

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10076

研究課題名（和文）胎児期からのライフコースを考慮した、生活習慣病発症に関わる要因の疫学的検討

研究課題名（英文）Epidemiological exploration about factors affected to non-communicable diseases with consideration of life course from fetal period

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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、山梨県内の3医療機関、特に、山梨大学病院を受診した妊婦の電子カルテから収集した妊婦健診データを用いて、妊娠中の喫煙や生殖補助医療技術などが、胎児推定体重、あるいは妊婦の体重増加の推移に与える影響を明らかにし、結果は欧文誌に掲載された。さらに、和歌山県御坊市における母子保健事業のデータを用いた妊娠前後の喫煙状況の変化についても欧文誌に掲載された。また、山梨県甲州市における母子保健縦断調査（甲州プロジェクト）のデータを用いて、出生体重が平均よりも少し小さく生まれた場合に、妊娠中の喫煙が出生後の発育与える影響が大きい可能性を示し、この結果についても欧文誌に掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、胎児期と出生後早期の環境が、成人に至るまでの健康状態や疾患発症と関連しているというDOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）説に関するさまざまな検討が行われている。本研究課題からの研究成果は、DOHaD説について疫学的視点からさまざまなエビデンスを示したものであり、そのメカニズムに関する基礎的検討や、さまざまな疾患についての臨床的検討の端緒となる可能性がある。今後は、医療レセプトなどのReal World Dataを用いた疫学的検討につなげることで、さらなる発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we published some research articles based on the data from some cohort studies. For example, we suggested that frozen embryo transfer affects intrauterine growth trajectory from the second trimester to term, particularly in female fetuses. Moreover, it was suggested that the effect of maternal active smoking during pregnancy on childhood growth was more apparent among children in the second quartile of birthweight. In addition, we clarified that maternal smoking status is significantly associated with higher gestational weight gain and lower birthweight by using perinatal medical records. On the other hand, we described that maternal smoking status before and after pregnancy by using the data of community-based cohort study. Finally, these results might contribute to clarify the mechanisms of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept.

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：疫学 コホート研究 母子保健 ビッグデータ DOHaD説 医療レセプトデータ Real World Data

## 1. 研究開始当初の背景

近年、ライフコース疫学という言葉に代表されるように、胎児期から始まるさまざまなライフステージにおける、生活習慣などの個人要因と、社会経済的状況を含む環境要因が、小児期から成人期にかけての健康状態や、生活習慣病発症にどのように影響しているか、特に DOHaD という概念で説明される、胎内環境と出生後の環境のミスマッチなどを考慮した検討などに注目が集まっている。ライフコース疫学におけるさまざまな研究仮説の検討には、胎児期から成人期に至るまで、個人を追跡し、さまざまな曝露要因、そして健康状態、疾病に関する経時的なデータが必要である。しかしながら、わが国においては、近年、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」に代表される、胎児期から追跡する大規模な出生コホート研究が実施されるようになったものの、成人に至るまで追跡している研究はない。

一方で、前述の DOHaD 説に関する疫学的な検討は、上記のように、長期間追跡したデータが存在しないという理由などから限定されている。また、胎児期の環境について、出生体重など、出生時の状況をアウトカムとした検討が実施されているが、胎内発育や妊婦の健康状態などについて、繰り返し実施されている妊婦健診データを用いて、トラジェクトリーを描く解析などはほとんど実施されておらず、胎児期に始まるさまざまな曝露要因、アウトカムの経時的な変化について、適切な統計手法を用いて記述することが必要である。さらに、出生後の児の健康状態に至るまで追跡している研究も限られている。これら個人レベルの要因に加え、発電所からの距離などの妊娠中の居住地域、児が出生した季節などの環境要因も、妊娠期間や出生体重に影響することが示されているが、個人レベルの要因と併せて検討されているものは少なく、両方の要因がどのように影響しあっているかなど、そのメカニズムについては不明な点が多い。

