

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22592481

研究課題名（和文）

祖母-母親二世代の母子健康手帳疫学調査による生活習慣病発症の継世代的影響

研究課題名（英文）Inter-generational effect of a mother and her mother as revealed in their Maternal and Child Health Handbooks

研究代表者

田辺 圭子 (TANABE KEIKO)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・准教授

研究者番号：40508959

研究成果の概要（和文）：近年，わが国では出生数が減少する中，低出生体重児の出生率が増加し，低出生体重化が進んでいる．低出生体重児において，胎児期から乳児期の成長過程における栄養障害や環境因子の作用に起因する疾患の発生という概念，Development Origins of Health and Disease (DOHaD) 説が提唱されている．今回，われわれは，2000年以降追跡調査をしている NICU を退院した SGA 児を対象として，The Pupil Rating Scale Revised (PRS) Children's と Depression symptoms Inventory (CDI) を用いて胎内環境がその後の発育や行動発達，精神状態と関連しているのか，関連しているとすればどのような影響を与えているのかを調査するために本研究を行った．

研究成果の概要（英文）：In recent years, there has been a decline in the number of births in Japan and an increase in the number of infants with low birth weight. Researchers suggest that low birth weight is the result of nutritional disorders and environmental factors during the fetal period and infancy, which is the theory of the developmental origins of health and disease (DOHaD). In this study, we included small for gestational age (SGA) infants who were discharged from neonatal intensive care units and were given follow-up since 2000 as subjects. Using the Pupil Rating Scale Revised (PRS) and the Children's Depression Inventory (CDI), we investigated whether intrauterine environment relates to subsequent growth, behavioral development, and mental health; and, if there are such relations, to elucidate how intrauterine environment influences these variables.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2011年度 | 600,000   | 180,000 | 780,000   |
| 2012年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 総計     | 2,400,000 | 720,000 | 3,120,000 |

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：看護学・生涯発達看護学

キーワード：SGA，発育，発達，学習障害，うつ，胎内環境，出生体重

## I. 研究開始当初の背景

近年，わが国では出生数が減少する中，低出生体重児の出生率が増加し，2010年の低出生体重児は総出生数の9.6%を占めている．さ

らに，平均出生体重が減少し，低出生体重化が進んでいる．低出生体重児においては，胎児期から乳児期の成長過程における栄養障害や環境因子の作用に起因する疾患の発生

という概念 Development origins of health and disease (DOHaD) 説が提唱されている (Gluckman and Hanson, 2004; Gluckman et al. 2005). 多くの疫学調査や動物実験より, 胎生期の環境は, 奇形などの形態異常だけでなく, その後の生活習慣病や統合失調症・うつ病などの精神疾患の発症率に関与していることが報告されている (de Boo HA and Harding HJ, 2006; Rice F, et al. 2006). しかし, これらの疫学研究の多くは, 成人を対象とした後方視的検索であって, 現在の新生児医療のもと出生した低出生体重児に当てはまるのか検証が必要であると考えた. われわれはこのような観点から, 2000 年以降, NICU を退院した Small for gestational age (SGA) 児を追跡調査し, 発育発達, 健康面に加え出生体重と血圧の関係や, 下垂体副腎系に着目した尿中ホルモンの測定による腎  $11\beta$  HSD-2 活性の評価を行ってきた.

一般に, SGA児の多くは胎内発育不全 (Fetal growth restriction) によるものと推察され, appropriate for gestational age (AGA) 児に比べ, 周産期医療が著しく進歩した昨今においても, 周産期の合併症や死亡率が高く, その後の発育や発達, 神経学的予後についても問題が多いといわれている

(Aarnoudse-Moens, CSH et al. 2009; Kono Y, et al 2007) .

Hunt らは, 極低出生体重児 108 名の 8 才時点での Learning Disabilities (LD) について WISC と WRAT により評価し, 16.7%に LD がみられたと報告している (Hunt, J. V. et al; 1988). 日本では, Kanazawa らが Myklebust の児童評定尺度 (PRS) を用いた超低出生体重児の学習障害に関する研究では, 超低出生体重児 33 名のうち 27.3%に LD が疑われたことを報告し, 出生体重と学習障害の関連を示唆している (Kanazawa et al. 1997). しか

し, 子宮内における発育と学習障害の関連については十分検討されていない.

