



Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study

Nagasaki, Miwako

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6674号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006674>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study

後期早産児における 3 歳時低身長の発生頻度 : population-based 研究

【はじめに】

この 30 年間で我が国の総出生率は低下しているが、在胎 32 週から 36 週で出生する早産児の割合は増加しており、早産児の抱える健康問題は我が国において関心の高いものとなっている。早産児の中でも在胎 34 週から 36 週で出生する児は後期早産児と呼ばれ、これまで正期産児に準じた管理が行われてきたが、近年、正期産児に比較し低血糖や呼吸障害、黄疸などの新生児期合併症が多く、また神経学的な予後に影響があることもわかってきた。低身長などの成長障害についても、後期早産児の抱える健康問題として重要であると考えられるが、今までこの問題に焦点をあてた大規模な Population-based 研究の報告はない。

本研究の目的は、神戸市の乳児健診によるコホートデータを用い、後期早産児における 3 歳時低身長の発生頻度を明らかにし、また正期産児と比較し発生頻度に差があるのかどうかを明らかにすることである。さらに、出生身長や出生体重などの出生時の体格ならびに胎児期における栄養状態の指標とされる Ponderal Index (PI) が 3 歳時の身長に影響を及ぼすかどうかも検討した。

【対象と方法】

<研究デザイン>

2006 年から 2008 年に神戸市で出生し、3 歳まで身長・体重を測定し得た 32154 名。両親からインフォームドコンセントを得た。神戸市保健所の管理する母子健康記録に基づき、在胎週数、出生体重、出生身長などの出生時情報、妊娠高血圧症候群や母体喫煙の有無などの母体情報を収集した。3 歳時の身長、体重の測定に関しては、神戸市にある 11 か所の保健センターでそれぞれ施行された。

データは神戸市の個人情報保護条例に基づいて管理し、神戸市総務企画部により匿名化されたのち、神戸大学にて解析を行った。

<対象>

3 歳時の身長ならびに体重を測定できたものは 32154 名であり、このうちデータ不十分の 4798 名、在胎 42 週以上の過期産児 128 名、在胎 34 週未満で出生の 258 名を除外した 26970 名を対象とした。対象のうち、1414 名 (5.2%) が後期早産児であり、25556 名 (94.8%) が正期産児であった。この正期産児をさらに在胎 39-41 週出生の満期正期産児 17832 名と在胎 37-38 週出生の早期正期産児 7724 名にわけた。これらのグループをさらに日本人在胎期間別体格標準値を用いて、出生体重が 90% タイル以上の児を Large-for gestational age (LGA) 児、10% から 90% タイルの児を Appropriate-for gestational age (AGA) 児、10% タイル未満の児を Small-for gestational age (SGA) 児とし 3 つのサブグループに分類した。

データ不十分にて除外した 4798 名のうち、85 名が在胎 33 週未満の児、207 名が後期早産児、3201 名が正期産児、11 名が過期産児、1294 名が在胎週数不明であった。今回検討に使用した対象とデータ不十分にて除外した対象の比率は、後期早産児、正期産児とともに

**神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教官: 飯島一誠教授)**

長坂 美和子

約9:1であり差はなかった。

<方法>

出生時の臨床背景、SGA児の割合、低身長の発生頻度、低身長の重症度、出生身長やPIが低身長に影響するのかを各グループ間で比較検討した。

<定義と計算方法>

出生身長は頂種長とし、経験豊富な助産師や看護師が巻尺や身長計で測定した。日本人在胎期間別体格標準値を用いて出生身長が10%タイル以上の児と10%タイル未満の児に分類した。また、PIは $PI=100 \times \text{出生体重(g)} / \text{出生身長(cm)}^3$ で計算し、 $PI < 2.2$ を非対称性、 $PI \geq 2.2$ を対称性の胎児発育とした。3歳時低身長の定義は3歳0か月から3歳11か月までのそれぞれの平均身長の-2SD未満とした。また出生体重、出生身長、3歳時身長のSD計算はnordiFIT®(Novo Nordisk Pharma, Tokyo, Japan)を用いて行った。nordiFIT®は在胎週数に応じて性別ごとにSD計算をすることが可能であり、また乳幼児期における身長SDも厚労省乳幼児身体発育調査に基づいて計算することができるソフトウェアである。

