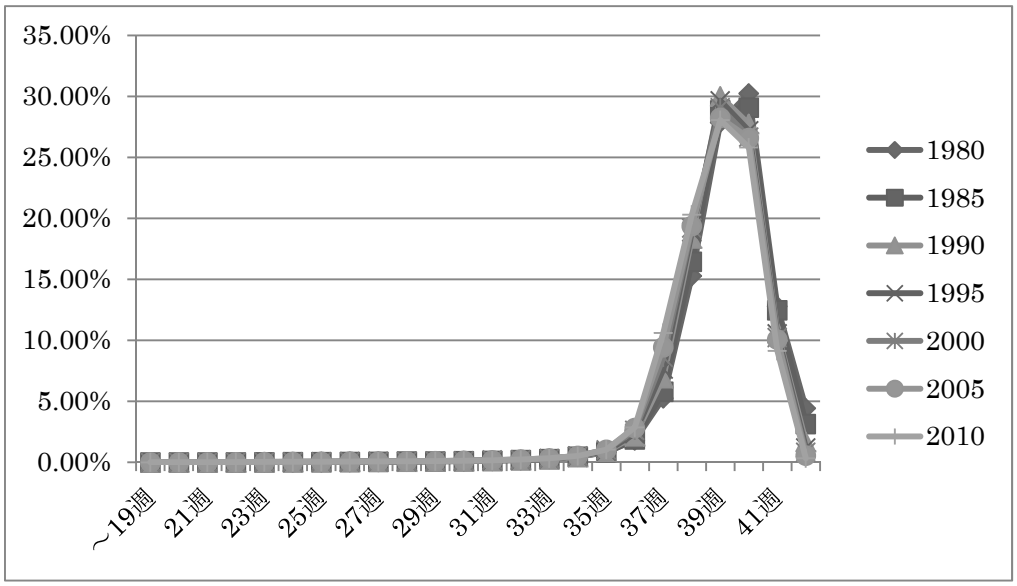


図 3　性別で調整した平均出生体重

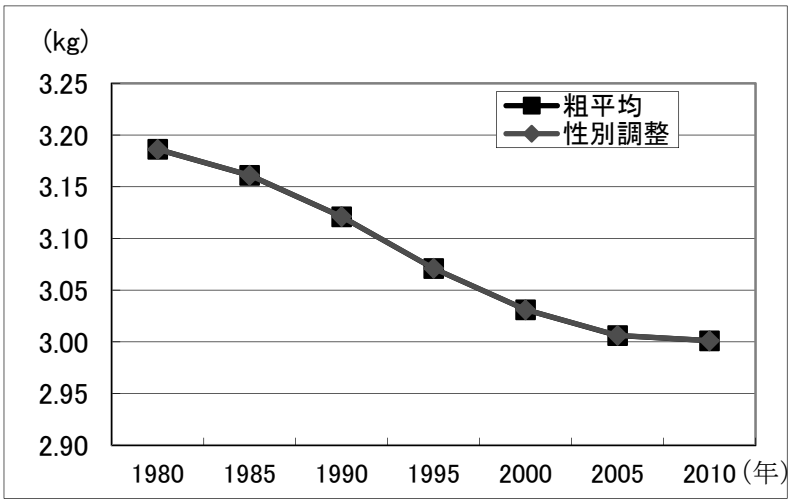


図 4　性別割合の年次変化

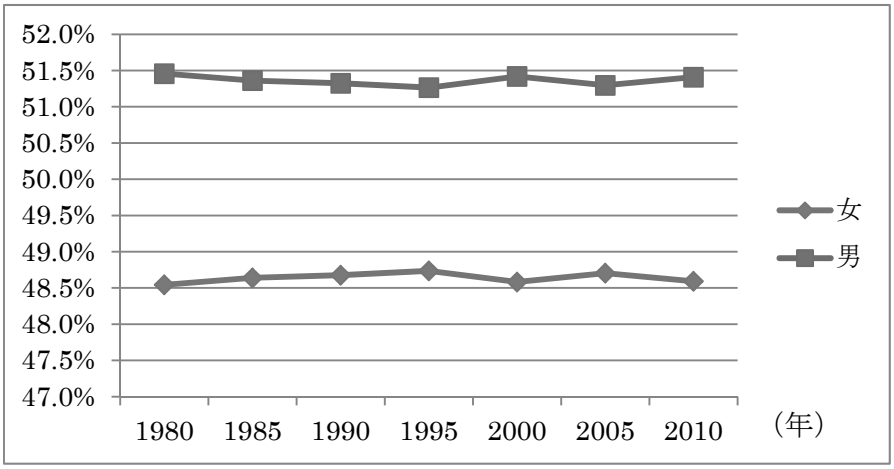


図 5　妊娠週数で調整した平均出生体重（男児）

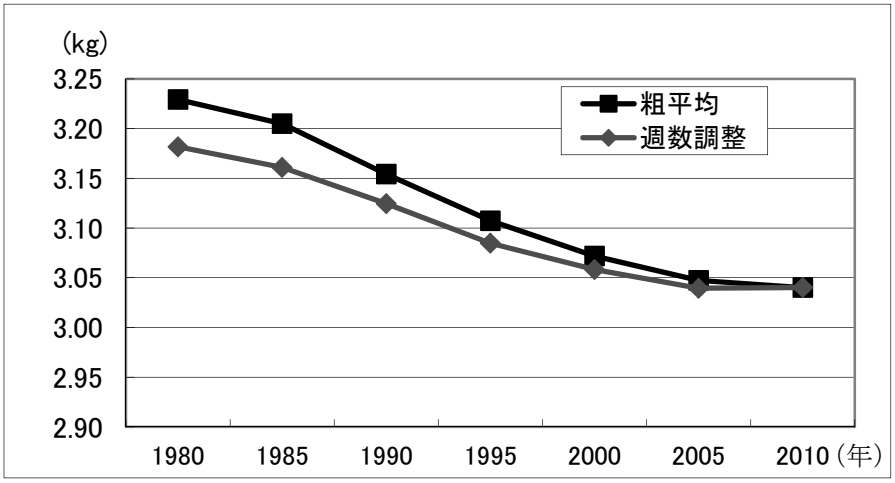


図 6　妊娠週数で調整した平均出生体重（女児）

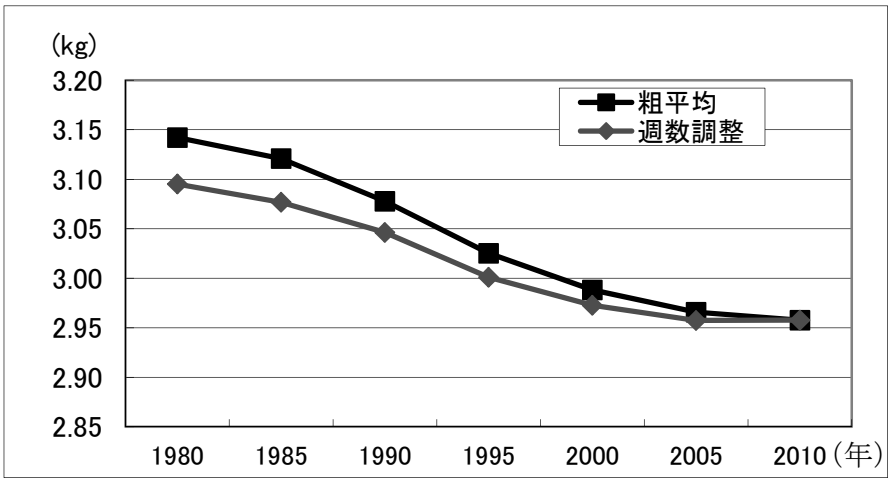


図 7　早産（37 週未満）出生で調整（男児）

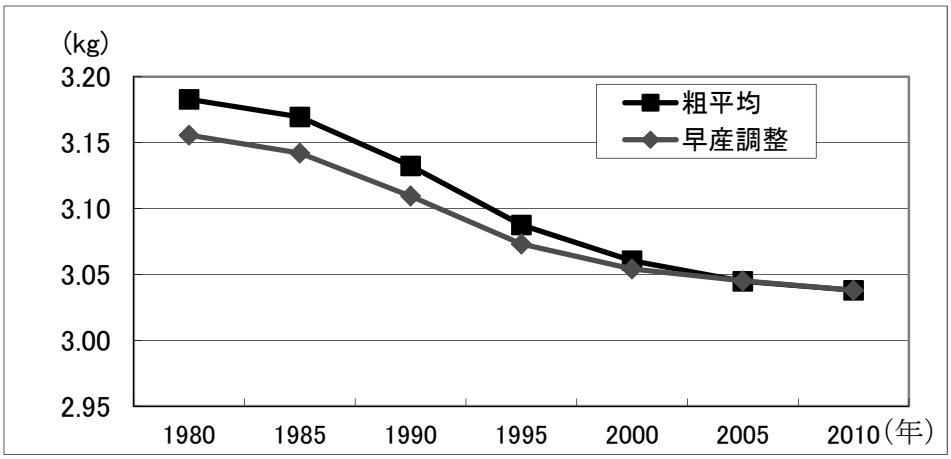


図 8　早産（37 週未満）出生で調整（女児）

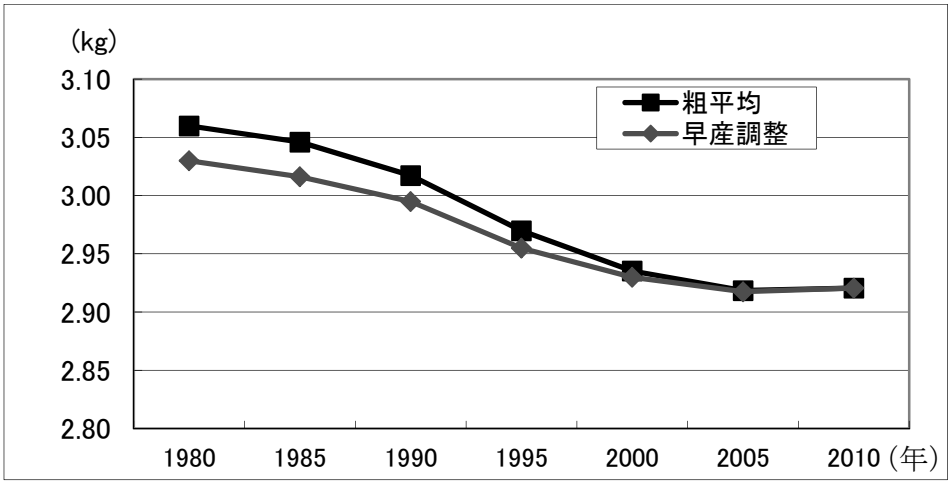


図 9　過期産（42 週～）出生で調整（男児）

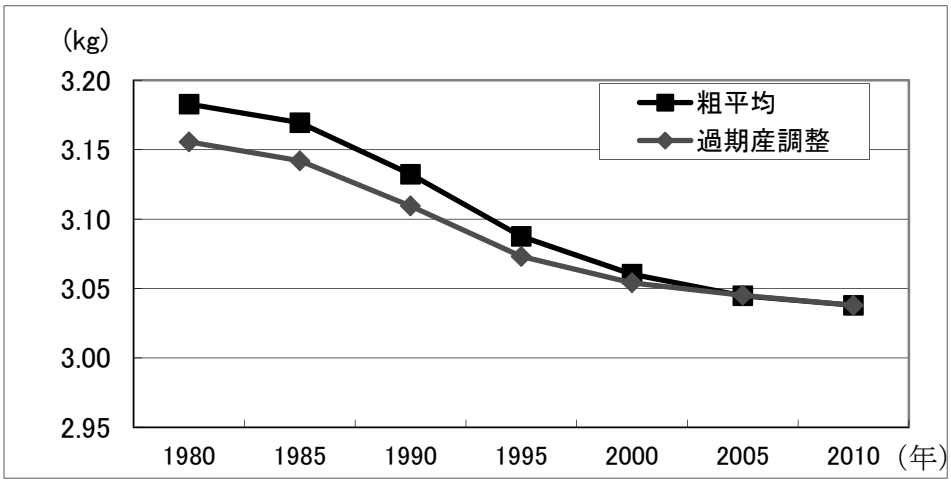


図 10　過期産（42 週以上）出生で調整（女児）

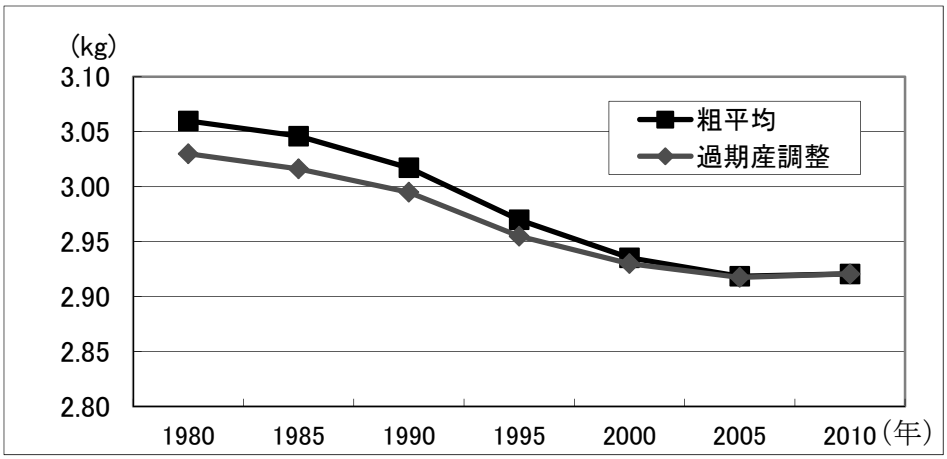


図 11　全出生における早産（37 週未満）の占める割合

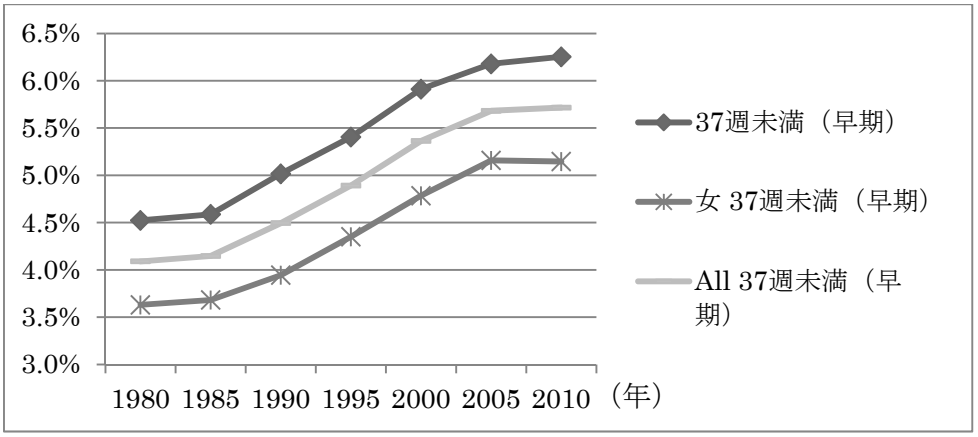


図 12　全出生に占める過期産（42 週以上）の割合

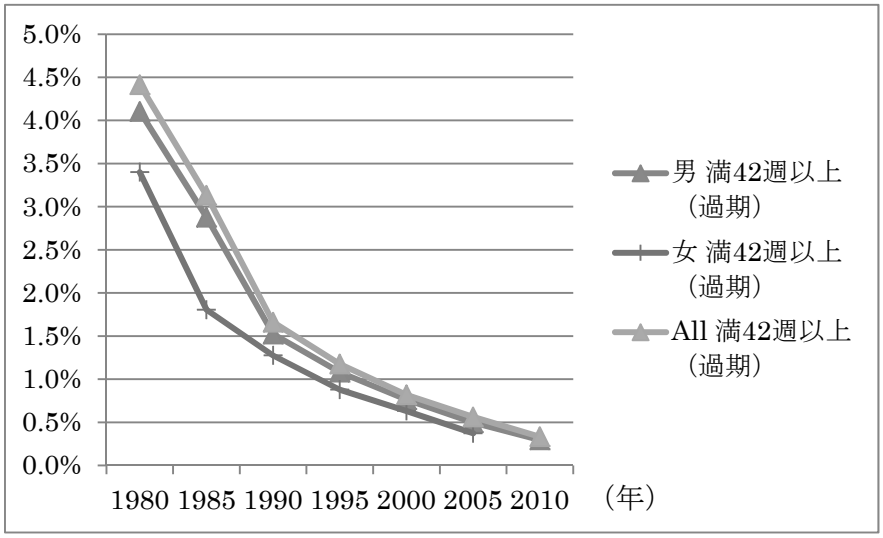


図 13　単産・複産で調整した平均出生体重（男児）

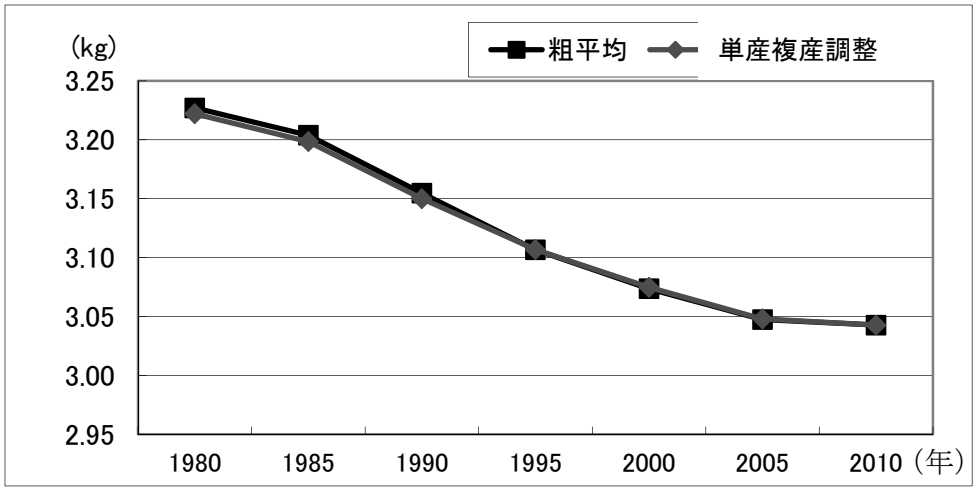


図 14　　単産・複産で調整した平均出生体重（女児）

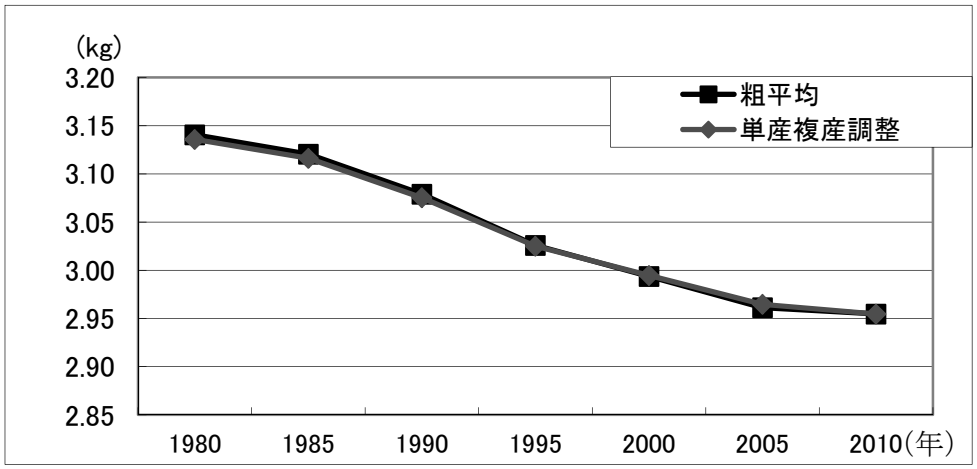


図 15　出生順位で調整した平均出生体重（男児）

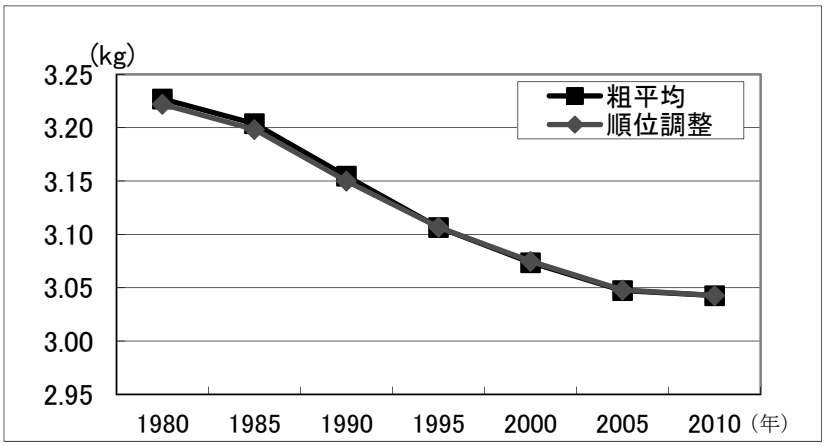


図 16　出生順位で調整した平均出生体重（女児）

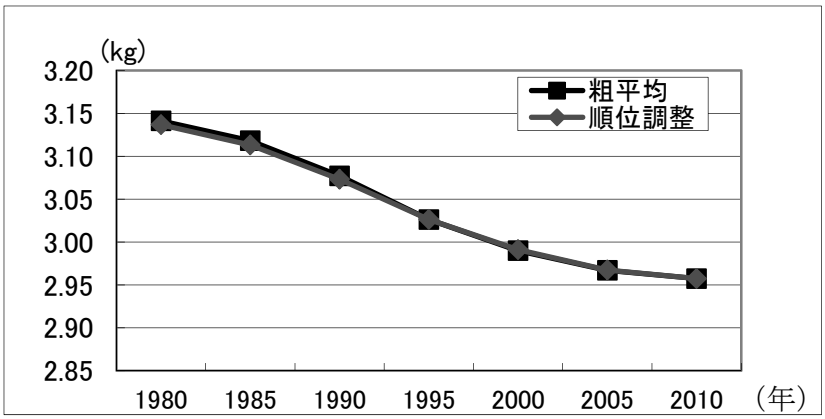


図 17　全出生に占める出生順位別の割合

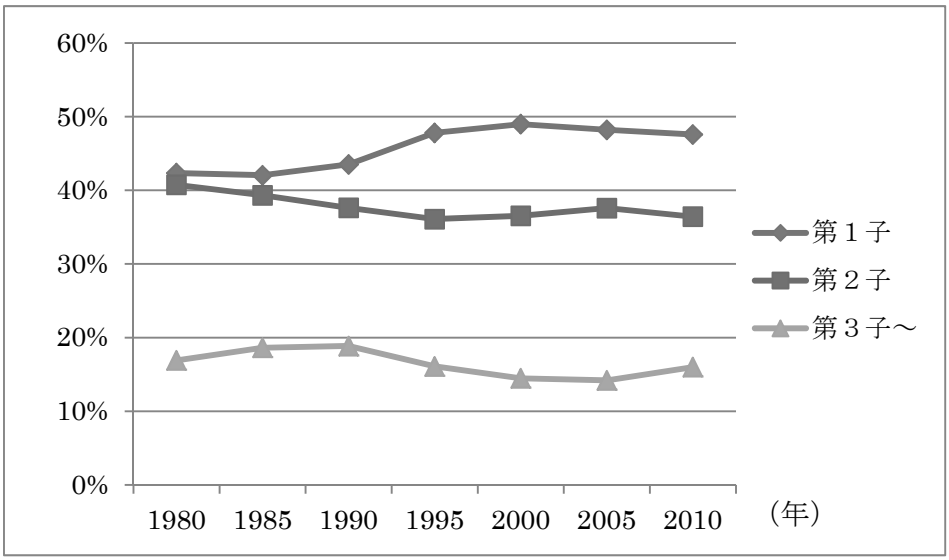


図 18　母年齢で調整した平均出生体重（男児）

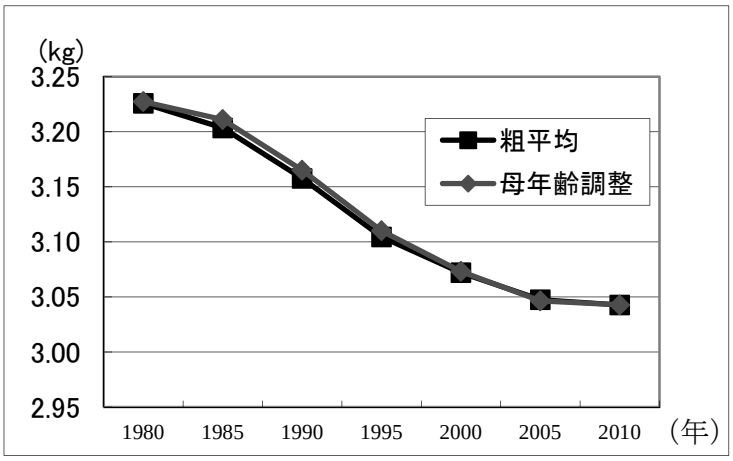


図 19　母年齢で調整した平均出生体重（女児）

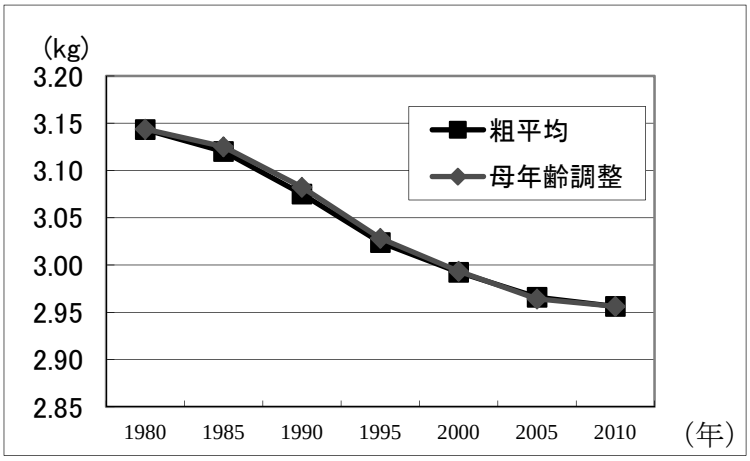


図 20　出生順位別にみた平均体重の違い

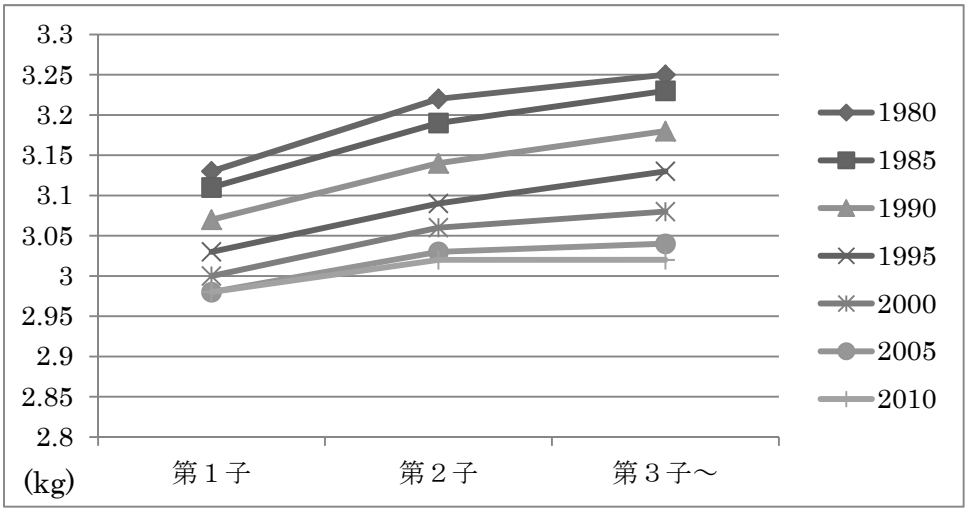


図 21　順位別にみた母親出産年齢の年次推移（単産、男女とも）

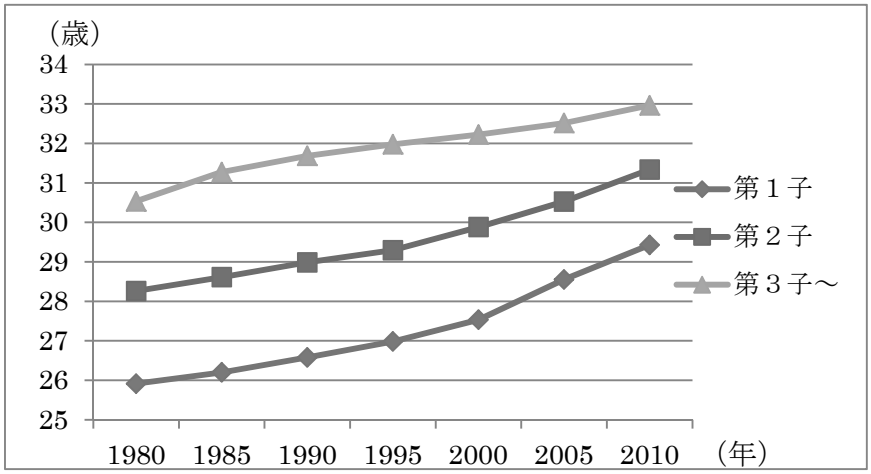


図 22　母親出産年齢の年次推移（単産、男女とも）

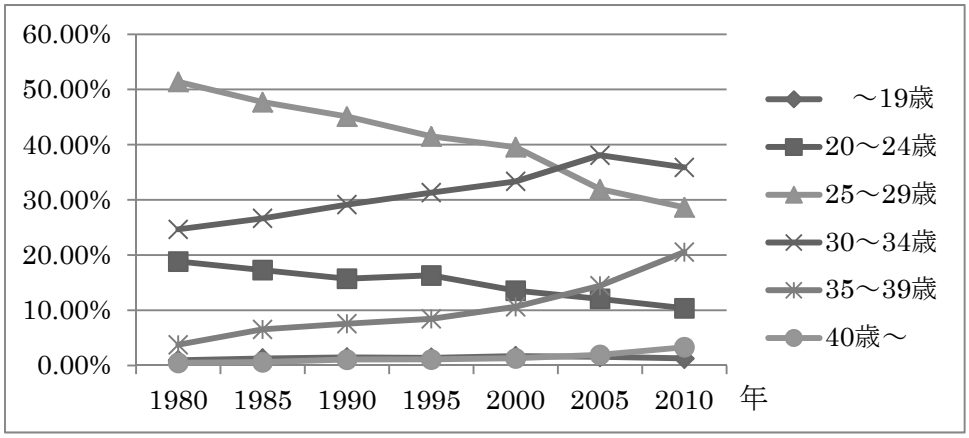


図 23　母親出産年齢の年次推移（単産、男女、第一子のみ）

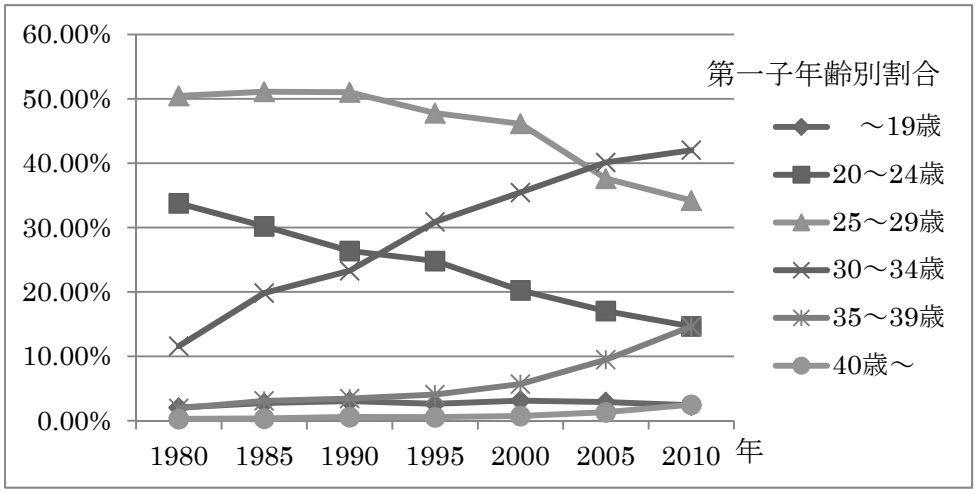


図 24　母親出産年齢の年次推移（単産、男女、第二子のみ）

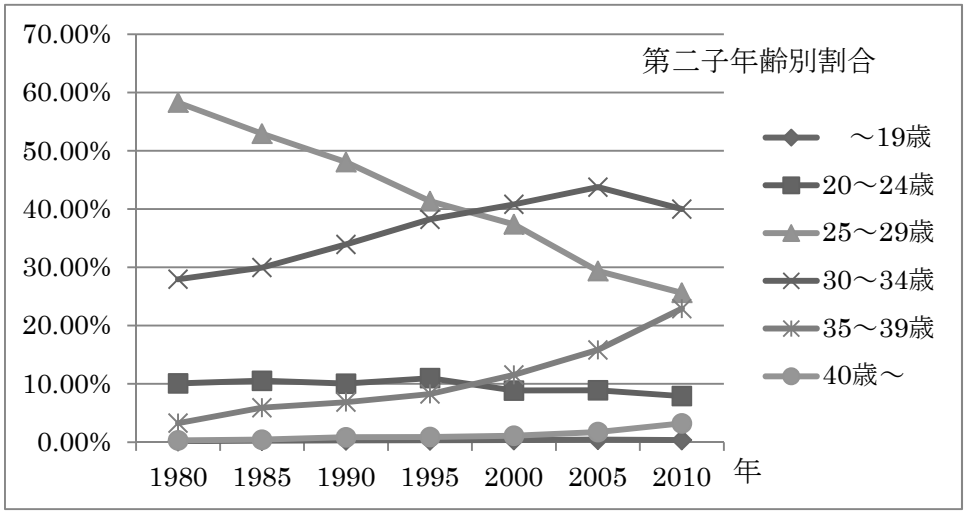


図 25　母親出産年齢の年次推移（単産、男女、第三子のみ）

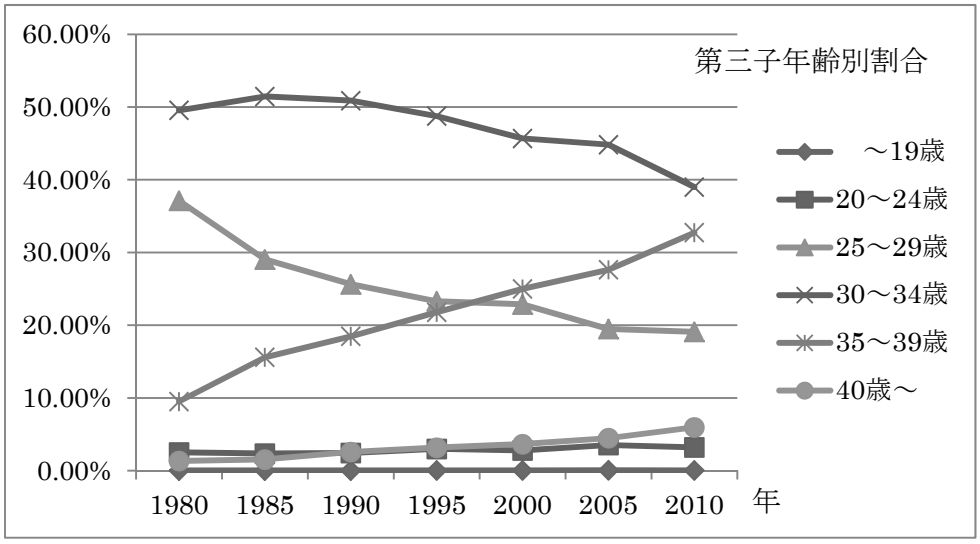


図 26　母親の出産年齢の変化（単産・第一子）

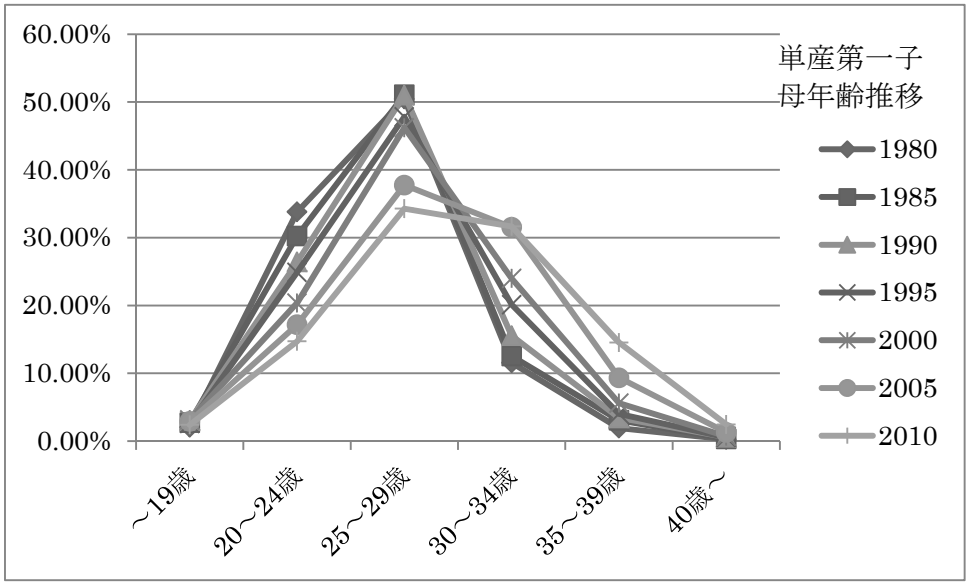


図 27　　母親の出産年齢の変化（単胎、第一子）

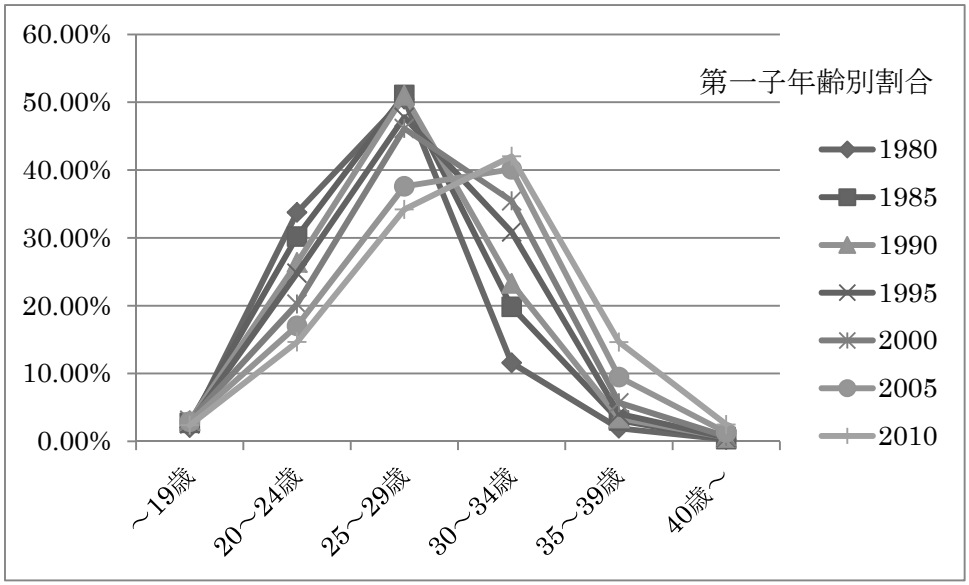


図 28　母親の出産年齢の変化（単胎、第二子）

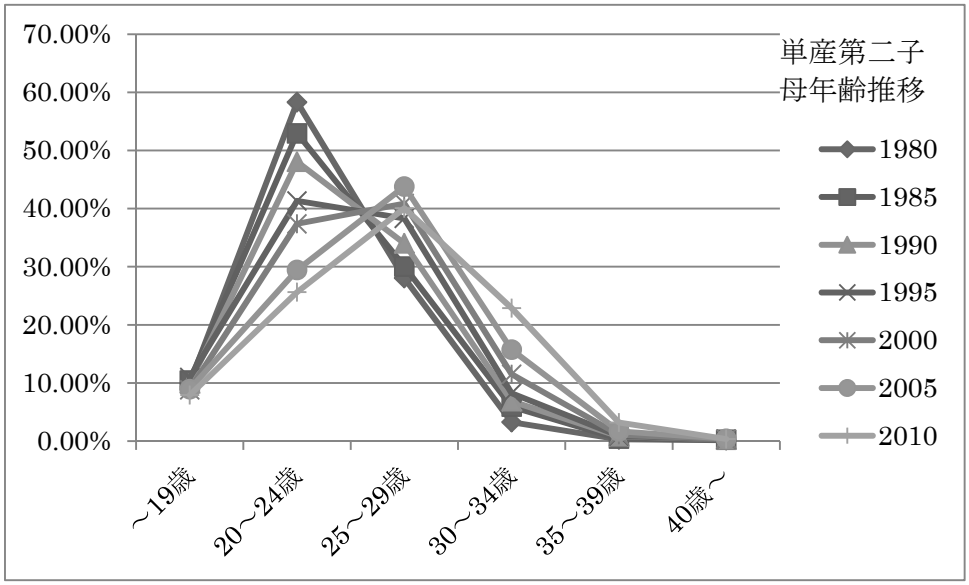


図 29　母親の出産年齢の変化（単胎、第三子）

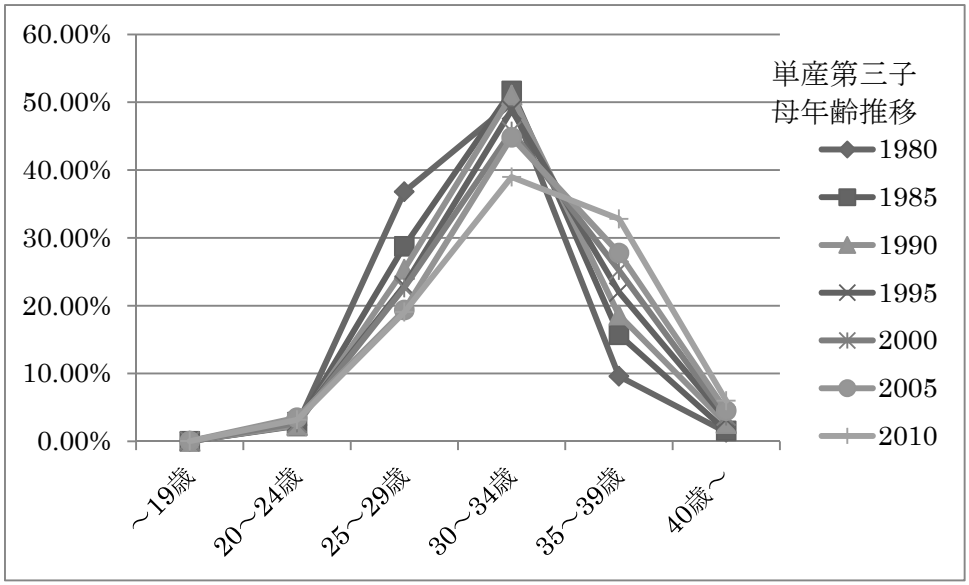


図 30　母の平均年齢の推移（全出生）（人口動態統計月報）

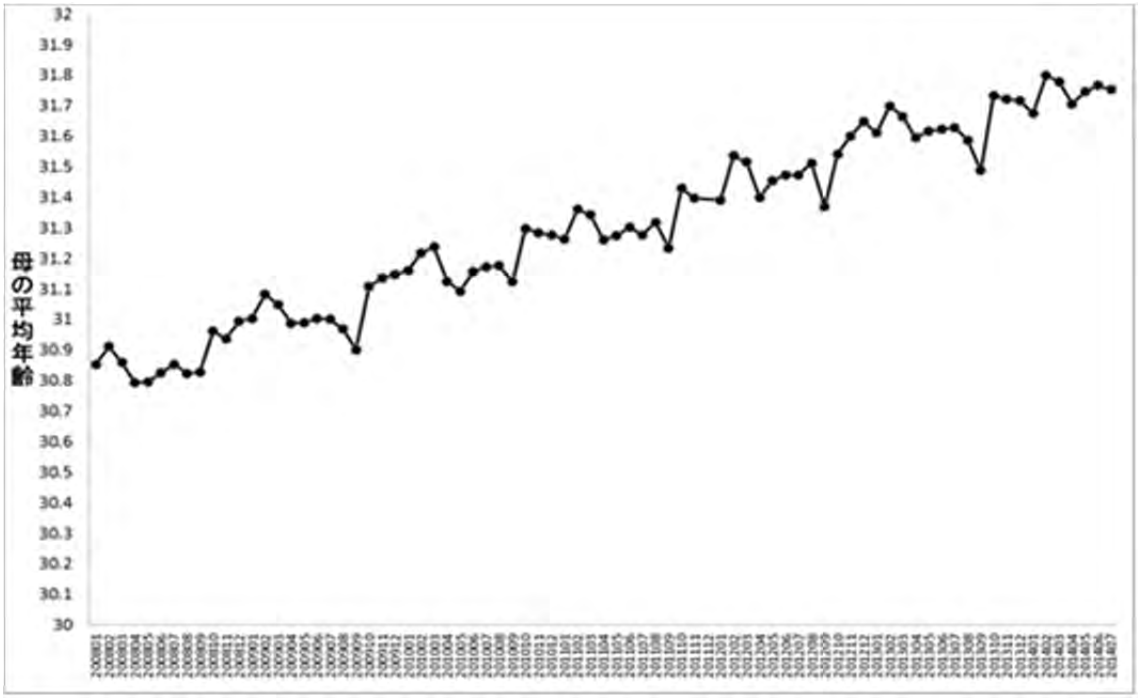


図 31　　40 歳以上の母親から生まれた第一子出生数の推移（女児）

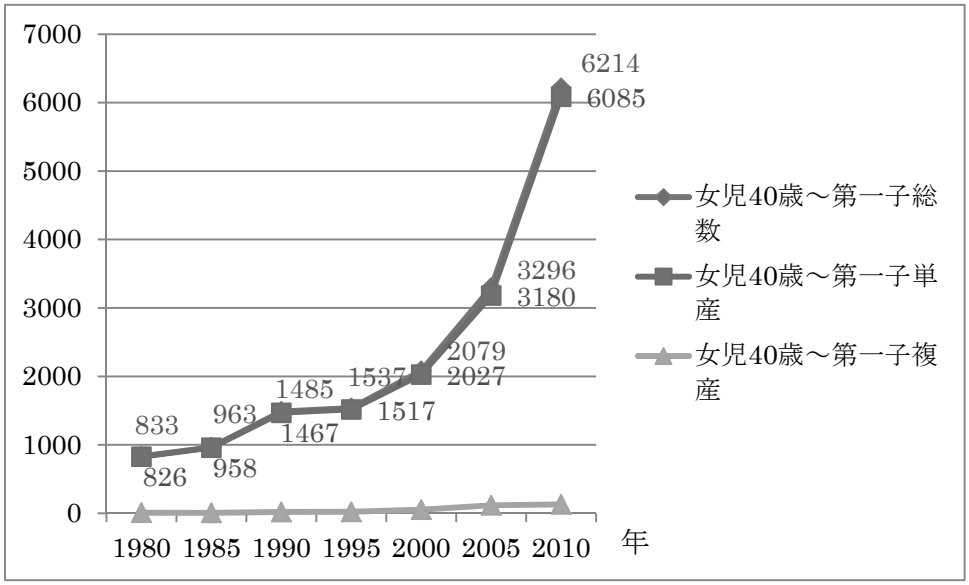


図 32　40 歳以上の母親から生まれた第一子の全出生数に占める割合（女児）

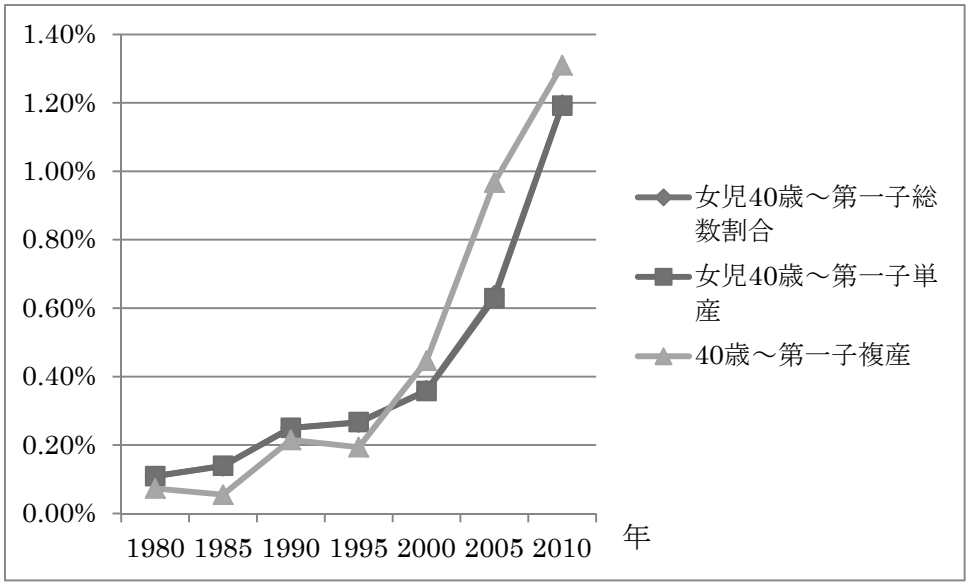


図 33　40 歳以上の母親から生まれた第一子出生数の推移（男児）

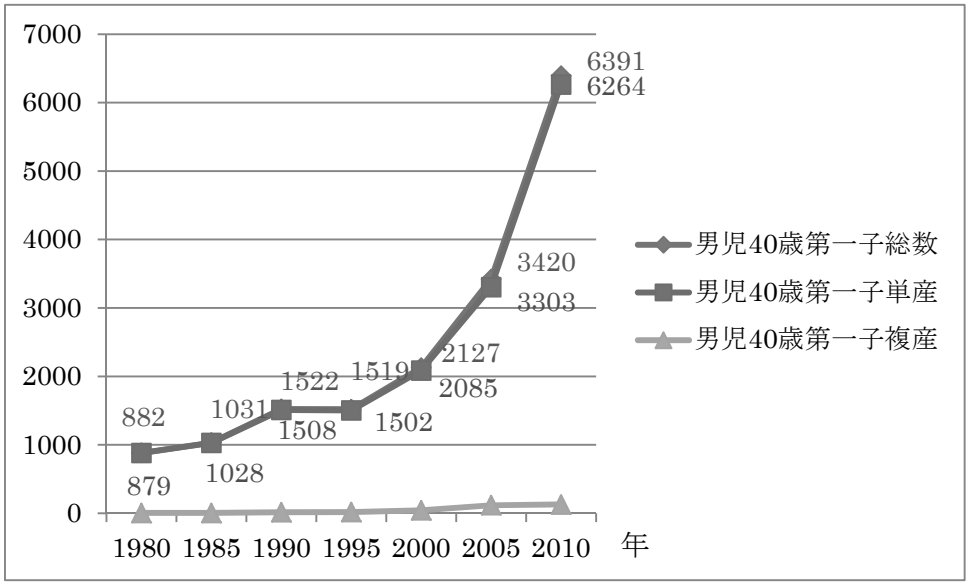


図 34　40 歳以上の母親から生まれた第一子出生数の全出生数に占める割合（男児）

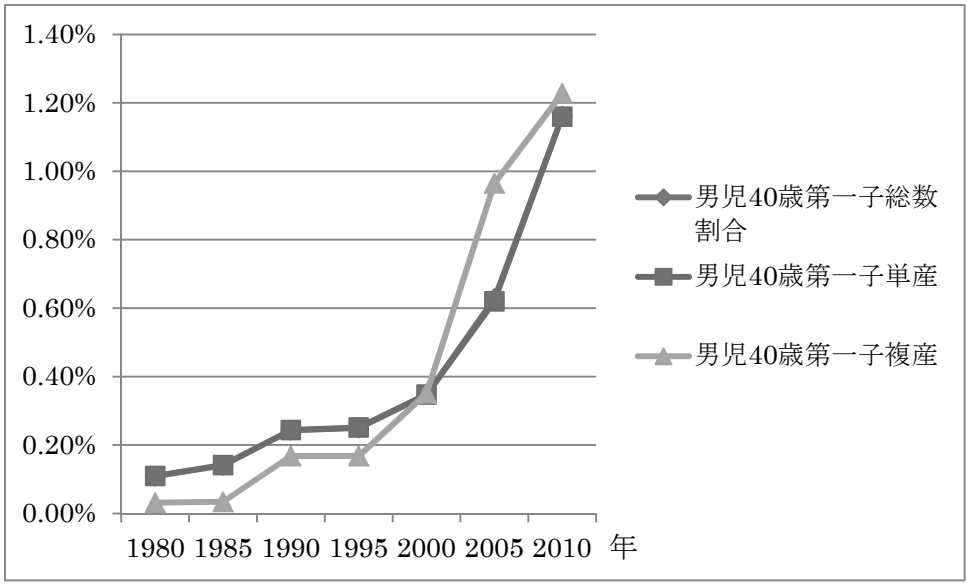


図 35　40 歳以上の母親から生まれた第一子における分娩週数別の出生数（男児・単産）

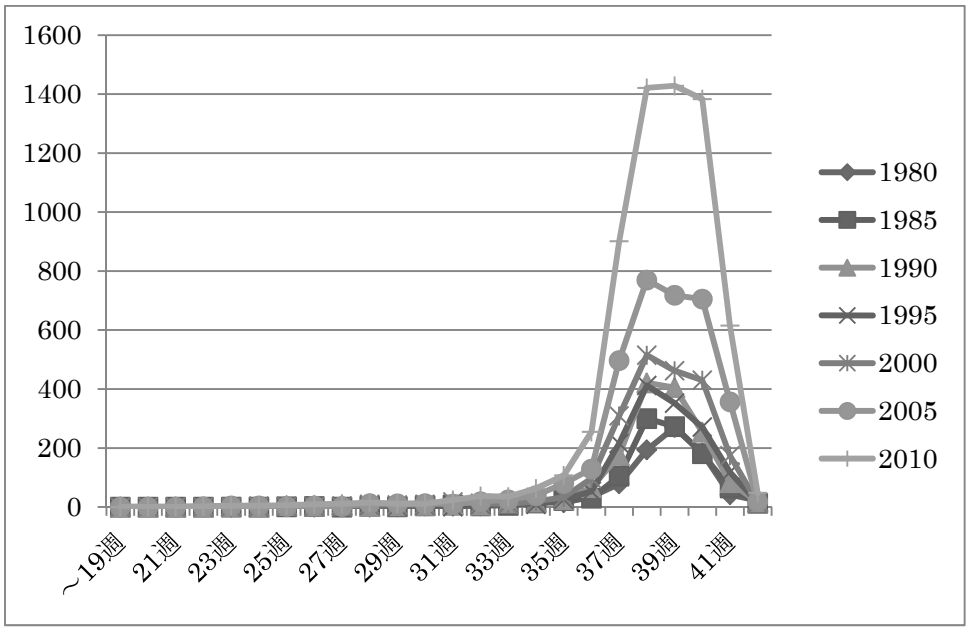


図 36　40 歳以上の母親から生まれた第一子における分娩週数別の出生数（女児・単産）

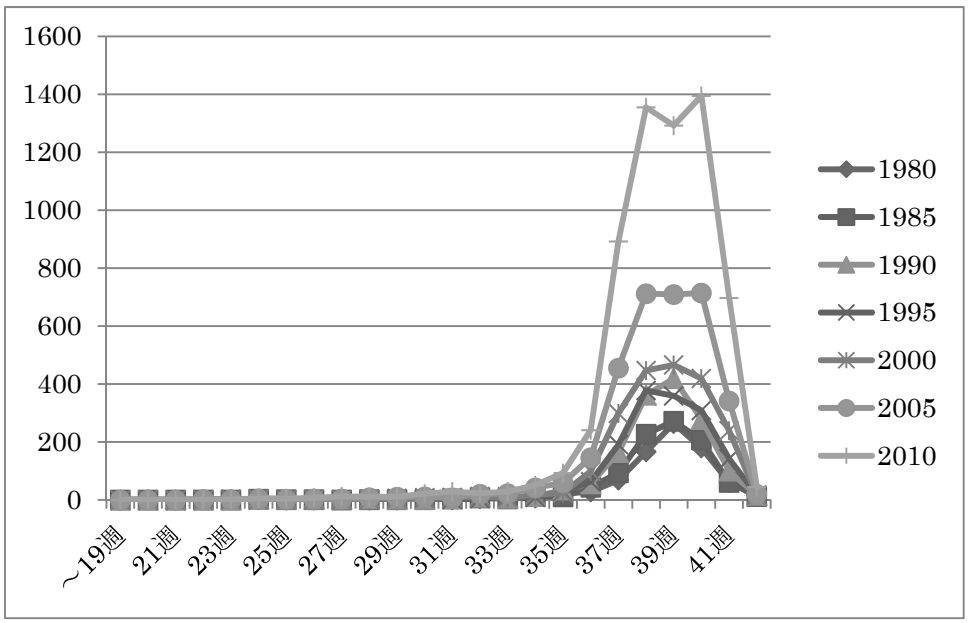


図 37　40 歳以上の母親から生まれた第一子における平均出生体重（男児）

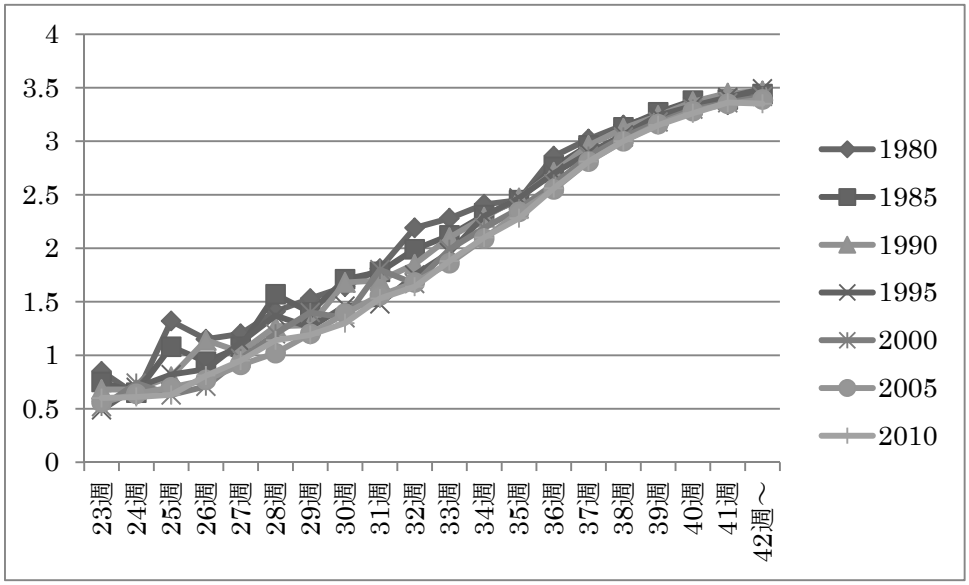


図 38　40 歳以上の母親から生まれた第一子における平均出生体重（女児）

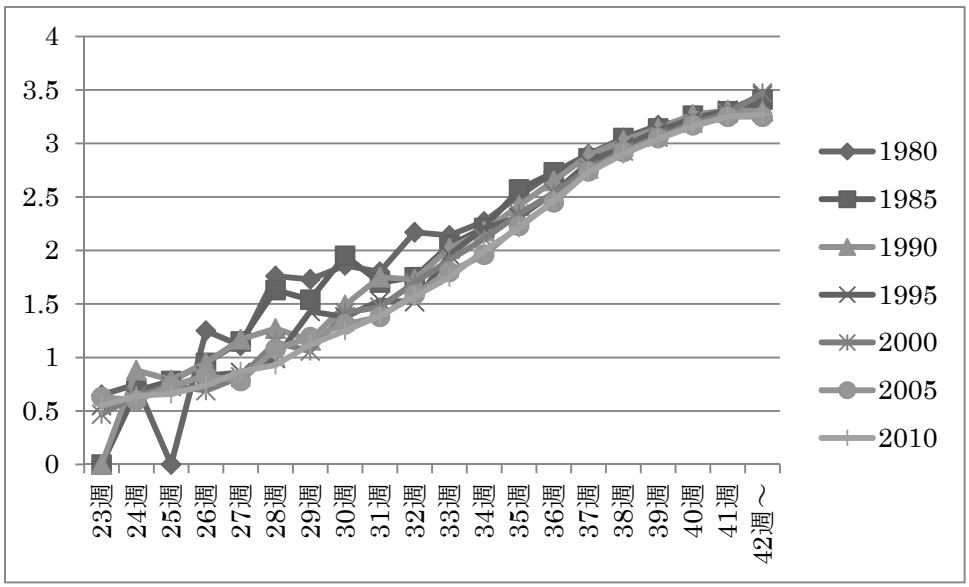


図 39　40 歳以上の母親から生まれた児の出産順位（単産・複産、男女とも）

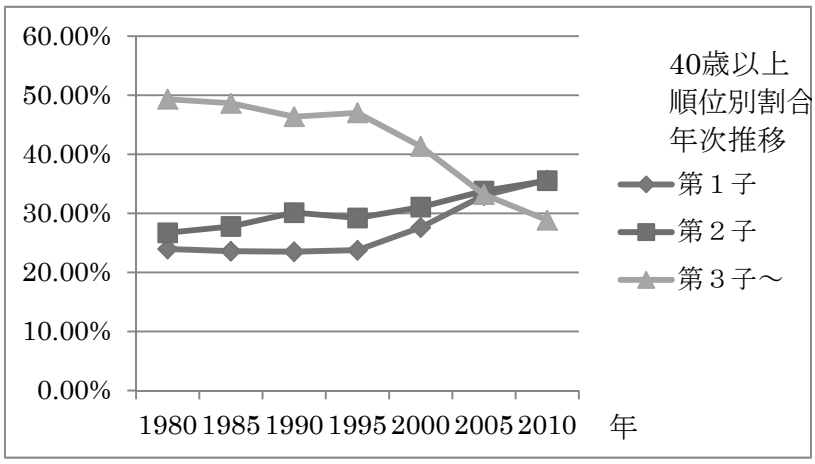


図 40　多胎妊娠割合の年次推移

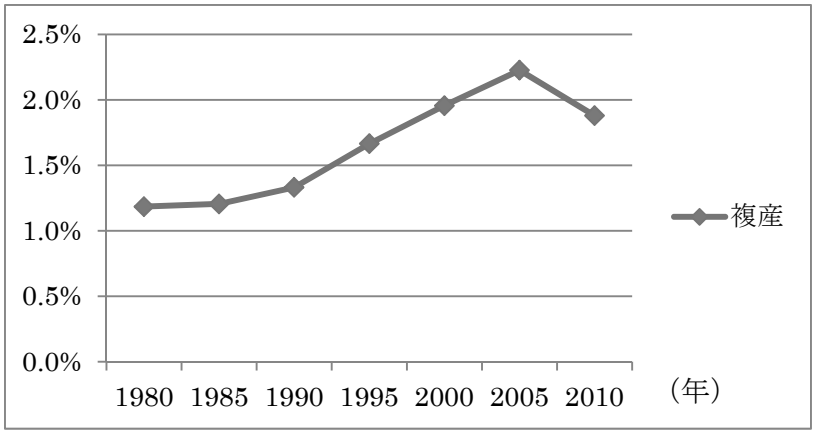
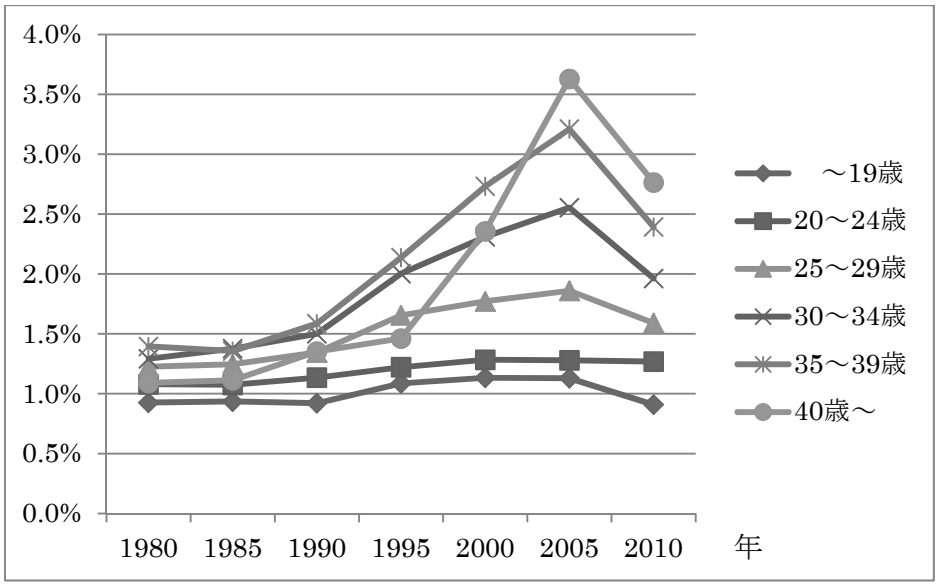


図 41　年齢別多胎割合の年次推移



平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、大阪母子保健研究のデータを用いた出生時体格に関する疫学研究

研究分担者　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）
研究協力者　田中　景子　（愛媛大学大学院医学系研究科　統合医科学）
大久保　公美（国立保健医療科学院　生涯健康研究部）

研究要旨

Low birth weight (LBW)、preterm birth (PTB)、small-for-gestational-age (SGA)のリスク要因及びこれらを曝露要因として3歳児におけるアレルギー疾患と齲蝕との関連を調べた。出生時体重2500g未満をLBW、出生時37週未満をPTBと定義した。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パーセンタイル未満をSGAと定義した。

九州・沖縄母子保健研究では、1565名のうち、7.7%がLBW、4.0%がPTB、7.8%がSGAであった。妊娠中全く喫煙しなかった母親に比較し、妊娠中を通して喫煙をした母親では、有意にSGAの子供を持つリスクが高まった（adjusted OR = 2.87; 95% CI: 1.11−6.56）。妊娠中の母親の喫煙状況とPTBのリスクとの間に有意な正の量・反応関係を認めた（*P* for linear trend = 0.048）。妊娠中の母親の喫煙状況と出生時体重との間に有意な負の関連を認め、妊娠中を通して喫煙をした母親の子は、全く喫煙をしていない母親の子に比較して、補正後169.6 g出生時体重が低かった（*P* for trend = 0.005）。アルコール非摂取に比較して、1日当たり1 g以上のアルコール摂取では、PTBのリスクの高まりと有意な関連を認め、補正オッズ比は2.58 (95% CI: 1.004−5.80)であった。その量・反応関係は*P*値が0.03と有意であった。

福岡小児健康調査は2055名を対象とした横断研究である。8.4%がLBW、4.7%がPTB、7.1%がSGAであった。LBW、PTB、SGAとも喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎いずれとも関連を認めなかった。PTBは乳歯齲蝕と負の関連を示す傾向を認めた（adjusted prevalence ratio = 0.60; 95% CI: 0.36−1.02）。LBW及びSGAと乳歯齲蝕との間には有意な関連を認めなかった。

大阪母子保健研究では、858組の母子を対象とした。日本茶・中国茶とPTBとの間に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1.14 (95％ CI: 1.00-1.30), *P* for trend = 0.04］。

さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

A．研究目的

出生前コーホート研究である「九州・沖縄母子保健研究」のデータを用いて、出生低体重、早産、small-for-gestational-age (SGA)のリスク要因として妊娠中の喫煙及びアルコール摂取との関連を評価した。また、福岡小児健康調査のデータを用いて、出生低体重、早産、SGA と 3 歳児における喘鳴、

喘息、アトピー性皮膚炎、齲蝕有症率との関連を調べた。さらに、大阪母子保健研究のデータを用いて、妊娠中カフェイン摂取と出生低体重、早産、SGA との関連を調べた。

B．方法

１．九州・沖縄母子保健研究

（対象者）

九州・沖縄母子保健研究の研究対象候補者は九州及び沖縄在住の妊婦である。2007 年 4 月から 2008 年 3 月まで、福岡県内 131 産科医療機関に九州・沖縄母子保健研究に関するリーフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒から成る一式を可能な限り全ての受診している妊婦に手渡して頂くよう、お願いした。2007 年 5 月から 2008 年 3 月まで、沖縄県内 40 産科医療機関にも同様のお願いをした。さらに、2007 年 8 月から 2008 年 3 月まで、宮崎県、大分県、熊本県、長崎県、鹿児島県、佐賀県内 252 産科医療機関にも一式の手渡しを依頼した。

調査に興味を持った妊婦は調査説明受諾同意書に氏名と住所、連絡先、電話による連絡希望時間を記入し、福岡大学研究事務局に返送した。研究事務局はその情報に基づき、電話連絡し、調査の詳細な説明をした。最終的に 1757 名の妊娠 5 週から 39 週までの妊婦が調査参加に同意し、妊娠中のベースライン調査を完了した。1757 名のうち、1590 名（90.5%）が出生直後の第 2 回調査に参加した。このうち、多胎児であった母子 23 組と生まれた子の性別の情報が欠損していた 2 組を除き、1565 組の母子で解析を行った。

九州・沖縄母子保健研究は福岡大学医の倫理審査委員会の承認を得ている。

（測定）

ベースライン調査、第 2 回調査とも自記式質問調査票を用いて情報を得た。研究事務局スタッフは記入漏れや非論理的な回答について、電話等により確認した。

ベースライン調査では、母親の年齢、居住地域、子数、家族構成、教育歴、就業状況、家庭及び職場での受動喫煙に関する情報を得た。ベースライン調査時の年或いはその前年に就業していた場合、雇用有りと定義した。また、ベースライン調査では、食事歴法質問調査票（DHQ）を用い、過去 1 ヶ月間のアルコール摂取量を評価した。ビール、日本酒、焼酎、酎ハイ、ウイスキー、ワインの摂取頻度と 12 ポーションサイズから 1 日当たりのアルコール摂取量を算出した。DHQ では、身長と体重に関するデータを得ており、body mass index を算出した。

第 2 回調査では、妊娠初期（妊娠 15 週まで）、妊娠中期（16～27 週）、妊娠後期（28 週以降）ごとの母親の喫煙状況に関する情報と出生時妊娠週、出生時体重、子の性別に関する情報を得た。

出生時体重 2500 g 未満を Low birth weight (LBW)、出生時 37 週未満を preterm birth (PTB) と定義した。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 パーセンタイル未満を SGA と定義した。

（統計解析）

ベースライン時の母親の年齢、居住地域、子数、家族構成、母親の教育歴、母親の雇用状況、ベースライン調査前 1 ヶ月間のアルコール摂取、body mass index、出生時妊娠週、子の性別を交絡因子として補正した。

能動喫煙は以下の 4 カテゴリーに分類した:1)妊娠中を通して非喫煙; 2)妊娠初期のみ喫煙; 3)妊娠通してではないが、中期或いは後期に喫煙; 4)妊娠中通して喫煙。

多変量ロジスティック回帰分析と共分散分析を用いた。

受動喫煙の解析では、母親が妊娠中に全く喫煙しなかった 1427 組の母子を対象に解析を行った。

アルコール摂取との関連については、ベースライン時の母親の年齢、居住地域、子数、家族構成、母親の教育歴、母親の雇用状況、body mass index、妊娠中喫煙、出生時妊娠週、子の性別を交絡因子として補正した。

アルコール摂取は以下の 3 カテゴリーに分類した:1)非摂取; 2)1 日当たり 1 g 未満; 3) 1 日当たり 1 g 以上。

２．福岡小児健康調査

（対象者）

研究対象候補者は 2006 年 6 月から 2007 年 1 月まで福岡市全 7 区で実施された 3 歳児健康診査を受診した全ての子供（8269 名）である。健康診査会場で、研究スタッフが質問調査票と返信用封筒から成る調査キット一式を保護者に手渡し、8064 名が受け取った。最終的に、2109 名の保護者が回答済み質問調査票を研究事務局に返送した(参加率：25.5%)。研究スタッフは電話で記入漏れや非合理的回答を確認した。本研究では、用いる変数に欠損のない 2055 名（24.9%）を解析対象とした。

福岡小児健康調査は福岡大学医の倫理審査委員会の承認を得ている。

（測定）

質問調査票には、International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)に基づくアレルギー疾患に関する質問を含んだ。「最近 12 ヶ月の間に、胸がゼイゼイまたはヒューヒューしたことがありますか。」の質問に「はい」と回答した場合、喘鳴有りと定義した。さらに、「今までに喘息になったことがありますか。」の質問にも「はい」と回答した場合、喘息有りと定義した。肘の内側、膝の裏側、足首の前面、おしりの下、首や耳や眼のまわりにかゆみを伴う皮疹を過去 1 年の間に認めた場合、アトピー性皮膚炎有りと定義した。

母子健康手帳から、歯科健康診査及び出生時体格に関する情報を質問調査票に転記した。処置歯、未処置歯、喪失歯のいずれかを 1 歯以上有している場合、齲蝕ありと定義した。出生時体重 2500 g 未満を LBW、出生時 37 週未満を PTB と定義した。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 パーセンタイル未満を SGA と定義した。

（統計解析）

アレルギー疾患との関連については、性別、兄弟数、母乳摂取期間、両親の教育歴、両親のアレルギー疾患既往、妊娠中の母親の喫煙、出生後の家庭での受動喫煙、出生時の妊娠週を交絡因子として補正した。齲蝕との関連では、性別、歯磨き頻度、フッ化物の使用、定期的歯科健診、間食頻度、母乳摂取期間、両親の教育歴、母親の妊娠中の喫煙、家庭での受動喫煙及び出生時の妊娠週を交絡因子として補正した。

３．大阪母子保健研究

（対象者）

平成 13 年(2001 年)11 月から平成 15 年(2003 年)3 月に大阪府寝屋川市において母子健康手帳交付時に、全ての妊婦さんに調査の参加をお願いし、627 名（全妊婦の 17.2%）の参加を得た。さらに、大阪府下 6 市町の妊婦教室への参加者、４産科医療機関に通院している妊婦にも調査への参加をお願いし、375 名が受諾した。最終的に 1002 名の妊娠 5 週～39 週までの妊婦が本調査参加に同意し、妊娠中のベースライン調査を完了した。このうち、867 名が生後 4 ヶ月時前後の第 2 回調査に参加した。そして、多胎児であった母子 7 組、出生時体重の情報が欠損していた 2 組を除き、858 組の母子で本解析を行った。

（測定）

ベースライン調査、第 2 回調査ともに自記式質問調査票を用いて、情報を収集した。研究事務局スタッフは、記入漏れや非論理的な回答について、電話等により直接対象者に確認した。

