

「できれば禁酒したほうがよい」と指導していた。「できれば禁酒したほうがよい」という指導では、飲酒を許容する余地を残すものであり、国の目標にしたがって、妊娠中の飲酒率を0%にするためには「絶対禁酒」と指導することが必要なのではないかと考える。

しかし、現状では、「絶対禁酒」と指導している者の割合は25.8%にとどまった。自由記載の内容から、「絶対禁酒」以外の指導をしている場合でも、胎児への健康影響については認識している様子がうかがわれた(図2, 3)。胎児への悪影響は危惧されるが、現場では「絶対禁酒」とまで言い切った指導ができない現状が浮き彫りになった。なぜ胎児への悪影響を認識しながら、「絶対禁酒」といった指導ができないのか、その理由について考察していきたい。

「絶対禁酒」以外の指導をしている理由として、最も多くあげられたのは、「絶対禁酒はストレスになる」というものであった。絶対禁酒が妊婦にとってどの程度のストレスになるかは、その妊婦の妊娠前の飲酒習慣によって異なると考えられる。国民栄養調査データを用いた筆者らの分析によると⁹⁾、週3日以上、1回に清酒で1合以上飲酒する習慣的な飲酒者の割合は、非妊娠・授乳女性の9.8%にすぎなかった。禁酒が困難な少数の習慣飲酒者については、個別に対応することが必要であると考えられるが、基本的なスタンスとしては、絶対禁酒を原則とした指導が可能ではないかと思われた。

妊娠中は、非妊娠時よりもストレスがたまりやすい状態にあるため、少量もしくは適量の飲酒はストレス対処行動として認めるという考えも示されていた。「できれば禁酒したほうがよい」「控えめに飲む」「適量ならよい」と指導する理由として、少量もしくは適量の飲酒はストレス解消やリラックスになるという、アルコールの効果を期待する声があがっていた。しかし、飲酒によるストレス解消は、消極的・悪循環的ストレス対処行動に分類されるものであり、ストレス軽減に効果がないばかりでなく、かえってストレスが強まり、心身の不健康へとつながる悪循環過程をつくりやすくなることも考えられる¹⁰⁾。

健康日本21の「休養・こころの健康づくり」分野のなかでも、ストレスの解消や発散のために喫煙、飲酒、過食といった不健康な生活習慣に走るのではなく、ストレスに対する個人の能力を高めることを、自己管理目標の1つと位置づけて取り組むことが重要であると記されている¹¹⁾。「人に気持ちを話し、わかってもらう」「気分転換のため、軽い運動をする」など、積極的・効果的対処行動がとれるように、ストレス・マネジメントの指導・支援をしていくことも、専門家の役目であると考え

られる。

アンケートでは、「絶対禁酒」といえない理由として、絶対禁酒といえる知識やデータ(根拠)の不足と、「強制はできない」「絶対を強要しないほうが受け入れてもらいやすい」という指導上の問題の2つがあげられていた。前者の場合、妊娠中の安全な飲酒量や飲酒時期が確立されておらず、具体的に説明できる情報が乏しいため、あいまいな指導で終わることもやむをえないと考えられる。後者の場合は、実際に妊婦を前にして、指導する担当者の考えや指導テクニックによるものだと考えられる。

アメリカにおける指導の実態をみると、プライマリ・ケア提供者のための飲酒指導マニュアル³⁾には、妊婦や妊娠を考えている女性に対しては、禁酒するよう指導すべきであると書かれており、その際に使用する表現の例として、「健康な赤ちゃんを産むためには完全に禁酒する必要があります」「出生障害のリスクを減らすためには完全に禁酒する必要があります」など、完全禁酒を求める言葉が使われていた。このように、飲酒によってもたらされる問題を話したうえで、第2段階として、「自分の飲酒習慣についてどう思いますか?」「飲酒があなたの人生に何か問題を起こすと思いますか?」「飲酒量を減らしたいと思いますか?」といった言葉で禁酒プロセスに引き込んでいく。第3段階は、『Personal Steps to a Healthy Choice: A Woman's Guide』というガイドブックを渡し、飲酒量を減らし、禁酒につなげる方法についての情報提供を行う。第4段階は、飲酒量を減らす、もしくは禁酒する期日を設定し、文書に記録して進捗状況を追っていくというものである。必要な場合には、アルコール問題の専門機関に照会する。このように、最初に完全禁酒という指導の姿勢を明確に示すが、その後のプロセスは一步一步段階を踏んでフォローしていくというものである。

市町村保健センターにおける母親学級などは集団指導の場であるが、面接や生活習慣に関するアンケートなどによってスクリーニングされたハイリスクな飲酒習慣をもつ妊婦に対しては、個別に飲酒指導を行うことや、こうした対応が可能な関係団体や医療機関を紹介することも必要になってくるであろう。

また、「行事や仕事上の付き合いなど飲酒が必要な場合もある」ことを考慮して、少量なら容認する意見もあった。妊娠しても仕事をつづける女性が増えている現状を考えると¹²⁾、職場や周囲の人々は妊娠中の女性に対して、気軽に飲酒をすすめないように啓蒙することも重要になってくる。妊婦本人に対しては、ウーロン茶でカムフラージュするなど、職業上の飲酒をうまく避ける方法を一緒に考えてみるなどの支援も必要であろう¹³⁾。

絶対禁酒を強調すると、すでに飲酒してしまった妊婦

が不安になるという点を心配する声もあった。妊娠可能年齢をむかえた女性には、早い段階で妊娠中の飲酒の害について認知させておく必要がある。妊娠中の飲酒の害についての知識があれば、妊娠を考えた時点で禁酒しておくことも可能になり、妊娠に気づかずに飲んでしまったという事態は避けられるであろう。中学・高校の授業や健康教育のなかで、アルコールについて教育することも効果的な方法であると考えられた。

近年、厚生労働省やNPOが主催するシンポジウムで、妊娠中の飲酒の害が取り上げられるなど、世間の関心が高まりつつある。これを受けて、リーフレットの作成や母親学級でFASに関する話をするなど、妊婦に対する飲酒指導が重要視され、すすめられつつある。このような動きのなかで求められるのは、プライマリ・ケアの場で活用できるような科学的根拠の蓄積であると思われる。

要 約

全国の市町村保健センターの栄養指導担当者を対象に、妊婦に対する飲酒指導に関する自記式アンケート調査を実施した。指導担当者の64%が「できれば禁酒したほうがよい」と指導しており、その理由として、「絶対禁酒はストレスになる」「絶対禁酒といえる根拠(資料)がない」「付き合いやたしなむ程度ならよい」等があげられていた。また、飲酒指導にあたっては具体的な量や時期などを示せることが望まれていた。妊娠中の飲酒に関する正確な情報が不足しているため、妊婦や指導担当者が混乱している様子がうかがわれた。科学的根拠に基づいた飲酒指導ができるよう、最新の知見をまとめて指導に活用していく必要があると考えられた。

謝 辞

本研究に従事する機会を与えてくださいました小林秀資前国立保健医療科学院長、貴重な海外の資料を提供してくださいました特定非営利活動法人ASK(アルコール薬物問題全国市民協会)の皆様、そしてアンケート調査にご協力いただきました皆様に、心より感謝申し上げます。本研究は、平成15年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)「思春期における暴力行為の原因究明と対策に関する研究」(主任研究者:林謙治)の分担研究として実施されました。

文 献

1) Abel, E.L.: An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect,

Neurotoxicol. Teratol., 17, 437-443 (1995)

2) U.S. Department of Health and Human Services: *Healthy People 2010*. 2nd ed. With Understanding and Improving Health. 2 vols., Focus Area 16 (2000) U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.

