

201410007B

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
(成育疾患克服等総合研究事業)

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
(H24-次世代-一般-004)

平成24～26年度総合研究報告書

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)

平成27(2015)年3月

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
(成育疾患克服等総合研究事業)

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

(H24-次世代-一般-004)

平成24～26年度総合研究報告書

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)

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総括研究報告書	……p. 3
II. 研究分担者の報告書	
＜公的調査の解析＞	
1. 出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討 加藤則子、横山徹爾、瀧本秀美、吉田穂波	……p. 25
2. 人口動態統計解析から見た出生時体重減少の要因 吉田穂波、横山徹爾、加藤則子	……p. 36
＜コホート研究の解析とデータベースの拡充＞	
3. 九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、大阪母子保健研究のデータを用いた出生時体格に関する疫学研究 三宅吉博、田中景子、大久保公美	……p. 59
4. 周産期・出生後データベースを利用した早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する研究 頼藤貴志	……p. 70
5. 日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた日本人の出生体重ならびに新生児予後に関する疫学的検討 佐藤昌司、松田義雄、中井章人	……p. 80
6. 既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討 栗山進一	……p. 90

<妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理>

7. 「これから始める出生前コホート研究」作成

横山徹爾、加藤則子、栗山進一、佐々木敏、佐藤昌司、瀧本秀美、
土屋賢治、堀川玲子、三宅吉博、宮坂尚幸、吉田穂波、頼藤貴志、
磯島豪、石黒真美、峯岸直子、目時弘仁、大久保公美、松田義雄、
中井章人、NAY CHI HTUN、田中景子、佐藤憲子

……p. 99

8. わが国の出生前コホート研究における追跡調査、及び研究デザインに関する検討
(ワーキンググループ)

吉田穂波、横山徹爾、加藤則子、栗山進一、佐々木敏、佐藤昌司、
瀧本秀美、土屋賢治、堀川玲子、三宅吉博、宮坂尚幸、頼藤貴志、
目時弘仁、佐藤憲子

……p. 103

9. 新規疫学研究における追跡方法の検討

土屋賢治

……p. 112

10. 成育母子コホート研究における早産・低出生体重児の成長成熟予後・
代謝栄養要因調査の確立に関する研究

堀川玲子

……p. 120

11. 出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発

横山徹爾、加藤則子、栗山進一、佐々木敏、佐藤昌司、瀧本秀美、
土屋賢治、堀川玲子、三宅吉博、宮坂尚幸、吉田穂波、頼藤貴志、
磯島豪、石黒真美、峯岸直子、目時弘仁、大久保公美、松田義雄、
中井章人、NAY CHI HTUN、田中景子、佐藤憲子

……p. 130

<予備的研究の試行>

1 2. 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

宮坂尚幸、佐藤憲子

……p. 137

1 3. 適正出生体重のための栄養・食生活介入研究

瀧本秀美、田尻下怜子、久保田俊郎、金子均、仁平光彦、猿倉薫子、

角倉知子、鈴木洋子

……p. 147

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

……p. 167

I . 総括研究報告書

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

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

研究要旨

本研究では、【1】公的調査の解析および【2】既存のコホート研究の解析に基づいて妊娠期からの母子の課題を明らかにするとともに、【3】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・追跡にいたるまでの効率的な手法を開発し、【4】その手法を組み入れて妊婦及び乳幼児コホート研究を予備検討（試行）することで、将来の大規模コホート研究のための基礎を確立することを目的とする。3年間の研究成果は以下の通りである。

【1】公的調査の解析

人口動態統計特殊集計の解析から、1980→2010年の平均出生体重の減少に、妊娠期間の短縮の寄与が示されたが、その寄与の大きさは0.04kg程度と部分的であった。乳幼児身体発育調査データの再解析から、この20年間の間に妊娠37,38週を中心とした帝王切開分娩が急増し、1994→2000年、2004→2010年では妊娠週数の短縮が出生体重減少の大きな要因である事が分かった。2004→2010年では、妊娠期間の短縮が出生体重を小さくし、妊娠中の体重増加が出生体重を大きくする方に大きく働いていた。2006年以降、我が国の平均出生体重の減少傾向が急速に鈍化していた。

【2】コホート研究の解析

研究分担者が実施・関与するコホート研究のデータを用いて、出生時の体重に関連する要因、および出生時の体重とその後の児の健康状態との関連を分析した。出生体重の減少に関与するいくつかの要因が示され、自然推移のみでなく多胎、不妊治療等を含めた人為的要因も関与していることがわかった。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

コホート研究の追跡手法の整理と、標準的な質問票データベース作成を行った。追跡手法の整理については、研究分担者のコホート研究での追跡手法のノウハウも踏まえてワーキンググループで高い追跡率を得るための要点を整理した。標準的な質問票データベース開発については、PhenX toolkitに含まれる質問票から、母子コホート研究で使用する可能性のある質問を選択し、時期、対象者別に分類し、さらに日本の制度や習慣等に合わせて項目の追加・修正を行った。【3】の研究成果は、医学研究者が広く活用できるマニュアル『これから始める出生前コホート研究』に集約して公表した。