ベースライン時に、母親の年齢、身長、体重、妊娠週数、教育歴、職業、家族構成、葉酸・ビタミン B 群のサプリメントの使用状況に関する情報を得た。また DHQ を用いて過去 1 か月間のカフェインおよび飲料の摂取状況を評価した。妊娠中におけるカフェイン摂取量を推定するために、すでに論文で公表されているカフェインデータを使用した。DHQ に掲載されているカフェインを多く含むであろうと思われる食品ひとつひとつに対し、カフェイン値（mg/100g 食品）を当てはめた。そして、各食品のカフェイン含有量とその食品の摂取頻度とポーションサイズを乗じ、すべての値を合計し、各対象者のカフェイン摂取量を算出した。なお、30-69 歳の日本人妊娠女性を対象に実施した妥当性研究において、16 日間食事記録と DHQ から推定したカフェインおよび各飲料の値の相関を調べたところ、カフェインのスピアマン順位相関係数は 0.37、日本茶・中国茶は 0.59、紅茶は 0.52、コーヒーは 0.75、清涼飲料水は 0.28、アルコールは 0.84 であった。

第 2 回調査では、出産歴、妊娠中の喫煙状況、妊娠中の食事の変化、妊娠中の医学的健康所見および子どもの性別、出生時身体計測値に関する情報を得た。そして、出生時体重 2500g 未満を LBW、出生時 37 週未満を PTB と定義した。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 パーセンタイル未満を SGA と定義した。

（統計解析）

カフェイン摂取は、4 分位に分類した。カフェインを多く含む飲料は、以下の 4 カテゴリーに分類した：日本茶・中国茶 0-1 杯/日、2-3 杯/日、4-5 杯/日、6 杯/日以上；コーヒー、紅茶、清涼飲料水 0 杯/日、1 杯/日、2 杯/日、3 杯/日以上。各飲料の 1 杯は、日本茶・中国茶、コーヒー、紅茶は 150 ml、清涼飲料水は 200 ml である。

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検討するために、ロジスティック回帰分析を用いた。この時に、母親の年齢、身長、ベースライン時の妊娠週数、BMI、教育歴、職業、家族構成、出産歴、妊娠中の喫煙状況、妊娠中のアルコール摂取量、エネルギー摂取量、葉酸・ビタミン B 群サプリメント使用の有無、食事の変化、妊娠中の医学的所見、児の性別を交絡要因とし

て補正した。

Ｃ．結果

１．九州・沖縄母子保健研究

母親の平均年齢は 31.3 歳であった。平均出生時体重は3006.3 gであった。1565名のうち、120 名（7.7%）が LBW、62 名（4.0%）が PTB、122 名（7.8%）が SGA であった。

（妊娠中喫煙との関連）

妊娠初期、中期、後期に喫煙をした母親の平均喫煙本数は、それぞれ 10 本、5 本、5 本であった。妊娠中全く喫煙歴のなかった母親に比較し、妊娠中を通して喫煙をした母親では、統計学的に有意に SGA の子供を持つリスクが高まった（adjusted OR = 2.87; 95% CI: 1.11−6.56）。一方、妊娠初期のみの喫煙では、リスクが 47%低下したが、統計学的に有意な関連は認めなかった。妊娠通してではないが、中期或いは後期に喫煙では、1.9 倍リスクが高まったものの統計学的に有意ではなかった。その正のトレンドは有意であった（*P* for linear trend = 0.04）。妊娠中の母親の喫煙状況と PTB のリスクとの関連については、正のトレンドは有意であったものの（*P* for linear trend = 0.048）、いずれの補正オッズ比も統計学的に有意ではなかった。妊娠中の母親の喫煙状況と LBW との間には有意な関連は認めなかった。妊娠中の母親の喫煙状況と出生時体重との間に有意な負の関連を認め、妊娠中を通して喫煙をした母親の子は、全く喫煙していない母親の子に比較して、補正後 169.6 g 出生時体重が低かった（*P* for trend = 0.005）。

男女別に解析したところ、妊娠中の母親の喫煙状況と SGA リスクとの有意な正の関連は男児のみで認められた。しかしながら、男女間の交互作用は統計学的に有意ではなかった。同様に、妊娠中の母親の喫煙状況と出生時体重との有意な負の関連も男児のみで認めた。

家庭或いは職場での妊娠中の受動喫煙はいずれの出生時アウトカムとも関連を認めなかった。

（妊娠中アルコール摂取との関連）

非摂取に比較して、1 日当たり 1 g 以上のアルコール摂取では、PTB のリスクの高まりと有意な関連を認め、補正オッズ比は 2.58 (95% CI: 1.004−5.80)であった。その量･反応関係は *P* 値が 0.03 と有意であった。妊娠中におけるアルコール摂取と LBW、SGA、出生体重との間に有意な関連を認めなかった。

２．福岡小児健康調査

13%の子供の母親が妊娠中に喫煙しており、44%で出生後に受動喫煙があった。平均出生時体重は 3016.0 g であり、8.4%が LBW、4.7%が PTB、7.1%が SGA であった。

（アレルギー疾患との関連）

過去 1 年における喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率はそれぞれ 22.1%、9.0%、17.5%であった。

LBW、PTB、SGA とも喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎いずれとも関連を認めなかった。

妊娠中の母親の喫煙状況により対象者を 2 群に分けて解析したところ、妊娠中に喫煙していた母親の子供において、PTB と喘息との正の関連が認められた一方（adjusted OR = 4.71; 95% CI: 0.97−21.39）、妊娠中に喫煙していない母親の子供においては、負の関連が認められ（adjusted OR = 0.64; 95% CI:

0.22−1.49)、その交互作用は統計学的に有意であった（*P* = 0.04）。

（齲蝕との関連）

齲蝕有症率は 20.7%、一人平均齲蝕経験歯数は、0.70 であった。およそ 40%の子供達が 1 日 2 回以上の歯磨きをしており、44%の子供達は、定期的な歯科健診を受診していた。41%の子供達が 1 日 2 回以上の間食を摂っていた。母乳摂取期間が 12 ヶ月以上の子供はおよそ 45%であった。13%の子供の母親が妊娠中に喫煙しており、44%で出生後に受動喫煙があった。

PTB は乳歯齲蝕と負の関連を示す傾向を認めた（adjusted prevalence ratio = 0.60; 95% CI: 0.36−1.02, *P* = 0.06）。LBW 及び SGA と乳歯齲蝕との間には統計学的に有意な関連を認めなかった。

妊娠中の母親の喫煙状況により対象者を 2 群に分けて解析したところ、PTB と乳歯齲蝕との負の関連は、妊娠中に喫煙していた母親の子供（adjusted prevalence ratio = 0.84; 95% CI: 0.33−2.15）より、妊娠中に喫煙していない母親の子供（adjusted prevalence ratio = 0.55; 95% CI: 0.29−1.01）で顕著であったが、その交互作用は統計学的に有意でなかった（*P* = 0.42）。

３．大阪母子保健研究

妊娠中における母親のカフェイ摂取と PTB との間に有意な正の関連が認められた[100 mg カフェイン摂取増に対し、補正オッズ比は 1.28（95% CI：1.03, 1.58）、傾向性の P 値は 0.03]。一方、母親のカフェイン摂取と LBW および SGA リスクとの間に関連は認められなかった。続いて、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ところ、日本茶・中国茶と PTB との間に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 1.14（95% CI：1.00−1.30）、傾向性の *P* 値は 0.04］。日本茶・中国茶を 1 日あたり 0-1 杯飲む女性に比べて、6 杯以上飲む人は PTB のリスクが約 4 倍も高い傾向が認められた。なお、他の検討した飲料と出生時アウトカムとの関連は認められなかった。

Ｄ．考察

１．九州・沖縄母子保健研究

ギリシャの出生前コーホート研究では、妊娠 12 週での母親の能動喫煙は LBW と SGA のリスクの高まりと有意に関連し、PTB とは関連がなかった。一方、妊娠 12 週までに禁煙した場合、いずれのアウトカムとも関連がなかった[1]。ニュージーランドとオーストラリアで実施されたコーホート研究では、妊娠 15 週までに禁煙した場合に比べて、15 週に喫煙している場合、PTB と SGA のリスクが有意に高まった[2]。オランダの Generation R 研究でも受胎後喫煙を持続すると PTB と LBW のリスクが有意に高まり、受胎後禁煙ではそれらアウトカムと関連を認めなかった[3]。ブラジルの回顧的コーホート研究では、妊娠中通しての母親の喫煙は LBW と SGA のリスクの高まりと有意に関連し、妊娠初期の禁煙では有意な関連はなかった[4]。米国の出生前コーホート研究でも妊娠中通しての母親の喫煙は SGA のリスクの高まりと有意に関連し、妊娠初期のみの SGA リスクと非喫煙者の SGA リスクは同等であった[5]。本研究の能動喫煙に関する結果はこれら過去の研究結果と部分的に一致する。

ドイツの研究では妊娠中の母親の喫煙による平均出生時体重や SGA リスクへの悪い

影響は男児より女児において大きかった[6]。本研究結果とは一致しなかった。

妊娠中の母親の受動喫煙と出生時アウトカムとの間に関連がなかったという過去の報告が有り、本研究結果と一致した[7-9]。しかしながら、Generation R 研究では、妊娠25週以降に1日3時間以上の受動喫煙では、有意に LBW のリスクの高まりと関連を認めた[3]。ニュージーランドの症例対照研究でも、母親の受動喫煙と SGA リスクとの有意な正の関連が報告されている[10]。前述のブラジルの研究では、パートナーが妊娠中に喫煙していた場合、SGA のリスクが有意に上昇した[4]。

米国の研究では、妊娠7ヶ月におけるアルコール量 0.10 oz 以下で定義される少量の摂取が LBW と PTB リスクと有意な正の関連を認めたが、0.10 oz より多く 0.25 oz 以下の中等量アルコール摂取では PTB のみと有意な正の関連を認めた[11]。この結果は我々の結果と部分的に一致する。別の米国の研究では、妊娠中における中等量アルコール摂取は PTB ではなく、LBW と子宮内発育不全リスク上昇との間に有意な関連を認めた[12]。カナダの研究では、少量のアルコール摂取と LBW、PTB、SGA との間に有意な負の関連を認めた[13]。スペインの研究では、妊娠中における1日当たり 6 g 未満のアルコール摂取は LBW のリスク低下と有意な関連を認めた[14]。これらの結果は本研究結果と矛盾する。

２．福岡小児健康調査

米国の子供では、出生時体重、妊娠週、在胎発育と2歳までの喘鳴、喘息との間に関連はなかった[15]。デンマークの新兵の研究でも、LBW、PTB と喘息及びアトピー性皮膚炎との間に関連はなかった[16]。台湾の 13-16 歳の子供では、3000 g 未満の出生時体重と SGA では、有意に喘息の有症率が高かった[17]。1928-1952 年に生まれたスウェーデンの双子では LBW と喘息との間に有意な正の関連を認めた[18]。スウェーデンの 2-11 歳では、LBW、PTB、子宮内発育不全と喘息との有意な正の関連を認めた[19]。6-19 歳のスウェーデン人では、37 週未満及び 37-38 週の妊娠週で、喘息有症率が有意に高まった[20]。

11-12 歳のスウェーデンの子供で、喘息に関し、LBW と妊娠中の母親喫煙との間に強い交互作用を認めた[21]。我々の研究では、妊娠中の母親の喫煙が、PTB と喘息との関連に影響する可能性が示された。

本研究では PTB は乳歯齲蝕と負に関連する傾向を認めた。これは PTB と小児齲蝕との正の関連を示した米国における 3－5 歳児を対象とした横断研究の結果とは異なる[22]。一方、今回の解析では LBW 及び SGA と齲蝕との間には統計学的に有意な関連を認めなかった。ブラジルの 6 歳児における横断研究でも、LBW と重度の齲蝕との間に関連はなかった[23]。LBW と齲蝕との関連については、4つの研究に基づく 2001 年のシステマティック・レビューで、LBW は乳歯齲蝕のリスク要因であるというエビデンスは得られていない[24]。SGA に関しては、米国の 2－5 歳児を対象とした横断研究で、統計学的に有意でないものの、齲蝕と負の関連を示した[22]。

オーストラリアにおける縦断研究では、52ヶ月の小児においてエナメル質形成不全や白斑のような enamel defects の有症率が、full-term normal birth weight の子供達より、PTB の子供達で高いことを示した[25]。このような enamel defects は齲蝕のリスクを上昇させそうであるが、これらの 2 グループ間で齲

蝕の有症率に差はなかった。さらにブラジルの 0－3 歳児を対象とした横断研究では、一人平均齲蝕経験歯数は PTB よりもむしろ、full term birth の子供達で高かった[26]。今回の解析で認められた PTB が齲蝕と負に関連する傾向は、PTB の子供達は、full term birth の子供達に比較すると、医療機関によるフォローアップの機会が多く、そのため口腔保健も含め様々な健康関連情報に接する機会が多いことによるのかもしれない。あるいは単に偶然によるものなのかもしれない。

３．大阪母子保健研究

15 のコーホート研究と 7 つの症例対照研究からなるメタアナリシスでは、母親のカフェイン摂取と PTB との関連は認められていない[27]。また最近のメタアナリシスでは、1 日あたりのカフェイン摂取が 100 ㎎増加するにつれ､LBW は 7%（相対危険度は 1.07、95%CI：1.01、1.12）、SGA は 10%（相対危険度は 1.10、95%CI：1.06、1.14）増加すると推定されている[28]。しかし、PTB リスクとの関連は見られていない（相対危険度は 1.02、95%CI：1.06、1.12）。他のメタアナリシスにおいても、同様の推定値が得られている[29]。これらの結果は、我々の結果とは一致しなかった。その理由として、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ェインの由来食品の違いに由来するものかもしれない。

方法論的な課題として、本研究で使用した DHQ には、日本茶・中国茶、コーヒー、紅茶については、それぞれ単一の質問からなり、これらの抽出方法（抽出、缶/ボトル、インスタント）や種類に関する情報が含まれていない。そのため、カフェインレスの飲料の影響を考慮できていない。また、カフェインや各飲料の摂取の評価期間は、過去 1 か月間であり、妊娠 5 週から 39 週までの広い範囲にわたっているため、出生時アウトカムに対する母親のカフェインの影響の”certain time window”を評価することができない。母親のカフェインの影響は妊娠期間中通して続くことが先行研究で報告されているように[30]、妊娠週数によって対象者を前半と後半の 2 つに分けて同様の解析を行ったが、結果に違いは認められなかった。

Ｅ．結論

１．九州・沖縄母子保健研究

本邦で初めて妊娠中を通した喫煙が SGA のリスクを高め、出生時体重減少と関連する一方、妊娠初期のみの喫煙はいずれのアウトカムとも関連がなかったことを示した。

本邦で初めて妊娠中におけるアルコール摂取が PTB のリスクを高めたことを示した。

２．福岡小児健康調査

本邦で初めて出生時体格と 3 歳児におけるアレルギー疾患有症率との間に関連がなかったことを示した。しかしながら、喘息に関し、PTB と妊娠中の母親の喫煙との間に有意な交互作用を検出した。

本邦で初めて出生時体格と 3 歳児における乳歯齲蝕有症率との関連を調べた。今回の解析では､出生時体格（LBW､PTB､SGA）と 3 歳児における齲蝕有症率との間に、統計学的に有意な関連は認めなかったが、PTB は齲蝕と負に関連する傾向を認めた。

３．大阪母子保健研究

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 のリスク上昇に関係していることを示した。

文献

1. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, Koutis AD, Kogevinas M: **Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth.** *Eur J Pediatr* 2010, **169**: 741-748.

2. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA, SCOPE consortium: **Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study.** *BMJ* 2009, **338**: b1081.

3. Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC: **Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008, **22**: 162-171.

4. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC: **Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997, **11**: 140-151.

5. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP: **Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking.** *Am J Public Health* 1994, **84**: 1127-1131.

6. Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V: **Sex-specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy.** *Eur J Pediatr* 2006, **165**: 757-761.

7. Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach D: **The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study.** *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006, **20**: 90-99.

8. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: **Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight.** *Epidemiology* 2000, **11**: 427-433.

9. Fortier I, Marcoux S, Brisson J: **Passive smoking during pregnancy and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant.** *Am J Epidemiol* 1994, **139**: 294-301.

10. Mitchell EA, Thompson JM, Robinson E, Wild CJ, Becroft DM, Clark PM, Glavish N, Pattison NS, Pryor JE: **Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies.** *Acta Paediatr* 2002, **91**: 323-328.

11. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF: **Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery.** *Ann Epidemiol* 1997, **7**: 498-508.

12. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH: **The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age.** *Epidemiology* 1995, **6**: 591-597.

13. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M: **Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity.** *Am J Public Health* 1992; **82**: 87-90.

14. Mariscal M, Palma S, Llorca J, Pérez-Iglesias R, Pardo-Crespo R, Delgado-Rodríguez M: **Pattern of alcohol consumption during pregnancy and risk for low birth weight.** *Ann Epidemiol* 2006; **16**: 432-438.

15. Taveras EM, Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, Gillman MW. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 643-8.

16. Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, Olsen J. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. Epidemiology 2000; 11: 185-8.

17. Wang WH, Chen PC, Hsieh WS, Lee YL. Joint effects of birth outcomes and childhood body mass index on respiratory symptoms. Eur Respir J 2012; 39: 1213-9.

18. Villamor E, Iliadou A, Cnattingius S. Is the association between low birth weight and asthma independent of genetic and shared environmental factors? Am J Epidemiol 2009; 169: 1337-43.

19. Källén B, Finnström O, Nygren K, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. Eur Respir J 2013; 41: 671-6.

20. Vogt H, Lindström K, Bråbäck L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. Pediatrics 2011; 127: 1052-9.

21. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, Lundbäck B, Rönmark E. A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren. Pediatrics 2011; 127: e905-12.

22. Saraiva MC, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA: Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? Community Dent Oral Epidemiol 2007, 35:364–376.

23. Peres MA, de Oliveira Latorre Mdo R, Sheiham A, Peres KG, Barros FC,Hernandez PG, Maas AM, Romano AR, Victora CG: Social and biological early life influences on severity of dental caries in children aged 6 years.Community Dent Oral Epidemiol 2005, 33:53–63.

24. Burt BA, Pai S: Does low birthweight increase the risk of caries? A systematic review. J Dent Educ 2001, 65:1024–1027.

25. Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, Rogers Y: Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. Pediatr Dent 1997, 19:42–49.

26. Gravina DB, Cruvinel VR, Azevedo TD, de Toledo OA, Bezerra AC: Prevalence of dental caries in children born prematurely or at full term. Braz Oral Res 2006, 20:353–357.

27. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, et al. (2010) Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 92, 1120–1132.

28. Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, et al. (2014) Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol (in press).

29. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, et al. (2014) Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. BMC Med 12, 174.

30. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, et al. (2010) Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. Am J Clin Nutr 91, 1691–1698.

Ｆ．健康危機情報

なし

Ｇ．研究発表

1. Miyake Y, Tanaka K. Lack of relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged three years. J Asthma. 2013; 50: 555-559.

2. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13: 157.

3. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 79.

4. Tanaka K, Miyake Y. Low birth weight, preterm birth or small-for-gestational-age are not associated with dental caries in young Japanese children. BMC Oral Health.

2014; 14: 38.

5. 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)

H． 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

周産期・出生後データベースを利用した
早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する研究

研究分担者　　頼藤　貴志（岡山大学大学院環境生命科学研究科）

研究要旨

昨今、早産児や低出生体重児が増加し、その後の予後が懸念されている背景を受け、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からなる周産期データベースと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利用し、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する検討を行った。結果として、早産児、特に医療的介入を受けて産まれた早産児が増加しており、早産児の増加と低出生体重児の増加とも医療的介入の変化によって一番説明されていた。短期的予後は悪くなかったものの、出生後データベースでの検討においては、一番増加していると考えられる32～36週の早産児でも健康・発達に影響が見られており、今後32～36週の早産児の増加には注意すべきであると考えられ、また医療的介入によって出生した児の予後の追跡が必要になると考えられる。

A．研究目的

昨今、早産児や低出生体重児が増加し、その後の予後が懸念されている背景を受け、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からなる周産期データベースと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取得し解析を行った。大きな目的としては、早産児や低出生体重児の増加に寄与する要因の検討と早産児のその後の健康・発達に関する予後の検討を行うことである。その他、当該目的に付随した仮説として、妊娠中や出生後の児の環境とその後の児の健康・発達に関する様々な研究に関し、両データベースを用いた検証を行った。

B．方法

まず、周産期データベースにおいては、1997 年から 2012 年の間に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新生児を対象とした。合計、24,908 件の母児ペアのデータベースが出来上がった。当該周産期データベースは、母体の基礎的情報（年齢、基礎疾患など）、母体の妊娠・分娩情報、その母体より出生した児の体格・NICU 入院歴などを継続的に記録しているものである。

本研究期間中は、当該周産期データベースを用い、下記の仮説を掲げ、検証を行った。仮説①については後に詳述する。

①早産児や低出生体重児の増加の原因の検討（平成 24 年度）

②妊娠中体重増加と出生児の状態評価の検討（平成 24 年度）
③大気汚染と妊娠異常の関連の検討(平成 25 年度)
④社会的要因と母体年齢の早産･低出生体重児に与える影響の検討（平成 25 年度）
⑤母体身長と低出生体重児の関連の検討（平成 25 年度）
⑥妊娠中の両親の喫煙と出生児のアウトカムの関連の検討（平成 26 年度）

次に、出生後のデータベースとして、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取得し、解析を行った。当該調査は、2001 年 1 月 10 日～17 日、7 月 10 日～17 日に国内で出生した児を対象とし、縦断的に追跡を行ったものである。

本研究期間中は、当該データベースを用い、下記仮説を掲げ、検証を行った。仮説②については後に詳述する。

①出生児の身長とその後の健康状態の関連（平成 25 年度）
②出生時の週数とその後の疾病･発達の関連（平成 25 年度）
③母乳育児と肥満の関連（平成 25 年度）
④母乳育児と行動発達の関連（平成 25 年度）
⑤母乳育児と喘息による入院の関連(平成 26 年度)
⑥睡眠と行動発達の関連（平成 26 年度）
⑦大気汚染と満期低出生体重児の関連(平成 26 年度)

【聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターデータベース】

最近の早産児や低出生体重児が増加している背景を受け、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討を行った。

対象児を単胎の出生児に絞り、1997 年から 2010 年の間の、早産児（週数別、自発又は医療的介入の別）と低出生体重児（全体と満期のみ)の経年変化を評価した。次に、期間を４つに分け（1997-2000、2001-2003、2004-2006、2007-2010)、４つの区間の間での属性と早産児･低出生体重児の割合を比較した。

その後、1997-2000 年の期間をリファレンスとし、それぞれの期間で早産児・低出生体重児がどれぐらい増えているのかの指標としてオッズ比を推定した。その際、母体要因（年齢、経産回数、妊娠時 BMI、喫煙、職種、妊娠中の体重増加、飲酒)、産科的介入（帝王切開、誘発)、父親の喫煙といった変数がどれだけ上記オッズ比を動かすかを評価した。

更に、新生児のアウトカム（アプガースコア、血液ガス、NICU 入院）を上記４区間で比較した。比較の際には、全対象児だけでなく、早産児の種類別、低出生体重児のみなどでの評価も行った。

【21 世紀出生児縦断調査データ】

早産児の増加を受け、早産児として出生してくる児のその後の健康や発達が懸念されている（Boyle et al.,2012)。実際、早産児の割合が全世界的に近年増加しており、特に moderate preterm と呼ばれる 32～36 週の満期に近い早産の割合が日本および諸外国で増えている（Howson et al.,2012)。これまで満期に近い早産児は、健康及び発達に大きな影響がないと考えられておりあまり研究はされていなかっ

た（Saigal et al.,2008)。その為、出生時週数と2歳半までの入院、2歳半および5 歳半時点での発達との関連を評価した。解析の際は、新生児の要因（性別、単多胎の別)、家族の要因（母親の年齢、喫煙状態、両親の教育歴）を調整した。また、公衆衛生学的なインパクトの大きさを示す指標である人口寄与危険度割合も推定した。

Ｃ．結果

【聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターデータベース】

当該データベースでも、早産児と低出生体重児、特に医療的介入による早産児が、2004-2006 年をピークに増加していた（表１)。一方、満期の低出生体重児や自発的な早産児はあまり変化していなかった。すべての週数において早産児は増加していたが、特に 34-36 週の早産児の増加が絶対数として著しかった。

研究期間中、母親の平均年齢は上昇し、35 歳以上の割合が 11.6%（1997-2000 年）から 23.0%（2007-2010 年）と増加していた。更に、妊娠前の BMI25 以上の母親の割合も、妊娠中体重増加 10kg 以上の母親の割合も増加していた。両親の喫煙割合は減少していたが、母親の喫煙歴がある割合は増加していた。産科的介入に関しては、不妊治療を受ける人、帝王切開を受ける人の割合が増加していた。

1997-2000 年と比較して、早産児は 2004-2006 年にはオッズ比で 1.37(95%信頼区間:1.20-1.56)、2007-2010 年には 1.20（同：1.06-1.35）と増加していた（表２)。年齢、妊娠時の BMI、喫煙、職種、飲酒なども幾分かは増加を説明していたが、産科的介入、特に帝王切開を調整した時が、最もオッズ比が小さくなっていた。つまり、区間での早産児の割合の増加に寄与していた。同様な傾向は低出生体重児でも認められ、帝王切開が区間での割合の増加を最も説明していた。

出生時の新生児のアウトカム(アプガースコア、血液ガス、NICU 入院）に関しては、どの指標も悪化しておらず、その傾向は医療的介入による早産児でも認められた（表３)。逆にアプガースコアや NICU の入院の割合は改善していた。

例えば、NICU の入院に関して、様々な変数を調整した後でも、1997-2000 年の期間に比べ、2007-2010 年の期間は、オッズ比にして全対象児 0.84（95％信頼区間:0.75-0.95)、医療的介入による早産児 0.44（同：0.29-0.68)、28-33 週の早産児 0.14（同：0.04-0.50）と改善していた。

医療的介入の早産児から陣痛を感じた対象者を除いても、また違う区間の区切り方を行ってみても、結果に大きな変化は認められなかった。

【21 世紀出生児縦断調査データ】

Moderate preterm と呼ばれる 32～36 週の満期に近い早産児に着目して検討したところ、32 週未満で生まれた子どもよりも入院のリスクは低かったものの、満期で生まれた子どもよりはリスクが高くなっていた（表４)。例えば、6 か月から 2 歳半の入院に関しては、39-41 週をリファレンスとすると、23-31 週出生でオッズ比は 3.6 （95%信頼区間：2.3-5.4)、32-36 週出生で 1.4 (95%信頼区間:1.1-1.8)、37-38

週出生で1.2（95%信頼区間：1.0-1.3)となっていた。人口寄与危険度割合でも、32週未満の早産児より大きくなっていた。

2歳半および5歳半時点での発達に関しても同様の傾向が見られた。2歳半での発達の結果を表5に示す。同じように、39-41週に比べリスクは23-31週で最も高かったが、32－36週でも上昇しており、人口寄与危険度割合では、23-31週より32-36週の方が大きい傾向がみられた。

D．考察

研究期間中、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からなる周産期データベースと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取得し、最近懸念されている、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と、早産児のその後の予後について検討を主に行った。その他、それに付随する、妊娠中や出生後の児の環境とその後の児の健康・発達に関する様々な研究に関し、両データベースを用い検証を行った。

結果として、当該周産期データベースにおいても、早産児や低出生体重児、特に医療的介入を受けて産まれた早産児が増加しており、自発的早産児より、医療的介入の早産児の方の増加が大きかった。この知見は、海外の研究とも一致していた（Joseph et al.,1998; Kramer et al.,1998)。更に、医療的・産科的介入の中でも、帝王切開による増加がみられ、これは実際、国内での病院・診療所ともに帝王切開率が上昇していることとも一致している（医療施設調査)。

今回の研究では、早産児や低出生体重児が増加する中、満期の低出生体重児はあまり増加していなかった。このことは、最近観測されている低出生体重児の増加は、早期の出生(早産)によるものと説明される。

妊娠前の痩せや妊娠中の少ない体重増加が低出生体重児のリスクファクターであるため、最近の低出生体重児の増加には女性の痩せや妊娠中の不十分な体重増加が寄与していると考えられているが、当該データベースでは逆に BMI25 以上の女性が増え、妊娠中の体重増加も十分確保できており、これらの要因が増加を説明してはいなかった。本当に痩せや妊娠中の少ない体重増加が、早産や低出生体重児の増加に寄与しているのかの判断は長期的な視点での検討が必要であると思われる。

当該周産期データベースでは、早産児や低出生体重児の増加にも関わらず、新生児の短期的アウトカム(アプガースコアや血液ガスなど）は悪化していなかった。過去の海外の研究でも、産科的介入が周産期・新生児死亡率の改善に寄与しているという報告もあり、今回の結果はこれら過去の研究結果を支持するものとなる。つまり、産科医が適切な時に介入していることが、NICU の発達とともに、日本の新生児・乳児死亡率の改善に寄与していることが考えられる。しかしながら、これはあくまでも短期的なアウトカムに関したものであり、長期的な早産児の予後に関する評価が必要になると思われる。実際、海外では、Moderate preterm と呼ばれる32～36週の満期に近い早産児の将来的な予後は満期の児に比べて悪いことが報告されている。

その為、次に、21 世紀出生児調査データを利用し、出生時の週数とその後の疾病・発達の関連を検討した。上述したように、最近早産児、中でも moderate preterm と言われる32～36週の早産児が世界的に

増加している。今回の知見では、moderate preterm でも健康・発達に影響が見られており、人口寄与危険度割合で表される公衆衛生へのインパクトの大きさでは 32 週未満の早産児より大きかった。これは海外の研究とも一致している。今後、moderate preterm 児の増加には注意すべきであると考えられる。

今回周産期データベースを利用した研究で示された医療的介入が早産児や低出生体重児を増加されているという知見は、総合周産期母子医療センターでの知見であり、一般人口と比べて、元々早産や低出生体重児が多い集団である。その為、今回の知見が一般集団に外挿できるかという問題はあるが、海外の一般集団で行われた知見と同じ結果を示しており妥当な結果ではないかと思われる。

また、早産の予後をみた研究では、児が医療的介入で出生したのかの情報はなく、今後医療的介入によって生まれた児や早産児の将来的予後の追跡が必要になると思われる。

周産期データベース、21 世紀出生児縦断調査を用いたその他の仮説に関する記載は、各年度の報告書に詳述してある。

E．結論

周産期・出生後データベースを利用し、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する検討を行った。結果として、早産児、特に医療的介入を受けて産まれた早産児が増加しており、早産児の増加と低出生体重児の増加とも医療的介入の変化によって一番説明されていた。短期的予後は悪くなかったものの、出生後データベースでの検討においては、一番増加していると考えられる 32～36 週の早産児でも健康・発達に影響が見られており、今後 32～36 週の早産児の増加には注意すべきであると考えら、また医療的介入によって出生した児の予後の追跡が必要になると考えられる。

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1. Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Tsuguhiko Kato, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.
   Trends of Preterm Birth and Low Birth Weight in Japan: A One Hospital-Based Study
   BMC Pregnancy and Childbirth 2012, 12: 162
2. Sachiko Inoue, Hiroo Naruse, Takashi Yorifuji, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi
   Who is at risk of inadequate weight gain during pregnancy? Analysis by occupational status among 15,020 deliveries in a regional hospital in Japan.
   Maternal and Child Health Journal 2013; 17: 1888-1897
3. Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Association of Birth Length and Risk of Hospitalization among Full-term Babies in Japan. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2013; 27: 361-70

4. Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Michiyo Yamakawa, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Associations of Preterm Births with Child Health and Development: Japanese Population-Based Study. The Journal of Pediatrics 163(6):1578-1584
5. Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Tsuguhiko Kato, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Obesity among Schoolchildren: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. JAMA Pediatrics 2013; 167: 919-25
6. Takashi Yorifuji, Toshihide Kubo, Michiyo Yamakawa, Tsuguhiko Kato, SachikoInoue, Akiko Tokinobu, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Behavioral Development: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. The Journal of Pediatrics (published online)
7. Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Soshi Takao, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Residential Proximity to Major Roads and Adverse Birth Outcomes: A Hospital-Based Study. Environmental Health 2013; 12: 34
8. 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
9. Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Hiroyuki Doi. Outdoor Air Pollution and Term Low Birth Weight in Japan. Environment International 2015; 74: 106-111
10. 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)
11. Katsuhiro 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1．両親と出生児の属性

	1997-2000 (n=5,515)	2001-2003 (n=3,927)	2004-2006 (n=4,025)	2007-2010 (n=5,754)
出生児アウトカム (%)				
早産児（37週未満）	501 (9.1)	412 (10.5)	484 (12.0)	614 (10.7)
34 - 36 週	309 (5.6)	256 (6.5)	272 (6.8)	367 (6.4)
28 - 33 週	148 (2.7)	124 (3.2)	140 (3.5)	181 (3.1)
22 - 27 週	44 (0.8)	32 (0.8)	72 (1.8)	66 (1.1)
医療的介入による早産児	309 (5.6)	256 (6.5)	335 (8.3)	398 (6.9)
自発的な早産児	184 (3.3)	150 (3.8)	141 (3.5)	212 (3.7)
低出生体重児	774 (14.0)	601 (15.3)	691 (17.2)	908 (15.8)
満期低出生体重児	399 (7.2)	292 (7.4)	305 (7.6)	417 (7.2)
性別、女児 (%)	2607 (47.3)	1903 (48.5)	1909 (47.4)	2831 (49.2)
両親の変数				
母親の年齢、平均（歳）（標準偏差）	29.6 (4.4)	30 (4.7)	30.5 (4.7)	31.2 (4.9)
<25 (%)	748 (13.6)	514 (13.1)	486 (12.1)	616 (10.7)
25-35 (%)	4128 (74.9)	2870 (73.1)	2863 (71.1)	3815 (66.3)
>=35 (%)	637 (11.6)	541 (13.8)	676 (16.8)	1323 (23.0)
妊娠時BMI、平均（標準偏差）	20.6 (2.8)	20.6 (3.0)	20.8 (3.2)	20.9 (3.3)
<=18.5 (%)	1112 (20.2)	809 (20.7)	836 (20.9)	1165 (20.3)
18.5-25 (%)	4021 (73.1)	2820 (72.0)	2829 (70.7)	4056 (70.6)
>=25 (%)	371 (6.7)	287 (7.3)	334 (8.4)	524 (9.1)
妊娠中体重増加、平均（kg）（標準偏差）	8.8 (4.0)	8.8 (4.1)	9.2 (4.3)	9.6 (4.1)
<5 (%)	700 (14.2)	538 (15.4)	543 (14.4)	573 (10.3)
5-10 (%)	2352 (47.6)	1598 (45.8)	1574 (41.7)	2361 (42.5)
10-15 (%)	1632 (33.0)	1140 (32.7)	1380 (36.6)	2141 (38.5)
>=15 (%)	260 (5.3)	212 (6.1)	278 (7.4)	481 (8.7)
母親の職業 (%)				
専門的職業	408 (7.5)	337 (8.7)	325 (8.4)	505 (10.1)
会社員	1175 (21.6)	905 (23.4)	1005 (26.0)	1548 (31.1)
自営業	65 (1.2)	46 (1.2)	39 (1.0)	45 (0.9)
パート	155 (2.9)	177 (4.6)	136 (3.5)	213 (4.3)
主婦	3627 (66.8)	2407 (62.2)	2362 (61.1)	2670 (53.6)
母親の飲酒習慣 (%)	384 (7.1)	215 (5.6)	143 (3.6)	129 (2.3)
母親の喫煙習慣 (%)				
吸わない	5210 (95.8)	3648 (94.4)	3747 (94.5)	5428 (94.7)
喫煙歴あり	54 (1.0)	75 (1.9)	98 (2.5)	154 (2.7)
喫煙者	176 (3.2)	142 (3.7)	122 (3.1)	147 (2.6)
不妊治療	597 (10.8)	391 (10)	520 (12.9)	884 (15.4)
帝王切開	1253 (22.7)	999 (25.4)	1170 (29.1)	1648 (28.6)
誘発	1637 (30.9)	1020 (27.4)	927 (23.7)	1386 (24.7)
分娩数 (%)				
第一子	3023 (54.8)	2233 (56.9)	2280 (56.6)	3165 (55.1)
第二子	1911 (34.7)	1282 (32.6)	1372 (34.1)	1924 (33.5)
三子以上	581 (10.5)	412 (10.5)	373 (9.3)	651 (11.3)
父親の喫煙 (%)	2696 (51.4)	1784 (48.2)	1656 (42.8)	1960 (35.6)

表2．早産児と低出生体重児の区間オッズ比と95%信頼区間

	1997-2000	2001-2003	2004-2006	2007-2010
早産児				
素モデル	1	1.17 (1.02,1.35)	1.37 (1.20,1.56)	1.20 (1.06,1.35)
年齢を調整	1	1.17 (1.02,1.35)	1.36 (1.19,1.55)	1.18 (1.04,1.34)
分娩数を調整	1	1.17 (1.02,1.35)	1.37 (1.20,1.57)	1.19 (1.06,1.35)
BMIを調整	1	1.17 (1.02,1.34)	1.33 (1.17,1.52)	1.19 (1.05,1.35)
母親の喫煙を調整	1	1.16 (1.01,1.33)	1.34 (1.17,1.53)	1.19 (1.05,1.35)
母親の職業を調整	1	1.17 (1.02,1.34)	1.34 (1.17,1.53)	1.23 (1.08,1.40)
妊娠中の体重増加を調整	1	1.26 (1.08,1.47)	1.53 (1.32,1.77)	1.52 (1.32,1.74)
飲酒を調整	1	1.17 (1.02,1.34)	1.35 (1.18,1.55)	1.19 (1.05,1.35)
不妊治療を調整	1	1.16 (1.01,1.34)	1.36 (1.19,1.55)	1.19 (1.05,1.35)
帝王切開を調整	1	1.13 (0.98,1.30)	1.24 (1.09,1.43)	1.09 (0.96,1.24)
誘発を調整	1	1.16 (1.01,1.34)	1.33 (1.16,1.52)	1.17 (1.03,1.33)
父親の喫煙を調整	1	1.21 (1.04,1.39)	1.43 (1.25,1.64)	1.25 (1.10,1.42)
低出生体重児				
素モデル	1	1.11 (0.99,1.24)	1.27 (1.14,1.42)	1.15 (1.03,1.27)
年齢を調整	1	1.11 (0.99,1.24)	1.27 (1.13,1.42)	1.14 (1.03,1.27)
分娩数を調整	1	1.10 (0.98,1.24)	1.27 (1.14,1.42)	1.15 (1.03,1.27)
BMIを調整	1	1.10 (0.98,1.24)	1.25 (1.12,1.40)	1.15 (1.03,1.27)
母親の喫煙を調整	1	1.10 (0.98,1.23)	1.24 (1.11,1.39)	1.14 (1.03,1.27)
母親の職業を調整	1	1.11 (0.99,1.24)	1.24 (1.11,1.39)	1.16 (1.04,1.29)
妊娠中の体重増加を調整	1	1.21 (1.07,1.38)	1.42 (1.25,1.60)	1.40 (1.25,1.57)
飲酒を調整	1	1.11 (0.98,1.24)	1.25 (1.11,1.40)	1.14 (1.02,1.26)
不妊治療を調整	1	1.10 (0.98,1.24)	1.26 (1.13,1.41)	1.15 (1.04,1.28)
帝王切開を調整	1	1.07 (0.95,1.20)	1.17 (1.04,1.31)	1.06 (0.95,1.18)
誘発を調整	1	1.09 (0.96,1.22)	1.23 (1.10,1.38)	1.11 (1.00,1.24)
父親の喫煙を調整	1	1.15 (1.02,1.29)	1.3 (1.16,1.46)	1.19 (1.07,1.33)

表3．アプガースコア、臍帯血pH、NICU入院

	1997-2000	2001-2003	2004-2006	2007-2010
全対象児				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	7.8 (1.4)	7.9 (1.3)	8 (1.2)	8 (1.2)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	8.6 (0.9)	8.7 (0.9)	8.8 (0.8)	8.8 (0.7)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.30 (0.07)	7.31 (0.07)	7.30 (0.07)	7.30 (0.07)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.33 (0.07)	7.34 (0.08)	7.35 (0.07)	7.34 (0.07)
NICU入院（%）	809 (15.2)	602 (15.8)	522 (13)	745 (12.9)
早産児				
タイプ別				
医療的介入による早産児				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	5.3 (2.8)	5.8 (2.7)	6.5 (2.4)	6.5 (2.4)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	7.6 (1.8)	7.5 (2.1)	8.3 (1.7)	8.2 (1.6)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.29 (0.11)	7.30 (0.09)	7.30 (0.10)	7.29 (0.09)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.32 (0.10)	7.32 (0.09)	7.33 (0.1)	7.32 (0.10)
NICU入院（%）	256 (84.5)	214 (85.3)	244 (72.8)	287 (72.1)
自発的早産児				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	7.1 (1.9)	7.3 (2)	7.3 (1.8)	7.3 (2.1)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	8.1 (1.5)	8.4 (1.2)	8.6 (1.1)	8.5 (1.4)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.31 (0.08)	7.33 (0.08)	7.3 (0.10)	7.32 (0.08)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.34 (0.09)	7.35 (0.09)	7.35 (0.13)	7.35 (0.10)
NICU入院（%）	112 (62.6)	89 (59.7)	77 (54.6)	141 (66.5)
週数別				
34－36週				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	7.1 (1.9)	7.3 (1.9)	7.6 (1.6)	7.5 (1.7)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	8.3 (1.2)	8.5 (1.1)	8.7 (1.1)	8.7 (1)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.3 (0.1)	7.31 (0.08)	7.3 (0.08)	7.3 (0.07)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.33 (0.09)	7.34 (0.09)	7.34 (0.1)	7.34 (0.08)
NICU入院（%）	191 (63.2)	161 (63.6)	146 (53.7)	212 (57.8)
28－33週				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	4.6 (2.8)	5.4 (2.6)	6.6 (2)	6.3 (2.5)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	7.4 (1.6)	7.4 (1.9)	8.5 (1.4)	8.2 (1.5)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.31 (0.09)	7.32 (0.09)	7.31 (0.1)	7.3 (0.11)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.33 (0.1)	7.33 (0.09)	7.34 (0.1)	7.33 (0.12)
NICU入院（%）	142 (97.3)	117 (95.9)	112 (80)	157 (86.7)
22－27週				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	2.7 (1.9)	2.6 (2.1)	3.8 (2.3)	3.7 (2.5)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	5.1 (2.4)	4.6 (2.5)	7.2 (2.6)	6.8 (2.4)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.28 (0.12)	7.32 (0.07)	7.28 (0.14)	7.28 (0.12)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.28 (0.11)	7.31 (0.08)	7.31 (0.15)	7.29 (0.14)
NICU入院（%）	38 (90.5)	28 (90.3)	68 (94.4)	63 (95.5)
低出生体重児				
アプガースコア1分、平均（標準偏差）	6.7 (2.4)	6.9 (2.3)	7.1 (2.1)	7.2 (2.1)
アプガースコア5分、平均（標準偏差）	8.2 (1.5)	8.2 (1.6)	8.6 (1.4)	8.5 (1.3)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.30 (0.09)	7.31 (0.08)	7.30 (0.09)	7.30 (0.08)
臍帯動脈pH,、平均（標準偏差）	7.33 (0.09)	7.33 (0.09)	7.34 (0.10)	7.33 (0.09)
NICU入院（%）	447 (59.4)	380 (64.3)	385 (55.7)	525 (57.8)

表４．週数と入院の関連

	調整モデル*	人口寄与危険度割合
	OR (95%CI)	% (95%CI)
6か月から2歳半		
23−31週	3.6 (2.3-5.4)	1.4 (1.1-1.6)
32−36週	1.4 (1.1-1.8)	1.9 (0.7-2.8)
37−38週	1.2 (1.0-1.3)	4.6 (1.1-7.6)
39−41週	1 (ref.)	
2歳半から5歳半		
23−31週	4.4 (2.8-7.0)	1.7 (1.4-1.9)
32−36週	1.6 (1.2-2.2)	2.5 (1.2-3.4)
37−38週	1.0 (0.9-1.2)	0.5 (-3.9-4.3)
39−41週	1 (ref.)	

*新生児の要因（性別、単多胎の別）、家族の要因（母親の年齢、喫煙状態、両親の教育歴）を調整

表５．週数と２歳半での発達の関連

	調整モデル*	人口寄与危険度割合
	OR (95%CI)	% (95%CI)
走ることができない		
23−31週	31.6 (20.4-49.1)	12.4 (12.2-12.6)
32−36週	4.8 (3.2-7.1)	12.2 (10.6-13.2)
37−38週	1.1 (0.8-1.5)	2.2 (-6.1-8.2)
39−41週	1 (ref.)	
階段を上ることができない		
23−31週	12 (8.4-17.2)	4.6 (4.5-4.8)
32−36週	2.3 (1.7-3.0)	4.5 (3.4-5.4)
37−38週	1.4 (1.2-1.6)	8.7 (4.6-12.2)
39−41週	1 (ref.)	
意味のある言葉を言うことができない		
23−31週	11.4 (6.4-20.1)	5.2 (4.8-5.4)
32−36週	2.8 (1.8-4.3)	7.1 (5.0-8.5)
37−38週	1.3 (1.0-1.7)	8 (0.2-13.9)
39−41週	1 (ref.)	
２語文を言えない		
23−31週	5.7 (4.1-8.1)	2.3 (2.1-2.5)
32−36週	1.9 (1.6-2.4)	3.2 (2.3-4.0)
37−38週	1.1 (1.0-1.3)	3.9 (0.7-6.8)
39−41週	1 (ref.)	
自分の名前を言えない		
23−31週	11.4 (6.4-20.1)	5.2 (4.8-5.4)
32−36週	2.8 (1.8-4.3)	7.1 (5.0-8.5)
37−38週	1.3 (1.0-1.7)	8 (0.2-13.9)
39−41週	1 (ref.)	
スプーンを使って食べることができない		
23−31週	5.7 (4.1-8.1)	2.3 (2.1-2.5)
32−36週	1.9 (1.6-2.4)	3.2 (2.3-4.0)
37−38週	1.1 (1.0-1.3)	3.9 (0.7-6.8)
39−41週	1 (ref.)	

*新生児の要因（性別、単多胎の別）、家族の要因（母親の年齢、喫煙状態、両親の教育歴）を調整

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた日本人の出生体重ならびに新生児予後に関する疫学的検討

研究分担者　佐藤　昌司（大分県立病院総合周産期母子医療センター）
研究協力者　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）

研究要旨

日本産科婦人科学会周産期登録データベース（日産婦 DB）をデータソースとして以下の研究を行った。

Ⅰ．本邦における出生体重の減少（約 60g）の要因を明らかにするため、日産婦 DB に登録された妊娠 37～41 週の生産児（2006 年 : 43,420 例、2010 年 : 56,099 例）について出生体重に影響のある交絡因子について検討した。出生体重の減少には胎児数、喫煙、初産、性別が女児であることが関与し、増加には妊娠前の身長、体重、BMI、体外受精、妊娠週数が関与していた。さらに、抽出された交絡因子に関して共分散分析を用いて出生体重を調整した結果、調整後の出生体重差に差を認めなかった。以上から、年次推移上の出生体重の減少にはこれらの諸要因が関与していること、体重減少の背景には必ずしも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が関与していることがわかった。

Ⅱ．日産婦 DB と新生児臨床研究ネットワーク DB（NRN-DB）のリンクを試み、DB 連結の可否を明らかにするとともに、連結 DB を用いて硫酸マグネシウム（Mg）母体投与と極低出生体重（VLBW）児の 3 歳時予後との関連を検討した。2003～2007 年の 40 施設の VLBW 児について DB 連結を行い、Mg 使用群（Mg＋群）と未使用群（Mg－群）における 3 歳時予後項目を検討した結果、両 DB のマッチングデータは 5,677 例で、双方の DB からみたマッチング率は 69.0%および 76.6%であった。マッチング例のうち、致死的形態異常、重篤な胎内感染などを除外した Mg+群（1,375 例）、Mg－群（2,254 例）で、妊娠週数、出生体重、Apgar 値および臍帯動脈血 pH、脳性麻痺、低 DQ 値（<70）、運動障害、てんかん、視力・聴力障害および予後良好例の頻度は両群間に有意差を認めなかった。以上から、個人情報を削除した DB であっても、周辺情報を用いて高い回収率でデータ結合が可能であること、および Mg 使用の有無は児の長期予後に大きな影響を与えていないことがわかった。

Ⅲ．日産婦 DB のさらなる活用を見据え、本データベースの改変を行った。2012 年まで使用された日産婦 DB に関して、疫学的研究の視点から追加項目等の変更をアンケート調査し改変 DB を作成した結果、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。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である。今後、改変 DB の活用および児のフォローアップデータとのリンケージ等により、母児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。

Ａ．研究目的

施設内全出産例を登録対象とした本邦で唯一のデータベースである日本産科婦人科学会周産期登録データベース（日産婦DB）を用いて、出生体重の年次推移に与える要因ならびに母体・胎児情報のリンケージを介した疫学的検討の可否を検討し、さらに、これらの成績を基礎に本DBの疫学的研究に即した改変を行う一連の目的を設定して、以下の検討を行った。

Ⅰ．日産婦DBを用いて，出生体重の年次推移と減少に関与する要因を明らかにする。

Ⅱ．日産婦DBと新生児臨床研究ネットワークDB（NRN-DB）の連結を試みることによって、異なる背景および目的で構築された日産婦DBおよびNRN-DBの両DBがどの程度の回収率で情報連結が可能かを検討し、DB連結にあたっての問題点の抽出と解決方法を明らかにすること、さらに連結された両DBを用いて硫酸マグネシウム母体投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連を明らかにする。

Ⅲ．日本産科婦人科学会周産期登録システム（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、高次産科医療施設における母体・新生児情報を改変・追加したデータベースを作成する。

Ｂ．方法

Ⅰ．出生体重の年次推移と減少に関与する要因に関する検討：日産婦 DB に登録された妊娠 22 週以降の全出産登録症例のうち、2006 年および 2010 年に出産した妊娠 37～41 週の生産児（2006 年 43,420 例、2010 年 56,099 例）の中で、不良データおよび出生体重に大きく影響すると考えられる母体・胎児要因として糖尿病合併妊娠、貧血、妊娠高血圧症候群、切迫早産治療例、胎児形態異常および胎児染色体異常を除外した 2006 年 10,861 例、および 2010 年 12,261 例を解析対象とした。両年における各々の症例に関して、出生体重、妊娠期間（週・日）、妊娠前の母体身長および非妊時 BMI、妊娠中の体重増加、喫煙の有無、胎児数および経産回数、分娩様式ならびに体外受精施行の有無をデータ抽出し、両年における出生体重の推移ならびに出生体重に影響する交絡因子の寄与率を検討した。統計学的解析は、年次推移の検討には共分散分析、交絡因子の検討には重回帰分析を用い、有意水準 5%未満を有意と判定した。

Ⅱ．日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに硫酸マグネシウム（Mg）母体投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連に関する検討：2003年～2007年の5年間に両方のDBに参加している40施設を対象として、両DBデータ連結を行った。DB連結に先立って、日産婦DB側では1,500g以下の出産例についてMg使用の有無に関する二次調査を行った。次に、出生（出産）年、児の性別、出産体重および分娩時妊娠週数（週数のみ）の4項目を連結キー項目として、両DBを連結（一次マッチング）した。さらに、4項目に施設名と母体分娩時年齢を加えた二次マッチング作業を行い、データ一致率および不一致の理由を検討した。本処理によって連結可能であったデータのうち、母体へのMg投与の有無が判明した症例を母体Mg使用群（Mg＋群）および未使用群（Mg－群）の2つの群に分け、両群の3歳児健診時の予後項目（脳性麻痺、低DQ値（DQ<70）、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害および予後良好例）の差異を検討した。統計

学的検討にはt検定、χ2検定を用い、5%未満の有意水準をもって有意差ありとした。

Ⅲ．日産婦DBの改変：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、①学会周産期委員会委員を対象に、周産期領域の疫学的研究ソースの視点から必要とされる基本追加項目、詳細追加項目、削除希望項目、入力形式の変更およびそれらの理由についてアンケート調査を行った。②得られた要望項目について、分担研究者を中心とした検討委員により多施設集計項目の観点、周産期センターにおける各項目の診療情報収集の可否ならびに入力・集計作業の煩雑さの点からみた妥当性の検討を行った。

Ｃ．結果

Ⅰ．出生体重の年次推移と減少に関与する要因に関する検討：2006 年および 2010 年における出生体重の平均値は各々2915.5 g および 2900.4 g であり、15.1 g の減少が認められた（p<0.001）。2010 年は 2006 年に比べて、妊娠期間は 0.088 週の短縮、胎児数は 0.004 の減少、妊娠前の母体身長は 0.110cm の増加、非妊時 BMI は 0.037 の増加、妊娠中の体重は 0.002kg の減少、体外受精の比率は 1.6%の増加、初産婦の比率は 1.4%の増加、妊娠中喫煙率は 0.8%の減少、帝王切開率は 3.3%の増加、分娩時年齢は 0.865 歳の上昇、女児の割合は 0.1%の減少であった。このうち、分娩様式（帝王切開率）以外のすべての因子が出生体重に対して有意に影響し、妊娠期間、体外受精、非妊時 BMI、妊娠中の体重増加、妊娠前の母体身長、分娩時年齢は出生体重と正の相関を、一方で女児の割合、初産婦の比率、妊娠中喫煙率、胎児数は出生体重と負の相関を示した。これらの有意な交絡因子に関して、共分散分析により両群の出生体重を順に調整した結果、15.1 g の体重差は 1.95 g に縮まり、有意な差は消失（p=0.443）した（図１）。

Ⅱ．日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに硫酸マグネシウム（Mg）母体投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連に関する検討：5年間に対象40施設から日産婦DBに登録され、DB連結対象となり得るVLBW児は8,225例であった。一方、NRN-DBに登録されたVLBW児は7,413例であった。これらの症例のなかで連結キー4項目が一致したデータは5,825例あり、日産婦DBとNRN-DB双方からみた一次マッチング率は各々70.8%（5,825／8,225）、78.6%（5,825／7,413）であった。ミスマッチの主な理由は、DBに途中参加、脱退、未提出などによるデータ欠損1,103例、マッチング項目の入力ミスあるいはデータ欠損720例、その他577例であった。二次マッチング作業を経た最終的なマッチング症例数は5,677例であり、日産婦DBとNRN-DB双方からみたマッチング率は各々69.0%（5,677／8,225）、76.6%（5,677／7,413）であった（図２）。5,677例のうち、Mg使用の有無が不明、重篤な先天異常、双胎間輸血症候群、明らかな胎内感染、高度FGR（＜3%ile）を除外した結果、Mg+群、Mg－群は各々1,375例および2,254例であった。妊娠週数、出生体重、Apgar score 1分値、5分値および臍帯動脈血pHはMg+群で27.7±2.6週、1,050±280 g、5.5±2.3、7.4±1.8および7.319±0.084、Mg－群では27.9±2.5週、1,083±274 g、5.5±2.3、7.4±1.7および7.306±0.101であり、いずれも有意差を認めなかった。3歳時に検査がなされていた症例