3) National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism and Office of Research on Minority Health, National Institutes of Health: *Identification and care of fetal alcohol-exposed children: a guide for primary-care providers*, NIH Publication No. 99-4368

4) 今成知美: 妊娠中の飲酒の危険性をどう伝えればいいのか, FAS国際シンポジウム報告集, pp.61-65 (2004) 特定非営利活動法人ASK(アルコール薬物問題全国市民協会), 東京

5) 樋口 進: わが国における女性の飲酒とFASの現状, FAS国際シンポジウム報告集, pp.34-38 (2004) 特定非営利活動法人ASK(アルコール薬物問題全国市民協会), 東京

6) O'Malley, K.D. and Nanson, J.: Clinical implication of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, *Can. J. Psychiatry*, 47, 349-354 (2002)

7) 健やか親子21検討会: 健やか親子21検討会報告書—母子保健の2010年までの国民運動計画—, p.33 (2000)

8) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課監修: 平成12年乳幼児身体発育調査報告書(2002) 母子保健事業団, 東京

9) 須藤紀子, 佐藤加代子: 妊娠中の飲酒に関する研究, 平成15年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)「思春期における暴力行為の原因究明と対策に関する研究」(主任研究者: 林謙治) 分担研究報告書, pp.10-12 (2004)

10) 宗像恒次: ストレス解消学, pp.206-208 (1995) 小学館, 東京

11) 財団法人健康・体力づくり事業財団: 健康日本21(21世紀における国民健康づくり運動について) 健康日本21企画検討会・健康日本21計画策定検討会報告書, p.106 (2000)

12) 厚生省児童家庭局母子保健課監修: 母子保健マニュアル, p.29 (1996) 母子保健事業団, 東京

13) 廣瀬雅哉, 野田洋一: 飲酒習慣の妊産婦への指導, *バリネイタルケア*, 19, 1378-1382 (2000) (受付: 平成16年8月26日, 受理: 平成17年2月12日)

胎児期のアルコール曝露の影響に関する 前向きコホート研究の動向と少量飲酒が 子どもの身体発育に及ぼす影響についての系統的レビュー

須藤 紀子, 佐藤 加代子

国立保健医療科学院生涯保健部

Review of Prospective Cohort Studies on the Effect of Prenatal Alcohol Exposure and
on the Effect of Light Drinking on Children's Somatic Growth

Noriko Sudo and Kayoko Sato

Department of Health Promotion and Research, National Institute of Public Health

A systematic review of prospective cohort studies published in 1968–2004 was conducted to provide information on the effect of prenatal alcohol exposure. Since the risk of light drinking is controversial, we also reviewed selected studies that assessed the effect of consuming less than 14g of absolute alcohol per day. Literature searches of the Medline and Igakuchuoasshi database yielded 652 citations in total. By scanning the titles and reading the abstracts, we were able to exclude 565 papers on animal studies, studies assessing alcohol consumption by recall, case-control studies, case reports, meta-analyses and proceedings, studies not quantitatively assessing alcohol consumption, studies on binge drinking, and narrative reviews and proceedings. The remaining 87 papers were read in full, and a further 30 were excluded based on the foregoing exclusion criteria. In total, 57 cohort studies were reviewed. The reported effects of prenatal alcohol exposure varied, with growth retardation, congenital anomalies, morphological brain abnormalities, sleep disturbance, neurological dysfunction, cognitive dysfunction, low IQ, learning difficulties, attention deficit, and behavioral problems being reported. The effects of light drinking on children's somatic growth were inconsistent. Meta-analyses for each effect need to be conducted to establish evidence-based guidelines for drinking during pregnancy. The present indications are that light drinking during pregnancy should be avoided due to lack of evidence that it is safe.

Jpn. J. Nutr. Diet., 63 (5) 291～299 (2005)

Key words : alcohol in pregnancy, prenatal alcohol exposure, cohort studies, systematic review

緒 言

胎児性アルコールスペクトラム障害 (Fetal Alcohol Spectrum Disorders ; FASD) とは, 胎児性アルコール症候群 (Fetal Alcohol Syndrome ; FAS), 胎児性アルコール作用 (Fetal Alcohol Effects ; FAE), アルコール関連神経発達障害 (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder; ARND), アルコール関連出生障害 (Alcohol-Related Birth Defects ; ARBD) など, 妊娠中の母親の飲酒が唯一の原因となって生じるさまざまな影響を包括的に述べた術語であり, アメリカでは出生100対1の割合で発生していると見積もられている¹⁾。アメリカ保健省 (Department of Health and Human Services) の公衆衛生サービス提供機関の1つである, 薬物乱用・精神

保健サービス局 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration ; SAMHSA) が行っているプロジェクトの1つとして, 2001年に立ち上げられたFASD専門家向けセンター (FASD Center for Excellence) のホームページのトップには, 「妊娠しているなら飲まないで。飲むなら妊娠しないで。(If you're pregnant, don't drink. If you drink, don't get pregnant.)」という強いメッセージが掲載されている²⁾。わが国においても, 近年, 厚生労働省やNPOが主催するシンポジウム³⁾で妊娠中の飲酒の害が取り上げられるなど, 世間の関心が高まりつつある。これを受けて, リーフレットの作成や母親学級でFASに関する話をするなど, 妊婦に対する飲酒指導が重要視され, すすめられつつある。

キーワード : 妊娠中の飲酒, 胎児期のアルコール曝露, コホート研究, 系統的レビュー

(連絡先: 須藤紀子 〒351-0197 和光市南2-3-6 国立保健医療科学院生涯保健部 電話 048-458-6195 FAX 048-469-3716
E-mail norikosu@niph.go.jp)

我々が行った「市町村保健センターにおける妊婦に対する飲酒指導の実態調査」⁴⁾によると、「できれば禁酒したほうがよい」と指導している理由として、「胎児への悪影響を考慮して」という回答が最も多かったが、「FASの原因になる」など具体的な健康影響をあげる者は少なかった。このことから、妊娠中の飲酒が、生まれてくる子どもに悪影響を及ぼすことは漠然と認識されているが、具体的にどのような障害が生じるのかについてはあまり知られていない現状がうかがわれた。そこで、本研究では、これまでに前向きコホート研究において観察された妊娠中の飲酒が子どもに及ぼす影響にはどのようなものがあるかについて、整理することにした。

