

- vegetable and fruit intake. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):768-76.
19. Bianchini F, Jaeckel A, Vineis P, et al. Inverse correlation between alcohol consumption and lymphocyte levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in humans. *Carcinogenesis* 2001;22(6):885-90.
20. Proteggente AR, England TG, Rehman A, et al. Gender differences in steady-state levels of oxidative damage to DNA in healthy individuals. *Free Radic Res* 2002;36(2):157-62.
21. Kristenson M, Kucinskiene Z, Schafer-Elinder L, et al. Lower serum levels of beta-carotene in Lithuanian men are accompanied by higher urinary excretion of the oxidative DNA adduct, 8-hydroxydeoxyguanosine. The LiVicordia study. *Nutrition* 2003;19(1):11-5.
22. Hori A, Mizoue T, Kasai H, et al. Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women. *Cancer Sci* 2010;101(2):517-22.
23. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127(5):1674-9.
24. Kawakami N, Takatsuka N, Inaba S, et al. Development of a screening questionnaire for tobacco/nicotine dependence according to ICD-10, DSM-III-R, and DSM-IV. *Addict Behav* 1999;24(2):155-66.
25. O'Brien et al. *Applied Analysis of Vairaince in Behavioral Science*. NY: Marcel Dekker; 1993.
26. 佐々木敏. 生体指標ならびに食事歴法質問票を用いた個人に対する食事評価法の開発・検証 (分担研究総合報告書). 厚生科学研究費補助金; 2004.
27. 土井由利子, 箕輪眞澄, 内山真, 大川匡子. ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学* 1998;13(6):755-63.
28. Suzuki I, Kawakami N, Shimizu H. Reliability and validity of a questionnaire for assessment of energy expenditure and physical activity in epidemiological studies. *J Epidemiol* 1998;8(3):152-9.

添付資料

受付番号_____

初回診察時
マニュアル・記録票

ご本人様ご氏名_____様

記入した日 平成_____年_____月_____日

医療機関名_____

医療機関ご担当者_____様

ご記入後に返信用封筒でご返送をお願いします

①初めにご本人によるご記入をお願いします

1. あなたの 年齢 _____ 歳 性別 男・女

2.直ちに禁煙しようと考えていますか (以下のどちらかに○をつけて下さい)

1. はい 2. いいえ

3.それぞれの設問について、「はい」あるいは「いいえ」に○をつけて下さい

| 設問内容 | はい 1点 | いいえ 0点 |
|--|----------|-----------|
| 問1. 自分が吸うつもりよりも、ずっと多くタバコを吸ってしまうことがありましたか。 | | |
| 問2 禁煙や本数を減らそうと試みて、できなかったことがありましたか。 | | |
| 問3 禁煙したり本数を減らそうとしたときに、タバコがほしくてほしくてたまらなくなることがありましたか。 | | |
| 問4 禁煙したり本数を減らした時に、次のどれかがありましたか。(イライラ, 神経質, 落ちつかない, 集中しにくい, ゆううつ, 頭痛, 眠気, 胃のむかつき, 脈が遅い, 手のふるえ, 食欲または体重増加) | | |
| 問5 問4でうかがった症状を消すために、またタバコを吸い始めることがありましたか。 | | |
| 問6 重い病気にかかったときに、タバコはよくないとわかっているのに吸うことがありましたか。 | | |
| 問7 タバコのために自分に健康問題が起きているとわかっているにもかかわらず、吸うことがありましたか。 | | |
| 問8 タバコのために自分に精神的問題 ^(注) が起きているとわかっているにもかかわらず、吸うことがありましたか。 | | |
| 問9 自分はタバコに依存していると感じることがありましたか。 | | |
| 問10 タバコが吸えないような仕事やつきあいを避けることが何度かありましたか。 | | |