そのため、出生体重に影響する胎児期の個人要因、環境要因が、出生後にはどの程度影響するのか、あるいは、出生体重への影響は少ないものの、その後の発育には影響する胎児期の要因がどの程度あるのかと言った「問い」について、本研究で検討する。例えば、妊娠中の喫煙は、出生体重を 120 ~ 130g 減らすこと、また別のデータで、出生後の BMI の増加と関連していることが示してきたが、一方で、100g 前後の出生体重の差だとしても、児の性別や、初産婦、経産婦の違いなど、その後の発育に大きな差が生じない生物学的、生理学的な要因も存在する。

また、成人期に明らかになる生活習慣病について、胎児期からの影響、出生後の生活習慣の影響、あるいはそれらの時期の環境が、どのように作用しあっているか、という「問い」も、今後、生活習慣病の要因を整理し、予防の時期を考える上ではとても重要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、胎児期から小児期、さらに成人期に至るまでのさまざまなデータを用いて、最初に曝露要因やアウトカムのトラジェクトリーを前向きに描き、その後、曝露要因ごとに経時的なアウトカムの変化との関連を検討する。一方で、特に成人のデータについては、コホート内症例対象研究のデザインとして、発症に至る曝露要因の変化を後方視的にトラジェクトリーで描く。さらに、各要因の関連性については、操作変数法や因果推論のための有向非巡回グラフ(Directed acyclic graph : DAG)を用いて検討する予定である。これらの統計手法を用いて、ライフコースを考慮したさまざま曝露要因とアウトカム発生の関係を、特に視覚的に明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

胎児期に始まる、各ライフステージにおける生活習慣などの個人要因、また環境要因が、どのようにして小児期の肥満、成人期の生活習慣病の発症と関連しているかを、複数時点で計測したデータを用いて、マルチレベル分析や DAG など、比較的進んだ統計手法により検討し、明らかにする。

### 各ライフステージの詳細な研究方法

【妊娠期～乳幼児期～学童期(思春期)】これまでに山梨県内における既存の妊婦健診データを予備的に約 1000 人分、延べ 10000 回分収集しているが、さらに山梨県内のエコチル調査の対象者(約 3000 人)についても妊婦健診データを収集し、妊婦の体重増加の実態や、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後に与える影響の検討を行う。さらに、エコチル調査のデータと連結し、その後の発育に与える影響についても検討する。

さらに、研究代表者らは、行政担当者と共同で、山梨県甲州市、和歌山県御坊市、さらには和歌山県御坊保健所管内における妊娠届出時から乳幼児期まで(和歌山県御坊市、御坊保健所)さらに学童期に至るまで(山梨県甲州市)の縦断調査を、母子保健情報を経時的に連結して実施している。これらのデータ収集を自治体とともに継続し、愛知県など他地域でのデータ収集も視野に入れつつ、居住地域という環境要因が、個人要因に与える影響について検討する予定である。

上記のような地域のデータに加えて、人口動態調査の出生票や 21 世紀出生児縦断調査など、統計法に基づくデータ利用を申請し、それらを用いた解析を進めることで、日本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。

以上から、「妊婦の体重増加、児の胎内発育を縦断的に記述し、それらに關与する因子、さらには両者の關連を明らかにするとともに、出生後の体格をはじめとする子どもの健康状態について、さまざまな時期の個人レベルの要因、また環境要因の關連性とその影響を明らかにする。」

【成人期】上記母子保健領域のデータに加えて、これまでも研究代表者らは事業所の健診データを用いた研究を実施している。特に東海地区の事業所のデータを用いて、成人の肥満を中心とした生活習慣病など様々な疾患の進展と、喫煙などの生活習慣の關連性に加えて、出生年、あるいはその年の平均出生体重などを個人レベルの上にあるレベルとして考慮した解析を実施し、さらに、後方視的にはあるが、出生前後の状況などの情報を個別に収集する予定である。

