

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590785

研究課題名(和文)子どもの発育・発達、成人の生活習慣病に及ぼす因子のマルチレベル解析による検討

研究課題名(英文) Factors associated with childhood growth and development and adult chronic diseases: Multilevel analyses

研究代表者

鈴木 孝太 (SUZUKI, Kohta)

山梨大学・医学工学総合研究部・准教授

研究者番号：90402081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中の喫煙が出生した児の肥満と関連していること、またその関連に性差があることも示唆されている。本研究では、日本の一地域における縦断調査から、妊娠中の喫煙と児の発育について、妊娠前の体格を考慮した検討や、妊娠前後の禁煙がどのように影響するかを検討した。その結果、男児では妊娠中に喫煙していた母親から生まれた児が、妊娠前に肥満であった母親から生まれた児と同様の発育となることが示された。また、妊娠前後に禁煙した母親から生まれた児は、胎内発育、出生後の発育ともに、喫煙していない母親から生まれた児と同様であることが示された。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that there was the association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. Moreover, gender difference of the association has been also suggested. In this study, we clarified that the effect of maternal smoking during pregnancy on childhood growth was similar to the effect of maternal obesity before pregnancy by using the data from birth cohort study in Japanese rural area. In addition, maternal smoking cessation before and during pregnancy would improve the adverse effect of maternal smoking during pregnancy on fetal and childhood growth.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：母子保健

1. 研究開始当初の背景

近年、世界的に肥満の増加が公衆衛生の大きな問題となっており、我が国でも、成人の肥満だけでなく、子どもの肥満の増加も報告されている。子どもの肥満は、成人の肥満へと移行する傾向が強く、また肥満に関連した様々な疾患のリスクとなっていることから、リスクを同定し、予防を早期に行うことが重要である。

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後に影響することだけでなく、小学生の肥満のリスクファクターであることや、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。

妊娠初期から小・中学生にいたる縦断研究は国際的にもほとんどなく、これらの研究成果は、出生前の児、つまり胎生期における母体の生活習慣が児の発育に及ぼす影響を検討した国際的にも稀なものであり、今後、メカニズムを検討していくうえでの貴重なデータであると思われる。

最近では、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、毎年、小学校1年生から中学校3年生までの生活習慣および身長・体重、う蝕の状況についてデータを収集している。また、一部の学校においては、超音波による骨強度測定と運動・食事の状況についての調査も行っている。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。

また、研究代表者らは山梨県富士吉田医師会と共同で、1989年から約20年に及ぶ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。これらのデータも、匿名化されたIDにより縦断的に個人のデータを追跡することが可能であり、子どもだけでなく、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との関連を、上記と同様の方法を用いて解析していくことが可能である。

研究代表者は、これらのデータマイニングをこれまでも行い、さらには他地域における低出生体重児の要因調査など、これまでも妊娠予後や児童の肥満などのリスクファクターに関する疫学研究などを行ってきた。

本研究においては、これまでの研究成果を踏まえ、子どもの発育・発達における胎生期から乳幼児期にかけてのさまざまな要因の影響や、成人の生活習慣病の進展に及ぼす喫煙習慣などの影響を、縦断的に解析し明らかにすることが可能である。

2. 研究の目的

既存の約5000人の長期にわたる乳幼児健診データおよび、約2000人の小中学生の身体データ、また毎年6000~7000人×20年分の大規模な成人の健診データを用いて、「子どもの発育・発達に与える、胎生期から乳幼児期の生活習慣および環境因子の影響」、「成人の生活習慣が、生活習慣病の進展に与える影響」を、経時的な傾向を考慮した上で明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者：山梨県甲州市において、2011~2012年度に小学校4年生~中学校3年生となる児童・生徒約2500人と、山梨県富士吉田医師会管内市町村における1990年からの健診受診者約6000~7000人/年。

(2) 研究デザイン：コホート研究(縦断研究)

(3) 調査内容：1988年より甲州市(旧塩山市)において行政事業として、また、研究代表者らが参加した共同研究として実施している母子保健長期縦断調査においては、妊娠届出時に妊婦本人およびパートナーの年齢、妊婦の身長・体重、既往症、喫煙・飲酒を含む生活習慣などに関する質問紙調査を行っている。また、母子管理票により出生児の性別、身長・体重、分娩時の妊娠週数などの情報を得ている。さらには、1歳6カ月、3歳、5歳の各健診時に、身長・体重などの身体データに加え、母親に対する調査票を用いて、児の生活習慣についての調査を行っている。小・中学生に対する調査は、例年通り、児童生徒健康診断票から身長・体重データを得る。希望校に対しては、これまで実施してきた調査と同様に、超音波による骨強度測定を行う。

