

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 11 月 14 日現在

機関番号：23302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670335

研究課題名(和文)多胎児に対する低出生体重児の概念の妥当性に関する実証研究

研究課題名(英文) Study on the validity of the concept of low-birth-weight regarding multiple births babies

研究代表者

大木 秀一 (OOKI, Syuichi)

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：00303404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：低出生体重児の概念を既存データや文献情報を用いて再検証した。出産(ないし出生)体重(1,000g以上)2,500g未満の場合、多胎児は単胎児よりも予後が良好であり、この傾向は1,500g以上2,000g未満で顕著であった。この結果は、単胎児と多胎児では胎内低栄養の中長期的影響が異なる可能性を示唆する。多胎児に関しては、出生体重2,500g未満という基準だけで画一的に行われる低出生体重児としての保健指導の改善が必要である。

研究成果の概要(英文)：The concept of low-birth-weight was further validated using open access data of vital statistics and literature review. New born babies with birthweight more than 1,000g and below 2,500g are healthier in multiple births infants than singleton babies. This tendency was obvious regarding birthweight with more than 1,000g and below 2,000g. This result suggested that middle or long-term effect of intra-uterine nutritional condition is different between singletons and multiples. Regarding multiple births babies, stereotypical health guidance using birthweight (cutoff point of 2,500g) is insufficient and should be improved.

研究分野：医歯薬学

キーワード：低出生体重児 多胎児 相対危険 妊娠期間 DOHaD仮説 周産期死亡率 乳児死亡率

1. 研究開始当初の背景

日本は先進国で例外的に低出生体重児 (Low-Birth-Weight Infant: LBWI) が増加している。近年、低出生体重児は短期だけでなく中長期的にも負の側面を有すると指摘されている。即ち、生活習慣病胎児期起源 (DOHaD [Developmental Origin of Health and Diseases]) 仮説 (大木, 日本衛生学雑誌, 66, 31-38, 2011) によれば胎内の低栄養状態は成人期以降の生活習慣病発症に影響を及ぼす。出生体重は胎内栄養状態の簡便な指標として多用されており、わが国でも近年の低出生体重児増加に伴う生活習慣病の増加が懸念されている。あるいは、17歳までの児童虐待死亡事例では多胎児と並び低出生体重児の相対危険も2まで上昇する (Ooki, Environ Health Prev Med, 18, 416-421, 2013)。低出生体重児増加の背景として、妊娠可能年齢女性の喫煙、妊婦の体重増加制限、不妊治療による多胎出産増加が指摘される。2012年の人口動態統計によれば、単胎児の8%、多胎児の73%が低出生体重児である。そして低出生体重児に対する多胎児の人口寄与危険割合は過去20年間で10~20%、極低出生体重児及び超低出生体重児に至っては20~25%で推移し、極めて寄与が大きい (Ooki, J Epidemiol, 20, 480-488, 2010)。これまで、多胎児には単胎児と異なる胎内・生後初期の適応メカニズムがあるという仮説を主張してきた。例えば、過去10年間の人口動態統計で出生体重が2,000~2,500g群の早期新生児死亡率は、多胎児が単胎児の1/3~1/2で推移する (Ooki, DOI:10.5772/2242, InTech, 405-430, 2012)。仮に多胎低出生体重児の中長期的予後が単胎低出生体重児よりも良好なら低出生体重児に対する画一的な考え方や保健指導は変更を余儀なくされる。大規模双生児データに基づく実証研究はこれまでにない。

2. 研究の目的

低出生体重児の概念を再検証することが研究目的である。日本は先進国の中では例外的に低出生体重児が増加しており、近年の生活習慣病胎児期起源仮説などからも無批判に低出生体重児の負の側面が強調されやすい。低出生体重児増加の背景として、妊娠可能年齢女性の喫煙、妊婦の体重増加制限、不妊治療による多胎出産増加が指摘される。中でも低出生体重児に対する多胎児の人口寄与危険割合は10~20%と高率である。従って、低出生体重児で多胎児と単胎児の予後が異なれば、低出生体重児に対する従来の画一的な考え方や保健指導は修正を余儀なくされる。

3. 研究の方法

(1) システムティック・レビュー

出生体重/低出生体重・妊娠期間/早産が小児期の成長・発達に与える影響について文献

データベース等を基に網羅的に情報収集し、内容を整理する。特に、多胎児と単胎児の学童期までの縦断的発達の異同に関する文献を集中的に検討する。多胎児を扱った文献が少ないことが予想されるため、チェックリストによる品質評価は行わず、文献の除外基準は設けない。

(2) 既存データの解析 (人口動態統計)