合計 _____ 点

(注) 禁煙や本数を減らした時に出現する離脱症状 (いわゆる禁断症状) ではなく、喫煙することによって神経質になったり、不安や抑うつなどの症状が出現している状態

4. 喫煙の状況について以下の空欄に答えて (チェック☑して) 下さい。

Q1. 現在、タバコを吸っていますか？

吸う やめた（ 年前/ か月前） 吸わない

以下の質問は、吸うと回答した人のみお答え下さい。

Q2. 1日に平均して何本タバコを吸いますか？ 1日（ ）本

Q3. 習慣的にタバコを吸うようになってから何年間タバコを吸っていますか？
（ ）年間

5. 禁煙の治療に同意されていますか（以下のどちらかに○をつけて下さい）

はい ・ いいえ

6. 次のような手術や処置を受けたことがありますか。お医者さんから次のような病気があると言われたことはありますか（あてはまる番号すべてに○をつけて下さい。）

1. 心筋こうそく・狭心症
2. 脳卒中（のうそっちゅう）
3. がん

②医療機関の方にお願ひします

1. 先の質問票により、以下の点にあてはまる場合はチェック☑して下さい
全てあてはまる人が本調査にご参加頂けます

- 直ちに禁煙しようと考えている
- ニコチン依存症と診断されている (1 ページのスクリーニングテストで5点以上)
- 1日の喫煙本数×喫煙年数が200以上
- 禁煙治療に同意している人
- これまでに、心筋こうそく・狭心症、脳卒中、がんと診断されたことが無い

一つでも当てはまらない項目がある方は、調査にご参加頂けません

2. 調査の説明をして頂き、同意書に署名をもらって下さい。ご本人控えをお渡し下さい

調査に5回通してご参加頂いた方には(初診～再診4)、後日5000円相当の図書カードが郵送されます。

3. 身長・体重の計測をお願いします(軽装で、靴と靴下を脱いで下さい)

身長 _____ cm 体重 _____ kg

4. 随時尿の採取をお願いします(50mlの容器)



5. 今回の処方内容を以下に記して下さい

禁煙補助のための薬剤名

1日 _____ m g _____錠・個 _____日分

その他の薬剤名

その他（市販薬の購入の指示など）

③ご本人がお答え下さい

あなた自身のことについてお答え下さい。当てはまる番号と項目に○をつけて下さい。

1. 結婚について次のうちどれがあてはまりますか

1. 現在結婚している 2. 現在離婚/別居している 3. 死別した 4. 未婚

2. 結婚している人におたずねします。あなたの配偶者は今までに合計 20 箱以上のタバコ（紙巻）を吸いましたか

1. いいえ 2. はい、今でも吸っている 3. はい、しかし、今はやめている

3. あなたの現在の世帯構成をお答え下さい

1. 一人暮らし（単身赴任を含む） 2. 夫婦のみ 3. 夫婦と子ども
4. 一人親と子供 5. 三世代の同居 6. その他の世帯

4. あなたご自身は、次のような手術や処置を受けたことがありますか。またはお医者さんから次のような病気があると言われたことがありますか（あてはまる番号すべてに○をつけて下さい）

1. 高血圧 2. 糖尿病 3. ぜんそく
4. 花粉症や皮ふアレルギーなど各種のアレルギー
5. 睡眠時無呼吸症候群（すいみんじむこきゅうしょうこうぐん・SAS）
6. 慢性閉塞性肺疾患（まんせいへいそくせいはいしっかん・COPD）

5. 実のお父さんまたは実のお母さんが次のような手術や処置を受けたことがありますか。またはお医者さんから次のような病気があると言われたことがありますか（あてはまる番号すべてに○をつけて下さい）

1. 心筋こうそく・狭心症 2. 脳卒中（のうそっちゅう）
3. がん 4. 高血圧 5. 糖尿病

6. これまで小学校から数えて合計何年間学校へ通っていましたか

_____年

7. 現在給与所得者または自営業としてのお仕事をお持ちですか

1. はい（自営・常勤・正社員）
2. はい（パート・アルバイト）
3. いいえ

8. 深夜勤務のご経験がありますか

1. いいえ
2. はい

1)期間に応じて頻度をお答えください

_____歳～_____歳 1ヶ月に_____回

_____歳～_____歳 1ヶ月に_____回

_____歳～_____歳 1ヶ月に_____回

2)週1回以上、深夜勤務があったのは 通算_____年間

9. たばこをやめようと思った理由を教えてください（複数回答可）

1. 自分の健康に問題や障害がある（問題や障害がでた）ため
具体的にどんな健康問題・障害ですか？_____
2. 同居している家族の病気のため（家族が病気になったため）
3. 医師に勧められたため
4. 家族や医師以外の人に強く勧められたため
5. たばこの費用
6. 自分の健康を考えて（現在は特に健康に問題や障害はない）
7. 家族の健康を配慮して（現在は特に問題や障害はない）
8. その他 _____