(4) 倫理的配慮：児の母親に対しては、妊娠届出時に、文書と口頭による説明を行い(甲州市担当者)書面により参加の同意を得ている。説明に関しては、研究以外の目的にデータを使用しないこと、途中で研究への参加を取りやめられること、参加を取りやめた場合でもなんら不利益が発生しないことを文書により明記している。

甲州市のデータリンケージについては山梨大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

富士吉田医師会の住民健康管理システムデータについては、山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座と富士吉田医師会の共同研究となっており、個人が特定されない、匿名化された情報のみを扱っている。

(5) 統計解析：上記のデータを用いて、以下に示す解析を行った。

妊娠中の喫煙が児の体格に与える影響の

マルチレベル解析による検討

妊娠中の母親の喫煙が、出生時から小学校4年生に至るまでの児の Body Mass Index (BMI) および BMI z-score の変化に与える影響について、個人をレベル1、測定時点レベル2とした Random intercept and slope モデルにより検討した。

妊娠中の喫煙が、児の肥満に及ぼす影響の生存時間解析による検討

独立変数を妊娠中の母親の喫煙の有無、従属変数を小学校4年生における肥満(Coleらの国際的な基準(2000年)による)とし、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

児の発育、特に身長の変化における性差や、幼児期の肥満が発育のピークに与える影響の検討

児の身長の変化を1年ごとの差を算出することで評価し、男女での違いをマルチレベル解析により検討した。また、幼児期の肥満が、小学生以降の身長の変化に与える影響を同様に検討した。

妊娠前後の喫煙状況の変化(出産後の再喫煙)にパートナーの禁煙が与える影響と、喫煙状況の変化が胎児および出生後の発育に与える影響の検討

妊娠時の母親および父親の喫煙状況と、1歳6ヶ月児健診時の母親の喫煙状況から、出産後に再喫煙する母親の割合を算出し、さらに父親の妊娠前後の禁煙が再喫煙に与える影響を検討した。また、妊娠前後の母親の喫煙状況の変化が、出生体重および児の発育に与える影響を検討した。

妊娠前の体格と、妊娠中の喫煙が児の発育に与える影響のマルチレベル解析による検討

妊娠前の体格をBMIによりやせ(18.5未満)標準(18.5以上25未満)肥満(25以上)と分類し、それぞれと喫煙状況を組み合わせ、児の体格に与える影響をマルチレベル解析により検討した。

20年間における出生データを用いた、単胎、正期産の児の出生体重に関する、個人レベルでの Age-Period-Cohort (APC) 分析

混合効果モデルを用いて、母親の年齢、妊娠前のBMI、喫煙状況などをレベル1、母親の出生年、児の出生年をレベル2として、出生体重に与える個人レベルの要因が時代によって変化しているかどうかを検討した。

地域の住民健診受診回数に関する検討

10年分の住民健診データを連結し、10年間の健診受診回数について集計した。

母子保健データベースの管理には MS Access2010、統計解析には SAS ver9.3(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)を用いた。

4. 研究成果

(1) 妊娠中の喫煙が児の体格に与える影響のマルチレベル解析による検討

1991年から1999年に山梨県甲州市で出生した1619人の児とその母親が解析対象者となった。男児に関しては、妊娠中の喫煙が、月齢ごとのBMI z-scoreの増加を促進する相互作用が認められた($P < 0.0001$)。一方女児においては、上記について有意な相互作用は認められず($P = 0.054$)。出生後早期の児の発育に与える妊娠中の喫煙の影響が、男女で異なる可能性を示唆した。

(2) 妊娠中の喫煙が、児の肥満に及ぼす影響の生存時間解析による検討

妊娠届出時から追跡可能だった1628人のうち、妊娠届出時の喫煙状況、3歳児健診以降、1年ごとに測定されている体重データのうち最低1つが存在している1428人(追跡率87.7%)のデータを用いてKaplan-Meier曲線を描いたところ、母親の妊娠中の喫煙が3歳から小学校4年生(9-10歳)の間に「肥満」のカテゴリに分類されることと有意に関連していた(図1: $p < 0.001$)。

