

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2023

課題番号：20K23195

研究課題名（和文）ビッグデータ・リアルワールドデータを用いた、小児の健康予後についての要因解析

研究課題名（英文）Analyzing factors affecting children's health outcomes using big data and real-world data

研究代表者

松本 尚美（Matsumoto, Naomi）

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：90882861

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：21世紀出生児縦断調査や電子カルテデータベースを用いて、(1)15歳時のBMIステータスから見た乳幼児期からのBMIと身長推移、(2)虫歯とインフルエンザ罹患の関係、(3)COVID-19流行が小児慢性疾患発症に与えた影響を検証した。(1)では思春期肥満に至る過程を混合効果モデルで描出し、小児肥満臨床に意義ある知見を得た。(2)では虫歯とインフルエンザ罹患の関連を示唆し、虫歯治療の重要性を示した。(3)ではCOVID-19パンデミック時の他の呼吸器感染症減少と小児喘息発症数の関連、休校による思春期の精神疾患発症への影響を年齢・性別に分析した。いずれも英文誌に掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

21世紀出生児縦断調査研究から、齲歯は免疫機能低下の一因となり得ること、早期の肥満傾向は思春期前から存在することや肥満の子ども達は第二次性徴の発来時期が早まることが示され、小児期からの介入の重要性が示唆された。

また、COVID-19パンデミック期の電子カルテデータを用いた解析から、休校により小児喘息発症リスクが低下した一方、精神疾患発症リスクが上昇したことを明らかにした。小児の健康管理において、感染症と精神面の両側面から包括的にアプローチする必要性を示すとともに、効果的な小児保健施策の立案に向けた重要なエビデンスを提供した。

研究成果の概要（英文）：Using the 21st Century Birth Cohort Study and electronic medical record databases, we investigated (1) the trajectory of BMI and height from infancy to adolescence based on BMI status at age 15, (2) the relationship between dental caries and influenza infection, and (3) the impact of the COVID-19 pandemic on the onset of chronic diseases in children. For (1), we depicted the process leading to adolescent obesity using mixed-effects models, providing meaningful insights for pediatric obesity prevention. In (2), we suggested a link between dental caries and influenza infection, highlighting the importance of treating dental caries. For (3), we analyzed the association between the decrease in other respiratory infections during the COVID-19 pandemic and the reduced incidence of childhood asthma, as well as the impact of school closures on the onset of mental disorders in adolescents by age and gender. All findings were published in international journals.

研究分野：疫学

キーワード：疫学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、小児期の環境要因が将来の健康リスクに影響を与えることが指摘されている。しかし従来の本邦におけるこれらの研究は小規模な横断研究が中心で、大規模データを用いた縦断的検証が不足していた。近年の大規模調査や電子カルテ化に伴う医療データベースを用いた研究は、これらの課題に応え、ライフコースにまたがる健康に寄与するエビデンスを提供できる可能性を秘めている。そこで、研究課題の検証が不十分と考えられる以下の課題について、国家規模の出生縦断調査や全国多施設電子カルテデータベースを用いて検証が必要と考えた。

- (1) 近年、アレルギー疾患、発達障害、小児肥満などの有病率が増加しており、社会問題となっている。これらの小児期の疾患は、将来の成人期の疾病発症に関与することが示唆されており、その環境要因を明らかにし、早期介入・予防することが重要である。
- (2) COVID-19 流行に伴い、パンデミックが小児の慢性疾患に与える影響を調査することは、今後の小児慢性疾患発症予防策を講ずる上で重要な課題と考えられる。

### 2. 研究の目的

- (1) 厚生労働省が実施した一定期間の日本の全出生児を対象とした縦断調査「21世紀出生児縦断調査」を用いて、齲歯とインフルエンザ罹患、思春期肥満に至る BMI 変化の関連など、小児の健康全般、特に疾病予防施策や介入すべき対象を明確にすることに寄与すると考えられる複数の研究課題を解析することを目的とした。
- (2) リアルワールドデータ社の電子カルテ情報を用いて、COVID-19 パンデミックが小児慢性疾患発症に与えた影響を解析し、感染症や社会的距離の持続が小児の慢性疾患に与えた影響を量ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

- (1) 厚生労働省が実施した21世紀出生児縦断調査を二次利用したコホート研究で、齲歯とインフルエンザ罹患、思春期肥満に至る BMI の変化との関連など様々な研究仮説を、対数二項回帰分析や混合効果モデルなどを用いて解析した。21世紀出生児縦断調査では、出生から15年間の詳細な健康・生活習慣データが収集されており、縦断的な解析に適している。対数二項回帰分析は発症リスクの検出に、混合効果モデルは BMI 等の経年変化の検出に適した手法である。
- (2) リアルワールドデータ社の電子カルテ情報を用い、COVID-19 パンデミック時の休校が小児慢性疾患発生に与えた影響を、分断時系列解析で検証した。パンデミック期の他の呼吸器ウイルス感染症発生状況、年齢・性別による違いなども考慮し、メカニズム解明や効果修飾の検証を試みた。