また, 胎児期の低栄養や低出生体重と成人期におけるうつ発症との関連を報告している研究がいくつかあるが (Thompson C, et al. 2001; Rice F et al. 2006), 極低出生体重児やSGA児にうつ症状が強いとす報告 (Gale CR and Martyn CN, 2004; Raikkonen et al, 2008) もあれば, 関連はないとする報告

(Vasiliadis HM, et al. 2008) もあり, 一定の結論は得られていない. 先行研究の多くは低出生体重児で出生した青年期以降の成人を対象としており, 学童期におけるうつ症状を評価した研究は少ない. 一方, わが国では, 極低出生体重児の発達や行動に関する調査は多いが, 精神症状に関する調査はない.

## II. 研究の目的

胎内環境がその後の発育や行動発達, 精神状態と関連しているのか, 関連しているとしたらどのような影響を与えているのかを調査した.

## III. 研究の方法

われわれは, 1994 年 1 月から 2000 年 12 月までに A 病院にて出生した SGA 児 (小川らによる日本人の在胎週数別出生時体格基準値において体重が 10 パーセントイル未満) (日本小児科学会新生児委員会 1994; Ogawa, Y. et al, 1998), 在胎 32 週未満, 出生体重 1500g 未満 very low birth weight の AGA 児 (週数相当体重児: appropriate for gestational age, 以下 AGA), Control (在胎週数 37 週以上の appropriate for gestational age, 以下 Control) を追跡調査してきた. 今回, 2003 年の発育・発達, 健康調査に参加し, その後継続調査可能な SGA70 名, AGA 57 名, Control 49 名の子ども達とその主たる養育者を対象とし, 調査 1 として, 調査対象者全員の発育発達メンタルヘルスを自記式質問紙と既存の調査票を用い郵送

法にて調査を行った。調査2は、アンケート調査を行ったもののうち、面接の同意が得られた38名（SGA14名、AGA16名、Control8名）を対象とし、面接調査を行った。面接調査では、心理社会的負荷テスト前後における血圧測定、唾液採取および発達検査を行った。

調査期間は2010年8月～2011年1月末であった。本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理審査委員会の承認を得て実施しており、すべての対象者から同意を得ている。

#### 【調査1】

自記式質問紙項目は、対象児の出生時の状況、前回調査時からの身体発育値を、主たる養育者には、体格、学歴、児誕生時の就労の有無、年収を調査した。発育は、6歳から10歳までのcatch up率（標準値の10パーセント以内には到達した割合）とZスコアを用いた。Zスコアは、文部科学省が出している学校保健統計調査の統計表の「全国平均値と標準偏差」を用いて算出した。既存の調査票は、LD児診断のためのThe Pupil Rating Scale Revised（以下PRS）（日本版著者森永ら、1992）とうつ傾向をみるChildren's Depression symptoms Inventory（以下CDI）調査票を用いた（Kovacs M. 1980/1981）。

PRSは、マイクルバストの判定基準により、言語性領域得点20点、非言語性領域40点、全体得点65点以下のものを各々言語性領域LDサスペクト児、非言語性領域LDサスペクト児、LDサスペクト児とした。CDIはKovacsの研究によると、一般児童の平均点は9点であり、抑うつ状態を判定するためのCut off pointは19点であった。我が国の児童・生徒においては、村田らにより、Cut off pointは22点が妥当であると報告されているため、今回CDI日本語版は、Cut off pointを22点とした（Murata y, et al1989）。

自記式質問紙とPRSは主たる養育者から、

CDIは対象児本人から回答を得た。

very low birth weightのAGAとの比較を行うため、SGAを1500g未満のvery low birth weightのSGAと1500g以上のlow birth weightのSGAに分類し、very low birth weightのSGAを分析対象者とした。

各質問紙項目、PRSとCDIの得点を、very low birth weight（以下VLBW:VLBW child born SGA and AGA）、SGA、AGA、Control間で以下の比較をした。1)VLBW versus term controls. 2)VLBW child born SGA versus term controls. 3)VLBW child born AGA versus term controls. 4)VLBW group between those born SGA versus those born AGA. 統計解析は、各2群間比較において、属性などの質的変数は $\chi^2$ 検定を、量的変数にはstudentのt検定を用いた。統計処理は統計ソフトSPSS Statics for Windows ver. 18を使用し、危険率は5%未満を有意とした。

