

平成 30 年 6 月 2 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460848

研究課題名(和文) 乳幼児貧血の発育・発達への影響と貧血の予防・改善方策に関する大規模疫学研究

研究課題名(英文) Influence of Anemia in Infancy on Development

研究代表者

田中 太一郎 (TANAKA, Taichiro)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：70402740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：乳幼児における貧血は小児科診療の場等で比較的良好に認められる疾患であり、鉄欠乏性貧血が続くと精神・運動発達が遅れるという報告もある。そこで(1)母の妊娠中の状況と乳幼児の貧血発症との関連を明らかにする、(2)乳幼児の貧血が児の発達に与える影響を明らかにする、の2つを目的に研究を実施した。

妊娠期間中の母の貧血の有無と乳児期の児の貧血との間にやや関連が認められた。乳児後期、1歳6ヶ月健診時の貧血の有無と3歳児の発達との間にはいずれの項目においても有意な関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：This study had the following two goals: (1) determine differences in the prevalence of anemia in infancy due to the presence or absence of anemia during pregnancy; (2) examine the influence of anemia in infancy on the psychomotor development. Anemia prevalence was slightly higher in infants born from pregnant women with anemia. No significant association was found between the presence or absence of anemia in infancy and the psychomotor development.

研究分野：公衆衛生学、衛生学、母子保健、健康教育

キーワード：貧血 発育 発達 妊婦 乳幼児

1. 研究開始当初の背景

乳幼児における貧血有病率は人種・生活環境等により差はあるが約5~15%である。日本でもほぼ同様の有病率と考えられており、小児科診療の場等で比較的良好に認められる疾患である。

欧米における先行研究では妊娠中の母の貧血や子宮内発育遅延を伴った妊娠高血圧、妊娠糖尿病などが胎児の鉄貯蔵低下をもたらし、乳幼児期の鉄欠乏性貧血に繋がるとされている。また出生後の要因との関連としては、母乳栄養児において鉄欠乏性貧血を認める者の割合が高いことが知られている。これは胎児期に体内に貯蔵された鉄が生後4~6か月までに消費されるが、母乳栄養児における鉄の吸収量が人工乳による栄養児よりも少ないことによる。

また、ヘモグロビン(Hb)値が10.5g/dl以下の鉄欠乏性貧血が3ヶ月以上続くと精神発達、運動発達ともに遅れ、このような児に鉄剤を投与して貧血を改善しても精神運動発達の遅れは数年間持続するということが欧米の先行研究で明らかにされている。そのため、アメリカではアメリカ小児科学会が乳幼児における鉄欠乏性貧血の診断および予防に関する指針を示している。(Baker RD, et al. Pediatrics 2010 ;126:1040-50) その指針の中では、児の在胎週数や乳児への栄養法別に鉄剤の経口投与の必要性や投与方法、貧血予防のための離乳食について、あるいは貧血スクリーニング検査の実施時期等について示されている。また米国CDCも鉄欠乏性貧血の予防とコントロールに関する勧告を定め、貧血スクリーニング検査の基準を定めている。

このように欧米では乳幼児貧血への対策が以前から重要な課題として取り上げられており、乳幼児貧血の発症に関連する要因、あるいはその影響、貧血の予防・改善方策について様々な研究・検討が行われている。そしてその結果を踏まえ、学会や国の機関から貧血の予防・改善のためのガイドラインが提示されている。しかしわが国では乳幼児貧血の有病率が海外と同程度であるにもかかわらず、乳幼児貧血の発症に関連する要因や貧血がどのような影響をもたらすかについての検討は十分に行われておらず、乳幼児貧血の予防・改善に関するガイドラインも策定されていない。よって、わが国における乳幼児貧血の発症に関連する要因や貧血の発達・発育への影響を明らかにするとともに、貧血の予防・改善のための方策を早急に確立することが必要である。

