



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Risk Factors for Poor Fetal Growth and Preterm Birth in Japan [an abstract of entire text]
Author(s)	田村, 菜穂美
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第13272号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71202
Type	doctoral thesis
File Information	Naomi_Tamura_summary.pdf



学位論文の要約

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：田村 菜穂美

学位論文題名

Risk Factors for Poor Fetal Growth and Preterm Birth in Japan

（児の在胎週数および出生体重に影響を及ぼす要因の検討）

緒言

十分な在胎週数を経ないで出生する早産、また胎児期発育が抑制された結果、低出生体重（low birth weight：LBW）および在胎週数別出生体格基準における 10%未満（Small for Gestational Age：SGA）で出生することは、乳幼児期に限らず生涯にわたって、深刻な健康影響をもたらすことが報告されている。早産、または LBW や SGA として生まれた児は、乳幼児期には死亡のリスクが高く、幼児期には発達の遅れがみられ、また、肥満になりやすく、成人後では慢性疾患になりやすく、特に心疾患の発症リスクが高くなることが報告されている。これは、1980 年代から 1990 年代にかけて Barker らによって、「低出生体重児は成人期に糖尿病や高血圧、高脂血症など、いわゆるメタボリックシンドロームを発症するリスクが高い」という疫学研究に基づく「胎児プログラミング仮説」が提唱された。その後、単に疾患だけでなく人々の健康が胎児期～幼小児期の環境の影響を強く受ける（発達期可塑性が重要）とする Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が提唱されるようになった。

日本は先進国であるにもかかわらず、早産および LBW の割合が増加している。2014 年の Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 諸国の低出生体重児（2500 g 以下）の割合は平均 6.5%であるのに対して、日本は 2 番目に高く 9.5%であった。厚生労働省も日本における出生体重は減少傾向にあることを報告している。日本の平均出生体重は、1980 年に 3.14kg であったが 2014 年では 2.96 kg と 180g 減少しており、同時に出生体重を 2500g 未満の低出生体重児発生割合は 4.3%増加した。また、1980 年に 4.1%であった早産の割合は、2014 年には 5.7%に増加した。

日本における先行研究では、周産期医療の発達に伴い、早産児や未熟児を救命できることになったこと、高齢出産や不妊治療、ハイリスク妊娠の増加に伴う帝王切開の割合が増加したことなどの社会的背景が低出生体重児を増加させている可能性について報告している。また、多胎が増えていることも、LBW が増える原因として指摘されている。記述的研究では、日本の LBW の割合が増加している 1980 年代以降、同時期に日本人女性の喫煙率が増加していること、また、平均 BMI が減少していることから、これらが LBW 増加の原因となっている可能性を指摘している。

本研究の目的は、日本における在胎週数および出生体重のリスク要因としての、母親および父親の特徴を明らかにすることである。第1章では、在胎週数および出生体重の低下の指標として早産、very low birth weight (VLBW) および正期産 SGA (term-SGA) に及ぼす両親の特徴を評価した。第2章では、第1章で両親の学歴と SGA との関係が見られたことから、社会経済が SGA に影響を媒介している両親の特徴について、その構造と大きさを明らかにすることを目的として実施した。

第1章：日本の早産、Very Low Birth Weight および term-Small for Gestational Age に影響するリスク要因の違いに関する検討

研究背景

先行研究により、在胎週数と出生体重の要因は異なることが指摘されており、在胎週数と出生体重に関する指標は分けて分析する必要があることが指摘されている。妊娠 37 週未満での出産を早産、出生体重 1500g 未満を VLBW、在胎週数別出生体格基準において下位 10% 未満である基準の SGA などで多角的に評価することが重要である。

複数の在胎週数と出生体重を表す指標と両親の特徴との関係を調べる疫学研究はこれまでも報告されている。その研究の質を決めるのは、研究デザインであるといっても過言ではない。在胎週数と出生体重の間、また、両親の要因間には強い相関があり、両親の要因の情報を適切に収集し、この影響を取り除くための統計解析を行わなければ、結果を正確に解釈することはできない。統計解析における共変量を選択する際に、必要最小限の組み合わせを選択するために directed acyclic graph (DAG) を利用する有用性が近年報告されている。DAG は観察データに依存するのではなく、むしろ背景となる仮説に基づいて因果関係を同定する。データに基づく因果モデルを構築するのではなく、研究者自身の研究仮説を可視化することで明示的に表現し、作成したモデルの妥当性や精度などの限界点も示した上で、研究結果を正しく解釈することを目的とする。実際に在胎週数および出生体重の解析のための調整変数を DAG で選択する研究は増えつつある。

