様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月 １１ 日現在

機関番号：３３９２０
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2015～2017
課題番号：１５Ｋ０８７３１

研究課題名（和文）胎児期から出生後早期の環境が、小児肥満、成人の生活習慣病に与える影響の疫学的検討

研究課題名（英文）Effects of fetal and early childhood environment on childhood obesity and adult non-communicable diseases from the epidemiological view

研究代表者
鈴木　孝太（Suzuki, Kohta）

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：９０４０２０８１

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）：近年、DOHaD説が広く知られるようになり、胎児期、また出生後早期の環境の重要性が増している。そこで、本研究では、まず、延べ10000回以上の妊婦健診データを用いて、妊娠中期以降の体重増加が直線的であること、また、妊娠中の喫煙者で体重増加量が大きいことなどを明らかにした。その他、同様のデータから、妊娠中の喫煙により、妊娠後期の胎児発育が抑制されること、などを示した。一方、平均よりもやや出生体重が小さい場合に妊娠中の喫煙が児の肥満に与える影響が最も大きいことを示した。さらに、新たな研究として、和歌山県御坊市における母子保健情報を活用した検討を開始し、妊娠中から分娩後の喫煙状況を縦断的に記述した。

研究成果の概要（英文）：Recently, it has been suggested that fetal and early childhood environment might be important for later health status by the concept of “Developmental Origin of Health and Diseases”. Thus, first, we described the trajectories of gestational weight gain (GWG) by using more than 10000 prenatal check-up data. It has been suggested that GWG after the 2nd trimester seemed almost linear and GWG might be increased by maternal smoking during pregnancy. Moreover, we described the trajectory of fetal growth. Fetal growth during the 3rd trimester might be decreased by maternal smoking during pregnancy. Next, the effect of maternal smoking during pregnancy on childhood growth seemed more apparent among children in the 2nd quartile of birth weight. Finally, we established the new cohort study in Gobo city (Wakayama Pref.) to describe the maternal smoking status from pregnancy registration to early childhood medical check-ups for their children.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：DOHaD説　疫学　コホート研究　母子保健　マルチレベル解析

１．研究開始当初の背景

近年、ICT の発展によりさまざまな分野で「ビッグデータ」という言葉が用いられ、その利活用により社会における様々な問題を明らかにし、解決につなげることが話題となっている。医療分野においても、健診データをはじめとする大規模な既存データが存在しており、それらを活用することで、胎児期からの種々の要因を考慮し、小児期、成人期における、肥満を中心とした健康問題、特に生活習慣病などの解決を図ることが期待される。特に、最近では成人期の健康状態が胎児期から出生後早期の環境によって決定されるという、上記の DOHaD、あるいは Barker 説という概念が提唱されているが、研究代表者らの報告以外の疫学的な検討は少なく、この分野における今後の研究の貴重な資料を提供することが可能である。

【妊娠期】

研究代表者らは、これまでに妊娠中の喫煙や妊娠前の母親の体格が出生後の児の発育に影響することなどを明らかにしてきた。しかしながら、妊娠前の体格と妊娠中の体重増加はそれぞれが胎児発育に関わるとされており、今後、これまでの知見に加え妊娠中の体重増加についても検討を行う必要がある。

研究代表者は環境省が全国で行っている「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の甲信ユニットセンター副センター長として、調査実施に携わるとともに、妊娠中の喫煙と出生体重に関する論文の執筆責任者となっている。そのため、エコチル調査のデータを利用し、さまざまな解析を行うことはもちろん、エコチル調査の協力医療機関とのネットワークを生かし、山梨県内における既存の妊婦健診データを過去数年分、数千人規模でカルテから収集し、妊婦の体重増加の実態を把握し、体重増加に関与する因子の抽出、さらには胎児の発育状況や、出生体重などの妊娠予後に与える影響の検討を行うことが可能である。