10. この1日（24時間）にスポーツや運動を何か1種類以上行いましたか

1. いいえ 2. はい

11. 先週、1週間に平均何時間くらい次のようなことで身体を動かしましたか
あなたが最もあてはまると思う番号を1つ選んで○をつけて下さい

| | なかった | 1時間以内 | 2～3時間 | 4～6時間 | 7～10時間 | 11～20時間 | 21～30時間 | 31時間以上 |
|--|------|-------|-------|-------|--------|---------|---------|--------|
| 激しいスポーツ (ジョギング、テニス、坂道での自転車、競泳、エアロビクスなど) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 力仕事 (重い家具の移動、荷物の積みおろし、道路工事など) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 中程度の運動作業 (家事、速めの歩行、ゴルフ、ボーリング、平地での自転車、庭仕事など) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

12. 以下の質問について、あなたが最もあてはまると思う項目の番号を1つ選んで○をつけて下さい

1) 喫煙は以下の病気の発病やその経過にどのぐらい関係していると思いますか。

| | 非常に強く 関係している | ある程度 関係している | 関係して いない | わからない |
|---|-----------------|----------------|-------------|-------|
| 肺がん | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <small>まんせいはいそくせいはいしつかん</small> 慢性閉塞性肺疾患（COPD） | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 心筋こうそく・狭心症 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 脳卒中（のうそっちゅう） | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 手術後の合併症 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 膀胱（ぼうこう）がん | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 糖尿病 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2) 受動喫煙（他の人のタバコの煙を吸い込むこと）と健康被害との関係について、あなたが最もあてはまると思うものを選び、番号に○をつけて下さい

1. 関係ははっきりと証明されている
2. 関係はあいまいである
3. 関係はない
4. わからない

1 3. あなたは普段、だいたい何時ごろ夕食を食べていますか

平日夕食 午前・午後 時 分～午前・午後 時 分 ごろ

週末夕食 午前・午後 時 分～午前・午後 時 分 ごろ

夜食 食べていない

午前・午後 時 分～午前・午後 時 分 週に約回

この夕食（および夜食）の習慣をだいたい年 ヶ月くらい続けている

1 4. この1年間に、少なくとも1週間に1回以上、下に記したようなビタミン剤等を飲み続けましたか

1. いいえ
2. はい

「はい」と答えた方は、頻度についてあてはまる番号に○をつけて下さい

| | 回数 | | | | | 合計年数 | | |
|---------------------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | 週に 1～2回 | 週に 4～6回 | 1日に 1回 | 1日に 2回 | 1日に 3回以上 | 1年間 以内 | 2～4 年間 | 5年間 以上 |
| 記入例 | ① | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | ② | 3 |
| 病院、医院からもらう ビタミン剤 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |
| 市販の総合ビタミン剤 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |
| 市販のビタミンC剤 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |
| 市販のビタミンE剤 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |
| 市販の鉄剤 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |
| その他() | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |

④ご本人様をお願いします

別添の質問票にもお答え下さい

(お時間に余裕が無い場合には明日お持ち頂いても結構です)

⑤お帰りの前に医療機関の方にお願ひします

禁煙日記をお渡しし、診察時にいつもお持ち下さるようお伝えください
(治療終了時にコピーを頂きます)

⑥調査終了後のお願い

1. メール等で新たな調査が入ったことをお知らせ下さい。日付、貴院名、受付番号、その他連絡事項を oba@niph.go.jp (大庭・国立保健医療科学院) まで
2. 採取した随時尿は冷蔵保存して下さい
3. 随時尿を着払いのクール便(冷蔵)でお送り下さい。同封の着払い伝票をご利用下さい。
4. 以下のものを添付の封筒でお送りください。
 1. 本マニュアル・記録票
 2. 同意書(署名と住所をご確認ください)
 3. 別添の質問票

本調査の連絡先

国立保健医療科学院

研究情報センター 健康危機情報室長 大庭志野

電話：048-458-6194 Fax: 048-469-0326 Email: oba@niph.go.jp

住所：〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

母親の妊娠中喫煙が児の成長後の体格変化に与える影響に関する研究

研究分担者 井埜利博 群馬パース大学

研究分担者 稲葉洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

【背景】妊娠中に喫煙した母親から生まれた児は肥満になると報告されているが、他の交絡因子から独立した危険因子かどうか不明である。今回、受動喫煙検診および小児生活習慣病検診を受けた児童において母親の妊娠中喫煙と児童の体格変化について横断的調査を行った。

【対象・方法】対象は小学校4年生1366名（男女比1.1:1.0，年齢は9～10歳）。全例，受動喫煙検診および小児生活習慣病検診を受診した児童で，尿中コチニン濃度および生活習慣病検診項目（体重，身長，肥満度，BMI，脂質検査および受動喫煙・生活習慣アンケート調査）などについて，母親の妊娠中喫煙の有無との関連性を調べた。また，一部症例については尿中8-OHdG濃度を測定し，酸化ストレスとの関係についても検討した。