公表された人口動態統計の多胎出産に関する項目を全て確認し、母子保健指標に対する探索的分析を試み、特に低出生体重・早産における多胎児と単胎児のリスクの差異に注目した仮説設定を行う。

出生体重が多胎出産と単胎出産に与える影響を長期にわたる公表済みの人口動態統計で検証するため、1995~2016年の各年において、多胎児・単胎児別に、22週以降死産率、早期新生児死亡率、周産期死亡率、乳児死亡率を、出産(ないし出生)体重階級(階級幅500g)別に算出し、その相対危険(=多胎児の値/単胎児の値)を求める。その傾向に大きな差がみられないことを確認したうえで、全ての年のデータを合算し、出産(ないし出生)体重階級別の相対危険を算出する。

定義に従い、死産率と周産期死亡率は出産1000対、早期新生児死亡率、乳児死亡率は出生1000対で算出する。

4. 研究成果

(1) システムティック・レビュー

出生体重(低出生体重か否か)・妊娠期間(早産か否か)が小児期の成長・発達に与える影響について、特に多胎児と単胎児の学童期までの縦断的発達の異同に関する文献の内容を整理検討した。大規模な調査の報告は少なく、多胎児の発育に関しては、母子健康手帳や学校健康簿などの周産期、小児期の健康状態を反映する既存の調査データを活用することが有用であるといえる。

(2) 既存データの解析 (人口動態統計)

不妊治療による多胎出産の増加が、低出生体重児増加の一因である。1995年から2016年までのデータを合算して集計し、多胎児と単胎児の出生体重の分布を図1に示す。また、多胎児が低出生体重児の割合に与える影響として集団寄与危険割合の年次推移を図2に示す。2016年の人口動態統計によれば、単胎児の8.2%、多胎児の70.7%が低出生体重児である。

1995年から2016年(最新)までの人口動態統計を分析し、出生体重と早期新生児死亡率のリスク曲線を単胎児と多胎児で比較した。多胎の単胎に対する相対危険からみて、多胎の方が予後良好であった。出生体重階級が周産期のみでなく多胎児の中長期予後リスクも下げる可能性があることを示唆した。

全ての母子保健指標に関して、ほとんど全

ての年で出産（ないし出生）体重階級別の相対危険は、1,500g 以上 2,000g 未満を最低値とするJカーブを描いた。

図3～6に各母子保健指標の出産（ないし出生）体重階級別の年次推移を示す。相対危険の値そのものは年によるばらつきがあるものの、1,500g 以上 2,000g 未満の階級で最小となる傾向が共通にみられた。

全ての年のデータを合算して算出した出産（ないし出生）体重階級別相対危険を図7～10に示す。1,500g 以上 2,000g 未満における相対危険（および1995年～2016年における最小値-最大値）は、

22週以降死産率・・・0.17（0.04-0.32）

早期新生児死亡率・・・0.30（0.19-0.45）

周産期死亡率・・・0.21（0.10-0.31）

乳児死亡率・・・0.27（0.14-0.35）

であった。

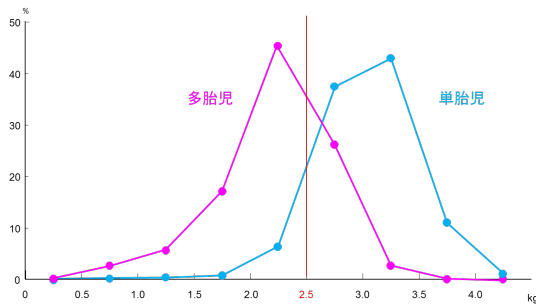


図1 多胎児と単胎児の出生体重の分布(相対度数)

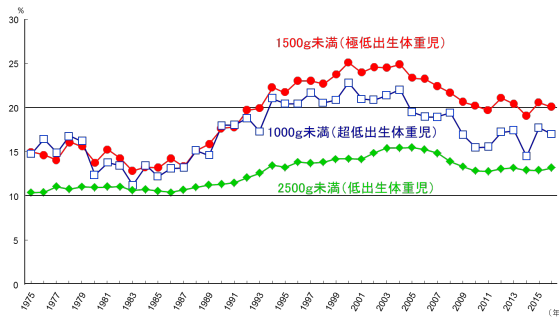


図2 多胎児が低出生体重児の割合に与える影響：集団寄与危険割合の年次推移

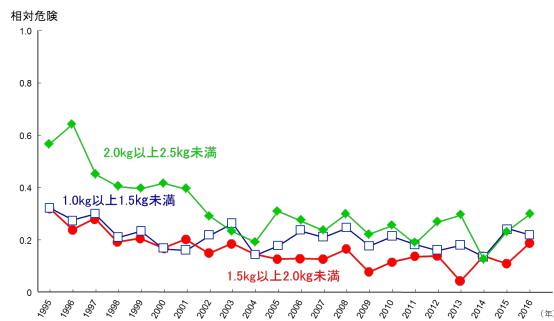


図3 出産体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険の年次推移(妊娠満22週以降死産率)