【4】予備的研究の試行

上記【3】で整理した手法を適用し、妊娠中の母胎環境が胎児および乳幼児の発育、発達に及ぼす影響等を、母児のエピゲノム変化を含めて検討することを目的として東京医科歯科大学病院での新規母子コホート研究を計画し、倫理委員会の承認を得た。間もなくリクルートを開始する。

研究分担者		産婦人科
加藤 則子	国立保健医療科学院	仁平 光彦 //
栗山 進一	東北大学災害科学国際研究所	猿倉 薫子 独立行政法人国立健康・栄養研究所
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	角倉 知子 //
瀧本 秀美	独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部	鈴木 洋子 //
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	NAY CHI HTUN //
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	山本 晶子 独立行政法人国立成育医療研究センター
三宅 吉博	愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学講座	内木 康博 //
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	高橋 千恵 //
吉田 穂波	国立保健医療科学院生涯健康研究部	内田 登 //
頼藤 貴志	岡山大学大学院環境生命科学研究所	田中 景子 愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学講座
研究協力者		佐藤 憲子 東京医科歯科大学難治疾患研究所
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	
田尻下怜子	東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学	
久保田俊郎	//	
金子 均	日産厚生会玉川病院	

A. 研究目的

近年わが国では平均出生体重が減少し低出生体重児の割合が増えていることが、乳幼児身体発育調査や人口動態統計調査結果から示されている。これには、早産の増加、多胎児の増加、第1子の割合の増加、母親の年齢の増加、妊娠糖尿病の減少による巨大児の出生の減少などもあげられるが、それ以外にも女性の体格が細身になっていることや、妊娠中の体重増加が抑えられる傾向になっていることなどが考えられている。これらの実態を検証して行くためには、妊娠中から出生、その後の経過の医学的所見、検査データ、観察記録を十分な量でプールし検討することで、低出生体重児が実際にどのような産科リスクを背負い、出生後どのような成長発達を遂げてゆくかを明確にする必要がある。

本研究では、【1】公的調査の解析および【2】既存のコホート研究の解析に基づいて妊娠期からの母子の課題を明らかにする

とともに、【3】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・追跡にいたるまでの効率的な手法を開発し、【4】その手法を組み入れて妊婦及び乳幼児コホート研究を予備検討（試行）することで、将来の大規模コホート研究のための基礎を確立することを目的とする。

B. 方法

本研究班は研究代表者と11名の研究分担者から構成される。研究の進め方は以下の通りである。【1】は人口動態統計・乳幼児身体発育調査のデータを用いて、近年の平均出生体重および低出生体重児の割合の変化とその要因について検討する。これらのデータの解析に詳しい加藤、吉田、瀧本、横山が中心となっていく。【2】は実際に母子コホート研究等を運営している三宅、栗山、頼藤、佐藤、堀川が、出生体重およびその後の児の成長・発達と関連する要因についてそれぞれ分析を行う。【3】のうち追跡手法については疫学的調査手法に詳しいメンバー（吉田、横山、加藤、瀧本、土屋、堀川、三宅）でワーキンググループを開催して検討し、追跡率を上げるための工夫について整理する。曝露情報等収集のための調査票は、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）のうち母子疫学研究で必要な項目を全員で分担して抽出・整理し、翻訳して日本語版の作成を行う。今後他の研究者がコホート研究を実施する際の参考になるように、【3】の内容をまとめて、マニュアル「これから始める出生前コホート研究」を作成して公表する。【4】は研究班メンバーから候補を出して、班会議で検討のうえフィールドを決定し、前述【3】を踏まえて研究計画を立て、試行する。

なお、それぞれの研究方法の詳細は、分担研究報告書を参照していただきたい。

<倫理的配慮>

本研究班では、いくつかの疫学調査を扱うが、いずれも各所属施設における倫理審査委員会の承認を得たうえで実施している。

C. 結果

【1】公的調査の解析

（1）出生体重の年次推移と発育値作成手法に関する検討（加藤、他）

近年のわが国における出生体重の推移の要因を明らかにするために、平成2, 12, 22年(1990, 2000, 2010年)乳幼児身体発育調査データを解析した。病院調査からは、この20年間の間に、妊娠37, 38週を中心とした帝王切開分娩が急増していることが分かり、産科医療技術の進歩普及の影響が示唆された。一般調査からは、1984→1990年、1994→2000年、2004→2010年における出生体重の変化に関連する要因を共分散分析等で検討し、1994→2000年、2004→2010年では、妊娠週数の短縮が出生体重減少の大きな要因であるものの、妊娠中の体重増加がこの時期には調査されていないため調査対象項目のみでは説明がつかず、2004→2010年では、共変量による調整によって体重変化量は大きく変わらなかったが、妊娠中の体重増加が出生体重を小さくし、妊娠中の体重増加が出生体重を大きくする方に大きく働いていることが分かった。

