

率を調査し、リクルート率の向上と追跡率維持の要因を解析・検討した。

B. 方法

国立成育医療研究センターにおいて、妊婦を対象として、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）、および早産・SGAやハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を実施し、リクルート率、追跡率とそれに及ぼす要因を解析した。

【対象】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約 1600 例）に対し、平成 22 年（2010 年）12 月より平成 25 年（2013 年）3 月まで、27 ヶ月間にコホート研究への参加同意取得を行った。妊娠期の調査を第一期とし、分娩に至った例では、分娩後の入院期間中に 6 歳までの第二期コホートの参加同意を再取得した。平成 25 年 11 月までに全例出産が完了し、平成 26 年（2014 年）11 月までに全例 1 歳に達した。

【方法】

以下の調査を施行した。調査時の参加者数を調べ、コホート参加のリクルートと継続の要因について解析し対策を検討した。

調査辞退の連絡のあった参加者には、特にその理由を口頭または e-メールにて調査した。

【コホート調査項目】

児の追跡調査・・・出生時、生後 1, 3, 6, 9 ヶ月、1, 2, 3, 4 歳時に身体検査・質問紙検査を実施した。胎盤、臍帯血、

生後

5 日目の濾紙血、1 歳・3 歳時に採血・採尿・唾液採取を行った。

成長代謝追跡調査（全例）：

身体所見、質問紙調査（栄養）、検体検査

神経生理学的調査（抽出調査）：

神経学的診察、睡眠覚醒リズムおよびその構造、locomotion・共同注意発達過程

運動・認知発達調査（抽出調査）：

運動機能評価：粗大運動能力、KIDS 乳幼児発達スケール、基本動作能力

認知機能評価：PC やタッチパネル機による評価

精神発達調査（抽出調査）：

親子関係および子どもの行動調査

親子関係の観察による子どものアタッチメント行動の評価（1, 2, 3 歳時）

愛着チェックリスト（1, 2, 3 歳時）

M-CHAT（自閉症）（2 歳時）、CBCL（子どもの行動）（3 歳時）、PARS（自閉症）（3 歳時）

アレルギー調査：

アレルギー疾患質問紙調査

アレルギー感作の有無（血中抗原特異的 IgE 抗体価測定）（1, 3 歳時）

早産ゲノム調査：

早産・低出生体重児のゲノム要因調査のための DNA バンク（臍帯血より DNA 抽出）・胎盤バンクを作成した。

父母の追跡調査

妊娠中の状態、妊娠結果、1, 3 年後の計測と母・その母親の健康状態質問紙調査及び抑うつや不安についてメンタルヘルス質問紙調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。

遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。

C. 結果

1. 成育母子コホート参加者

2010年12月より2013年3月31日までに4217名のリクルートを行った。2011年2月まではパイロット期間で、リクルートの修正を行い、2011年3月から本格的にリクルートを行った。上記4217名中2401名から同意を得、その後早期の同意撤回があり最終的に2298名からコホート参加の文書同意を得た（参加同意率56.9%、最終54.5%）。このリクルート率は、初年度からほぼ一定の割合であった。全例が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を2014名の母から得た（再同意率87.6%）。児は双胎を含め、2018名を追跡調査することとなった(表1)。

対象を早産・低出生体重児群(A群)、ペアドコントロール群(B群)、ハイリスク妊娠群(基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等:C群)、それ以外の正常コントロール群(D群)に分類した。A群(15.07%、うちC群にも相当するAC群5.05%)、C群33.5%であった。(図1)

2. 参加者の推移(2014年12月現在)

胎盤、臍帯血は夜間休日出産時に55例から回収できなかった以外は全例採取できた。9ヶ月までが現在固定されているデータで、1歳時の調査は中間データである。出生後(出産後)追跡率は、児は2018名を分母に、母は2014名を分母にそれぞれ計算した。3, 6, 9, 12ヶ月健診は69.7%、73.0%、68.8%、67.9%が受診した。健診は原則として毎月2回土曜日に行っているが、振り替え希望者には平日の健診を行った。また、一般受診が必要な対象では、受診日に併せてコホート健診を行った。

質問紙返却は健診受診時を原則とした。健診不参加の場合、郵送での受付を行った。1歳時の回収率は70%弱であった。

現在さらに追跡率を上げるよう呼びかけている。

3 出生後コホート・健診不参加理由と対策

不参加理由

- 1) 出生後コホート不参加者の不参加理由
 - 児の健康状態不良
 - 転居(里帰り出産)
 - 他の研究との競合
 - 妊娠中の質問紙調査が煩雑だった
 - 母の職場復帰のため時間が無い
- 2) 健診不参加理由
 - 天候:雨、風、雪など
 - 仕事、所用
 - 健康状態(風邪など)、兄弟姉妹の健康状態など

参加率向上のための対策

1. 健診日(土曜日)の平日への振り替え
2. 質問紙回収のためのアラートメール、郵便発送、電話連絡

3. コホート参加者へのサービス
 - 健診結果にコメントを付け返却
 - 健診参加時シール、タオルを配布
 - 子および母にバースデーカード送付
4. 啓発活動
 - ニューズレター送付（年2回）
 - 公開市民講座開講 コホート参加者優先参加

2014年「コホート研究から見える子どもの発達」小枝達也(鳥取大学)

2013年「放射線と甲状腺機能-福島からの報告」宮川めぐみ(虎の門病院)