出産（ないし出生）体重（1,000g 以上）2,500g 未満の場合、多胎児は単胎児よりも予後が良好であり、この傾向は 1,500g 以上

2,000g 未満で顕著であった。この結果は、単胎児と多胎児（主にふたご）では胎内低栄養の中長期的影響が異なる可能性を示唆する。少なくとも、出生体重 2,500g 未満という基準だけで多胎児を単胎児の区別なしに低出生体重児として保健指導をすることには問題がある。

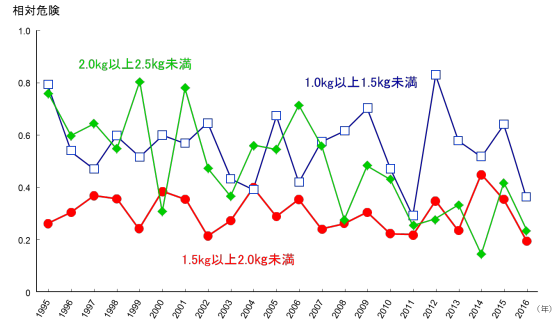


図4 出生体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険の年次推移(早期新生児死亡率)

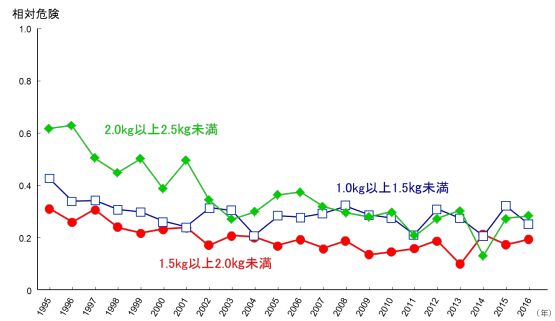


図5 出産体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険の年次推移(周産期死亡率)

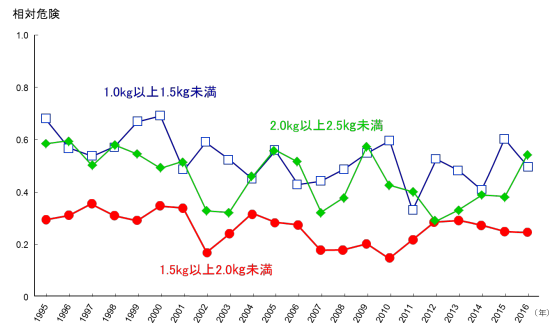


図6 出生体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険の年次推移(乳児死亡率)

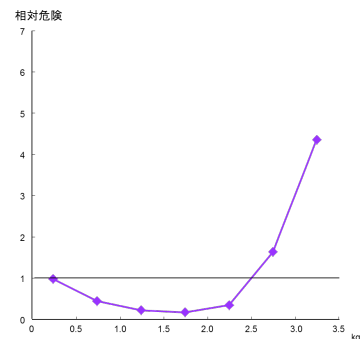


図7 出産体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険(妊娠満22週以降死産率)

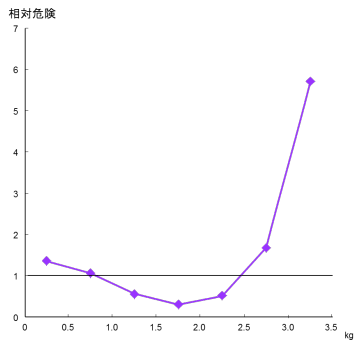


図8 出生体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険(早期新生児死亡率)

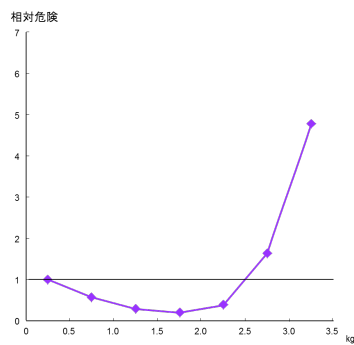


図9 出産体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険(周産期死亡率)

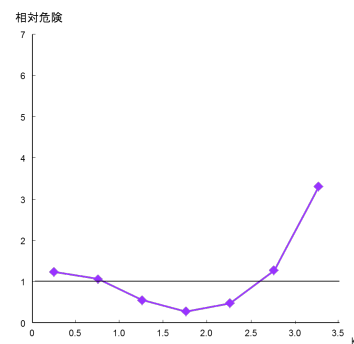


図10 出生体重階級別にみた多胎児の単胎児に対する相対危険(乳児死亡率)