#### 【調査2】

ストレス負荷テストを行う前に、約10分間座位でリラックスした状態で休憩時間を設け、血圧と唾液採取を行った。ストレス負荷テストとして、一般的な心理社会的負荷テストであるTrier Social Stress Test (TSST; Kirchbaum, 1993)を用い、二人の面接官の前で、立位での5分間のpublic speakingと5分間の暗算を行った。面接官は、課題に必要な指示以外は、言語的および非言語的コミュニケーションは最小限とした。TSST終了後に血圧および唾液採取を行った。テストは、13時から16時までの間に行い、対象者は食後2時間以上間隔をあけて参加するように指示された。血圧は自動血圧計を使用し、身長が150cm以上の場合は、大人用マンシエットを、身長が150cm未満の場合には、小児用マンシエットを使用した。唾液検体は、採取後-10℃の冷凍庫で保存した。その後15分の

休憩の後、田中ビネーテストを施行した。

#### IV. 研究成果

##### 【調査1】

郵送総数 178 名のうち、返信数は 103 名 (SGA38 名, 1500g 未満の AGA35 名, Control130 名) で、回収率は 58.5% で、全員が母親からの回答であった。年齢構成は、2010 年 12 月現在で、10 歳が 12 名, 11 歳が 15 名, 12 歳が 20 名, 13 歳が 16 名, 14 歳が 13 名, 15 歳が 10 名, 16 歳 17 名であり年齢構成に有意差を認めなかった。

両親の最終学歴、家族形態に有意差を認めたが、年収には有意差を認めなかった

##### 1. 身体発育

1) Z スコア : 3 群比較においては, SGA, AGA とともに Control に比べ, 身長 Z スコアが低値を示した。平均値としてみると, ばらつきはあるものの SGA に関しては, 身長も体重も 10 パーセンタイル ( $-1.28SD$ ) 以内であった。1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA の 2 群には差を認めなかった。

2) catch up 率 : 6 歳から 10 歳までの間に身長が catch up した人数は, SGA19 名 (55.9%), AGA14 名 (45.2%), Control20 名 (76.9%) であった ( $p=0.050$ )。体重が catch up した人数は, SGA25 名 (73.5%), AGA22 名 (71.0%), Control25 名 (96.2%) であった ( $p=0.041$ )。

1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA の 2 群には有意差を認めなかった。1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA, AGA の 3 群比較では, 身長が catch up した人数は, 1500g 未満 SGA11 名 (50.0%), 1500g 以上 SGA8 名 (66.7%), 体重が catch up した人数は, 1500g 未満 SGA17 名 (77.3%), 1500g 以上 SGA8 名 (66.7%) でどちらも有意差を認めなかった。

3) 初潮年齢 : SGA11.8 $\pm$ 1.1 歳, AGA は 11.2 $\pm$ 1.3 歳, Control は 11.4 $\pm$ 0.5 歳で有意差

を認めなかった。

##### 2. PRS 得点

PRS 総得点の平均は, SGA76.0 $\pm$ 15.3 点, AGA78.0 $\pm$ 10.4 点, Control90.1 $\pm$ 9.8 点で有意差が認められた ( $p<0.001$ )。65 点未満の LD サスペクト児は, SGA に 6 名, AGA に 2 名, Control は 0 名であった (0.059)。いずれの点数とも, Control が有意に高かった。1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA の 2 群には有意差を認めなかった。1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA, AGA の比較では, いずれにも有意差を認めなかった。

##### 3. CDI 得点

CDI 得点の平均は, SGA11.8 $\pm$ 5.4 点, AGA11.1 $\pm$ 7.0 点, Control10.1 $\pm$ 7.0 点で有意差を認めなかった。“うつ (悲観的)” の傾向ありとされている 22 点以上は, SGA2 名, AGA3 名, Control3 名で有意差を認めなかった。1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA の 2 群に有意差を認めなかった。1500g 未満の SGA と 1500g 以上の SGA, AGA の比較では, いずれにも有意差を認めなかった。

