



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1983号
学位記番号	第1394号
氏名	吉田 あや
授与年月日	令和5年9月25日
学位論文の題名	Relationship between Birth Order and Postnatal Growth until 4 Years of Age: The Japan Environment and Children's Study (出生順位と出生時から4歳までの成長の関連: エコチル調査)  Children 2023, 10(3), 557
論文審査担当者	主査: 鈴木 貞夫 副査: 林 祐太郎, 奥野 友介

## 論文内容の要旨

【背景】低身長は、発達遅滞や心血管疾患、脳梗塞などのリスク上昇と関連しているとの報告がある。また低身長の要因については、遺伝、栄養、出生時体重、世帯収入など様々な報告がある。その中で、出生時は出生順が大きいほど身長が大きいのに対し、幼児期・成人期では出生順が大きいほど身長が小さくなるとの報告が複数ある。日本においても同様の傾向を示すのかを検討し、また出生順位と幼児期の低身長リスクについても検討することを目的とした。

【対象と方法】日本で実施されている全国多施設共同前向き出生コホート調査である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の4歳までのデータを用いた。2011年1月から2014年3月に登録された104,059組から、生産・正期産の単胎であり、出生時・10か月・1.5歳・3歳・4歳時点での身長のデータや交絡因子に関するデータがそろっている母子26,249組を抽出し、今回の研究対象とした。「第一子（きょうだいなし）」「第一子（きょうだいあり）」「第二子」「第三子以降」の4群に分け、交絡因子で調整を行い、一元配置分散分析、Bonferroni法を用いて、出生時・10か月・1.5歳・3歳・4歳の身長Zスコアを比較した。また、4歳時点における「第一子（きょうだいなし）」と比較した低身長リスクのオッズ比について、ロジスティック回帰分析を行い、検討した。出生時体重がその後の成長に影響を及ぼすことを考慮し、在胎週数に応じた出生体重ごとに層別化してロジスティック回帰分析を行い、在胎週数に適した出生体重の児（AGA児）のみでも4歳時点における低身長リスクのオッズ比を評価した。

【結果】26,249名の児のうち、9657名（36.8%）が第一子（きょうだいなし）、3463名（13.2%）が第一子（きょうだいあり）、9240名（35.2%）が第二子、3889名（14.8%）が第三子以降であった。第一子はきょうだいの有無に関わらず出生時から4歳までの身長Zスコアに有意差は見られなかった。第三子以降は、出生時点では身長Zスコアが最も大きかったが、10か月以降は第一子に比較し有意に身長Zスコアが小さかった。また、4歳時点において、低身長児は792名（3.0%）であった。低身長のオッズ比（95%信頼区間）は、第一子（きょうだいなし）と比較し、第一子（きょうだいあり）では1.08（0.80-1.33）、第二子では1.36（1.13-1.62）、第三子以降では1.50（1.20-1.88）と出生順位が遅くなるほど上昇した。この傾向は、AGA児のみに限定しても変わらなかった。

【考察】これまで、海外において出生順位が遅いほど身長が低くなるという報告はあったが、日本の大規模コホート研究でも同様の結果が示された。加えて我々は、出生順位が遅いほど4歳時点での低身長オッズ比が高くなることも示した。この理由については、妊娠・出産による母体の骨盤構造・胎盤血流の変化、母体や児のエピジェネティックな差異、さらに、生後の栄養・環境因子など様々な議論がなされているが、明確にはわかっておらず、今後更なる研究が必要である。

【結論】出生時は出生順位が遅いほど身長が高いが、生後10か月から4歳までは出生順位が遅いほど身長が低かった。また、4歳時点において、出生順位が遅いほど低身長のオッズ比が高かった。第二子以降の出生は低身長のリスク因子の一つと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

【背景】低身長は、発達遅滞や心血管疾患、脳梗塞などのリスク上昇と関連しているとの報告がある。また低身長の要因については、遺伝、栄養、出生時体重、世帯収入など様々な報告がある。その中で、出生時は出生順が大きいほど身長が大きいのに対し、幼児期・成人期では出生順が大きいほど身長が小さくなるとの報告が複数ある。日本においても同様の傾向を示すのかを検討し、また出生順位と幼児期の低身長リスクについても検討することを目的とした。