【結果】母親が妊娠中喫煙している児はBMIおよび肥満度が増加しており（BMIは $17.2 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ vs $16.9 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$, $p=0.016$ ，肥満度は $2.7 \pm 14.3\%$ vs $0.4 \pm 14.0\%$, $p=0.003$ ），妊娠中の喫煙期間が長い程，増加の程度が大きかった。そのBMI・肥満度の増加は身長の低下および体重の増加によるものであった。児の交絡因子との関係では「家族と一緒に朝食」「夕食時のテレビ」「就寝前飲食」「テレビ視聴 ≥ 2 時間」「睡眠時間 < 8 時間」「スポーツの有無」などの項目で有意差があった。しかし，母親の妊娠中喫煙はそれぞれの交絡因子ごとにBMIおよび肥満度の有意差をみとめた。一方，受動喫煙を受けている児では尿中8-OHdGとBMIは負の関係があり，BMIが低い方が基礎代謝が高いことを示唆していた。

【結論】母親の妊娠中喫煙は児が9～10歳になった時に，BMIおよび肥満度の増加をもたらす危険因子であり，他の交絡因子の影響を受けない独立した因子であると考えられる。妊娠年齢の女性は妊娠の有無に拘わらず喫煙しないことが望ましい。

A. 研究目的

思春期の肥満は中年期になり死亡率の増加をもたらすことは従来から指摘されている。大規模な疫学的研究としてノルウェーにおける思春期年齢14歳～19歳の22万7千例のコホート研究では虚血性心疾患の発症危険率（男/女）=2.9/3.7，大腸がん=2.1/2.0，呼吸器疾患=2.7/2.5，突然死=2.2/2.7であっ

た[1]。思春期の肥満は，中壮年期になると前述した疾患では2倍～3倍の発症リスクを高めるため，小児期に肥満にならない様な生活習慣での指導が必要となる。また，小児期の肥満は生下時体重との関連性も指摘されている。それによると生下時体重が大きいほど小児期に肥満傾向になる場合と，反対に低出生体重児もその後急激に体重増

加をきたし、肥満になることが報告されている[2-3]。生下時体重と後のメタボリック症候群等の関係も報告されており、低出生体重児では胎児期のプログラミングの異常を生じ、その結果後にインスリン抵抗性の増加、脂質異常、肥満などが出現するとの仮説、いわゆるBarker仮説が見直されている[4]。

一方、母親の妊娠中喫煙は低出生体重児の頻度を高める事が知られており、成長後の児が肥満になるとの報告もなされている[5-7]。しかし、母親の妊娠中喫煙は児の肥満の直接的な危険因子ではなく、他の交絡因子の影響を指摘する報告も多い[6]。その様な中で筆者らは次の様な仮説を立てた。すなわち、母親が妊娠中に喫煙をすると、児は酸化ストレスを受け、胎児プログラミングの異常を生じ、その結果、児は成長後肥満やメタボリック症候群になり易くなる。この仮説を立証するために横断的研究を行った。

B. 対象及び方法

対象は小学生4年生（9歳～10歳，男女比1.1：1.0）1366名である。全例2010年度の同時期に小児生活習慣病検診および受動喫煙検診を受けた児童である。この対象数は熊谷市内29小学校の全小学校4年生1831名の74.6%に相当する。小児生活習慣病検診および受動喫煙検診の受診者（受診率）はそれぞれ1786（97.5%），1426（77.8%）であった。受動喫煙検診を受診しなかった学童の両親は、両親ともに喫煙をしていないため受ける必要がないと判断したものと両親ともに喫煙をしているため子どもに受けさせるのを躊躇したものと2極化していた様で

あった。アンケート調査は受動喫煙検診のアンケート（両親の妊娠中の喫煙状況や現在の喫煙状況，生下時体重，在胎週数）および小児生活習慣病検診のアンケート（小学校4年生での生活習慣などに関する情報）の2種類の調査である。アンケートの内容については既に報告した[8]。全例，受動喫煙の生体内指標として尿中（早朝尿）のコチニン濃度を測定した。コチニンの測定法は過去に報告した様に高感度ELISA法を用いた[8]。高感度ELISA法では測定感度1.3ng/mlである。また小児生活習慣病検診での測定項目は、体重，身長，肥満度，BMIおよび血液検査である。血液検査項目は白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，肝機能（AST/ALT），総コレステロール，HDLコレステロール，LDLコレステロールなどである。