### 4. 研究成果

- (1) 21世紀出生児縦断調査を用いたコホート研究  
齲歯とインフルエンザ罹患の関連についての検証  
2.5 歳児、5.5 歳児、10 歳児を対象に、過去1年間に病院や診療所で治療を受けた虫歯の有無とインフルエンザ罹患の関係を検証した。対数二項回帰分析を行い、社会経済要因などの潜在的交絡因子を調整したところ、虫歯がある子供達では、いずれの対象年齢においてもインフルエンザの罹患割合が上昇していた。この上昇は、過去の虫歯の有無にかかわらず、現在の虫歯がある場合にみられた。虫歯は免疫機能にも影響を与える可能性が示唆され、虫歯の早期発見・早期治療は、小児のインフルエンザの罹患リスクを低減する可能性があることを示唆した。

#### 思春期肥満に至る BMI の経時的変化の検証 (下図参照)

15歳時点の体格(痩せ、正常、過体重、肥満)別に、1.5歳から15歳時点までの子ども達の BMI-z 値と身長推移を、混合効果モデルを用いて描出した。15歳時に肥満群の子ども達は、BMI が減少傾向から増加に転じるアディポジティブリバウンドが早く起こり、小児期を通して BMI z 値が高く、思春期により傾斜が大きくなっていることがわかった。身長発育速度がピークとなる年齢 (APHV) は、15歳時肥満/過体重群で、正常体重群よりも早くなり、低体重群で遅くなった。こうした身長増加の軌跡の違いが、肥満/過体重群の BMI z 値の思春期の増大に寄与した可能性があると考えられた。

図 A. 5 歳までの BMI-値の推移(男女別)

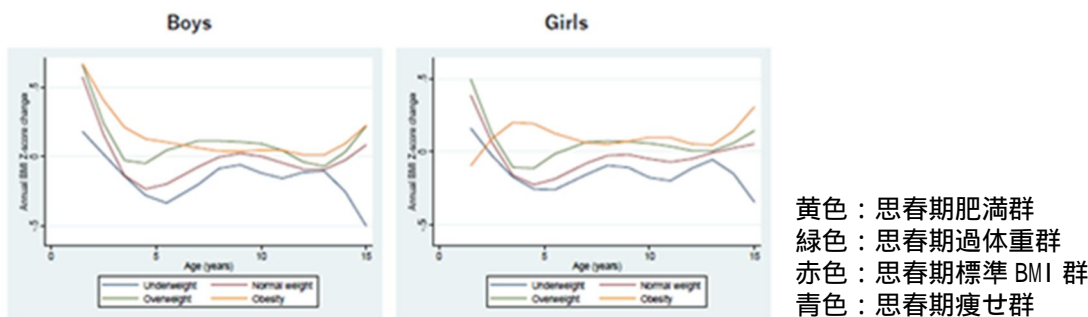
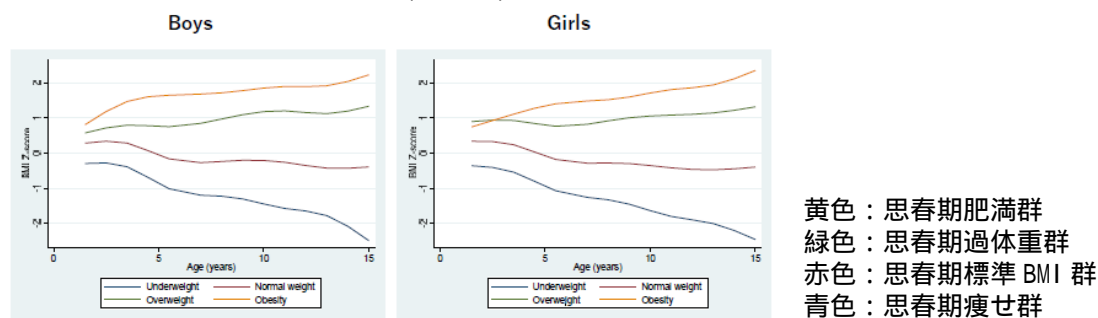


図 B. 年齢ごとの BMI-値の変化量(男女別)

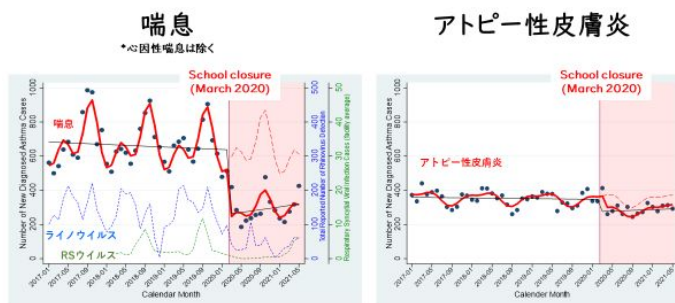


( 2 ) 電子カルテデータベースを用いた COVID-19 パンデミックが小児慢性疾患発生数に与えた影響の検証

分割時系列解析を用いて、以下の二つの仮説を検証した。対象期間は 2017 年 1 月から 2021 年 5 月とし、RWD データベースを用いて、月ごとの対象疾患新規診断数を ICD-10 コードで抽出した。2020 年 3 月の全国一斉休校を介入イベントとし、新規診断数の経時的推移をモデル化した。

