

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）

分担研究報告書

生涯を通じた健康の実現に向けた「人生最初の1000日」のための、妊娠前から出産後の女性に対する栄養・健康に関する知識の普及と行動変容のための研究

プレコンセプション期女性の前向きコホート研究：中間報告（第二報）

研究分担者 前田恵理 秋田大学大学院医学系研究科 衛生学・公衆衛生学講座 准教授

**研究要旨：**諸外国ではプレコンセプション（妊娠前）期の生活習慣と妊孕性の関連が注目されているが、わが国では妊娠前から前向きに追跡するコホート調査はほとんど行われてない。そこで、本邦女性のプレコンセプション期の生活習慣と Time-to-Pregnancy（避妊をやめてから妊娠までの月経周期数）との関連を明らかにするため、妊娠前女性の前向きコホート調査を開始した。採血データ・健診データとアンケート結果を突合して実施する地方都市コホートには今年度までに318名が参加した。地方都市コホート参加者のベースライン調査ではやせの頻度が高く、推定エネルギー摂取量と食事性葉酸の推定摂取量が少ないなど、国民健康・栄養調査や先行研究と共通する結果が得られた。登録時点では58%が1年以内の妊活を検討しつつも7割が避妊中であった。1年後まで追跡済の90名中19名が登録後に妊娠（出産、流産、妊娠中）しており、来年度は生活習慣と Time-to-pregnancy の関連の解析を開始する。インターネットコホートには「2021年中に妊娠したい」と回答した25-39歳の既婚女性3,796名が2021年2月26日～3月1日の初回調査に参加し、2021年9月7日～10月1日の6か月後追跡調査には2118名（56%）が参加した。追跡できた2118名中、避妊を続けた530名（32.5%）を除く1588名について、487名（30.7%）が調査後に妊娠（流産・出産含む）していた。完全データについて Time-to-pregnancy をアウトカムとする Fecundability odds ratios (FORs)を算出すると、社会経済的要因等を調整後の adjusted FOR は年齢 0.95 (95% confidence interval [CI]: 0.91-0.98)、妊娠歴あり 1.46 (95% CI: 1.14-1.88)、葉酸サプリメント内服あり 1.35 (95% CI: 1.07-1.72)、性交渉頻度（数か月に1回を reference として）月数回 2.24 (95% CI: 1.59-3.15)、週数回 3.65 (95% CI: 2.45-5.43)、排卵日を意識した夫婦関係 1.72 (95% CI: 1.34-2.20)と有意な関連が認められたが、測定しきれない交絡要因（妊活意欲）との関連も示唆された。来年度は追跡調査を追加した上、欠測データ分析も含めて最終報告を行う。

#### A. 研究目的

プレコンセプションケアとは、プレコンセプション期（妊娠前）からの健康づくりを通じて、生殖可能年齢全ての男女と将来生まれてくる子供達の健康を増進する取組である。米国やオーストラリアでは、妊娠

前から内科疾患や性感染症等のスクリーニング、予防接種、生活習慣指導、環境化学物質を避ける指導が積極的に行われている。最近のオーストラリアの妊婦コホート調査（Grieger et al., 2018 他）から、妊娠前のファストフード摂取頻度が高いほど

Time-to-Pregnancy（避妊をやめてから妊娠までの月経周期数）は延長し、不妊の確率が高まることが報告されるなど、生活習慣と妊孕性の関連が注目されている。一方で、わが国では妊娠前から追跡するコホート調査は殆どなく、生活習慣と妊孕性の関連も明らかでない。

そこで本研究では、妊娠前の女性の前向きコホート調査を実施し、プレコンセプション期の生活習慣と Time-to-Pregnancy との関連をアンケート調査から明らかにする。採血データ・健診データとアンケート結果を突合して実施する地方都市コホートと大規模な全国インターネットコホートを並行して実施し、日本人において食生活をはじめとする生活習慣が妊孕性に関連するか明らかにする。