また、「控えめに飲む」と指導している理由として、「少量の飲酒ならば胎児への影響は低いと考えるので」「少量であればタバコほどの害はないと思うから」「適量であれば問題なしと学んだ」等の少量の飲酒であれば容認する回答が得られた。どのくらいの量を少量飲酒とみなすかについては人によって認識が異なると思われるが、妊娠中の飲酒と子どもへの影響を調べた欧米の研究をみると、0.5米液量オンス（純アルコール14g）を中程度の飲酒、それ以下を少量飲酒とみなしているものが多い^{5, 6)}。科学的根拠に基づいた飲酒指導を行っていくためには、少量飲酒の影響についても検証しておく必要がある。

そこで本研究では、妊娠中の飲酒による子どもへの悪影響が初めて報告された1968年から2004年現在に至るまでに発表された前向きコホート研究の結果を系統的に収集し、①胎児期のアルコール曝露の結果として、どのような障害が報告されているのかを整理し、②飲酒量のレベルを純アルコール14g以下の少量飲酒に限定した場合でも、その障害が認められるかどうかを明らかにすることを目的とした。

方 法

1. 文献検索

(1) 医学中央雑誌による検索

医中誌 Webバージョン3アドバンスドモードを使用した。検索語は「胎児期のアルコール曝露」、論文の属性は「抄録あり」、論文の種類は「原著」及び「会議録除く」、掲載誌発行年は「1982年以前」～「2003年（最新年）」と検索対象を限定した。その結果、検索された論文は0件であった。次に検索語を「胎児性アルコール症候群」に変えて検索したところ、7件の論文が検索された。

(2) PubMedによる検索

PubMedによる文献検索に用いた条件設定は、キーワードが「prenatal AND alcohol AND exposure」、抄録

のある論文に限定し、研究対象はヒト、出版年月日（Publication Date）は1968年1月から2004年1月まで、言語は英語とした。検索の結果、643件の論文が示された。

次に同じ条件で言語を日本語にして検索した結果、2件の論文が示された。

2. 論文の選別

(1) 第1段階

検索された英文論文643編、和文論文9編の合計652編の論文のタイトルをみて、FASの診断や治療に関する論文や、妊婦の飲酒実態や妊娠中の飲酒に関する質問票の開発についての論文、アルコール以外の薬物への曝露影響に関する論文など、明らかに目的と異なる論文363編を除外した。

(2) 第2段階

第2段階として、残りの289編の論文の抄録を読んで必要な論文を選定した。そのときの選定基準は、①ヒトを対象としていること、②妊娠中の飲酒に関する情報が妊娠中（もしくは出産直後）に前向き（prospective）に収集されていること、③コホート研究であること、④妊娠中の飲酒量がアルコールの絶対量（g/日）で把握されていること、⑤一度に大量飲酒するbinge drinkingではなく、習慣的な飲酒の影響をみていること、⑥論文の種類は総説や会議録ではなく、原著論文であることの6つであった。

①は、本研究はヒトにおける妊娠中の飲酒の影響を調べることを目的としており、動物実験から得られた知見をそのままヒトに当てはめることはできないため、ヒトを対象とした研究のみを扱った。②については、妊娠中の飲酒量や飲酒時期を、過去の思い出しによって把握する場合に生じる思い出しバイアス（recall bias）を排除するためである⁷⁾。③は研究の種類に関するものであるが、症例対照研究は、過去にさかのぼって情報を収集するという後ろ向きのデザインであるため、予測因子を測定するときに、症例群をより念入りに調べてしまうなどの測定バイアス（measurement bias）が入り込みやすくなる⁸⁾。今回の研究では、妊娠中の飲酒が予測因子であるため、妊娠中の医療記録などの過去の測定情報を利用した場合には測定バイアスを減らすことができるが、医療記録から、コホート研究において目的意識をもって測定するような詳細かつ定量的な飲酒情報を得ることは困難である⁹⁾。また、症例群と対照群は異なる母集団であるため、過去の測定情報の収集方法が異なり、比較が困難な場合も考えられる。そこで、今回の系統的レビューでは、コホート研究のみを扱うこととした。このほか、対照群が存在せず、2～6例の少数の症例を報告している症例報告、及び複数の研究結果を統合したメタアナリシスも本レビューからは除外した。

飲酒量の把握の仕方は研究によってさまざまであるが、研究方法の異なる複数の研究を比較するために、飲酒量はすべて純アルコールの絶対量 (g) に換算した。よって、④妊娠中の飲酒量が純アルコールの絶対量 (g/日) で把握できない論文は除外した。また本研究は1日当たりのアルコール摂取量 (g/日) に換算した習慣的な飲酒の影響をみているため、⑤一度に大量飲酒する binge drinking を扱った論文は除外した。⑥は論文の種類であるが、研究方法が明記されていない総説や学会発表段階の研究結果である会議録は除外し、ピアレビューを受けて学術誌に掲載されることで一定水準の質が保証された原著論文のみを選んだ。

その結果、①ヒトを対象としていない研究10編、②妊娠中の飲酒量を過去の思い出しにより把握している論文8編、③症例対照研究41編、症例報告13編、メタアナリシス2編、④妊娠中の飲酒量が純アルコールの絶対値 (g/日) で把握できない論文44編、⑤妊娠中の binge drinking (一度に大量飲酒すること) を扱った論文2編、⑥総説79編、会議録3編の計202編を除外した。

(3) 第3段階

残った87編の全文を読み、妊娠中の飲酒について、出産後に思い出し法により把握している論文6編、症例対照研究2編、妊娠中の飲酒量の絶対値 (g/日) が把握できない論文19編、総説3編を除外した。最終的に57編の論文をレビューした。

3. エビデンス・テーブルの作成

レビューに用いた論文はすべて欧米の論文であったため、飲酒量の表記に液量オンス (fl oz) や drink (s) が使用されていた。液量オンスは重さの単位ではなく、体積の単位であり、これを重量 (g) に換算する際には、1米液量オンス = 29.6g としている文献¹⁰⁾ と1米液量オンス = 28g とするもの¹¹⁾ の2通りの換算方法が見受けられたが、本レビューでは後者の換算式で統一した。

drink (s) とは、各アルコール飲料について、区切りのよい量を1ドリンクと数える。例えば、ワインならグラス1杯 (150ml)、ビールなら小瓶1本 (360ml)、標準強度80度 (80-proof) の蒸留酒なら30mlが1ドリンクと数えられる¹²⁾。アルコール度数が異なっても、1ドリンク当たりの純アルコールの量が同じような値になるように、アルコールの種類によって1ドリンクの量は異なっている。これも文献中で用いられている換算方法にしたがい¹³⁾、アルコール1ドリンク = 純アルコール0.5米液量オンス = 純アルコール14gとして、重量に換算した。