D. 考察

コホート研究を遂行する上で、参加人数の確保と追跡率の向上はその研究の成否を握っているとも言える。リサーチクエスションから統計学的解析をするために必要な対象者数を計算し、追跡率を考慮してはじめのリクルート人数を確保する必要がある。

成育母子コホート研究では、1年間の追跡率を80%と想定した時に、6年後の追跡率26%を最低の追跡率とし、解析に必要な人数を各研究項目で計算してリクルート目標を設定した。現在、リクルート目標人数は達成している。一歳での追跡率は、里帰り分娩が予想以上にあったため、健診参加率が67.9%と低下したが、質問紙調査の協力は75%であり、生後3ヶ月の健診からの脱落は非常に少ない。この追跡率を85%/年で維持していくことが出来ればすべての研究計画遂行に必要な人数を確保できることになる。

コホート研究の参加中止理由で最も多かったのは転居・母の職場復帰である。その他に多かった理由として、質問紙の煩雑さを挙げるものが多かった。本研究では、心理状態を把握するための質問肢が多数あり、

特に虐待に関する質問は質問内容の特性から気分が不快になるという訴えのあるものもあった。研究上やむを得ないものではあるが、妊娠・乳児の子育てといった精神的に不安定になりやすい時期の質問については、対象の心理状態を配慮したものに限った方が追跡率は向上すると考えられた。

母と子の健康に関するフィードバックは必須であり、それを期待しての参加者が多かった。また、市民公開講座は参加希望者が多く、参加者に対するサービスとしても健康/育児に関する啓発活動としても有意義であると考えられた。

追跡率向上には様々な方策があるが、やはりコホート研究の意義の理解を深めることが最も重要で、参加者のモチベーションを高める鍵となり、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

E. 結論

施設内の出生前母子コホート研究において、54.5%の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究再同意率は87.6%で、2014組の父母子が追跡調査の対象となった。1歳時の健診参加率は67.9%であったが、質問紙のみの参加も含めると75%の追跡率となった。コホート研究参加中止理由として、里帰り分娩と転居が最も多かったが、煩雑な質問紙や心理面に関する質問紙のために参加中止やクレームを訴えるものがあり、個々の研究の特性と、コホート研究全体としての参加追跡率向上のバランスが必要であると思われた。

追跡率向上には様々な方策があるが、やはりコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献しているという意識を保つことが最も重要で、参加者のモチベーションを高める鍵となり、長期コホート研究の成否を握

るものと考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl.* 2014; 20(3): 391-393
2. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Koji U, Mizuta K, Shinkai M, Takahito Y, Taguchi T, Inomata Y, Uemoto S, Tatsuo K, Kato S. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatric Transplantation.* 2014; 18(1): 6-15
3. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clinical Endocrinology.* 2014; 80(5): 706-713
4. Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in Japanese patients with short stature born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81(4): 272-279
5. Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014; 23(2): 53-58
6. Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R. Four-Decade-Old Mummified Umbilical Tissue Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency. *American Journal of Medical Genetics partA.* 2014; 2679-2681
7. Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinnno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardenburg syndrome due to a sox10 mutation. *Endocrine.* 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]
8. Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarasi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2014; 102(4): 1130-1136
9. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int.* 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]
10. Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, Horikawa R, Yamada M, Betterle C, Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T. Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clin Immunol.* 2015 Jan;156(1):36-42.

11. Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H, Shigeta T, Matsunami M, Kanazawa H, Fukuda A, Nakazawa A, Sato M, Ito S, Horikawa R, Yokoi T, Azuma N, Kasahara M. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: A winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr Transplant*. 2015 Feb;19(1):E1-6.

【総説・著書】

1. 堀川玲子： 性分化疾患診療ガイドライン 小児内科 46(7):864-872;2014
2. 堀川玲子： 低血糖・代謝異常を疑う子どもの観察と評価 小児看護ベストプラクティス フィジカルアセスメントと救急対応 (及川郁子監修 西海真理・伊藤龍子責任編集) 中山書店 (2014. 2. 28 pp86-87)
3. 堀川玲子： さまざまな症状や検査異常への対応と診断、治療 非典型的な外性器(外性器異常) ビギナーのための小児内分泌診療ガイド (有阪治編集) 中山書店 (2014. 3. 31 pp140-149)

H. 知的財産権の出願・登録状況

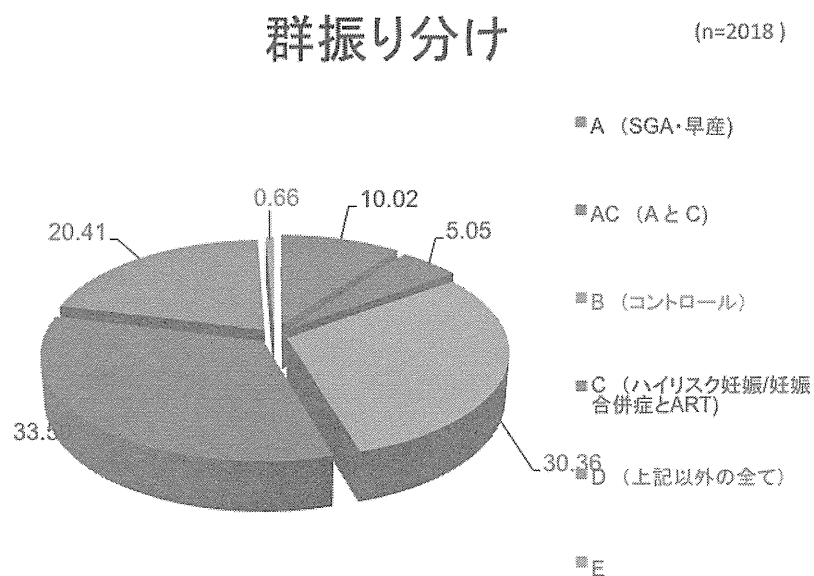
なし

表 1

参加者 2010年12月リクルート開始
 2013年3月リクルート終了(リクルート期間27ヶ月):
 第1期同意 2298(初期同意2401)/4217人
 同意取得率 54.5%
 2013年11月全例出産終了
 第2期同意 2018人/2298人 再同意取得率87.6%
 2015年12月全例1歳健診終了