##### 4. VLBW での比較

分析対象者は, VLBW の SGA23 名, AGA35 名, Control 30 名であった。妊娠中高血圧症候群を有していた割合について, VLBW 群は Control 群に比して有意に高かった。また, VLBW 群の中でも SGA 群は AGA 群に比して有意に高い割合で妊娠中高血圧症候群を有していた。社会的背景に関して, 4 年生大学卒業の割合は母親, 父親とも VLBW 群 (母親 5.2%, 父親 15.4%) は Control 群 (母親 23.3%, 父親 53.6%) に比して有意に低かった (母親 :  $p=0.011$ , 父親 :  $p<0.001$ )。年収に関して, 800 万円以上の割合は VLBW 群が 26.1%, Control 群が 42.3% と VLBW 群の方が低かったが, 統計学的に有意差を認めなかった ( $p=0.156$ )。

PRS の全合計得点、並びに言語性領域と非言語性領域に分けた得点のいずれも VLBW 群は Control 群に比して有意に低かった。また、下位項目である「聴覚的理解と記憶」、「話しことば」、「オリエンテーション」、「運動能力」、「社会的行動」のいずれの得点も、VLBW 群は Control 群に比して有意に低かった。LD サスペクト児は、VLBW 群では 54 名中 6 名 (11.1%) にみられ、VLBW 群に高い割合で観察される傾向がみられた ( $p=0.080$ )。特に SGA 群には 22 名中 4 名 (18.2%) と高率にみられた (SGA vs Control ( $p=0.035$ ))。VLBW 群の中の SGA 群と AGA 群の比較では、言語性領域 LD サスペクト児、非言語性領域 LD サスペクト児、LD サスペクト児の割合は順に、SGA 群は 1/22 (4.5%)、3/22 (13.6%)、4/22 (18.2%) であるのに対して、AGA 群は 1/32 (3.1%)、0/32 (0%)、2/32 (6.3%) であり、LD サスペクト児は SGA 群に高い割合で観察された。

以上の PRS 得点に関する各群間の比較結果は、調査時年齢、性別、両親の最終学歴で補正しても変わらなかった。

CDI に関して、VLBW 群、SGA 群、AGA 群の平均得点は Control 群の平均得点より高かったが、統計学的には有意差を認めなかった。うつ傾向を示す 22 点以上は、SGA に 1 名 (4.5%)、AGA に 3 名 (9.7%)、Control に 2 名 (7.1%) であった。いずれの比較においても有意差を認めなかった。

#### 【調査 2】

面接調査の対象となったのは 38 名であり、そのうち VLBW 児 27 名 (SGA11 名, AGA16 名), Control 18 名を解析対象とした。対象者の男女比は、VLBW 児で 11/16, Control 17/1 と有意差がみられた。

1. 出産時情報については、出産週数、出生体重、出生時身長、出生時頭囲ともに VLBW 児で有意に少ない値だった。アプガースコア

1 分値は VLBW で有意に低かったが、5 分値は VLBW 児で低い傾向にとどまった。帝王切開分娩、IUGR は VLBW 児で有意に多かった。両親の情報では、母の妊娠時年齢が VLBW 児で有意に低かった。本研究時の対象児の年齢は、VLBW 児が  $13.0 \pm 2.0$  歳, Control が  $11.5 \pm 1.9$  歳であり、VLBW 児に年齢が高い傾向がみられた。両群において身長、体重に有意差はみられなかったが、BMI は VLBW 児が  $19.5 \pm 2.5$ , Control が  $17.3 \pm 2.0$  であり、VLBW 児において有意に高かった。心理発達項目 (CDI, PRS, IQ) においては、CDI では両群に有意差はみられなかったが、PRS は VLBW 児が  $75.9 \pm 11.5$ , Control が  $89.6 \pm 11.2$  と VLBW 児において有意に低く、IQ は VLBW 児が  $100.1 \pm 15.6$ , Control が  $121.4 \pm 16.6$  と VLBW 児において有意に低かった。