これらの解析から、「今後、DOHaD 説に基づいた前向きな検討を実施する上での基礎データを得る目的で、出生体重という個人レベルの要因や、出生年という環境要因が、成人の健康状態に与える影響を明らかにする。」

さらに、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行は、さまざまな生活習慣にも影響を及ぼし、さらには生活習慣病の発症に影響していることが考えられるため、その基礎資料となる情報収集等という意味で、主任研究者らが別に実施した愛知県、東京都、福島県、鹿児島県の一般市民を対象とした COVID-19 に関する意識と行動変容に関する郵送調査のデータを利用し、その調査結果をまとめた。

#### 4. 研究成果

2020 年度～2022 年度については、COVID-19 の流行拡大により、教育や管理運営といった学内の業務負荷が大きくなったこと、さらに、国内外への移動制限により、学会発表や研究打ち合わせなどが実施できなかったことから、研究活動が大きく制限された。その中で実施したものは以下の研究である。

##### 【妊娠期～乳幼児期～学童期 (思春期)】

(2018 年度)

以前より収集していた山梨県内の 3 医療機関における妊婦健診データを用いて、妊娠中の喫煙が、胎児の発育に影響すると考えられる妊娠前の体格別の妊娠中の血圧の変化について与える影響について、マルチレベル解析を用いて検討した。その結果、対象者数が少ないものの、妊娠中の喫煙が妊娠中の血圧を下げるような影響は観察されなかった。欧米では、妊娠中の喫煙が、妊娠高血圧症候群を予防するようなエビデンスが示されているが、少なくとも、今回の検討では同様の傾向は示されなかった。

さらに、新たに山梨大学病院の産婦人科を受診した妊婦の電子カルテから収集した妊婦健診データを用いて、新鮮胚、凍結胚を用いた生殖補助医療技術や、妊娠高血圧症候群をはじめとする妊娠中の合併症が、胎児推定体重、あるいは妊婦の体重増加の推移に与える影響を、マルチレベル解析を用いて検討した。その結果、自然妊娠と比較して、凍結胚を用いて出生した児については、胎児推定体重が大きくなっていることが示された。

一方、小児～学童期については、和歌山県御坊市をフィールドとし、御坊市における母子保健データを、学校保健データと連結するための基礎的検討を行うために、学校保健データの内容や、教育委員会が実施している調査などについて、継続的に情報収集を行った。さらに、これまでに収集した妊娠期から乳幼児期までの母親の喫煙状況に関するデータを用いて、喫煙状況の変化を縦断的に記述した。また、御坊市を含む 1 市 5 町を圏域とする御坊保健所においても、妊娠期から乳幼児期までの、児の体格を中心とする縦断データベース構築を進めており、新たにデータを収集することはもちろん、既存データの縦断的な利活用のためのデータリンケージなどを進めている。

(2019 年度)

山梨大学病院の産婦人科を受診した妊婦の電子カルテから収集した妊婦健診データを用いて、児の胎内発育、また出生後の体格に影響すると考えられている妊娠中の体重増加について、マルチレベル解析を用いて關連する要因を探索的に検討した。その結果、児の性別にかかわらず、母親の年齢、妊娠前の体格、妊娠糖尿病が有意に妊娠中の体重増加と關連していた。さらに、妊娠週数と母親の年齢、妊娠前の体格、妊娠糖尿病との相互作用項が有意な關連を示した。

小児～学童期については、山梨県甲州市における母子保健縦断調査 (甲州プロジェクト) のデータを用いて、妊娠中の喫煙が出生後の発育 (Body Mass Index) に与える影響を、出生体重で四分位に分けることにより、詳細に検討した。その結果、第 2 四分位、つまり平均よりも少し小さく生まれた場合に、妊娠中の喫煙が出生後の発育と与える影響が大きい可能性を示した。また、昨年度から引き続き、和歌山県御坊市をフィールドとし、御坊市における母子保健データを、学校保健データと連結するための基礎的検討を行うために、学校保健データの内容や、教育委員会が実施している調査などについて、継続的に情報収集を行った。さらに、御坊市を含む 1 市 5 町を圏域とする御坊保健所においても、妊娠期から乳幼児期までの、児の体格を中心とする縦断データベース構築を進めており、新たにデータを収集することはもちろん、既存データの縦断的な利活用のためのデータリンケージなどを進めた。