本分担研究報告書では、今年度までに参加した地方都市コホート参加者 318 名とインターネットコホート参加者 3,796 名のベースラインおよび追跡調査結果について中間結果を報告する。

## B. 研究方法

### (1) 地方都市コホート

秋田市内にある 5 事業所の職場の一般定期健康診断で

- ① 健診当日に 20-39 歳の女性
- ② 既婚（事実婚）又は結婚予定がある
- ③ 妊活に関心がある
- ④ 調査協力時点で妊娠していない
- ⑤ 不妊治療を行ったことがない

を全て満たす女性を募集し、血液検体、尿検体の提供、ベースラインおよび追跡時のアンケートへの協力、健診情報の研究利用について全て同意した者 318 名を地方都

市コホートに登録した。

ベースライン調査では身体計測、血圧、血液検査データ（通常の健診用に測定した項目として貧血検査、肝機能検査、血糖検査、血中脂質検査）について秋田県総合保健事業団から提供を受けた。同時に甲状腺機能（TSH, FreeT4）、血清葉酸濃度について測定を行い、生活習慣（労働環境、飲酒、喫煙、加熱式たばこ、サプリメント摂取状況、魚介類摂取等）、既往歴、食物摂取頻度（簡易型自記式食事歴法質問票：brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ）のアンケートを実施した。

なお、追跡調査では 6 ヶ月ごと、妊活の状況、妊娠の有無、妊娠までかかった期間について調査を行っている。

### (2) インターネットコホート

インターネット調査会社クロス・マーケティングの登録モニターのうち

- ① 25-39 歳の女性
- ② 現在結婚している（事実婚含む）
- ③ 今年（2021）に妊娠したい
- ④ 調査協力時点で妊娠していない
- ⑤ 不妊治療を行ったことがない
- ⑥ 現在は避妊しているまたは妊活を始めて（避妊をやめて）6 か月以内
- ⑦ 半年後の調査に協力できる

を全て満たす 3796 名を 2021 年 2 月 26 日～3 月 1 日までに募集した。

生活習慣（労働環境、飲酒、喫煙、加熱式たばこ、サプリメント摂取状況、魚介類摂取等）、既往歴、食物摂取頻度に関してウェブ画面上でアンケートを実施した。年齢、性別、居住地域、教育歴、職業、結

婚・妊娠・出産歴、世帯収入、子供の人数・年齢についても背景要因として調査を行った。対象者に対しては研究目的を説明した協力依頼を行い、アンケートへの回答をもって同意とみなした。

6か月後追跡調査では妊活の状況、妊娠の有無、妊娠までかかった期間について質問紙調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は秋田大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て実施された

(地方都市コホート：受付番号 2516；2020年7月21日)(インターネットコホート：受付番号 2515；2020年7月21日)。

## C. 研究結果

### (1) 地方都市コホート

#### ①ベースライン

登録時点で約6割が1年以内の積極的な妊活を検討していた(表1)が、7割が避妊中であった。生活習慣や食生活は概ね先行研究や政府統計に一致していた。BDHQから算出した推定エネルギー摂取量(平均±標準偏差)は $1428\pm 402\text{kcal/day}$ と推定エネルギー必要量を大幅に下回っており食事性葉酸の推定摂取量も $231\pm 175\mu\text{g/day}$ と少なかった。葉酸サプリメントまたはマルチビタミン剤を内服していたのは33名

(10.4%)で、血清葉酸の中央値はサプリメント内服者で $14.7\text{ng/mL}$ に対し、内服していない者では $7.5\text{ng/mL}$ と有意差を認めた。

#### ②追跡状況

6か月後追跡調査への参加率は80%

(285/318)、現時点までの1年後追跡率も94%(90/96)と高かった。1年後まで追跡できている90名においては19名が登録後に妊娠(出産、流産、妊娠中)していたが40名(47%)は避妊を継続していた。