本研究の目的は、日本における早産、VLBW、Term-SGA および早産へのリスク要因として、母親および父親の高齢出産、母親の瘦身願望、家族の社会経済要因とライフスタイル、そして生殖補助医療等の受診などが、それぞれの指標にどのように影響しているのかを明らかにすることである。

対象と方法

第1章では、本研究では出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」に参加した妊婦 20,926 人とその子を対象とした。両親の特徴は、自記式の妊娠初期調査票のデータを用いた。母親および父親のリクルート時の年齢、母親の妊娠直前の身長と体重、これまでの妊娠回数、出産回数、母親および父親の喫煙習慣の有無、母親の同居

人および職場での受動喫煙の有無、母親および父親の飲酒習慣の有無、母親および父親の既往歴、母親のサプリメント摂取習慣の有無、今回の妊娠に関する生殖補助医療の受診、母親および父親の最終学歴、世帯年収をリスク要因として検討した。児の性別、在胎週数、出生体重は、医療記録から転記された新生児個票の情報をを用いた。妊娠 37 週未満の早産、出生体重 1500g 未満を VLBW、および妊娠 37 以降の SGA を term-SGA と定義し、出生アウトカムとして評価とした。一般化線形モデル（二項分布、リンク関数ロジット）を用いて、両親の特徴による早産、VLBW および term-SGA のリスク比（Relative Risk: RR）を求めた。RR は調整変数なしのモデル、母親の年齢及び教育歴のみで調整したモデル、DAG を用いて調整したモデルの 3 通りで求め、結果を比較した。また、両親の特徴の交互作用の有無についても検討した。

研究プロトコルは北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会(2003 年 3 月 31 日)、北海道大学環境健康科学研究教育センター倫理委員会(No.14, 2012 年 3 月 22 日)、北海道大学大学院保健科学研究院倫理委員会 (No.15-70, 2015 年 9 月 15 日) の倫理委員会にて承認を受けた。本研究はヘルシンキ宣言の理念に則って実施した。北海道スタディに参加する前にすべての対象者は対面で研究に関する説明を受け、自らの意思により同意書を記入した。

結果

早産、VLBW および term-SGA のリスク要因として、それぞれ異なる両親の特徴が明らかになった。母親および父親の出産時年齢が 35 歳以上であることと妊娠のために生殖補助医療を受けることは早産および VLBW のリスクを高くしたが、term-SGA については妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクを高くし、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。加えて、母親の妊娠前の BMI が $<18.5 \text{ kg/m}^2$ であることは早産と term-SGA の両方のリスクを高くした。また、交互作用が認められた妊娠前 BMI と母親の最終学歴が早産の RR に及ぼす影響を層別分析した結果、母親の最終学歴が中学校卒業の群で、低 BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) のリスクが高くなることが明らかになった。

考察

妊娠時の母親と父親の年齢が 35 歳以上であることは、VLBW および早産の RR を増加した。さらに、今回の妊娠に当たって生殖補助医療を受けた母親から生まれた児は早産の RR が高かった。VLBW は全体の 0.4% でした観察されなかったにもかかわらず、35 歳以上の母親と父親の年齢は有意にリスクを高くした。デンマークのデータベースに登録してある情報を用いた検討で、母親の年齢が 20-29 歳であっても、父親の年齢が 40 歳以上高年齢であることは、早産のリスクを高くすることが報告されており、母親のみならず父親の年齢もリスク要因として重要であるといえる。

本研究では、母親の妊娠前の BMI が低いこと ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) は早産と term-SGA の RR

を有意に高くした。Murakami et al.は日本人女性を対象とし、妊娠前の BMI が妊娠中の体重増加よりも LBW に与える影響が大きい可能性を報告している。また、妊娠前に低 BMI だった妊婦は妊娠中の栄養摂取が不十分である可能性が考えられる。厚生労働省は、妊娠中の女性は 1,800–2,200 kcal/日を摂取することを推奨している。しかし、2011 年の国民栄養調査の結果、日本人妊婦は 1,665 kcal/日しか摂取していなかった。胎児の早産の term-SGA 予防のためにも、女性に妊娠前および妊娠中に摂取する栄養に関する教育を施して、低 BMI を防ぐ必要があると考えられる。