【乳幼児期～学童期（思春期）】

研究代表者らは、山梨県甲州市をフィールドに、甲州市健康増進課との共同研究として、1988 年より母子保健縦断調査（甲州プロジェクト）を行っている。本調査は甲州市が行政の一環として行っている母子保健事業であり、妊娠届出時から、乳幼児健診時、さらには小・中学生にいたるまでの母親および児の生活習慣、身体状況などを質問紙、また健診データにより解析することを目的としている。これまでの調査者総数は約 5000 人、さらに延べ調査者数は約 16000 人と大規模であり、それぞれ各健診時のデータが集積されている。これらのデータを用いて、研究代表者らは、妊娠時の喫煙が妊娠予後に影響することだけでなく(Suzuki K et al. Journal of Epidemiology 19(3):136-142.2009)、小学生の肥満のリスクファクターであることや（Suzuki K et al. Journal of Epidemiology 18(3): 89-96.2008)、マルチレベル解析を用いて、その影響には性差が存在する可能性などを明らかにしてきた（Suzuki K et al. International Journal of Obesity 35: 53-59.2010)。最近は、子どもの身長の伸びについても同様の解析方法を用いている（Zheng W et al. Journal of Epidemiology 23(4):275-279.2013)。これらの解析に用いているデータは、甲州市全域の小学校 4 年生から中学校 3 年生全員（約 2200 名）を対象として収集しており、毎年、小学校 1 年生から中学校 3 年生までの身長・体重、う蝕の状況を調査している。これらの調査を継続することで、前述の研究成果に基づき、追跡期間を延長して検討を行うことが可能である。

さらに研究代表者はいくつかの厚生労働科学研究において統計法に基づくさまざまなデータ、例えば 21 世紀出生児縦断調査データの解析などに携わってきており、これまでに出生前の世帯収入による子どもの発育の違いを明らかにしてきている。21 世紀出生児縦断調査は平成 22 年出生児を対象にしたものも新たに実施されており、これら統計法に基づくデータ利用を改めて申請し、それらを用いた解析を進めることで、日本国民を代表している対象者について、近年話題となっている社会格差による健康状態の違い（健康格差)、特に周産期予後から出生後の発育について検討することが可能である。

【成人期】

上記母子保健領域のデータに加えて、研究代表者らは富士吉田医師会と共同で、1989 年から約 20 年にわたって蓄積している医師会管内市町村の健診データ（住民健康管理システムデータ）の解析を行っている。対象者数は毎年 6000～7000 人と膨大なデータである。これらのデータからは、直接胎児期や出生後早期の環境と成人の生活習慣病との関係を検討することはできないが、成人の肥満を中心とした様々な疾患の進展と、喫煙などの生活習慣の関係に加えて、出生年などを考慮した Age-Period-Cohort（APC）解析を実施することで、Ecological ではあるが、出生後からの環境因子についても検討することが可能であり、今後、DOHaD 説に基づいた検討を実施する上での基礎データを得ることができる。加えて、研究代表者が産業医を行っている企業などの健診データを収集し、時点ごとの欠損値の少ないデータセットにより、同様の解析を行うことが可能であり、職域における健康状態についても検討することができる。

２．研究の目的

妊娠期（胎児期）：数千人規模の妊婦健診データを収集・解析することにより、妊婦の体重増加、児の胎内発育を縦断的に記述し、それらに関与する因子、さらには両者の関連を明らかにすること。

乳幼児～学童期：これまでに行われてきた母

子保健縦断調査データ、さらには新規学校保健データやエコチル調査データ、統計法に基づくデータを解析することで、体格をはじめとする子どもの健康状態について、胎生期をはじめとするさまざまな時期の要因の影響を明らかにすること。
成人期：当初は、数千～数万人規模の地域、あるいは職域に健診データを収集・解析し、体格や血圧などをはじめとする健康状態がどのように変化しているのか、またそれらに時代や出生年の影響が存在するのかをマルチレベル解析を用いたAPC解析などにより検討することとしていたが、研究代表者が異動したため、新たに、異動先を中心とした地域、また職域の成人を対象としたデータを利用するための情報収集及び基盤整備を行うこととした。

３．研究の方法
妊娠期（胎児期）：山梨県内の産科医療施設における妊婦健診データを過去にさかのぼって収集し、電子データ化する。さらにはエコチル調査の一部固定データを用いた解析を進める。
乳幼児～学童期：研究代表者が共同研究者として携わっている、山梨県甲州市の母子保健長期縦断調査（行政による母子保健事業）、特に小中学生を対象とした調査を継続し、蓄積したデータにより胎児期から中学校3年生までを縦断的にリンケージしたデータセットを作成・更新する。さらに統計法に基づいて利用するデータについての解析を進め、子どもの発育に影響する因子の検討を行う。
また、和歌山県御坊市においても、新たに既存の母子保健情報を中心に縦断調査を実施するための基盤整備及び、現状の記述などを実施する。
成人期：地域、また職域における健診データを利用するために、利用可能なデータが存在するかどうか、またどのような形で利用できるのかなどの情報収集を行う。