2. TSST 前後における血圧、心拍数 : VLBW 児と Control で比較

収縮期血圧は、TSST 前には両群に有意差はみられなかったが、TSST 後では VLBW 児が  $118.4 \pm 16.1$  mmHg, Control が  $108.8 \pm 12.7$  mmHg と VLBW 児において有意に高い傾向がみられた。収縮期血圧反応性には両群に有意差はみられなかった。拡張期血圧は、TSST 前には両群に有意差はみられなかったが、TSST 後では VLBW 児が  $74.5 \pm 13.3$  mmHg, Control が  $63.8 \pm 12.7$  mmHg と VLBW 児において高い傾向がみられた。拡張期血圧反応性は、VLBW 児が  $9.4 \pm 13.6$ , Control が  $-4.1 \pm 8.3$  と VLBW 児において有意に高かった。

心拍数については TSST 前、TSST 後、反応性とも両群に有意差はみられなかった。

3. 血圧反応性 (CDI, PRS, IQ) と心理発達項目との関連 : VLBW 児および Control の相関

VLBW 児においては、収縮血圧反応性と拡張期血圧反応性に有意な相関がみられた ( $r=0.62$ ,  $p<0.01$ )。CDI と収縮期および拡張

期血圧反応性には相関がみられなかった。Control においては、いずれの項目においても有意な相関はみられなかった。

#### 4. IUGR と血圧および血圧反応性

VLBW-SGA (n=11) と VLBW-AGA (n=16) をそれぞれ Control と比較した。TSST 後の収縮期血圧が、VLBW-SGA で  $121.6 \pm 15.5$ mmHg, Control で  $108.7 \pm 12.7$ mmHg と、VLBW-SGA で Control に比べ高い傾向 (U=21.0, p=0.057) がみられた。その他の収縮期血圧について有意差はみられなかった。TSST 後の拡張期血圧が、VLBW-AGA で  $75.8 \pm 13.8$ mmHg, Control で  $63.8 \pm 12.7$ mmHg と、VLBW-AGA で Control に比べ高い傾向 (U=22.0, p=0.069) がみられた。また、拡張期血圧の反応性は、Control ( $-4.1 \pm 8.3$ mmHg) に比べ、VLBW-AGA ( $10.6 \pm 13.6$ mmHg) で有意に高く (p<0.001), VLBW-SGA ( $7.7 \pm 14.1$ mmHg) で高い傾向がみられた (p=0.069)。VLBW-SGA と VLBW-AGA の両群の比較では、TSST 前後の血圧、心拍数とも有意差を認めなかった。

今回、胎内発育がその後の発育や行動発達、精神状態と関連しているのか、関連しているとすればどのような影響を与えているのかを調査するために本研究を行った。その結果、胎内発育が脳の認知機能へなんらかの影響をおよぼしたことが示唆されるが、視床下部下垂体副腎 (HPA) 系への影響はあきらかにならなかった。

SGA 児のフォローアップは、NICU から退院した児の発育・発達を支援することが主要な目的であるが、フォローアップの結果を新生児医療にフィードバックすることも新生児医療の進歩のうえで重要である。一人一人の発育・発達を見守り、適切な支援をするために、DOHaD の視点にたち、胎児期から成人期以降の長期間にわたる個別的なフォローアップとその体制作りが望まれる。

わが国の新生児の平均出生体重は、男女ともに低下の一途をたどっており、SGA が増加しているが、良好な胎内環境を提供するための介入とともに、出生後の継続的なフォローにより将来の生活習慣病発症リスクを軽減させることが期待される。

#### V. 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田辺圭子 玉腰浩司 室月淳, 母娘二世代の母子健康手帳にみられる妊娠分娩経過の関連, 日本母性衛生学会誌, 査読有, 51 巻, 2011, 594-600

②Keiko Tanabe, Koji Tamakoshi, Jun Murtsuki, Association of Women's Birth Weight with Their Blood Pressure during Pregnancy and with Body size of Their Babies, The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 査読有, Vol224, 2011, 287-292

[学会発表] (計 1 件)

田辺圭子, 第 53 回日本母性衛生学会, 母子健康手帳にみる女性の出生体重がその後の妊娠や分娩に及ぼす影響, 2012.9.16 福岡

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田辺 圭子 (TANABE KEIKO)  
医学系研究科 (保健)・准教授  
研究者番号: 40508959

##### (2) 研究分担者

玉腰浩司 (TAMAKOSHI KOJI)  
医学系研究科 (保健)・教授  
研究者番号: 30262900

室月淳 (MUROTSUKI JUN)  
医学系研究科 (医学)・教授  
研究者番号: 50239555