方法は母親の妊娠中喫煙の有無によりグループ化し、それぞれの測定項目について比較した。また、酸化ストレスの生体内指標として尿中コチニン濃度高値例，中等度高値例および軽度高値例の20～30例ずつランダムに抜き取り，尿中8-OHdG（8-Hydroxydeoxyguanosine）濃度を測定し、妊娠中の喫煙あるいはBMIなどとの関係を検討した。尿中8-OHdG濃度は尿中クレアチニンおよび体重で補正し，単位をng/mg cre/kgとして表した。

研究デザイン：横断的研究（ないし後方視的コホート研究）

統計は多群間の比較は分散分析（ANOVA），2群間比較はt検定および χ^2 検定を用いた。統計ソフトはStatMateを用いた。また危険率 $p<0.05$ を有意とした。

C.結果

母親の妊娠中喫煙の頻度は1366例中、945例(69.2%)は妊娠中には喫煙したことがなく、残りの421(30.8%)は喫煙したことがあると回答した。421例うち妊娠は判明した時点でやめたもの274例(65%)、妊娠3カ月まで喫煙していたもの59例(14%)、妊娠6カ月まで喫煙していたもの21例(5%)および妊娠10ヶ月まで67例(16%)であった。

母親の妊娠中喫煙の有無別に生下時体重、在胎週数、小学校4年の時点での身長、体重、BMI、肥満度などを比較すると、BMI(17.2 ± 2.7 vs 16.9 ± 2.5 kg/m², $p=0.016$)および肥満度(2.7 ± 14.3 vs $0.4 \pm 14.0\%$, $p=0.003$)が統計学的に有意に高値であり、母親が妊娠中喫煙していた群ではBMIおよび肥満度が高い傾向があった(表1)。一方、体重、身長は両群間で差がなかった。尿中コチニン濃度は妊娠中喫煙群で有意に高かった。

これらの数値をさらに母親の妊娠中の喫煙期間によって分類し比較してみると、表2に示す様に、分散分析では有意差が出なかったが、妊娠10カ月まで喫煙していた群では喫煙なしの群と比較すると、生下時体重、現在の体重、身長などで有意差が認められた(表2および図1)。しかし、在胎週数の値を比較すると、妊娠中の喫煙期間との間に差を認めなかった。すなわち妊娠7~10カ月まで喫煙していた妊婦から生まれた児の生下時体重の低下は早産によるものではなく子宮内発育不全であると考えられた。

また、母親の妊娠中喫煙期間と身長・体重の関係を見てみると妊娠7~10カ月まで喫煙していた群の身長および体重は喫煙しなかった群のそれと比較するとt検定では有意に低下していた(図2)。

次に生活習慣病検診項目について母親の妊娠中喫煙あり群と喫煙なし群とを比較すると、ほとんどの項目で有意差はなかったが、赤血球数のみがわずかではあるが、喫煙あり群で有意に増加していた(表3)。血中脂質代謝項目との関係では、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、動脈硬化指数(AI)などは両群間での差はなかった。しかし、LDLについては妊娠期間別に検討すると、喫煙期間が妊娠4~6カ月および7~10カ月と喫煙なし群と比較すると、有意に高値であった(図3)。

児の体格に影響を及ぼす生活習慣に関する質問項目について両群間の比較をみると、表に示す様に「家族と一緒に朝食をとる」「夕食時にテレビを視聴する」「就寝前に飲食をする」「テレビを2時間以上視聴する」「睡眠時間が8時間未満」「スポーツをしている」などの項目で有意差があった。すなわち、妊娠中喫煙をしている群では児の生活習慣の悪化が示唆された(表4)。

次に妊娠中喫煙をしていた母親が現時点での喫煙率は55%、喫煙なし群の母親の喫煙率は3%であった。また、尿中コチニン濃度はそれぞれ 14.9 ± 31.9 および 3.5 ± 7.3 ng/mLと妊娠中喫煙していた母親のコチニンが有意に高値であった($p<0.0001$)(表1)。しかし、現時点における尿中コチニン濃度と体重、身長、BMIおよび肥満度との関係は認められなかった。

生活習慣の項目で有意差が出た交絡因子の6項目別に、母親の妊娠中喫煙の有無別にBMIおよび肥満度の値を比較すると、ほとんどの交絡因子で有意差があった(表5)。それぞれの交絡因子ごとに母親の妊娠中喫

