

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463432

研究課題名(和文) 妊婦の「低体重(やせ)」が乳幼児の発達に与える影響とその予防

研究課題名(英文) Influence of pregnant women's "low body weight" on infant development and its prevention

研究代表者

大島 隆一郎 (Ryuichiro, Oshima)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：50263679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：産科病院に通院・出産した妊婦およびその児を対象に前向きコホート研究を行った。児の出生時の頭の不均衡な大きさに着目し、発達(粗大運動・微細運動・視覚受容・受容言語・表出言語)との関連を検討した。その結果、出生時の頭の大きさの不均衡さ(頭囲÷体重)は表出言語の発達に負の作用を与えることと、不均衡に頭部のサイズが大きい(頭囲÷体重の値が $>1SD$)児は、24ヶ月の時点での粗大運動と言語表出の発達が有意に遅れることが確認できた。さらに不均衡に頭部のサイズが大きい児は、妊娠前にやせていた($BMI<18.5$)母親から生まれる可能性が、それ以外の母親より2.5倍多いことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We conducted a prospective cohort study on pregnant women and their children who visited and gave birth at an obstetric hospital. We examined the relationship between the unbalanced size of the head and the development (gross motor, fine motor, visual reception, receptive language, expressive language) of the baby at birth. As a result, the unbalanced size of the head (head circumference ÷ birthweight) at birth has a negative effect on the development of the expressive language, and the unbalanced large head size baby was confirmed to be delayed in the development of gross motor and expressive language at 24 months. Furthermore, the thin mothers ($BMI<18.5$) before pregnancy revealed that the risk of children with the unbalanced head size is 2.5 times greater than that of the other mothers.

研究分野：障害児 作業療法 小児発達

キーワード：妊婦 体重増加 BMI 乳幼児 発達 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

(1) 在胎週数によらず新生児の体重が 2、500g 未満である児のことを低出生体重 (Low birth weight: LBW) 児と呼ぶ。これは、周産期医療の質を示す公衆衛生学的指標であるとともに、妊娠中の母児の環境や胎生期の発育を表す発達指標の一つとして用いられている。

LBW 児は、正常出生体重 (Normal birth weight: NBW) 児と比べて、さまざまな発達のリスクが高まることが知られている。例えば、言語発達の遅延 (Yliherva et al., 2001; Landry et al., 2002)、注意機能の発達の遅延 (Bohnert et al., 2008)、IQ の低下 (Breslau et al., 1994; 2004)、学業成績の低下 (O'Keefe et al., 2003) が指摘されている。これらのように、LBW 児は乳幼児期～学童期における認知発達に遅延が生じやすい。

また、学習障害 (Buchmayer et al., 2009) や注意欠陥・多動性障害 (Breslau et al., 1996; Bohnert et al., 2008) 等、発達障害のリスクが高まることも指摘されている。

(2) LBW の危険因子が多数指摘される中で、わが国の新生児体重とその危険因子を経年的かつ大規模に調査した Takimoto ら (2005; 2006) によれば、妊婦の喫煙、および妊婦の低体重 (やせ) の 2 つが最も寄与度の大きい因子であり、とくに、近年のわが国の LBW 児の割合の増加は、やせた母親 (Body mass index: BMI < 18.5) の増加によって説明されるという。また、わが国の 20～40 代の女性の低体重 (やせ) 傾向は顕著であり (国民健康・栄養調査、2001、2010)、その結果、Global Database on Body Mass Index (WHO、2013) の資料によると、わが国の低体重 (やせ) 傾向にある女性の割合は、11.9% で世界第 9 位となっており、先進国では突出して低い水準にある。

(3) 以上のことから、わが国の女性の低体重 (やせ) 傾向が LBW 児の割合の増加につながるとともに、その LBW 児の成長および発達の予後に懸念が生じることは明らかであり、早急に対策を取ることが求められている。

2. 研究の目的

近年、日本において低出生体重 (low birth weight: LBW) 児の出生比率が増加している。その背景には、妊婦の喫煙率の増加、妊娠中の体重コントロールの影響、女性の根強いやせ願望と妊婦のダイエット志向による不十分な妊娠中の体重増加や低栄養などが指摘されている。一方、それらの影響による胎児の成育不良と、その後の発達に遅延が生じる可能性があることへの社会的認知度は低い。

本研究は 2 つの目的で構成される。1) 女性の BMI の低下傾向が、出生時の児の体格、乳幼児期の発達 (粗大運動・微細運動・

視覚受容・受容言語・言語表出) に与える影響を大規模データで検証する。2) 子どもの発達上のリスク軽減を目的に、この結果を用いて地域の母子保健事業との連携を図り、母子手帳交付時に渡す「妊婦の低体重 (やせ) に対する啓発パンフレット」を作成する。