<統計的解析>

統計解析はエクセル統計により行い、t検定、 χ^2 検定を用いた。また低身長の重症度解析には残差分析を用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

<出生時の臨床背景>

どの在胎週数でも初産の割合はLGA児群においてAGA児群より有意に高かったが、SGA児群とAGA児群においては差がなかった。妊娠高血圧症候群の頻度はAGA児群よりSGA児群で有意に高かった。正期産児のグループでは妊娠中の母体喫煙がSGA児群においてAGA児群より高かった。

<SGA児の割合>

後期早産児におけるSGA児の割合は13.5%であり、正期産児における7.9%と比較して有意に高かった。また早期正期産児の6.8%、満期正期産児の8.4%と比較しても、後期早産児におけるSGA児の割合は有意に高かった。

<低身長の発生頻度>

後期早産児における低身長の発生頻度は2.9%であり正期産児の1.4%に比し2倍高かった。早期正期産児、満期正期産児と比較しても、後期早産児における低身長発生頻度が最

も高かった。後期早産児において双胎は低身長の発生に影響がなかった。

<低身長の重症度>

低身長の重症度に関しては後期早産児と正期産児で有意な差はなかった。

<在胎週数と出生体重の影響>

AGA児群ならびにSGA児群では後期早産児、早期正期産児、満期正期産児の順で低身長の発生頻度が高かった。しかし、LGA児群では有意な差は認めなかった。また各在胎週数における比較では、SGA児群はAGA児群に比較して低身長の頻度が高かった。特に、後期早産児ではAGA児群に比してSGA児群では4.5倍も発生頻度が高かった。LGA児群ではAGA児に比較し、早期正期産児、満期正期産児では有意に発生頻度が低かった。

<出生身長とPIの影響>

早期正期産児と満期正期産児では出生身長が10%タイル未満の群で有意に低身長の発生頻度が高かったが、後期早産児では有意な差を認めなかった。PIによる分類ではいずれの群でも差を認めなかった。

【考察】

本研究は後期早産児が正期産児に比して3歳時低身長の発生頻度が2倍高いことを示した初めての報告である。さらに後期早産児がSGA児として出生するとAGA児に比較して4.5倍も発生頻度が高くなることもあわせて示した。我々の検討では、後期早産かつSGAで出生した児の9.4%が3歳時低身長となった。これは以前に本邦において在胎32週から36週で出生したSGA児の小規模グループでの報告で示された9%という数字とほぼ同様であった。

在胎32週未満で出生するような早産児において低身長の発生頻度が高いことはすでに過去に報告されている。しかし、後期早産児に焦点をあてた報告はほとんどない。Boyleらは、イギリスにおける統断的なPopulation-based研究で在胎週数が早いほど身長が低くなり、3歳時すでにその影響があることを示した。彼らは後期早産児の3歳時の平均身長は95.2cmであり、満期正期産児の95.6cmより低かったと報告している。これに加え、我々は、重症度に差はなかったものの、正期産児よりも後期早産児で低身長の発生頻度が高かったことを今回新しく報告した。これは、後期早産児は3歳時低身長のリスク因子であり、たとえ後期早産であっても早産を予防することが重要であることを示している。

多くの過去の報告と同様に、我々は、SGA児は在胎週数に関係なく低身長のリスクが高くなることを明らかにした。これらは、同じ在胎週数であったときに、出生体重が小さいということが低身長の発生に影響することを示している。我々の研究では後期早産児においてSGA児の割合が正期産児よりも2倍高かったが、これが低身長の発生頻度が正期産児