同意者	人数	同意取得率・追跡回収率
母中期質問用紙回収	2401	54.5%
出産	2018(2014)/2298	87.6%
子ども1か月質問用紙回収	1706	84.5
母1か月質問用紙回収	1703	84.6
子ども3か月質問用紙回収	1492	73.9
子ども6か月質問用紙回収	1399	69.3
母6か月質問用紙回収	1396	69.3
子ども9ヶ月質問紙回収	1321	65.5
子ども1歳質問紙回収	1368	67.8
母1歳質問紙回収	1371	68.1
父1再質問し回収	1229	61.0

図 1



出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発

研究代表者	横山 徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
研究分担者	加藤 則子 (国立保健医療科学院)
	栗山 進一 (東北大学災害科学国際研究所)
	佐々木 敏 (東京大学大学院医学系研究科)
	佐藤 昌司 (大分県立病院 総合周産期母子医療センター)
	瀧本 秀美 (独立行政法人国立健康・栄養研究所)
	土屋 賢治 (浜松医科大学子どものこころの発達研究センター)
	堀川 玲子 (独立行政法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科)
	三宅 吉博 (愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学)
	宮坂 尚幸 (東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学)
	吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
	頼藤 貴志 (岡山大学大学院環境生命科学研究科)
研究協力者	磯島 豪 (東京大学大学院医学系研究科)
	石黒 真美 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構)
	峯岸 直子 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構)
	目時 弘仁 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構)
	大久保公美 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
	松田 義雄 (国際医療福祉大学産婦人科)
	中井 章人 (日本医科大学多摩永山病院産婦人科)
	NAY CHI HTUN (独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養教育研究部)
	田中 景子 (愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学講座)
	佐藤 憲子 (東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学)

研究要旨

本研究は、出生前コホート研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、出生前コホート研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。出生前コホート研究における曝露情報やアウトカム情報収集のための調査票データベースを構築するために、世界各国の疫学研究等を元にした調査票データベース (PhenX Toolkit: 英語版) のうち出生前コホート研究に必要な項目を研究班として抽出して翻訳し、さらに翻訳の段階で明らかになった日本の制度や習慣等にそぐわない事項等を修正し、日本語版があるものは差し替え、不足項目を追加したうえで、調査対象者の分類等を加えて完成させた。データベースの解説および全文は、本研究班で作成した「これから始める出生前コホート研究」の中に記載し、冊子および PDF ファイルとしてインターネット上で公表した。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

A. 研究目的

本研究班の主目的の一つは、妊娠期からの母子保健の課題を明らかにし、さらに今後の妊婦及び乳幼児コホート研究における仮説設定から曝露情報収集・追跡に至るまでの効率的な手法を開発し、将来の大規模コホート研究や、質の高い小規模研究のための基礎を確立することである。妊娠期からの母子を対象としたコホート研究は比較的数が少なく、曝露情報収集のための調査票に関するノウハウが十分に蓄積されていない。そこで、本研究では、出生前コホート研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、出生前コホート研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。

B. 方法

1. 元となる質問票データ

米国ノースカロライナ州の RTI (Research Triangle Institute) international では、1958 年より、多大学・多施設共同で科学的な研究を推進するためのさまざまなアプローチをしており、その一つとして、上手な調査票の用い方についての教育的成果をねらい、取得するデータ項目の選定をし、臨床データを研究に資するものに持ち上げるような項目決めのための PhenX というサイトがある¹⁾。

PhenX に掲載されている”PhenX toolkit”には、21 分野について質問票およびその出典となる疫学研究論文等が収載されている。これらの質問項目は、出生前から乳幼児の分野だけでなく、小児・成人から高齢者まで多岐に渡っており、また、調査対象の世代別の分類ではなく、がん、循環器疾患、身体活動、飲酒・喫煙など、領域別の分類

となっている。そのため、これらの中には、出生前コホート研究で調査することが望ましいと考えられる事項と、全く関係ないであろう事項が混在しており、出生前コホート研究で用いられる領域別に分類し直す必要がある。そこで、本研究では、この PhenX を参考に、出生前コホート研究の調査項目の内容について以下のように議論した上で、出生前コホート研究に必要な質問票の選定を行った。尚、本研究では PhenX Steering Committee に連絡を取り、日本語訳と公開について許可を得た。

まず、世界各国（主に欧州）の出生前コホート研究に関する情報を要約しているインターネット上の Birthcohorts.net というプラットフォーム²⁾ の 59 研究のデータを用いて、研究目的（仮説）に応じて、どの時期に、どの方法で、何を調査しているかを整理した³⁾。その結果から、妊娠・授乳期、乳幼児期のそれぞれで、子ども、母親、父親に対して調査する事項は、①カルテ等から得られる「既存情報」、②多くの出生前コホート研究で調査することが想定される一般的事項である「コア項目」、③研究仮説によって異なる「追加項目」に分類され、また、①～③それぞれがエクスポージャー（曝露要因）とアウトカム（健康状態等）に分類されると考えられた。

