

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03946

研究課題名（和文）症例対照研究デザインによる先天性消化管閉鎖の予防に係る生活・環境因子の同定

研究課題名（英文）Case-control study of the association between Lifestyle and environmental factors, and anorectal malformations

研究代表者

西脇 祐司（Nishiwaki, Yuji）

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：40237764

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、症例対照研究デザインで直腸肛門奇形の予防につながる可能性のある生活・環境因子を明らかにすることを目的とした。症例72組と、対照1,517組について、生活習慣因子（肥満度、喫煙、飲酒）と直腸肛門奇形の関連について、ロジスティック回帰分析を実施した。母の妊娠前過体重（肥満）は、直腸肛門奇形と関連していなかった。一方、母の喫煙は、点推定値は1を超えてリスクが高まる方向性を示した。母が回答した父の喫煙について直腸肛門奇形との関連性が示唆され、母の喫煙を調整してもオッズ比は大きく減衰することはなかった。糖尿病、妊娠糖尿病は関連性を観察しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直腸肛門奇形（鎖肛）は数千人に1人の頻度で発生する先天異常で生命予後はよいものであるが、家族の心理的・経済的負担、児のその後の生活の質への影響が課題であり、予防医学の進展にも期待が寄せられている。国際的には介入可能な外的環境要因を探索する疫学研究が進みつつあるが、日本で鎖肛発生と関連する因子を調べた質の高い疫学研究はほとんどなかった。本研究は、日本の集団で鎖肛の一次予防の可能性を検討したことに大きな意義があるとともに、この経験を元に他の先天異常にも拡大して予防因子の検討を行うことで先天異常の予防に向けた公衆衛生的取り組みにつなげられる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to evaluate the association between lifestyle and environmental factors and anorectal malformations in a case-control study design. Logistic regression analysis was performed on 72 case pairs (mother and baby) and 1,517 control pairs to determine the association between lifestyle factors (body mass index, smoking, and alcohol consumption) and anorectal malformations. Mother's prepregnancy overweight (obesity) was not associated with rectoanal malformations. Mother's smoking, on the other hand, showed an increased odds ratio with point estimates exceeding 1. The father's smoking (answered by the mother) also suggested an association with anorectal malformation, and the odds ratio was not significantly attenuated after adjusting for the mother's smoking. No association was observed for diabetes or gestational diabetes.

研究分野：衛生学 環境保健学

キーワード：先天異常 鎖肛 生活環境因子 一次予防 症例対照研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

直腸肛門奇形（鎖肛）は数千人に1人の頻度で発生する先天異常で¹、新生児期に外科手術を要する先天異常の中でも生命予後はよいものであるが²、その後の成長発達過程で自立的な排便や排尿機能を確立できるかどうか生活の質への影響が課題となっている³。そのため、生命予後や術後生活の質改善という臨床医学の発展だけでなく、直腸肛門奇形の発生を防ぐ予防医学の進展にも期待が寄せられている。その背景には、直腸肛門奇形の発生は遺伝的要因だけで説明がつかず、非遺伝的要因（外的環境要因）の関与も少なくないことが示唆されるようになったことがある。例えば直腸肛門奇形を含んだ多系統に渡る様々な先天性形態異常が合併する VACTERL 連合の発生には遺伝的要因の寄与が大きいものの、遺伝的要因だけでは説明できない部分も残っていて直腸肛門奇形発生には非遺伝的因子（外的環境因子）の関与、あるいはその両者（遺伝と環境）の交互作用が推測されている。

国際的には介入可能な外的環境要因を探索する疫学研究が進みつつあり、妊娠前過体重や肥満である母、糖尿病や妊娠糖尿病のある母から直腸肛門奇形の児が生まれる相対リスクが高いという概ね一貫した関連性が報告されている⁴。しかしながら、日本で発生と関連する因子を調べた質の高い疫学研究はほとんどなかった⁵。

1. Wang C, et al. *Pediatr Surg Int* 2015; 31:795-804.
2. Yagi M, et al. *Pediatr Surg Int* 2015;31:955-62.
3. Rigueros Springford L, et al. *Dis Colon Rectum* 2016;59:570-80.
4. Zwink N, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:25.
5. Michikaw T, et al. *Br J Nutr* 2019;121:100-108.

2. 研究の目的

本研究は、症例対照研究デザインで直腸肛門奇形の予防につながる可能性のある生活・環境因子を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

研究計画は東邦大学医学部倫理委員会に申請し、承認を得た上で実施した（課題番号 A21096_A18126）。参加者全員から文書による同意を取得した。

(1) 対象者

2020～2022年にかけて、小児外科が設置された大学病院や小児病院を中心とする直腸肛門奇形研究会の会員施設で根治手術を受けた（あるいはこれから受ける）症例に調査資料を配付し、本研究への参加に同意した母子72組を登録した。

対照は、一般産科施設でリクルートした。症例は全国規模で集まるので、日本を7地域に分けてその地域内で人口（出産数）の多い都市にある16産科施設（北海道・東北2施設、東京を除く関東・甲信3施設、東京3施設、東海・北陸1施設、近畿3施設、中国・四国2施設、九州・沖縄2施設）に協力を依頼した。1か月健診受診に来た明らかな先天性疾患がない子とその母に調査資料を配付し、本研究への参加に同意した1,522名を登録した。対照リクルートにあたり、特段のマッチングは行わなかった。