3. 研究の方法

多目的出生コホートである Hamamatsu Birth Cohort Study のデータ (浜松医科大学医学部附属病院と静岡県浜松市浜北区の加藤産婦人科医院で募集をかけ、2007 年 12 月 24 日から 2011 年 6 月 30 日に生まれた児 1152 名とその母親 1065 名) を利用した。やせが児の体格や発達に及ぼす影響を、医学的、心理社会的側面から網羅的に探索した。さらに、産後 1・4・6・10・14・18・24・32 ヶ月時点で、Mullen Scales of Early Learning (MSEL) による 5 つの発達指標 (粗大運動・微細運動・視覚受容・受容言語・言語表出) を用いて児の発達の状態を多面的に評価する。得られたデータから、1) 児の出生時の頭のサイズの不均衡さがその後の発達に及ぼす影響、2) 妊婦のやせと出生時の児の体格との関係、3) 地域の保健師との連携の下に LBW 増加への歯止め活動に向けたパンフレット作成、を行った。頭部のサイズの不均衡さを示す指標は「出生時の頭囲 ÷ 体重」でもとめた値を Head Size index (HSI) とし、それと神経発達との関連についてマルチレベル混合効果モデルを用いて検討した。解析では発達のはじまりを出生時ではなく 1 ヶ月として、時間 (月齢) の値が得られるようにした。統計ソフトは Stata ver13.1 を用いた。

4. 研究成果

(1) 出生時の頭のサイズの不均衡さと生後 1 ヶ月から 24 ヶ月までの発達との関連

対象者のあらし

対象者は、登録した参加者のうち、参加を中断した母親の子どもが 167 名、Down 症候群の子どもが 2 名、出生時頭囲の欠損者 239 名を除外し、707 名の妊婦 (母親) と、その妊婦から生まれた 743 名の児であった。背景属性を明らかにするため、表 1 にこれらの対象者のあらしを示す。

表 1. 対象者のあらし

児の属性	N=743	
性別		
男	366 名	49.3%
女	377 名	50.7%
平均在胎週数 (s.d.)	39.0 週	(1.5)
平均出生体重 (s.d.)	2954g	(441)
SGA (<10%)		
あり	78 名	10.5%
なし	665 名	89.5%
低出生体重 (<2500g)		
あり	94 名	12.7%

なし	649名	87.3%
平均出生身長(s.d.)	49.5cm	(2.5)
平均頭圍(s.d.)	33.1cm	(1.4)
平均 HSI (s.d.)	11.5	(1.8)
妊婦の属性 N=707		
平均年齢(s.d.)	31.4歳	(5.0)
喫煙経験の有無		
あり	63名	8.5%
なし	680名	91.5%
精神障害の既往歴		
あり	108名	14.5%
なし	635名	85.5%

連続変数の sHSI 値と発達との関連

マルチレベル混合効果モデルによる両者間の関係の結果を表2にまとめた。5項目の検定を同時に行うため、 $p < 0.01$ と設定した。sHSI は、sHSI の値の1SD ごとの変化量のことと領域の T 得点との相関を示している。月齢は、全て直線の傾向を示していた。月齢 \times sHSI は両者の交互作用を示し、表出言語の得点は月齢が進むにつれて有意に負に作用することがわかった。また、その他の4項目についても負に作用をする傾向があることが観察された。

表2. 連続変数の HSI と発達との関連

項目	係数	p 値
粗大運動	sULH	-0.70 0.15
	月齢	-0.03 0.09
	月齢 \times sULH	-0.05 0.02
微細運動	sULH	0.32 0.46
	月齢	-0.07 <0.001
	月齢 \times sULH	-0.03 0.08
視覚受容	sULH	0.52 0.24
	月齢	0.02 0.26
	月齢 \times sULH	-0.03 0.20
理解言語	sULH	-0.34 0.44
	月齢	0.04 0.04
	月齢 \times sULH	-0.03 0.17
表出言語	sULH	-0.42 0.33
	月齢	-0.05 0.02
	月齢 \times sULH	-0.06 <0.01

カテゴリ変数の HSI 群と対照群の属性

「頭圍 \div 体重 > 1 SD」の群を、頭のサイズが不均衡に大きい (ULH) 群とし、それ以外の児を対照群として両者の比較を行った ($p < 0.05$)。その結果を表3にまとめた。母の教育歴・喫煙歴、父親の年齢・教育歴、両親の収入についても比較したが、両者間で違いがなかった (結果は省略)。