2. 調査対象別の重要度分類

次に PhenX Toolkit の質問票の内容を、調査対象者別（乳幼児、小中学生、母、父）のそれぞれについて、コア項目、追加項目、および既存情報（コア項目、追加項目いずれにもなり得る）に分類した。作業手順は以下の通りである。

(1) PhenX Toolkit の 21 分野について、各研究分担者が自身の専門に近い分野を担

当して、乳幼児、小中学生、母親、父親のそれぞれについて、コア項目(◎コア質問)、追加項目(○仮説があれば聞く質問、△非常に特殊な仮説があれば聞く質問)、不要項目(×不要質問)に仮に分類した(図1:対象)。

(2) 研究分担者・研究協力者が3~4名で議論しながらその仮分類を確認し、必要に応じて修正した。

(3) 不要項目以外を翻訳した。

3. 日本文化の考慮、日本語版の紹介等

翻訳過程で、日本では用いられない、あるいは日本の制度や習慣等に合わせて追加・修正すべき事項や用語等を確認した。追加にあたっては出生前コホート研究に取り組んでいる研究分担者のこれまでの調査事項を参考にした。

また、PhenX Toolkit に掲載されていないものでも当該分野でよく用いられる日本語版質問票について、訳者、特徴等の情報を整理し追加した。(本研究班で追加した日本語版質問票には名称の横に「★研究班追加★」と表記した。)(図1:①)

4. 出生前コホート研究で用いられる領域別分類

各質問票の内容を分類するために、表1の領域別分類(Birthcohorts.net等^{2, 3)}の分類を参考)を示した。また、どの調査項目を組み合わせるとどのようなアウトカムを評価できるのかの分類も研究班にて議論を行ったうえで示した(図1:曝露、アウトカム)。

5. 質問票データベース活用にあたっての留意点

出生前コホート研究で PhenX 質問票データベースを活用するにあたり、留意すべき事項について、質問票の使い方、原文の参照法、使用のメリットとデメリット、設

問を修正する場合の注意点などを整理した。

6. データベース活用の例示

出生前コホート研究の計画プロセスの中での質問票使用例を示した。

C. 結果

表2に示したように、21分野の計196項目(うち本研究班独自追加31項目)について、質問票データベースが完成した。これらは本研究班で作成した「これから始める出生前コホート研究」(総括研究報告書参照)の「第五章 出生前コホート研究に有用な質問票データベース」に記載し、また電子データでもインターネット上に公開して研究者が自由に利用できるようにした。(http://www.niph.go.jp/soshiki/07shougai/birthcohort)

D. 考察

本研究で参考にした Birthcohorts.net および PhenX toolkit の元となった研究には、日本の疫学研究がほとんど含まれていない。Birthcohorts.net は、米国での母子コホート研究の数が比較的少ないこともあって欧州中心であり、また、PhenX toolkit の出典は基本的に英語で公表された資料である。そのため、日本独特の生活習慣や保健医療制度、単位等に馴染まない項目や、不足している事項もあり、研究分担者がコホート研究で用いている調査内容などを考慮して独自に追加する必要がある。特に、食習慣や精神医学・心理社会的分野では独自追加項目が多い。

また、疫学調査は様々な仮説に基づいて行われるものであるから、本研究で作成した質問票データベースを活用しつつも、仮説特異的な質問票を開発することももちろん必要である。しかし、本研究で作成した標準的な質問票をデータベース化しておく

ことで、調査票開発を省力化できるだけでなく、将来、異なるコホート研究を統合した分析が可能になる可能性がある。

一方で、PhenX は出生前コホート研究に特化した質問票ではなく、広く使われている標準的質問票であるため、妊婦に使用する際は妊娠中の質問票ということを考えて使用する必要がある。例えば、喫煙や飲酒に関する質問では、妊娠前の状況や妊娠によってやめたかを調べる質問を追加する必要があるだろう。質問票の中の項目はセットで使われるべきなのか、単独で使用してもいいのか、熟考しておくべきである。また、研究者が本データベースを使用するにあたっては、原文を確認のうえ、研究目的、対象に合わせ、設問の接頭語を適宜修正することを推奨する。例えば、「妊娠する前」を、「今回の妊娠前」「直近の妊娠前」等と修正するなどである。

E. 結論

PhenX toolkit を参考に、日本の文化等を考慮して独自項目を追加しつつ、出生前コホート研究で有用な質問票を、乳幼児、小中学生、母、父のそれぞれについて整理し、質問票データベースとして完成・公表した。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

<参考文献>

- 1) RTI international. PhenX toolkit.
<https://www.phenxtoolkit.org/>
- 2) Birthcohorts.net.
<http://www.birthcohorts.net/>

- 3) 田中平三. 疫学入門演習—原理と方法 (第3版). 南山堂, 1998
- 4) 平成24年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「低出生体重児の予後及び保健的介入並びに妊婦及び乳幼児の体格の疫学的調査手法に関する研究」・分担研究報告書「母子コホート研究手法のデータベース開発」, 2013年3月