よりも後期早産児で高かったことの要因であった可能性があると考えている。SGA 児が低身長になるメカニズムとして、成長ホルモン分泌細胞の感受性低下や成長ホルモン抵抗性、成長ホルモン受容体の未熟性などが考えられている。またインスリン様成長因子-1 遺伝子やインスリン様成長因子-1 受容体遺伝子の異常も SGA 性低身長の要因として報告されている。低身長児の中には SGA 性低身長として成長ホルモン治療の適応となる児もあり、SGA は 3 歳時低身長の重要な要因であることを我々は示した。

また、正期産の SGA 児において、出生身長が低いことが成人期低身長の危険因子であることもすでに知られており、我々は出生身長が 3 歳時低身長に与える影響についても調べた。我々の研究では、正期産児において AGA 児群、SGA 児群とともに出生身長は 3 歳時の低身長発生に影響していた。しかし、後期早産児においては影響を認めなかつた。これは出生身長に関係なく、後期早産での出生そのものが低身長の危険因子であることを示していると考えられる。また、我々は胎児期の栄養評価として主に欧米で用いられている PI を用いてさらに検討した。しかし、PI においてどの群でも差は認めず、PI は 3 歳時低身長の予測因子とはならなかつた。

最後に、本研究は健診データを利用したものであり、低身長の原因や胎児期の状況について同定することが困難であり、最終身長に影響するといわれている両親の身長についても情報が得られなかつた。また出生身長の測定方法も巻尺や身長計など統一されていない。これらの限界はあるものの、本研究は正期産児に比して後期早産児で 3 歳時低身長の発生頻度が高いことを Population-based 研究によって初めて示した。今後は、後期早産児よりも低身長の発生頻度が高いと予想される超早産児での検討などをさらに加える必要がある。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2576号	氏名	長坂 美和子
論文題目 Title of Dissertation			Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study 後期早産児における3歳時低身長の発生頻度： population-based 研究
審査委員 Examiner			主査 Chief Examiner 西尾久美 副査 Vice-examiner 阪 康博 副査 Vice-examiner 平井みとへり

(要旨は1,000字～2,000字程度)

この30年間で我が国の総出生率は低下しているが、在胎32週から36週で出生する早産児の割合は増加しており、早産児の抱える健康問題は我が国において関心の高いものとなっている。早産児の中でも在胎34週から36週で出生する児は後期早産児と呼ばれ、これまで正期産児に準じた管理が行われてきたが、近年、正期産児に比較し低血糖や呼吸障害、黄疸などの新生児期合併症が多く、また神経学的な予後に影響があることもわかってきた。低身長などの成長障害についても、後期早産児の抱える健康問題として重要であると考えられるが、今までこの問題に焦点をあてた大規模な Population-based 研究の報告はない。

本研究の目的は、神戸市の乳児健診によるコホートデータを用い、後期早産児における3歳時低身長の発生頻度を明らかにし、また正期産児と比較し発生頻度に差があるのかどうかを明らかにすることである。さらに、研究者らは、出生身長や出生体重などの出生時の体格ならびに胎児期における栄養状態の指標とされる Ponderal Index (PI) が3歳時の身長に影響を及ぼすかどうかを検討した。

【研究方法】

＜研究デザイン＞

2006年から2008年に神戸市で出生し、3歳まで身長・体重を測定し得た32154名。両親からインフォームドコンセントを得た。神戸市保健所の管理する母子健康記録に基づき、在胎週数、出生体重、出生身長などの出生時情報、妊娠高血圧症候群や母体喫煙の有無などの母体情報を収集した。3歳時の身長・体重の測定に関しては、神戸市にある11か所の保健センターでそれぞれ施行された。