のうち、脳性麻痺、低DQ値（DQ<70）、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害および予後良好例はMg＋群で各々53（12%）、41（15%）、55（13%）、11（2.6%）、59（14%）、8（2%）および166例（72%）、Mg－群で117（12%）、66（12%）、102（11%）、16（1.7%）、106（11%）、19（2%）および365例（74%）で、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

Ⅲ．日産婦DBの改変：2012年まで（施設により2013年まで）使用された前DBに対して、各委員から指摘された主たる改変希望点は、不妊治療の選択肢、既往妊娠分娩歴、喫煙・飲酒、陣痛誘発・促進、帝王切開手技、胎児付属物、妊娠中薬物使用、感染症、妊娠中薬剤使用、感染症の有無に関する詳細入力欄、産科合併症の疾患名追加および胎児心拍数陣痛図所見の入力項目訂正、などであった。これを基に改変入力項目を策定した結果、入力項目は2012年以前の121項目から230項目とほぼ倍増し、画面レイアウト上2ページに拡がった（図３）。主な改変点は、不妊治療を細分化、流・早産、人工妊娠中絶および帝王切開の詳細項目入力、喫煙・飲酒に能動・受動の別を作成、陣痛誘発・促進ならびに帝王切開手技等について、使用薬物および手技の詳細に関して詳細入力、産科合併症の疾患名、感染症、妊娠中の使用薬物、母体の産科既往症、胎児付属物所見について新規の入力欄を作成、胎児心拍数陣痛図（CTG）所見の記載を変更したこと、などである。

D．考察

Ⅰ．出生体重の年次推移と減少に関与する要因について：日本人の出生体重減少は周知の事実であり、先行研究として横山、松田らは、出生体重減少に妊娠期間の短縮が大きく影響していること、さらに、その他の要因として母体身長、非妊時 BMI、妊娠中の体重増加、喫煙、胎児数、経産回数および母体年齢も出生体重に影響する交絡因子の可能性があることを報告した（平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金「乳幼児身体発育調査結果の評価及び活用方法に関する研究－出生時の体重の低下に関連する要因－」分担研究報告書）。この報告を受けて、本研究では日産婦 DB を用い、①‘早産児’を除いた群においても出生体重の変化が認められるのか、②変化が認められるとすればどのような背景因子が考えられるか、の２点に主眼を置き、正期産児に関して出生体重に影響する因子を検討した。その結果、まず正期産児においても 2006 年と 2010 年の両群間で出生体重は 15.1g の減少を認め、先行研究と同様の結果であった。さらに、諸項目のうち妊娠期間の短縮、体外受精比率の増加、非妊時 BMI の増加、妊娠中の体重増加の減少、妊娠前母体身長の増加および分娩時年齢の上昇は出生体重を減少させる交絡因子であり、一方で多胎児数の減少、初産婦比率の増加、妊娠中喫煙率の減少、女児の割合の減少は出生体重を増加させる交絡因子であることがわかった。このことは、ひとつには、先行研究における本邦出生全例における解析から抽出された背景因子と同様の交絡因子が正期産例における出生体重減少にも寄与していること、さらに、正期産児における出生体重変化の要因に体外受精の有無という人為的要因も関与していることを示している。

今回抽出された交絡因子について、共分

散分析により 2006 年と 2010 年の両群における出生体重を順に調整した結果、体重差は 1.95 g に縮まり、有意差が消失した。すなわち、少なくとも正期産児においては、出生体重の減少に胎児数、喫煙、初産、性別が女児であることが関与し、増加には妊娠前の身長、体重、BMI、体外受精、妊娠週数が関与することのみならず、これらの要因で有意な体重差を生じる大部分が説明できることを示している。一方で、正期産児といういわば‘純化’された母集団においても先行研究と同様の交絡因子が抽出されたことは、本成績の客観性を示していると考えられる。

Ⅱ．日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに硫酸マグネシウム（Mg）母体投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連に関する検討：今回の検討を試みた背景には、日産婦DBが母体・新生児の周産期情報を包含する詳細DBとなったこと、一方で新生児期以降の児の発達に関する情報は本DBに乏しく、新生児科側DBとのリンケージを図ることが喫緊の課題と考えられたことがある。新生児科・小児科側におけるデータベースとしては現在、1500 g 以下を対象とした新生児臨床研究ネットワーク（NRN-DB）が本邦最大の規模を有しているものの、両DBの対象施設、対象例あるいは入力・集計形式は異なっている。両データベースの独自性を維持しつつ、効率的な連結の可否を明らかにし、将来的な日産婦DBの発展的応用を目指すべく本研究を行った。

DB連結の足枷となるのが患者識別情報の欠損である。幸いなことに、今回の両DBへの登録参加施設においては連結可能匿名化処理がなされており、さらに分娩時妊娠週数、出産（出生）体重、児性別などの基本的な周産期情報は保持されている。このことを利用して、本研究においては患者識別に適した出生（出産）年、児の性別、出産体重および分娩時妊娠週数（週数のみ）の4項目をDB連結に用いるキー項目として選択した。

今回の検討では、日産婦DBとNRN-DB双方からみた一次マッチング率は各々70.8％および78.6％であり、ミスマッチング症例の大半は連結項目のデータ欠損または原データの入力ミスであった。個人情報項目の制限されたDB連結作業において最も危惧されることは、キー項目の偶然の一致によるミスマッチングによって異なる患者を関連付けてしまうリスクであり、この危険性を評価するため、施設名および母体分娩時年齢に関して二次マッチング作業を行った。二次ミスマッチと判断された148例は、いずれも母体年齢の入力欠損または誤入力であり、今回選択した4つの連結キー項目は個人特定項目の消去された周産期データベース間の関連付けに有効と考えられる。

DB連結によって調査可能な具体的課題として、母体への硫酸マグネシウム投与と極低出生体重児の3歳時予後との関連を検討した。硫酸マグネシウムは産科領域で使用頻度が高く、また近年では児への短期・長期予後との関連に関して、妊娠期間の延長あるいは直接的な脳庇護作用を介した児の長期予後改善の可能性が報告されている一方、児の骨形成異常といった有害事象のリスクも指摘されている。今回の検討では、重篤な先天異常、高度FGRなど児の予後に大きく影響する他の因子を除外した症例を抽出した結果、硫酸マグネシウム使用例、

非使用例の両群における分娩時妊娠週数、出生体重、Apgar score 1分値、5分値、臍帯動脈血pH、さらに3歳時点における脳性麻痺、低DQ値（DQ<70）、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害の頻度、ならびに神経学的異常を認めない症例（予後良好例）の頻度のいずれも統計学的有意差は認められなかった。今回の成績は、硫酸マグネシウム使用の有無が出産時プロフィールに影響を及ぼしていないことを示している。

Ⅲ．日産婦 DB の改変：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、本邦における当該年全出産数の約 5%、全周産期死亡数の約 20%にあたる。前述したように、本 DB は周産期領域における疫学的、臨床的研究の重要なソースであるが、研究Ⅰ、Ⅱを通じて、また、時代的変遷を経て検査手技や疾患名にも再分類や細分化がなされており、DB の改訂が喫緊の課題となっていた。今回の改変によって、具体的には以下のような利点が考えられる。①不妊治療症例の増加に伴って、治療の有無および治療法と児の短期・長期予後との関連が問題となっている。治療法の選択肢について AIH、IVF-ET、ICSI 等を細分化したことにより、児のフォローアップデータとのリンケージを介して詳細な検討が可能となる。②現妊娠歴のみならず、既往妊娠分娩歴（流産、早産、人工妊娠中絶および帝王切開の有無および回数）と母児双方の周産期予後との関連が認められる事象は多岐に及ぶ。既往妊娠分娩歴の詳細入力により、本視点からの疫学的検討が可能となる。③喫煙、飲酒と周産期予後との関連は明らかである。この点に関して、能動・受動ならびに習慣性の視点から疫学的検討が可能となる。④子宮収縮薬使用の有無ならびに使用薬物と分娩時の母児合併症、および児の長期予後との関連をみるための原資 DB となり得る。⑤分担研究者らが行った研究Ⅱにおいて、薬物使用に関する項目が無かったため、対象例に対する子宮収縮抑制剤の使用について広範な二次調査を必要とした。同様の研究について、今後は産科合併症の疾患名、妊娠中の使用薬物、母体の産科既往症について DB 内に記述が可能であり、児の予後に影響する母体交絡因子の詳細な検討が期待される。⑥臨床的あるいは組織学的絨毛膜羊膜炎の有無と児の長期予後との強い関連が指摘されている。今回、胎児付属物に関して臍帯、胎盤、羊水の詳細入力欄を設け、とくに絨毛膜羊膜炎に関する入力項目を充実させたことから、母体感染と児の予後との関連が明らかになることが期待される。⑦CTG に関して産科診療ガイドラインに即した判読項目を網羅したことにより、児の短期・長期予後と分娩時 CTG との関連がより明確になることが期待される。⑧新生児合併症および乳児・新生児疾患の背景因子として報告されている主な母体合併症を可及的に網羅していることから、児側のデータとのリンケージを通じて母体合併症の影響について多変量解析などによる検討が可能である。

Ｅ．結論

日本産科婦人科学会周産期委員会作成の周産期登録データベース（日産婦 DB）を用いて、①本邦における出生体重の減少に寄与する因子として胎児数、喫煙、初産、性別が女児、妊娠前の身長、体重、BMI、体外受精、妊娠週数が関与し、さらに多胎、不妊治療等を含めた人為的要因が関与してい

る可能性があること、②適切なキー項目を設定することによって、産科側 DB（日産婦 DB）と新生児側 DB（NRN-DB）の連結が十分可能であり、産科情報とフォローアップ成績を比較検討するための手法となり得ること、および連結された DB セットによる検討から、母体への硫酸マグネシウム投与による児への有害事象は認められないこと、が明らかとなった。さらに、③日産婦 DB の入力項目に関して、登録システム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、母体・新生児情報を改変・追加したデータベースを作成した。不妊治療の選択肢、既往妊娠分娩歴、胎児心拍数陣痛図（CTG）所見、胎児付属物の詳細などが含まれており、今後は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。

Ｆ．健康危機情報

なし

Ｇ．研究発表

１．論文発表

[1] 佐藤昌司:日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点.　第 30 回周産期学シンポジウム.30:23-28,2012.

[2] Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda M: Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. Fertil.Steril. 98:922-928,2012.

[3] Shiozaki A, Matsuda M, Satoh S, Saito S: Comparision of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. JOGR 2012;39(2):492-9.

[4] Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H: Prospective risk of stillbirth: monochorionic diamniotic twins vs. dichorionic twins. J.Perinat.Med. 40:245-249, 2012.

[5] Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009. Int.J.Gynecol.Obstet. 117:66-68,2012.

[6] Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H: Prevalence of hyperglycemia during pregnancy to maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009. Int.J.Gynecol. Obstet. 118:198-201,2012.

[7] 佐藤昌司:周産期領域におけるデータベースの構築：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点.　Fetal & Neonatal Medicine　5:14-18,2013.

[8] 佐藤昌司:日本産科婦人科学会周産期登録データベース：現状と問題点.　周産期医 43:1221-1225,2013.

[9] 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋：データベース利用の実例－妊娠高血圧症候群.　周産期医　43:1235-1239,2013.

[10] Morikawa M, Yamada T, Cho K, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Prospective risk of abruption placentae. JOGR, 40:369-374,2014.

[11] 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.

[12] 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.
[13] 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.

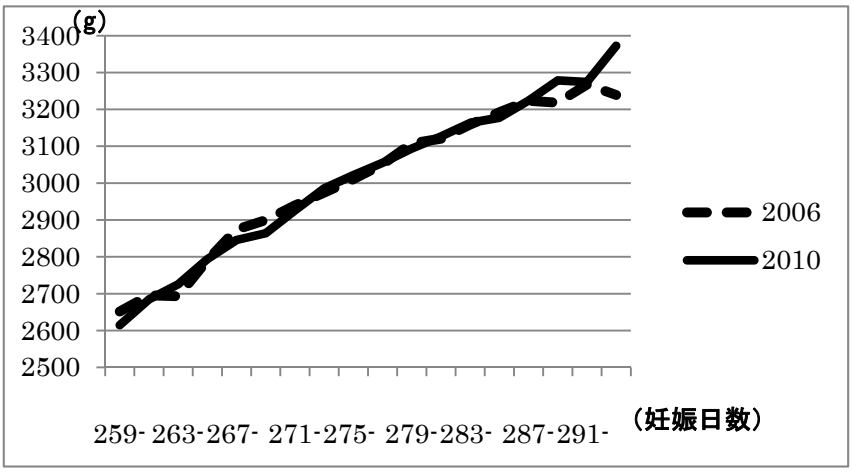
２．学会発表

[1] 佐藤昌司、吉富智幸、他：産科－小児科データベース連結の試み（第１報）：日産婦周産期登録と新生児臨床研究ネットワークデータ連結. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜.
[2] 吉富智幸、佐藤昌司、他：産科－小児科データベース連結の試み（第２報）：極低出生体重児の母体 MgSO4 投与と 3 歳時予後との関連. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜.
[3] 林昌子、松田義雄、佐藤昌司、中井章人：周産期登録データベースからみた生殖補助医療の現状とリスク.第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜.
[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ケージ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

H． 知的財産権の出願・登録状況

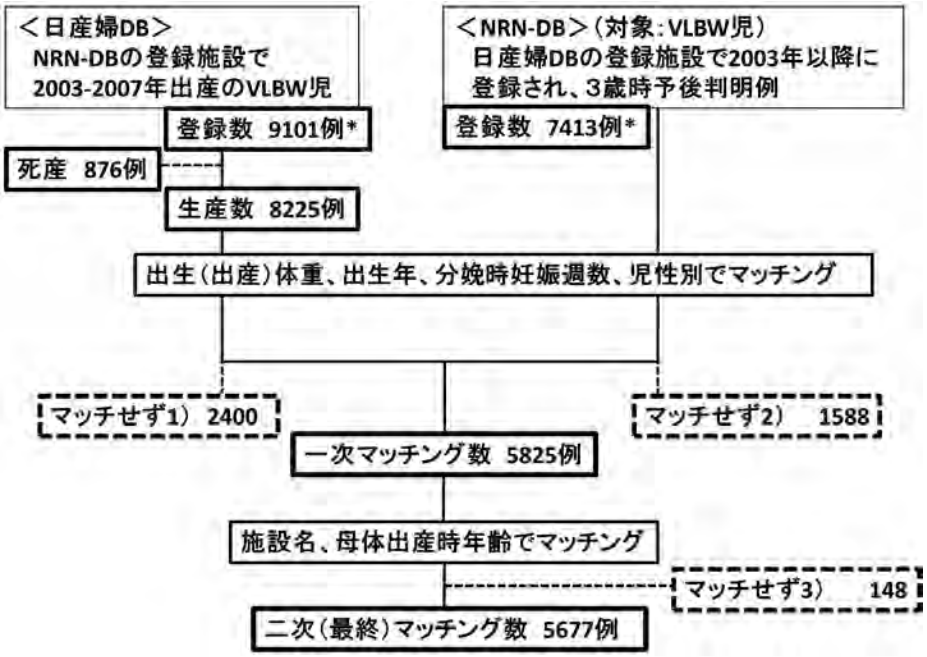
なし

図１　交絡因子の影響を除外した出生体重の比較（妊娠日数２日おき）



出生体重の 2006 年と 2010 年の出生体重の変化を共分散分析を用いて解析したところ、調整前の有意な 15g の減少が調整後では 1.95g となり、有意差は消失した。交絡因子の影響を除去し、2006 年と 2010 年の出生体重を妊娠日数２日おきに比較したグラフでも、出生体重にはほぼ差がなくなっている。

図２　日産婦 DB および NRN-DB のマッチング手順と該当症例数



＊：双方の DB に参加している 40 施設の登録症例数
1）の理由：途中参加・脱退・未提出年あり、による相手側のデータ欠損（1103 例）
連結項目の入力ミス・データ欠損（720 例）
その他の理由（577 例）
2）の理由：項目は 1）に同じ（例数は省略）
3）の理由：母体年齢が不明・空欄・不一致

図３　改変後の日本産科婦人科学会周産期登録データベース入力項目

産科入力画面　整理番号 197　担当者　ケース登録へ　サブ画面へ

テキスト入力の部分は、項目をコンマ区切り。年月日は「yyyy/mm/dd」形式

母氏名　母入院番号

入院理由 ☒ 陣痛発来 ☐ PROM ☐ 管理目的 ☐ 手術目的 ☐ その他

不妊治療 ☒ なし ☐ 排卵誘発剤 ☐ AIH ☐ IVF-ET ☐ ICSI ☐ その他

母体紹介 ◉ なし ○ あり　☐ 外来紹介　☐ 帰省分娩　☐ 搬送あり(非緊急)　☐ 病診連携(セミオープン)　☐ 搬送あり(緊急)

経妊 2 回(今回を含まない)　母身長 0 cm 非妊時体重 52 kg 分娩時体重 -99 kg

経産 1 回(今回を含まない)うち早産 回, 帝王切開 回) 自然流産 回, 人工妊娠中絶 回

妊娠前 喫煙 ☐ なし ☐ 受動喫煙 ☐ 能動喫煙　飲酒 ○ なし ○ 機会飲酒のみ ○ (ほぼ)毎日

妊娠中 喫煙 ☐ なし ☐ 受動喫煙 ☐ 能動喫煙　パートナー喫煙 ☐ 飲酒 ☐

分娩 分娩日 2013.12.29 13 時 1 分 妊娠 39 週 6 日 分娩時年齢 37 才

分娩方法 ◉ 自然経腟 ○ 鉗子 ○ 緊急帝切(通常) ○ 吸引 ○ 予定帝切 ○ 緊急帝切(超)　麻酔 ☐ 脊椎 ☐ 硬膜外 ☐ 全麻 ☐ その他　子宮切開法 ○ 横切開 ○ 縦切開 ○ その他

分娩胎位 ◉ 頭位 ○ 骨盤位 ○ その他 ☐ TOLAC　分娩時出血量 286 ml

誘導・陣痛促進 ☒ なし ☐ オキシトシン ☐ PGE2 ☐ PGF2α ☐ その他

器械処置 ☐ メトロ(<40ml) ☐ メトロ(≧40ml) ☐ 頸管拡張材 ☐ その他

心拍レベル分類 ○ 1 ○ 2 ○ 3 ○ 4 ○ 5 ○ 不明　☐ 胎児機能不全

心拍パターン 細変動 ○ 正常 ○ 減少 ○ 消失 ○ 増加

☐ ED ☐ MLD ☐ SLD ☐ MVD ☐ SVD ☐ MPD ☐ SPD ☐ Tachy ☐ Brady ☐ Sinusoid

産科合併症 ○ なし ◉ あり

☐ 切迫流産(☐ 22週未満の性器出血)　☐ 尿路感染症 ☐ 歯周病 ☐ 重症悪阻 ☐ 妊娠貧血

☒ 切迫早産 ☐ 頸管無力症 ☐ 頸管長短縮 ☐ 腟内胎胞形成→ ☐ 縫縮術施行: ○ 予防的 ○ 治療的

☐ 常位胎盤早期剥離: 所見 ☐ 持続的収縮 ☐ 板状硬 ☐ 胎児機能不全 ☐ IUFD ☐ 胎盤後血腫

☐ 妊娠高血圧 ☐ Eo ☐ S ☐ H ☐ P　☐ 前期破水: 週 ☐ FGR

症候群 ☐ Lo ☐ h ☐ p ☐ GDM ☐ overt DM ○ 1型 ○ 2型 ○ 不明

☐ 前置胎盤: 所見 ☐ 全 ☐ 部分 ☐ 辺縁 ☐ 警告出血 ☐ 大量出血(≧2000ml) ☐ 低置胎盤

☐ 血液型不適合 ☐ 臨床的CAM ☐ 羊水過多 ☐ 羊水過少

☐ 子癇 ☐ 脳出血 ☐ 肺水腫 ☐ 急性妊娠脂肪肝 ☐ HELLP症候群 ☐ DIC :スコア 点

☐ 回旋異常 ☐ 頸管裂傷 ☐ 弛緩出血 ☐ 癒着胎盤 ☐ 胎盤遺残 ☐ 羊水塞栓 他

☐ 肺塞栓 ☐ 微弱陣痛 ☐ 過強陣痛 ☐ 分娩停止 ☐ CPD ☐ 子宮破裂

☐ DVT ☐ 分娩遷延 ☐ 臍帯脱出 ☐ 臍帯下垂 ☐ 産褥熱

母処置 ☐ 酸素投与 ☐ 胎盤用手剥離 血腫処置 ☐ 腟壁 ☐ 会陰 ☐ 子宮摘出 他

◉ なし ○ あり　☐ 輸血 ☐ 自己血 ☐ 異型血　産道裂傷・縫合 ☐ 頸管 ☐ 腟壁

☐ 子宮双手圧迫 ☐ 会陰切開 会陰裂傷・縫合 ☐ 3度 ☐ 4度

子宮弛緩処置: ☐ なし ☐ ニトログリセリン ☐ 吸入麻酔 ☐ リトドリン ☐ その他

母転帰 ◉ 生 ○ 死 ○ 転科　母死亡日時 時 分 母死因

児 胎数 1 多胎の場合の順位　多胎の種類 ☐ DD ☐ MD ☐ MM ☐ 不明 ☐ 胎児治療

出産体重 2938 g 性別 男 身長 50 cm 頭囲 cm APGAR 1分 9 5分 10 臍帯動脈pH 7.34

児転帰 ◉ 生 ○ 死 ☐ 形態異常 ☐ 胎児水腫 ☐ 新生児仮死 他診断名

☐ 転科 ☐ LFD (SGA) ☐ HFD (LGA) ☐ TTTS: ○ 供血児

児入院施設名 ○ 受血児

児蘇生術 ☒ なし ☐ 酸素 ☐ マスク ☐ 挿管 ☐ 不明　その他の児処置

胎児付属物 胎盤重量 g 臍帯長 cm ☐ 羊水混濁 ☐ 単一臍帯動脈

臍帯付着異常 ☐ 辺縁 ☐ 卵膜 ☐ その他　臍帯血管吻合 ☐ AA ☐ VV ☐ AV ☐ 未確認

☐ 胎盤病理提出 Blanc分類 ☐ 1度 ☐ 2度 ☐ 3度　臍帯炎 ☐ 1度 ☐ 2度 ☐ 3度

その他の所見

コメント

ケース登録へ　※ 部分は個人情報保護のため、集計時に削除されます。

サブ画面　担当者　整理番号 197　ケース登録へ　産科入力画面へ

母氏名　母入院番号

母体の産科既往症 (今回を含まない)　◉ なし ○ あり

☐ (早剥以外の)妊娠中の性器出血 ☐ 切迫流産

☐ 切迫早産(子宮収縮) ☐ 切迫早産(頸管長短縮) ☐ 頸管無力症(子宮収縮なし)

☐ 頸管裂傷 ☐ 頸管手術(leep) ☐ 頸管手術(conization)　その他

☐ 妊娠高血圧 ☐ 妊娠高血圧腎症 ☐ 常位胎盤早期剥離

☐ 前置胎盤 ☐ pPROM ☐ 生殖器感染症

☐ 死産 ☐ FGR ☐ 糖尿病/GDM

母体基礎疾患 (今回の妊娠)　◉ なし ○ あり　その他

☐ 中枢神経系(含む脳血管疾患) ☐ 呼吸器(肺炎・気管支炎)

☐ 消化器(☐ 虫垂炎 ☐ 胃腸炎) ☐ 肝(肝炎)

☐ 腎・泌尿器(☐ 腎炎 ☐ 腎盂腎炎 ☐ 膀胱炎)

☐ 血液 ☐ 心 ☐ 甲状腺(☐ 機能亢進症 ☐ 機能低下症 ☐ 橋本病)

☐ 骨 ☐ 筋肉 ☐ 子宮奇形 ☐ 子宮筋腫 ☐ 子宮(その他)

☐ 付属器 ☐ 外傷・中毒 ☐ 血液型不適合 ☐ 精神疾患 ☐ 自己免疫疾患

☐ 本態性高血圧 ☐ GDM ☐ overt DM ○ 1型 ○ 2型 ○ 不明

母体感染症 (今回の妊娠)　○ なし ◉ あり

☒ GBS ☐ クラミジアPCR ☐ 梅毒 ☐ HBs抗原 ☐ HCV抗体 ☐ 風疹IgM

☐ トキソプラスマIgM ☐ サイトメガロ(妊娠中の感染あり)

☐ HTLV-1(WB) ☐ HIV ☐ パルボB19　その他

☒ 細菌性腟症(Nugent≧7点)

☐ インフルエンザ ○ A ○ B ○ 新型(ブタ) ○ 新型(トリ)

母体使用薬剤 (今回の妊娠)　○ なし ◉ あり

☐ 肺成熟目的ステロイド　ステロイド投与回数 ○ 1クール ○ 2クール ○ その他

最終ステロイド投与～娩出までの時間 時間

使用ステロイド種類 ☐ デキサメサゾン ☐ ベタメサゾン ☐ その他

計 mg

☐ 甲状腺機能改善薬 ☐ MMI ☐ PTU ☐ 甲状腺ホルモン剤 ☐ その他

☒ 抗菌剤(点滴) ☐ 抗菌剤(経口) ☒ 抗菌剤(腟錠)

☐ 腟内イソジン消毒

☒ 塩酸リトドリン ☐ 点滴 ☒ 経口 ☐ インスリン

☐ 硫酸マグネシウム:目的 ☐ 早産予防 ☐ 子癇予防

☐ UTI ☐ 早産予防目的プロゲステロン(腟錠)

☐ アスピリン ☐ ヘパリン　その他

☐ 抗Dグロブリン:投与時期 ☐ 妊娠中 ☐ 産褥

☐ 向精神薬:種類 ☐ 抗精神病薬 ☐ 抗不安薬 ☐ その他

☐ Caブロッカー ☐ 点滴 ☐ 経口

児死亡のとき、下記記入！

臨床死因分類

剖検 ○ なし ○ あり　剖検所見

死因となった病名

死亡時期 ○ 死産 ○ 早期新生児死亡 ○ 後期新生児死亡 ○ その他

ケース登録へ　※ 部分は個人情報保護のため、集計時に削除されます。

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討

研究分担者　栗山進一（東北大学　災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野）

研究要旨

エコチル調査宮城ユニットセンターで管轄している当初の登録予定妊婦は3年間で9,000人である。宮城ユニットセンターでは、平成23年2月末までに6,712人の妊婦の参加があり、追加調査には1,991人が参加した。平成24年2月27日までに9,181人の妊婦の参加となり、追加調査には3,723人が参加した。最終的には、9,217人の妊婦の参加があり、追加調査には3,795人が参加している。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。

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いくためには、妊娠中から出生、その後の経過の医学的所見、検査データー、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、エコチル調査宮城ユニットセンターにおけるデータ一集積の精度を高め、平均出生体重の減少および 6 歳までの発育値の長期的な変化に寄与する要因の大きさを定量的に推定できるように準備し、十分な規模を有すると知られている妊娠期からリクルートした他のコホート研究データベースと突合できるようにし、考えられる仮説に従って解析することによって、妊娠期からの母子の様々の問題を明らかにする。これらより、妊娠期からの母子の課題を明らかするだけでなく、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、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

エコチル調査は、特に化学物質の曝露や生活環境が、胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのような影響を与えているのかについて明らかにし、化学物質等の適切なリスク管理体制の構築につなげるために環境省が実施するコホート調査である。

追加調査は、コアセンター、メディカルサポートセンター、ユニットセンター等が独自のあるいは共同した計画、予算に基づいて、調査対象者の一部または全部を対象として行う調査であり、全体調査・詳細調査に影響を与えない範囲で、事前に環境省の承認を受けて実施するもので、追加調査を計画した場合、環境省に対する承認申請に先立って、運営委員会委員長に事前審査申請書を提出し、審査を受けることになっている。本研究では宮城ユニットセンターにおけるデーターならびに、追加調査課題「エコチル調査父母の空腹時採血・採血後の速やかな遠心分離による栄養評価と子どもの健康に関する前向きコホート研究」、「エコチル調査父母の詳細な緑茶摂取効果と子どもの健康に関するコホート研究」、「エコチル調査における新生児血中アミノ酸濃度と子どもの健康に関するコホート研究」、「エコチル調査対象者における家庭血圧測定及び環境化学物質の三世代効果の解明」、「エコチル調査祖父母の曝露因子が子供の健康に与える影響の解明」、「妊娠糖尿病や尿中微量アルブミンと児の発育との関連についての研究」に基づき行った。

エコチル調査の実施方法、収集する個人データー、生体試料の取扱については「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づき研究倫理審査申請書を作成し、環境省の開催する「疫学研究に関する審査検討会」（環境省倫理委員会）およびコアセンター（国立環境研究所）の医学研究倫理審査委員会に諮り、承認を受けている。また、エコチル調査ならびに追加調査については、東北大学医学系研究科倫理委員会及び協力する医療機関の倫理委員会により承認されたプロトコールに基づき行われている。

全対象者に対し、個別に十分な説明を行い、書面による承諾を得た上で実施している。

本邦では、標準的な妊婦健診は、妊娠 23 週までは 4 週ごと、妊娠 35 週までは 2 週ごと、妊娠 36 週以降は 1 週間に 1 度の間隔で実施されている。本研究では診療録転記にて妊婦健診のデーターを突合している。

妊娠期間は、妊娠初期を 4 - 15 週（2 - 4 ヶ月）、妊娠中期を 16 - 27 週（5 - 7 ヶ月）、妊娠後期を 28 - 40 週（8 - 10 ヶ月）と定義した。

C．結果

平成 25 年 2 月 28 日時点では、6,712 人の妊婦が本研究に参加していた。追加調査に対する同意者数は、平成 25 年 2 月 28 日時点で、1,991 人であった。この時の全体調査参加者の平均年齢は 30.1 歳、追加調査参加者の平均年齢も 30.1 歳であった。

平成 25 年 2 月 28 日時点でのデータベースに登録した妊婦 4,714 人について、中央値（四分位点）を示すと、身長 158.0(154.0-162.0)cm、非妊時体重は 52.0(48.0-58.0)kg、妊娠前 BMI は 20.9 (23.1-19.3) kg/m^2 であった。

妊娠期間中の項目は、平成 25 年 2 月 28 日時点で 1,864 人についてデータベース化が終了しており、妊娠初期 12(11-14)週において、体重は 53.5(48.8-59.2)kg で、血圧は 112 (104- 121)/66(60-73)mmHg であった。妊娠 24(23-26) 週の体重は 58.1(53.1-63.8)kg、血圧は 111(103-119)/64(58-70)mmHg であった。妊娠 35(32-36) 週の体重は 61.9(56.9-68.1)kg、血圧は 113(106-121) /67(62-73)mmHg であった。

出生した児のうち、データー入力が終了

している分 2,476 人分について、出生体重 3,028(2,772-3,298)g、身長 49.5 (48.0-50.6) cm 、頭位 33.0(32.1-34.0)cm 、胸囲 32.0(30.5-32.7)cm 、胎盤重量 557(490-644)g であった。児の入院期間は 5(5-6)日、母体の入院期間は 6(5-7)日であった。母の分娩直前体重は 63.6(58.5-69.9)kg であった。

平成 26 年 2 月 27 日時点では、9,181 人の妊婦が研究に参加した。追加調査に対する同意者数は、3,723 人であった。

データベースに登録した妊婦 9,181 人と追加調査参加者 3,723 人における身長は、どちらも 158.0 (154.0-162.0)cm であった。

妊娠期間中の項目は 5,939 人についてデータベース化が終了し、妊娠初期 12(11-13)週において、体重は 52.8(48.0-58.7)kg で、血圧は 111(103- 120)/65(58-72)mmHg であった。妊娠中期 24(23-25)週の体重は 57.9(53.1-63.8)kg 、血圧は 111(103-119)/63(57-70)mmHg であった。妊娠後期 34(33-36) 週の体重は 61.9(57.0-68.0)kg、血圧は 113(106-121) /67(60-73)mmHg であった。

平成 26 年 2 月 27 日までにデーター入力が終了した、出生した児 6,783 人では、出生体重 3,034(2,770-3,302)g、身長 49.5 (48.0-50.6) cm、頭囲 33.0(32.0-34.0)cm、胸囲 32.0(30.5-33.0)cm であった。母児ともに入院期間は 6(5-7)日であった。母の分娩直前体重は 63.7(58.4-70.0)kg であった。

最終的に、宮城ユニットセンターでは 9,217 人の妊婦が研究に参加した。追加調査に対する同意者数は、3,795 人だった。

データベースに登録した妊婦 9,181 人と追加調査参加者 3,795 人、GA が実際に測定された参加者 2,384 人について、中央値（四分位点）を示すと、どの集団においても身長は 158.0 (154.0-162.0)cm であった。

妊娠期間中の項目は 8,388 人についてデータベース化が終了しており、妊娠初期 12(11-13) 週において、体重は 53.3(48.8-59.3)kg で、血圧は 112(104-120)/65(59-72)mmHg であった。妊娠 24(23-25)週の体重は 58.2(53.4-59.3)kg、血圧は 111(103-119)/63(57-69)mmHg であった。妊娠 34(33-36) 週の体重は 62.0(57.1-68.2)kg、血圧は 113(105-119) /66(60-72)mmHg であった。

出生した児のうち、データー入力が終了している分 8,685 人分について、出生体重 3,048(2,788-3,310)g、身長 49.5 (48.0-51.0) cm 、頭囲 33.0(32.0-34.0)cm 、胸囲 32.0(31.0-33.0)cm であった。母児ともに入院期間は 6(5-7)日であった。母の分娩直前体重は 63.8(58.5-70.1)kg であった。(表 1)

追加調査参加者のうち、2,069 人から妊娠初期の採血検査の試料を確保できた。採血検査の試料からは、グリコアルブミンを追加的に検査した。

グリコアルブミンは 14.2(13.3-15.5)%であり、妊娠 30 週のグリコアルブミンは、14.3(13.2-15.6)%であった。

グリコアルブミンを測定した対象者の身長や妊娠初期～後期の体重・血圧に追加調査参加者や全体調査参加者との差はなく、分娩時の記録も同等であった。産後 18 か月のデーターに関しては現時点では 209 人にとどまっている。

妊娠 16 週のグリコアルブミン値で均等５分割して検討したところ、登録時の身長に有意な群間差を認めなかったが、妊娠初期・中期・後期の体重並びに血圧に関しては有意な群間差を認め、グリコアルブミン値が小さいほど体重・血圧が高値であった(表 2)。

妊娠30週のグリコアルブミン値で均等5分割して検討したところ、妊娠16週とは異なり、グリコアルブミン値で妊娠中期の体重並びに血圧に有意な群間差を認めなかった。分娩直前の体重に関しては有意な群間差を認めるものの、グリコアルブミン値と体重との間にU型の関連を示した(表３)。グリコアルブミン値と児の体重との間には有意な関連を認めなかったが、妊婦の身長・妊婦の分娩直前の体重・在胎期間で補正した場合、6か月健診時、12か月健診時の体重に群間差を認め(p=0.0868 (0M), 0.0205 (6M), 0.0018 (12M))、グリコアルブミン値が大きいほど児の体重は大きかった。

グリコアルブミン値と児の体重との間には有意な関連を認めなかったが、妊婦の身長・妊婦の分娩直前の体重・在胎期間で補正した場合、出生時のみの体重に群間差を認め(p=0.0136 (0M), 0.7510 (6M), 0.6705 (12M))、グリコアルブミン値が大きいほど出生体重が大きかった。

D．考察

エコチル調査の宮城県での参加者の基礎特性は先行研究の結果とほぼ同等であった。また、調査自体への同意率も説明者の83%と高く、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。

追加調査は、全体調査より１年遅く、検体保管は２年遅く開始したこと、必ずしもすべての参加者が追加調査に参加しているわけではないことから、何らかのバイアスが生じている可能性はあるが、少なくとも登録時の身長や妊娠期間中の情報では、全体調査との間で大きな違いが生じているわけではなかった。また、採血検体の解析から、グリコアルブミンの妊娠初期の中央値は14.3%となり、妊娠中期の14.2%と同等であった。

妊娠初期のグリコアルブミン値で均等５分割して各パラメータとの関連の検討も試みたが、記録の終了には未だ群間差が認められ、結果の解釈には、今後の入力作業の完了を考える必要があると考えられた。

E．結論

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。

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1.論文発表
なし
2.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. 追加調査参加者と基礎特性

C		全体	追加調査	検体保管
登録時	人数(n)	9,217	3,795	2,384
	身長(cm)	158.0(154.0-162.0)	158.0(154.0-162.0)	158.0(154.0-162.0)
妊娠期間中	人数(n)	8388	3,408	2,373
初期	測定週(week)	12(11-13)	12(11-13)	12(11-13)
	体重(kg)	53.3(48.8-59.3)	53.5(48.9-59.9)	53.7(49.0-60.4)
	収縮期血圧(mmHg)	112(104-120)	112(104-120)	112(104-120)
	拡張期血圧(mmHg)	65(59-72)	66(59-72)	65(59-72)
中期	測定週(week)	24(23-25)	24(24-26)	24(24-26)
	体重(kg)	58.2(53.4-64.2)	58.4(53.7-64.9)	58.7(54.0-65.3)
	収縮期血圧(mmHg)	111(103-119)	112(104-120)	113(104-120)
	拡張期血圧(mmHg)	63(57-69)	63(57-70)	63(57-69)
後期	測定週(week)	34(33-36)	34(33-36)	34(33-36)
	体重(kg)	62.0(57.1-68.2)	62.5(57.4-69.0)	62.7(57.7-69.4)
	収縮期血圧(mmHg)	113(105-121)	113(106-121)	113(106-121)
	拡張期血圧(mmHg)	66(60-72)	66(60-73)	66(59-72)
分娩時の記録	人数(n)	8,685	3,388	2,356
	分娩直前の体重	63.8(58.5-70.1)	64.0(58.7-70.7)	64.3(58.9-71.3)
	母入院期間（日）	6(5-7)	6(6-7)	6(5-7)
	児入院期間（日）	6(5-7)	6(5-7)	6(5-7)
	在胎日数(日)	276(269-281)	275(269-281)	276(269-281)
	胎盤重量(g)	554(495-640)	550(490-630)	550(490-630)
	身長(cm)	49.5(48.0-51.0)	49.0(48.0-50.5)	49.5(48.0-50.5)
	体重(g)	3048（2788-3310）	3054(2786-3312)	3064(2798-3320)
	頭囲(cm)	33.0(32.0-34.0)	33.5(32.5-34.2)	33.5(32.5-34.4)
	胸囲(cm)	32.0(31.0-33.0)	32.0(31.0-33.0)	32.0(31.0-33.0)
6か月	人数(n)	7,011	2,726	2.002
	身長(cm)	63.0(61.5-64.7)	63.0(61.4-64.6)	63.0(61.4-64.5)
	体重(g)	6875（6345-7445）	6880(6360-7435)	6882(6365-7430)
	頭囲(cm)	41.5(40.5-42.5)	41.3(40.3-42.5)	41.4(40.3-42.5)
	胸囲(cm)	42.0(40.6-43.5)	42.0(40.5-43.3)	42.0(40.5-43.5)
12か月	人数(n)	5,325	1,646	1,010
	身長(cm)	70.6(68.5-72.5)	70.0(68.0-72.0)	70.0(68.0-72.0)
	体重(g)	8610（7980-9270）	8528(7900-9200)	8530(7925-9200)
	頭囲(cm)	44.5(43.3-45.5)	44.5(43.3-45.5)	44.4(43.1-45.5)
	胸囲(cm)	44.6(43.3-46.0)	44.5(43.0-46.0)	44.3(43.0-45.7)
18か月	人数(n)	4,140	836	209
	身長(cm)	78.0(75.2-80.5)	77.4(74.8-80.0)	77.0(74.4-79.8)
	体重(kg)	10.2（9.5-11.0）	10.0(9.3-11.0)	9.9(9.1-10.8)

表2. 妊娠初中期の GA による分類

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P
登録時、人数(n)	396	449	406	411	407	
身長(cm)	158.0 (153.5-162.0)	158.0 (154.0-162.0)	158.0 (154.0-162.0)	158.0 (155.0-162.0)	158.0 (155.0-162.0)	0.1648
GA 測定週(week)	16 (12-20)	17 (15-19)	17 (15-19)	16 (15-18)	16 (15-19)	0.4024
GA(%)	12.3 (11.8-12.6)	13.4 (13.2-13.6)	14.2 (14.0-14.4)	15.0 (14.8-15.3)	16.4 (15.9-17.2)	
妊娠期間中の記録、人数(n)	386	441	395	396	395	
初期						
測定週(week)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (12-13)	0.7118
体重(kg)	56.8 (50.9-66.3)	53.6 (49.3-61.7)	53.3 (48.7-58.3)	52.9 (48.6-58.1)	53.7 (49.1-58.5)	<0.0001
収縮期血圧(mmHg)	114 (104-123)	111 (104-120)	112 (103-119)	112 (103-119)	112 (104-120)	0.035
拡張期血圧(mmHg)	67 (60-75)	65 (58-72)	65 (58-71)	65 (58-72)	65 (59-73)	0.015
中期						
測定週(week)	24 (24-26)	24 (24-26)	24 (24-25)	24 (24-26)	24 (24-26)	0.5750
体重(kg)	62.5 (56.0-71.5)	58.8 (54.3-65.5)	58.0 (53.6-63.6)	57.7 (53.4-63.6)	57.9 (53.5-63.4)	<0.0001
収縮期血圧(mmHg)	115 (107-123)	112 (104-119)	110 (103-119)	110 (103-118)	110 (102-118)	<0.0001
拡張期血圧(mmHg)	64 (58-71)	62 (57-69)	62 (56-68)	62 (57-68)	62 (56-68)	<0.0001
後期						
測定週(week)	34 (33-36)	34 (33-36)	34 (33-36)	34 (33-36)	34 (33-36)	0.4702
体重(kg)	66.2 (59.9-75.3)	63.1 (58.1-69.6)	62.0 (56.0-68.0)	61.6 (57.1-67.6)	61.8 (57.1-67.1)	<0.0001
収縮期血圧(mmHg)	117 (110-126)	114 (107-121)	111 (104-121)	112 (104-120)	111 (105-118)	<0.0001
拡張期血圧(mmHg)	68 (62-75)	66 (60-73)	65 (59-71)	65 (58-71)	65 (56-70)	<0.0001
分娩時の記録、人数(n)	396	449	406	411	407	
分娩直前の体重	67.9 (661.4-76.3)	65.0 (59.9-71.8)	63.4 (58.2-69.6)	63.1 (58.4-69.3)	63.4 (57.9-68.1)	<0.0001
母入院期間(日)	6 (5-7)	6 (6-7)	6 (6-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.6901
児入院期間(日)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.1056
在胎期間(日)	277 (269-282)	275 (268-281)	276 (268-281)	276 (269-282)	275 (269-281)	0.2988