わが国では乳幼児健診が実施されているが、沖縄県内の全市町村では約40年前から乳幼児健診時に貧血検査(Hb値測定)が全受診児に対して実施されている。これは他の都道府県にはない沖縄県だけの特徴である。そして沖縄県内各市町村の乳幼児健診のもう一つの特徴としては、公益社団法人沖縄県

小児保健協会が統一プロトコール、同一受診票を用いて県内全市町村で健診を実施しており、沖縄県小児保健協会には平成9年度以降の全健診データが電子化されて蓄積されている点がある。申請者らは沖縄県小児保健協会の研究事業に協力する形で、沖縄県で2000~2008年度に出生し、乳児前期(生後3~4か月)、乳児後期(9~10カ月)、1歳6か月の各時期に実施された全ての健診を受診した児およそ55,000人を対象に栄養法(母乳・混合・人工乳)と健診の際のHb値との関連の検討を行った。その結果、生後9~11か月健診時点における貧血有病率は母乳栄養児で34.5%、混合栄養児で20.3%、人工乳栄養児で10.9%と、母乳栄養児における貧血有病率が高いことが明らかとなった。一方で母のどのような要因が乳幼児の貧血発症に関連しているか、あるいは乳幼児の貧血が児の体格・発育・発達にどのような影響を与えるかについての大規模集団における検討は国外・国内を問わず行われていない

2. 研究の目的

(1) 母の妊娠中の状況(妊娠高血圧や妊娠糖尿病、あるいは妊娠初期・妊娠後期の貧血の有無など)と乳幼児の貧血発症との関連を明らかにする

(2) 乳幼児の貧血が児の発達(精神・運動)に与える影響を明らかにする

3. 研究の方法

沖縄県(年間出生数:約16,000人)では乳児前期・後期健康診査、1歳6か月時健診の際に全市町村で貧血検査(ヘモグロビン値の測定)が実施されている。そして、乳幼児健診のデータは公益社団法人沖縄県小児保健協会ですべて電子化され、各市町村が保有している。また、妊婦健診の際にも貧血検査が実施されているが、妊婦健診のデータも沖縄県国保連合会で電子化され、各市町村がデータを保有している。そこで、これらのデータを沖縄県、各市町村と協力して、同一母児について結合する作業を行い、解析用データセットファイルを作成した。本研究では2011~2013年度に実施された乳児前期健診・後期健診を受診した児とその母親のうち、妊婦健診1回目・5回目時点でのヘモグロビン値、および乳児前期・後期健診時点でのヘモグロビン値の全てがそろっている母児23,043組(男児:11,639人、女児:11,404人)を対象にデータ分析を行い、母の妊娠中の状況(妊娠高血圧や妊娠糖尿病、あるいは妊娠初期・妊娠後期の貧血の有無など)と乳幼児の貧血発症との関連に関するデータ解析を行った。

次に、乳児から1歳6か月健診にかけての貧血(Hb値)の状況と1歳6か月・3歳健診時点の体格、発育、精神・運動発達との関連について検討するために、3歳健診時点での児の精神・運動発達を把握・評価するための

調査票の作成を行った。そして、その調査票を3歳児健診を受診した母児を対象に実施し、児の精神発達・運動発達の状況、貧血治療の状況について把握・評価を行った。調査は28年9月から29年2月の6ヶ月間、沖縄県内の7つの協力市町村で実施し、全部で1808人の児について、調査票を回収することが出来た。調査票の記載内容を電子データ化し、乳児・1歳6ヶ月健診時のヘモグロビン(Hb)値などのデータと結合しデータ分析を行った。

4. 研究成果

(1) 母の妊娠中の状況と乳幼児の貧血発症との関連

貧血を認める妊婦の割合は1回目妊婦健診時点で10.5%、5回目健診時点で42.6%であった。貧血を認める妊婦の割合を保健所ごとに比較すると、保健所間で差が認められた。また、やせの妊婦で貧血を認めるものの割合が高く、肥満の妊婦で最も少なかった。母の貧血の有無と児の貧血の有無との関係を検討すると、乳児後期健診時点で児に貧血を認めるオッズ比は5回目妊婦健診時点で貧血を認めた母から出産した児において1.3(95%信頼区間:1.1-1.5)であった<表1>。妊娠期間中の母の貧血の有無と乳児期の児の貧血との間にやや関連が認められた。