煙がBMIおよび肥満度を増加させていると思われた。すなわち母親の妊娠中喫煙は交絡因子によらず、独立した因子である事を示している。

また、尿中8-OHdG濃度と母親の妊娠中喫煙との関係を見ると、両親共に喫煙をしている児童では、非喫煙の母親の児童に比較し、統計学的には有意差がないもののやや高い傾向があった (0.24 ± 0.34 vs 0.12 ± 0.18 ng/mg cre/kg, $p=0.12$)。一方、尿中8-OHdG濃度とBMIの関係を見ると、尿中コチニン濃度が1.3 ng/mL以上の受動喫煙を受けていた児では、BMIと負の関係が認められた(図4)。

D.考察

筆者らは過去に母親の妊娠中喫煙と児の肥満との関連性について検討し、妊娠中の喫煙が児の肥満の発症の危険因子であることを報告した[8]。その調査では生下時体重などの情報は得られなかったが、今回の検討はその調査での対象症例とは異なり、かつ生下時体重も合わせて検討することができた。その結果、妊娠7～10カ月までの喫煙は在胎週数には変化を生じさせないが、生下時体重を約150 g程度減少させる。すなわち、早産によって生下時体重が減少するのではなく、子宮内発育不全によるものと思われる。従来から母親の妊娠中喫煙と生下時体重との関係は数多く報告されており、それらの報告とほぼ同様の体重減少の程度である[9]。その原因は母親の喫煙によるたばこ煙中のニコチンや一酸化炭素などによる酸化ストレスによる影響で胎盤の血管が収縮し、その結果胎児の虚血等が起こるためと考えられている[10]。また、母親が

喫煙している場合におこる食欲不振のため胎児の栄養不良が起こることも一因であると考えられる[11]。

生活習慣病胎児期発症説の仮説によれば、生下時体重の少ない児ではBMIで見ると生後急激にBMIが増加し、思春期頃になるとBMIが上昇し、肥満傾向になることが報告されている[12]。その機序については不明点が多いが、視床下部における摂食中枢ホルモンのプログラミングの変化が指摘されている[13]。さらに体重だけではなく、脂質代謝の異常やインスリンの反応性の異常なども指摘されており、生下時体重が少ないと児が成長し、壮年期になるとメタボリック症候群になり易いことになる[14]。今回の検討では耐糖能などは検討していないが、妊娠末期まで喫煙していた母親から生まれた児ではLDLが低い傾向があった。したがってこれらの児は将来、通常より早期に動脈硬化が発症する可能性があると考えられる。

また、この検討ではBMIおよび肥満度の上昇は軽度の身長低下と軽度の体重の増加の結果であった。母親の妊娠中喫煙は出生時の児の身長低下を招くことはよく知られている。したがって、児が成長した後のBMIおよび肥満度は身長と体重の両者の増加によるものではないことが分かった。いわゆる「ずんぐりむっくり」タイプの体格になるようである。ここでは対象が小学4年生のみで年齢が9～10歳と極めて限られており、今後どのように体格が変化して行くか興味のあるところであり、将来肥満やメタボリック症候群になるかどうかはコホート研究が必要になる。

交絡因子については、やはり喫煙してい

る母親は喫煙していない母親に比べ一般的には、経済的な面、教育程度および生活習慣の点で悪化している傾向があり、その点で食生活・運動などを含め肥満傾向になり易いことは容易に想像できる。したがって、母親の妊娠中喫煙と児の肥満との関係を論じる場合、児の肥満の因子としてその他にも多因子が関係することについて異論はない。しかし、母親の喫煙が独立した危険因子であるか否かが重要であると考え。今回の検討でも、母親が妊娠中喫煙している児の9～10歳時における生活習慣は悪化しており、6項目の交絡因子で有意差があった。しかしそれぞれの交絡因子の項目で母親の妊娠中喫煙は有意差をもってBMIおよび肥満度の増加を示した。したがって、母親の妊娠中喫煙は独立した危険因子であると考えてもよいであろう。

9～10歳時における尿中8-OHdG濃度と尿中コチニン濃度との関係は認められなかった。しかし、母親の妊娠中喫煙と尿中8-OHdG濃度との関係は弱いながら7～10カ月まで喫煙していた母親からの児では非喫煙の母親の児より高い傾向があった。また、尿中コチニン濃度が1.3 ng/mL以上のコチニンが検出された児では8-OHdGとBMIは負の関係があった。成人の検討では、喫煙している成人では8-OHdGとBMIと負の関係がある[15-16]。喫煙している成人では体重が減少するが、その減少の程度に比例して8-OHdGが高くなり、酸化ストレスを受けている。筆者らの調べた範囲では、小児での受動喫煙と酸化ストレスのマーカーとして8-OHdGを測定した報告は見あたらないが、受動喫煙を受けた児では8-OHdGとBMIに負の関係があった。成人では喫煙し、やせ