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P
胎盤重量(g)	550 (490-649)	550 (497-629)	550 (498-620)	550 (490-618)	547 (490-620)	0.6901
身長(cm)	50.0 (48.0-51.0)	49.5 (48.0-50.5)	49.5 (48.0-51.0)	49.5 (48.0-51.0)	49.5 (48.0-51.0)	0.3758
体重(g)	3088 (2786-3335)	3038 (2784-3300)	3054 (2805-3312)	3088 (2820-3336)	3060 (2778-3320)	0.5642
頭囲(cm)	33.5 (32.5-34.2)	33.3 (32.5-34.5)	33.5 (32.5-34.2)	33.5 (32.5-34.4)	33.5 (32.5-34.2)	0.9577
胸囲(cm)	32.0 (31.0-33.0)	31.5 (31.0-33.0)	32.0 (30.7-33.0)	32.0 (31.0-33.0)	32.0 (31.0-33.0)	0.4804
6か月調査、 人数(n)	1304	362	346	352	351	
身長(cm)	62.8 (61.3-64.4)	63.2 (61.4-64.8)	63.0 (61.2-64.5)	63.0 (61.5-64.3)	63.0 (61.5-64.7)	0.4933
体重(g)	6835 (6335-7440)	6970 (6395-7420)	6818 (6290-7460	6910 (6383-7425)	6920 (6345-7430)	0.7244
頭囲(cm)	41.3 (40.2-42.0)	41.5 (40.5-42.7)	41.4 (40.3-42.3)	41.5 (40.5-42.7)	41.5 (40.5-42.5)	0.2567
胸囲(cm)	42.0 (40.8-43.5)	42.0 (40.5-43.2)	41.6 (40.5-43.5)	42.0 (40.7-43.5)	42.0 (40.8-43.5)	0.8404
12か月調査、 人数(n)	74	113	136	134	183	
身長(cm)	69.6 (68.0-71.3)	70.0 (68.3-71.7)	70.0 (68.0-71.9)	70.5 (68.2-72.6)	70.1 (68.2-71.8)	0.3954
体重(g)	8410 (7870-9060)	8505 (7780-9100)	8638 (7838-9278)	8628 (7955-9125)	8440 (8020-9050)	0.5766
頭囲(cm)	44.7 (43.3-46.0)	44.0 (43.0-45.5)	44.5 (43.2-45.5)	44.5 (43.5-45.8)	44.5 (43.3-45.4)	0.9514
胸囲(cm)	44.5 (43.0-45.6)	44.0 (43.0-45.6)	44.5 (43.2-46.0)	44.5 (42.5-45.5)	44.2 (43.0-45.5)	0.7823

表3. 妊娠中後期の GA による分類

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P
登録時、人数(n)	424	409	392	426	416	
GA 測定週(week)	30 (29-32)	30 (28-31)	30 (28-31)	30 (28-31)	30 (28-32)	
GA(%)	12.4 (12.0-12.8)	13.5 (13.2-13.6)	14.3 (14.1-14.5)	15.2 (14.9-15.5)	16.9 (16.4-17.8)	
妊娠期間中の記録、人数(n)	412	404	384	418	406	
身長(cm)	158.0 (154.0-161.0)	158.0 (154.0-162.0)	158.0 (154.0-162.0)	158.0 (155.0-162.0)	158.0 (155.0-162.0)	0.2195
初期、測定週(week)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (12-13)	**0.0345**
初期、体重(kg)	54.4 (49.3-62.4)	53.5 (48.4-60.8)	52.8 (48.5-59.7)	53.5 (49.0-60.7)	54.7 (50.2-60.8)	0.1023
初期、収縮期血圧(mmHg)	113 (105-123)	111 (103-118)	112 (103-118)	112 (104-122)	112 (104-119)	**0.0092**
初期、拡張期血圧(mmHg)	66 (59-73)	64.0 (58.0-71.0)	65 (58-71)	67 (59-72)	65 (58-72)	**0.0204**
中期、測定週(week)	24 (23-25)	24 (24-26)	24 (24-26)	24 (24-26)	24 (24-26)	0.4911
中期、体重(kg)	59.3 (54.3-66.4)	57.8 (53.5-65.2)	57.6 (52.9-64.8)	58.7 (54.4-65.0)	59.2 (54.5-66.0)	0.1204
中期、収縮期血圧(mmHg)	113 (105-121)	112 (102-120)	111 (104-119)	112 (104-119	111 (103-118)	0.0844
中期、拡張期血圧(mmHg)	64 (58-70)	62 (57-68)	62 (56-67)	62 (57-79)	62 (57-69)	0.1645
後期、測定週(week)	34 (33-36)	34 (33-36)	34 (33-36)	34 (33-36)	34 (33-36)	0.8164
後期、体重(kg)	63.7 (58.2-71.1)	62.0 (57.0-68.0)	61.9 (56.8-68.9)	62.7 (57.8-69.3)	63.0 (58.3-69.2)	0.0622
後期、収縮期血圧(mmHg)	114 (107-122)	114 (106-122)	112 (105-120)	112 (106-120)	112 (105-121)	**0.0479**
後期、拡張期血圧(mmHg)	67 (61-73)	65 (59-72)	65 (59-71)	65 (59-72)	67 (58-73)	**0.0369**
分娩時の記録、人数(n)	424	409	392	426	416	
分娩直前の体重	65.8 (59.9-72.4)	63.5 (58.9-71.4)	63.4 (58.0-70.3)	64.3 (58.6-71.4)	64.5 (59.4-70.5)	**0.0244**
母入院期間(日)	6 (6-7)	6 (6-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	**0.0322**
児入院期間(日)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.4264
在胎期間(日)	277 (269-282)	276 (269-281)	276 (270-281)	276 (269-281)	275 (268-281)	0.7891
胎盤重量(g)	560 (500-630)	557 (492-648)	550 (500-619)	550 (495-620)	550 (496-633)	0.5436

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P
身長(cm)	49.5 (48.0-50.5)	49.0 (48.0-50.5)	49.5 (48.5-50.6)	49.5 (48.0-50.5)	49.5 (48.0-50.5)	0.3850
体重(g)	3035 (2801-3296)	3064 (2796-3352)	3086 (2842-3338)	3116 (2836-3325)	3075 (2782-3340)	0.7077
頭囲(cm)	33.0 (32.5-34.0)	33.5 (32.2-34.5)	33.5 (33.0-34.5)	33.5 (32.5-34.0)	33.5 (32.4-34.5)	0.1059
胸囲(cm)	31.5 (31.0-32.8)	32.0 (31.0-33.0)	32.0 (31.0-33.0)	32.0 (31.0-33.0)	32.0 (31.0-33.0)	**0.0074**
6か月調査、人数(n)	365	368	336	382	367	
身長(cm)	63.0 (61.2-64.5)	63.0 (61.3-64.4)	63.1 (61.6-64.4)	63.0 (61.4-64.8)	63.0 (61.5-65.0)	0.4802
体重(g)	6700 (6250-7290)	6843 (6360-7410)	6840 (6373-7443)	6900 (6360-7420)	6940 (6420-7505)	0.0936
頭囲(cm)	41.0 (40.0-42.0)	41.5 (40.5-42.5)	41.5 (40.5-42.5)	41.5 (40.5-42.8)	41.0 (40.2-42.7)	**0.0271**
胸囲(cm)	41.5 (40.5-43.0)	41.9 (40.8-43.5)	42.0 (40.5-43.5)	42.0 (40.5-43.5)	41.5 (40.5-43.0)	0.4504
12か月調査、人数(n)	163	174	167	226	263	
身長(cm)	69.4 (67.5-71.8)	70.3 (68.0-72.2)	70.1 (68.3-71.8)	70.2 (68.0-72.0)	70.0 (68.1-72.0)	0.2136
体重(g)	8250 (7685-8995)	8610 (7955-9205)	8550 (7940-9160)	8495 (7960-9175)	8630 (8000-9320)	**0.0096**
頭囲(cm)	44.0 (43.0-45.0)	44.4 (43.5-45.7)	44.5 (43.2-45.4)	44.1 (43.0-45.3)	44.5 (43.1-45.5)	0.1095
胸囲(cm)	44.0 (43.0-45.3)	44.6 (43.0-46.0)	44.0 (43.0-45.5)	44.0 (42.9-46.0)	44.5 (43.2-46.0)	0.2415

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理
～「これから始める出生前コホート研究」作成～

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）
土屋　賢治（浜松医科大学子どものこころ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）
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）
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）
NAY CHI HTUN （独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養教育研究部）
田中　景子（愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学）
佐藤　憲子（東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学）

研究要旨
今後のわが国の出生前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 。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

A．研究目的

本研究班全体では、【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するとともに、【３】今後の妊婦及び乳幼児コホート研究（以下、出生前コホート研究という）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て、【４】予備的追跡研究を開始し、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している。このうち、【３】のテーマについては、今後行われる出生前コホート研究の推進を重要な目的としていることから、研究成果を冊子およびPDF ファイル等の電子データとして広く研究者に公開することが望ましい。そこで、関連分野の研究者が【３】に関する研究成果を活用しやすくなることを目的として、マニュアル「これから始める出生前コホート研究」を作成した。

B．方法

前記【３】に関連する分担研究としておこなわれた、「わが国の出生前コホート研究における追跡調査、及び研究デザインに関する検討」、「新規疫学研究における追跡方法の検討」、「出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発」、「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」、「既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討」の３年間の研究成果（内容の詳細は各分担研究報告書参照）に基づいて、今後、関連分野の研究者が出生前コホート研究を行う際に必要な情報を整理し、マニュアル化する。また、これまで疫学研究の経験が十分にない研究者でも出生前コホート研究に取り組むことができるように、疫学についての必要な基礎知識の解説も含める。全体の章立てと概要、担当者は以下の通りである。

●序論　出生前コホート研究とは何か（栗山、目時、吉田）

出生前コホート研究の定義・概念、何を目的として行い、どのように役立つのかを、分かりやすく解説する。また、国内外で行われてきた代表的な研究例についても紹介し、出生前コホート研究の概要を理解できるようにする。

●第一章　これだけは知っておきたいコホート研究の基礎（横山、吉田、栗山、目時）

コホート研究を行うにあたって、最低限知っておかなければならない疫学の用語や考え方、研究の種類、および統計学的手法について解説する。特にコホート研究については丁寧に説明する。

●第二章　生体試料（ゲノムを含む）を用いた研究（栗山、峯岸、目時）

出生前コホート研究においては、曝露とアウトカムの両方にとって生体試料は重要な役割を果たすことから、生体試料の収集方法やその在り方、および国内外の研究動向について解説する。

●第三章 コホート研究は追跡率が命（三宅、土屋）

コホート研究において、高い追跡率を維持することが極めて重要であることとその理由について述べ、地域ベース、病院ベースのそれぞれで、高い追跡率を得るための工夫点等について解説する。

●第四章　出生前コホート研究基本デザイン（加藤、栗山、吉田）

実際に出生前コホート研究の研究計画をどのように作成していくのか、仮説の設定や調査票の作成、対象の選定、曝露とアウトカムの種類と調査タイミング、研究全体

の流れ等について具体例をあげて説明する。

●第五章　出生前コホート研究に有用な質問票データベース（全員）

今後、出生前コホート研究を実施する際に活用できるように、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）[1] のうち出生前コホート研究で必要な項目を抽出して翻訳し、日本の制度や習慣等に合わせて追加修正し、多分野の質問票をデータベースとして提供する。

C．結果

上記章立てで、約 420 ページからなる「これから始める出生前コホート研究～君もやってみようバースコホート～」を完成させ、冊子体だけでなく、電子データとしてもインターネット上に公開して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)

D．考察

欧米では、Birth Cohort Study（本報告書では「出生前コホート研究」）が盛んで、古くから大小様々な Birth Cohort Study が行われてきた。その理由として欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、長期間の追跡調査を継続することも比較的容易であったことが挙げられる[2]。日本でも近年いくつかの Birth Cohort Study が行われるようになってきているが[2, 3]、まだまだその数は少ない。

一方、中高年期の人びとが対象の生活習慣病等をアウトカムとしたコホート研究は国内外で数多く行われており、そのノウハウも蓄積・公表されてきているが[4]、妊娠期から出生後にかけて調査・追跡をおこなうコホート研究は、対象者が親子２世代に渡ることや、転居等による異動が多いこと、アウトカムが成長発達に関するものが主であること等、中高年期を対象としたコホート研究とは異なる特徴が多く、そのノウハウは十分に蓄積・公開されていない。そのため、実際に出生前コホート研究を運営している研究者が集まって研究方法を系統的に整理したマニュアル「これから始める出生前コホート研究」は、今後、わが国において出生前コホート研究を推進していくために、大いに役立つことが期待される。また、本研究で作成した標準的な質問票データベースを活用することで、調査票開発を省力化できるだけでなく、将来、異なるコホート研究を統合した分析が可能になる可能性もある。

E．結論

今後のわが国の出生前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 。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

＜謝辞＞
「これから始める出生前コホート研究」の編集作業に多大なご尽力をいただいた管理栄養士　島村眞弓氏に感謝いたします。

＜文献＞
1) RTI international. PhenX toolkit. https://www.phenxtoolkit.org/
2) 佐田文宏．日本の出生コホート研究．DOHaD 研究．2013;1(1): 16-17. http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/_src/sc534/83V8393837C83W83E838082P.pdf
3) 吉田穂波，加藤則子，横山徹爾．わが国の母子コホートにおける近年の状況，およ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.
4) 日本疫学会．日本の大規模コホート研究．http://jeaweb.jp/activities/cohort.html

Ｆ．健康危機情報

なし

Ｇ．研究発表

なし

Ｈ．　知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

わが国の出生前コホート研究における追跡調査、及び研究デザインに関する検討

研究分担者　吉田　穂波（国立保健医療科学院生涯健康研究部）
横山　徹爾（国立保健医療科学院生涯健康研究部）
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災害公衆衛生学分野）
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（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こころの発達研究センター）
堀川　玲子（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）
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）
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　目時　弘仁（東北大学東北メディカル・メガバンク機構）
佐藤　憲子（東京医科歯科大学　難治疾患研究所　分子疫学）

研究要旨

一定の期間、人間集団を追跡してどのような健康事象（疾病、死亡など）が起こるかを観察して要因との関連を明らかにしようとするコホート研究を用いて現在の低出生体重がその後の健康にどのような影響を与えるのかを見るため、母子コホート研究における研究手法の中でも重要なキーワードである①追跡手法②研究デザインの二点に焦点を当てて現在の日本の母子コホート研究で行われている手法を整理した。

追跡調査の方法論に関しては、疫学研究の分野でもっとも重要な部分であるが、追跡方法まできちんと解説された文献や著作は見当たらない。成人におけるコホート研究よりも母子コホート研究においては追跡調査が難しいということが言われているが、その追跡率を上げるための要因と課題に関して、本研究班のワーキンググループにおいて出生前コホート研究の各段階で追跡率向上のために出来る取り組みを抽出し、規模や地域等の条件まで含めた実行可能性を検討した。

また、研究デザインの重要性については論を待たないが、実際に行われている母子コホートではどのような研究デザインをもとに調査・研究が進められているのか、お互いに研究者が知見や工夫を共有する機会は少ない。論文では主に研究で得られた結果や考察に終始し、結果が得られるために必要な、ち密で戦略的な研究計画こそが後進のための貴重な情報となる。今回、本研究班の研究分担者の協力を得、関与する出生前コホート研究では

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、出生前コホート研究のデザインをまとめた。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ので報告する。

A．研究目的

一般的に、ある特定の期間に出生した集団を、英語では Birth Cohort、日本語では出生コホートという。特定の期間の出生が疾患罹患に影響を与えている場合には Birth Cohort effect という。また、ある特定の期間に出生した集団を追跡するような研究を Birth Cohort Study という。近年では、妊娠中の胎内環境や母体の要因が生涯の健康に与えることが明らかになってきたために、妊娠が判明した時点で妊婦さんに参加を呼びかけるスタイルの研究もなされるようになってきた。英語ではこちらもまとめて広義の Birth Cohort Study となるが、本書では、出生前のデータをコホート研究に生かすという意味を込めて、敢えて出生前コホート研究という用語を使うこととした。しかし、出生前のデータを取っているコホート研究でも、実施主体の研究チームが「母子コホート」と呼んでいる研究については、この報告書でも既存の表記通り母子コホートと記載している。

出生前コホート研究における方法論の中でももっとも重要なのが高い追跡率を保持することであるが、追跡方法まできちんと解説された文献や著作はわずかしかない [1)]。本分担研究では、妊娠期から始まり一生を通じた疫学研究を国民の健康に活かす資料とするために追跡率上昇に関する要因抽出と議論および考察を行った。

また、出生前コホートにおいて「何を明らかにしたいか」という問題意識や仮説を用意し、測定項目(曝露要因や結果変数)と、予想される差を検出するための研究デザイン（サンプルサイズを設定し、対象集団を決定し、対象の代表性が保証されるように調査対象を設定すること）が、研究の成功を左右することは言うまでもない。分析的研究と実験的研究では、統計学的検定を行う前提として、予測因子とアウトカムの間の関係について仮説をあらかじめ立てておく必要がある。項目の関連でどのようなことを証明したいのか曝露要因と結果変数（アウトカム)、交絡因子となりそうな要因を明らかにすることで、調査スケジュールの計画や標本サイズ設定も決まってくる。また、地域、施設、研究対象集団、調査実施主体、追跡方法等の要因を考慮しながら最大限の研究結果を引き出すにはどのような配慮が必要なのかを明らかにすることも必要である。

本分担研究では、最後に次世代の出生前コホート研究に資することを目的として、研究分担者が関与する日本国内で行われてきた 8 つの母子コホート研究について、その研究デザインをまとめた。

B．方法

（1）追跡率向上のための手法整理

文献レビューを行いながら、各分野の専門家からなる研究班ワーキンググループメンバーが集まり、既存の資料や出生前コホート研究の実際の事例に基づき追跡率の向上のための方法について議論した。

ワーキンググループでは、既存の母子コホート研究の代表者、及び母子保健疫学専

門家や大型コホート研究経験者と共に、追跡手法について、これまでの知見や海外での成功例を共有したうえで導入できる点、課題についてまとめ、考察を行った。

＜倫理面への配慮＞

人を直接の対象とする調査は含まないため、倫理指針は適応外である。また、個人情報などは扱わないため、必要なしと判断した。

（２）本研究班の研究分担者が関与した母子コホート研究デザインの整理・分析

１）本研究班の研究分担者が関与した母子コホート研究の研究代表者、及び研究チームのメンバーに調査を依頼した。

【コホート研究の名称】

1. 聖隷浜松病院周産期母子医療センター・産科の周産期データベース
2. 日本産科婦人科学会周産期登録データベース
3. 大阪母子保健研究（Osaka Maternal and Child Health Study; OMCHS）
4. 九州・沖縄母子保健研究（Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study; KOMCHS）
5. 浜松母と子の出生コホート（HBS Study）
6. 成育母子コホート研究（Children and mother's cohort study; CHAMS）
7. 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）(Japan Environment and Children's Study)
8. 妊婦様への食生活指導に関する研究

２）同意の取得

回答していただく先生方には、本研究の意義や内容について、口頭および文書にて説明し、理解を得た。

３）調査項目

研究分担者および研究協力者に対し、以下の項目について調査用紙を作成し、書面で情報を返送いただいた。項目は、欧米における母子コホート研究の一覧表であるBirthcohort.net[2)]の内容と統一した。

(a)コホート研究の組織概要（名称、対象人数、追跡期間、研究母体、他部門連携、組織外連携）

(b)調査内容

①分娩時アウトカム
②子どもの暴露要因
③子どもの発育と健康
④子どもの生体試料
⑤今回の妊娠経過における母体の要因
⑥母体の曝露要因
⑦母体の健康状態
⑧母体の生体試料
⑨今回の妊娠に関連する父親の性質
⑩父親側の曝露要因
⑪父親の健康
⑫父親の生体試料

（４）整理・分類

Excel 表に以上の情報を整理し、分類した。また、これらの調査スケジュールを可視化するために役立つと思われる参加者向けと、研究メンバー向けの一覧表を作成した。

C．結果

（１）追跡率向上のための手法整理

まず、海外の母子コホート研究について、追跡方法の観点から要因を抽出し、そのうえで、抽出した要因それぞれにつき、既存の母子コホートにおける具体的な追跡方法についてまとめた（表 1～2）。

追跡率向上を図るための主な要点は以下

のとおりである。

１．ベースライン調査

１-1.　リクルートの方法

１-2.　同意を得る内容

１-3.　調査の運営

１-4.　苦情やアクシデント対応

１-5.　データ入力の工夫

２．追跡調査

２-1.　追跡調査のタイミング

２-2.　追跡調査の運営

２-3.　郵送による質問調査票以外の情報

３．追跡率向上のための工夫

３-1.　参加率の想定

３-2.　ニューズレター

３-3.　督促の重要性

３-4.　研究事務局の体制

３-5.　対象者のモチベーション

３-6.　後援名義取得

（２）本研究班の研究分担者が関与した母子コホート研究デザインの整理・分析

対象人数は 425 名から 910,885 名まで幅が見られた。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 歳まで幅が見られた。組織外連携が確立しているものは 2 つのコホート研究にとどまった（表 1～13）。

D．考察

（１）追跡率向上のための手法整理

海外の文献において、追跡率向上の要因として重視されているのは、

１．参加者の動機づけ

２．参加しやすさ

３．運営事務局のマネジメント

であり[1-3]、参考として、オランダの「The Generation R Study[4]」および「Lifelines Cohort Study[5]」、英国の「Avon Longitudinal Study of Parents and Children（ALSPAC）[6]」において方法論が確立されている。本研究でも日本の文化（里帰り分娩等）地域性、疫学研究における社会的リソース（教育機関との連携、保健所や医師会、大学病院等との協力、研究チームの人員、研究資金、親子のためのピアグループの場等）を俯瞰的に考慮しながら、実行可能性のある追跡率向上のための要因を抽出した。

今後の課題としては、追跡不可能例、消息不明例の取り扱いがある。解決策の一つとして、調査参加者の死亡（死因）・転居等に関するフォローアップには、本人や受療中の医療機関・主治医から情報を得ることができる体制を作ることが挙げられる。電話・郵便など通常の方法で連絡がとれなくなった調査参加者に対しては、住民票または住民基本台帳、戸籍、人口動態統計、死亡小票、保険診療情報、カルテ情報の閲覧・照会、乳幼児健診データ、介護保険情報、地域がん登録やその他の疾患登録も利用して可能な範囲で調査を継続することも検討する。調査参加者が死亡した場合には調査の打ち切りとして取り扱い、以降のフォローアップ調査を行わず、調査参加者との連絡がいかなる方法によってもとれなくなった場合には調査からの脱落として調査を打ち切る。しかし、連絡が取れなくなった不明脱落例に関しては、辞めたい理由がリスクファクターやアウトカムに関連していないかどうかよく調べる必要がある。

消息不明のケースを減らすためにどうすればよいのか、住民基本台帳の利用や、地域保健所で行われる健康診断結果の利活用についても今後さらなる検討が必要である。

（２）本研究班の研究分担者が関与した母子コホート研究デザインの整理・分析

日本における母子コホートには、大学や学会団体が主な研究母体であり、主に疾患の要因分析を目的としているものが多い。研究規模に応じて研究の質と対象とすべき疾患が決まってくるが、大規模出生前コホート研究のみではなく、数百例～千例程度までを対象とする出生前コホート研究には、精緻な曝露とアウトカムの測定ができる一という長所もある。今後は、国全体で研究結果を統合できるように、研究計画の段階から調査項目やタイミングを公開し、できるだけ共通のプロトコルを用い、調査票、生体試料、及び追跡調査の各情報について、他施設のコホートとのデータ統合を見据えながら、精度管理方法を検討しておく必要がある。それが、少ないマンパワーでも大きな成果を得られる研究に繋がると思われる。その点を見据えて参加者に同意を頂き、施設の倫理審査委員会等でも俯瞰的で長期的な視点の元に承認を受け、調査を進めていく必要がある。

今回調査した調査項目については、欧州における母子コホート研究の一覧表であるBirthcohort.net を参照した。その理由として、欧州では、Birth Cohort Study が盛んで、古くから大小様々な Birth Cohort Study が行われてきたことが挙げられる。米国では 2014 年に終了した National Children's Study 以外には大規模なコホート研究がなされていなかったが、欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、1 万人から 10 万人単位のコホート研究でも長期間の追跡調査を継続することが比較的容易であった。また、この Birthcohorts.net に登録されている Birth Cohort Study では、欧州を中心に 67 の Birth Cohort Study が登録され、登録開始年月日、登録終了年月日、参加人数のみならず、質問紙調査票及び登録データ、生体試料の種類と採取時期、さらには曝露要因、アウトカムが一覧表で示され、全体像を把握するのに便利である。しかし、本研究の限界としてヨーロッパの調査結果を中心とした結果になる可能性を否定できない。今後は、世界のほかの地域での調査結果と比較検証することも必要である。

E．結論

今回は国内外の母子コホートにおける追跡率向上のための取り組みをまとめた、日本で初めてのワーキンググループによる課題抽出及び検討の機会を作ることが出来た。母子コホートの研究方法論に関し解決すべき課題が明らかになり、今後の日本の母子コホートを成功させるために重要な知見が得られたと思われる。また、このワーキンググループが研究者同士の有益な情報交換の場となり、既存の母子疫学研究にとって相乗効果が得られたことも特筆すべきことである。

国内で実施されている先行研究の工夫は、疾患の診断や病状進行の評価に繋がるような調査内容とタイミングを組み合わせることにある。我が国において、今後母子コホート研究を設計する際には今回の分析から見えてきた知見を活かし、さらに良い研究成果を生むために複数の研究を統合させていくなど、新たなアプローチの可能性が示唆された。

F．謝辞

管理栄養士　島村眞弓氏のご協力に感謝します。

＜参考文献＞

1) Tsuchiya KJ, et al.: Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 1(3), 158–173, 2010

2) European Birth Cohorts. http://www.birthcohorts.net/

3) 土屋　賢治．コホート研究から発達障害を理解する．最新医学. 68(9):2068-79,2013

4) Jaddoe VW et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012.Eur J Epidemiol.　27(9):739-56, 2012

5) de Jong K, et al. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. Occup Environ Med.　71(2):88-96, 2014

6) Abigail Fraser et al. Cohort Profile: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. Int. J. Epidemiol. 42 (1):97-110, 2013

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1. 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

H．　知的財産権の出願・登録状況

なし

表１　追跡率向上のための工夫：抜粋（研究フィールドが地域ベースの場合）

出生前コホート研究の追跡率向上のための手法＜地域ベース＞

追跡率向上のためのポイントを表の形で整理した。
第三章本文と併せて参照して頂きたい。

◎…必須手法
$ … 比較的費用・労力が少ない手法
$$… 多少費用・労力が必要な手法
$$$…かなり費用・労力がかかる手法
◇…参考情報

１．リクルート時の注意点

項目		手法、例、注意点
インフォームド・コンセント	◎	・インフォームド・コンセントを得る際には、研究目的と方法、参加することによる利益（ない場合も）・不利益（手間も含む）等について十分に説明する。調査票の書き方、追跡調査の方法と時期、記入漏れ発覚時には事務局からの問合せがあること、転居があった場合の連絡依頼等説明する。
		・そのうえで、自分の意志で前向きに調査に参加していただける方をリクルートする。
研究参加率の設定	◎	・備考：研究参加率（実際の研究参加者／研究対象候補者）について、エコチルでは、50%を想定していた。これとは対照的に、5～10%程度を想定することで研究全体の内容と意義を十分に理解し、積極的に調査にご協力いただける方に限り調査参加者とすることで、コンプライアンスの高い研究対象者集団を設定でき、高い追跡率の維持が期待される。
連絡方法	◎	・リクルートの時に、連絡先と連絡可能な曜日及び時間を確認する。これはあくまで、リクルート時の調査説明やベースライン調査の記入漏れ等確認作業のために行うものである。対象者においては、出産後、いずれかの段階で職業に復帰するなど、妊娠中とは異なる生活環境となるため、追跡調査においては、適宜、対象者と接触を図りながら電話で問い合わせができる連絡先と連絡可能な曜日及び時間を確認する必要がある。

表２　追跡率向上のための工夫：抜粋（研究フィールドが地域ベースの場合）

出生前コホート研究の追跡率向上のための手法＜病院ベース＞

追跡率向上のためのポイントを表の形で整理した。
第三章本文と併せて参照して頂きたい。

◎…必須手法
$ … 比較的費用・労力が少ない手法
$$… 多少費用・労力が必要な手法
$$$…かなり費用・労力がかかる手法
◇…参考情報

１．出生前コホート研究継続のための体制
１-A.組織

項目		手法、例、注意点
研究母体	◎	・研究事務局（研究者、事務員）の設置と研究責任者の明示
関連する組織や個人との連携	◎	・自組織他部門（他診療科など）、地域・関連組織との連携（行政-特に母子保健担当部署、医師会、他の医療機関、教育委員会、保育園など）
	◇	1. 母子保健行政担当者は通常保健師であり、地域の母子保健システムの維持・管理から直接サービスの提供に至る多様な業務を担っている。出生前コホート研究の運営によって保健師業務に支障をきたすことのないよう、母子保健行政担当者にはコホートのあらましや運営方針について説明し了解を得ておくことが必要である。 2. 調査地域の事情に合わせ医師会への事前挨拶を行う。医師会産婦人科医会、小児科医会、事務局などに早めに連絡をとり、了解を得なければならない範囲を把握することが重要。
	◇	・関係自治体や関係県医師会（産婦人科医会）の後援を受けると研究への信頼度が高まる。
	◎	・行政/他組織との連携に際しては、連携組織に対するサポート体制（評価方法や事務処理に関する方法の統一、参加者に対する関わり方の意思統一、リスクマネジメントなど）を築く。医療機関で行うコホートでは、外来主治医や外来スタッフが調査の意義を認め、調査に協力的であることが重要。
	$$$	アセスメントセンター（面接および評価を行う専用室）設置し、参加者に来所してもらう方式も考慮に値する。

＊追跡率向上のための手法については、当該研究班成果物「これから始まる出生前コホート研究」第三章　コホート研究は追跡率が命　p 52~70 を参照されたい。

表 3. 研究分担者が関与した出生前コホート研究の概要

	聖隷浜松	日産婦DB	OMCHS	KOMCHS
名称	聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター・産科の周産期データベース	日本産科婦人科学会周産期登録データベース	大阪母子保健研究 Osaka Maternal and Child Health Study	九州・沖縄母子保健研究 Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study
対象人数	1997年～2012年に出生した N=24,908（母児ペア）	N=910,885(2001-2012年)	2001年11月～2003年3月まで ベースライン調査に1,002名妊婦参加	2007年4月～2008年3月まで ベースライン調査に1,757名妊婦参加
追跡期間	初診～出生まで その後の追跡はなし	各事例　初診時～産褥1か月	生まれた子が4歳半まで	2014年11月現在6歳時追跡調査及び7歳時追跡調査実施中
研究母体	聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター・産科、岡山大学大学院環境生命科学研究科	日本産科婦人科学会（DB利用は学会員からの使用申請による）	研究責任者：三宅吉博	研究責任者：三宅吉博 2014年9月まで福岡大学医学部公衆衛生学 2014年10月以降愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学
他部門連携	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	なし	大阪市立大学医学部公衆衛生学	琉球大学大学院観光科学研究科ヘルスツーリズム研究センター
組織外連携	なし	なし	なし	なし

	浜松	成育	エコチル	国立栄養研
名称	浜松母と子の出生コホート（HBC Study）	成育母子コホート研究（Children and mother's cohort study; CHAMS)	子どもの健康と環境に関する全国調査(Japan Environment and Children's Study)	妊婦さまへの食生活指導に関する研究
対象人数	N=1,258名（児）、 N=1,138組（両親） Start: 2007年11月，End: 2011年3月	N=2,014 Start: 2010年12月, End:2013年3月31日	N=103,106(妊婦) Start:2011年1月	N=457、 Start: 2012年7月, End: 2014年4月
追跡期間	8年(予定)	18歳まで，その後延長予定	生まれた子が13歳になるまで	妊娠16~20週から産後1カ月まで
研究母体	浜松医科大学子どものこころの発達研究センター	国立成育医療研究センター内分泌代謝科	環境省	国立健康・栄養研究所・東京医科歯科大学
他部門連携	浜松医科大学医学附属病院、精神医学講座、産婦人科学講座、小児科学講座	国立成育医療研究センター神経科、リハビリテーション科、産科、新生児科、アレルギー科、母性内科、研究所	北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学、日本赤十字北海道看護大学、東北大学、福島県立医科大学、千葉大学、横浜市立大学、山梨大学、信州大学、富山大学、名古屋市立大学、京都大学、同志社大学、大阪大学、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫医科大学、鳥取大学、高知大学、産業医科大学、九州大学、熊本大学、宮崎大学、琉球大学	玉川病院産婦人科
組織外連携	行政機関として、浜松市保健所、浜松市子ども家庭部、浜松市精神保健福祉センター、その他地域の医療機関、療育機関など。研究機関として、大阪大学、福井大学、国立成育医療研究センターなど	（東京医科歯科大学）	各地域の行政機関、分娩医療機関	なし

表 4. 研究分担者が関与した出生前コホート研究の調査内容（質問票または出生届けデータ及び生体試料）と実施のタイミングに関する分類と整理

抜粋）

子ども

1．分娩時アウトカム

分娩時アウトカム	聖隷浜松	日産婦DB	OMOHS	KOMOHS	浜松	成育	エコチル	国立衛研
出生体重	○	○	○	○	○	○	○	○
出生身長	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠週数	○	○	○	○	○	○	○	○
アプガースコア	○	○		○	○	○	○	○
先天異常	○	○		○		○	○	○
死産（>=22週）		○			○	○	○	○
性別	○	○	○	○	○	○	○	○

＊調査内容（質問票または出生届けデータ及び生体試料）と実施のタイミングに関しては、当該研究班成果物「これから始まる出生前コホート研究」第四章８．研究分担者が関与した出生前コホート研究の調査内容と実施のタイミング（質問票または出生届けデータ及び生体試料） p 78~84 参照されたい。

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

新規疫学研究における追跡方法の検討

研究分担者　　土屋　賢治（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター）

研究要旨

今日ニーズが高まっている出生コホート研究を新規に設営するにあたり、長期追跡中の脱落を減らすための手法を整備しておくことはきわめて重要である。そこで、先行研究および浜松母と子の出生コホート研究におけるそれらの手法について検討したのち、浜松母と子の出生コホート（N=1042）における脱落率、および脱落の背景を検討した。その結果、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。すなわち、同出生コホートにおける脱落を減らす手法が有効であったことが示唆された。一方、脱落は低SES（Socio-economic status）の参加者に多く、また脱落のほとんどが出生後半年以内に生じていた。以上より、新規出生コホート研究を運営し、脱落率を低く抑えるにあたっては、浜松母と子の出生コホートを含む先行出生コホートの手法を踏襲することが望まれるほか、低SESで早期に「脱落」しやすい一群の参加者への支援・サポーティブな関わりを考慮する必要性が示唆された。

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の影響が考えられるが、それ以外にも国民健康・栄養調査等の経時的分析等から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の影響も考えられる[1,2]。

このような現状から、いわゆる前向き研究、とくに出生コホート研究の必要性がクローズアップされている。しかし、我が国には長期の追跡を行う出生コホート研究プロジェクトはかぞえるほどしかない。その最大の理由は、手法のむずかしさ、とりわけサンプリングの方法と長期にわたる脱落の少ない追跡手法の確立のむずかしさにあると考えられる。

長期追跡中の脱落を減らすことは、出生コホート研究から得られる結果の正しさを担保する上でもきわめて重要である。とくに、曝露因子と予後因子いずれにも関連のある一群が脱落する missing not at random の場合、生じるバイアスは無視できず[3]、疫学的手法から推定されるエフェクトサイズが大幅に小さくなってしまうことが知られている[4]。翻って、脱落を減らせる、根拠のある手法を広めることができれば、出生コホート研究を始めるハードルを少しでも下げることができるはずである。

分担研究者は、2007 年に運営を開始した浜松母と子の出生コホートに関わってきた実績がある。その実績と同出生コホートのデータを生かして、以下の目標をもって分担研究に取り組んだ。

(1)　浜松母と子の出生コホート研究における「脱落」を防ぐ工夫とその根拠を提示する。

(2)　浜松母と子の出生コホート研究における「脱落率」および「脱落」の背景を示す。

(3)　(1)(2)の結果をうけて、新しい出生コホート研究の運営にあたって考慮すべき、「脱落」を防ぐための指針について検討する。

B．方法

（1）対象

浜松医科大学医学部附属病院産婦人科（静岡県浜松市東区）および加藤産婦人科（静岡県浜松市浜北区）の 2 病院を 2007 年 11 月 19 日以降に妊婦検診を目的に受診し、2011 年 11 月 30 日までに分娩を終え、かつ研究への参加の同意が得られた全妊婦のうち、里帰り分娩のため当院への再訪が期待できない 106 名の妊婦を除外した 1042 名とその児を解析対象者とした（なお、双胎や期間中の複数回の分娩については、児の登録は一方だけとし、先行して生まれた児のみを対象とした）。

（2）同意の取得と情報の管理

本研究の意義や内容について、口頭および文書にて説明し、十分理解できる知能を有する 18 歳以上の妊婦を対象とした。プライバシーの保護に留意し、得られたデータや被験者情報についてはすべて情報コードにて取り扱い、個人を特定できる情報を消去した上で統計処理を行った。研究内容および方法については、浜松医科大学倫理委員会の承認（医 20-82, 22-29, 24-67, 24-237, 25-143, 25-283, E14-062）を得ている。

（3）測定

出産を前にした 1042 名の妊婦である被検者に対して、分担研究者および協力者による面接を行うとともに、同数の新生児が登録された（周産期死亡の 2 名を含む）。また、周産期の情報を診療記録から抽出するとともに、出産後 1~24 カ月までの追跡（直接面接による繰り返し評価）を行った。

(イ)妊婦への面接　以下の項目について調査用紙を作成し、一定の手順で面接し情報を聴取した。

(a)妊娠既往歴と今回の妊娠歴（妊娠中の喫煙、飲酒、服薬歴）、育児歴

(b)教育歴と職業歴、居住地

(ロ)診療記録　分娩日時、在胎週数、胎位、帝王切開の有無、新生児身体計測値を抽出した。

(ハ)産後抑うつ　産後 2，4，8 週に Edinburgh Postnatal Depression Scale の自己記入を依頼し、返却された回答票を採点した。このうち、一度でも産後抑うつの存在（すなわち、EPDS の合計点が 9 点以上）が認められるか否かについての判定を行った。

（4）解析

すべてのデータを電子化、匿名化ののち、解析を行った。解析に Stata SE 12.1 (Stata corp, College Station, TX) を用いた。

(イ)データのあらましおよび脱落率：24 ヶ月齢までの追跡状況を記述統計によって解析した。

(ロ) 脱落者および 24 カ月までの追跡継

続者を比較し、脱落を予測する危険因子を抽出した。

C．結果

（1）「脱落」を防ぐための工夫：その根拠と浜松母と子の出生コホートにおける展開

英国で行われ、世界でももっともアクティブな発信を続けている Avon Longitudinal Study of Parents and Children（ALSPAC）の手法[5,6]、および英国で行われたさまざまな出生コホート、成人コホート、社会調査の追跡方法を網羅的に検討した Lynn の報告[7]をもとに以下の追跡指針をまとめた[8]。

①参加者の動機づけ　大きく分けて、謝礼による動機づけ、内的な動機づけを考慮した。我々のコホート研究では、追跡期間中の評価面接 1 回につき、2000 円の図書券を支給している。評価面接は 1～1.5 時間を要し、また本学に来ることを求められるため、負担は小さくない。多くの参加母子は自家用車で来学するが、中には地方都市の不便な公共交通機関を利用することもある。2000 円はそのような負担を考慮しても十分な金額である可能性がある。実際に、20 分あたり 5 米ドルが謝礼による動機づけから捕捉率を高めるための分岐点であるといわれている（Lisa Croen 博士、私信）。

内的な動機づけとしては、エントリー時の研究の主旨の徹底した説明がある。また、研究に参加することで社会に貢献できることをアピールすることも重要であると考え、この点をエントリー時に加え、その後のニューズレター配布時に繰り返して伝えた。我々のコホート研究がメディアで取り上げられることによって、この動機づけはさらに高まると考えられる。それをさらに高めるのはフィードバックであり、わが国でもすくすくコホートでその重要性が議論されたという（小枝達也博士、私信）。評価面接後に結果を詳細に解説した手紙に写真をつけて送るようにしているが、これは参加者に非常に好評である。また、発達や小児医学に精通した専門家を配置し、専門的な相談に乗れる体制を維持している。なお、今後、参加する児の年齢が上がるとともに、児自身の内的動機づけが重要となってくる。幼児期では、帰り際のおやつ、検査者との楽しい時間を過ごすこと、楽しいおもちゃがあることで十分であるが、学童期になると検査者が検査者然としているばかりでなく、希望に満ちた態度を一貫させる、フィードバックを親子共に分かる言葉で説明し納得させることに努めた。

②参加しやすさの確保　浜松母と子の出生コホートは、すべての評価を Face-to-face で行う（このこと自体を参加者の内的な動機づけとするよう努めている）。自宅訪問はスタッフ側の負担も大きいが、参加者の移動の負担を減らせるため、2013 年 7 月に次のようなアンケートを行った。「これからも発達検査を受けるに当たり、どの方法を希望しますか？(1)自宅近くの公民館などで、グループで発達検査をやってほしい。(2)今まで通り浜松医科大学で、個人面談方式でやってほしい。」98%が選択肢（2）を選んだ。このことは、Face-to-face による評価面接のよさが参加者の動機づけを高めており、参加しやすさの優先順位は相対的に低いことを示唆している。

③スタッフの動機づけ　評価面接を繰り返してデータを収集する作業、評価面接に

来学してもらうための予約取りの作業などは、比較的単純かつ繰り返しの要素が大きい。それを嫌って退職したスタッフがいたことは否定できない。そこで、2013 年以降は、各スタッフの動機づけに関する話し合いや面談を頻繁にもつこととした。

（２）浜松母と子の出生コホート研究における「脱落率」および「脱落」の背景

1042 組の母子を 2 年間追跡したところ、うち 84 名が脱落した。脱落率は 8.1%であった。表 1 にその内訳を示す。

表 1　浜松母と子の出生コホートにおける 2 年間の追跡継続状況

2 年間の脱落なし	958 組（92%）
脱落あり	84 組（8%）
その内訳	
継続拒否	37 組（4%）
明確な意思表明のない脱落	27 組（3%）
対象児死亡	2 組（0%）
母死亡	3 組（0%）
転居	15 組（1%）

次に、2 年間の追跡が不能となった 84 名の脱落のタイミングを示した（表 2）。

表 2　2 年間の追跡が途切れたタイミング

（児の月齢）	追跡不能であった母子 N=84 組
0～1 か月	31
1～4 か月	26
4～6 か月	13
6～10 か月	13
10～18 か月	0
18～24 か月	1