単胎児と多胎児の低出生体重児の頻度を評価する場合に、従来は児当たりでの発生頻度のみを検討してきた。しかし、この計算方法は一度に複数の児を出産する多胎出産に関しては必ずしも適切ではなく、母親当たりの低出生体重児出産頻度も検討する必要がある。双生児妊娠を例にすると、10人中2児に低出生体重を認める場合、児当たりで計算すれば双生児でも単胎児でも発生頻度は0.2である。しかし、母親当たりでは、単胎児であれば0.2で児当たりと同じであるが、双生児の場合には低出生体重児2児が、1人の母親から生まれる場合(一致)と別の母親から生まれる場合(2人の低出生体重児が別の母親に由来する[低出生-非低出生の不一致ペアの母親が2人])がある。前者では母親当たりの出産頻度は $1/5=0.2$ であるが、後者では $2/5=0.4$ となる。従って、母親当たり

の頻度を考える場合には双生児の組一致率(両児とも低出生体重児の一致組数/少なくとも1児に低出生体重児を認める組数)が問題になる。単胎児を基準とした児当たりの相対危険(双生児/単胎児)をRR1、母親当たりの相対危険(少なくとも1児が低出生体重児である双生児出産/低出生体重児の単胎出産)をRR2、組一致率をxとした場合には、 $RR2 = 2/(1+x) \times RR1$ の関係になることを理論的に導き出した。この関係は一般的に各種母子保健指標においても当てはまる。死産率の場合を図11と図12で示す。単純な関係式であるが文献的にもこの点を理論的に示した報告はない。組一致率が大きくなると母親当たりの疾患発生頻度は低くなり(児当たりの発生頻度に近づき)、不一致ペアが増加し組一致が小さくなると母親当たりの疾患発生頻度は大きくなる(理論的には最大児当たりの発生頻度の2倍まで近づく)。双生児の低出生体重児の発生頻度を評価する場合にはこの点に注意する必要がある。具体的な調査例を用いてこの点を検証した。3つ子以上に関して言えば、低出生体重児そのものが増加することに加え、不一致例も増加するため少なくとも1児が低出生体重児となる出産(母親)は急増すると考えられた。

研究の限界として、データの性質上、妊娠週数、母親年齢、妊娠の方法(自然妊娠、不妊治療妊娠)など主要な交絡因子を制御できなかった。

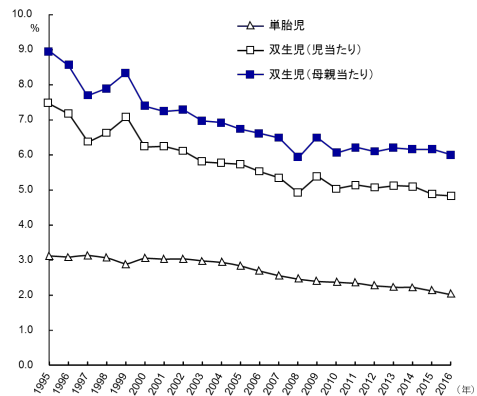


図11 単胎児と双生児における児当たりおよび母親当たりの死産率の年次推移

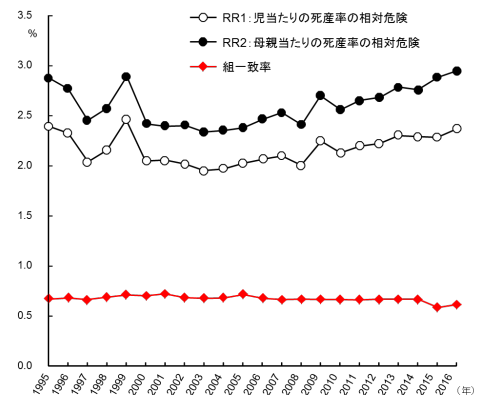


図12 双生児ペアにおける死産率の組一致率および単胎児を基準とした場合の双生児の死産率の相対危険の年次推移

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

大木秀一・多胎児を産み育てる家族の課題とその支援 .月刊 母子保健、第 670 号、4-5、2015、査読無

〔学会発表〕(計 1 件)

大木秀一、彦 聖美・多胎児に対する低出生体重児の概念の妥当性に関する実証研究 .第 86 回日本衛生学会学術総会、2016 年 5 月 11-13 日、旭川市民文化会館 (北海道旭川市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大木 秀一 (OOKI, Syuichi)
石川県立看護大学・看護学部・教授
研究者番号：00303404

(2) 連携研究者

彦 聖美 (HIKO, Kiyomi)
金城大学・看護学部・教授
研究者番号：80531912