<表1> 乳幼児の貧血と母の妊娠時の貧血、児への栄養法との関連(オッズ比(95%信頼区間))

	乳児前期健診	乳児後期健診
性別		
男	1	1
女	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.8-1.0)
母の貧血(5回目妊婦健診)		
なし	1	1
あり	1.1 (1.0-1.3)	1.3 (1.1-1.5)
児の栄養法		
ミルク	1	1
混合	1.4 (1.1-1.7)	1.9 (1.5-2.2)
母乳	1.9 (1.6-2.4)	3.4 (2.9-4.0)

(2) 3歳健診時点での児の精神・運動発達を把握・評価するための調査票

児の精神・運動発達を正しく把握・評価するためには、信頼性・妥当性の確立された発達評価法を用いる必要がある。そこで、国内・海外で行われている同様の先行研究に関する文献レビューを進め、学術的評価に耐えることができ、かつ市町村の健康診断の場で実施可能な調査票の作成を行った。小児神経の専門家や市町村の保健師との意見交換を行う中で、市町村で実際に調査を担当する保

健師等に受け入れられやすく、またわが国の実情に合っているという点から、今回の調査ではデンバー発達スクリーニング検査、遠城寺式発達知能検査、津守式精神発達診断法の項目を用いて設問を構成した。また、健診で児の貧血を指摘されたことを保護者が正しく認識しているか、および児の貧血の治療状況についても把握する設問を含むこととした。

今回使用した調査票の内容を<表2>に示す。

<表2> 3歳健診時点での児の精神・運動発達を把握・評価するための調査票の設問内容

【2】お子さんはこれまでの健診で貧血(あるいは貧血気味)といわれたことがありますか。

1. はい 2. いいえ 3. わからない

<2-1> 貧血の治療のためにお子さんは医療機関(病院・クリニック等)を受診したことがありますか?

1. ない 2. ある

鉄剤を飲みましたか?

(はい・いいえ)

<2-2> 健診の際にお子さんの貧血を予防・改善するための栄養指導を受けましたか?

1. いいえ 2. はい

家庭で実践しましたか?

(はい・いいえ)

【3】友達の名前を言うことができますか

1. はい 2. いいえ

【4】手を洗ってふくことができますか

1. はい 2. いいえ

【5】まねして直線を書くことはできますか

1. はい 2. いいえ

【6】まねて○(丸)を書くことはできますか

1. はい 2. いいえ

【7】つみきを8個以上つめますか

1. はい 2. いいえ

【8】目、鼻、耳、口、手、おなか、髪の毛のうち6つ以上わかりますか

1. はい 2. いいえ

【9】両足をそろえて幅跳び(両足を揃えて前にとぶ)ができますか

1. はい 2. いいえ

【10】片足で2~3秒立つことはできますか

1. はい 2. いいえ

【11】ボールを上手投げができますか

1. はい 2. いいえ

【12】赤、青、黄、緑の色はわかりますか

1. はい(4つともわかる) 2. いいえ

【13】はさみを使って紙を切ることはできますか

1. はい 2. いいえ

【14】普段通りの状況や手順が急に変わると、混乱したり、激しく怒ったりしますか

1. はい 2. いいえ

【15】CMなどをそのままの言葉で繰り返し言

ったりしますか

1. はい 2. いいえ

【16】おうむ返しの応答が目立ちますか

1. はい 2. いいえ

【17】つま先立ちで（かかとを浮かせて）歩くことはありますか？

1. はい 2. いいえ

【18】名前を呼んでも振り向かないことがありますか

1. はい 2. いいえ

【19】興味があるものを指さして伝えますか

1. はい 2. いいえ

【20】一方通行に自分の言いたいことだけを言いますか

1. はい 2. いいえ

【21】同じ質問をしつこくしますか

1. はい 2. いいえ

(3) 乳幼児の貧血が児の発達（精神・運動）に与える影響

乳児後期健診、1歳6ヶ月健診のいずれかまたは両方でHb値が11g/dl未満であった児410人のうち205人（50.0%）が「健診で貧血と言われたことがない」と回答していた。