先行研究では、妊娠中の妊婦の喫煙が胎児の在胎週数および出生体重を減少させる可能性が指摘されている。特に、妊娠後期（妊娠 28～39 週）に母親が能動喫煙を継続していた場合には、在胎週数および出生体重を減少させることはすでに明らかになっている。しかし、妊娠初期のみの喫煙が胎児発育に与える影響の報告はほとんどない。本研究でも妊娠初期（妊娠 13 週頃）の喫煙は、早産、VLBW および term-SGA との有意な関連は認められなかった。妊娠初期の質問票に回答した以降に、妊婦が禁煙することによって、早産および低出生体重への影響が見られなかった可能性が考えられる。

本研究では母親と父親の最終学歴が高校卒業と比較して、大学以上を卒業している場合では、term-SGA の RR がそれぞれ有意に下がった。本研究でリスク要因として検討した両親の特徴間の相関を検定したところ、母親の教育歴と母親の妊娠初期の喫煙および飲酒は有意な相関が認められ、教育歴の高い母親では能動喫煙および飲酒習慣をもつ母親の割合が少なかった。本研究の結果より term-SGA は、教育歴が低くなると喫煙や飲酒習慣が増えることを考慮して、予防対策に取り組む必要がある可能性が示唆された。

引用文献

Tamura N, Hanaoka T, Ito K, et al. (2018) Different Risk Factors for Very Low Birth Weight, Term-Small-for-Gestational-Age, or Preterm Birth in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 15.

第 2 章：両親の社会経済的背景が児の small for gestational age に与える影響を媒介する要因の検討

研究背景

在胎週数および胎児期発育が抑制指標である早産、LBW および SGA に影響をあたえるリスク要因として、様々な両親の特徴が指摘されている。また、両親の特徴はそれら自身も互いに関連しあっている。第 1 章で日本における在胎週数および胎児期発育が抑制指標である早産、VLBW および term-SGA に及ぼすリスク要因として、基礎疾患や合併症等の病因以外の母親と父親の特徴等による影響を検討した。リスク要因となりうる母親および父親の特徴は有意に相関していたため、リスク要因を検定する際の調整モデルでは最小限の共変量の組み合わせを選択する必要があるため、DAG モデルを使用した。その結果、

早産や VLBW では母親の年齢および生殖補助医療の影響が大きい一方、term-SGA のリスク要因としては母親の妊娠初期の飲酒や両親の教育歴が明らかとなった。

第 1 章で検討した両親の特徴のうち、教育歴や年収が胎児の発育に生物学的な影響を持っているとはいえない。香港の出生コホート研究 Children of 1997 では、参加した 8173 組の母児ペアの社会経済的地位には差が見られたが、早産、出生体重、SGA への影響はあまり観察されなかった。Lueng et al.は、文化的な背景から香港では女性の喫煙者が少ない（5%未満）ため、社会経済的地位の影響を媒介する要因が無かったためではないかと考察している。SGA のリスク要因として抽出された、教育歴や世帯年収は SGA への影響は、媒介する要因があると考えられる。Van Den Berg らは、生後 1 年間の子どもの成長と母親の教育歴との関連を媒介する要因について検討したところ、授乳期間と妊娠中の母親の喫煙、および妊娠時の母親の BMI が媒介要因となっていることを報告している。これらの検討からも、社会経済因子は何かの要因を媒介して、SGA に影響を与えているのではないかと考えられる。

そこで、第 2 章では上記の仮説に基づいて、第 1 章で関連が認められた両親の学歴と SGA について、リスクとなる両親の特徴が構造を明らかにする。両親の学歴と世帯年収および未知の変数も含めた社会経済的背景を規定し、SGA 与える影響をモデル化することで、媒介要因となる両親の特徴と、その影響の大きさを明らかにすることを目的とした。

対象と方法

対象者は、第 1 章と同じデータを使用した。社会経済的状况は非観測変数とし、両親の教育歴および世帯年収から規定した。まずは、社会経済的状况による SGA への影響の媒介要因となりえる両親の特徴について、SGA を一般化線形モデル（二項分布、リンク関数ロジット）で RR を求めた。次いで一般化線形モデルで抽出された変数（ $p < 0.10$ ）を共分散構造分析によるモデルに投入した。共分散構造分析では、①媒介要因間の関係を独立と仮定する分析と、②第 1 章の DAG を参考に媒介要因間にも関係を想定した分析の二通りの分析を実施した。①媒介要因間の関係を独立と仮定する分析では、社会経済的状况から媒介要因、また媒介要因から SGA へ延びる矢印の係数を掛け合わせ、社会経済的状况が SGA に与える影響の間接効果を求めた。