次に、2 年間の追跡継続が可能であった「脱落なし群」および何らかの事情で追跡不能となった「脱落群」の属性を比較した。表 3 にそれを示す。

表 3　2 年間の追跡継続が可能であった「脱落なし群」と追跡不能となった「脱落群」の属性の比較

	脱落なし群 N=958 組	脱落群 N=84 組
児の性別（女児）	474 (49%)	46 (55%)
分娩の既往（初産）	522 (54%)	47 (56%)
世帯年収（平均：万円）	617 (SD 278)	541 (SD 345)
母教育年数	13.8 (SD 2.0)	13.5 (SD 2.9)
父教育年数	14.2 (SD 2.7)	13.6 (SD 3.2)
居住地（浜松市外）	210 (22%)	47 (56%)
出生時体重（平均：g）	2951 (SD 426)	2916 (SD 418)
出生時在胎週数（平均：週）	39.0 (SD 1.5)	38.9 (SD 2.0)
産後 2 ケ月までに抑うつあり	135 (14%)	10 (12%)
産後 1 か月の運動機能（Mullen Scales of Early Leaning）における粗大運動得点（平均：点）	2.78 (SD 0.54) [N=794]	2.80 (SD 0.47) [N=44]

最後に、「産後 1 か月の運動機能」を除くすべての要因が「2 年間の脱落」にもたらす効果を検証するため、Multiple logistic regression 解析を行った（表 4）。

表 4　浜松母と子の出生コホートにおける2年間の脱落に影響を与える要因

	Odds ratio (95%CI)
児の性別	
（女児）	1.45 (0.89 – 2.35)
（男児）	1
分娩の既往	
（初産）	0.92 (0.57 – 1.51)
（経産）	1
世帯年収	
（400 万円未満）	3.28 (1.36 – 7.92)
（400-499 万円）	2.44 (0.99 – 6.06)
（500-599 万円）	2.20 (0.86 – 5.60)
（600-749 万円）	2.52 (0.99 – 6.42)
（750 万円以上）	1
母教育年数	
（12 年未満）	2.49 (0.96 – 6.43)
（12-15 年）	0.81 (0.42 – 1.55)
（16 年以上）	1
父教育年数	
（12 年未満）	2.49 (0.96 – 6.43)
（12-15 年）	0.81 (0.42 – 1.55)
（16 年以上）	1
居住地	
（浜松市外）	5.10 (3.14 – 8.28)
（浜松市内）	1
出生時体重	
（2500g 未満）	0.73 (0.31 – 1.72)
（2500g 以上）	1
出生時在胎週数	
（37 週未満）	2.10 (0.78 – 5.67)
（37 週以上）	1
産後 2 ケ月までの抑うつ（あり）	0.79 (0.38 – 1.63)
（なし）	1

D．考察

（1）浜松母と子の出生コホートにおける追跡率向上の「工夫」と「脱落」との関連

浜松母と子の出生コホートから得られた結果(2)は以下のようにまとめられる。

① 浜松母と子の出生コホートにおける 2 年間の脱落率は 8%である。

② 2年間の継続が不能であった「脱落群」のうち 8 割以上が出生後 6 か月後の脱落であり、そのうちの半数以上が生後間もなくの脱落であった。

③ 脱落に寄与する要因として以下のものが統計学的に有意もしくはトレンドレベルの関連が認められた。児側の要因として、早産、母（父）側の要因として、低年収、低教育歴、遠隔地居住。

世界の著名な出生コホート研究（たとえば、住民の転居の多いブラジルの Pelotas Cohort I であっても 13%／2 年[9]）も、脱落率を低く抑える「工夫」がなされているが、浜松母と子の出生コホートも同水準あるいはそれより低い 8%という水準にとどまっていることからも、異なる文化圏である我が国であっても先行研究における脱落率を抑える「工夫」を踏襲する価値があることを強く支持している。

一方、今回の結果から得られた新たな知見は、2 年間の「脱落」のうち大多数が早期（出生後 6 ケ月まで）に生じているという点である。このことは、先行研究が支持した「工夫」の効果が表れるのは出生後 6 カ月以上たってからであることを示唆している。

また、8%という低い脱落率であっても「脱落」が発達というアウトカム因子および原家庭の低 SES (Socio-economic status) の影響を受けている。これは先行研究と一致している[10]。このことから、さまざまな工夫をしても missing not at random の影響を完全に排除することは不可能であることを示唆している。

以上より、先行研究の「工夫」を踏襲する必要性とともに、出生後 6 カ月以内の脱

落の防止、および低 SES 群への特別な配慮の必要性が浮上した。

（２）新しい出生コホート研究の運営にあたって考慮すべき「脱落」を防ぐための指針について

まず指針に含めるべき内容は、先行するさまざまな取り組みを踏襲したものであることはすでに述べた。具体的には、「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」といったコンセプトにまとめられており、その詳細は Golding らの ALSPAC における「工夫」を概説したレビューに詳しい[5,6]。一方、ALSPAC のような大規模な研究チームを組織できない新規コホート研究チームでは、これらの「工夫」に加えて、小さなチームであることを利するような取り組みも有用であると考えられる。たとえば、Lynn らによれば、参加者に触れるスタッフの顔ぶれが変わらないようにすると、参加者が安心し、脱落を防ぎやすいという[7]。そうであるがゆえに、小さな研究チームのメンバーの入れ替えが頻繁に生じないよう、スタッフの動機づけを日頃から高めておくことも、「工夫」すべき内容に加えてよいのではないかと考えられる。

さて、先行研究にも指摘されているように、低 SES の参加者は、研究への任意参加の意義が伝わりにくいという[6]。この一群の参加者が「脱落」しやすいという事実を踏まえて、大きく分けて 2 つのアプローチが提示されている。第一は、低 SES の参加者の「脱落」は避けられないと考え、解析手法において工夫をすることも可能であるという主張である[9]。第二は、いかに低 SES の参加者が「脱落」しやすくとも全力を挙げてそれを避ける努力をすべきであるという主張である[3,4]。残念ながら後者の主張を反映した明確な手法は提示されていないが、今回の結果はこの手法の不足を補うものであるかもしれない。なぜなら、もし＜低 SES＞と＜6 ケ月以内の早期の脱落＞という属性がオーバーラップしていると仮定してよいならば、6 ケ月以内の脱落を防ぐ特段の「工夫」が「脱落」を防ぐ一助となるかもしれないからである。そして、この仮定は、浜松母と子の出生コホートにおける「脱落」群においてあてはまっていると考えられる根拠が示されている。

ここに、低 SES の家庭に生じやすい「育児困難感」や「母の抑うつ」、「健康度の減損」を、生後 6 ケ月間とくに重点的にサポートしながら追跡を行うという新たな「工夫」の可能性が浮上する。あるいは、出生コホート運営チームごとの「工夫」を講ずるのではなく、行政サービスとタイアップしながらサポートを行うという「工夫」も考えられる。この点で参考になるのは、行政サービスの役割の一部を担うほどの役割をもった出生コホートの存在である。（Southampton Women’s Survey など）。行政丸抱えとなった出生コホート研究の手法をそのまま取り入れる価値があるのか否か、今回のデータでは判断はできない。しかし、行政と一体となってサービス提供とデータ収集を行うことが、参加者にとって大きな安心感をもたらし、結果的に「脱落」を低く抑えることにつながる可能性は大きい。

以上より、新しい出生コホート研究の運営にあたっては、先行する出生コホートのさまざまな「工夫」、浜松母と子の出生コホ

ートの「工夫」を踏襲することが望まれるほか、低 SES で早期に「脱落」しやすい一群の参加者への支援・サポーティブな関わりを念頭に置いた「工夫」の必要性が示唆された。

E．結論

新しい出生コホート研究の運営を開始するにあたり、2 年間の脱落率を 10%未満に抑えることのできるさまざまな手法、あるいは「工夫」があることが示された。この脱落率をさらに下げるための「工夫」についても議論を深めることができた。

＜参考文献＞

1. Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H (2005) Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. J Obstet Gynaecol Res 31: 314-322.
2. Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N (2006) Maternal weight gain ranges for optimal fetal growth in Japanese women. Int J Gynaecol Obstet 92: 272-278.
3. Johnson ES (1990) Bias on withdrawing lost subjects from the analysis at the time of loss, in cohort mortality studies, and in follow-up methods. J Occup Med 32: 250-254.
4. Kristman V, Manno M, Cote P (2004) Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? Eur J Epidemiol 19: 751-760.
5. Golding J, Pembrey M, Jones R (2001) ALSPAC--the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. Paediatr Perinat Epidemiol 15: 74-87.
6. Golding J, Birmingham K (2009) Enrollment and response rates in a longitudinal birth cohort. Paediatr Perinat Epidemiol 23 Suppl 1: 73-85.
7. Lynn P (2009) Methodology of Longitudinal Surveys. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
8. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, Miyachi T, Itoh H, et al. (2010) Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). Journal of Developmental Origins of Health and Disease 1: 158-173.
9. Victora CG, Barros FC (2006) Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. Int J Epidemiol 35: 237-242.
10. Howe LD, Tilling K, Galobardes B, Lawlor DA (2013) Loss to follow-up in cohort studies: bias in estimates of socioeconomic inequalities. Epidemiology 24: 1-9.

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1. Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC)

Study Team. Comparison between placental gene expression of 11ß-hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age. Journal of Obstetric and Gynaecology Research 40:465-72, 2014.

2. Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kameno Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. Molecular Autism 4:6, 2013.
3. Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders. International Journal of Social Psychiatry 59: 757-764, 2013.
4. Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasch K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 47(3): 250-258, 2013.
5. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry 70:49-58, 2013.
6. Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. Acta Psychiatr Scand 128: 45-53, 2013.
7. Kameno Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. Molecular Autism 4:19, 2013.
8. Asano R, Tsuchiya KJ, Takei N, Harada T, Kugizaki Y, Nakahara R, Nakayasu C, Okumura A, Suzuki Y, Takagai S, Mori N. Broader autism phenotype as a risk factor for postpartum depression: Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. Research in Autism Spectrum Disorders 8 (12):1672-1678, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

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

研究分担者　　堀川　玲子（国立成育医療研究センター　内分泌代謝科）

研究要旨

生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。このメカニズムを明らかにする目的で、国立成育医療研究センターでは平成 22 年より妊婦とその児を対象として 27 ヶ月間のリクルートを行い、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）,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(成育母子コホート研究: Children and Mothers' cohort Study (CHAMS))を開始した。本研究では、CHAMS における効率的調査方法の確立を目的とし、その検討を行った。

本研究初年度の時点で、CHAMS の月間参加同意取得率は前年度に比し平均 100.3%となり、事務局におけるリクルート技術の進歩が認められた。1300 名が出産し、児の健診・母児質問紙調査を実施、出生時コホート継続参加の二次同意取得率は 70%であったが、1 歳健診時の追跡率は 92%と高率であった。　SGA 出生と母体要因の関連解析、妊婦及び臍帯血中 25OHD の低値等をまとめ、報告した。

2-3 年度は、CHAMS を進める上で重要な追跡率向上に資する因子を解析した。CHAMS では最終的にセンター内全出産の 54.5%の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究の再同意率は 87.6%と、研究開始年度よりも向上した。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。コホート研究の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、参加者のコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献を実感してもらえるようなフィードバックを行うことで、モチベーションを高め維持することが、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

A．研究目的

生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている[1,2]。胎児要因、ゲノム要因、養育環境要因の小児期早期から若年成人にいたる時期における神経発達代謝予後に及ぼす影響を検証する目的で、国

立成育医療研究センターでは、平成22年より妊婦とその児を対象として 27 ヶ月間のリクルートを行い、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）,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(成育母子コホート研究:CHAMS)を開始した。本研究では、CHAMSにおける効率的調査方法の確立を目的とし、リクルート率･追跡率を調査し、リクルート率の向上と追跡率維持の要因を解析・検討した。

B．方法

国立成育医療研究センターにおいて、妊婦を対象として、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等)、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実施し、リクルート率、追跡率とそれに及ぼす要因を解析した。

【対象】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約1600例）に対し、平成22年度12月より平成25年3月まで､27ヶ月間にコホート研究への参加同意取得を行った。妊娠期の調査を第一期とし、分娩に至った例では、分娩後の入院期間中に6 歳までの第二期コホートの参加同意を再取得した。平成25年11月までに全例出産が完了し、平成26年11月までに全例1歳に達した。

【方法】

以下の調査を施行した。調査時の参加者数を調べ、コホート参加のリクルートと継続の要因について解析し対策を検討した。

調査辞退の連絡のあった参加者には、特にその理由を口頭または e-メールにて調査した。

【コホート調査項目】

【調査項目】

児の追跡調査・・・出生時、生後 1，3，6，9 ヶ月、1，2，3 歳時に実施。随時、ケースコホート研究で出生体重群間比較及びネステッド・ケースコントロール研究で出生体重以外の要因を探索する。

成長代謝追跡調査：

身体所見、質問紙調査（栄養)、唾液中ステロイド･IGF-I、血中総蛋白、アルブミン、ヨード､25VD､葉酸､アミノ酸分析、脂質、アディポサイトカイン測定(臍帯血，1，3歳時)

神経生理学的調査（抽出調査）：

神経学的診察、睡眠覚醒リズムおよびその構造、locomotion・共同注意発達過程

運動・認知発達調査（抽出調査）：

運動機能評価：粗大運動能力、KIDS乳幼児発達スケール、基本動作能力

認知機能評価：PCやタッチパネル機による評価

精神発達調査（抽出調査）：

親子関係および子どもの行動調査

親子関係の観察による子どものアタッチメント行動の評価（1，2，3歳時）

愛着チェックリスト（1，2，3歳時）

M-CHAT（自閉症）(2歳時)、CBCL（子どもの行動）(3 歳時)、PARS（自閉症）（3歳時）

アレルギー調査：

アレルギー疾患質問紙調査

アレルギー感作の有無（血中抗原特異的IgE抗体価測定）(1，3歳時)

早産ゲノム調査：

早産・低出生体重児のゲノム要因調査のためのDNAバンク(臍帯血よりDNA抽出)・胎盤バンクを作成。

母の追跡調査

妊娠中の状態、妊娠結果、1，3年後の

計測と母・その母親の健康状態質問紙調査。抑うつや不安についてメンタルヘルス質問紙調査。

父の追跡調査

妊娠中及び出産後 3 年で質問紙調査を実施。児との愛着形成を調査。

（倫理面への配慮）

本研究は、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。

遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。

C．結果

1. 初年度の状況

1-1. 母子の代謝因子、成長との関連検討のためのデータベース作成

対象の母体年齢は平均 35.8 歳（24～46 歳）、児の在胎週数は中央値 39 週 0 日（23 週 6 日～41 週 5 日）、出生体重の中央値は 2964g（596～4332g）、出生身長の中央値 49cm（31～56cm）、児の男女比はほぼ 1：1 であった。

成育母子コホート参加者台帳より A 群（SGA 児）158 名、B 群（コントロール）464 名を抽出し解析対象とした。使用した変数は、妊娠期体重増加量、非妊娠時 BMI、喫煙、予定帝王切開、緊急帝王切開、GDM、PIH、在胎週数 37 週未満、性別、胎盤重量、臍帯付着である（表１）。これらについて、ロジスティック回帰分析を行った。有意差がみられる変数は両モデルにおいて同じであり、それぞれのオッズ比は、妊娠期体重増加量 1.11（95%CI 1.02-1.20）、非妊娠時 BMI1.23（95%CI 1.08-1.39）、予定帝王切開 0.30（95%CI 0.17-0.55）、PIH0.03（95%CI 0.00-0.18）であった。

表１　各変数の基本的統計

	SGA 群 n=158		ｺﾝﾄﾛｰﾙ群 n=464	
	n	%	n	%
喫煙	157	100	464	100
なし	151	96.2	464	100
あり	6	3.8	0	0
予定帝王切開	158	100	464	100
なし	108	68.4	396	85.3
あり	50	31.6	68	14.7
緊急帝王切開	158	100	464	100
なし	110	69.6	433	93.3
あり	48	30.4	31	6.7
GDM	158	100	464	100
なし	150	94.9	451	97.2
あり	8	5.1	13	2.8
PIH	158	100	464	100
なし	141	89.2	461	99.4
あり	17	10.8	3	0.6
在胎週数	158	100	464	100
37 週未満	86	54.4	0	0
37 週以上	72	45.6	464	100
性別	156	100	463	100
男児	73	46.8	248	53.6
女児	83	53.2	215	46.4
臍帯付着	157	100	457	100
中 / 側	124	79.0	420	91.9
辺縁 / 卵膜	33	21.0	37	8.1

1-2. 妊娠母体と臍帯血ビタミン D

近年骨外作用が注目されているビタミン D について、494 組の母子を対象として妊娠母体および臍帯血中ビタミン D を測定し、代謝指標との関連を検討した。

妊娠中期母体血の 25OHD 中央値は 18.9 mg/ml（8.3～39.8）で、そのうち 20 mg/dl 未満の症例が 275 例と半数以上を占めていた（図１）。また、臍帯血の 25OHD 中央値は全体で 11.8 mg/ml（3.5～35.3）、満期産

では低値を示し、母体血と臍帯血の 25OHD は、正の相関を認めた（r=0.41、p＜0.001）。

２．成育母子コホート参加者

2010 年 12 月より 2013 年 3 月 31 日までに 4217 名のリクルートを行った。2011 年 2 月まではパイロット期間で、リクルートの修正を行い、2011 年 3 月から本格的にリクルートを行った。上記 4217 名中 2401 名から同意を得、その後早期の同意撤回があり最終的に 2298 名からコホート参加の文書同意を得た（参加同意率 56.9%、最終 54.5%）。このリクルート率は、初年度からほぼ一定の割合であった。全例が出産し、出産後のコホート研究への参加再同意を 2014 名の母から得た（再同意率 87.6%）。児は双胎を含め、2018 名を追跡調査することとなった(表２)。

対象を早産・低出生体重児群（A 群）、ペアドコントロール群（B 群）、ハイリスク妊娠群（基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等：C 群）、それ以外の正常コントロール群（D 群）に分類した。A 群 15.07%、うち C 群にも相当する AC 群 5.05%、C 群 33.5%であった。(図２)

３．参加者の推移（2014 年 12 月現在）（表 2）

胎盤、臍帯血は夜間休日出産時に 55 例から回収できなかった以外は全例採取できた。9 ヶ月までが現在固定されているデータで、1 歳時の調査は中間データである。出生後（出産後）追跡率は、児は 2018 名を分母に、母は 2014 名を分母にそれぞれ計算した。3、6、9、12 ヶ月健診は 69.7%、73.0%、68.8%、67.9%が受診した。健診は原則として毎月 2 回土曜日に行っているが、振り替え希望者には平日の健診を行った。また、一般受診が必要な対象では、受診日に併せてコホート健診を行った。

質問紙返却は健診受診時を原則とした。健診不参加の場合、郵送での受付を行った 1 歳時の回収率は 70%弱であった。

現在さらに追跡率を上げるよう呼びかけている。

４．出生後コホート・健診不参加理由と対策

不参加理由

1） 出生後コホート不参加者の不参加理由

- 児の健康状態不良
- 転居（里帰り出産）
- 他の研究との競合
- 妊娠中の質問紙調査が煩雑だった
- 母の職場復帰のため時間が無い

2） 健診不参加理由

- 天候：雨、風、雪など
- 仕事、所用
- 健康状態（風邪など）、兄弟姉妹の健康状態など

参加率向上のための対策

1. 健診日（土曜日）の平日への振り替え
2. 質問紙回収のためのアラートメール、郵便発送、電話連絡
3. コホート参加者へのサービス
- 健診結果にコメントを付け返却
- 健診参加時シール、タオルを配布
- 子および母にバースデーカード送付

4. 啓発活動
- ニューズレター送付（年 2 回）
- 公開市民講座開講　コホート参加者優先参加

2014 年「コホート研究から見える子どもの発達」小枝達也（鳥取大学）

2013 年「放射線と甲状腺機能−福島からの報告」宮川めぐみ（虎の門病院）

D．考察

コホート研究を遂行する上で、参加人数の確保と追跡率の向上はその研究の成否を握っているとも言える。リサーチクエスチョンから統計学的解析をするために必要な

対象者数を計算し、追跡率を考慮してはじめのリクルート人数を確保する必要がある。

成育母子コホート研究では、1年間の追跡率を80%と想定した時に、6年後の追跡率26%を最低の追跡率とし、解析に必要な人数を各研究項目で計算してリクルート目標を設定した。現在、リクルート目標人数は達成している。一歳での追跡率は、里帰り分娩が予想以上にあったため、健診参加率が67.9%と低下したが、質問紙調査の協力は75%であり、生後3ヶ月の健診からの脱落は非常に少ない。この追跡率を 85%/年で維持していくことが出来ればすべての研究計画遂行に必要な人数を確保できることになる。

コホート研究の参加中止理由で最も多かったのは転居・母の職場復帰であり、約半数以上を占めた。その他に多かった理由として、質問紙の煩雑さを挙げるものが多く、約3割の中止理由として挙げられていた。本研究では、心理状態を把握するための質問枝が多数あり、特に3際における父母に対する愛着形成の質問は虐待に関する質問を含み、質問内容の特性から気分が不快になるという訴えのあるものもあった。研究上やむを得ないものではあるが、妊娠・乳児の子育てといった精神的に不安定になりやすい時期の質問については、対象の心理状態を配慮したものに限った方が追跡率は向上すると考えられた。

母と子の健康に関するフィードバックは必須であり、それを期待しての参加者が多かった。また、市民公開講座は参加希望者が多く、参加者に対するサービスとしても健康/育児に関する啓発活動としても有意義であると考えられた。

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ることが最も重要で、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。

ハイリスク妊娠や合併症妊娠の母体、疾患や先天異常を有する児の追跡調査には、特に配慮が必要である。我々のコホート研究では、これらの対象が中核となっているので、特に高い追跡率を目標としている。

さらに、長期の追跡体制の確立、研究財源の確保は今後の重要課題である。

E．結論

早産・SGA児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。

施設内の出生前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の再同意率は87.6%であり、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。コホート研究の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。

F．健康危機情報

なし

(文献)
(1) Life course health care and preemptive approach to non-communicable diseases.

Imura H. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2013; 89(10):462-73.

(2) Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Hanson MA, Gluckman PD.

Physiol Rev. 2014; 94(4):1027-76.

G．研究発表

【原著論文・総説】

1. 山本晶子，西垣五月，水野裕介，宮下健悟，野田雅裕，内木康博，堀川玲子　ビタミンD欠乏症12例の検討　ホルモンと臨床59　特集小児内分泌学の進歩2011 291-294,2012

2. 島田由紀子，堀川玲子，有阪治　胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討　ホルモンと臨床58　特集小児内分泌学の進歩2010 1107-1110,2012

3. **Horikawa R**. [Endocrine disease: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis; 5. Gonad: clinical approach to disorder of sex development (DSD)]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 101(4):965-74.: 2012 Japanese

4. Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, **Horikawa R**. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. 59(9):771-80. :2012

5. Kawai M, Kusuda S, Cho K, **Horikawa R**, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. Pediatr Int. 54(2):177-81: 2012

6. 堀川玲子　小児思春期発症摂食障害の現状と予後　最新医学 67(9):2032-2039(2012)

7. 堀川玲子：　やせに関連する疾患　鑑別すべき疾患　小児科学レクチャー　介入すべきポイントがわかる小児の肥満とやせQ&A　(杉原茂孝編集)　総合医学社 (2012.9　pp.1039-1047)

8. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One. 2013;8(3):e60105.

9. 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.

10. 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 Feb 11. [Epub ahead of print]

11. 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 trancarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. Liver Transpl. 2014; 20(3): 391-393

12. 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

13. 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

14. 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

15. Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatse Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. Clin Pediatr Endocrinol. 2014; 23(2): 53-58

16. 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 清野佳紀, 小川憲久, 清見文明, Anne-Marie kappelgaard. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与における⊿身長SDS及び⊿IGF-I SDSの相関関係　ホルモンと臨床　2013;　60(12):　小児内分泌学の進歩2013　1011-1014

17. 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

18. Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinnno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardernburg syndrome due to a sox10 mutation. Endocrine. 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]

19. 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 copu number analysis and systematic mutataion screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2014; 102(4): 1130-1136

20. 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]

21. 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.

22. 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.

23. 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

24. 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）

25. 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）

【学会発表】

1. 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後　内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，荒田尚子，堀川玲子　第86回日本内分泌学会学術総会（仙台，2013年4月26日）

2. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)

3. Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.20)

4. Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)

5. 1歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から　高橋千恵，服部淳，内田登，山本晶子，内木康博，堀川玲子　第47回日本小児内分泌学会学術集会（東京，2013年10月10日）

6. 日本人SGA性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響　堀川玲子，田中敏章，横谷進，小川憲久，清見文明，Kappelgaard Anne-Marie　第47回日本小児内分泌学会学術集会（東京，2013年10月11日）

7. 本邦乳児におけるビタミンDの充足状況とその影響　山本晶子，服部淳，高橋千恵，内田登，内木康博，堀川玲子　第47回日本小児内分泌学会学術集会（東京，2013年10月11日）

8. SGA性低身長症の成長ホルモン治療　堀川玲子　第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）

9. 幼児期代謝指標と母体因子との関連　西垣五月，野田雅裕，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀川玲子　第85回日本内分泌学会学術総会(名古屋、2012年4月19日)

10. 血中IGF-Iと各種因子との相関　宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，野田雅裕，内木康博，堀川玲子　第85回日本内分泌学会学術総会（名古屋、2012年4月19日）

11. エコチル調査と小児内分泌・代謝疾患　堀川玲子　第115回日本小児科学会学術集会（福岡、2012年4月21日）

12. 成育コホートによる母体と5歳児の代謝マーカーとの相関の検討　内木康博，野田雅裕，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，荒田尚子，堀川玲子　第115回日本小児科学会学術集会（福岡、2012年4月21日）

13. 小児期から成人期を通して使用可能なInsulin-like growth factor-I(IGF-I)の基準値の設定　磯島豪，島津章，横谷進，田中敏章，立花克彦，勝又規行，堀川玲子　第46回日本小児内分泌学会(大阪，2012年9月27日)

14. 周産期母体因子と出生児代謝指標の関連　西垣五月，水野裕介，山本晶子，宮下健悟，内木康博，荒田尚子，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，2012年9月29日）

15. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与におけるΔ身長SDSとΔIGF-I　SDSの相関　堀川玲子，田中敏章，横谷進，清野佳紀，小川憲久，清見文明，Anne-Marie Kappelgaard 第46回日本小児内分泌学会(大阪,2012年9月29日)

16. 本邦妊婦のビタミンD充足状況と胎児発育の前方視的検討　山本晶子，西垣五月，水野裕介，宮下健悟，内木康博，堀川玲子 第46回日本小児内分泌学会（大阪，

2012 年 9 月 29 日）

17. 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の 6 歳時の予後　内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，伊藤裕司，中村知夫，荒田尚子，堀川玲子 第 46 回日本小児内分泌学会（大阪，2012 年 9 月 29 日）

18. 健常児と低出生体重児における臍帯血および 1 歳児血中 IGF-I と成長　堀川玲子，水野裕介，西垣五月，宮下健悟，山本晶子，内木康博，荒田尚子，渡邊典芳，伊藤裕司 第 46 回日本小児内分泌学会（大阪，2012 年 9 月 29 日）

19. Association of fetal IGF-I, leptin, and adiponectin with fetal and early postnatal growth in NCCHD cohort study. Miyashita K, Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto A, Naiki Y, Horikawa R., 52th ESPE meeting (Leipzig, Germany, Set 20, 2012)

H.　知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

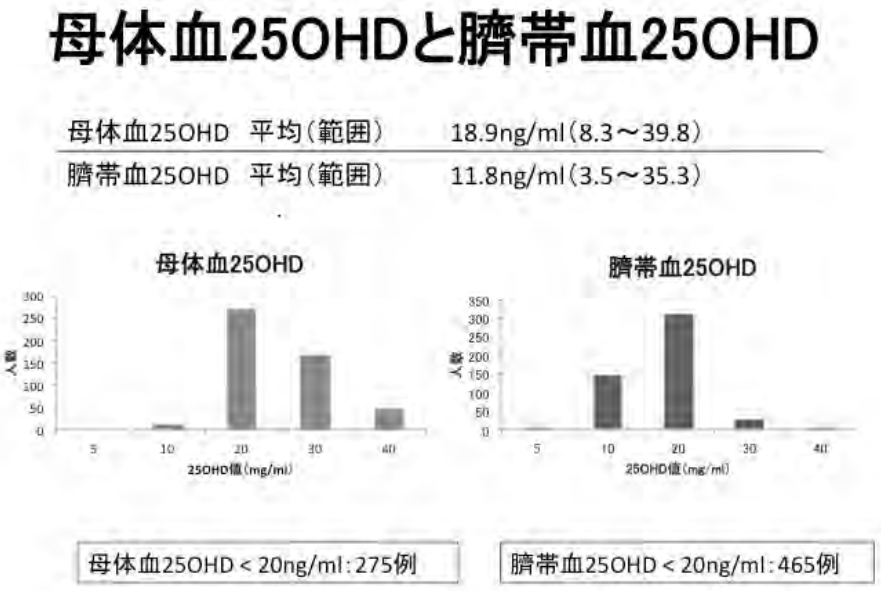
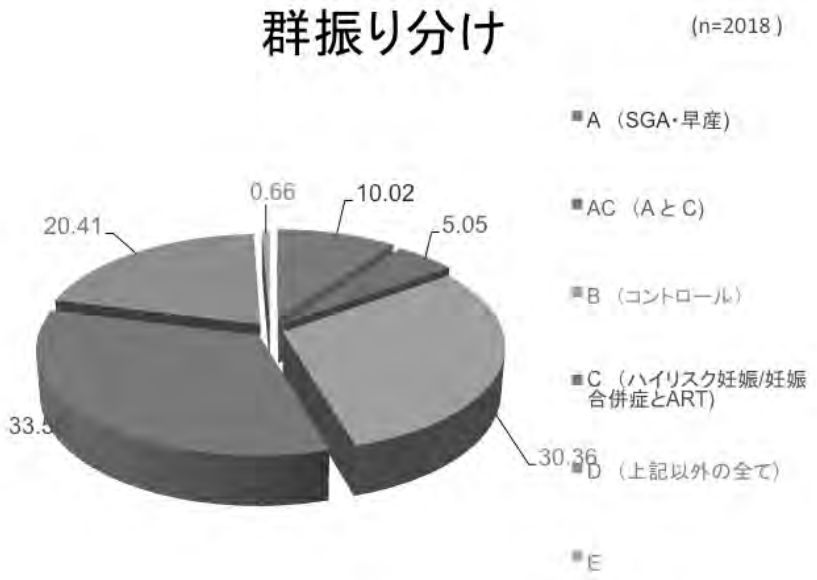


表２

参加者　2010年12月リクルート開始
2013年3月リクルート終了（リクルート期間27ヶ月）:
第1期同意　2298(初期同意2401)/4217人
同意取得率　54.5%
2013年11月全例出産終了
第2期同意　2018人/2298人　再同意取得率87.6%
2015年12月全例1歳健診終了

同意者	人数	同意取得率・追跡回収率
母中期質問用紙回収	2401	54.5%
出産	2018(2014)/2298	87.6%
子ども1か月質問用紙回収	1706	84.5
母1か月質問用紙回収	1703	84.6
子ども3か月質問用紙回収	1492	73.9
子ども6か月質問用紙回収	1399	69.3
母6か月質問用紙回収	1396	69.3
子ども9ヶ月質問紙回収	1321	65.5
子ども1歳質問紙回収	1368	67.8
母1歳質問紙回収	1371	68.1
父1再質問し回収	1229	61.0

図２



平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発

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）
土屋　賢治（浜松医科大学子どものこころ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）
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）
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）
NAY CHI HTUN （独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養教育研究部）
田中　景子（愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学）
佐藤　憲子（東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学）

研究要旨

本研究は、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。データベースの解説および全文は、本研究班で作成した「これから始める出生前コホート研究」の中に収載し、冊子および PDF ファイルとしてインターネット上で公表した。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

A．研究目的

本研究班の主目的の一つは、妊娠期からの母子保健の課題を明らかにし、さらに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・追跡に至るまでの効率的な手法を開発し、将来の大規模コホート研究や、質の高い小規模研究のための基礎を確立することである。妊娠期からの母子を対象としたコホート研究は比較的数が少なく、曝露情報収集のための調査票に関するノウハウが十分に蓄積されていない。そこで、本研究では、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。

B．方法

1．元となる質問票データ

米国ノースカロライナ州の RTI (Research Triangle Institute) international では、1958 年より、多大学・多施設共同で科学的な研究を推進するためのさまざまなアプローチをしており、その一つとして、上手な調査票の用い方についての教育的成果をねらい、取得するデータ項目の選定をし、臨床データを研究に資するものに持ち上げるような項目決めのための PhenX というサイトがある[1)]。

PhenX に掲載されている"PhenX toolkit"には、21 分野について質問票およびその出典となる疫学研究論文等が収載されている。これらの質問項目は、出生前から乳幼児の分野だけでなく、小児・成人から高齢者まで多岐に渡っており、また、調査対象の世代別の分類ではなく、がん、循環器疾患、身体活動、飲酒・喫煙など、領域別の分類となっている。そのため、これらの中には、出生前コホート研究で調査することが望ましいと考えられる事項と、全く関係ないであろう事項が混在しており、出生前コホート研究で用いられる領域別に分類し直す必要がある。そこで、本研究では、この PhenX を参考に、出生前コホート研究の調査項目の内容について以下のように議論した上で、出生前コホート研究に必要な質問票の選定を行った。尚、本研究では PhenX Steering Committee に連絡を取り、日本語訳と公開について許可を得た。

まず、世界各国（主に欧州）の出生前コホート研究に関する情報を要約しているインターネット上の Birthcohorts.net というプラットフォーム[2)]の 59 研究のデータを用いて、研究目的（仮説）に応じて、どの時期に、どの方法で、何を調査しているかを整理した[3)]。その結果から、妊娠・授乳期、乳幼児期のそれぞれで、子ども、母親、父親に対して調査する事項は、①カルテ等から得られる「既存情報」、②多くの出生前コホート研究で調査することが想定される一般的事項である「コア項目」、③研究仮説によって異なる「追加項目」に分類され、また、①～③それぞれがエクスポージャー（曝露要因）とアウトカム（健康状態等）に分類されると考えられた。

2．調査対象別の重要度分類

次に PhenX Toolkit の質問票の内容を、調査対象者別（乳幼児、小中学生、母、父）のそれぞれについて、コア項目、追加項目、および既存情報（コア項目、追加項目いずれにもなり得る）に分類した。作業手順は以下の通りである。

（1）PhenX Toolkit の 21 分野について、各研究分担者が自身の専門に近い分野を担

当して、乳幼児、小中学生、母親、父親のそれぞれについて、コア項目（◎コア質問）、追加項目（○仮説があれば聞く質問、△非常に特殊な仮説があれば聞く質問）、不要項目（×不要質問）に仮に分類した（図１：対象）。

（２）研究分担者・研究協力者が３～４名で議論しながらその仮分類を確認し、必要に応じて修正した。

（３）不要項目以外を翻訳した。

３．日本文化の考慮、日本語版の紹介等

翻訳過程で、日本では用いられない、あるいは日本の制度や習慣等に合わせて追加・修正すべき事項や用語等を確認した。追加にあたっては出生前コホート研究に取り組んでいる研究分担者のこれまでの調査事項を参考にした。

また、PhenX Toolkit に掲載されていないものでも当該分野でよく用いられる日本語版質問票について、訳者、特徴等の情報を整理し追加した。（本研究班で追加した日本語版質問票には名称の横に「★研究班追加★」と表記した。）（図１：①）

４．出生前コホート研究で用いられる領域別分類

各質問票の内容を分類するために、表１の領域別分類（Birthcohorts.net 等[2, 3]の分類を参考）を示した。また、どの調査項目を組み合わせるとどのようなアウトカムを評価できるのかの分類も研究班にて議論を行ったうえで示した（図１：曝露、アウトカム）。

５．質問票データベース活用にあたっての留意点

出生前コホート研究で PhenX 質問票データベースを活用するにあたり、留意すべき事項について、質問票の使い方、原文の参照法、使用のメリットとデメリット、設問を修正する場合の注意点などを整理した。

６．データベース活用の例示

出生前コホート研究の計画プロセスの中での質問票使用例を示した。

C．結果

表２に示したように、２１分野の計１９６項目（うち本研究班独自追加３１項目）について、質問票データベースが完成した。これらは本研究班で作成した「これから始める出生前コホート研究」（総括研究報告書参照）の「第五章　出生前コホート研究に有用な質問票データベース」に収載し、また電子データでもインターネット上に公開して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)

D．考察

本研究で参考にした Birthcohorts.net および PhenX toolkit の元となった研究には、日本の疫学研究がほとんど含まれていない。Birthcohorts.net は、米国での母子コホート研究の数が比較的少ないこともあって欧州中心であり、また、PhenX toolkit の出典は基本的に英語で公表された資料である。そのため、日本独特の生活習慣や保健医療制度、単位等に馴染まない項目や、不足している事項もあり、研究分担者がコホート研究で用いている調査内容などを考慮して独自に追加する必要があった。特に、食習慣や精神医学・心理社会的分野では独自追加項目が多い。

また、疫学調査は様々な仮説に基づいて行われるものであるから、本研究で作成した質問票データベースを活用しつつも、仮説特異的な質問票を開発することももちろん必要である。しかし、本研究で作成した標準的な質問票をデータベース化しておく

ことで、調査票開発を省力化できるだけでなく、将来、異なるコホート研究を統合した分析が可能になる可能性がある。

一方で、PhenX は出生前コホート研究に特化した質問票ではなく、広く使われている標準的質問票であるため、妊婦に使用する際は妊娠中の質問票ということを考えて使用する必要がある。例えば、喫煙や飲酒に関する質問では、妊娠前の状況や妊娠によってやめたかを調べる質問を追加する必要があるだろう。質問票の中の項目はセットで使われるべきなのか、単独で使用してもいいのか、熟考しておくべきである。また、研究者が本データベースを使用するにあたっては、原文を確認のうえ、研究目的、対象に合わせ、設問の接頭語を適宜修正することを推奨する。例えば、「妊娠する前」を、「今回の妊娠前」「直近の妊娠前」等と修正するなどである。

E．結論

PhenX toolkit を参考に、日本の文化等を考慮して独自項目を追加しつつ、出生前コホート研究で有用な質問票を、乳幼児、小中学生、母、父のそれぞれについて整理し、質問票データベースとして完成・公表した。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

＜参考文献＞

1) RTI international. PhenX toolkit. https://www.phenxtoolkit.org/
2) Birthcohorts.net. http://www.birthcohorts.net/
3) 田中平三．疫学入門演習―原理と方法（第３版）．南山堂，1998
4) 平成 24 年度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)「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」・分担研究報告書「母子コホート研究手法のデータベース開発」，2013 年 3 月

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

なし

H．　知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1.質問票データベース掲載例

注意欠如/多動症（ADHD） - 大人

【15_003】CAADID　日本語版：成人用 ADHD 診断尺度、18 歳以上　★研究班追加★ ←①

曝露	Ⅰ. 宿主要因 3. 精神的特徴	アウトカム	Ⅰ. 発育･成長 2. 精神的な発育	インタビュー 自記式	○
				検査手技	

対 象	乳幼児：×	小中学生：×	母：△	父：△

←②

名称	CAADID　日本語版
正式名称	Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview For DSM-Ⅳ
種類・特徴	キース・コナーズ博士による、成人に見られるADHD関連の症状を評価する目的で作成された検査。成人の ADHD を診断する際には、現在の症状だけでなく、子どもの頃に ADHD の症状があったかどうか確認する必要があるため、CAADID では成人期と小児期の両方における症状によって ADHD を診断できるように構成されている。[平成 26 年 12 月 1 日現在有料] ←④
著者	Jeff Epstein, Diane E. Johnson, C. Keith Conners
訳者	中村和彦 監修 染木史緒・大西将史 監訳
出版元	株式会社金子書房 http://www.kanekoshobo.co.jp/
所要時間	回答／確認・採点 パートⅠ（生活歴）・パートⅡ（診断基準） 各 60 分～90 分
対象	18 歳以上
採点方法	面接により評価する。

←③

番号の説明

①	本研究班で追加した日本語版質問票には名称の横に**★研究班追加★**と表記した。
②	PhenX Toolkit に掲載されていないものでも当該分野でよく用いられる日本語版質問票について、訳者、特徴等の情報を整理し追加した。
③	PhenX Toolkit に掲載されていない本研究班で追加した内容について、識別し易くするために、両サイドにオレンジのラインを入れた。
④	平成 26 年 12 月 1 日現在有料の質問票について**[平成 26 年 12 月 1 日現在有料]**と表記した。

表１．出生前コホート研究で用いられる領域別分類

1.原因となるもの（曝露要因）

Ⅰ．その人の要因（宿主要因）

1. もともと持ち合わせている特徴：基本的特徴
   - A) 年齢、性
   - B) 人種、遺伝、家族歴
   - C) 既往歴、慢性疾患、合併症
   - D) 身体の状態
   - E) 人生における時期、ライフイベント
2. 身体の特徴：栄養状態（痩せ、低蛋白など）、形態学的特性（身長、体重、肥満度、筋力等）
3. 精神的な特徴：性質、性格、知的能力など
4. 免疫的な特徴：液性免疫、細胞免疫、ワクチン接種歴など

（表１．続き）

Ⅱ．　周りの要因（環境要因）

1. 物理・化学的な特徴：温度、湿度、気流、紫外線、大気、薬剤摂取、電磁波など
2. 細菌などわれわれを取り巻く動植物
3. 社会や暮らしの環境：
   - A) 食生活、食習慣
   - B) 身体活動
   - C) 嗜好品
   - D) 人間関係、ストレスなど
   - E) 職業
   - F) 個人の要因：生活態度、宗教、結婚、性行動、文化的習慣、教育、収入、地域など
   - G) 社会的要因：開発・発展レベル、教育、保健医療、交通、産業、一次予防を受けられる制度など
   - H) 国家の要因：経済状況、戦争、自然災害、人口密度、居住密度、人口移動など

2.影響を受けた結果、起こってくること（アウトカム）

Ⅰ.　発育・成長

1. 身体の発育や成長
2. 精神的な発育

Ⅱ．　疾病

1. 先天異常
2. 分娩時の異常
3. がん
4. 循環器疾患
5. 糖代謝・内分泌
6. 消化器
7. 感染症
8. 神経疾患
9. 呼吸器
10. 腎臓・泌尿器
11. 精神疾患・心の状態
12. 生殖器
13. 眼科
14. 皮膚
15. 骨・筋肉疾患
16. 耳鼻咽喉科
17. 歯科・口腔外科
18. 免疫
19. 全般　　*＊ほとんどの曝露要因はアウトカムにもなりうる*