データは神戸市の個人情報保護条例に基づいて管理し、神戸市総務企画部により匿名化されたのち、神戸大学にて解析を行った。

＜対象＞

3歳時の身長ならびに体重を測定できたものは32154名であり、このうちデータ不十分の4798名、在胎42週以上の過期産児128名、在胎34週未満で出生の258名を除外した26970名を対象とした。対象のうち、1414名(5.2%)が後期早産児であり、25556名(94.8%)が正期産児であった。この正期産児をさらに在胎39-41週出生の満期正期産児17832名と在胎37-38週出生の早期正期産児7724名にわけた。これらのグループをさらに日本人在胎期間別体格標準値を用いて、出生体重が90%タイル以上の児を Large-for-gestational age(LGA) 児、10%から90%タイルの児を Appropriate-for-gestational age(AGA) 児、10%タイル未満の児を Small-for-gestational age (SGA) 児とし3つのサブグループに分類した。

データ不十分にて除外した 4798 名のうち、85 名が在胎 33 週未満の児、207 名が後期早産児、3201 名が正期産児、11 名が過期産児、1294 名が在胎週数不明であった。今回検討に使用した対象とデータ不十分にて除外した対象の比率は、後期早産児、正期産児ともに約 9:1 であり差はなかった。

<方法>

出生時の臨床背景、SGA 児の割合、低身長の発生頻度、低身長の重症度、出生身長や PI が低身長に影響するのかを各グループ間で比較検討した。

<定義と計算方法>

出生身長は頂踵長とし、経験豊富な助産師や看護師が巻尺や身長計で測定した。日本人在胎期間別体格標準値を用いて出生身長が 10% タイル以上の児と 10% タイル未満の児に分類した。また、PI は $PI = 100 \times \text{出生体重 (g)} / \text{出生身長 (cm) } 3$ で計算し、 $PI < 2.2$ を非対称性、 $PI \geq 2.2$ を対称性の胎児発育とした。3 歳時低身長の定義は 3 歳 0 か月から 3 歳 11 か月までのそれぞれの平均身長の -2SD 未満とした。また出生体重、出生身長、3 歳時身長の SD 計算は nordiFIT® (Novo Nordisk Pharma, Tokyo, Japan) を用いて行った。nordiFIT® は在胎週数に応じて性別ごとに SD 計算をすることが可能であり、また乳幼児期における身長 SD も厚労省乳幼児身体発育調査に基づいて計算することができるソフトウェアである。

<統計学的解析>

統計解析はエクセル統計により行い、t 検定、 χ^2 検定を用いた。また低身長の重症度解析には残差分析を用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【研究結果】

<出生時の臨床背景>

どの在胎週数でも初産の割合は LGA 児群において AGA 児群より有意に高かったが、SGA 児群と AGA 児群においては差がなかった。妊娠高血圧症候群の頻度は AGA 児群より SGA 児群で有意に高かった。正期産児のグループでは妊娠中の母体喫煙が SGA 児群において AGA 児群より高かった。

<SGA 児の割合>

後期早産児における SGA 児の割合は 13.5% であり、正期産児における 7.9% と比較して有意に高かった。また早期正期産児の 6.8%、満期正期産児の 8.4% と比較しても、後期早産児における SGA 児の割合は有意に高かった。

<低身長の発生頻度>

後期早産児における低身長の発生頻度は 2.9% であり正期産児の 1.4% に比し 2 倍高かった。早期正期産児、満期正期産児と比較しても、後期早産児における低身長発生頻度が最も高かった。後期早産児において双胎は低身長の発生に影響がなかった。

<低身長の重症度>

低身長の重症度に関しては後期早産児と正期産児で有意な差はなかった。

<在胎週数と出生体重の影響>

AGA 児群ならびに SGA 児群では後期早産児、早期正期産児、満期正期産児の順で低身長の発生頻度が高かった。しかし、LGA 児群では有意な差は認めなかった。また各在胎週数における比較では、SGA 児群は AGA 児群に比較して低身長の頻度が高かった。特に、後期早産児では AGA 児群に比して SGA 児群では 4.5 倍も発生頻度が高かった。LGA 児群では AGA 児に比較し、早期正期産児、満期正期産児では有意に発生頻度が低かった。