(2) 情報収集

参加者登録時1回、質問票調査を実施した。調査票は手渡しし、郵送回収した。質問内容は、妊娠前や妊娠中の生活習慣、体格、基礎疾患や合併症、不妊治療、服薬・サプリメント、子の父に係る要因、社会経済要因、自宅に係る環境情報等であった。

(3) 統計解析

症例群と対照群についてクロス集計表を作成し²検定を行った。今回は、生活習慣因子（肥満度、喫煙、飲酒）について、ロジスティックス回帰モデルを適用し関連の強さを知るために直腸肛門奇形のオッズ比（95%信頼区間）を推定した。この際、母と父の年齢を調整した。

4. 研究成果

症例 72 組と、対照 1,522 組のうち多胎 3 組と母年齢のデータがなかった 2 組を除く 1,517 組についてデータ解析した。参加者の属性情報をまとめたのが表 1 である。母および父の年齢、経産回数や児の性別によって、直腸肛門奇形の頻度に統計学的に有意な差は観察されなかった。妊娠 36 週以下の早産割合は対照群 4.3%よりも症例群で 13.5%と多くなっていた。

表 1. 参加者の属性情報

	対照		症例	
	人数	(%)	人数	(%)
母出産時年齢 (歳)				
<30	390	25.7	17	23.6
30-34	613	40.4	22	30.6
35-39	402	26.5	29	40.3
>=40	112	7.4	4	5.6
経産回数				
0	696	46.2	30	41.7
>=1	812	53.9	42	58.3
妊娠週数(週)、平均(標準偏差)		39.3 (1.4)	38.9 (2.0)	
父年齢 (歳)				
<30	293	19.4	13	18.6
30-34	515	34.0	20	28.6
35-39	434	28.7	20	28.6
>=40	272	18.0	17	24.3
児の性別				
男児	795	52.4	39	54.2
女児	722	47.6	33	45.8
出生体重 (g)、平均 (標準偏差)		3,064 (364)	2,900 (478)	

肥満度、喫煙、飲酒と直腸肛門奇形との関連性をまとめたのが表 2 である。海外では母の妊娠前過体重(肥満)が直腸肛門奇形の危険因子ではないと言われていたが、この集団では関連していなかった。日本人が大部分のこの集団では、肥満度 body mass index が 30kg/m² を超える肥満の方は 1.8%とほとんどいなかったことが理由かもしれない。

母が妊娠初期に紙巻きタバコを吸っていたり、電子タバコや加熱式タバコを使っている場合、点推定値は 1 を超えてリスクが高まる方向性を示した。母が回答した父の喫煙について直腸肛門奇形との関連性が示唆され、母の喫煙を調整してもオッズ比は大きく減衰することはなかった。妊娠初期の飲酒については、母でも父でも関連性を観察しなかった。

この集団全体での妊娠糖尿病の頻度は 6.3%であった。糖尿病、妊娠糖尿病は先天異常全般的な危険因子であると考えられているが、今回は関連性を観察しなかった。

表 2. 肥満度、喫煙、飲酒と直腸肛門奇形との関連性

		対照、 人数	症例、 人数	p値 (χ^2 test)	母父年齢調 整オッズ比	95%信頼 区間	
母							
	妊娠前肥満度 (kg/m ²)						
	<18.5	233	13		0.8	0.4	1.5
	18.5-24.9	1,126	55		1.0		
	>=25.0	153	4	0.41	0.4	0.1	1.3
	喫煙 (紙巻)						
	なし	1,228	52		1.0		
	妊娠に気づく前にやめた	193	14		1.7	0.9	3.1
	妊娠に気づいたところに吸っていた	94	6	0.17	1.6	0.6	3.8
	喫煙 (加熱式たばこ、電子たばこ)						
	なし	1,352	62		1.0		
	妊娠に気づく前にやめた	62	3		1.1	0.3	3.7
	妊娠に気づいたところに吸っていた	81	7	0.30	2.0	0.9	4.6
	飲酒						
	なし	517	28		1.0		
	妊娠に気づく前にやめた	339	17		0.9	0.5	1.7
	妊娠に気づいたところに飲んでた	659	27	0.59	0.8	0.5	1.4
父 (母回答)							
	肥満度 (kg/m ²)						
	<18.5	60	1		3.0	0.4	22.3
	18.5-24.9	1,073	53		1.0		
	>=25.0	352	15	0.49	2.6	0.3	20.0
	喫煙 (紙巻)						
	なし	1,369	60		1.0		
	あり	145	12	0.049	2.0	1.1	3.9
	喫煙 (加熱式たばこ、電子たばこ)						
	なし	1,298	59		1.0		
	あり	217	13	0.38	1.4	0.7	2.6
	飲酒						
	なし	410	20		1.0		
	機会飲酒	635	31		1.0	0.6	1.9
	毎日1合以下	244	11		0.9	0.4	2.0
	毎日1合超え	225	9	0.96	0.8	0.4	1.9

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 道川武紘	4. 巻 53
2. 論文標題 先天性外科疾患の予防に係る研究の動向	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 758-761
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黒田達夫、淵本康史、道川武紘、木下義晶.	4. 巻 52
2. 論文標題 直腸・肛門疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 735-737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒田 達夫 (Kuroda Tatsuo) (60170130)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
研究分担者	道川 武紘 (Michikawa Takehiro) (80594853)	東邦大学・医学部・講師 (32661)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------