（2）人口動態統計解析から見た出生時体重減少の要因（吉田、他）

近年、我が国では2500グラム未満で出生した低出生体重児の割合が増加している。出生体重の分布を経年的に比較したところ、出生体重は近年ほど小さい方にシフトしていた。低出生体重(LBW)割合も増加している

が、2005年以降は横ばいである。妊娠期間はより早い時期にシフトしているが、早産の割合の変化よりも、37週以降の週数間での分布の変化が大きい。早産の割合はわずかに増加しているが、2005年以降は変わっていない。37週出生例に限って出生体重の分布の推移を見たが、2000年から2010年にかけてほとんど変化が見られなかった。

1980年～2010年の人口動態統計特別集計データを用いて出生体重を児の性別、単産／複産、母親の年齢、過期産／正常産／早産、妊娠期間、出生順位の各要因で調整し、30年間の出生体重の減少に影響を与える要素について考察を行ったところ、妊娠期間の短縮が男女とも出生時体重0.04kgの減少に寄与していると考えられた。性別、単胎・多胎、出生順位、母親の年齢は出生児体重に影響しているが、30年間の変化への寄与はごく小さかった。

【2】コホート研究の解析とデータベースの拡充

(1) 九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、大阪母子保健研究のデータを用いた出生時体格に関する疫学研究(三宅、他)

① 出生時体格とアレルギー疾患・齶蝕との関連

Low birth weight (LBW)、preterm birth (PTB)、small-for-gestational-age (SGA) のリスク要因及びこれらを曝露要因として3歳児におけるアレルギー疾患と齶蝕との関連を調べた。出生時体重2500g未満をLBW、出生時37週未満をPTBと定義した。2010年の板橋らによる在胎期間別出生時体格標準値に従い、性別、初産経産別、在胎週別に出生体重が10パーセント未満をSGAと定義した。

九州・沖縄母子保健研究では、1565名の内、7.7%がLBW、4.0%がPTB、7.8%がSGAであった。妊娠中全く喫煙歴しなかった母親と比較し、妊娠中を通して喫煙をした母親では、有意にSGAの子供を持つリスクが高まった。妊娠中の母親の喫煙状況とPTBのリスクとの間に有意な正の量・反応関係を認めた。妊娠中の母親の喫煙状況と出生時体重との間に有意な負の関連を認め、妊娠中を通して喫煙をした母親の子は、全く喫煙していない母親の子に比較して、補正後169.6g出生時体重が低かった。アルコール非摂取に比較して、1日当たり1g以上のアルコール摂取では、PTBのリスクの高まりと有意な関連を認めた。

福岡小児健康調査は2055名を対象とした横断研究である。8.4%がLBW、4.7%がPTB、7.1%がSGAであった。LBW、PTB、SGAとも喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎いずれとも関連を認めなかった。PTBは乳歯齶蝕と負の関連を示す傾向を認めた。LBW及びSGAと乳歯齶蝕との間には有意な関連を認めなかった。

② 妊娠中における母親のカフェイン摂取と出生時アウトカム

母親のカフェイン摂取と出生時アウトカムとの関連について、まだ統一した見解が得られておらず、カフェインの摂取源となる食品が欧米諸国と異なる日本では、これらの関連について検討されていない。そこで、大阪母子保健研究の既存データを活用し、妊娠中における母親のカフェインならびにカフェインを多く含む飲料の摂取状況と出生時アウトカムとの関連を調べた。本研究の解析対象者は、単胎児を出産した母親とその児の858組である。妊娠中の母親のカフェインおよびカフェインを多く含む飲料の摂取状況は、自記式食事歴法質問票を用いて評価した。出生時体重2500g未満をL

low birthweight (LBW)、出生時37週未満を preterm birth (PTB) と定義した。また2010年の板橋らによる在胎期間別出生時体格標準値に従い、性別、初産経産別、在胎週別に出生体重が10パーセント未満をsmall-for-gestational -age (SGA) と定義した。これら3つの変数を本研究における出生時アウトカムとした。

カフェイン摂取へ寄与の高い食品は、日本茶・中国茶(73.5%)、コーヒー(14.3%)、紅茶(6.6%)、そして清涼飲料水(3.5%)であった。影響を及ぼすと考えられる種々の交絡要因で調整したところ、妊娠中の母親のカフェイン摂取量は、PTBと有意な正の関連を示した。この正の関連は、30歳以上の女性で顕著であった。一方、妊娠中の母親のカフェイン摂取量とLBWおよびSGAとの関連は認められなかった。また、妊娠中の母親の日本茶・中国茶摂取とPTBとの間にも有意な正の関連が認められた。なお、カフェインを多く含む他の飲料と出生時アウトカムとの間に関連はみられなかった。