結果

独立した媒介要因の共分散構造分析の結果、母親の妊娠前 BMI（ ≥ 18.5 to < 18.5 ）、妊娠後期血中コチニン値（never to passive, passive to active）、妊娠初期の飲酒習慣（no to yes）、妊娠初期のサプリメント摂取習慣（no to yes）は媒介要因になっていることが分かった。検討した変数の中で、直接 SGA に与える影響が大きな要因は、母親の妊娠前 BMI（ ≥ 18.5 to < 18.5 ）であった（標準化 $\beta = 0.068$ ）。しかし、社会経済的要因から間接的に SGA に与える影響としては、母親の妊娠前 BMI よりも母親の妊娠後期コチニン値（never to passive,

passive to active)の方が大きく、標準化 β を積算した間接効果は 0.0173 であった。構造としては、社会経済的状況が低いことが、喫煙習慣を介して直接 SGA へ影響し、さらに妊娠前低 BMI を介して SGA に影響を与えていることが明らかになった。

考察

Maternal BMI が $<18.5\text{kg/m}^2$ であることは term-SGA のリスクを上げることについては、すでに第 1 章で述べた通りである。共分散構造分析において、①媒介要因間の関係が独立であると仮定した場合には、社会経済的背景から媒介要因、また媒介要因から SGA への影響の両方で有意な関係が認められた。また、母親の妊娠前 BMI が $<18.5\text{kg/m}^2$ であることは term-SGA のリスクを有意に上昇させた。さらに、母親の最終学歴が中学校卒業の場合は 5.6%、父親の最終学歴が中学校卒業の場合は 8.4%、世帯年収が 300 万円未満の群で BMI が $<18.5\text{kg/m}^2$ の妊婦が 23.4% と有意に割合が高かった。このことから、BMI が $<18.5\text{kg/m}^2$ であることを通して社会経済的背景が SGA に与える影響を媒介していると考えられる。Van Den Berg らによる研究はアウトカムが生後 1 年間の子どもの成長であり、本研究の SGA とはアウトカムが異なるが、母親の教育歴との関連を媒介する要因が妊娠中の母親の喫煙、および妊娠時の母親の BMI となっている点は一致しており、同じ関連を見ることができた。

一方、②媒介要因間の関係を想定した分析では、社会経済状況から BMI には有意な関係が認められなかった。しかし、社会経済状況の低下が妊娠中のコチニン値 (never to passive, passive to active) を増加し、妊娠中のコチニン値 (never to passive, passive to active) の増加が母親の BMI (≥ 18.5 to <18.5) を減少させ、母親の BMI (≥ 18.5 to <18.5) の減少が SGA を有意に増加させるという経路は残った。母親の妊娠後期コチニン値は社会経済状況が SGA に与える影響の媒介要因となっており、社会経済状況の間接効果が SGA に与える影響が大きかった。第 1 章で母親の自記式質問紙から得た、妊娠初期喫煙状況のデータを使用していたが、term-SGA とは有意な関連は認められなかった。本研究では妊娠後期に採血した母体血から測ったコチニン値を使用し、SGA との有意な関係が認められた。先行研究では、妊娠中の妊婦の喫煙が胎児の在胎週数および出生体重を減少させる可能性が指摘されており、本研究結果と一致した。

結論

本研究では、日本における在胎週数および出生体重の抑制のリスク要因として、妊娠合併症以外の母親および父親の特徴が異なることが、明らかになった。早産および VLBW では、母親および父親の出産時年齢が 35 歳以上であることと、今回妊娠のために生殖補助医療を受けたことがリスクを上げた。また、term-SGA についてはむしろ妊娠初期の飲酒習慣があることはリスクが高くなったが、一方で、母親および父親の最終学歴が大学卒業以上であることはリスクを低くした。母親の妊娠前の BMI が $<18.5\text{kg/m}^2$ であることは早産と

term-SGA の両方のリスクを高くすることが明らかになった。この低 BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) がリスクを上げる傾向は、これは日本独特の特徴であった。第 2 章では、社会経済的背景が悪化することによる SGA への影響は、母親の妊娠前 BMI が低下、妊娠後期の受動喫煙、能動喫煙、妊娠初期の飲酒習慣を増加させることを媒介要因としていることが明らかになった。これらの研究から得られた結果から、両親の特徴に合わせて早産・VLBW・term-SGA を予防する必要性が示された。また、早産と term-SGA の予防のためにも、妊娠前および妊娠中に低 BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$) であることは、出産に悪影響を及ぼすという知見を広めることが必要だと考えられる。また、社会経済要因が不利であることによって SGA となるリスクは、妊婦の能動・受動喫煙を減らすこと、適正範囲の BMI であることで予防できる可能性が示された。