ている程基礎代謝が亢進し、その結果8-OHdGが高くなると報告されている[15]、それらの結果と同様の傾向がみられた。

研究限界

本研究は横断的研究であり、小児生活習慣病検診と受動喫煙検診と同時に行った児童のデータを基に解析した。したがって、児の成長後の体重増加に影響を及ぼす両親の経済状況、教育程度、母親の体重および母乳か非母乳育児などの交絡因子などが検討されていない。過去にはこれらの因子はすべて危険因子であると報告されている[17-18]。したがって、児の体重増加をきたす因子は単一ではなく、多因子であると思われる。本検討でも多因子であることが立証されたが、筆者らは今回の検討で各交絡因子ごとに有意差があったことから、母親の妊娠中喫煙は児の肥満の独立した危険因子であると考えている。また、ある意味では本研究は後方視的コホート研究であると言える。生下時体重が判明している時点からの現時点の2点での体重変化をみたものである。しかし、尿中コチニン、8-OHdGや生活習慣のアンケート項目などは現時点のみの情報である。したがって、現時点の生活習慣などは後方視的にみて、生後早期であっても同じ程度の生活習慣であると仮定した場合の結果であると考えられる。

E. 結論

母親の妊娠中喫煙は児が9～10歳になった時に、BMIおよび肥満度の増加をもたらす。それは児の生活習慣の悪化などの交絡因子とは別に独立した危険因子となりうると思われる。したがって、妊娠年齢の女性は現在妊娠しているかどうかに関わらず禁

煙することが望ましい。

引用文献

- [1] Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. : Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 30-7.
- [2] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR.: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005; 115: e290-6.
- [3] Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM.: Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*. 2006; 164: 317-25.
- [4] Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-67
- [5] McMillen IC, Rattanaray L, Duffield JA, Morrison JL, Maclaughlin SM, Gentili S, Muhlhausler BS.: The early origins of later obesity: pathways and mechanisms. *Adv Exp Med Biol*. 2009; 646: 71-81.
- [6] Iliadou AN, Koupil I, Villamor E, Altman D, Hultman C, Långström N, Cnattingius S. : Familial factors confound the association between maternal smoking during pregnancy and young adult offspring overweight. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1193-202.
- [7] Beyerlein A, Rückinger S, Toschke AM, Schaffrath Rosario A, von Kries R. : Is low birth weight in the causal pathway of the association between maternal smoking in pregnancy and higher BMI in the offspring? *Eur J Epidemiol* 2011. [Epub ahead of print]
- [8] Ino T, Shibuya T, Saito K, Ohtani T.: Effects of maternal smoking during pregnancy on body composition in offspring. *Pediatr Int* 2011 (in press).
- [9] Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z.: Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: multilevel analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Oct 5. [Epub ahead of print]
- [10] Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O.: Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr*. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
- [11] Toschke AM, Ehlin AG, von Kries R, Ek-bom A, Montgomery SM.: Maternal smoking during pregnancy and appetite control in offspring. *J Perinat Med*. 2003; 31(3): 251-6.
- [12] Ino T: Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int* 2010; 51: 94-0
- [13] Langley-Evans SC, McMullen S. : Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*. 2010; 19: 87-98.
- [14] de Oliveira E, Moura EG, Santos-Silva AP, Pinheiro CR, Lima NS, Nogueira-Neto JF, Nunes-Freitas AL, Abreu-Villaça Y, Passos MC, Lisboa PC. : Neonatal nicotine exposure causes insulin and leptin resistance and inhibits

hypothalamic leptin signaling in adult rat offspring. J Endocrinol. 2010;206:55-63.

[15] Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjønneland A, Overvad K, Poulsen HE.:Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. Carcinogenesis. 1992;13:2241-7.

[16] Collier AC, Dandge SD, Woodrow JE, Pritsos CA.: Differences in DNA-damage in non-smoking men and women exposed to environmental tobacco smoke (ETS). Toxicol Lett. 2005 Jul 28;158(1):10-9.

[17] Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI, Maltezos E. : Breastfeeding and diabetes. Curr Diabetes Rev. 2011;7:135-42.

[18] Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N.: Maternal obesity and infant outcomes. Early Hum Dev. 2010;86:715-22.