(2020 年度)

小児～学童期については、引き続き、和歌山県御坊市をフィールドとし、御坊市における母子保健データを、学校保健データと連結するための基礎的検討を行うために、学校保健データの内容や、教育委員会が実施している調査などについて、オンラインによる打ち合わせなど、継続的に情報収集を行った。

(2021年度)

山梨県内3ヶ所の医療機関で収集した妊婦健診データを用いて、妊娠中の喫煙が、妊娠中の体重増加および出生体重とどのように関連しているのかを検討した。その結果、妊娠中に喫煙していると、妊娠中の体重増加が大きくなったが、出生体重についてはこれまでの報告と同様に減少しており、妊娠中の喫煙により胎児への栄養が非効率になっている可能性が示唆された。さらに、妊娠期から小児期にかけての健康状態について、株式会社JMDCの医療レセプトデータを用いたプロジェクト、Big Data for Childrenの一環として、親子の医療レセプトを連結し、親の喫煙が子どもの喘息に与える影響などについて検討するためのデータセットを作成し、単純集計を実施した。

(2022年度)

2021年度に引き続き、Big Data for Childrenの一環として、親子の医療レセプトを連結し、親の喫煙が子どもの喘息に与える影響などについて検討を行った。その結果、0歳から2歳にかけては、親の喫煙、特に母親の喫煙と子どもの喘息の間に関連が認められたが、それ以降は、逆に喫煙していないことと子どもの喘息に関連が認められた。喘息となった子どもの親が禁煙するなどして、因果の逆転が生じていると考えられた。さらに、父親の男性不妊が、子どもの発達に与える影響など、さまざまな研究テーマについて解析を進めている。

#### 【成人期、その他】

(2018年度)

成人期における生活習慣病の発症に、成人になってからの行動変容などがどの程度影響するのかを検討するために、愛知県内の健診機関のデータを用いてデータセットを作成した。

(2019年度)

成人期における生活習慣病の発症に、成人になってからの行動変容などがどの程度影響するのかを検討するために、愛知県内の健診機関のデータを用いて検討した。行動変容ステージが無関心期にある対象者において、ステージが5年間に変化することには、女性、肥満、20歳からの10kg以上の体重増加、朝食摂取、アルコール非摂取、糖尿病に対する内服、保健指導希望が関連していた。また、それらのうち、無関心期に戻らなかったことと、女性、非喫煙、保健指導希望が関連していた。一方、それらのうち、維持期にまで到達したことは、男性、若年、非喫煙、定期的な運動、朝食摂取、保健指導希望が関連していた。

(2020年度)

愛知県内の健診機関のデータを用いて、特定健診の問診項目にある行動変容ステージの変化がどのように生じているのか、生活習慣などの影響について検討した。その結果、喫煙や身体活動、朝食摂取、アルコール摂取といった生活習慣が、行動変容の各ステージで影響していることが示唆された。さらに、性差や年齢、肥満の有無なども行動変容と関連していることが示され、これらの要因を考慮した保健指導の必要性が明らかになった。

これらに加えて、主任研究者らが別に実施した愛知県、東京都、福島県、鹿児島県の一般市民を対象としたCOVID-19に関する意識と行動変容に関する郵送調査のデータを利用し、その調査結果をまとめた。まず、回収率は全体で65%であったが、東京都で70%強、愛知県でも70%弱であり、都市部で高い傾向を示し、COVID-19に対する関心の高さがうかがえた。また、自由記載欄への記載は、他の調査では30～40%程度のことが多いが、今回は回答者の60%以上が記載しており、また、記載内容も多岐にわたっていた。

(2021年度)