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1. 質問票データベース掲載例

注意欠如/多動症 (ADHD) - 大人				
[15_003] CAADID 日本語版: 成人用 ADHD 診断尺度、18 歳以上 ★研究班追加★				
曝露	I. 宿主要因 3. 精神的特徴	アウトカム	I. 発育・成長 2. 精神的な発育	インタビュー 自記式 検査手技
対象	乳幼児: ×	小中学生: ×	母: △	父: △
名称	CAADID 日本語版			
正式名称	Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview For DSM-IV			
種類・特徴	キース・コナーズ博士による、成人に見られるADHD関連の症状を評価する目的で作成された検査。成人の ADHD を診断する際には、現在の症状だけでなく、子どもの頃に ADHD の症状があったかどうか確認する必要があるため、CAADID では成人期と小児期の両方における症状によって ADHD を診断できるように構成されている。[平成 26 年 12 月 1 日現在有料]			
著者	Jeff Epstein, Diane E. Johnson, C. Keith Conners			
訳者	中村和彦 監修 染木史緒・大西将史 監訳			
出版元	株式会社金子書房 http://www.kanekoshobo.co.jp/			
所要時間	回答/確認・採点 パートI (生活歴)・パートII (診断基準) 各 60 分~90 分			
対象	18 歳以上			
採点方法	面接により評価する。			

番号の説明

①	本研究班で追加した日本語版質問票には名称の横に★研究班追加★と表記した。
②	PhenX Toolkit に掲載されていないものでも当該分野でよく用いられる日本語版質問票について、訳者、特徴等の情報を整理し追加した。
③	PhenX Toolkit に掲載されていない本研究班で追加した内容について、識別し易くするために、両サイドにオレンジのラインを入れた。
④	平成 26 年 12 月 1 日現在有料の質問票について[平成 26 年 12 月 1 日現在有料]と表記した。

表 1. 出生前コホート研究で用いられる領域別分類

1.原因となるもの(曝露要因)
I. その人の要因 (宿主要因)
1. もともと持ち合わせている特徴: 基本的特徴
A) 年齢、性
B) 人種、遺伝、家族歴
C) 既往歴、慢性疾患、合併症
D) 身体の状態
E) 人生における時期、ライフイベント
2. 身体の特徴: 栄養状態 (痩せ、低蛋白など)、形態学的特性 (身長、体重、肥満度、筋力等)
3. 精神的な特徴: 性質、性格、知的能力など
4. 免疫的な特徴: 液性免疫、細胞免疫、ワクチン接種歴など

(表1. 続き)

II. 周りの要因 (環境要因)

1. 物理・化学的な特徴：温度、湿度、気流、紫外線、大気、薬剤摂取、電磁波など
2. 細菌などわれわれを取り巻く動植物
3. 社会や暮らしの環境：
 - A) 食生活、食習慣
 - B) 身体活動
 - C) 嗜好品
 - D) 人間関係、ストレスなど
 - E) 職業
 - F) 個人の要因：生活態度、宗教、結婚、性行動、文化的習慣、教育、収入、地域など
 - G) 社会的要因：開発・発展レベル、教育、保健医療、交通、産業、一次予防を受けられる制度など
 - H) 国家の要因：経済状況、戦争、自然災害、人口密度、居住密度、人口移動など

2. 影響を受けた結果、起こってくること(アウトカム)

I. 発育・成長

1. 身体の発育や成長
2. 精神的な発育

II. 疾病

1. 先天異常
2. 分娩時の異常
3. がん
4. 循環器疾患
5. 糖代謝・内分泌
6. 消化器
7. 感染症
8. 神経疾患
9. 呼吸器
10. 腎臓・泌尿器
11. 精神疾患・心の状態
12. 生殖器
13. 眼科
14. 皮膚
15. 骨・筋肉疾患
16. 耳鼻咽喉科
17. 歯科・口腔外科
18. 免疫
19. 全般

*ほとんどの曝露要因はアウトカムにもなりうる

表2. 「これから始める出生前コホート研究」およびPhenX Toolkitの質問票データベースの項目

これから始める出生前コホート研究 質問票データベース質問項目	項目 数	うち 独自 追加	対応するPhenX Toolkit質問項目
【分野01】 アルコール、たばこ、その他嗜好品	6	0	Alcohol, Tobacco and Other Substances
【分野02】 身体測定	19	0	Anthropometries
【分野03】 がん	7	0	Cancer
【分野04】 循環器	4	0	Cardiovascular
【分野05】 人口統計学データ	9	0	Demographics
【分野06】 糖尿病	15	0	Diabetes
【分野07】 環境因子	14	0	Environmental Exposures
【分野08】 消化器	10	0	Gastrointestinal
【分野09】 感染症・免疫	12	0	Infectious Diseases and Immunity
【分野10】 神経疾患	7	2	Neurology
【分野11】 栄養及び食品サプリメント	8	7	Nutrition and Dietary Supplements
【分野12】 眼科	5	0	Ocular
【分野13】 口腔衛生	13	0	Oral Health
【分野14】 身体活動	3	0	Physical Activity and Physical Fitness
【分野15】 精神医学	17	15	Psychiatric
【分野16】 心理社会的	6	6	Psychosocial
【分野17】 生殖医療	11	0	Reproductive Health
【分野18】 呼吸器	4	0	Respiratory
【分野19】 皮膚、骨、筋肉、関節	10	0	Skin, Bone, Muscle and Joint
【分野20】 社会環境	10	0	Social Environments
【分野21】 言語、聴力	6	1	Speech and hearing
計	196	31	

追跡率向上のための手法を活用した新規母子コホート研究の開始

研究分担者 宮坂 尚幸 (東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学講座)
研究協力者 佐藤 憲子 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子疫学)