### (2) インターネットコホート

インターネットコホートには「2021年中に妊娠したい」と回答した25-39歳の既婚女性3,796名が2021年2月26日~3月1日の初回調査に参加した。参加者の平均年齢は31.5才であり、大学卒業以上が55%、世帯収入600万円以上が54%と社会経済的因子の高い参加者が多かった(表2)。2021年中の妊娠を希望する者を募集したが、調査時点で避妊しているものが62%で、喫煙者は5.8%と少ないがパートナーの喫煙率は31%であった。

2021年9月7日~10月1日の6か月後追跡調査には2118名(56%)が参加した。追跡できた2118名中、避妊を続けた530名(32.5%)を除く1588名について、487名(30.7%)が調査後に妊娠(流産・出産含む)していた。完全データについてTime-to-pregnancyをアウトカムとして、fecundability odds ratios (FORs)を算出すると、社会経済的要因等を調整後のadjusted FORは年齢0.95(95% confidence interval [CI]: 0.91-0.98)、妊娠歴あり1.46(95% CI: 1.14-1.88)、葉酸サプリメント内服あり1.35(95% CI: 1.07-1.72)、性交渉頻度(数か月に1回をreferenceとして)月数回2.24(95% CI: 1.59-3.15)、週数回3.65(95% CI: 2.45-5.43)、排卵日を意識した夫婦関係1.72(95% CI: 1.34-2.20)と有意な関連が認められた(表3)が、月経症状、喫煙、BMI、既

往と有意な関連は認められなかった。

#### D. 考察

地方都市とインターネット上の2つのコホート参加者を募集し、ベースライン調査および追跡調査を行った。地方都市コホートは妊活に関心のある者を職域で募集したが、1年後も避妊を続けているものが半数弱いたため、令和4年度も募集を継続しながら追跡調査を行っていく。

インターネットコホートについては2021年中の妊娠を希望する既婚女性のみが参加していたが、3割以上は性交渉頻度が数か月に1回以下でFORも有意に低かった。妊活への意欲など測定しきれていない交絡要因が結果に影響していると考えられるものの、日本人妊活女性の性交渉頻度が少なく、頻度が高いほど半年以内に自然妊娠したとする先行研究 (Konishi et al., 2020) とも一致する結果であった。月経痛については有意な関連は認めなかったものの症状が強いほどFORが低下する傾向にあり、一般女性への産婦人科受診の必要性を示唆する結果となるかもしれない。来年度は追跡調査を追加した上、欠測データ分析も含めて最終報告を行う。

#### E. 結論

プレコンセプション期女性の生活習慣とTime-to-Pregnancyとの関連を明らかにするため地方都市とインターネット上において2つの前向きコホート研究を開始した。ベースライン調査の結果は概ねこれまでの国民代表値と類似する結果であった。インターネットコホートでは2021年中の妊娠を希望する既婚女性のみが参加していたが、3割以

上は性交渉頻度が数か月に1回以下で、FORも有意に低かった。来年度は追跡調査を追加し、詳細な解析を行ったうえで最終報告を行う。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 地方都市コホート参加者のベースライン調査（中間データ抜粋, n = 318）