４．研究成果
【妊娠期（胎児期）における成果】
上記山梨県内の参加医療機関から、1021人の妊婦における延べ10525回の妊婦健診データを収集し、以下のような結果を得た。
①妊娠中の体重増加に関連する要因と、それらが出生体重に与える影響を検討したところ、妊娠中の喫煙は、妊娠中の体重増加量の増大と有意に関連していた一方で、出生体重の有意な現象とも関連していた。また、妊娠中の喫煙が出生体重に与える影響は、妊娠前にやせ、標準体形であった妊婦に限定される可能性を示唆した。
さらに、妊娠中の喫煙の有無で層化して、妊娠中の体重増加と出生体重との関連を検討したところ、体重増加量は喫煙群で大きかったものの、その出生体重に与える影響は小さく、全体として、妊娠中の体重増加が出生体重に与える影響は、喫煙の有無で差がなかった。
②マルチレベルモデルを用いて、妊娠中の体重増加の軌跡を記述して検討したところ、妊娠中期以降、ほぼ直線的に体重が増加する傾向を示した。また、年齢が 25-34 歳、初産、非喫煙で、妊娠前の体格がやせ、あるいは標準であった妊婦では妊娠 37 週で約 10kg、妊娠 40 週で約 11kg 増加していたのに対し、妊娠前に肥満であった妊婦は、妊娠 37 週で約 6.9kg、妊娠 40 週で 8.0kg と体重増加量が少ない傾向を示した。さらに、25-34 歳、初産で、妊娠前に標準体形の妊婦では、妊娠中に喫煙していた場合、妊娠 37 週で 12.2kg、妊娠 40 週で 13.6g 増加していたのに対し、非喫煙妊婦では、妊娠 37 週で 10kg、妊娠 40 週で 11.2kg の増加にとどまることが示唆された。
③妊娠中の体重増加と、分娩後の体重減少に関する検討を実施したところ、35歳以上の妊婦で分娩後の体重減少が大きく、また妊娠前の体格がやせや標準の妊婦においては、妊娠中の体重増加が大きいほど、分娩後の体重減少が大きくなることが示された。
④低出生体重児や早産児における、妊婦の体重増加の軌跡をマルチレベルモデルにより記述したところ、25-34 歳、初産、非喫煙、妊娠前の体格が標準の妊婦において、低出生体重児では、妊娠 37 週で 8.8kg、また妊娠 40 週では 9.9kg であった一方、そうでない児の場合、妊娠 37 週で 10.0kg、妊娠 40 週で 11.3kg 増加していた。しかしながら、惣佐運の有無で比較したところ、妊娠 37 週で早産例は 8.9kg、正期産例で 9.6kg と大きな差を認めなかった。
⑤マルチレベルモデルを用いて、妊娠中の妊婦の血圧変化を記述したところ、妊娠前の体格に関わらず、妊娠中期まではやや血圧が低下し、妊娠後期になると上昇することが示された。
⑥胎児の推定体重の軌跡について、各妊婦検診のデータを用いて、マルチレベルモデルにより妊娠中の喫煙の有無で比較したところ、妊娠中期前はあまり大きな差を認めなかったものの、妊娠後期になると、喫煙群で胎児推定体重の伸びが小さくなり、結果として出生体重が小さくなることにつながることが示唆された。
⑦妊娠中の体重増加量と出生体重が、妊娠前の体格別に加えて、妊婦の身長によって異なるかどうかを検討し、さらに、妊娠前の体格別において、妊娠中の体重増加量と出生体重に関する因子について、身長を含めた交絡因子を調整した重回帰モデルにより検討したところ、標準体型の妊婦において、妊婦の身長が高いことが、妊娠中の体重増加量と出生体重が有意に大きくなることと関連していることが示唆された。
⑧妊婦健診で推定された胎児の体重と、実際の出生体重の差が、どのような要因により生