研究要旨

本研究班ワーキンググループで検討された、母子コホート研究追跡調査率向上のための手法を適用しながら、東京医科歯科大学附属病院をフィールドとして新規母子コホート研究の計画を立案した。本研究は母体環境因子および胎児・新生児エピゲノム変化と、その後の乳児発育・発達を評価するコホート研究であり、退院後も定期的に研究参加者と接触することで、追跡率が向上するよう計画を立てた。医学部倫理委員会、難治疾患研究所での承認が得られ、平成27年からリクルート開始予定である。

A. 研究目的

本研究班ワーキンググループで検討された、出生前コホート研究追跡率向上のための手法を適用しながら、東京医科歯科大学病院をフィールドとした新規母子コホート研究の計画を立案すること、および同母子コホート研究を開始することを目的とした。

B. 方法

研究計画書を作成し、本研究班で内容について検討を行った。東京医科歯科大学病院をフィールドとした新規母子コホート研究「周産期における母児エピゲノムの体系的解析」の計画書の概要を以下に示す。

【研究目的】

胎児期および新生児期の環境要因が、その子の発育、発達さらには将来における成人病発症と関連が深いことが多くの疫学調査から報告され、DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) 仮説として現在世界的に広く受け入れられている。また動物実験において母獣の低栄養が胎仔の

エピゲノムに影響を及ぼすことが報告されており、これが DOHaD のメカニズムと深く関連している可能性が推測されている。しかしながらヒトにおいては、どの時期の、どのような環境要因が、どの部位のエピゲノムに変化をもたらし、それが将来どのような表現型に結びつくかについては明らかにされていない。

本研究は上記の背景を踏まえて、ヒトを対象として、1) 妊娠中の母胎環境が胎児のエピゲノム (DNA メチル化状態) に与える影響、2) 出生コホートのエピゲノムスクリーニングに有用なサンプリングのタイミングの検討を行うこと、3) 胎児期のエピゲノム変化が乳幼児期の発育、発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。上記項目 2) に関連して、出生直後の新生児環境が早期新生児のエピゲノムに与える影響や乳児期の環境因子が乳児のエピゲノムに与える影響も解析する。

【研究方法および手順】

被験者のリクルート：

東京医科歯科大学附属病院周産・女性診療科で妊娠分娩管理を予定している母親を対象に、本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業の趣旨および本研究の内容を十分に説明する。妊娠初期および後期採血の本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業の同意（2回分）、分娩時臍帯血の本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業の代諾、本研究への参加の同意を取得する。年間約 120 例の参加を見込んでいる。

妊娠初期（妊娠 10－14 週）：

妊娠初期採血の際に本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業保管用の母体血①（研究用）を採取する。また「妊婦さんの生活に関するアンケート(参考資料 1)」「プレママ・ママのフードダイアリー(参考資料 2)」に従って食事内容を記載してもらい、匿名化の後、国立健康・栄養研究所にて解析する。妊娠初期に ACE(Adverse Childhood Experiences 逆境的小児期体験)、CES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)、EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) 調査を実施し分析、解析終了後アンケート用紙と解析結果を回収し匿名のまま保管する。

妊娠後期（妊娠 34－36 週）：

後期採血の際に本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業保管用の母体血②（研究用）を採取する。また CES-D、EPDS 調査を再度実施し分析、解析終了後アンケート用紙と解析結果を回収し匿名のまま保管する。

分娩：

分娩は通常通りの管理を行い、臍帯切断、臍帯動脈血採取（通常臨床行為）の後、臍帯静脈から本学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業保管用の臍帯血（研究用）を採取し、臍帯を胎盤から切断し凍結保存する。

生後 5 日目の新生児：

マススクリーニングのヒールカット採血を実施する際に同時に濾紙血（研究用）を採取する。

生後 1 か月後乳児健診：

生後 1 か月健診の臨床データを収集する。また、1 歳児健診、2 歳児健診は、自宅近くの小児科クリニックで実施されるため、身体測定値（身長、体重、頭囲）を記載して郵送していただくためのハガキを渡す。

母体産後健診：

CES-D、EPDS を調査する。看護学科にて解析終了後アンケート用紙と解析結果を回収し匿名のまま保管する。

NICU 卒業児：

当院フォローアップ外来を受診するため、生後 10 か月における健診および採血の際に、児の唾液を採取する（研究用）。

【解析予定内容】

1. 臍帯血及び臍帯のエピゲノム解析を行い、妊娠中の環境要因（母体年齢、不妊治療、母体基礎疾患およびそれに伴う薬物治療、母体栄養、受動能動喫煙、妊娠合併症、胎児発育、在胎週数、分娩方法などを含む周産期電子カルテから得られる診療情報や生活習慣、メンタルヘルス状態などの調査結果）と胎児エピゲノム状態との関連性を

- 明らかにする。
2. 妊娠初期および後期母体血のエピゲノムを比較検討し、妊娠経過に伴うエピゲノムの変化と、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症・リスク因子がエピゲノム状態に及ぼす影響を検討する。
 3. 同一児個体の臍帯血、臍帯、生後5日目のマスキリーニングで採取される新生児濾紙血、および生後6~7か月ないし9~10か月健診時の唾液中に含まれるリンパ球のエピゲノム状態の相関レベルを明らかにする。マスキリーニング濾紙血や唾液、臍帯のサンプルのマスキリーニングサンプルとしての有効性を検討する。
 4. 胎児期（臍帯血、臍帯）のエピゲノム状態と生後1年および2年における乳児の発達、発育との関連性を、母子健康手帳記載項目を元に比較検討する。また早産低出生児のため生後当院NICUにて管理した児に関しては、生後10か月における児の血液検査データとも比較検討する。
 5. 生後の環境とエピゲノムの詳細調査としては、当院NICUにて管理した児を対象に、生後1か月（可能であれば）および10か月頃の唾液中リンパ球のエピゲノム状態の変化と、乳児期生育環境（母乳保育期間、離乳食開始時期、喫煙の有無など）との関連性を予備的に検討する。