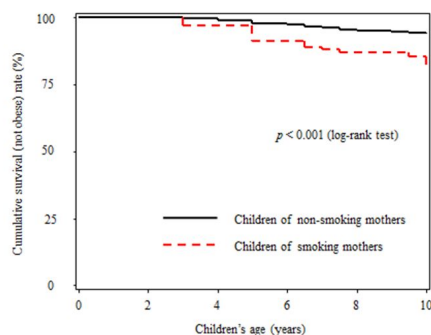


図1: 母親の妊娠中の喫煙状況別に見たKaplan-Meier法による累積非肥満率曲線(実線: 母親の喫煙なし、点線: 母親の喫煙あり)

また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、全ての変数に欠損値がない1204人(追跡率74.0%)を対象に解析を行ったところ、「妊娠中の喫煙」について、3歳から小学校4年生(9-10歳)の間に「肥満」となることと有意な関連を認めた(ハザード比2.0、95%信頼区間1.04 - 4.0)。

(3) 発育、特に身長の変化における性差や、幼児期の肥満が発育のピークに与える影響の検討

性差に関する検討: 1991年から1999年に山梨県甲州市で出生し、甲州市内の小学校に在籍した1984人の児(男児1036人、女児948人)が対象となった。小学校1年生から4年生まで、男女間で身長の有義な差を認めなかった。小学校4年生から5年生において、女児は男児よりも身長の変化が有意に大きかった。一方男児では、中学校1年生から身長の伸びが大きくなり、女児を上回った。身長の伸びの軌跡を描くと、女児では小学校3年生から5年生にピークがあったが、男児では小学校6年生から中学校1年生にかけてピークがあった。

幼児期の肥満・過体重に関する検討: 1991

年から 1998 年に山梨県甲州市で出生し、甲州市内の小学校に在籍した 1761 人(男児 850 人、女児 911 人)が解析対象者となった。小学校 1 年生の身長・体重により、男児では 111 人(13.1%)、女児では 109 人(12.0%)が肥満・過体重と判定された。肥満・過体重の女児は、観察期間の前半で身長の伸びが大きく、そのピークは非肥満・過体重の女児に比べ 1 年早く、伸びの低下も早かった。肥満・過体重の男児でも観察期間の前半で身長の伸びが大きかった。伸びのピークは肥満・過体重の有無で異ならなかったが、非肥満・過体重の男児は、伸びのピークが長く続く傾向を認めた。

(4) 妊娠前後の喫煙状況の変化(出産後の再喫煙)にパートナーの禁煙が与える影響と、喫煙状況の変化が胎児および出生後の発育に与える影響の検討

パートナーの禁煙と再喫煙：1999 年から 2006 年に山梨県甲州市で出生した児の母親のうち、妊娠届出時、1 歳 6 ヶ月児健診時の調査票にも回答した人を対象とした。1121 人の妊婦が妊娠届出時の調査票に回答し、985 人(87.9%)が 1 歳 6 ヶ月児健診時まで追跡可能であった。そのうち 72 人(7.3%)が妊娠届出時に、165 人(16.8%)が 1 歳 6 ヶ月児健診時に喫煙していた。妊娠届出時のパートナーの禁煙についての調整オッズ比は 0.2 (95%信頼区間 0.04-0.8)となり、有意に母親の再喫煙を予防していた。

妊娠前後の母親の喫煙状況と胎児および出生後の発育：1991 年から 2006 年までに出生した児とその母親が対象者となった。妊娠初期の喫煙状況について 2663 人の母親が回答し、そのうち 2230 人(83.7%)について 3 歳児健診時のデータが収集された。妊娠中の喫煙は出生体重を 120 - 150g 減少させた。また男児では、3 歳時の BMI は妊娠中に喫煙していた母親で、喫煙していなかった母親より有意に大きかった。妊娠中の喫煙は 3 歳時の過体重についても男児で有意なリスクとなっていた(調整後オッズ比 2.4、95%信頼区間 1.03 - 5.4)。しかしながら、妊娠初期に禁煙した母親については、胎内発育を抑制したり 3 歳時での過体重となったりするリスクを増大することはなかった。