本研究から、妊娠中における、主に日本茶・緑茶から由来する、カフェインの高摂取は、特に30歳以上の女性においてPTBのリスク上昇と関連していることが示唆された。

(2) 周産期・出生後データベースを利用した早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に関する研究(頼藤)

昨今、早産児や低出生体重児が増加し、その後の予後が懸念されている背景を受け、聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター・産科を受診した母体とその母体から出生した児からなる周産期データベースと厚生労働省が実施している21世紀出生児縦断調査のデータを利用し、早産児や低出生体重児の増加の原因の検討と早産児の予後に

関する検討を行った。結果として、早産児、特に医療的介入を受けて産まれた早産児が増加しており、早産児の増加と低出生体重児の増加とも医療的介入の変化によって一番説明されていた。短期的予後は悪くなかったものの、出生後データベースでの検討においては、一番増加していると考えられる32~36週の早産児でも健康・発達に影響が見られており、今後32~36週の早産児の増加には注意すべきであると考えられ、また医療的介入によって出生した児の予後の追跡が必要になると考えられる。

(3) 日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた日本人の出生体重ならびに新生児予後に関する疫学的検討(佐藤、他)

日本産科婦人科学会周産期登録データベース(日産婦DB)をデータソースとして以下の研究を行った。

I. 本邦における出生体重の減少(約60g)の要因を明らかにするため、日産婦DBに登録された妊娠37~41週の生産児(2006年:43,420例、2010年:56,099例)について出生体重に影響のある交絡因子について検討した。出生体重の減少には胎児数、喫煙、初産、性別が女兒であることが関与し、増加には妊娠前の身長、体重、BMI、体外受精、妊娠週数が関与していた。さらに、抽出された交絡因子に関して共分散分析を用いて出生体重を調整した結果、調整後の出生体重差に差を認めなかった。以上から、年次推移上の出生体重の減少にはこれらの諸要因が関与していること、体重減少の背景には必ずしも自然推移のみでなく多胎、不妊治療等を含めた人為的要因が関与していることがわかった。

II. 日産婦DBと新生児臨床研究ネットワ

ークDB (NRN-DB) のリンクを試み、DB連結の可否を明らかにするとともに、連結DBを用いて硫酸マグネシウム (Mg) 母体投与と極低出生体重 (VLBW) 児の3歳時予後との関連を検討した。2003～2007年の40施設のVLBW児についてDB連結を行い、Mg使用群 (Mg+群) と未使用群 (Mg-群) における3歳時予後項目を検討した結果、両DBのマッチングデータは5,677例で、双方のDBからみたマッチング率は69.0%および76.6%であった。マッチング例のうち、致命的形態異常、重篤な胎内感染などを除外したMg+群 (1,375例)、Mg-群 (2,254例) で、妊娠週数、出生体重、Apgar値および臍帯動脈血pH、脳性麻痺、低DQ値 (<70)、運動障害、てんかん、視力・聴力障害および予後良好例の頻度は両群間に有意差を認めなかった。以上から、個人情報削除したDBであっても、周辺情報を用いて高い回収率でデータ結合が可能であること、およびMg使用の有無は児の長期予後に大きな影響を与えていないことがわかった。

Ⅲ. 日産婦DBのさらなる活用を見据え、本データベースの改変を行った。2012年まで使用された日産婦DBに関して、疫学的研究の視点から追加項目等の変更をアンケート調査し改変DBを作成した結果、入力項目は2012年以前の121項目から230項目とほぼ倍増した。主な改変点は、不妊治療の選択肢の細分化、既往妊娠分娩歴、喫煙・飲酒歴、陣痛誘発・促進、産科合併症の疾患名、胎児付属物所見、感染症、母体使用薬物および胎児心拍数陣痛図所見である。今後、改変DBの活用および児のフォローアップデータとのリンケージ等により、母児情報を統合した疫学的検討が可能となることが期待される。

(4) 既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討 (栗山)

エコチル調査宮城ユニットセンターでは9,217名の妊婦の参加があり、追加調査には3,795名が参加している。本研究では、グリコアルブミンの分析を行いえた2,384人について、妊娠初期から中期ならびに中期から後期のグリコアルブミン値と妊娠中の各種指標や乳児の体格との関連について検討を行った。エコチル調査の宮城県での参加者、ならびに、追加調査の参加者、採血検体保管者の基礎特性は先行研究と大きく異なるものではなく、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としての基本的なコホートとして利用できることを継続して確認した。今後も生後12か月ならびに18か月、24か月の追跡を行い、データベースを拡充する。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

(1) 「これから始める出生前コホート研究」の作成 (全員)

今後のわが国の母子コホート研究の推進のために役立てられるように、コホート研究の概念や基礎知識、生体試料を用いた研究の意義、追跡率を高める工夫点、研究の基本デザインの設計方法、および質問票データベース等を系統的に整理して、マニュアル「これから始める出生前コホート研究」として取りまとめ、冊子および電子データとしてインターネット上に公開し、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>)