C. 結果

母体環境因子として医学的合併症や栄養調査だけでなく、メンタルヘルスやストレ

ス評価も加えるべきであると本研究班より助言が得られたため、ACE, CES-D, EPDSの調査票によるアンケートを付け加えた。またCES-DおよびEDPSに関しては、比較のために産前のデータも必要であるとの指摘を受け、妊娠初期、後期、産後の3回測定することとした。本研究は検体採取回数、情報取得回数が多いため、いかにして研究参加の同意率を高めるかが課題として挙げられた。また都会の大学病院の特性として、健常児の生後1か月以降の乳児健診が近隣のクリニックで実施されることが多数のため、フォローアップ中の児の体格データの追跡率をいかにして向上するかも課題として挙げられた。これらを踏まえて作成した、研究目的および研究の流れについてのパンフレットを示す（図1~4）。

D. 考察

本研究の特徴は、新生児のエピゲノム情報も加えた母子コホートを開始することである。しかしながら、検体採取回数や情報収集回数が多く、研究全体の流れが複雑であること、さらに収集された血液検体の保存が、東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター・バイオバンク事業（包括同意により検体収集事業）との共同研究となるため、医学部倫理審査委員会および難治疾患研究所倫理審査委員会承認を得るのに長時間を要した。

また本研究班より、リクルート時の研究参加同意率を高めるために、研究目的および研究の流れについてのわかりやすい説明が必要であると指摘されたためパンフレットを作成した。さらに追跡率向上のために、研究参加を継続することのメリットを強調することの重要性、また出産し退院後、大学病院との接触が途絶えると脱落者が増え

るとの指摘を受け、育児に関するニュースレターおよびリマインダーを郵送する計画とした。

E. 結論

母子コホートを開始し、追跡率を向上するためには、適切な研究計画の立案と工夫が重要である。研究班から指摘を受けた事項を参考にしながら本研究を開始する予定である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 配布用パンフレット1 (研究の意義・目的)

研究の意義・目的

胎児期の環境要因
栄養摂取
出生年齢
飲酒・喫煙
妊娠週数
環境化学物質暴露
精神的ストレス
社会経済状況

遺伝子がON → ON → 遺伝子がON
遺伝子がOFF → OFF → 遺伝子がOFF

健康 (太りにくい 体質)

生活習慣病の発症 (高血圧、糖尿病など)

エピゲノム変化

- 私たちの体は親から受け継いだ遺伝情報 (DNA) が設計図となって作られますが、その遺伝情報が必ずしも全て活用されるわけではありません。どの部分の遺伝情報を活用するか、これを規定するものを**エピゲノム**と言います。
- 最近の研究で、胎児のエピゲノムは、様々な要因によって少し書き換えられる可能性があること、それが将来の生活習慣病 (高血圧、糖尿病など) の発症に関連する可能性のあることが、様々な研究から報告されています。
- これら要因の中には、祖父母及び父母の生活習慣や健康状態、あるいは化学物質などの環境要因なども挙げられています。

妊娠してから1000日間、つまり子どもを授かってから2歳頃までの環境は、将来の子どもの健康状態を左右する重要な期間であると言われており、この間の生活環境を改善することによって、将来の病気のリスクを低減することも可能ではないかと考えられています。

そこで、私たちは妊娠が母体の健康とエピゲノムにどのような影響を与えるのか、また栄養やストレス、生活環境を含めた母体の健康状態が胎児のエピゲノムにどのような影響を与えるのかを体系的に調査したいと考えています。

高年齢人口がますます増加している日本では、これまでの病気になってから治療を開始する治療医学から、発症以前に予防対策を行う予防医学への転換が求められています。

私たちの研究は、予防対策を講じるべき成人病発症のリスクを早期から低減するためにはどのようにしたら良いのかを明らかにすることを最終的な目的としており、将来的に日本をより元気な社会にするのに役立つためのものです。

最初の1000日
妊娠から2歳まで

図2. 配布用パンフレット2（研究の概要について）

研究の概要について

研究題名： 周産期における母児エピゲノムの体系的解析
 概要： 妊娠中および産後の環境因子が、子どもの発育・発達・健康状態にどのような影響を与えるか、また妊娠が女性の健康状態にどのような影響を与えるかを、遺伝子解析を用いて調査する研究です。

承認番号： 第181番 医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会承認
 承認番号： 第 番 難治疾患研究所倫理審査委員会承認
 研究期間： 倫理審査委員会承認後から平成31年3月31日
 実施責任者： 東京医科歯科大学 小児・周産期地域医療学 宮坂尚幸

先制医療とは

健康寿命を延ばすことは現在国民的課題です。そのため医療現場ではがんや生活習慣病など国民の健康を害する疾患に対して病気になってから治療を施すのみではなく、疾患をより早期の段階で発見—健康から病気への移行期である未病状態を診断—して、症状が出る前から医学的に介入するという先制医療の重要性が認識されています。

出典：井村裕夫編 日本未来を拓く医療：治療医学から先制医療へ。診断と治療社(2012)より改編

図 3. 配布用パンフレット 3 (周産期における母児エピゲノムの体系的解析説明図①)