表3. ULH 群と対照群の比較

	ULH 群	対照群	p 値
N (%)	75名 (10.1%)	668名 (89.9%)	
性別 (%)			
男	31 (41%)	346 (48%)	0.09
女	44 (59%)	322 (52%)	
在胎週数 (s.d.)	36.7 (2.3)	39.2 (1.2)	<0.0001
出生時体重 (s.d.)	2128g (346)	3046 (343)	<0.0001
< 2,500g	72 (96.0%)	22 (3%)	<0.001
2,500g	3 (4.0%)	646 (97%)	
SGA	40 (53%)	38 (6%)	<0.001
AGA	35 (47%)	630 (94%)	
出生時頭圍 (s.d.)	31.7cm (1.6)	33.3 (1.3)	<0.0001
出生時身長 (s.d.)	44.8cm (3.6)	50.0 (1.7)	<0.0001
母親の出産 時年齢 (s.d.)	31.4 (5.0)	31.7 (1.6)	0.58
母親の精神 障害の既往			
あり	18 (24.0)	90 (13.5)	0.014
なし	57 (76.0)	578 (86.5)	

カテゴリ変数の HSI と発達との関連

上記の結果において、出生体重、出生頭圍が HSI 群で有意に小さいことが示された。また、HSI 群と発達との関連が、在胎週数、出生身長、低出生体重、SGA、母の精神障害の既往で交絡されている可能性が示唆された。一方、母親の出生時の年齢、教育歴、父の出生時の年齢、教育歴、世帯収入は同様の結果が見いだされなかった。このため、「在胎週数、出生身長、低出生体重、SGA、母の精神障害の既往」を統制して解析を行った (結果省略)。さらに上述した全ての項目について統制した結果を表4に示した。ULH は ULH 群 (不均衡に頭圍が大きい群) と対照群の Y 切片、月齢は両群に共通する時間との関係、月齢 \times ULH は ULH 群に属する場合の時間経過における T 得点の変化を見ている。p 値は5項目の検定を行ったため、 $p < 0.01$ とした。また、粗大運動と表出言語の発達と HSI 群と対照群の発達の推移の予測図を図1に示した。

月齢 \times ULH の結果より、生後24カ月の粗大

運動と表出言語の発達において HSI 群は負の方向に推移することがわかった。また、他の 3 項目についても負に作用する傾向があることが観察された。

表 4 カテゴリ変数の HSI と発達との関連

項目		係数	p 値
粗大運動	ULH	3.56	0.01
	月齢	-0.01	0.47
	月齢 × ULH	-0.18	<0.01
微細運動	ULH	1.97	0.12
	月齢	-0.05	<0.01
	月齢 × ULH	-0.13	0.04
視覚受容	ULH	2.75	0.04
	月齢	0.37	0.08
	月齢 × ULH	-0.14	0.04
理解言語	ULH	1.93	0.14
	月齢	0.06	<0.01
	月齢 × ULH	-0.15	0.03
表出言語	ULH	4.47	<0.001
	月齢	-0.03	0.16
	月齢 × ULH	-0.23	0.001

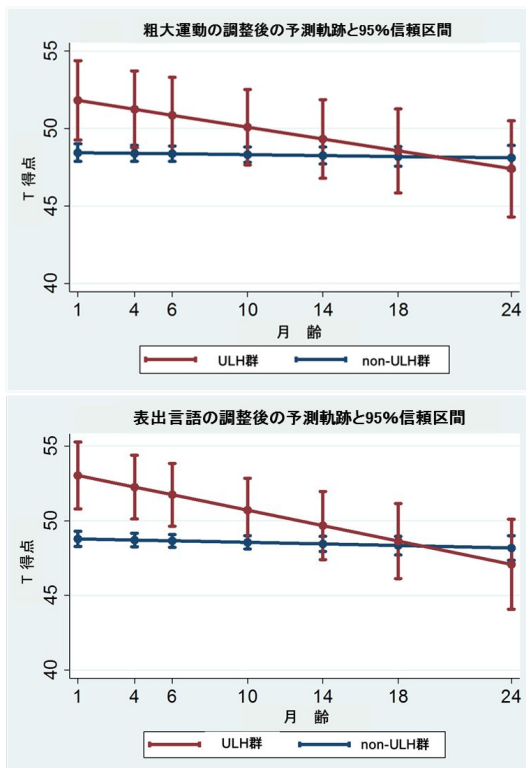


図 1 . 粗大運動および表出言語の調整後の予測軌跡と 95% 信頼区間

(2) 頭のサイズの不均衡さの出現と母親の妊娠前の BMI との関連

「頭のサイズの不均衡さの出現」と対照群

で母親の妊娠前の BMI を比較した結果を表に示した。結果は、両者における妊娠前の BMI は平均値においては差がないが、両群における比率には違いがあることが分かった。このため、「母親の妊娠前の BMI の影響」を、(1) の結果で交絡されている可能性の高い、在胎週数、母親の精神障害の既往で統制した多重ロジスティック解析を行った。その結果を表 6 に示した。