以下、(2)～(5)を含めてテーマ【3】の3年間の研究成果は全てこのマニュアルに集約した。

(2) わが国の出生前コホート研究における追跡調査、及び研究デザインに関する検討（ワーキンググループ）

国内の母子コホート研究ではどのようなタイミングでどのような調査をしているのかを明らかにすることで、これまでの知見や工夫を共有することを目的に、研究班の研究分担者が実施している母子コホート研究の調査内容とタイミングを整理した。項目は、欧米における母子コホート研究の一覧であるBirthcohort.netの内容と統一した。曝露要因と結果変数をはじめ、研究フィールドや背景、条件等の要因を考慮しながら最大限の研究結果を引き出す工夫が随所にみられた。すべて妊娠中から調査を開始しており、胎内環境を曝露要因として利用できるが、追跡期間は出産直後から18歳まで幅がみられた。

(3) 新規疫学研究における追跡方法の検討（土屋）

今日ニーズが高まっている出生コホート研究を新規に設営するにあたり、長期追跡中の脱落を減らすための手法を整備しておくことはきわめて重要である。そこで、先行研究および浜松母と子の出生コホート研究におけるそれらの手法について検討したのち、浜松母と子の出生コホート(N=1042)における脱落率、および脱落の背景を検討した。その結果、2年間の追跡を行う間に生じた脱落は84例(8%)であり、低く抑えられていた。すなわち、同出生コホートにおける脱落を減らす手法が有効であったことが示唆された。一方、脱落は低SES(Socio-economic status)の参加者に多く、また脱落のほとんどが出生後半年以内に生じていた。以上より、新規出生コホート研究を

運営し、脱落率を低く抑えるにあたっては、浜松母と子の出生コホートを含む先行出生コホートの手法を踏襲することが望まれるほか、低SESで早期に「脱落」しやすい一群の参加者への支援・サポーター的な関わりを考慮する必要性が示唆された。

(4) 成育母子コホート研究における早産・低出生体重児の成長成熟予後・代謝栄養要因調査の確立に関する研究（堀川）

生活習慣病をはじめとする成人慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。このメカニズムを明らかにする目的で、国立成育医療研究センターでは平成22年より妊婦とその児を対象として27ヶ月間のリクルートを行い、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（成育母子コホート研究：Children and Mothers' cohort Study (CHAMS))を開始した。本分担研究では、CHAMSにおける効率的調査方法の確立を目的とし、その検討を行った。

本研究初年度の時点で、CHAMSの月間参加同意取得率は前年度に比し平均100.3%となり、事務局におけるリクルート技術の進歩が認められた。1300名が出産し、児の健診・母児質問紙調査を実施、出生時コホート継続参加の二次同意取得率は70%であったが、1歳健診時の追跡率は92%と高率であった。SGA出生と母体要因の関連解析、妊婦及び臍帯血中25OHDの低値等をまとめ、報告した。2~3年度目は、CHAMSを進める上で重要な追跡率向上に資する因子を解析した。C

HAMSでは最終的にセンター内全出産の54.5%の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究の再同意率は87.6%と、研究開始年度よりも向上した。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。コホート研究の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、参加者のコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献を実感してもらえようなフィードバックを行うことで、モチベーションを高め維持することが、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

(5) 出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発 (全員)

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。

【4】予備的研究の試行

(1) 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 (宮坂、他)

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、間もなくリクルート開始予定である。

【4】予備的研究の実施

(1) 適正出生体重のための栄養・食生活介入研究 (瀧本、他)

コホート研究による曝露情報収集や追跡の方法論は介入研究にも応用できると考えられるので、保健的介入を伴う追跡研究のノウハウを得るための予備的研究として介入研究も実施した。健康な妊婦に対し、妊娠20週頃から出産まで、産科外来を中心に個別的な栄養・食生活介入を実施したところ、低出生体重児出産リスクの高い「やせ」妊婦の多い集団では、妊娠期間中の介入だけでは出生体重増加や低出生体重児減少などのリスク低減が困難であることが示された。ただし、本介入によって極端な体重増加量の増大や帝王切開率の上昇などもまたみられなかった。

D. 考察

本研究事業では、【1】公的調査の解析、【2】コホート研究の解析とデータベース

の拡充、【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理、【4】予備的研究の試行、それぞれのテーマについて研究を進めた。得られた結果の特徴や限界、進捗状況について考察を加える。

【1】公的調査の解析

わが国における出生体重の推移を把握する主要な公的調査として、人口動態調査と乳幼児身体発育調査がある。前者は毎年データが得られる全数調査だが、出生時の体重以外に得られる情報は、妊娠週数、出生順位、単胎・多胎の別、母の年齢に限定されている。乳幼児身体発育調査は現在10年に1度行われている標本調査であり、調査人数は限定的であるものの、上記項目以外に、母の身長・体重および妊娠中の体重増加量、喫煙の状況、帝王切開の有無などの詳細な情報が得られる。両調査の特徴を踏まえた上で、分析結果を組み合わせることが、わが国における出生体重減少の推移を理解するうえで必要と考え、研究を進めた。