(5) 妊娠前の体格と、妊娠中の喫煙が児の発育に与える影響のマルチレベル解析による検討

1991 年から 2003 年に山梨県甲州市で出生した 1973 人が解析対象者となった。児は、母親の妊娠前の体格と妊娠中の喫煙状況により、標準・非喫煙(NN)、標準・喫煙(NS)、やせ・非喫煙(UN)、やせ・喫煙(US)、肥満・非喫煙(ON)、肥満・喫煙(OS)の 6 群に分類された。それぞれの群の人数は、男児では、NN:706 人、NS:52 人、UN:165 人、US:17 人、ON:71 人、OS:10 人、女児では NN:681 人、NS:32 人、UN:163 人、US:12 人、ON:57 人、OS:7 人であった。3 歳から小学校 4 年

生までの追跡率は 75~85%程度であった。OS 群の児は出生児に最もやせていたが、3 歳までの間に急激に BMI z-score が増大した。さらに男児においては NS と ON 群で BMI z-score が同様の増加傾向を示した(図 2)。一方、女児においては男児と異なる傾向を示し、US 群では BMI z-score が 5 歳以降で減少した。女児の他の群では BMI z-score の軌跡に大きな違いを認めなかった(図 3)。

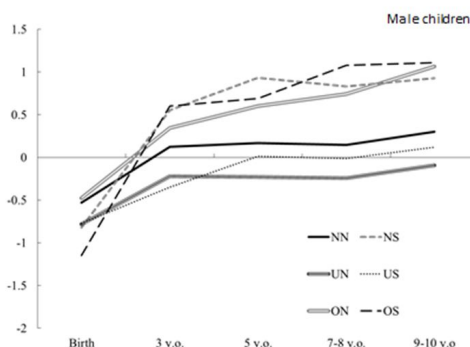


図 2：母親の妊娠前の体格および妊娠中の喫煙状況別に見た、児の Body Mass Index (BMI) z-score の軌跡(男児)

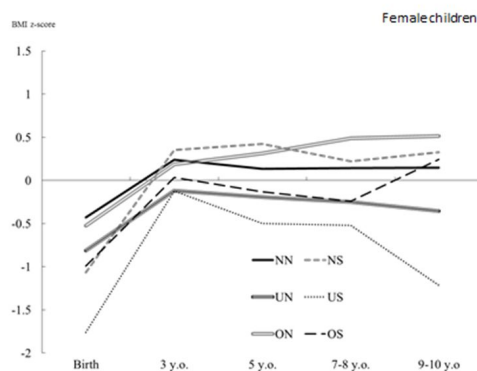


図 3：母親の妊娠前の体格および妊娠中の喫煙状況別に見た、児の Body Mass Index (BMI) z-score の軌跡(女児)

(6) 20 年間における出生データを用いた、単胎、正期産の児の出生体重に関する、個人レベルでの Age-Period-Cohort (APC) 分析

1991 年度から 2010 年度に山梨県甲州市(旧塩山市)で出生した児のうち、1708 人の単胎、第 1 子、正期産児を対象とした。そのうち、妊娠初期のデータが存在するのは 1401 人(82.0%)、検討に要する全データに欠損値がないものは 1178 人(69.0%)であった。重回帰モデルによる検討を行ったところ、妊娠中の喫煙、非妊娠時の BMI、男児、在胎週数は、出生体重と有意な正の関連を認めた。これらの関連は、児の出生年、母親の出生年による調整を行っても変化せず、有意な Period effect、Cohort effect を認めなかった。

(7)地域の住民健診受診回数に関する検討

2000年から2009年までの受診者数は18537人であった。そのうち10年間毎年受診していた人は191人(1.0%)であった。また、10年のうち9回受診していた人は326人(1.8%)、以下同様に8回は814人(4.4%)、7回は1083人(5.8%)、6回は1320人(7.1%)、5回は1379人(7.4%)、4回は1592人(8.6%)、3回は1980人(10.7%)、2回は3180人(17.2%)、1回は6672人(36.0%)であった。今後、これら受診回数と関連する因子や、受診回数による検査結果の違いなどを検討する予定である。

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6件)

Kohta Suzuki, Miri Sato, Wei Zheng, Ryoji Shinohara, Hiroshi Yokomichi, Zentaro Yamagata: Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. *Journal of Epidemiology* 24(1): 60-66. 2014.1 (査読有)

鈴木孝太, 佐藤美理, 篠原亮次, 溝呂木園子, 横道洋司, 山縣然太郎: 妊娠前後の喫煙状況の変化と、母親の再喫煙にパートナーの禁煙が与える影響の検討. *日本小児禁煙研究会雑誌* 3(2): 66-71. 2013 (査読有)