本レビューでは欧米の論文のみを扱っているが、妊娠の週数の数え方は日米で異なる。エビデンス・テーブル中の妊娠初期とは first trimester (0~14週)、中期は second trimester (15~28週)、後期は third trimester

(29~40週) を意味する。

また、統計学的検定の有意水準は5%とした。

結 果

1. 胎児期のアルコール曝露の影響に関する前向きコホート研究の結果指標

57編の論文のうち、成長遅滞に関するものが20編^{13~32)}、先天奇形に関するものが7編^{18, 20, 21, 27, 28, 33, 34)}、脳の形成異常に関するものが2編^{35, 36)}、睡眠障害に関するものが1編³⁷⁾、神経学的機能障害に関するものが6編^{38~43)}、認知力低下に関するものが11編^{6, 10, 44~52)}、IQ・学習能力の低下に関するものが7編^{11, 18, 51, 53~56)}、言語発達遅滞に関するものが5編^{20, 46, 57~59)}、注意欠陥に関するものが4編^{5, 57, 60, 61)}、問題行動に関するものが5編^{18, 62~65)}あった。1つの論文で複数の指標を評価しているものがあるため、これらの合計はレビューした論文数を上回る。成長遅滞に関する20編の論文のうち、出生時の成長指標を評価しているものは12編^{14~25)}あった。

次に少量飲酒の影響をみるために、論文数が最も多かった成長遅滞に関する20編の論文のうち14g/日以下の飲酒量の影響がわかるものを取りあげ、表1にまとめた。このとき、飲酒量が平均値で示されており、平均値が14g/日以下であっても、飲酒量の範囲の上限が14g/日を超えているものは除外した。

2. 純アルコール14g/日以下の少量飲酒が子どもの身体発育に及ぼす影響

妊娠中の14g/日以下の飲酒と、子どもの身体発育との関連をみた論文は、8編あった (表1)。これらの報告は3つの研究グループによるものであった。Jacobsonらは、1986~89年に都市部の大きな産科病院で、出産前健診を受けた母親から生まれたアフリカ系アメリカ人の子ども417名のコホートを追跡し、出生時¹⁵⁾と6.5カ月、13カ月²⁶⁾の身長、体重、頭囲を計測し、妊娠中の飲酒量との関連を調べた。子どもを母親の飲酒量によって6群に分け、これらの成長指標を群間比較することによって、量-反応関係をみている。出生時と6.5カ月の身長と体重は56g/日以上飲酒群で有意に小さかったが、14g/日以下の少量飲酒では、有意な影響はみられなかった。

O'Callaghanらの研究²⁵⁾は、1981~84年の間にオーストラリア・ブリスベンの産科病院で、出産前健診を受診した母親のコホート研究である。妊娠中の飲酒に関する情報は、最初の受診時 (平均週数19.8 ± 6.0) に妊娠してから飲酒量をたずね (= 妊娠中期までの飲酒量)、妊娠後期の飲酒量については出産直後にたずねている。成長指標は出生時と5歳時の頭囲と体重であり、下位3%タイルと3~10%タイルの子どもの割合と飲酒量

表1 妊娠中の純アルコール14g/日以下の少量飲酒が子どもの身体発育に及ぼす影響をみたコホート研究

著者 (発行年)	妊娠中の 飲酒時期と 母親の年齢*	飲酒量 (AA) (アルコールg/日)	評価時の 子どもの年齢	統計解析	結果
Jacobson, <i>et al.</i> (1994) ¹⁵⁾	中～後期 26.2 ± 5.9歳 (14.1-43.9)	0 ≤ AA < 0.9 0.9 ≤ AA < 7 7 ≤ AA < 14 14 ≤ AA < 28 28 ≤ AA < 56 56 ≤	出生時 (n = 417)	他の曝露 (タバコ, 鎮静剤, コカイン, マリファナ) と調整変数 (母の年齢, 教育年数, 婚姻状態, 福祉状態, 出産経歴) を共変量とした共分散分析	56g/日以上飲酒した母親の子どもは, 飲酒量が0.9g/日未満の母親の子どもに比べ, 出生時身長は4cm小さく, 出生時体重は509g小さかった。56g/日より少ない飲酒量では影響なし。
Jacobson, <i>et al.</i> (1994) ²⁶⁾	中～後期 26.2 ± 5.9歳 (14.1-43.9)	0 ≤ AA < 0.9 0.9 ≤ AA < 7 7 ≤ AA < 14 14 ≤ AA < 28 28 ≤ AA < 56 56 ≤	6.5カ月 13カ月 (n = 412)	出生時身長・体重, 妊娠中の喫煙, 睡眠薬, コカインの使用, 母の年齢, 妊娠中の体重, 身長, 出産経歴, 出産前健康診断の受診回数, 子どもの性を共変量とした共分散分析	56g/日以上の飲酒で6.5カ月時の身長・体重に影響がみられた。56g/日未満では影響なし。出生時からの身長と体重の増加は56g/日以上で16.8cm, 3.0kg, 56g/日未満で18.0cm, 4.8kg。28g/日以上飲酒をしていた30歳以上の母親の子どもは13カ月時の身長が飲酒していない母親の子どもよりも平均5.1cm小さかった。
O'Callaghan, <i>et al.</i> (2003) ²⁵⁾	初～中期 後期 13-19歳 16.6% 20-34歳 78.8% 35歳以上 4.6%	0 0 < AA < 7 7 ≤ AA < 14 14 ≤	出生時 (n = 6,433) 5歳 (n = 1,331)	2×4分割表 (ピアソンのχ ²): 体重・頭囲 (3%タイル未満, 3-10%タイル) × 飲酒量 (4カ テゴリ)	14g/日までの飲酒であれば, いずれの時期の飲酒も出生時の体重や頭囲に影響がなく, 5歳になっても影響が現れなかった。
Cornelius, <i>et al.</i> (2002) ²⁹⁾	初期 中期 後期 16歳	各時期の飲酒量が 0から14g/日に なったときの成長 指標の減少量 (回 帰係数) を推定	6歳 (n = 345)	成長指標を目的変数としたステ ップワイズ線型回帰分析。両親 の身長などの共変量のほか, 胎 児期及び現在のタバコ及びマリ ファナへの曝露を調整	初期の飲酒は有意な関連なし。 身長は中期 (-2.8cm) と後期 (- 6.4cm), 皮脂厚は後期 (-4mm) の 飲酒と有意な負の関連がみられた。
Day, <i>et al.</i> (1990) ²⁷⁾	初期 中期 後期 23歳 (18-42)	各時期の飲酒量 が0から14g/ 日になったとき の成長指標の減 少量 (回帰係数) を推定	8カ月 (n = 461)	成長指標を目的変数とした回帰 分析。共変量を調整 (現在の環 境に関するもの: 家族構成, 世 帯収入。母に関するもの: 年齢, 学歴, 人種, 身長, 飲酒, うつ, 自尊感情。子どもに関するも の: 出生時体重, 在胎年齢, 性。 胎児期の曝露に関するもの: タ バコ, マリファナ, アルコール)	体重: 中期の飲酒で -267g (p = 0.004), 後期の飲酒で -350g (p = 0.009) 小さかった。 身長: 中期の飲酒で -5mm (p = 0.04), 後期の飲酒で -10mm (p = 0.006) 小さかった。 頭囲: 後期の飲酒で -5mm (p = 0.005) 小さかった。
Day, <i>et al.</i> (1994) ²⁸⁾ (1999) ³¹⁾	初期 中期 後期 23歳 (18-42)	各時期の飲酒量 が0から14g/ 日になったとき の成長指標の減 少量 (回帰係数) を推定	6歳 (n = 668) 10歳 (n = 610)	成長指標を目的変数とした回帰 分析。共変量を調整 (現在の環 境に関するもの: HOME尺度 ¹⁾ など。現在の母に関するもの: 身長など。子どもに関するも の: 年齢, 性, 人種, 栄養状態, 前年度の入院回数)	6歳: 初期の飲酒では, 体重 (-980g) と身長 (-0.74cm) が, 中期の飲酒で は頭囲 (-4mm) が, 後期の飲酒では 頭囲 (-5mm) が有意に小さかった。 10歳: 初期の飲酒では, 身長, 体重, 頭囲が, 中期では身長と体重が, 後期 では身長, 体重, 頭囲, 皮脂厚が有意 に小さかった。
Day, <i>et al.</i> (2002) ³²⁾	初期 中期 後期 23歳 (18-42)	0 0 < AA ≤ 2.8 2.8 < AA ≤ 12.5 12.5 <	14歳 (n = 565)	共分散分析。共変量は以下のとお り。現在の環境に関するもの: 兄 弟数, 世帯収入。母に関するも の: 学歴, 身長, 社会的支援, 現 在の喫煙, 妊娠中の喫煙。子ども に関するもの: 年齢, 性, 人種, 入院回数, 思春期の状況	初期の飲酒は身長, 体重, 頭囲の, 中期の飲酒は体重及び皮脂厚の有意 な負の予測変数。両者の間には量- 反応関係がみられた。