【対象と方法】日本で実施されている全国多施設共同前向き出生コホート調査である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の4歳までのデータを用いた。2011年1月から2014年3月に登録された104,059組から、生産・正期産の単胎であり、出生時・10か月・1.5歳・3歳・4歳時点での身長のデータや交絡因子に関するデータがそろっている母子26,249組を抽出し、今回の研究対象とした。「第一子（きょうだいなし）」「第一子（きょうだいあり）」「第二子」「第三子以降」の4群に分け、交絡因子で調整を行い、一元配置分散分析、Bonferroni法を用いて、出生時・10か月・1.5歳・3歳・4歳の身長Zスコアを比較した。また、4歳時点における「第一子（きょうだいなし）」と比較した低身長リスクのオッズ比について、ロジスティック回帰分析を行い、検討した。出生時体重がその後の成長に影響を及ぼすことを考慮し、在胎週数に応じた出生体重ごとに層別化してロジスティック回帰分析を行い、在胎週数に適した出生体重の児（AGA児）のみでも4歳時点における低身長リスクのオッズ比を評価した。

【結果】26,249名の児のうち、9657名（36.8%）が第一子（きょうだいなし）、3463名（13.2%）が第一子（きょうだいあり）、9240名（35.2%）が第二子、3889名（14.8%）が第三子以降であった。第一子はきょうだいの有無に関わらず出生時から4歳までの身長Zスコアに有意差は見られなかった。第三子以降は、出生時点では身長Zスコアが最も大きかったが、10か月以降は第一子に比較し有意に身長Zスコアが小さかった。また、4歳時点において、低身長児は792名（3.0%）であった。低身長のオッズ比（95%信頼区間）は、第一子（きょうだいなし）と比較し、第一子（きょうだいあり）では1.08（0.80-1.33）、第二子では1.36（1.13-1.62）、第三子以降では1.50（1.20-1.88）と出生順位が遅くなるほど上昇した。この傾向は、AGA児のみに限定しても変わらなかった。

【考察】これまで、海外において出生順位が遅いほど身長が低くなるという報告はあったが、日本の大規模コホート研究でも同様の結果が示された。加えて我々は、出生順位が遅いほど4歳時点での低身長オッズ比が高くなることも示した。この理由については、妊娠・出産による母体の骨盤構造・胎盤血流の変化、母体や児のエピジェネティックな差異、さらに、生後の栄養・環境因子など様々な議論がなされているが、明確にはわかっておらず、今後更なる研究が必要である。

【結論】出生時は出生順位が遅いほど身長が高いが、生後10か月から4歳までは出生順位が遅いほど身長が低かった。また、4歳時点において、出生順位が遅いほど低身長のオッズ比が高くなった。第二子以降の出生は低身長のリスク因子の一つと考えられる。

【審査の内容】約20分間のプレゼンテーションの後に、第二副査の林祐太郎教授から、今回の研究を4歳で区切った根拠、Zスコアとは何か、南北での違いや都市部と農村部での違いなどについて、今回4歳までの身長を解析しているが、成人期にもこの影響は残るのか、などについて計11項目の質問がなされた。また、第一副査の奥野友介教授から、出生順位に関わる低身長が疾患リスクとなるという先行研究について、欠損値が多い理由について、母体の年齢に関する影響についてなど計6項目の質問がなされた。最後に、主査鈴木貞夫教授より、母体年齢の調整方法について、児の性別のp

値が小さいのはなぜか、インドの文献で3年以上出生間隔があくとその差が消失したというのはなぜか、Bonferroni法・Linear trend・Interaction Pについて、今回の研究の意義について、など計11項目の質問をした。いずれに対しても概ね満足のいく回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本研究は、日本の大規模出生コホート研究において、出生順位と4歳までの成長の関連を解析した論文であり、意義がある。以上をもって、本論文の著者にて、博士（医学）の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 鈴木 貞夫

副査 林 祐太郎、奥野 友介