じているのかを検討したところ、経産婦や男児の場合に、胎児推定体重が過小評価されていることが示唆された。
【乳幼児～学童期における成果】
①1991 年 4 月から 2003 年 3 月までに山梨県甲州市で単胎として出生した 1956 人を対象に、性別、初経産により、それぞれ出生体重を四分位で分類して、妊娠中の喫煙が、出生後の BMI に与える影響を、マルチレベルモデルにより検討したところ、第 3 四分位、つまり出生体重の中央値よりも少し小さい、3000g 弱となった場合に、喫煙の影響が最も大きく、BMI を大きくする可能性が示唆された。
②和歌山県御坊市においては、それまで電子化されていなかった母子保健情報を電子化して、縦断解析を実施できるデータベースを構築し、今後、小中学生まで健康状態を追跡するための基盤整備を進めている。
一方、御坊市が圏域となっている御坊保健所においても、圏域市町の母子保健情報を収集し、妊娠期から分娩後、児の乳幼児健診までの喫煙状況と併せたデータベース構築を進めている。
【成人期における成果】
生活習慣病発症に関わる環境要因として、気象状況との関連について検討することを目的に、関係各機関と共同研究を進めるための基盤整備を進めている。
また、健診機関や事業所における受診者のデータを利用した共同研究を進めるための情報収集及び基盤整備を進めている。

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 2 件）
①鈴木孝太．<連載>子どもの健やかな成長を支援するプロの知識・プロの技術第 2 回　胎児期の発育に影響する要因　－健康な未来のために－．健康づくり　2017.05; 469: 12-5．（査読無）
②鈴木孝太：若い女性，特に妊婦，子育て中の母親の喫煙（受動喫煙）が健康に及ぼす影響について．保健医療科学 64(5)：484-494. 2015.10（査読無）

〔学会発表〕（計 21 件）
①鈴木孝太．住まいと親子の健康～胎児期から小児期にかけて～．第 76 回日本公衆衛生学会．市民公開シンポジウム 3 日本学術会議連続公開シンポジウム「これからのいのちと健康と生活をまもる ～第 2 回いのちをまもり健康を育む住まいを考える～」．2017 年 11 月 2 日．鹿児島県民交流センター(鹿児島市）．
②鈴木孝太．環境因子と妊娠合併症・妊娠予後．第 76 回日本公衆衛生学会．シンポジウム 23 「環境因子が子どもたちの成長・発達・疾患に与える影響」．2017 年 11 月 1 日．鹿児島歴史資料センター黎明館(鹿児島市）．
③Kohta Suzuki, Rei Tsukahara, Zentaro Yamagata. The effect of tobacco exposure in utero on foetal growth trajectory. The 29th Annual Scientific Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE). September 24-28, 2017. Sydney, Australia
④Kohta Suzuki, Rei Tsukahara, Zentaro Yamagata. Trajectories of maternal blood pressure during pregnancy grouped by pregestational weight status. 第 21 回国際疫学会．2017 年 8 月 19 日-22 日．ソニックシティ（埼玉県大宮市）．
⑤Kohta SUZUKI, Rei TSUKAHARA, Zentaro YAMAGATA. Factors associated with the difference between estimated fetal weight at the final prenatal check-up and actual birthweight. Society for Epidemiologic Research (SER) 50th Annual Meeting. June 20-23, 2017. Seattle, Washington and 30th Annual Meeting of the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research (SPER). June 19-20, 2017. Seattle, Washington
⑥鈴木孝太．DOHaD 説に関する疫学的検討～胎児期の環境と児の発育～．第 35 回東京母性衛生学会学術集会 特別講演．2017 年 5 月 28 日．東京大学鉄門記念講堂(東京都文京区)．
⑦鈴木孝太.周産期から小児期にかけての疫学研究．DOHaD 疫学セミナー第 1 回例会．2017 年 3 月 4 日．中央大学駿河台記念館（東京）．
⑧鈴木孝太．日本人における、胎児期、小児期の受動喫煙に関するエビデンス．第 7 回日本小児禁煙研究会 教育講演．2017 年 2 月 26 日．十文字中学高等学校多目的ホール（東京）．
⑨塚原 怜，鈴木孝太，山縣然太朗．妊娠前の体格別にみた、妊娠中の体重増加と出生体重における妊婦の身長の影響．第 27 回日本疫学会学術総会．2017 年 1 月 25 日-27 日.ベルクラシック甲府（山梨県甲府市）．
⑩鈴木孝太．乳幼児健診データを用いた母子保健における地域差の縦断的検討．第 23 回ヘルスリサーチフォーラム及び平成 28 年度研究助成金贈呈式．2016 年 12 月 3 日．千代田放送会館（東京）
⑪Kohta Suzuki, Rei Tsukahara, Zentaro Yamagata. The effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight through maternal weight status before pregnancy and gestational weight gain. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity（PPTOX V: 第 5 回妊娠前・胎生期・小児期における環境と発育・健康影響に関する国際会議）. 2016 年 11 月 13 日～16 日．北九州国際会議場（北九州市）