F.研究発表

統括報告書に一括記載した

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

図および表：

表 1：妊娠中喫煙と生下時体重・成長後の体格との関係

| | 喫煙あり | 喫煙なし | 危険率(p) |
|--------------------------|-----------|-----------|---------|
| 生下時体重(g) | 3024±430 | 3031±433 | N.S. |
| 在胎週数(週) | 39±2.3 | 39±1.9 | N.S. |
| 体重(kg) | 30.8±6.6 | 30.3±6.0 | N.S. |
| 身長(cm) | 133.2±6.0 | 133.6±5.8 | N.S. |
| BMI (kg/m ²) | 17.2±2.7 | 16.9±2.5 | 0.016 |
| 肥満度(%) | 2.7±14.3 | 0.4±14.0 | 0.003 |
| 尿中コチニン (ng/ml) | 14.9±31.9 | 3.5±7.3 | <0.0001 |

表 2：母親の妊娠中喫煙と児の 9-10 歳時の体格

| | 7~10 ヶ月 | 4~6 ヶ月 | 1~3 ヶ月 | 妊娠前 | 喫煙なし | 有意差 |
|-------------------------|---------|--------|--------|-------|-------|----------|
| BMI(kg/m ²) | 17.9 | 18.1 | 17.3 | 17 | 16.9 | p<0.001 |
| 肥満度(%) | 8.5 | 6.8 | 2.3 | 1.1 | 0.4 | p<0.0001 |
| 身長 (cm) | 131.8 | 135.3 | 133.9 | 133.1 | 133.7 | NS |
| 体重 (kg) | 31.5 | 33.5 | 31.1 | 30.3 | 30.4 | NS |
| 尿コチニン (ng/ml) | 23.7 | 18.6 | 11.6 | 13.2 | 3.5 | P<0.001 |

統計は分散分析を用い、数値は平均値のみを示す。

表 3 : 母親の妊娠中喫煙と生活習慣病検査項目との関係

| | 喫煙あり | 喫煙なし | 危険率(p) |
|-----------|-----------|-----------|--------|
| 男女(%)比 | 52.7/47.3 | 53.7/46.3 | N.S. |
| 年齢 (歳) | 9.2±0.4 | 9.2±0.5 | N.S. |
| 血圧 (mmHg) | | | |
| 収縮期 | 109±8.7 | 108±8.2 | N.S. |
| 拡張期 | 55±5 | 56±5 | N.S. |
| A S T | 25.7±5.4 | 25.7±5.4 | N.S. |
| A L T | 13.8±10.2 | 13.2±7.1 | N.S. |
| 白血球数 | 6662±1641 | 6543±1644 | N.S. |
| 赤血球数 | 464±28 | 460±29 | 0.018 |
| H b | 12.8±0.7 | 12.8±0.7 | N.S. |
| H t | 40±2.2 | 39±2.2 | N.S. |
| T C | 168±24 | 167±25 | |
| H D L | 62.8±12.7 | 62.9±12.7 | N.S. |
| L D L | 92±22.1 | 91.3±20.8 | N.S. |
| A I | 1.7±0.6 | 1.7±0.6 | N.S. |

表 4 : 母親の妊娠中喫煙と児の生活習慣交絡因子の関係

| | 妊娠中喫煙 (+) | 妊娠中喫煙 (-) | 有意差 | オッズ比 |
|-------------|-----------|-----------|---------|------|
| 朝食摂取 | 0.96 | 0.11 | N S | 9.08 |
| 家族との朝食 | 18.5 | 9.8 | p<0.001 | 20.9 |
| 間食 | 92.6 | 92.5 | N S | 0.88 |
| 外遊び時間≥2 時間 | 19.4 | 17.4 | N S | 1.14 |
| 夕食家族一緒 | 9.6 | 10.6 | N S | 0.9 |
| 夕食時テレビ視聴 | 78.5 | 67.6 | p<0.001 | 1.74 |
| 就寝前飲食 | 58.4 | 51.2 | p=0.015 | 1.34 |
| テレビ時間≥ 2 時間 | 68.8 | 60.5 | p=0.004 | 1.44 |
| 睡眠時間<8 時間 | 8.0 | 4.6 | p=0.008 | 1.86 |
| 食事内容 (肉中心) | 64.5 | 64.2 | N S | 1.02 |
| 野菜食心がけ | 10.4 | 10.9 | N S | 0.96 |
| 体重計保有 | 8.0 | 5.6 | N S | 1.47 |
| 豆腐・納豆摂取 | 19.0 | 15.0 | N S | 1.33 |
| 外食 | 17.3 | 14.0 | N S | 1.28 |
| スポーツ有無 | 41.4 | 33.8 | p=0.013 | 1.34 |
| 体を動かす | 10.7 | 12.4 | N S | 0.84 |
| クラブ活動 | 52.3 | 49.5 | N S | 1.13 |