<表3>

また乳児後期、1歳6ヶ月健診時の貧血の有無と3歳児の発達との間にはいずれの項目においても有意な関連は認められなかった。

<表4~6>

<表3> お子さんがこれまでの健診で貧血（あるいは貧血気味）と言われたことがあるか

	全体	はい	いいえ	わからない
乳児後期、1歳のいずれでも貧血無し	1133	81 (7.1%)	1007 (88.9%)	45 (4.0%)
乳児後期、1歳のいずれかまたは両方でHbが10~11g/dl	352	150 (42.6%)	190 (54.0%)	12 (3.4%)
乳児後期、1歳のいずれかまたは両方でHbが10g/dl未満	58	42 (72.4%)	15 (25.9%)	1 (1.7%)

<表4> 3歳健診の発達に関する問診項目に「できない」と回答した児の割合（乳児後期健診時のHb値別）

	Hb 11以上	Hb11未満		p値
		鉄剤 内服無し	鉄剤 内服あり	
総数	889	214	21	
赤、青、黄、緑の色がわかる	106 (11.9%)	20 (9.3%)	1 (4.8%)	0.36
はさみを使って紙を切れる	96 (10.8%)	25 (11.7%)	3 (14.3%)	0.83
ボタンをはめることができる	103 (11.9%)	23 (10.9%)	2 (10.0%)	0.90

<表5> 3歳健診の発達に関する問診項目（PARS-TR）に「はい」と回答した児の割合（乳児後期健診時のHb値別）

	Hb 11以上	Hb11未満		p値
		鉄剤 内服無し	鉄剤 内服あり	
総数	889	214	21	
普段通りの状況や手順が急に変わると混乱したり、激しく怒ったりする	137 (15.4%)	28 (13.1%)	3 (14.3%)	0.69
オウム返しの返答が目立つ	86 (9.7%)	21 (9.8%)	0 (0.0%)	0.32
つま先立ちで歩くことがある	400 (45.0%)	94 (43.9%)	7 (33.3%)	0.56
名前を呼んでも振り向かないことがある	163 (18.3%)	33 (15.4%)	4 (19.0%)	0.60
一方通行に自分の言いたいことだけを言う	135 (15.2%)	35 (16.4%)	2 (9.5%)	0.69
同じ質問をしつこくする	264 (29.7%)	45 (21.0%)	6 (28.6%)	0.04

<表6> 3歳健診の発達に関する問診項目（受診票）に「はい」と回答した児の割合（乳児後期健診時のHb値別）

	Hb 11以上	Hb11未満		p値
		鉄剤 内服無し	鉄剤 内服あり	
総数	878	212	19	
言葉かけや指示に従わないことが多い	72 (8.2%)	16 (7.5%)	1 (5.3%)	0.86
極端に落ち着かない、集中できない	44 (5.0%)	6 (2.8%)	0 (0.0%)	0.24
音や光に過敏に反応する	50 (5.7%)	12 (5.7%)	0 (0.0%)	0.55
数字やマーク等に極端な関心を示す	39 (4.5%)	8 (3.8%)	1 (5.0%)	0.04

(4) まとめ

妊娠期間中の母の貧血の有無と乳児期の児の貧血との間にやや関連が認められた。一方、乳児後期、1歳6ヶ月健診時の貧血の有無と3歳児の発達との間にはいずれの項目においても有意な関連は認められなかった。

今回の研究では乳幼児貧血の精神運動発達への影響は認められなかったが、貧血を有することは身体的な面や生活面で影響を与える可能性があり、今後、乳幼児貧血の予防・改善に関するガイドラインの整備が必要である。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 太一郎 (TANAKA, Taichiro)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：70402740

(2)研究分担者

西脇 祐司 (NISHIWAKI, Yuji)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：40237764