人口動態統計特別集計のデータからは、妊娠週数の分布や出生体重の分布を詳細に検討することで、その特徴が分かり易く示された。特に、帝王切開率が、近年急増していることが、妊娠期間の分布や出生体重の分布の構造に影響を及ぼしていることが分かった。

1990, 2000, 2010年の3回分の乳幼児身体発育調査データを用いて妊娠期間分布の変化を調べたところ、年次を追って、37, 38週における分布の山が急増していることが分かり、帝王切開を行う上での産科的判断と密接な関係を示唆し、医療技術進歩との強い関連がうかがえた。出生年が1984年

から2000年までは、出生体重減少の年次推移が急速であることと、その期間のデータには妊娠中の体重増加などの項目がない中で、調査された項目では、その年次変化のごく一部しか説明されない事が分かった。2006年から2010年までは、出生体重のきわめてわずかな増加が見られた。諸因子で調整しても増加幅は調整前と大きな変化はなかったが、因子の中では、妊娠期間が短くなったことが出生体重を小さくする方に大きく働き、妊娠中の体重増加が大きくなったことが、出生体重を大きくする方に大きく働いていることが分かった。妊娠中の体重増加など重要な情報が、2000年以前の調査では分からないのが残念である。2006年から2010年にかけてのわずかな出生体重増加に対し、妊娠中の体重増加量が大きくなっていることが寄与していることが明らかになり、ちょうど時期を一致して2006年に妊娠中の適正体重増加量の指針がガイドラインの効果が示されているが、その効果が現れていると言うには、更に検討を加える必要があると言える。

【2】コホート研究の解析

本研究班では、出生時の体重に関連する要因の分析および疫学研究の手法開発のために、コホート研究や周産期データベースを運営している研究分担者が6名参画している。本年度は、九州・沖縄母子保健研究、福岡小児健康調査、聖隷浜松病院の周産期データベース、厚労省の21世紀出生児縦断調査のデータ、日本産科婦人科学会周産期登録データベースと新生児臨床研究ネットワークDBを用いて、出生時の体重に関連する要因、および出生時の体重とその後の児の健康状態との関連を分析した。

九州・沖縄母子保健研究では、妊娠中における母親のアルコール摂取と出生時アウトカムとの関連を調べ、本邦で初めて妊娠中におけるアルコール摂取がPTBのリスクを高めたことを示した。妊娠中の飲酒の悪影響に関する追加エビデンスとして注目する必要があると思われる。また、妊娠中における母親のカフェインおよび日本茶・中国茶の高摂取がPTBのリスク上昇に関係していることが示唆された。この結果は最近のメタアナリシスの知見と一致しなかったが、民族、考慮した交絡要因、使用した食事調査法、そして何よりもカフェインの由来食品の違いに由来するものかもしれない。福岡小児健康調査では、preterm birthは3歳児における乳歯齲蝕と負に関連する傾向を認めた。出生時体格と3歳児の齲蝕有症率との間に有意な関連は認めなかったが、結論づけるためには、さらなる研究が必要である。聖隷浜松病院の周産期データベースの解析からは、地域レベルや個人レベルの社会経済的指標は早産や低出生体重児と関連することが示され、健康格差の視点からも注目すべき知見が得られた。21世紀出生児縦断調査の解析からは、moderately pretermと呼ばれる32～36週の満期に近い早産児でも6か月～2歳半の入院のリスクが高く、今後、moderately preterm児の増加には注意すべきであると考えられた。日産婦DBと新生児臨床研究ネットワークDBは、異なる背景で構築されたデータベースであるが、周辺情報で比較的高い割合でデータ結合が可能なが分かった。既存データベースを活用する新しい効率的な方法と考えられる。一方、日産婦DBは会員による学会発表および論文執筆目的で数多く活用されているが、本DBを用いた疫学的研究から見ても、従来のDB入力項目のみでは諸種の事象に対

する交絡因子の抽出には限界がみられ、DBの改変が喫緊の課題となっていた。今回の改変によって、より詳細な疫学的研究原資としての意義は高まるものと考えられる。

【3】妊婦及び乳幼児コホート研究の手法整理

テーマ【3】の研究成果は全てマニュアル「これから始める出生前コホート研究」としてまとめた。このマニュアルには、疫学研究の経験が少ない研究者でも、今後コホート研究に取り組むことができるように配慮して、コホート研究の概念や疫学に関する基礎知識、研究の基本デザインの設計の例を示した。また、コホート研究で非常に重要な追跡率を高める工夫点を整理し、今後行われる研究での比較性が高まるように標準的な質問票データベースを作成し、自由に利用できるようにした。本マニュアルは今後のわが国の母子保健分野のコホート研究の推進に役立つと期待される。