結果は、妊娠前の BMI<18.5 (やせ) の母親の児は、HSI のリスクを高めることが分かった (統制後のオッズ比は 2.5)。

表 5 . 妊娠前の BMI 値と ULH との関連

	ULH 群	対照群	p 値
N(%)	75 (10.1%)	668 (89.9%)	
妊娠前 BMI			
平均	20.6	21.1	<0.23
(s.d.)	(3.9)	(3.3)	
< 18.5	25 名 (33.3%)	133 (19.9%)	<0.007
18.5	50 名 (66.7%)	535 (80.1%)	

表 6 . 妊娠前の母親の BMI と HSI のリスクとの関連

	統制のないオッズ比 (95% 信頼区間)	在胎週数、母親の精神障害の既往を統制したオッズ比 (95% 信頼区間)
母親の妊娠前の BMI<18.5	2.0 (1.2-3.4) p < 0.008	2.5 (2.3-4.7) p < 0.005

(3) 出生時の頭のサイズの不均衡さと生後 1 ヶ月から 32 ヶ月までの発達との関連

対象とする児を 1058 名に増やすと同時に月齢を 32 ヶ月まで延長し、(1)と同様の解析を実施した。

結果、月齢 × sULH は、表出言語の発達において係数-0.06 (p<0.001) となり、sHSI は負の作用をすることが分かった。また、月齢 × ULH の結果より、生後 32 ヶ月の表出言語の発達において HSI 群は負の方向 (係数-0.06、p<0.001) に推移することがわかった。また、他の 4 項目についても HSI 群は負の方向に負に作用する傾向があることが観察された (結果は省略)。

(4) 地域の保健師との連携の下に LBW 増加への歯止め活動に向けたパンフレット作成

これについては、上述した結果と、実際の

保健センターで実施されている乳幼児健診との結果との比較検証中であったため、パンフレット作成には至らなかった。

結果のまとめ

- ・ 連続変数のHSIと生後24ヵ月までの発達との関連において、出生時の頭の大きさの不均衡さは表出言語の発達に負の作用を与えることが確認できた。また、それは32ヵ月まで期間を広げても同様の結果が得られた。
- ・ HSI群および対照群と生後24ヵ月までの発達との関連においては、HSI群は対照群と比較して粗大運動と表出言語の発達が遅れることが確認できた。また、生後32ヵ月にまで広げても表出言語に関しては有意に負の作用を与えることが分かった。
- ・ 妊娠前のBMI<18.5(やせ)の母親の児は、HSIのリスクを高めることが分かった(統制したオッズ比は2.5)。

以上から、妊娠前「やせ」の妊婦の子どもは、頭のサイズが不均衡に大きく生まれる可能性があり、それが将来の児の表出言語の発達に負の影響を与える可能性があることが示唆されるデータが得られた。

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1件)

1. Oshima R, Tsuchiya J K, Mori N, Takei N. Influence of unbalanced large head on neurodevelopmental in infancy: a longitudinal birth cohort study. *Journal of Brain Science* **46**:34-54, 2016

〔学会発表〕(計1件)

高木 優衣, 大島 隆一郎. 乳児健康診査後の作業療法士の個別指導を受けた児の傾向と今後の課題. 埼玉県市町村保健師協議会 第31回業務活動発表会, 平成28年2月23日, 埼玉

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大島 隆一郎 (OSHIMA Ryuichiro)
茨城県立医療大学 保健医療学部
作業療法学科・教授
研究者番号: 50263679

(2) 研究分担者

土屋 賢治 (TSUCHIYA Kenji)
浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター・特任准教授
研究者番号: 20362189

(3) 連携研究者

中原 竜司 (NAKAHARA Ryuji)
浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター・研究員
研究者番号: 60725167
中安 智香子 (NAKAYASU Chikako)
浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター・研究員
研究者番号: 60725175

(4) 研究協力者