	Mean(SD), median (IQR) or N (%)
<b>Sociodemographic information</b>	
Age	29.9 (4.7)
Having a child	122 (38.4)
University education	186 (58.9)
Annual household income	
Low: <2 million JPY	19 (6.0)
Middle: 2-5 million JPY	162 (50.9)
High: >=6 million JPY	104 (32.7)
Unknown	33 (10.4)
<b>Working status</b>	
Employment	
Full-time	258 (81.1)
Part-time	57 (17.9)
Night-shift	
Yes	106 (33.3)
No	209 (65.7)
Job demand [3-12]	9 (7-10)
Job control [3-12]	8 (7-9)
Support from supervisor [3-12]	8 (6-9)
Support from coworkers [3-12]	9 (7-11)
<b>Lifestyles</b>	
Drinker	87 (27.4)
Curent smoker	25 (7.9)
Food frequency questionnaire	
Fast food (once a week or more)	57 (17.9)
Instant noodle (once a week or more)	52 (16.4)
Heat-and-serve-meal (once a week or more)	178 (56.0)
<b>BDHQ</b>	
Energy intake (kcal/day)	1428.0 (401.7)
Protain intake (g/day)	53.3 (18.2)
Carbohydrate intake (g/day)	185.0 (63.0)
Fat intake (g/day)	46.1 (15.8)
Fe (mg/day)	5.8 (2.3)
Zn (mg/day)	6.4 (2.1)
Vitamin D (μg/day)	8.0 (5.7)
Folate (μg/day)	230.8 (116.9)
PUFA (g/day)	10.8 (3.9)
<b>Health checkup</b>	
BMI	21.3 (3.5)
Hb (g/dL)	12.9 (1.1)

Hb <12.0	46 (14.5)
Ferritin (ng/mL)	32.6 (34.3)
Serum folic acid (ng/mL)	7.85 (6.1-11.5)
Serum folic acid <7.0	117 (36.8)
<b>Menstruation</b>	
Age at menarche	12.1 (1.5)
Irregular cycles	65.0 (20.4)
Strong or moderate pain	210 (66.0)
<b>Reproductive life plan</b>	
Planning to have a child in the next year	184 (57.9)
Currently using contraception	220 (69.2)
<b>Partner</b>	
Partner's age	31.7 (5.5)
Partner's current smoking	89 (28.0)

---

表2 インターネットコホート参加者のベースライン調査(n=3,796)

属性	平均±標準偏差 または人数 (%)	
年齢	31.5±3.5	
学歴		
中学校	65	(1.7)
高等学校	620	(16.3)
専門学校	584	(15.4)
短大・高専	447	(11.8)
大学	1955	(51.5)
大学院	125	(3.3)
世帯収入		
200万円未満	69	(1.8)
200～399万円	436	(11.5)
400～599万円	1243	(32.7)
600～799万円	1028	(27.1)
800万円以上	1020	(26.9)
妊活の状況		
まだ避妊している	2344	(61.7)
避妊をやめて3か月未満	1025	(27.0)
避妊をやめて3～6ヶ月未満	427	(11.2)
たばこ		
吸っている	221	(5.8)
やめた	406	(10.7)
吸わない	3169	(83.5)
パートナーの喫煙		
吸わない	2628	(69.2)
吸う	1168	(30.8)
受動喫煙の可能性		
ないと思う	2833	(74.6)
あると思う	963	(25.4)
妊娠歴		
ある	2397	(63.1)
ない	1399	(36.9)
月経痛		
強い	666	(17.5)
中程度	1876	(49.4)
弱い	951	(25.1)
ない	303	(8.0)
夫婦関係頻度		
数か月に1回以下	1304	(34.4)
月に1回～数回	1933	(50.9)
週に数回以上	579	(14.8)

表3 インターネットコホート妊活中の追跡調査参加者 (n=1588) の Time-to-pregnancy と関連する要因

	Adjusted fecundability odds ratios	P	[95%CI]
年齢	0.95	0.01	0.91 — 0.98
妊娠歴あり	1.46	<0.001	1.14 — 1.88
月経痛 (なし)	ref		
弱	0.84	0.43	0.55 — 1.29
中	0.81	0.31	0.54 — 1.21
強	0.79	0.32	0.49 — 1.26
葉酸サプリ内服	1.35	<0.001	1.07 — 1.72
頻度 (数か月に1回)	ref		
月数回	2.24	<0.001	1.59 — 3.15
週数回	3.65	<0.001	2.45 — 5.43
排卵日意識する	1.72	<0.001	1.34 — 2.20

※ 夫の年齢、学歴、世帯年収、喫煙、BMI、既往有無で調整