表２．「これから始める出生前コホート研究」およびPhenX Toolkitの質問票データベースの項目

これから始める出生前コホート研究 質問票データベース質問項目	項目数	うち独自追加	対応するPhenX Toolkit質問項目
【分野01】アルコール、たばこ、その他嗜好品	6	0	Alcohol, Tobacco and Other Substances
【分野02】身体測定	19	0	Anthropometries
【分野03】がん	7	0	Cancer
【分野04】循環器	4	0	Cardiovascular
【分野05】人口統計学データ	9	0	Demographics
【分野06】糖尿病	15	0	Diabetes
【分野07】環境因子	14	0	Environmental Exposures
【分野08】消化器	10	0	Gastrointestinal
【分野09】感染症・免疫	12	0	Infectious Diseases and Immunity
【分野10】神経疾患	7	2	Neurology
【分野11】栄養及び食品サプリメント	8	7	Nutrition and Dietary Supplements
【分野12】眼科	5	0	Ocular
【分野13】口腔衛生	13	0	Oral Health
【分野14】身体活動	3	0	Physical Activity and Physical Fitness
【分野15】精神医学	17	15	Psychiatric
【分野16】心理社会的	6	6	Psychosocial
【分野17】生殖医療	11	0	Reproductive Health
【分野18】呼吸器	4	0	Respiratory
【分野19】皮膚、骨、筋肉、関節	10	0	Skin, Bone, Muscle and Joint
【分野20】社会環境	10	0	Social Environments
【分野21】言語、聴力	6	1	Speech and hearing
計	196	31	

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

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

研究分担者　　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）
研究協力者　　佐藤　憲子（東京医科歯科大学難治疾患研究所　分子疫学）

研究要旨
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、平成27年からリクルート開始予定である。

A．研究目的

本研究班ワーキンググループで検討された、出生前コホート研究追跡率向上のための手法を適用しながら、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の計画を立案すること、および同母子コホート研究を開始することを目的とした。

B．方法

研究計画書を作成し、本研究班で内容について検討を行った。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「周産期における母児エピゲノムの体系的解析」の計画書の概要を以下に示す。

【研究目的】

胎児期および新生児期の環境要因が、その子の発育、発達さらには将来における成人病発症と関連が深いことが多くの疫学調査から報告され、DOHaD（Developmental Origin of Health and Disease）仮説として現在世界的に広く受け入れられている。また動物実験において母獣の低栄養が胎仔のエピゲノムに影響を及ぼすことが報告されており、これが DOHaD のメカニズムと深く関連している可能性が推測されている。しかしながらヒトにおいては、どの時期の、どの様な環境要因が、どの部位のエピゲノムに変化をもたらし、それが将来どの様な表現型に結びつくかについては明らかにされていない。

本研究は上記の背景を踏まえて、ヒトを対象として、１）妊娠中の母胎環境が胎児のエピゲノム（DNA メチル化状態）に与える影響、２）出生コホートのエピゲノムスクリーニングに有用なサンプリングのタイミングの検討を行うこと、３）胎児期のエピゲノム変化が乳幼児期の発育、発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。上記項目２）に関連して、出生直後の新生児環境が早期新生児のエピゲノムに与える影響や乳児期の環境因子が乳児のエピゲノムに与える影響も解析する。

【研究方法および手順】

被験者のリクルート：

東京医科歯科大学附属病院周産・女性診療科で妊娠分娩管理を予定している母親を対象に、本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業の趣旨および本研究の内容を十分に説明する。妊娠初期および後期採血の本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業の同意（2 回分）、分娩時臍帯血の本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業の代諾、本研究への参加の同意を取得する。年間約 120 例の参加を見込んでいる。

妊娠初期（妊娠 10－14 週）：

妊娠初期採血の際に本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業保管用の母体血①（研究用）を採取する。また「妊婦さんの生活に関するアンケート(参考資料 1)」「プレママ・ママのフードダイアリー(参考資料 2)」に従って食事内容を記載してもらい、匿名化の後、国立健康・栄養研究所にて解析する。妊娠初期に ACE(Adverse Childhood Experiences 逆境的小児期体験)、CES-D（The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale）、EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) 調査を実施し分析、解析終了後アンケート用紙と解析結果を回収し匿名のまま保管する。

妊娠後期（妊娠 34－36 週）：

後期採血の際に本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業保管用の母体血②（研究用）を採取する。また CES-D, EPDS 調査を再度実施し分析、解析終了後アンケート用紙と解析結果を回収し匿名のまま保管する。

分娩：

分娩は通常通りの管理を行い、臍帯切断、臍帯動脈血採取（通常臨床行為）の後、臍帯静脈から本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業保管用の臍帯血（研究用）を採取し、臍帯を胎盤から切断し凍結保存する。

生後 5 日目の新生児：

マススクリーニングのヒールカット採血を実施する際に同時に濾紙血（研究用）を採取する。

生後 1 か月後乳児健診：

生後 1 か月健診の臨床データを収集する。また、1 歳児健診、2 歳児健診は、自宅近くの小児科クリニックで実施されるため、身体測定値（身長、体重、頭囲）を記載して郵送していただくためのハガキを渡す。

母体産後健診：

CES-D, EPDS を調査する。看護学科にて解析終了後アンケート用紙と解析結果を回収し匿名のまま保管する。

NICU 卒業児：

当院フォローアップ外来を受診するため、生後 10 か月における健診および採血の際に、児の唾液を採取する（研究用）。

【解析予定内容】

1. 臍帯血及び臍帯のエピゲノム解析を行い、妊娠中の環境要因（母体年齢、不妊治療、母体基礎疾患およびそれに伴う薬物治療、母体栄養、受動能動喫煙、妊娠合併症、胎児発育、在胎週数、分娩方法などを含む周産期電子カルテから得られる診療情報や生活習慣、メンタルヘルス状態などの調査結果）と胎児エピゲノム状態との関連性を

明らかにする。

2. 妊娠初期および後期母体血のエピゲノムを比較検討し、妊娠経過に伴うエピゲノムの変化と、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症・リスク因子がエピゲノム状態に及ぼす影響を検討する。
3. 同一児個体の臍帯血、臍帯、生後5日目のマススクリーニングで採取される新生児濾紙血、および生後6~7か月ないし9~10か月健診時の唾液中に含まれるリンパ球のエピゲノム状態の相関レベルを明らかにする。マススクリーニング濾紙血や唾液、臍帯のサンプルのスクリーニングサンプルとしての有効性を検討する。
4. 胎児期（臍帯血、臍帯）のエピゲノム状態と生後1年および2年における乳児の発達、発育との関連性を、母子健康手帳記載項目を元に比較検討する。また早産低出生児のため生後当院NICUにて管理した児に関しては、生後10か月における児の血液検査データとも比較検討する。
5. 生後の環境とエピゲノムの詳細調査としては、当院NICUにて管理した児を対象に、生後1か月（可能であれば）および10か月頃の唾液中リンパ球のエピゲノム状態の変化と、乳児期生育環境（母乳保育期間、離乳食開始時期、喫煙の有無など）との関連性を予備的に検討する。

C．結果

母体環境因子として医学的合併症や栄養調査だけでなく、メンタルヘルスやストレス評価も加えるべきであると本研究班より助言が得られたため、ACE, CES-D, EPDSの調査票によるアンケートを付け加えた。またCES-DおよびEDPSに関しては、比較のために産前のデータも必要であるとの指摘を受け、妊娠初期、後期、産後の3回測定することとした。本研究は検体採取回数、情報取得回数が多いため、いかにして研究参加の同意率を高めるかが課題として挙げられた。また都会の大学病院の特性として、健常児の生後1か月以降の乳児健診が近隣のクリニックで実施されることが大多数のため、フォローアップ中の児の体格データの追跡率をいかにして向上するかも課題として挙げられた。これらを踏まえて作成した、研究目的および研究の流れについてのパンフレットを示す（図1～4）。

D．考察

本研究の特徴は、新生児のエピゲノム情報も加えた母子コホートを開始することである。しかしながら、検体採取回数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、さらに収集された血液検体の保存が、東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業（包括同意により検体収集事業）との共同研究となるため、医学部倫理審査委員会および難治疾患研究所倫理審査委員会で承認を得るのに長時間を要した。

また本研究班より、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が必要であると指摘されたためパンフレットを作成した。さらに追跡率向上のために、研究参加を継続することのメリットを強調することの重要性、また出産し退院後、大学病院との接触が途絶えると脱落者が増え

るとの指摘を受け、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計画とした。

E．結論

母子コホートを開始し、追跡率を向上するためには、適切な研究計画の立案と工夫が重要である。研究班から指摘を受けた事項を参考にしながら本研究を開始する予定である。

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

なし

H．　知的財産権の出願・登録状況

なし

図１．配布用パンフレット１（研究の意義・目的）

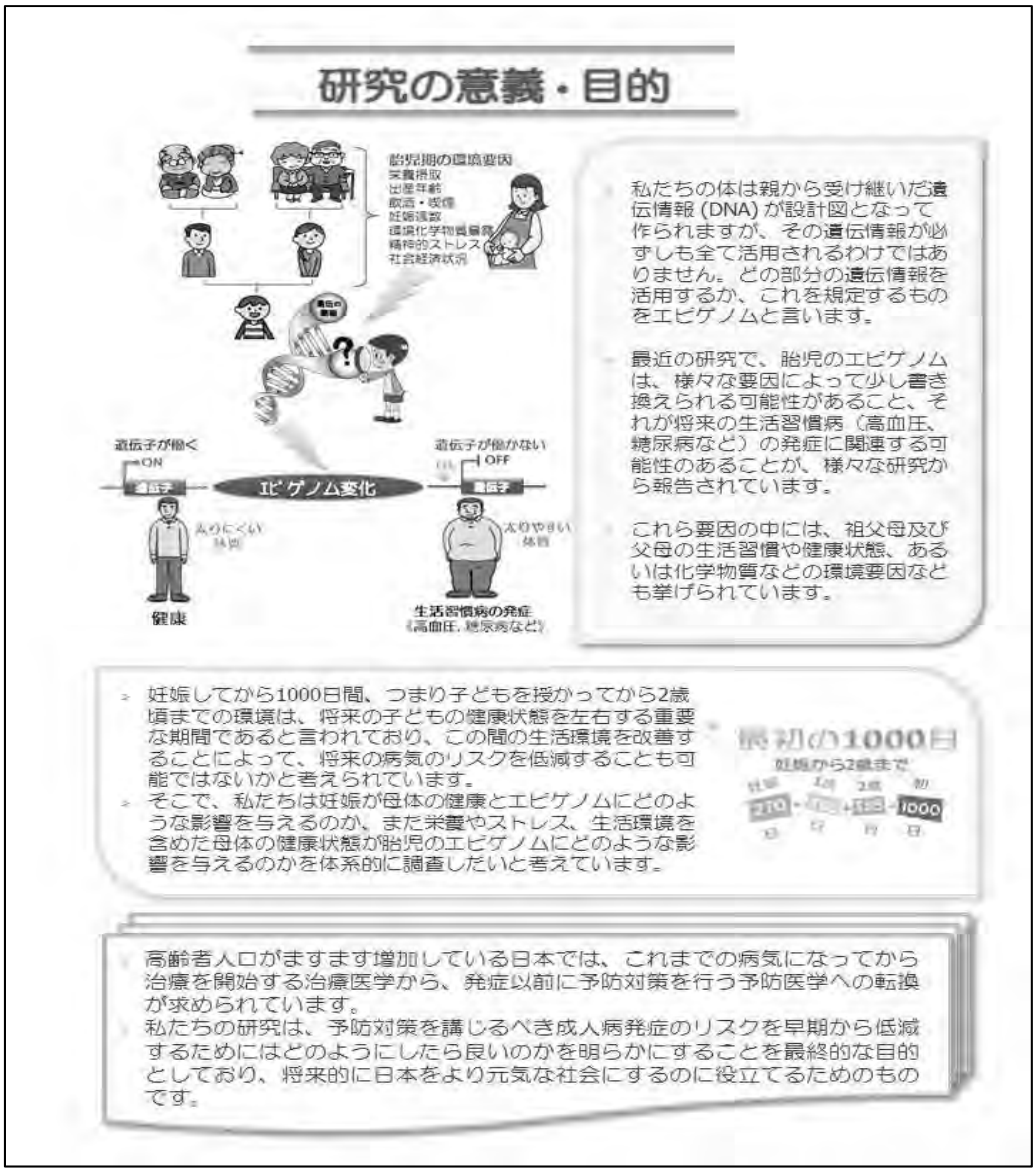


図２．配布用パンフレット２（研究の概要について）

研究の概要について

研究題名：　周産期における母児エピゲノムの体系的解析
概　　要：　妊娠中および産後の環境因子が、子どもの発育・発達・健康状態にどの様な影響を与えるか、また妊娠が女性の健康状態にどの様な影響を与えるかを、遺伝子解析を用いて調査する研究です。
承認番号：　第181番 医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会承認
承認番号：　第　　番 難治疾患研究所倫理審査委員会承認
研究期間：　倫理審査委員会承認後から平成31年3月31日
実施責任者：東京医科歯科大学　小児・周産期地域医療学　宮坂尚幸

先制医療とは

健康寿命を延ばすことは現在国民的課題です。そのため医療現場ではがんや生活習慣病など国民の健康を害する疾患に対して病気になってから治療を施すのみではなく、疾患をより早期の段階で発見ー健康から病気への移行期である未病状態を診断ーして、症状が出る前から医学的に介入するという先制医療の重要性が認識されています。

出典：井村裕夫編　日本の未来を拓く医療：治療医学から先制医療へ　診断と治療社(2012)より改編

図３．配布用パンフレット３（周産期における母児エピゲノムの体系的解析説明図①）

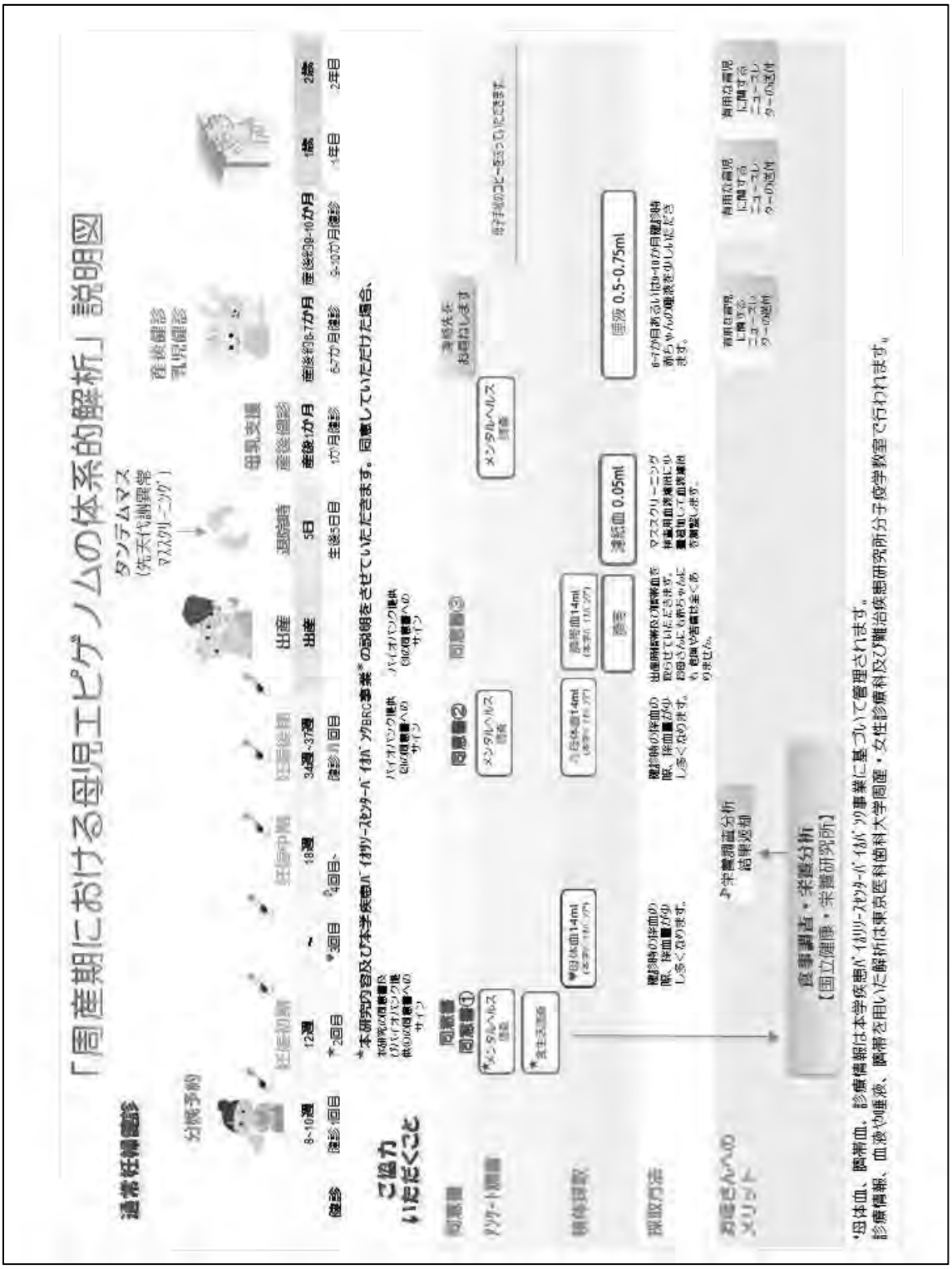
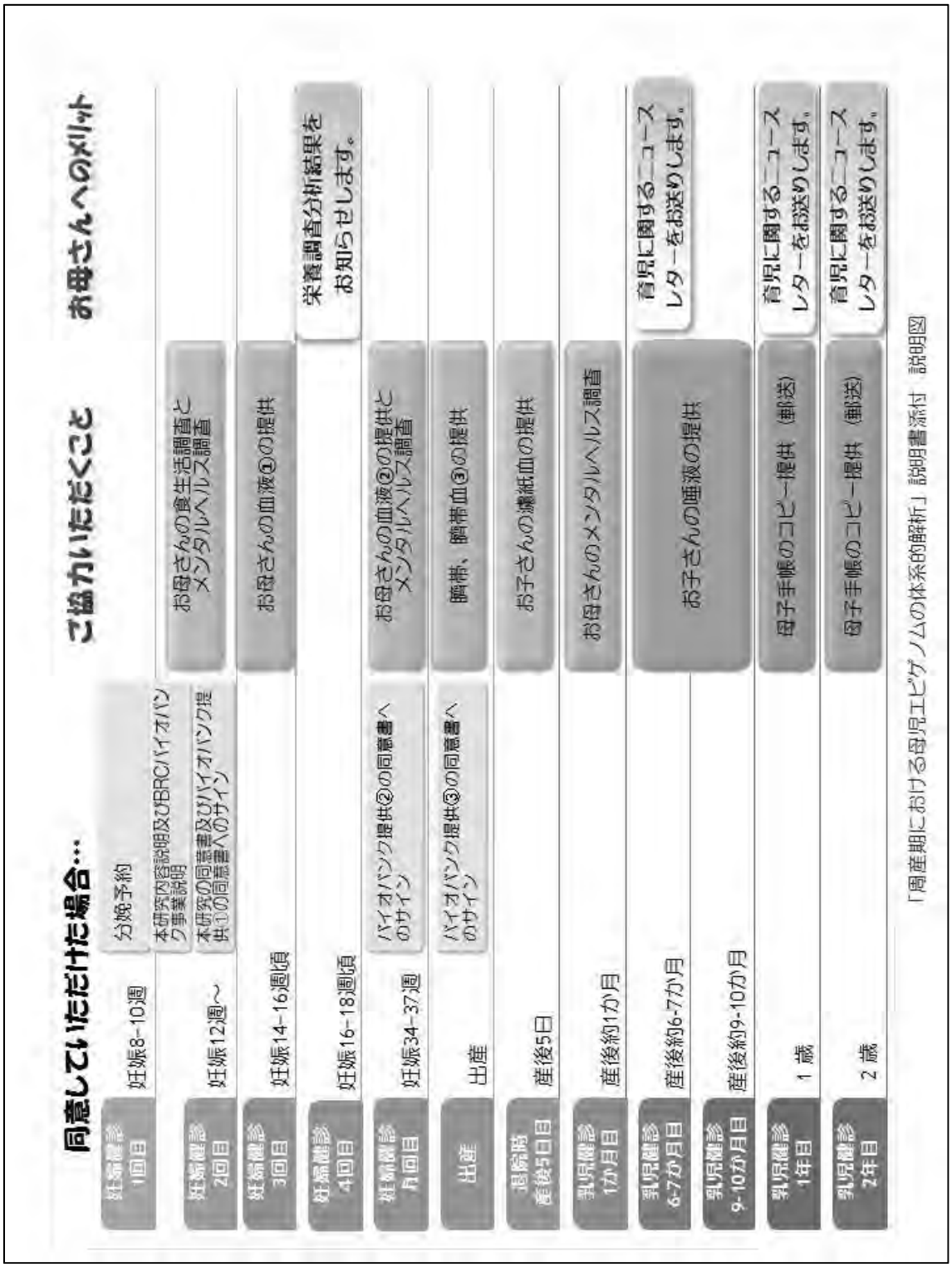


図４．配布用パンフレット４（周産期における母児エピゲノムの体系的解析説明図②）



参考資料１　妊婦さんの生活に関するアンケート

妊婦の食事と生活に関するアンケート

(記入日：平成　年　月　日)

■1. あなたとご家族についてお尋ねします。あてはまるものに○をつけ、ご記入ください。

あなたの就労状況	a. あり　1) 常勤　2) パートタイム　(週 _____ 日) b. なし
あなたの教育年数	義務教育終了を9年間として教育年数 _____ 年間 a. 高卒　b. 高専卒　c. 専門学校卒　d. 短大卒　e. 大卒 f. 大学院　g. その他 (_____)
同居されているご家族	あなたを含め同居されているご家族の人数_____名) 配偶者 (_____ 歳) お子様 (　歳　か月)　(　歳　か月)　(　歳　か月) 父方・母方　祖父 父方・母方　祖母 その他　(_____)
家族の年収	a. 300 万円未満　b. 300～400 万円未満　c. 400～500 万円未満 d. 500～600 万円未満　e. 600～800 万円未満　f. 800～1000 万円未満 g. 1000 万円以上

■2. あなたは現在、健やかな好調期を過ごしていますか。(ひとつに○)

a. とても健やか　b. まあ健やか　c. どちらともいえない　d. あまり健やかでない　e. 全く健やかでない

■3. あなたは現在、自分の食生活に満足していますか。(ひとつに○)

a. とても満足　b. まあ満足　c. どちらともいえない　d. あまり満足していない　e. 全く満足していない

■4. あなたは妊娠時(妊娠前)の体型についてどう感じていましたか。(ひとつに○)

a. とても太っていた　b. 太っていた　c. 普通　d. 少しやせていた　e. とてもやせていた

■5. あなたは現在、飲酒の習慣がありますか。(ひとつに○)

a. ほぼ毎日　b. 週に 3～4 日　c. 週に 1～2 日　d. 月に 1～3 回
e. やめた (妊娠後)　f. 飲まない (飲めない)

■5-1. お酒飲む日は1日あたり、どれくらいの量を飲みますか。
清酒に換算し、あてはまる番号を1つ選んで○印をつけてください。

a. 1 合 (180ml) 未満
b. 1 合以上 2 合 (360ml) 未満
c. 2 合以上 3 合 (540ml) 未満
d. 3 合以上 4 合 (720ml) 未満
e. 4 合以上 5 合 (900ml) 未満
f. 5 合 (900ml) 以上

清酒 1 合 (180ml) は、次の量にほぼ相当します。
ビール、発泡酒中瓶 1 本 (約 500ml)、
焼酎 30 度 (135ml)、焼酎 25 度 (110ml)、焼酎 35 度 (80ml)、
チュウハイ 7 度 (350ml)、ウィスキーダブル 1 杯 (60ml)、
ワイン 2 杯(240ml)

妊婦の食事と生活に関するアンケート

(記入日：平成　年　月　日)

■1. あなたとご家族についてお尋ねします。あてはまるものに○をつけ、ご記入ください。

あなたの就労状況	a. あり　1) 常勤　2) パートタイム　(週 _____ 日) b. なし
あなたの教育年数	義務教育終了を9年間として教育年数 _____ 年間 a. 高卒　b. 高専卒　c. 専門学校卒　d. 短大卒　e. 大卒 f. 大学院　g. その他 (_____)
同居されているご家族	あなたを含め同居されているご家族の人数_____名) 配偶者 (_____ 歳) お子様 (　歳　か月)　(　歳　か月)　(　歳　か月) 父方・母方　祖父 父方・母方　祖母 その他　(_____)
家族の年収	a. 300 万円未満　b. 300～400 万円未満　c. 400～500 万円未満 d. 500～600 万円未満　e. 600～800 万円未満　f. 800～1000 万円未満 g. 1000 万円以上

■2. あなたは現在、健やかな好調期を過ごしていますか。(ひとつに○)

a. とても健やかb. まあ健やかc. どちらともいえないd. あまり健やかでないe. 全く健やかでない

■3. あなたは現在、自分の食生活に満足していますか。(ひとつに○)

a. とても満足　b. まあ満足　c. どちらともいえない　d. あまり満足していない　e. 全く満足していない

■4. あなたは妊娠時(妊娠前)の体型についてどう感じていましたか。(ひとつに○)

a. とても太っていた　b. 太っていた　c. 普通　d. 少しやせていた　e. とてもやせていた

■5. あなたは現在、飲酒の習慣がありますか。(ひとつに○)

a. ほぼ毎日　b. 週に3～4日　c. 週に1～2日　d. 月に1～3回
e. やめた(妊娠後)　f. 飲まない(飲めない)

■5-1. お酒飲む日は1日あたり、どれくらいの量を飲みますか。
清酒に換算し、あてはまる番号を1つ選んで○印をつけてください。

a. 1合 (180ml) 未満
b. 1合以上2合 (360ml) 未満
c. 2合以上3合 (540ml) 未満
d. 3合以上4合 (720ml) 未満
e. 4合以上5合 (900ml) 未満
f. 5合 (900ml) 以上

清酒1合 (180ml) は、次の量にほぼ相当します。
ビール、発泡酒中瓶1本 (約500ml)、
焼酎30度 (135ml)、焼酎25度 (110ml)、焼酎35度 (80ml)、
チュウハイ7度 (350ml)、ウィスキーダブル1杯 (60ml)、
ワイン2杯(240ml)

参考資料２　プレママ・ママのフードダイアリー

記入例

年　月　日

	料理名	食品名	使用量（重量または目安量とその単位）	ご本人 1	2	3	4	5	6	7	8	9	残食分 残
	1日の食事を書き出してみましょう。お茶やジュースなども忘れずに。			その料理は、量がどの割合でたべましたか？（残した分があれば「残食分」に書いてください）									
朝食	ごはん	ごはん（精白米）	200g（茶碗大盛り1杯分）	1	1	0							
	ごはん	ごはん（精白米）	100g	0	0	1							
	納豆	糸ひき納豆、タレ	2パック（100g）	40%	40%	20%							
	ジャガイモの味噌汁	じゃがいも（生 180g）、玉ねぎ（生 100g）、乾燥わかめ、だしの素（粒小さじ 1）、赤みそ（大さじ 3）	3人分	20%	20%	10%							50%
	シシャモ焼き	子持ちシシャモ	10本	4本	4本	2本							
	オレンジジュース	オレンジジュース（果汁 100%）	200ml	0	0	1							
	コーヒー	インスタントコーヒー（粉 2g）、お湯（140ml）	2杯	1	1	0							
昼食	きつねうどん（外食）	きつねうどん（麺はすべて食べ、汁は半分残した）	1人前	1	0	0							
	給食（○○中学○学年）	ごはん、ポークカレー、みそ汁、牛乳	1人分	0	0	1							
	親子丼定食（外食）	ごはん（大盛り）、鶏肉、たまご、みそ汁	1人前	0	1	0							

裏面へ

記入例

	料理名	食品名	使用量（重量または目安量とその単位）	ご本人 1	2	3	4	5	6	7	8	9	残食分 残
	1日の食事を書き出してみましょう。お茶やジュースなども忘れずに。			その料理は、量がどの割合でたべましたか？（残した分があれば「残食分」に書いてください）									
夕食	ごはん	ごはん（精白米）	200g	1	1	0							
	ごはん	ごはん（精白米）	100g	0	0	1							
	ポテトコロッケ	ジャガイモ（150g）、牛挽肉（100g）、たまご（1個）、パン粉、小麦粉、サラダ油	5個分	2	2	1							
	レタスとキュウリのサラダ	レタス、キュウリ	3人分	1	1	1							
	餃子	豚挽肉、キャベツ、タマネギ	10個	4	4	2							
	ビール	発泡酒（麒麟麦） 350ml	1本	0	1	0							
	ジャガイモの味噌汁（残食）			20%	20%	10%							
間食	りんご	りんご	1個	50%	0	50%							
	紅茶	紅茶	1杯	1	0	0							

平成 24～26 年度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）総合研究報告書　研究分担者の報告書

適正出生体重のための栄養・食生活介入研究

研究分担者　　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）
研究協力者　　田尻下怜子、久保田俊郎（東京医科歯科大学大学院　生殖機能協関学）
金子均、仁平光彦（日産厚生会玉川病院　産婦人科）
猿倉薫子、角倉知子、鈴木洋子（独立行政法人国立健康・栄養研究所）

研究要旨

研究実施医療機関を妊娠 20 週までに受診し、出産予定の妊婦で初診時に糖尿病・高血圧・腎疾患・甲状腺疾患などの治療を有する疾患を合併していない者 457 名を対象に、「妊産婦のための食生活指針」の中の「至適体重増加チャート」を用い、28 週前後で体重増加が不足者と過剰者に対し、食事内容の聞き取り調査を行い、その結果をもとに「妊産婦のための食事バランスガイド」を用いた個別の栄養教育を実施する研究を開始した。研究実施医療機関で出産した者 212 名について、退院時アンケートを行ったところ、回答者の 74.5%が、妊娠中の食生活にほぼ満足していた。また、85.3%の者が妊娠中の食生活に気を配っていたと回答した。本研究で実施した助産師による指導、配布したパンフレットのいずれも回答者からの評価は高かった。

研究実施医療機関での出産時のデータが得られた 282 名のうち、妊娠全期間での体重増加量が前述の基準内であった者は 62.8%、不足と判定された者は 10.3%、過剰と判定された者は 26.6%であり、平均体重の増加量は 10.5±2.7 kgであった。介入群（N=352）の 出生児の平均在胎週数は 39.4±1.1 週、平均出生体重は 3065±338g、低出生体重児割合は 4.5%であった。対照群として、2010 年の出産データ（N=327）を用いて比較したところ、平均体重増加量や在胎期間はほとんど差がなく、出生時体重は 3049±371g、低出生体重児割合は 5.5%であった。妊娠前体格が「やせ」の妊婦では、対照群と介入群で最終的な体重増加量の分布に差がみられなかったが、「ふつう」体型の妊婦では、体重増加「不足」者割合が 2010 年の 15%から介入群では 7.7%に減少していた。低出生体重児の出産リスクの高い「やせ」妊婦では、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といったリスク低減が困難であることが明らかとなった。

A．研究目的

妊娠期の低栄養による胎児発育抑制は、児の成人後の肥満・循環器疾患・2 型糖尿病などの生活習慣病の発症リスクを高める可能性があることが先行研究より指摘されている（Baker　JL, et al. Epidemiology, 2008）。日本では他の先進諸国と異なり、妊娠可能年齢の女性における「やせ」の割合が「肥満」よりも高く(Takimoto H, et al. Am J Pub Health, 2004)、低出生体重児割

合も増加傾向にある(Takimoto H, et al. J Obstet Gynecol Res, 2006）ことから、妊娠前～妊娠期を通じて低栄養のリスクにあるものが多いと推察される。さらに、「肥満」でない妊婦の約 3 割が医師や栄養士のアドバイスに基づかず、自己判断による食事制限を実施していた(Takimoto H, et al. Asia Pac J Clin Nutr, 2011)。このような現状にあって、妊娠期の低栄養の予防は急務であると考えられる。そこで、本研究では産科外来で実施される妊婦健診の機会を利用し、妊娠前の体格別に体重増加量をモニタリングしながら、栄養・食生活介入を行い、児の出生体重をはじめとした妊娠転帰への影響と、産後 1 か月時の産婦並びに児の健康状態への影響を検証する目的で、本研究を企画した。

B．方法

研究実施医療機関で出産予定の合併症のない妊婦 457 名に対し、2006 年に厚生労働省から発表された「妊産婦のための食生活指針」に基づいた体重増加の目安を示し、体重増加量が不足あるいは過剰と判定された者に対してのみ、「妊産婦のための食事バランスガイド」を用いた栄養教育を実施した。

本研究は、研究実施医療機関ならびに独立行政法人国立健康・栄養研究所の研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

○対象者の選定方針及び選定基準

研究実施医療機関を妊娠 20 週までに受診した出産予定の妊婦のうち、初診時に糖尿病・高血圧・腎疾患・甲状腺疾患などの治療を有する疾患を合併していない者 457 名をリクルートした。「妊産婦のための食生活指針」の中の「至適体重増加チャート」を用い、表 1 に示した基準に従って、体重増加が不足している者と過剰な者（以下：個別介入対象者）に対し、食事内容の聞き取り調査を行い、その結果をもとに個別の栄養教育を実施した。まず個別介入対象者には「栄養教育を受けられる方へ」（別紙 1)・「食事記録記入例」（別紙 2)・フードダイアリー（別紙 3）を配布した。個別介入対象者に対し、フードダイアリーに記録した 3 日間の食事記録のうち、直近の 1 日について栄養士が詳細な聞き取りを行い、専用解析ソフトである「独楽回師 ver3」を用い、「結果の返却例」（別紙 7）にあるような個別的なアドバイスを含む結果を、外来で担当医師より返却した。聞き取り時には、あらかじめ「結果の見方」を使って、バランスガイドの解説を実施した。個別介入対象者のうち希望者に対しては、栄養士による面談と個別アドバイスを提供した。

個別介入期間中に妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などの合併症や、胎児の発育異常を発症した場合は、これらの治療を優先し介入を中止することとした。

妊娠転帰は、医療機関の分娩記録から収集することとした。収集する情報は、在胎期間・出生体重・児の性別・分娩方法・分娩時合併症の有無である。産後 1 か月時の産婦並びに児の健康状態の情報は、1 か月健診時の記録から収集することとした。里帰り分娩の妊婦については、転院先には別紙 4 の研究実施医療機関以外で分娩予定の場合、該当医療機関への依頼文書を送付、本人には別紙 5 の研究実施医療機関以外で分娩予定の場合、対象者本人への依頼文書を渡し、情報の収集に努めた。

研究実施医療機関で出産した対象者には、別紙 6 の退院時アンケートの記入を求めた。

表 1. 妊娠 28 週時点での目安となる体重増加量

非妊時体格区分	BMI 値	妊娠全期間での体重増加量	28 週頃の目安	1 週間あたりの体重増加量
やせ	18.5 未満	9—12 kg	5—9kg	0.3—0.5 kg
普通	18.5 — 24.9	7—12 kg	4—9 kg	0.3—0.5 kg
肥満	25 以上	5—9* kg	3—6* kg	0.2—0.3*kg

『妊産婦のための食生活指針』（2006 年厚生労働省）を一部改変

*米国 IOM の指針で BMI>30 の場合の目標値を参考に算出した

C．結果

2012 年 7 月より本調査研究を開始し、2014 年 1 月にリクルートを終了した。研究参加者は 457 名に達した。最終的に以下の者が解析から除外された。

その内訳は

①妊娠中、あるいは妊娠経過によって対象から除外された者：32 名

3 名　→高血圧合併

1 名　→呼吸器疾患で在宅酸素療法

18 名　→本人の都合で妊婦健診を 20-30 週の間に受けなかった

8 名　→合併症（前置胎盤や胎児発育遅延など）のため 30 週より前に他院へ紹介転院

1 名　→子宮内胎児死亡

1 名　→研究参加同意を撤回

②分娩転帰により除外された者：8 名

1 名　→多発奇形

6 名　→35 週までの早産

1 名　→42 週以降の過期産

そのため、検討の対象は 417 名となった。このうち、研究実施医療機関 での分娩が 379 名、30 週まではフォローアップしたが他院で分娩した者が 38 名であった。研究参加者のうち、表 1 に示した体重増加量判定基準により 49 名が体重増加過剰、59 名が体重増加不足と判定され、管理栄養士による個別食生活指導を受けた（個別介入対象者）。表 2 に解析対象者全体の状況を示した。表 3 には、妊娠 28 週前後で体重増加不足または過剰と判定され、食生活指導の対象となった者の状況を示した。

表 2. 解析対象者（n=417）の状況

	平均値±標準偏差または割合（%）
分娩時年齢(歳)	33.5±3.9
初産割合	47.5%
身長(cm)	158.9±5.2
妊娠前体重(kg)	50.6±6.1
妊娠前 BMI	20.03±2.18
やせ	24.5%
肥満	2.6%
参加時妊娠週数	17.2±1.4
児の在胎週数	39.4±1.1
出生体重	3065±338
低出生体重児（またはSGA）	4.3% (4.1%)

表 3. 妊娠 28 週前後での個別介入対象者の身体状況

	過剰 (N=49)	不足 (N=59)
平均妊娠前 BMI	20.6±2.5	20.2±2.5
「やせ」<18.5	18.4%	30.5%
「ふつう」8.5-24.9	73.5%	66.1%
「肥満」≧25	8.2%	3.4%
判定時妊娠週数（中央値）	22～34 (28)	25～31 (28)

2015 年 1 月時点で、出産時のデータが整理できた研究実施医療機関での分娩者 352 名（介入群）のうち、表 1 の妊娠全期間での体重増加量が基準内であった者は 62.8%、不足と判定された者は 10.3%、過剰と判定された者は 26.6%であった。妊娠 28 週前後で、「不足」と判定され、出産に至った 36 名中 19 名（52.8%）では、最終的な体重増加量が基準内であった。一方、過剰と判定されていた者は、42 名中 34 名（81.0%）で最終的な体重増加量が過剰で、基準内の者は 7 名（16.7%）であった。

2010 年に同じ医療機関で分娩した対照群(n=327)と比較した結果を表 4 に示した。平均体重増加量や在胎期間はほとんど差がなかった。図 1 に示したように、妊娠前体格が「やせ」の妊婦では、対照群と介入群で最終的な体重増加量の分布に差がみられなかったが、「ふつう」体型の妊婦では、体重増加「不足」者割合が 2010 年の 15%から介入群では 7.7%に減少していた。

表 4. 対照群と介入群の分娩転帰の比較

	対照群 (n=327)	介入群 (n=352)
母体年齢（歳）	32.7±4.3	33.4±3.8
初産婦(%)	55.0%	48.0%
妊娠前 BMI (kg/m^2)	20.0±1.9	19.8±1.9
やせ（%）	22.6%	26.4%
喫煙者（%）	3.4%	2.0%
28週までの体重増加量（kg）	6.7±2.4	6.5±2.3
全体重増加量（kg）	10.3±3.0	10.5±2.7
児の在胎週数	39.3±1.2	39.4±1.1
帝王切開分娩（%）	17.1%	16.2%
出生体重(g)	3049±371	3064±335
低出生体重児（%）	5.5%	4.5%
巨大児（%）	0.6%	0.3%

研究実施医療機関で出産した者 212 名について、退院時アンケートへの協力が得られたので、回答結果を別表に示した。回答者の 158 名（74.5%）が、妊娠中の食生活にほぼ満足していた。また、190 名（89.6%）が妊娠中の食生活に気を配っていたと回答した。「気を配っていた」と回答した 190 名中 156 名（82.1%）が、「食事のバランス」に気を配ったと回答した。「特定の栄養素を積極的にとる」と回答した者は 97 名（51.0%）で、最も多かった栄養素は「鉄」次に「葉酸」であった。サプリメント利用経験者は、124 名であった。「特定の食品の摂取を控えている」と回答した者は 49 名で、そのうち最も多かった食品はカフェイン入りのもの、次いで生ものであった。

体重増加量については、163 名（76.9%）のものが「意識した」と回答し、142 名（67.0%）が自身の体重増加量に満足していた。自身の体重増加量に不満と回答した者 80 名中 57 名（71.3%）が、「体重が増えすぎてしまった」と回答した。

本研究で実施した助産師による指導、配布したパンフレットのいずれも回答者からの評価は高かった。一方、調査協力医療機関で実施したマタニティクラスは、参加者がわずか212名中55名（25.9%）であった。参加者の評価は高かった。別紙 7 に示した栄養士による栄養指導を受けたと回答した者では、「食事の内容が変わった」と回答した者がほとんどであった。

D．考察

健康な妊婦に対し、妊娠 20 週頃から出産まで、産科外来を中心に全妊婦には妊産婦のための食生活指針」に基づいた体重増加量のモニタリング、28 週前後でスクリーニングし体重増加量が不足あるいは過剰と判

定された者に対してのみ、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明らかとなった。

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。可能であれば、介入群の児の健康状態に関するフォローアップ調査を実施したいと考える。

参加者の出産後の評価は非常に高かった。現代の妊婦は、日時の設定されたマタニティクラスなど集団指導よりも、妊婦健診時に合わせた個別指導の方が適していると考えられた。

E．結論

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が、個別指導を組み合わせた指導の満足度は高かった。妊娠中の栄養教育介入の効果の妊娠転帰への顕著な効果は期待できないが、食行動の変容には効果が期待できると考えられた。

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) 瀧本秀美，米澤純子，島田真理恵，加藤則子，横山徹爾．日本助産師会会員における妊婦への食生活支援に関する調査「妊産婦のための食生活指針」の活用状況を中心に．日本公衆衛生雑誌．2013; 60(1): 37-46.

2) Sato Y, Nakanishi T, Chiba T, Yokotani K, Ishinaga K, Takimoto H, Itoh H, Umegaki K. Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan. Asia Pac J Clin Nutr, 2013;22(1): 83-89.