*母親の年齢: 平均値 ± 標準偏差 (範囲)

¹⁾ HOME尺度: Home Observation for Measurement of the Environmentという調査票の略称であり, 幼児の知的発育を支える家庭生活の側面を測るもの。一般的に裕福な家庭では, 親の知識, おもちゃ, 本などが充実しており, HOME尺度の値は高くなる傾向がみられる。HOME尺度は広く使われており, 知的発育だけでなく, 身体発育の指標とも有意な相関を示すため, 共変量として用いられている。

表2 妊娠中の純アルコール14g/日以下の少量飲酒が子どもの身体発育に及ぼす影響のまとめ

影響あり (成長遅滞)	影響なし
◆ Cornelius, <i>et al.</i> (2002) ²⁹⁾	● Jacobson, <i>et al.</i> (1994) ¹⁵⁾
◆ Day, <i>et al.</i> (1990) ²⁷⁾	● Jacobson, <i>et al.</i> (1994) ²⁶⁾
◆ Day, <i>et al.</i> (1994) ²⁸⁾	
◆ Day, <i>et al.</i> (1999) ³¹⁾	● O'Callaghan, <i>et al.</i> (2003) ²⁵⁾
◆ Day, <i>et al.</i> (2002) ³²⁾	

注) 四角内は同一研究プロジェクトからの報告

(4カテゴリ。表1参照)との関連を2×4分割表で検定した。その結果、中期までの飲酒量と出生時及び5歳時の頭囲と体重の間に有意な関連はみられなかった。後期に14g/日以上以上の飲酒をした群で、出生時の頭囲が下位3%タイルに属する子どもの割合が高くなったが、zスコアの平均値に差はみられなかった。また、後期の飲酒と5歳時の頭囲の間に有意な関連がみられたが、下位3%タイルに属する子どもの割合は、0g/日(3.5%)と14g/日以上(3.2%)で同等であり、飲酒量との間に一貫した傾向はみられなかった。以上のことから、14g/日までの少量飲酒であれば出生時の体重や頭囲に影響がなく、5歳になっても影響が現れないと報告している。

残りの5つの論文はいずれもMaternal Health Practices and Child Development (MHPCD) プロジェクトというコホート研究である。Corneliusらの研究²⁹⁾は、MHPCDプロジェクトの4つのコホートの1つである10代の妊婦を対象としている。1990～94年の間にアメリカ・ピッツバーグ州の病院で出産前健診を受け、出産した母親の子どもを6年間追跡した。妊娠中の母親の平均年齢は16歳で、アフリカ系アメリカ人が67%を占め、対象集団の社会経済的地位 (SES) は低い。回帰分析の結果、6歳時の身長は妊娠中期と後期の飲酒、皮下脂肪厚は後期の飲酒と有意な負の関連がみられた。

Dayらの研究は、MHPCDプロジェクトのなかの成人女性650名のコホート研究である。対象者のSESはCorneliusらの研究²⁹⁾と同様に低い。8カ月²⁷⁾、6歳²⁸⁾、10歳³¹⁾、14歳³²⁾と長期間追跡しており、胎児期のアルコール曝露の影響が思春期まで続くことを明らかにした。

表2には、妊娠中の純アルコール14g/日以下の少量飲酒が、子どもの身体発育に及ぼす影響をまとめた。

考 察

系統的レビューから、妊娠中の母親の飲酒の影響は、成長遅滞、先天奇形、脳の形成異常、睡眠障害、神経学的機能障害、認知力低下、IQ・学習能力の低下、言語

発達遅滞、注意欠陥、問題行動と多岐にわたり、さらに子どもが思春期を迎えるまで、長期間にわたり影響することが分かった。妊娠中の安全な飲酒量や飲酒時期を知ることが、妊婦本人や保健医療従事者にとっての関心事であるが、これを明らかにすることは困難であり、許容量や安全な時期はまだ分かっていない。胎児期のアルコール曝露による障害は多岐にわたるため、影響の飲酒量や時期も、障害の種類によって異なることが予想される。また、形態異常だけを取り上げてみても、その部位によって、最もアルコール感受性の高い時期は異なることが分かっている⁶⁶⁾。

妊娠中の安全な飲酒量や飲酒時期を明らかにすることが困難な理由として、まず倫理上の問題から、ヒトを対象とした介入研究のような実験的研究ができないことがあげられる。このため、ラットを用いた研究が多くなされているが、動物実験から得られた知見をそのままヒトに当てはめることはできない。

一方、観察的研究の場合、妊娠中の飲酒に関する情報は妊婦の自己申告によるため、障害にかかわる飲酒量や飲酒時期を明らかにする際には、報告の正確性が問われることになる⁶⁷⁾。また、妊娠中の飲酒量や飲酒時期を思い出しによって把握する場合、子どもに妊娠中の飲酒が原因と思われる障害が現れた母親は、健康な子どもの母親に比べて、妊娠中の飲酒についてより詳細に思い出す傾向がみられるという思い出しバイアス (recall bias) が生じる可能性がある⁷⁾。そこで、今回の系統的レビューでは、妊娠中の飲酒について、子どもの障害が明らかになった時点で思い出し法により把握している論文は除外することとした。