全国一斉休校前後の小児(0~15 歳)喘息新規診断数の変化

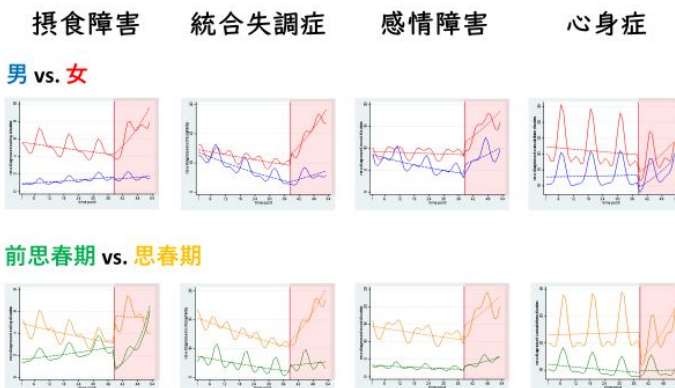
COVID-19 パンデミックの前後 5 年間の月別新規喘息診断症例数を、日本の多施設共同電子カルテデータベースを用いて分断時系列デザインで比較した。小児アトピー性皮膚炎と比較して、小児喘息の新規診断はパンデミック後に有意に減少しており、特に年少児において顕著であった。このトレンドは、呼吸器合胞体ウイルス(RS ウイルス)やライノウイルスの流行状況と類似していた。呼吸器ウイルス感染と小児喘息発症の関連を疫学的に示唆し、予防的介入の重要性を示す成果であり、米国アレルギー学会雑誌に掲載された。



黒丸：月別の各疾患新規診断数  
 黒実線：季節調整前帰帰モデルによる predicted trend  
 黒虚線：季節調整後帰帰モデルによる predicted trend  
 赤実線：反実仮想シナリオ(コロナ禍が発生しなかった場合)の predicted trend  
 青破線：ライノウイルス検出数(国立感染症研究所病原微生物検出情報)  
 緑破線：RSウイルス感染症定点報告数

全国一斉休校前後の小児(9~18 歳)精神科疾患新規診断数の変化

COVID-19 パンデミックの前後 5 年間の月別新規小児精神疾患診断症例数を、日本の多施設共同電子カルテデータベースを用いて分断時系列デザインで比較した。全国一斉休校後、摂食障害、統合失調症、気分障害、身体表現性障害の新規症例数は経時的に増加した。性別・年齢別の増加時期や傾向は疾患毎に異なっていた。本研究の結果は、社会的距離の持続が児童・思春期の子ども達の精神に与えた影響を示唆し、パンデミック中に精神的に脆弱な集団に対するメンタルヘルスサポートの必要性を提言した。



<引用文献>

Matsumoto, N. et al. Trajectory of body mass index and height changes from childhood to adolescence: a nationwide birth cohort in Japan. *Sci Rep* 11, 23004 (2021).

Matsumoto N et al.

Impact of COVID-19 pandemic-associated reduction in respiratory viral infections on childhood asthma onset in Japan, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2022

Matsumoto N, et al. Correction: longitudinal impact of the COVID-19 pandemic on the development of mental disorders in preadolescents and adolescents. *BMC Public Health*. 2024 Jan 2;24(1):45.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Matsumoto Naomi, Kadowaki Tomoka, Takanaga Satoe, Ikeda Masanori, Yorifuji Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of COVID-19 pandemic-associated reduction in respiratory viral infections on childhood asthma onset in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 3306 ~ 3308.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2022.09.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Naomi, Kubo Toshihide, Nakamura Kazue, Mitsuhashi Toshiharu, Takeuchi Akihito, Tsukahara Hirokazu, Yorifuji Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Trajectory of body mass index and height changes from childhood to adolescence: a nationwide birth cohort in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 N.A.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02464-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Naomi, Kadowaki Tomoka, Tsukahara Hirokazu, Yorifuji Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between Dental Caries and Influenza Infection in Children: A Japanese Nationwide Population-Based Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Children	6. 最初と最後の頁 780 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/children8090780	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yorifuji Takashi, Matsumoto Naomi, Takao Soshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Excess All-Cause Mortality During the COVID-19 Outbreak in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 90 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Naomi Matsumoto, Tomoka Kadowaki, Satoe Takanaga, Masanori Ikeda, Takashi Yorifuji
2. 発表標題 Interrupted time series of the longitudinal impact of the COVID-19 pandemic and the reduction of respiratory viral infections on the onset of childhood asthma
3. 学会等名 The Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本尚美、門脇知花、高永都衣、頼藤貴志
2. 発表標題 ITSを用いた新型コロナウイルス感染症パンデミック後の小児慢性疾患新規診断数の推移の検討
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Tamai
2. 発表標題 Moderate-to-vigorous physical activity and preterm birth: a nationwide birth cohort in Japan
3. 学会等名 PAS 2021 virtual meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihito Takeuchi
2. 発表標題 Preterm Birth Increases Risk of Kawasaki Disease
3. 学会等名 The 8th Congress of the EAPS (EAPS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------