3) 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) 瀧本秀美，田尻下怜子,久保田俊郎,加藤則子,横山徹爾：非肥満女性における妊娠中の適正体重増加量区分についての検討．第 64 回日本産科婦人学会術講演会、 神戸、2012.4

2) 田尻下怜子，瀧本秀美，佐田文宏，仁平光彦，下地祥隆，金子均，久保田俊郎：妊娠中の体重増加量と出生体重に関する検討．第 64 回日本産科婦人学会術講演会、 神戸、2012.4

3) 瀧本秀美、加藤則子、横山徹爾、田尻下怜子、久保田俊郎： 肥満妊婦における適正体重増加量についての検討．第 36 回日本産科婦人科・栄養代謝研究会、鹿児島、2012.8

4) 田尻下怜子、瀧本秀美、横山徹爾、仁平光彦、下地祥隆、金子均、久保田俊郎：28 週での適正体重増加量についての検討．第 36 回日本産科婦人科・栄養代謝研究会、鹿児島、2012.8

5) 瀧本秀美: 妊娠中の栄養のありかた: 第 54 回日本母性衛生学会総会: 2013.10.4: 大宮

6) 瀧本秀美:妊娠期・子育て期女性の栄養摂取制限の課題: 第 2 回日本 DOHaD 研究会年会: 2013.6.7: 東京

7) 瀧本秀美:母乳育児に対する国の考え方と基本施策: 第28回日本母乳哺乳学会: 2013.9.14: 長野県

8) 瀧本秀美、田尻下怜子、猿倉薫子、加藤則子、横山徹爾、久保田俊郎: 2004～10 年出生児における出生体重に対

する影響要因について: 第65回日本産科婦人科学会学術講演会: 2013.5.10: 北海道

9) 田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、横山徹爾、仁平光彦、金子均、久保田俊郎:肥満女性の妊娠中の体重増加量についての検討: 第65回日本産科婦人科学会学術講演会: 2013.5.11: 北海道

10) 田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、角倉和子、鈴木洋子、横山徹爾、仁平光彦、松原舞、金子均、久保田俊郎:妊婦への食事調査および食生活指導についての検討: 第 37 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会: 2013.8.29: 埼玉

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：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

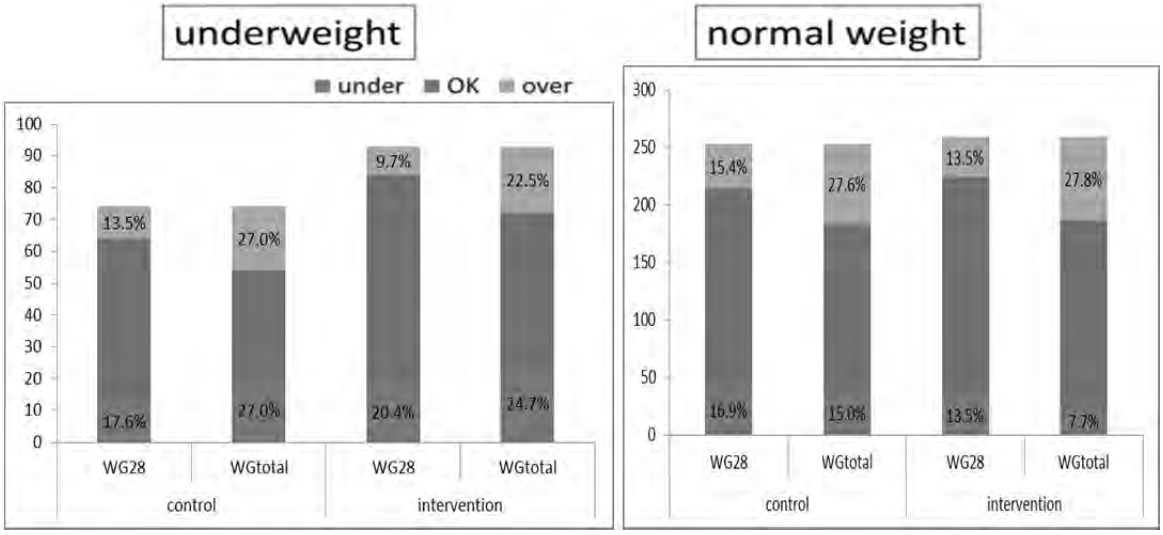
12) 瀧本秀美：DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease)：第66 回日本産科婦人科学会学術講演会: 2014.4.19: 東京

13) 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

図 1. 妊娠前体格が「やせ」体型の妊婦と「ふつう」体型の妊婦における 28 週時点(WG28)及び分娩時(WGtotal)の対照群と介入群の体重増加量分布の差（値は人数）



別紙１　栄養教育を受けられる方へ

栄養指導を受けられる方へ

〈予約日時〉　　月　　日（　　曜日）　：　　～

あなたの食生活を栄養士さんと一緒にチェックしてみましょう

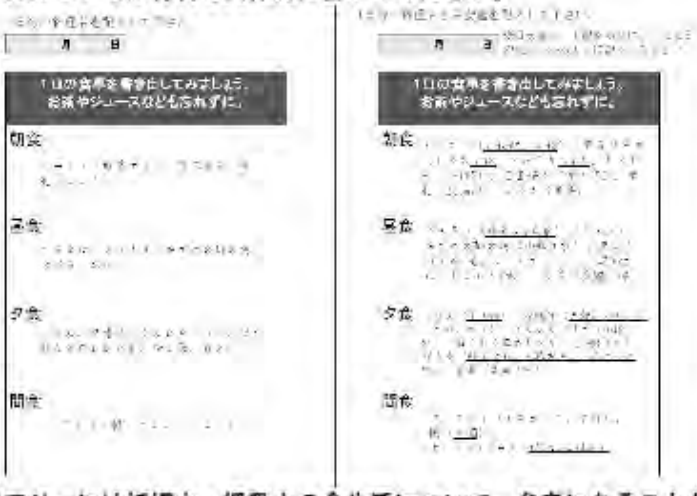
妊娠期は、赤ちゃんの健康にとって、とても大切な時期です。妊娠前や妊娠中のママの栄養状態は、おなかの中の赤ちゃんの栄養状態と深い関係があります。

妊娠中の食生活について、栄養士さんから個別の食生活指導が受けられます。

普段の食事でバランスよく栄養がとれているか、どのくらいのカロリーをとっているか、などをチェックできます。料金は無料、時間は30分程度です。

＜栄養指導の準備＞

①プレママ・ママのフードダイアリーに３日分のお食事を記入してください。
そのうち１日については材料も具体的に書いてください。



②フードダイアリーには妊娠中・授乳中の食生活について、参考になることがたくさん書いてあります。良かったら目を通してみてください。

＜栄養指導当日＞

③フードダイアリーと母子手帳を持って、直接産婦人科外来の窓口にお越しください。
（診察券の受付は必要ありません）

④栄養士さんがお食事をチェックします。

＜栄養指導後＞

⑤外来受診の際に結果をお渡しします。（栄養指導の次またはその次の外来になります）

⑥結果についてのご質問やもう一度栄養指導を受けたいといったご希望があれば、
同じ曜日の栄養指導を予約できます。外来で申し出てください。

別紙２　食事記録記入例

1日分…料理名と目安量を記入して下さい。

月　　日　※目安量は、下記を参考に、おおよその量がわかるように記入して下さい。

1日の食事を書き出してみましょう。
お茶やジュースなども忘れずに。

朝食	トースト（6枚切り　1枚）、野菜サラダ（レタス1枚、きゅうり1/4本、トマト大　1/4個）、目玉焼き（卵1個）、牛乳（200ml）、ぶどう（半房）
昼食	ざるそば（外食：1人前）、きゅうりとわかめの酢の物（小鉢1杯）、天ぷら（えび1尾、かぼちゃ1切れ、さつま芋1切れ、ししとう1本）、麦茶（茶碗1杯）
夕食	ごはん（小1杯）、味噌汁（大根、人参、しいたけ、ねぎ）、さんがらごぼう（小鉢1杯）、ほうれん草のおひたし（小鉢1杯）、ほっけ魚（刺1切れ、大根おろし・大さじ1杯）、麦茶（茶碗1杯）
間食	ヨーグルト（ミニカップ、1個）、桃（1個）、オレンジジュース（100%、200ml）

1日分…料理名と目安量を記入して下さい。

月　　日　※目安量は、下記を参考に、おおよその量がわかるように記入して下さい。

1日の食事を書き出してみましょう。
お茶やジュースなども忘れずに。

朝食	トースト（6枚切り　1枚）、野菜サラダ（レタス1枚、きゅうり1/4本、トマト大　1/4個）、目玉焼き（卵1個）、牛乳（200ml）、ぶどう（半房）
昼食	ざるそば（外食：1人前）、きゅうりとわかめの酢の物（小鉢1杯）、天ぷら（えび1尾、かぼちゃ1切れ、さつま芋1切れ、ししとう1本）、麦茶（茶碗1杯）
夕食	ごはん（小1杯）、味噌汁（大根、人参、しいたけ、ねぎ）、さんがらごぼう（小鉢1杯）、ほうれん草のおひたし（小鉢1杯）、ほっけ魚（刺1切れ、大根おろし・大さじ1杯）、麦茶（茶碗1杯）
間食	ヨーグルト（ミニカップ、1個）、桃（1個）、オレンジジュース（100%、200ml）

別紙３　フードダイアリー（抜粋）

食事のバランスはとれてますか？

～ あなたの現在の食生活をチェックしてみましょう ～

記入日：　　年　　月　　日

1. 朝食は食べないことが多い。	□ はい	□ いいえ
2. 食事をお菓子などで済ませることがある。	□ はい	□ いいえ
3. 外食が多い。	□ はい	□ いいえ
4. 好き嫌いが多い。	□ はい	□ いいえ
5. 食事は一人ですることが多い。	□ はい	□ いいえ
6. 周りからやせているといわれる。	□ はい	□ いいえ
7. 食事内容は妊娠前とあまり変わらない。	□ はい	□ いいえ
8. ダイエットの経験がある。	□ はい	□ いいえ
9. 妊娠してから体重はあまり増えていない。	□ はい	□ いいえ
10. 体重が増えるとお産が大変になると思う。	□ はい	□ いいえ
11. 野菜は嫌いであまり食べない。	□ はい	□ いいえ
12. 付け合せの野菜は残す。	□ はい	□ いいえ
13. 煮物はあまり食べない。	□ はい	□ いいえ
14. 惣菜や外食を利用することが多い。	□ はい	□ いいえ
15. 野菜はジュースでとっている。	□ はい	□ いいえ
16. おかずは残さず食べる。	□ はい	□ いいえ
17. 肉や魚料理は毎食2品以上ある。	□ はい	□ いいえ
18. 牛乳の代わりに豆乳を飲んでいる。	□ はい	□ いいえ
19. 納豆や豆腐はいくら食べてもよいと思う。	□ はい	□ いいえ
20. ご飯は残すことが多い。	□ はい	□ いいえ

- 1～5の質問に対して「はい」と答えた数が多い人は・・・
  「主食」を中心に、エネルギーをしっかりとりましょう。
- 6～10の質問に対して「はい」と答えた数が多い人は・・・
  自分に合った望ましい体重増加量を目指しましょう。
- 11～15の質問に対して「はい」と答えた数が多い人は・・・
  野菜料理などの「副菜」は毎日十分にとりましょう。
- 16～20の質問に対して「はい」と答えた数が多い人は・・・
  肉や魚などの「主菜」は適正に、バランスよくとりましょう。

◎ 改善のための詳しいコツは、次のページ以降を参考に！→

別紙４　研究実施医療機関以外で分娩予定の場合、該当医療機関への依頼文書

当院では、国立健康・栄養研究所と共同で、妊婦への食生活指導介入研究を行っております。貴院に紹介させていただいた患者様は研究対象者となっております。

お忙しいところ大変恐縮いたしますが、分娩および１か月健診時のデータを以下に記入し、ご返送いただきますよう、お願い申し上げます。

研究 ID＿＿＿＿＿＿　患者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

青字の部分はあてはまるものに〇をつけてください

分娩データ

分娩方法：正常経腟 or 吸引・鉗子 or 帝王切開(予定・緊急)

（帝王切開の場合、その理由＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

週数：＿＿週＿＿日　性別：男児 or 女児

出生体重：＿＿＿＿g　身長：＿＿＿＿cm

Apgar Score：＿＿＿＿＿＿　分娩時出血量：＿＿＿＿g

分娩時母体体重：＿＿＿＿kg

（分娩時が不明な場合、最後の妊婦健診＿＿＿＿kg）

分娩時合併症：　なし　or　あり(　　)

児の奇形：　なし　or　あり(　　)

1か月健診

母の体重：＿＿＿＿kg

児への栄養：完母　or　混合　or　ミルク

児の体重：＿＿＿＿g　身長：＿＿＿＿cm

児の病気：なし　or　あり（　　）

ご協力よろしくお願い申し上げます

日産厚生会　玉川病院　産婦人科部長　金子　均

国立健康・栄養研究所　栄養教育研究部長　瀧本　秀美

別紙５　研究実施医療機関以外で分娩予定の場合、対象者本人への依頼文書

「妊婦さまへの食生活指導に関する研究」へのご参加、誠にありがとうございました。
出産データの収集にご協力いただけますようお願い申し上げます。
母子手帳を参考に以下にご記入し、返送いただけますと幸いです。

日産厚生会　玉川病院　産婦人科部長　　金子　均
国立健康・栄養研究所　栄養教育研究部長　瀧本　秀美

研究ID＿＿＿＿＿＿　氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿さま

青字の部分はあてはまるものに○をつけてください

出産時データ

出産方法：経腟分娩　or　帝王切開分娩
出産日：＿＿年＿＿月＿＿日　　性別：男児 or 女児
赤ちゃんの出生時体重：＿＿＿＿g　身長：＿＿＿＿cm
出産時の妊婦さまの体重：＿＿＿＿kg
（出産時が不明な場合、最後の妊婦健診＿＿＿＿＿＿kg）
出産時に何か問題がありましたか？
　なし　or　あり（　　）
赤ちゃんに何か問題はありましたか？
　なし　or　あり（　　）

1か月健診

お母様の体重：＿＿＿＿kg
栄養：完全母乳 or 母乳とミルクを混合 or ミルクのみ
赤ちゃんの体重：＿＿＿＿g　　身長：＿＿＿＿cm
1か月健診までに赤ちゃんにご病気はありましたか？
　なし　or　あり（　　）

ご協力ありがとうございました

別紙６　退院時アンケート

ご出産おめでとうございます。「妊婦さまへの食生活指導に関する研究」へのご参加、誠にありがとうございました。今後の参考にしますので、アンケートへのご協力をよろしくお願いいたします。
退院までにご記入いただき、スタッフにお渡し下さい。研究No.　　お名前　　様

（１）妊娠期を通して、ご自身の食生活をどう思われますか？（１つに○）

①とても満足　②まあ満足　③あまり満足していない　④全く満足していない

（２）妊娠中はお食事内容に気を配りましたか？（１つに○）

①よく気にしていた　②少し気にしていた　③あまり気にしなかった　④全く気にしなかった

（２）で①②を選んだ方にお聞きします

（３）何に気を付けていましたか？（あてはまるものすべてに○）

①食事をバランスよくとること
②食事の量を控えめにすること
③食事の量を多くすること
④お食事をとる時間
⑤お食事の回数
⑥ある特定の栄養素（例えば鉄分、葉酸）をとること（とろうとした栄養素：　　）
⑦ある特定の食品をとらないようにすること（具体的に：　　）
⑧お菓子・嗜好飲料を控えめにすること
⑨その他（具体的に：　　）

（４）妊娠中に体重増加量について意識されましたか？（１つに○）

①よく意識した　②まあ意識した　③外来で助産師と話す時には意識した　④意識しなかった

（５）妊娠してから出産までの体重増加量についてどう思いますか？（１つに○）

①とても満足　②まあ満足　③あまり満足していない　④全く満足していない

（５）で③④を選んだ方にお聞きします

（６）満足されていない理由をお聞かせください。（あてはまるもの全てに○）

①体重があまり増えなかった　②体重が増えすぎてしまった
③赤ちゃんの出生体重が小さかった　④赤ちゃんの出生体重が大きかった
⑤妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病など合併症が起こった
⑥その他（具体的に：　　）

（７）妊娠中の食事・体重管理について、以下の指導や情報は役立ちましたか？（それぞれ１つに○）

	とても役立った	まあ役立った	あまり役立たない	全く役立たない	受けてない読んでない
a. 妊婦健診での助産師の話	1	2	3	4	5
b. 配布されたパンフレット	1	2	3	4	5
c. 当院のマタニティクラス①（毎月第１月曜午後）	1	2	3	4	5

（８）妊娠中に栄養士さんからの食生活・栄養指導を受けましたか？（１つに○）
（体重が増えすぎる、あるいは、あまり増えていない方を対象として行いました）

①受けた　②受けていない

（８）で①受けた方にお聞きします

（９）栄養指導の後、食事内容や食事のとり方が変わりましたか？（１つに○）

①とても変わった　②少し変わった　③あまり変わらなかった　④全く変わらなかった

（１０）ご感想やご意見をお聞かせください

（　　）

ご協力ありがとうございました。

別紙７　食事診断結果

[redacted]　　]　メニューコード:[105　　]

〔食事バランスガイド〕

〔料理区分別SV〕

料理区分	SV	全SV
主　食	2.55	2.67
副　菜	7.10	7.39
主　菜	4.70	5.26
牛乳・乳製品	0.84	0.84
果　物	－	1.12

SV:料理区分の分類条件を満たすSV数
全SV:サービング基準に基づき算出した全SV数
※ 料理で,主材料解除をした場合は,
指定された食品だけでSV計算がなされます

〔栄養価〕

栄養素		含有量	栄養素		含有量	栄養素		含有量
エネルギー	kcal	1999	リ　ン	mg	970	ナイアシン	mg	15.7
水　分	g	1253.3	鉄	mg	8.1	ビタミンB6	mg	1.18
たんぱく質	g	62.8	亜　鉛	mg	7.0	ビタミンB12	μg	3.2
うち動物性	g	36.8	銅	mg	0.84	葉　酸	μg	296
脂　質	g	97.0				パントテン酸	mg	7.62
うち畜産物	g	43.9	レチノール	μg	128	ビタミンC	mg	112
うち魚介類	g	1.1	βカロテン当量	μg	7642	飽和脂肪酸	g	26.44
炭水化物	g	217.5	ビタミンA	μg	824	一価不飽和脂肪酸	g	41.85
灰　分	g	24.5	ビタミンD	μg	4.5	多価不飽和脂肪酸	g	19.94
ナトリウム	mg	5180	ビタミンE	mg	12.4	コレステロール	mg	449
カリウム	mg	3919	ビタミンK	μg	168	食物繊維	g	21.9
カルシウム	mg	669	ビタミンB1	mg	1.64	食塩相当量	g	13.2
マグネシウム	m	314	ビタミンB2	mg	1.77	アルコール	g	0.5

〔料理の組合せ〕

コード	料理名	単位
10501	トースト	1.00
10502	ごぼうｻﾗﾀﾞ	1.00
10503	野菜入り玉子焼き	1.00
10504	ﾖｰｸﾞﾙﾄ	1.00
10505	カフェオレ	1.00
10506	野菜ラーメン	1.00
10507	みかん	1.00
10508	白菜とぶた肉のトマト鍋	1.00
10509	酢豚	1.00
10510	かぼちゃの煮物、切干大根	1.00
10511	ｼﾞｬｶﾞｲﾓの千切りｻﾗﾀﾞ、昆布煮	1.00
10512	ごはん	1.00
10513	フローズンヨーグルト	1.00
10514	こんにゃくゼリー	1.00
10515	りんご	1.00

〔栄養比〕

たんぱく質エネルギー比率	%	12.6
動物性たんぱく質比率	%	58.6
脂　肪エネルギー比率	%	43.7
炭水化物エネルギー比率	%	43.7
穀　類エネルギー比率	%	31.1
アルコールエネルギー比率	%	0.2

コメント：この日の食事を食事バランスガイドのコマに当てはめると、副菜と主菜はしっかり食べることができましたが主食（ご飯、パン、麺）は半分程度にとどまり、果物は食べなかったので色が付けられませんでした。卵焼きを作るときにミックスベジタブルを加えて野菜をとるようにしたり、宅食で食事を整えるなど、食事作りに気を付けている様子が伺えます。宅食の他にご自分で作る場合、メニューによっては、主菜が複数になって食べ過ぎになることもありますので、献立をよく見て、足りないコマのものを補うようにしましょう。例えば、トマト鍋と酢豚は主菜であるお肉が重なりますので、量を控えるといった工夫ができます。飲むヨーグルトは糖分を多く含んでいますので、毎日必ず飲むのではなくて、牛乳や、プレーンのヨーグルト（甘味として果物をプラスしても）を取り入れると良いでしょう。溶いて飲むタイプのカフェオレも、一日一杯までにし、さらに牛乳を足して飲んでも良いでしょう。飲み物はシンプルにお茶なども取り入れてください。
ふかしイモやスティック野菜、根菜やキノコ類を煮込んだスープなどを朝食や間食に用意すると、腹持ちもよく、甘い間食が減らせそうです。

[独楽回師]

別表

（1） 妊娠期を通して、ご自身の食生活をどう思われますか？（1つに○）

回答	人 数	割 合
①とても満足	10	4.7%
②まあ満足	148	69.8%
③あまり満足していない	52	24.5%
④全く満足していない	2	0.9%
総計	212	100.0%

（2）妊娠中はお食事内容に気を配りましたか？ （1つに○）

回答	人 数	割 合
① よく気にしていた	49	23.2%
② 少し気にしていた	141	66.8%
③ あまり気にしなかった	20	9.5%
④ 全く気にしなかった	1	0.5%
総計	211（無回答1名）	100.0%

（2）で①②を選んだ方にお聞きします

（3）何に気を付けていましたか？（複数回答有）

回答	人 数	割 合
① 食事をバランスよくとること	156	26.8%
② 食事の量を控えめにすること	48	8.2%
③ 食事の量を多くすること	25	4.3%
④ 食事をとる時間	58	10%
⑤ 食事の回数	43	7.4%
⑥ ある特定の栄養素（例えば鉄分、葉酸）をとること	97	16.7%
⑦ ある特定の食品をとらないようにすること	49	8.4%
⑧ お菓子・嗜好飲料を控えめにすること	84	14.4%
⑨ その他	22	3.8%

（3）⑥ある特定の栄養素及び食品等の具体名

		人 数	割 合
栄養素	鉄	53	35.3%
	葉酸	52	34.7%

	カルシウム	24	16.0%
	ビタミン	7	4.7%
	食物繊維	2	1.3%
	ミネラル	2	1.3%
	ビタミンD	1	0.7%
	カリウム	1	0.7%
	αリノレン酸	1	0.7%
食品	根菜類	1	0.7%
	乳製品	1	0.7%
	納豆	1	0.7%
	ほうれん草	1	0.7%
	ブロッコリー	1	0.7%
	レバー	1	0.7%
	野菜全般	1	0.7%

（3）⑦ある特定の食品

	人 数	割 合
カフェイン	19	22.1%
生物	11	12.8%
生物（刺身）	3	3.5%
緑茶などカフェインの多い飲料	3	3.6%
生の魚	1	1.2%
生ハム	2	2.3 %
生肉	5	5.8%
アルコール	4	4.7%
マグロ、カジキなどの魚	3	3.5%
水銀を含む魚	3	3.5%
ビタミンA	3	3.5%
ファーストフード系	2	2.3 %
カビを伴うチーズ	2	2.3 %
コーヒー	2	2.3 %
もち類	2	2.3 %
炭水化物	1	1.2%
スモークサーモン	1	1.2%
レバー	1	1.2%
糖分	1	1.2%

カロリーの高い物	1	1.2%
しょっぱい物や甘い物	1	1.2%
スナック菓子	1	1.2%
お茶	1	1.2%
インスタント食品やコンビニの食事	1	1.2%
かつお	1	1.2%
牛乳	1	1.2%
パセリ	1	1.2%
カップめん	1	1.2%
油の多い食事（揚げ物など）	1	1.2%
生ガキ	1	1.2%
塩分	1	1.2%
魚介類	1	1.2%
カフェインを含むもの（コーヒー、お茶）	1	1.2%
ビタミン	1	1.2%
金目の煮付けなど	1	1.2%
鯛の刺身	1	1.2%
総計	**86**	**100.0%**

（４ ）妊娠中に体重増加量について意識されましたか？（１つに○）

回答	人 数	割 合
① よく意識した	62	29.2%
② まあ意識した	101	47.6%
③ 外来で助産師と話す時には意識した	40	18.9%
④ 意識しなかった	9	4.2%
総計	**212**	**100.0%**

（５）妊娠してから出産までの体重増加量についてどう思いますか？（１つに○）

回答	人 数	割 合
①とても満足	30	14.2%
②まあ満足	112	52.9%
③あまり満足していない	57	26.9%
④全く満足していない	13	6.1%
総計	**212**	**100.0%**

（６）（５）で③④を選んだ方にお聞きします。体重増加に満足していない理由（複数回答有）

回答	人 数	割 合
①体重があまり増えなかった	6	7%
②体重が増えすぎてしまった	57	66.3%
③赤ちゃんの出生体重が小さかった	5	5.8%
④赤ちゃんの出生体重が大きかった	7	8.1%
⑤妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病など合併症が起こった	5	5.8%
⑥その他	6	7%
総数	**86**	**100%**

（６）⑥の具体的な内容

	人数
つわりで体重が減少したうえ、最後まで思った食事が出来なかった	**1**
妊娠後期から急激に体重が増加して食事を気をつけましたが増える一方で、出産間近になりむくみが減少したら体重も減り、正常になった。体重増加とむくみの対処に困った	**1**
後期そこまで食べていなかったのに急激に増加した。体のむくみもキツかった	**1**
仕事で食事時間の調整が難しく中期までに思った以上に増えてしまったから	**1**
出産前の３週、急激に体重がグングン増えてしまった	**1**
妊娠９ヶ月くらいまでは気にしなかったが、１０ヶ月で体調を崩し食事がほとんどとれなかったためやせてしまっていたことが不安だった	**1**

（７）妊娠中の食事・体重管理について、以下の指導や情報は役に立ちましたか？（それぞれ１つに○）

a.　妊婦健診での助産師の話

回答	人数	割合
①とても役立った	137	64.6%
②まあ役立った	69	32.5%
③あまり役立たない	4	1.9%
④全く役立たない	0	0%
⑤受けてない　読んでない	2	0.9%
総計	**212**	**100.0%**

b.　配布されたパンフレット

回答	人数	割合
①とても役立った	71	33.6%
②まあ役立った	118	55.9%
③あまり役立たない	14	6.6%
④全く役立たない	0	0%
⑤受けてない　読んでない	8	3.8%
(空白)	1	0.1%
総計	**212**	**100.0%**

c.　当院のマタニティクラス①（毎月第１月曜午後）

回答	人数	割合
①とても役立った	37	17.5%
②まあ役立った	18	8.5%
③あまり役立たない	0	0%
④全く役立たない	0	0%
⑤受けてない	148	69.8%
無回答	9	4.2%
総計	**212**	**100.0%**

（８）妊娠中に栄養士さんから食生活・栄養指導を受けましたか？（１つに○）
（体重が増えすぎる、あるいは、あまり増えていない方を対象として行いました）

回答	人数	割合
①受けた	57	30.3%
②受けていない	131	69.7%
総数	**188**	**100%**

（８）で①で受けた方にお聞きします
（９）栄養指導の後、食事内容や食事のとり方が変わりましたか？（１つに○）

回答	人数	割合
①とても変わった	16	19%
②少し変わった	63	75%
③あまり変わらなかった	5	6%
④全く変わらなかった	0	0%
総計	**84**	**100%**

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

H26 年度雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	(67)12	21-27 (2301-2307)	2014
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	18(1)	6-9	2015
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.		(in press)	2015
Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi.	Residential Proximity to Major Roads and Obstetrical Complications.	Science of the Total Environment	508	188-192	2015
Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Hiroyuki Doi.	Outdoor Air Pollution and Term Low Birth Weight in Japan.	Environment International	74	106-111	2015
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)		2014
Katsuhiro 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)		2014
Morikawa M, Yamada T, Cho K, Yamada T, Satoh S, Minakami H	Prospective risk of abruption placentae.	JOGR	40	369-374	2014
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terada M, Matsuda Y, Ogawa M, Matsui H, Satoh S	Effects of maternal factors on birth weight in Japan.	J.Preg.	172395 doi 10		2014
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
Asano R, Tsuchiya KJ, Takei N, Harada T, Kugizaki Y, Nakahara R, Nakayasu C, Okumura A, Suzuki Y, Takagai S, Mori N	Broader autism phenotype as a risk factor for postpartum depression: Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study.	Research in Autism Spectrum Disorders	8 (12)	1672-1678	2014
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 trancarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes.	Liver Transpl.	20(3)	391-393	2014
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	18(1)	6-15	2014
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	80(5)	706-713	2014
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.	81(4)	272-279	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T.	Third-generation Aromatse Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis.	Clin Pediatr Endocrinol.	23(2)	53-58	2014
堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 清野佳紀, 小川憲久, 清見文明, Anne-Marie kappelgaard.	SGA 性低身長症に対する成長ホルモン投与における⊿身長 SDS 及び⊿IGF-I SDS の相関関係 ホルモンと臨床 2013	小児内分泌学の進歩 2013	60(12)	1011-1014	2013
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.		2679-2681	2014
Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinnno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A.	Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardernburg syndrome due to a sox10 mutation.	Endocrine.	[Epub ahead of print]		2014
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 copu number analysis and systematic mutataion screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism.	Fertil Steril.	102(4)	1130-1136	2014
Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T.	Inborn errors of ketone body utilization.	Pediatr Int.	[Epub ahead of print]		2015
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.	156(1)	36-42	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	19(1)	E1-6	2015
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
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		86-87	2014
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		140-149	2014
瀧本秀美、田尻下怜子.	生活習慣病と母乳栄養.	小児科臨床	67	2449-2454	2014

H25 年度雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 DOI:10.1111/apa.12587	103(6)	e251-e261	2014
吉田穂波，加藤則子，横山徹爾.	人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について.	保健医療科学	(63)1	2-16	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤則子，瀧本秀美，吉田穂波，横山徹爾	乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査．特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進.	保健医療科学	(63)1	17-26	2014
吉田穂波，加藤則子，横山徹爾	わが国の母子コホートにおける近年の状況，および母子保健研究から今後への展望．特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進.	保健医療科学	(63)1	32-38	2014
加藤則子	特集　新しい母子健康手帳とその活用.	チャイルドヘルス　診断と治療社	(16)12	3 (827)	2013
加藤則子	新しい母子健康手帳の改正点. 特集　新しい母子健康手帳とその活用.	チャイルドヘルス　診断と治療社	(16)12	10-13 (834-7)	2013
佐藤昌司	周産期領域におけるデータベースの構築：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点	Fetal & Neonatal Medicine	5	14-18	2013
佐藤昌司	日本産科婦人科学会周産期登録データベース：現状と問題点.	周産期医	43	1221-1225	2013
塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋	データベース利用の実例ー妊娠高血圧症候群	周産期医	43	1235-1239	2013
吉田穂波	低出生体重児の増加の原因と効果的な保健指導方法を探る	茨城県母性衛生学雑誌	32	39-42	2014
Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N.	Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. Comparison between placental gene expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age.	Journal of Obstetric and Gynaecology Research	40	465-72	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kameno Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N.	Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism.	Molecular Autism	4	6	2013
Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T.	Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders.	International Journal of Social Psychiatry	59	757-764	2013
Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasch K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P.	Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness.	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry	47(3)	250-258	2013
Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N.	Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder.	JAMA Psychiatry	70	49-58	2013
Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN.	Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren.	Acta Psychiatr Scand	128	45-53	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kameno Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N.	Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder.	Molecular Autism	4	19	2013
Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T.	Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome.	PLoS One.	8(3)	e60105	2013
堀川玲子	思春期の女性のやせ、摂食障害	臨床婦人科産科	67(7)	663-670	2013
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 Feb 11	Epub ahead of print	2014
Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M.	Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study.	BMC Pregnancy Childbirth.	14	79	2014
Tanaka K, Miyake Y.	Low birth weight, preterm birth or small-for-gestational-age are not associated with dental caries in young Japanese children.	BMC Oral Health.	14	38	2014
Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.	Association of Birth Length and Risk of Hospitalization among Full-term Babies in Japan.	Paediatric and Perinatal Epidemiology 2013	27	361-70	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Michiyo Yamakawa, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.	Associations of Preterm Births with Child Health and Development: Japanese Population-Based Study.	The Journal of Pediatrics	163(6)	1578-1584	2013
Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Tsuguhiko Kato, Hiroyuki Doi.	Breastfeeding and Obesity among Schoolchildren: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan.	JAMA Pediatrics 2013	167	919-25	2013
Takashi Yorifuji, Toshihide Kubo, Michiyo Yamakawa, Tsuguhiko Kato, SachikoInoue, Akiko Tokinobu, Hiroyuki Doi.	Breastfeeding and Behavioral Development: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan.	The Journal of Pediatrics	(published online)		2013

H24 年度雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤昌司	日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点.	第 30 回周産期学シンポジウム	30	23-28	2012
Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda M.	Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used	Fertil.Steril.	98	922-928	2012
Horikawa R	Endocrine disease: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis; 5. Gonad: clinical approach to disorder of sex development (DSD)	日本内科学会雑誌	101(4)	965-74	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R.	Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method.	Endocr J.	59(9)	771-80	2012
Kato N ,Sauvaget C, Kato T.	Large summer Weight gain in relatively overweight preschool Japanese children.	Pediatr Int.	54(4)	510-5	2012
Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M.	Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan.	Pediatr Int.	54(2)	177-81	2012
Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Minakami H	Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009.	Int.J.Gynecol. Obstet.	117	66-68	2012
Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H	Prevalence of hyperglycemia during pregnancy to maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009.	Int.J.Gynecol. Obstet.	118	198-201	2012
Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H	Prospective risk of stillbirth: monochorionic diamniotic twins vs. dichorionic twins	J.Perinat.Med.	40	245-249	2012
Noriko Kato, Hidemi Takimoto, Takashi Eto.	The regional difference in children's physical growth between Yaeyama Islands of Okinawa Prefecture and national survey in Japan.	Journal of the National Institute of Public Health.	61(5)	448-53	2012
Sachiko Inoue, Hiroo Naruse, Takashi Yorifuji, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.	Who is at risk of inadequate weight gain during pregnancy? Analysis by occupational status among 15,020 deliveries in a regional hospital in Japan	Maternal and Child Health Journal	17	1888-1897	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato Y, Nakanishi T, Chiba T, Yokotani K, Ishinaga K, Takimoto H, Itoh H, Umegaki K	Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan	Asia Pac J Clin Nutr	22(1)	83-89	2013
Shiozaki A, Matsuda M, Satoh S, Saito S	Comparision of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies	JOGR	39(2)	492-9	2012
Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Tsuguhiko Kato, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.	Trends of Preterm Birth and Low Birth Weight in Japan: A One Hospital-Based Study.	BMC Pregnancy and Childbirth	12	162	2012
Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Soshi Takao, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi.	Residential Proximity to Major Roads and Adverse Birth Outcomes: A Hospital-Based Study.	Environmental Health	12	34	2013
Miyake Y, Tanaka K.	Lack of relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged three years.	J Asthma.	50	555-559	2013
Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M.	Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study.	BMC Pregnancy Childbirth.	13	157	2013
加藤則子，横山徹爾	次世代の健康づくりと環境整備ー出世時の体重の低下に関する要因を中心にー特集　健康日本21（第2次）と社会環境の整備	保健の科学	54(10)	678-83	2012
加藤則子，瀧本秀美，横山徹爾	特別特集　平成22年乳幼児身体発育調査結果について	小児保健研究	71(5)	671-80	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉田穂波, 横山徹爾, 加藤則子	出生時体重の低下は何が問題か 乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る 特集 親子保健・母子保健の重点課題	保健師ジャーナル	68(11)	942-55	2012
吉田穂波, 加藤則子	新生児栄養の変遷 Q&Aで学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養	周産期医学	(42)増刊号	606-10	2012
山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 宮下健悟, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子	ビタミンD欠乏症12例の検討	ホルモンと臨床	59	291-294	2012
瀧本秀美, 米澤純子, 島田真理恵, 加藤則子, 横山徹爾	日本助産師会会員における妊婦への食生活支援に関する調査「妊産婦のための食生活指針」の活用状況を中心に	日本公衆衛生雑誌	60(1)	37-46	2013
島田由紀子, 堀川玲子, 有阪治	胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討	ホルモンと臨床	58(特集小児内分泌学の進歩2010)	1107-1110	2012
堀川玲子	小児思春期発症摂食障害の現状と予後	最新医学	67(9)	2032-2039	2012
堀川玲子	やせに関連する疾患 鑑別すべき疾患 小児科学レクチャー 介入すべきポイントがわかる小児の肥満とやせQ&A（杉原茂孝編集）	総合医学社		1039-1047	2012

H26 年度学会発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表学会名	開催地	開催年月
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	宇都宮	2014.11
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
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が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
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	2014.4
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	2014.7
佐藤昌司	産科と新生児のデータリンケージ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	2014.7
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	2014.7
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	2014.7
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:	東京	2014.4
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	東京	2014.4
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	広島	2014.8

H25 年度学会発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表学会名	開催地	開催年月
加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一	双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び6歳時ＢＭＩに関する単胎双胎間の比較検討	第60回日本小児保健協会学術集会	東京	2013.9
加藤則子、吉田穂波、横山徹爾、瀧本秀美、大木秀一	双胎児の出生体重、アディポシティリバウンド及び6歳時ＢＭＩに関する単胎双胎間の比較検討	第72回日本公衆衛生学会学術集会	東京	2013.10
佐藤昌司、吉富智幸、他	産科ー小児科データベース連結の試み（第１報）：日産婦周産期登録と新生児臨床研究ネットワークデータ連結.	第49回日本周産期・新生児医学会学術集会	横浜	2013.7
吉富智幸、佐藤昌司、他	産科ー小児科データベース連結の試み（第２報）：極低出生体重児の母体MgSO4投与と３歳時予後との関連.	第49回日本周産期・新生児医学会学術集会	横浜	2013.7
林昌子、松田義雄、佐藤昌司、中井章人	周産期登録データベースからみた生殖補助医療の現状とリスク.	第49回日本周産期・新生児医学会学術集会	横浜	2013.7
瀧本秀美	妊娠中の栄養のありかた	第54回日本母性衛生学会総会	大宮	2013.10
瀧本秀美	妊娠期・子育て期女性の栄養摂取制限の課題	第2回日本DOHaD研究会年会	東京	2013.6
瀧本秀美	母乳育児に対する国の考え方と基本施策	第28回日本母乳哺乳学会	長野県	2013.9
瀧本秀美、田尻下怜子、猿倉薫子、加藤則子、横山徹爾、久保田俊郎	2004～10年出生児における出生体重に対する影響要因について	第65回日本産科婦人科学会学術講演会	北海道	2013.5
田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、横山徹爾、仁平光彦、金子均、久保田俊郎	肥満女性の妊娠中の体重増加量についての検討	第65回日本産科婦人科学会学術講演会	北海道	2013.5
田尻下怜子、瀧本秀美、猿倉薫子、角倉和子、鈴木洋子、横山徹爾、仁平光彦、松原舞、金子均、久保田俊郎	妊婦への食事調査および食生活指導についての検討	第37回日本産科婦人科栄養・代謝研究会	埼玉	2013.8

発表者氏名	論文タイトル名	発表学会名	開催地	開催年月
内木康博，宮下健悟，山本晶子，西垣五月，水野裕介，荒田尚子，堀川玲子	妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の 6 歳時の予後	第 86 回日本内分泌学会学術総会	仙台	2013.4
Fuke T, Miuno S, Nagai T, hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T.	Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome.	9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology	Milan Italy	2013.9
Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R.	Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years.	Joint Meeting of Paediatric Endocrinology	Milan Italy	2013.9
Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M.	Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA).	9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology	Milan Italy	2013.9
高橋千恵，服部淳，内田登，山本晶子，内木康博，堀川玲子	1 歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から	第 47 回日本小児内分泌学会学術集会	東京	2013.10
堀川玲子，田中敏章，横谷進，小川憲久，清見文明，Kappelgaard Anne-Marie	日本人 SGA 性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響	第 47 回日本小児内分泌学会学術集会	東京	2013.10
山本晶子，服部淳，高橋千恵，内田登，内木康博，堀川玲子	本邦乳児におけるビタミン D の充足状況とその影響	第 47 回日本小児内分泌学会学術集会	東京	2013.10

H24 年度学会発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表学会名	開催地	開催年月
Miyashita K, Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto A, Naiki Y, Horikawa R.	Association of fetal IGF-I, leptin, and adiponectin with fetal and early postnatal growth in NCCHD cohort study.	52th ESPE meeting	Leipzig, Germany	Sep 20, 2012
瀧本秀美, 田尻下怜子,久保田俊郎,加藤則子,横山徹爾	非肥満女性における妊娠中の適正体重増加量区分についての検討	第 64 回日本産科婦人学会術講演会	神戸	2012.4
田尻下怜子, 瀧本秀美, 佐田文宏, 仁平光彦, 下地祥隆, 金子均, 久保田俊郎	妊娠中の体重増加量と出生体重に関する検討	第 64 回日本産科婦人学会術講演会	神戸	2012.4
堀川玲子	エコチル調査と小児内分泌・代謝疾患	第115回日本小児科学会学術集会	福岡	2012.4
内木康博, 野田雅裕, 水野裕介, 西垣五月, 宮下健悟, 山本晶子, 荒田尚子, 堀川玲子	成育コホートによる母体と 5 歳児の代謝マーカーとの相関の検討	第115回日本小児科学会学術集会	福岡	2012.4
堀川玲子	SGA 性低身長症の成長ホルモン治療	第 85 回日本内分泌学会学術総会	名古屋	2012.4
宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子	血中 IGF-I と各種因子との相関	第 85 回日本内分泌学会学術総会	名古屋	2012.4
西垣五月, 野田雅裕, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子	幼児期代謝指標と母体因子との関連	第 85 回日本内分泌学会学術総会	名古屋	2012.4
瀧本秀美、加藤則子、横山徹爾、田尻下怜子、久保田俊郎	肥満妊婦における適正体重増加量についての検討	第 36 回日本産科婦人科・栄養代謝研究会	鹿児島	2012.8
田尻下怜子、瀧本秀美、横山徹爾、仁平光彦、下地祥隆、金子均、久保田俊郎	28 週での適正体重増加量についての検討	第 36 回日本産科婦人科・栄養代謝研究会	鹿児島	2012.8

発表者氏名	論文タイトル名	発表学会名	開催地	開催年月
堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 清野佳紀, 小川憲久, 清見文明, Anne-Marie Kappelgaard	SGA 性低身長症に対する成長ホルモン投与における Δ 身長 SDS と Δ IGF-I SDS の相関	第 46 回日本小児内分泌学会	大阪	2012.9
堀川玲子, 水野裕介, 西垣五月, 宮下健悟, 山本晶子, 内木康博, 荒田尚子, 渡邊典芳, 伊藤裕司	健常児と低出生体重児における臍帯血および 1 歳児血中 IGF-I と成長	第 46 回日本小児内分泌学会	大阪	2012.9
西垣五月, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子	周産期母体因子と出生児代謝指標の関連	第 46 回日本小児内分泌学会	大阪	2012.9
磯島豪, 島津章, 横谷進, 田中敏章, 立花克彦, 勝又規行, 堀川玲子	小児期から成人期を通して使用可能な Insulin-like growth factor-I(IGF-I)の基準値の設定	第 46 回日本小児内分泌学会	大阪	2012.9
内木康博, 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 伊藤裕司, 中村知夫, 荒田尚子, 堀川玲子	妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の 6 歳時の予後	第 46 回日本小児内分泌学会	大阪	2012.9
山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 宮下健悟, 内木康博, 堀川玲子	本邦妊婦のビタミン D 充足状況と胎児発育の前方視的検討	第 46 回日本小児内分泌学会	大阪	2012.9
衛藤隆, 近藤洋子, 松浦賢長, 倉橋俊至, 横井茂夫, 恒次欽也, 加藤則子, 川井尚, 竹島春乃, 堤ちはる, 高石昌弘, 平山宗宏, 横山徹爾	幼児の保護者の心身の健康と対児感情等に影響を及ぼす要因に関する検討	第 59 回日本小児保健協会学術集会	岡山	2012.9
加藤則子, 瀧本秀美, 横山徹爾	最近のわが国の乳幼児の身体発育状況について	第 71 回日本公衆衛生学会総会	山口	2012.10