【4】予備的研究の実施

本研究班で行う予備的研究は、それによって何らかの仮説検証を行うというよりは、上記【3】で整理した手法を適用して調査研究計画を立て、実際に追跡を行うという、一連のプロセスの確認が主目的である。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では、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を工夫すること、追跡率向上のために、丁寧な説明と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こと等、【3】で検討した事項を踏まえた研究計画を立てた。計画作成に時間をかけたことと、検体や情報収集回数が多く研究全体の流れが複

雑であること等のため、倫理審査委員会で承認を得るのに長時間を要し、これから対象者のリクルートを開始する段階にまでしか至らなかった。

E. 結論

妊娠期からの母子の課題を明らかにし、今後の母子保健分野の疫学を推進するために、以下の研究を行った。【1】1980～2010年人口動態統計特別集計と1990～2010年乳幼児身体発育調査(病院調査・一般調査)の解析結果から、出生時の体重の長期変化と直近5年間の変化に寄与する要因を定量的に示した。【2】母子コホート研究により、出生時の体重に関連する要因、および出生時の体重とその後の児の健康状態との関連を分析し、また、データベースの拡充について検討した。【3】今後の母子保健分野のコホート研究の推進のためのマニュアル「これから始める出生前コホート研究」を完成させ公表した。【4】予備的追跡研究の研究計画を完成させ倫理審査委員会の承認を得た。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤則子, 瀧本秀美, 横山徹爾. 特別特集 平成22年乳幼児身体発育調査結果について 小児保健研究 2012(71)5. 2012.09.30発行. p.671-80.
- 2) 加藤則子, 横山徹爾. 次世代の健康づくりと環境整備—出世時の体重の低下に関する要因を中心に—特集 健康日本21(第2次)と社会環境の整備. 保健の科学 2012(54)10. 2012.10.01発行. p.678-83.
- 3) 吉田穂波, 横山徹爾, 加藤則子. 出生時体重の低下は何が問題か 乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る 特集 親子保健・母子保健の重点課題 保健師ジャーナル 2012(68)11. p.942-55.
- 4) 加藤則子, 横山徹爾. 新しい乳幼児身体発育値 Q&Aで学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養 周産期医学 (42)増刊号 東京医学社 2012.11.1. p.606-10.
- 5) Kato N, Sauvaget C, Kato T. Large summer Weight gain in relatively overweight preschool Japanese children. *Pediatr Int.* 2012 Aug;54(4):510-5
- 6) Noriko Kato, Hidemi Takimoto, Takashi Eto. The regional difference in children's physical growth between Yaeyama Islands of Okinawa Prefecture and national survey in Japan. *Journal of the National Institute of Public Health.* 2012 October;61(5):448-53.
- 7) Kato N, Takimoto H, Yokoyama T, Yokoya S, Tanaka T, Tada H. Updated Japanese growth references for infants and preschool children, based on historical, ethnic and environmental characteristics. *Acta Paediatrica* DOI: 10.1111/apa.12587 Jun 2014;103(6):e251-e261.
- 8) 吉田穂波, 加藤則子, 横山徹爾. 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について. 特集:母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進. 保健医療科学 2014(63)1. 平成26年2月 p2-16.
- 9) 加藤則子, 瀧本秀美, 吉田穂波, 横山徹爾. 乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査. 特集:母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進. 保健医療科学2014(63)1. 平成26年2月 p17-26.
- 10) 吉田穂波, 加藤則子, 横山徹爾. わが

- 国の母子コホートにおける近年の状況、および母子保健研究から今後への展望。特集：母子保健分野における調査統計の活用と疫学研究の推進。保健医療科学 2014(63)1.平成26年2月 p32-38.
- 11) 加藤則子. 特集 新しい母子健康手帳とその活用. チャイルドヘルス 診断と治療社. 2013;(16)12: p3(827).
 - 12) 加藤則子. 新しい母子健康手帳の改正点. 特集 新しい母子健康手帳とその活用. チャイルドヘルス 診断と治療社. 2013;(16)12: p10-13(834-7).
 - 13) 加藤則子. 子どもの発育・発達と食について. 特集 子どもと食2014. 小児科臨床. 日本小児医事出版社;2014(67)12: p 21-27(2301-2307).
 - 14) 加藤則子, 瀧本秀美, 吉田穂波, 横山徹爾. 成長曲線の作り方. チャイルドヘルス. 2015;18(1):6-9.
 - 15) Miyake Y, Tanaka K. Lack of relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged three years. *J Asthma*. 2013; 50: 555-559.
 - 16) Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13: 157.
 - 17) Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 79.
 - 18) Okubo H, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutr Res*. 2015 (in press)
 - 19) Tanaka K, Miyake Y. Low birth weight, preterm birth or small-for-gestational-age are not associated with dental caries in young Japanese children. *BMC Oral Health*. 2014; 14: 38.
 - 20) Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Tsuguhiko Kato, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Trends of Preterm Birth and Low Birth Weight in Japan: A One Hospital-Based Study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12: 162
 - 21) Sachiko Inoue, Hiroo Naruse, Takashi Yorifuji, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Who is at risk of inadequate weight gain during pregnancy? Analysis by occupational status among 15,020 deliveries in a regional hospital in Japan. *Maternal and Child Health Journal* 2013; 17: 1888-1897
 - 22) Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Association of Birth Length and Risk of Hospitalization among Full-term Babies in Japan. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2013; 27: 361-70
 - 23) Tsuguhiko Kato, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Michiyo Yamakawa, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Associations of Preterm Births with Child Health and Development: Japanese Population-Based Study. *The Journal of Pediatrics* 163(6):1578-1584
 - 24) Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Sachiko Inoue, Tsuguhiko Kato, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Obesity among Schoolchildren: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *JAMA Pediatrics* 2013; 167: 919-25