⑫塚原怜，鈴木孝太，山縣然太朗．妊娠前の体格別に見た、分娩後の体重減少に関連する要因の検討．第 75 回日本公衆衛生学会総会．2016 年 10 月 26 日～28 日．グランフロント大阪（大阪市）
⑬Kohta Suzuki. Developmental origins of health and disease(DOHaD) cohort studies and interventions - Perinatal and pediatric epidemiological evidence about Developmental Origins of Health and Disease(DOHaD) from clinical and community settings Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science - Asia Chapter 2016(ISEE-ISES AC2016). June 26-29, 2016. Sapporo, Hokkaido
⑭Kohta Suzuki, Rei Tsukahara, Zentaro Yamagata. Trajectories of prenatal weight gain among low birthweight and preterm birth infants: A multi-level analysis. 29th Annual Meeting of the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research (SPER). June 20-21, 2016. Miami, Florida, and 2016 Epidemiology Congress of the Americas meeting. June 21-24, 2016. Miami, Florida
⑮Kohta Suzuki, Miri Sato, Sonoko Mizorogi, Ryoji Shinohara, Zentaro Yamagata. Effect of maternal smoking during pregnancy on childhood growth by quartile of birth weight using multilevel analysis. 29th Annual Meeting of the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research (SPER). June 20-21, 2016. Miami, Florida, and 2016 Epidemiology Congress of the Americas meeting. June 21-24, 2016. Miami, Florida
⑯鈴木孝太, 塚原怜, 平田修司, 山縣然太朗：妊娠中の体重増加に関する、妊婦健診データを用いた詳細な検討　平成 27 年度冬季 山梨産科婦人科学会・山梨県産婦人科医会 合同学術集会．2016 年 2 月 20 日．古名屋ホテル（甲府市）
⑰Kohta Suzuki: Longitudinal analyses of childhood growth: Evidence from public health activity. Joint Japan-New Zealand DOHaD Researchers Seminar. February 2-3, 2016. Auckland, New Zealand
⑱Kohta Suzuki, Rei Tsukahara, Zentaro Yamagata: Prenatal maternal weight gain trajectories grouped by pregetational weight status　第 26 回日本疫学会学術総会. 2016 年 1 月 21 日～23 日．米子コンベンションセンター（鳥取県米子市）
⑲塚原怜，鈴木孝太，山縣然太朗：妊娠中の喫煙と体重増加の関連および、それらが出生体重に与える影響の、妊娠前の体格による検討　第 26 回日本疫学会学術総会．2016 年 1 月 21 日～23 日．米子コンベンションセンター（鳥取県米子市）
⑳鈴木孝太，塚原怜，山縣然太朗：妊娠中の体重増加に関連する要因と、それらが出生体重に与える影響の検討　第 74 回日本公衆衛生学会総会．2015 年 11 月 4 日～6 日．長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール他（長崎県長崎市）
㉑塚原怜, 鈴木孝太, 山縣然太朗：妊娠初期、中期、後期での体重増加に関連する詳細な検討　第 74 回日本公衆衛生学会総会．2015 年 11 月 4 日～6 日．長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール他（長崎県長崎市）

〔図書〕（計 0 件）
なし

〔産業財産権〕
なし

〔その他〕
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
鈴木　孝太（SUZUKI, Kohta）
愛知医科大学・医学部・教授
研究者番号：90402081

(2)研究分担者
山縣　然太朗（YAMAGATA, Zentaro）
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号：10210337

平田　修司（HIRATA, Shuji）
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号：00228785