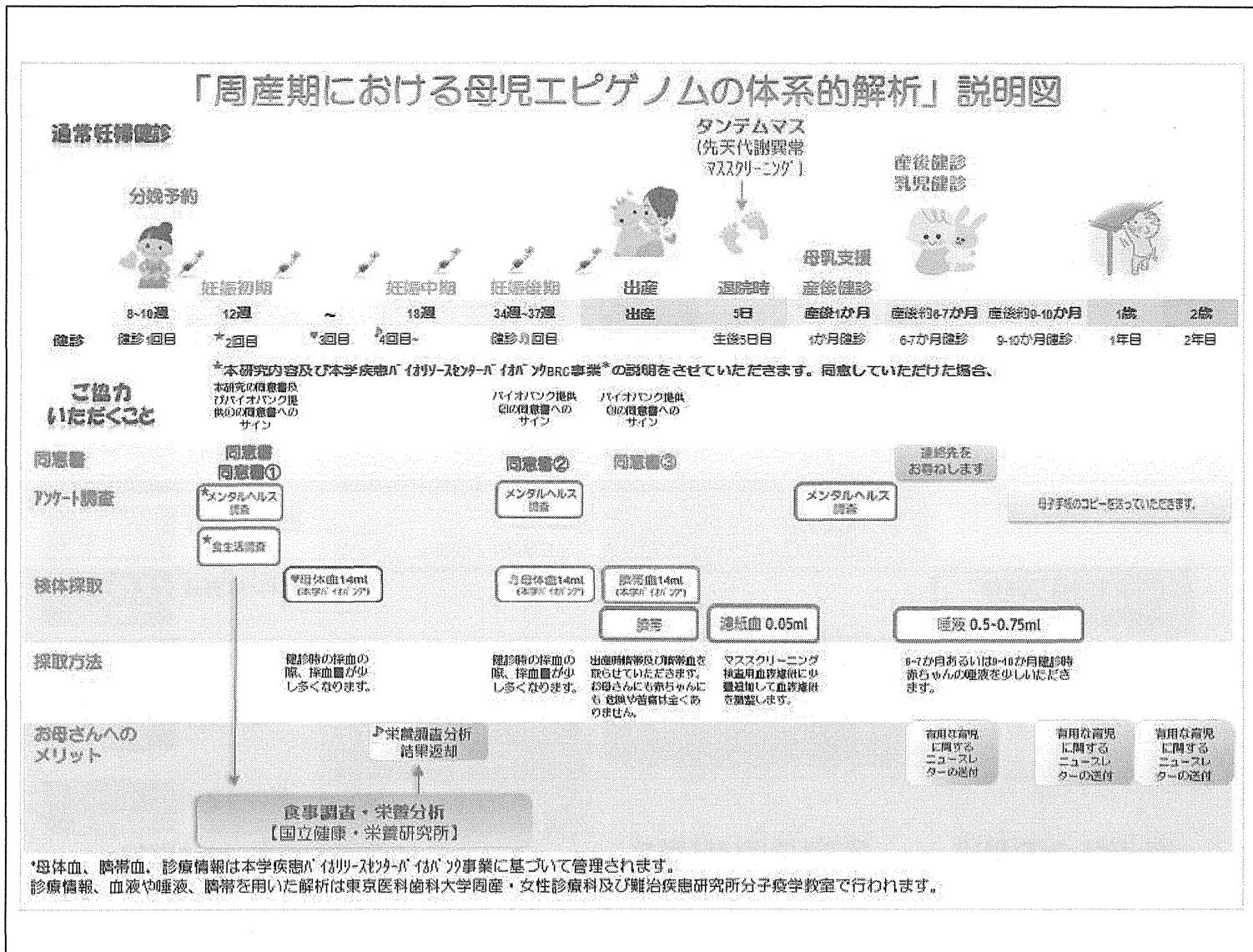


図 4. 配布用パンフレット4 (周産期における母児エビゲノムの体系的解析説明図②)

同意していただいた場合…			ご協力いただくこと	お母さんへのメリット
妊婦健診 1回目	妊娠8-10週	分娩予約		
妊婦健診 2回目	妊娠12週～	本研究内容説明及びBRC/バイオバンク事業説明 本研究の同意書及びバイオバンク提供①の同意書へのサイン	お母さんの食生活調査とメンタルヘルス調査	
妊婦健診 3回目	妊娠14-16週頃		お母さんの血液①の提供	
妊婦健診 4回目	妊娠16-18週頃			栄養調査分析結果をお知らせします。
妊婦健診 5回目	妊娠34-37週	バイオバンク提供②の同意書へのサイン	お母さんの血液②の提供とメンタルヘルス調査	
出産	出産	バイオバンク提供③の同意書へのサイン	臍帯、臍帯血③の提供	
退院時 産後5日目	産後5日		お子さんの濾紙血の提供	
乳児健診 1か月目	産後約1か月		お母さんのメンタルヘルス調査	
乳児健診 6-7か月目	産後約6-7か月		お子さんの唾液の提供	育児に関するニュースレターをお送りします。
乳児健診 9-10か月目	産後約9-10か月			
乳児健診 1年目	1歳		母子手帳のコピー提供 (郵送)	育児に関するニュースレターをお送りします。
乳児健診 2年目	2歳		母子手帳のコピー提供 (郵送)	育児に関するニュースレターをお送りします。

「周産期における母児エビゲノムの体系的解析」説明書添付 説明図