2020年度に引き続き、2020年度に主任研究者らが実施した、愛知県、東京都、福島県、鹿児島県の一般市民を対象としたCOVID-19に関する意識と行動変容に関する郵送調査の結果をまとめた。

COVID-19に関して不安を感じている人は98%程度とほとんどすべての人であり、そのうち30%弱の人は恐怖も感じていると回答した。予防行動について、4段階で尋ねたところ、手洗いについては、昨年「かなりしていた(51%～75%)」「いつもしていた(76%～100%)」と回答した人が63%であったのに対し、今年は96%とほとんどの人が該当し、マスクについても同様に28%から94%と急激に上昇した。また、最もCOVID-19についての情報を得ている頻度が多かったのはテレビで、毎日1回以上情報収集している人が90%以上であり、次にインターネットで70%強、新聞は60%弱であった。一方、情報への信頼度が高かったのはテレビと新聞で、50%弱の人がかなり信頼していると回答した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Miho, Wakayama Rei, Yamagata Zentaro, Suzuki Kohta	4. 巻 20
2. 論文標題 Effect of maternal smoking during pregnancy on gestational weight gain and birthweight: A stratified analysis by pregestational weight status	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tobacco Induced Diseases	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18332/tid/143952	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 Kamiya Miho, Suzuki Kohta, Yamagata Zentaro	4. 巻 18
2. 論文標題 Effect of maternal active smoking during pregnancy on the trajectory of childhood body mass index: A multilevel analysis using quartiles of birthweight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tobacco Induced Diseases	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18332/tid/119117	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8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Kohta Suzuki, Rei Wakayama, Aya Goto, Chihaya Koriyama.
2. 発表標題 Awareness and personal preventive measures toward COVID-19 among the general public in Japan: A population-based postal survey.
3. 学会等名 Society for Epidemiologic Research (SER) 2021 Conference Virtual. June 22-25, 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohta Suzuki, Rei Wakayama, Keiki Ueda, Akihiko Narisada
2. 発表標題 Factors associated with longitudinal behavior change based on transtheoretical model: Aichi Health Promotion Study
3. 学会等名 Society for Epidemiologic Research (SER) 2020 Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohta SUZUKI, Satoshi SHINOHARA, Shuji HIRATA
2. 発表標題 Factors associated with the trajectory of gestational weight gain: a multilevel analysis.
3. 学会等名 32th Annual Meeting of the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research (SPER) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohta SUZUKI, Satoshi SHINOHARA, Shuji HIRATA
2. 発表標題 Factors associated with the trajectory of gestational weight gain: a multilevel analysis.
3. 学会等名 Society for Epidemiologic Research (SER) 52th Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木孝太
2. 発表標題 妊娠期からの切れ目ない支援の重要性 - 一般住民を対象とした疫学的エビデンスから - .
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会. シンポジウム24
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohta SUZUKI, Rei TSUKAHARA, Zentaro YAMAGATA
2. 発表標題 Effect of maternal smoking during pregnancy on trajectories of maternal gestational blood pressure.
3. 学会等名 31th Annual Meeting of the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research (SPER) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohta SUZUKI, Rei TSUKAHARA, Zentaro YAMAGATA
2. 発表標題 Effect of maternal smoking during pregnancy on trajectories of maternal gestational blood pressure.
3. 学会等名 Society for Epidemiologic Research (SER) 51th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木孝太
2. 発表標題 胎児期からのライフコース疫学～DOHaD説に沿って～
3. 学会等名 日本臨床疫学会第5回年次学術大会 サテライト講演(招待講演)
4. 発表年 2022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
研究分担者	平田 修司 (Hirata Shuji) (00228785)	山梨大学・大学院総合研究部・教授  (13501)	
研究分担者	山縣 然太郎 (Yamagata Zentaro) (10210337)	山梨大学・大学院総合研究部・教授  (13501)	
研究分担者	北野 尚美 (Kitano Naomi) (40316097)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授  (24701)	

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
---------	---------