- 25) Takashi Yorifuji, Toshihide Kubo, Michiyo Yamakawa, Tsuguhiko Kato, Sachiko Inoue, Akiko Tokinobu, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Behavioral Development: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *The Journal of Pediatrics* (published online)
- 26) Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Soshi Takao, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi, Ichiro Kawachi. Residential Proximity to Major Roads and Adverse Birth Outcomes: A Hospital-Based Study. *Environmental Health* 2013; 12: 34
- 27) Takashi Yorifuji, Hiroo Naruse, Saori Kashima, Takeshi Murakoshi, Hiroyuki Doi. Residential Proximity to Major Roads and Obstetrical Complications. *Science of the Total Environment* 2015; 508: 188-192
- 28) Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Hiroyuki Doi. Outdoor Air Pollution and Term Low Birth Weight in Japan. *Environment International* 2015; 74: 106-111
- 29) Michiyo Yamakawa, Takashi Yorifuji, Tsuguhiko Kato, Yoshitada Yamachi, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and Hospitalization for Asthma in Early Childhood: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *Public Health Nutrition* (published online)
- 30) Katsuhiko Kobayashi, Takashi Yorifuji, Michiyo Yamakawa, Akiko Tokinobu, Makio Oka, Sachiko Inoue, Harumi Yoshinaga, Hiroyuki Doi. Poor toddler-age sleep schedules predict school-age behavioral disorders in a longitudinal survey. *Brain Dev.* (published online)
- 31) 佐藤昌司：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点. 第30回周産期学シンポジウム.30:23-28,2012.
- 32) Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda M: Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil.Steril.* 98:922-928,2012.
- 33) Shiozaki A, Matsuda M, Satoh S, Saito S: Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *JOGR* 2012;39(2):492-9.
- 34) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H: Prospective risk of stillbirth: mono chorionic diamniotic twins vs. dichorionic twins. *J.Perinat.Med.* 40:245-249, 2012.
- 35) Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009. *Int.J.Gynecol.Obstet.* 117:66-68,2012.
- 36) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Cho K, Minakami H: Prevalence of hyperglycemia during pregnancy to maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009. *Int.J.Gynecol. Obstet.* 118:198-201,2012.
- 37) 佐藤昌司：周産期領域におけるデータベースの構築：日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点. *Fetal & Neonatal Medicine* 5:14-18,2013.
- 38) 佐藤昌司：日本産科婦人科学会周産期登録データベース：現状と問題点. *周産期医* 43:1221-1225,2013.
- 39) 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋：データベース利用の実例－妊娠高血圧症候群. *周産期医* 43:1235-1239,2013.
- 40) Morikawa M, Yamada T, Cho K, Y

- amada T, Satoh S, Minakami H: Prospective risk of abruptio placentae. *JOGR*, 40:369-374,2014.
- 41) Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Satoh S, Minakami H: Do uterotonic drugs increase risk of abruptio placentae and eclampsia? *Arch.Gynecol. Obstet.*, 289:987-991,2014.
- 42) Terada M, Matsuda Y, Ogawa M, Matsui H, Satoh S: Effects of maternal factors on birth weight in Japan. *J.Preg.*, 2013:172395 doi 10, 2014.
- 43) Matsuda Y, Umezaki H, Ogawa M, Ohwada M, Satoh S, Nakai A: Umbilical arterial pH in patients with cerebral palsy. *Early Hum.Dev.*, 90:131-135, 2014.
- 44) 吉田穂波. 低出生体重児の増加の原因と効果的な保健指導方法を探る. 茨城県母性衛生学雑誌. 2014;32:39-42
- 45) Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. Comparison between placental gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age. *Journal of Obstetric and Gynaecology Research* 40:465-72, 2014.
- 46) Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Molecular Autism* 4:6, 2013.
- 47) Frasc K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders. *International Journal of Social Psychiatry* 59: 757-764, 2013.
- 48) Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasc K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 47(3): 250-258, 2013.
- 49) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 70:49-58, 2013.
- 50) Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatrica Scand* 128: 45-53, 2013.
- 51) Kamenno Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 4:19, 2013.
- 52) Asano R, Tsuchiya KJ, Takei N, Harada T, Kugizaki Y, Nakahara R, Nakayasu C, Okumura A, Suzuki