Kohta Suzuki, Miri Sato, Daisuke Ando, Naoki Kondo, Zentaro Yamagata: Differences in the effect of maternal smoking during pregnancy for childhood overweight before and after 5 years of age. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 39(5): 914-921. 2013.5 (査読有)

Wei Zheng, Kohta Suzuki, Hiroshi Yokomichi, Miri Sato, Zentaro Yamagata: Gender-based differences in longitudinal height gain and growth rate changes in Japanese school-aged children: A multilevel analysis. *Journal of Epidemiology* 23(4): 275-279. 2013.7 (査読有)

鈴木孝太, 佐藤美理, 安藤大輔, 近藤尚己, 山縣然太郎: 妊娠中の喫煙が子どもの肥満に及ぼす影響の生存時間解析による検討. *日本公衆衛生雑誌* 59(8): 525-531. 2012.8 (査読有)

Kohta Suzuki, Naoki Kondo, Miri Sato, Taichiro Tanaka, Daisuke Ando, Zentaro Yamagata: Maternal Smoking During Pregnancy and Childhood Growth Trajectory: A Random Effects Regression Analysis. *Journal of Epidemiology* 22(2): 175-178. 2012.1 (査読有)

[学会発表](計22件)

鈴木孝太: 妊娠中の喫煙などの生活習慣が、

子どもの発育に与える影響の縦断的検討 第24回日本疫学会学術総会 奨励賞受賞講演. 2014年1月24日 11:00-11:30. 日立システムズホール仙台(仙台市)

Kohta Suzuki, Miri Sato, Zentaro Yamagata: Effect of smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth: A prospective cohort study. SPER 26th Annual Meeting (Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research). June 17-18, 2013. Boston, Massachusetts

Kohta Suzuki, Miri Sato, Zentaro Yamagata: Childhood growth trajectories by combinations of maternal weight status before pregnancy and maternal smoking during pregnancy: A multilevel analysis. 46th Annual SER Meeting (Society for Epidemiologic Research). June 18-21, 2013. Boston, Massachusetts

Kohta Suzuki, Miri Sato, Zentaro Yamagata: Interaction Between Maternal Smoking During Pregnancy and Fetal Growth and the Effect of This Interaction on Childhood Growth: A Multilevel Analysis. Obesity 2012 (30th Annual Scientific Meeting). September 20-24, 2012. San Antonio, Texas

Kohta Suzuki, Miri Sato, Zentaro Yamagata: Internaction of maternal smoking during pregnancy and fetal growth and its effects on childhood growth. Society for Epidemiologic Research. 45th Annual Meeting. June 27-30, 2012. Minneapolis, Minnesota

Kohta Suzuki: Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: A multi-level analysis. BIT's 1st Annual World Congress of SQ Foods-2012. November 1-3, 2012. Shenzhen, China

鈴木孝太: 地域における母子保健事業のデータを活用した出生コホート研究: 甲州プロジェクト 第71回日本公衆衛生学会総会シンポジウム 4-3. 2012年10月26日 10:15-12:05. 山口県教育会館

Kohta Suzuki (Presenter speaker): Community-based birth cohort study and an application of the results to health promotion activity (Symposium 9: Smoking and passive smoking prevention for children in Japan and Taiwan) The 2nd Asia-Pacific Conference on Health Promotion and Education (APHPE 2012). May 4-6, 2012. Taiwan

Kohta SUZUKI, Ayasa TAKAHASHI, Miri SATO, Naoki KONDO, Taichiro TANAKA and Zentaro YAMAGATA: Relationship between sleep duration at 3 years of age and growth

during childhood: A multi-level analysis.
OBESITY 2011 29th Annual Scientific
Meeting, October 1-5, Orlando, Florida
Kohta Suzuki, Miri sato, Taichiro Tanaka,
Naoki Kondo, Zentaro Yamagata: EFFECTS OF
MATERNAL SMOKING CESSATION BEFORE AND
DURING EARLY PREGNANCY ON CHILDHOOD GROWTH.
Third North American Congress of
Epidemiology, June 21-24,2011, Montreal,
Quebec, Canada

Kohta Suzuki: Association between Fetal
Environment and Childhood Growth. THE
INTERNATIONAL CONFERENCE ON SOCIAL
STRATIFICATION AND HEALTH 2011, August
6-7,2011,Tokyo

6 . 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 孝太 (SUZUKI, Kohta)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准
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