<出生身長と PI の影響>

早期正期産児と満期正期産児では出生身長が 10% タイル未満の群で有意に低身長の発生頻度が高かったが、後期早産児では有意な差を認めなかった。PI による分類ではいずれの群でも差を認めなかった。

【考察】

本研究は後期早産児が正期産児に比して 3 歳時低身長の発生頻度が 2 倍高いことを示した初めての報告である。さらに後期早産児が SGA 児として出生すると AGA 児に比較して 4.5 倍も発生頻度が高くなることもあわせて示した。研究者らの検討では、後期早産かつ SGA で出生した児の 9.4% が 3 歳時低身長となった。これは以前に本邦において在胎 32 週から 36 週で出生した SGA 児の小規模グループでの報告で示された 9% という数字とほぼ同様であった。

在胎 32 週未満で出生するような早産児において低身長の発生頻度が高いことはすでに過去に報告されている。しかし、後期早産児に焦点をあてた報告はほとんどない。Boyle らは、イギリスにおける縦断的な Population-based 研究で在胎週数が早いほど身長が低くなり、3 歳時すでにその影響があることを示した。彼らは後期早産児の 3 歳時の平均身長は 95.2 cm であり、満期正期産児の 95.6 cm より低かったと報告している。これに加え、研究者らは、重症度に差はなかったものの、正期産児よりも後期早産児で低身長の発生頻度が高かったことを今回新しく報告した。これは、後期早産児は 3 歳時低身長のリスク因

子であり、たとえ後期早産であっても早産を予防することが重要であることを示している。多くの過去の報告と同様に、研究者らは、SGA児は在胎週数に関係なく低身長のリスクが高くなることを明らかにした。これらは、同じ在胎週数であったときに、出生体重が小さいということが低身長の発生に影響することを示している。研究者らの研究では後期早産児において SGA児の割合が正期産児よりも 2 倍高かったが、これが低身長の発生頻度が正期産児よりも後期早産児で高かったことの要因であった可能性があると考えている。SGA児が低身長になるメカニズムとして、成長ホルモン分泌細胞の感受性低下や成長ホルモン抵抗性、成長ホルモン受容体の未熟性などが考えられている。またインスリン様成長因子-1 遺伝子やインスリン様成長因子-1 受容体遺伝子の異常も SGA性低身長の要因として報告されている。低身長児の中には SGA性低身長として成長ホルモン治療の適応となる児もあり、SGAは 3 歳時低身長の重要な要因であることを研究者らは示した。

また、正期産の SGA児において、出生身長が低いことが成人期低身長の危険因子であることもすでに知られており、研究者らは出生身長が 3 歳時低身長に与える影響についても調べた。研究者らの研究では、正期産児において AGA児群、SGA児群とともに出生身長は 3 歳時の低身長発生に影響していた。しかし、後期早産児においては影響を認めなかつた。これは出生身長に関係なく、後期早産での出生そのものが低身長の危険因子であることを示していると考えられる。また、研究者らは胎児期の栄養評価として主に欧米で用いられている PI を用いてさらに検討した。しかし、PIにおいてどの群でも差は認めず、PI は 3 歳時低身長の予測因子とはならなかつた。

最後に、本研究は健診データを利用したものであり、低身長の原因や胎児期の状況について同定することが困難であり、最終身長に影響するといわれている両親の身長についても情報が得られなかった。また出生身長の測定方法も巻尺や身長計など統一されていない。これらの限界はあるものの、本研究は正期産児に比して後期早産児で 3 歳時低身長の発生頻度が高いことを Population-based 研究によって初めて示した。

【結論】

本研究は、日本人集団について後期早産児における 3 歳時の身長を研究したものであるが、従来ほとんど知られていなかった、日本人後期早産児における 3 歳時低身長児の発生頻度は高いという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。