我々が実施した妊婦に対する飲酒指導の実態調査によると、「適量ならよい」と指導する理由として、「適量であれば胎児に影響を及ぼさないから」「アルコールは大量に飲まなければ必ずしも体に悪いものではないため」「アルコール依存症でないかぎり、障害はみられない」などがあげられていた⁴⁾。そこで今回、純アルコール14g/日以下の少量飲酒が子どもの身体発育に及ぼす影響を調べたところ、有意な負の関連がみられた論文と、影響なしとする論文に分かれた (表2)。SESや妊娠中の母親の喫煙、母親の年齢などが交絡因子として知られているが、これらの研究は、いずれもSESの低い集団を対象としており、2×4分割表を用いて検定しているO'Callaghanらの研究²⁵⁾以外はすべて、妊娠中の母親の喫煙等の交絡因子は調整されているため、研究結果の不一致が対象集団の特性の違いによるものとは考えにくい。このように一定の見解が得られていないテーマに関する複数の論文については、メタアナリシスを用いて研究結果を統合することで1つの結論を得ることができる。

2004年1月現在公表されているメタアナリシス論文は3編あり、胎児期のアルコールへの曝露が子どもの精神発達⁶⁸⁾や、胎児奇形のリスク⁶⁹⁾、死産や早産の発生率⁷⁰⁾に影響するかどうかを検討されている。一方、FASの発症をエンドポイントとしたメタアナリシスはこれまで行われていない。これは、①ヒトを扱った研究であり、②飲酒量が絶対量 (g) で把握できること、③コホート研究であること、④相対危険を算出できるように、アルコールに曝露されていない対照群が存在すること、⑤エンドポイントがFASの診断であるといった基準を満たす論文が少ないためと考えられる。なかでもFASの診断基準は、①成長遅滞、②中枢神経系の障害、③特有な顔面の形成不全がみられることであり、これらが3つそろわなくても診断のつくFAEよりも発症数は少ない¹¹⁾。FASは最も重篤なレベルのアルコール障害といえる。

一方、本研究で明らかになったように、胎児期のアルコールへの曝露と成長遅滞との関連をみた研究は数多く報告されており¹³⁻³²⁾、なかでも出生時の身長や体重、頭囲を結果指標にしたものが多い¹⁴⁻²⁵⁾。エンドポイントが出生時であれば追跡期間が短く、データが得られやすいためと考えられる。AbelとHannigan⁷¹⁾は妊娠中の飲酒量と出生時体重との関連を調べた13編のコホート研究のデータを統合し、再分析しているが、分析に使用した13編の論文の収集方法についての記載がなく、研究の客観性及び再現性を欠いている。系統的に収集された文献に基づく、メタアナリシスの実施が求められる。

本研究により、妊娠中の母親の飲酒の影響は、成長遅滞、先天奇形、脳の形成異常、睡眠障害、神経学的機能障害、認知力低下、IQ・学習能力の低下、言語発達遅滞、注意欠陥、問題行動と多岐にわたることが分かった。知見の質が最も高いとされる無作為割付比較臨床試験などの実験的研究手法が使用できない分野であるため、今後はこれら一つひとつの障害について絞り込んだ文献検索を行い、メタアナリシスを行うことにより、科学的根拠に基づいた飲酒指導を行うためのエビデンスを蓄積していく必要があると考える。指導の現場においては、妊娠中の少量飲酒が子どもに及ぼす影響について研究結果が不十分である現時点では、少量飲酒を容認することは避けたほうがよいと考えられた。

要 約

市町村保健センターの栄養指導担当者において、妊娠中の飲酒が生まれてくる子どもに悪影響を及ぼすことは漠然と認識されているが、具体的にどのような障害が生じるのかについてはあまり知られていない実態を受け、①これまでに前向きコホート研究において観察された、妊娠中の飲酒が子どもに及ぼす影響にはどのようなもの

があるかを整理し、情報提供することを目的とした。また、少量飲酒であれば容認する意見もあったことから、②飲酒量のレベルを純アルコール14g以下の少量飲酒に限定した場合でも、障害が認められるかどうかを明らかにすることを目的とした。系統的レビューの結果、妊娠中の母親の飲酒の影響は、成長遅滞、先天奇形、脳の形成異常、睡眠障害、神経学的機能障害、認知力低下、IQ・学習能力の低下、言語発達遅滞、注意欠陥、問題行動と多岐にわたることが分かった。少量飲酒が子どもの身体発育に及ぼす影響については研究結果間で不一致がみられ、一定の見解は得られなかった。今後はこれら一つひとつの障害について絞り込んだ文献検索を行い、メタアナリシスを用いて研究結果を統合することで、科学的根拠に基づいた飲酒指導を行うためのエビデンスを蓄積していく必要があると考える。指導の現場においては、妊娠中の少量飲酒が子どもに及ぼす影響について研究結果が不十分である現時点では、少量飲酒を容認することは避けたほうがよいと考えられた。

謝 辞

本研究に従事する機会を与えてくださいました小林秀資前国立保健医療科学院長、特定非営利活動法人ASK (アルコール薬物問題全国市民協会) の皆様にご心より感謝申し上げます。本研究は、平成15年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 「思春期における暴力行為の原因究明と対策に関する研究」 (主任研究者: 林 謙治) の分担研究として実施されました。

文 献

- 1) Sampson, P.D., Streissguth, A.P., Bookstein, F.L., Little, R.E., Clarren, S.K., Dehaene, P., Hanson, J.W. and Graham, L.M.Jr. : Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder, *Teratology*, 56, 317-326 (1997)
- 2) <http://www.fascenter.samhsa.gov/>, Accessed August 1, 2004
- 3) 特定非営利活動法人ASK (アルコール薬物問題全国市民協会): FAS国際シンポジウム報告集 (2004)
- 4) 須藤紀子, 佐藤加代子: 市町村保健センターにおける妊婦に対する飲酒指導の実態, *栄養学雑誌*, 63, 227-233 (2005)
- 5) Landesman-Dwyers, S., Ragozin, A.S. and Little, R.E. : Behavioral correlates of prenatal alcohol exposure : a four-year follow-up study, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 3, 187-193 (1981)
- 6) Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Sokol, R.J. and Ager, J.W.Jr. : Relation of maternal age and pattern of

- pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**, 345-351 (1998)
- 7) Last, J.M. : A Dictionary of Epidemiology 3rd ed., p.141 (1995) Oxford University Press, New York
- 8) 木原正博監訳：医学的研究のデザイン 研究の質を高める疫学的アプローチ, p.93 (2001) メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京
- 9) Stoler, J.M. and Holmes, L.B. : Under-recognition of prenatal alcohol effects in infants of known alcohol abusing women, *J. Pediatr.*, **135**, 430-436 (1999)
- 10) Streissguth, A.P., Barr, H.M. and Martin, D.C. : Alcohol exposure in utero and functional deficits in children during the first four years of life, *Ciba Found. Symp.*, **105**, 176-196 (1984)
- 11) Autti-Rämö, I. : Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero, *Developmental Med. Child Neurol.*, **42**, 406-411 (2000)
- 12) National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism URL : <http://www.niaaa.nih.gov/faq/qa.htm#question13>, Accessed August 1, 2004
- 13) Larroque, B. and Kaminski, M. : Prenatal alcohol exposure and development at preschool age : main results of a French study, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**, 295-303 (1998)
- 14) Halmesmäki, E. and Ylikorkala, O. : A retrospective study on the safety of prenatal ethanol treatment, *Obstet. Gynecol.*, **72**, 545-549 (1988)
- 15) Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Sokol, R.J., Martier, S.S., Ager, J.W. and Shankaran, S. : Effects of alcohol use, smoking, and illicit drug use on fetal growth in black infants, *J. Pediatr.*, **124**, 757-764 (1994)
- 16) Cornelius, M.D., Goldshmidt, L., Taylor, P.M. and Day, N.L. : Prenatal alcohol use among teenagers : effective on neonatal outcomes, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **23**, 1238-1244 (1999)
- 17) Coles, C.D., Smith, I.E. and Falek, A. : Prenatal alcohol exposure and infant behavior : immediate effects and implications for later development, *Adv. Alcohol Subst. Abuse*, **6**, 87-104 (1987)
- 18) Coles, C.D., Brown, R.T., Smith, I.E., Platzman, K.A., Erickson, D. and Falek, A. : Effects of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive development, *Neurotoxicol. Teratol.*, **13**, 357-367 (1991)
- 19) Smith, I.E., Coles, C.D., Lancaster, J., Fernhoff, P.M. and Falek, A. : The effect of volume and duration of prenatal ethanol exposure in neonatal physical and behavioral development, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **8**, 375-381 (1986)
- 20) Greene, T., Ernhart, C.B., Martier, S., Sokol, R. and Ager, J. : Prenatal alcohol exposure and language development, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **14**, 937-945 (1990)
- 21) Rosett, H.L., Weiner, L., Lee, A., Zuckerman, B., Dooling, E. and Oppenheimer, E. : Patterns of alcohol consumption and fetal development, *Obstet. Gynecol.*, **61**, 539-546 (1983)
- 22) Geva, D., Goldschmidt, L., Stoffer, D. and Day, N.L. : A longitudinal analysis of the effect of prenatal alcohol exposure on growth, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **17**, 1124-1129 (1993)
- 23) Greene, T., Ernhart, C.B., Sokol, R.J., Martier, S., Marler, M.R., Boyd, T.A. and Ager, J. : Prenatal alcohol exposure and preschool physical growth : a longitudinal analysis, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **15**, 905-913 (1991)
- 24) Fried, P.A. and O'Connell, C.M. : A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth, *Neurotoxicol. Teratol.*, **9**, 79-85 (1987)
- 25) O'Callaghan, F.V., O'Callaghan, M., Najman, J.M., Williams, G.M. and Bor, W. : Maternal alcohol consumption during pregnancy and physical outcomes up to 5 years of age : a longitudinal study, *Early Hum. Dev.*, **71**, 137-148 (2003)
- 26) Jacobson, J.L., Jacobson, S.W. and Sokol, R.J. : Effects of prenatal exposure to alcohol, smoking, and illicit drugs on postpartum somatic growth, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **18**, 317-323 (1994)
- 27) Day, N.L., Richardson, G., Robles, N., Sambamoorthi, U., Taylor, P., Scher, M., Stoffer, D., Jasperse, D. and Cornelius, M. : Effect of prenatal alcohol exposure on growth and morphology of offspring at 8 months of age, *Pediatrics*, **85**, 748-752 (1990)
- 28) Day, N.L., Richardson, G., Geva, D. and Robles, N. : Alcohol, marijuana, and tobacco : effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **18**, 786-794 (1994)
- 29) Cornelius, M.D., Goldschmidt, L., Day, N.L. and Larkby, C. : Alcohol, tobacco and marijuana use among pregnant teenagers : 6-year follow-up of offspring growth effects, *Neurotoxicol. Teratol.*, **24**, 703-710 (2002)
- 30) Covington, C.Y., Nordstrom-Klee, B., Ager, J., Sokol, R. and Delaney-Black, V. : Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs : a prospective

cohort study, *Neurotoxicol. Teratol.*, **24**, 489-496 (2002)

31) Day, N.L., Richardson, G.A., Goldschmidt, L., Larkby, C.A. and Cornelius, M.D. : Prenatal alcohol use and offspring size at 10 years of age, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **23**, 863-869 (1999)

32) Day, N.L., Leech, S.L., Richardson, G.A., Cornelius, M.D., Robles, N. and Larkby, C. : Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **26**, 1584-1591 (2002)

33) Ernhart, C.B., Sokol, R.J., Martier, S., Moron, P., Nadler, D., Ager, J.W. and Wolf, A. : Alcohol teratogenicity in the human : a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **156**, 33-39 (1987)

34) Graham, J.M. Jr., Hanson, J.W., Darby, B.L., Barr, H.M. and Streissguth, A.P. : Independent dysmorphology evaluations at birth and 4 years of age for children exposed to varying amounts of alcohol in utero, *Pediatrics*, **81**, 772-728 (1988)

35) Wass, T.S., Persutte, W.H. and Hobbins, J.C. : The impact of prenatal alcohol exposure on frontal cortex development in utero, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **185**, 737-742 (2001)

36) Autti-Rämö, I., Autti, T., Korkman, M., Kettunen, S., Salonen, O. and Valanne, L. : MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol, *Dev. Med. Child Neurol.*, **44**, 98-106 (2002)

37) Scher, M.S., Richardson, G.A., Coble, P.A., Day, N.L. and Stoffer, D.S. : The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure : disturbances in neonatal sleep cycling and arousal, *Pediatr. Res.*, **24**, 101-105 (1988)

38) Streissguth, A.P., Barr, H.M. and Martin, D.C. : Maternal alcohol use and neonatal habituation assessed with the Braselton scale, *Child Dev.*, **54**, 1109-1118 (1983)

39) Coles, C.D., Smith, I., Fernhoff, P.M. and Falek, A. : Neonatal neurobehavioral characteristics as correlates of maternal alcohol use during gestation, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **9**, 454-460 (1985)

40) Fried, P.A., Watkinson, B., Dillon, R.F. and Dullberg, C.S. : Neonatal neurological status in a low-risk population after prenatal exposure to cigarettes, marijuana, and alcohol, *J. Dev. Behav. Pediatr.*, **8**, 318-326 (1987)

41) Scher, M.S., Richardson, G.A., Robles, N., Geva, D., Goldschmidt, L., Dahl, R.E., Scwabassi, R.J. and Day, N.L. : Effects of prenatal substance exposure : altered maturation of visual evoked potentials, *Pediatr. Neurol.*, **18**, 236-243 (1998)

42) Chandler, L.S., Richardson, G.A., Gallagher, J.D. and Day, N.L. : Prenatal exposure to alcohol and marijuana : effects on motor development of preschool children, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **20**, 455-461 (1996)

43) Larroque, B., Kaminski, M., Dehaene, P., Subtil, D. and Querleu, D. : Prenatal alcohol exposure and signs of minor neurological dysfunction at preschool age, *Dev. Med. Child Neurol.*, **42**, 508-514 (2000)

44) Jacobson, S.W., Jacobson, J.L. and Sokol, R.J. : Effects of fetal alcohol exposure on infant reaction time, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **18**, 1125-1132 (1994)

45) Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., Sokol, R.J., Martier, S.S. and Ager, J.W. : Prenatal alcohol exposure and infant information processing ability, *Child Dev.*, **64**, 1706-1721 (1993)

46) Kaplan-Estrin, M., Jacobson, S.W. and Jacobson, J.L. : Neurobehavioral effects of prenatal alcohol exposure at 26 months, *Neurotoxicol. Teratol.*, **21**, 503-511 (1999)

47) Fried, P.A. and Watkinson, B. : 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol, *Neurotoxicol. Teratol.*, **10**, 305-313 (1988)

48) Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Sokol, R.J., Martier, S.S., Ager, J.W. and Kaplan-Estrin, M. : Teratogenic effects of alcohol on infant development, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **17**, 174-183 (1993)

49) Gusella, J.L. and Fried, P.A. : Effects of maternal social drinking and smoking on offspring at 13 months, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **6**, 13-17 (1984)

50) Richardson, G.A., Day, N.L. and Goldschmidt, L. : Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use : infant mental and motor development, *Neurotoxicol. Teratol.*, **17**, 479-487 (1995)

51) Greene, T., Ernhart, C.B., Ager, J., Sokol, R., Martier, S. and Boyd, T. : Prenatal alcohol exposure and cognitive development in the preschool years, *Neurotoxicol. Teratol.*, **13**, 57-68 (1991)

52) Larroque, B., Kaminski, M., Dehaene, P., Subtil, D., Delfosse, M.J. and Querleu, D. : Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age, *Am. J. Public Health*, **85**, 1654-1661 (1995)

- 53) Streissguth, A.P., Barr, H.M., Sampson, P.D. and Bookstein, F.L. : Prenatal alcohol and offspring development : the first fourteen years, *Drug Alcohol Depend.*, **36**, 89-99 (1994)
- 54) Goldschmidt, L., Richardson, G.A., Stoffer, D.S., Geva, D. and Dat, N.L. : Prenatal alcohol exposure and academic achievement at age six : a nonlinear fit, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **20**, 763-770 (1996)
- 55) Aronson, M., Hagberg, B. and Gillberg, C. : Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation : a follow-up study, *Dev. Med. Child Neurol.*, **39**, 583-587 (1997)
- 56) Streissguth, A.P., Barr, H.M., Olson, H.C., Sampson, P.D., Bookstein, F.L. and Burgess, D.M. : Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardized tests : adolescent data from a population-based prospective study, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **18**, 248-254 (1994)
- 57) Korkman, M., Hilakivi-Clarke, L.A., Autti-Ramo, I., Fellman, V. and Granstrom, M.L. : Cognitive impairments at two years of age after prenatal alcohol exposure or perinatal asphyxia, *Neuropediatrics*, **25**, 101-105 (1994)
- 58) Fried, P.A. and Watkinson, B. : 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol, *J. Dev. Behav. Pediatr.*, **11**, 49-58 (1990)
- 59) Fried, P.A., O'Connell, C.M. and Watkinson, B. : 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol : cognitive and language assessment, *J. Dev. Behav. Pediatr.*, **13**, 383-391 (1992)
- 60) Fried, P.A., Watkinson, B. and Gray, R. : A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marihuana, cigarettes, and alcohol, *Neurotoxicol. Teratol.*, **14**, 299-311 (1992)
- 61) Leech, S.L., Richardson, G.A., Goldschmidt, L. and Day, N.L. : Prenatal substance exposure : effects on attention and impulsivity of 6-year-olds, *Neurotoxicol. Teratol.*, **21**, 109-118 (1999)
- 62) Fried, P.A. and Makin, J.E. : Neonatal behavioural correlates of prenatal exposure to marihuana, cigarettes and alcohol in a low risk population, *Neurotoxicol. Teratol.*, **9**, 1-7 (1987)
- 63) Brown, R.T., Coles, C.D., Smith, I.E., Platzman, K.A., Solverstein, J., Erickson, S. and Falek, A. : Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior, *Neurotoxicol. Teratol.*, **13**, 369-376 (1991)
- 64) Sood, B., Delaney-Black, V., Covington, C., Nordstrom-Klee, B., Ager, J., Templin, T., Janisse, J., Martier, S. and Sokol, R.I. : Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years : I. Dose-response effect, *Pediatrics*, **108**, E34 (2001)
- 65) Lynch, M.E., Coles, C.D., Corley, T. and Falek, A. : Examining delinquency in adolescents differentially prenatally exposed to alcohol : the role of proximal and distal risk factors, *J. Stud. Alcohol*, **64**, 678-686 (2003)
- 66) Moore, K.L. and Persaud, T.V.N. : *The Developing Human : Clinically Oriented Embryology*, pp.156 (1993) W.B. Saunders Co., Philadelphia
- 67) Chang, G., Goetz, M.A., Wilkins-Haug, L. and Berman, S. : Prenatal alcohol consumption : self versus collateral report, *J. Subst. Abuse Treatment*, **17**, 85-89 (1999)
- 68) Testa, M., Quigley, B.M. and Eiden, R.D. : The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development : a meta-analytical review, *Alcohol & Alcohol*, **38**, 295-304 (2003)
- 69) Polygenis, D., Wharton, S., Malmberg, C., Sherman, N., Kennedy, D., Koren, G. and Einarson T.R. : Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations : a meta-analysis, *Neurotoxicol. Teratol.*, **20**, 61-67 (1998)
- 70) Makarechian, N., Agro, K., Devlin, J., Trepanier, E., Koren, G. and Einarson, T. : Association between moderate alcohol consumption during pregnancy and spontaneous abortion, stillbirth and premature birth : a meta-analysis, *Can. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 169-176 (1998)
- 71) Abel, E.L. and Hannigan, J.H. : 'J-shaped' relationship between drinking during pregnancy and birth weight : reanalysis of prospective epidemiological data, *Alcohol Alcohol*, **30**, 345-355 (1995)

(受付：平成16年8月26日，受理：平成17年4月16日)

